

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

DISSERTATION

**Automatisierte Quantifizierung der Lipiodolverteilung zur
Vorhersage der therapeutischen Wirksamkeit der transarteriellen
Chemoembolisation bei Leberkrebs**

**Automated feature quantification of Lipiodol to predict
therapeutic efficacy of transarterial chemoembolization of liver
cancer**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Stark

aus Heidelberg

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Disclaimer.....	vi
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
1. Einleitung.....	5
1.1 Hintergrund.....	5
1.2 Transarterielle Chemoembolisation und Lipiodol.....	6
1.3 Veränderungen nach cTACE in der Bildgebung	7
1.4 Fragestellung.....	9
2. Methodik	10
2.1 Patient:innen- und Tumorselektion.....	10
2.2 TACE-Protokoll.....	10
2.3 CT/MRT-Untersuchung.....	11
2.4 Tumorsegmentierung und MRT-Analyse.....	11
2.5 CT-Analyse: Dichte der Lipiodolablagerungen.....	12
2.6 CT-Analyse: Lipiodolmuster.....	13
2.7 Statistische Analyse.....	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Patient:innen- und Tumormerkmale.....	16
3.2 Bildanalyse und Tumorcharakteristika.....	17
3.3 Baseline-Tumorenancement und Lipiodolablagerung.....	20
3.4 Lipiodolmuster und Reduktion des vitalen Tumorgewebes.....	21
3.5 Lipiodoldichten und Reduktion des vitalen Tumorgewebes.....	24
4. Diskussion.....	25
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	25
4.2 Interpretation der Ergebnisse.....	25
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	26
4.4 Stärken und Schwächen der Studie.....	30
4.5 Implikationen für zukünftige Praxis und Forschung.....	31

5. Schlussfolgerungen.....	33
Literaturverzeichnis.....	34
Eidesstattliche Versicherung.....	42
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	43
Publikation.....	45
Stark S, Wang C, Savic LJ, Letzen B, Schobert I, Miszczuk M, Murali N, Oestmann P, Gebauer B, Lin M, Duncan J, Schlachter T, Chapiro J. Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer. Scientific Reports. 2020 Oct 22; 10(1):18026.	
Lebenslauf.....	58
Publikationsliste.....	60
Danksagung.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale der Studienpopulation.....	16
Tabelle 2: Tumoransprechraten (qEASL).....	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lipiodoldichten auf einem Beispiel-24h-CT.....	18
Abbildung 2: Kategorisierung der Lipiodolmuster.....	19
Abbildung 3: Verlaufsbildgebung bei zwei Beispielpatient:innen.....	21

Abkürzungsverzeichnis

BCLC:	Barcelona Clinic Liver Cancer
CBCT:	Cone beam Computertomographie
CT:	Computertomographie
cTACE:	Konventionelle transarterielle Chemoembolisation
EASL:	European Association for the Study of the Liver
ETV:	Enhancing (Kontrastmittel-aufnehmendes) Tumolvolumen
HCC:	Hepatozelluläres Karzinom
ICC:	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
KW:	Kruskal–Wallis Test
LI-RADS:	Liver Imaging Reporting and Data System
mRECIST:	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT:	Magnetresonanztomographie
MWU:	Mann–Whitney-U-Test
qEASL:	Quantitative European Association for the Study of the Liver
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD:	Standardabweichung
TACE:	Transarterielle Chemoembolisation
VOI:	Volume of interest
WHO:	World Health Organization
WSR:	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Disclaimer

Da es sich bei dieser Arbeit um eine publikationsbasierte Promotion handelt, sind Ähnlichkeiten zwischen den Abstracts sowie dem Manteltext und der zu Grunde liegenden Publikation nicht auszuschließen. Daher weise ich hiermit explizit darauf hin, dass die nachfolgenden Abstracts und der Manteltext auf Basis der Publikation „Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer“ [1] verfasst wurde. Aus der Veröffentlichung genutzte Abbildungen sind entsprechend gekennzeichnet.

Zusammenfassung

Ziel: Die konventionelle transarterielle Chemoembolisation (cTACE) ist eine leitliniengerechte, lokoregionäre Therapieoption bei Leberkrebs, die den röntgendichten, mikroembolischen Wirkstoffträger Lipiodol nutzt. Diese Studie zeigt automatisierte, quantitative und musterbasierte Bildanalysetechniken, um Lipiodol als radiologischen Biomarker für die therapeutische Effektivität der cTACE auf 24h-post-cTACE Computertomographie (CT)-Bildern zu nutzen.

Methodik: In einer retrospektiven Analyse prospektiv gesammelter Daten (NCT01877187, NCT02753881) wurden 65 therapie-naive Leberläsionen von 42 Patienten mit hepatozellulären Karzinomen, intrahepatischen Cholangiokarzinomen, Metastasen des Aderhautmelanoms und neuroendokriner Tumore analysiert, die 2012-2018 mit cTACE behandelt wurden. Mithilfe von Hounsfield Unit (HU)-Schwellenwerten wurden Präsenz und Dichte von Lipiodol auf CT-Bildern 24h nach cTACE beurteilt. In einer volumetrischen Tumormaske wurden verschiedene Lipiodolmuster anhand der Merkmale Homogenität, Spärlichkeit, Ablagerung im Randbereich und in der Peripherie detektiert und evaluiert. Die Lipiodolverteilung wurde nach 3D-Bildregistrierung mit Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildern vor (Baseline) und einen Monat nach (Follow-up) cTACE mit dem Kontrastmittel-aufnehmenden (enhancing) Tumolvolumen (ETV) korreliert. Hierfür wurden der Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test, Wilcoxon-Vorzeichenrangtest, die Spearman-Rangkorrelation und lineare Regression verwendet. Ein p-Wert $<0,05$ galt als statistisch signifikant.

Ergebnis: Auf den CT-Bildern wurden 87 HU, 155 HU und 241 HU als Schwellenwerte identifiziert, um Areale mit niedriger, mittlerer und hoher Lipiodoldichte zu unterscheiden. Das ETV auf den Baseline-MRT-Bildern korrelierte signifikant mit der Lipiodoldeposition auf der 24h-CT ($p<0,0001$). Zudem wiesen Tumorareale mit Lipiodol auf der Follow-up-MRT ein geringeres ETV im Sinne einer stärkeren Devaskularisation auf als Areale ohne Lipiodoldeposition ($p=0,0475$). In Arealen mit Lipiodol niedriger, mittlerer und hoher Dichte lag im Vergleich zu Gebieten ohne Lipiodol eine Reduktion des ETVs um jeweils $-0,87\% \pm 15,98$ ($p=0,3393$), $-9,32\% \pm 22,20$ ($p=0,0066$) und $-17,91\% \pm 23,42$ ($p=0,0003$) vor. Läsionen mit homogener ($p=0,0006$) und nicht-spärlicher Deposition ($p<0,0001$), Randdeposition in Tumoren mit spärlicher Ablagerung ($p=0,045$) und Tumore mit peripherer Lipiodoldeposition ($p<0,0001$) zeigten in der Follow-up-Bildgebung eine stärkere Devaskularisation, die als verbessertes radiologisches Tumoransprechen zu werten ist.

Fazit: Diese Studie zeigt eine automatisierte, volumetrische, schwellenwertbasierte Bildanalysetechnik, um verschiedene Dichten und Verteilungsmuster von Lipiodol auf der CT 24h nach cTACE zu analysieren. Die starke Korrelation der Lipiodolverteilung mit der Devaskularisation bestätigt den prognostischen Wert von Lipiodol als frühen radiologischen Marker für das Tumorsprechen von Leberkrebspatienten nach cTACE.

Abstract

Purpose: The guideline-approved conventional transarterial chemoembolization (cTACE) is a locoregional therapy form for patients with liver cancer that uses the radiopaque, microembolic drug-carrier Lipiodol. This study shows automated image analysis techniques that identify and characterize different densities and patterns of Lipiodol deposition on 24h post-cTACE computed tomography (CT) to use Lipiodol as imaging biomarker for therapeutic efficacy of cTACE.

Methods: This was a retrospective analysis of prospective clinical trial data (NCT01877187, NCT02753881) that analyzed 65 treatment naive lesions of 42 patients with hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma and metastases from ocular melanoma and neuroendocrine tumors, treated with cTACE from 2012-2018. Using Hounsfield Unit (HU) cut-off values, the presence and density of Lipiodol deposition on 24h CT scans was characterized. Different Lipiodol deposition patterns within a volumetric tumor mask were identified according to the features homogeneity, sparsity, rim deposition and peripheral deposition of Lipiodol. After 3D image registration the Lipiodol deposition was correlated with the enhancing tumor volume (ETV), which is taking up contrast agent, on preprocedural (baseline) and one month follow-up magnetic resonance imaging (MRI), using Wilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test, Spearman's rank correlation, and linear regression. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Result: Cut-off values of 87 HU, 155 HU, and 241 HU separated areas of low, mid, and high density Lipiodol on 24h CT. ETV on baseline MRI was significantly correlated with Lipiodol deposition on 24h CT ($p < 0.0001$). Tumor regions where Lipiodol was present tended to devascularize more on follow-up MRI than areas without Lipiodol ($p = 0.0475$). Accordingly, ETV decrease in tumor areas with low, mid and high density Lipiodol compared to areas without Lipiodol was $-0.87\% \pm -15.98$ ($p = 0.3393$), $-9.32\% \pm -22.20$ ($p = 0.0066$) and $-17.91\% \pm -23.42$ (mean \pm standard deviation, $p = 0.0003$), respectively. Additionally, lesions showing homogeneous deposition ($p = 0.0006$), non-sparse deposition ($p < 0.0001$), rim deposition within sparse tumors ($p = 0.045$), and peripheral deposition ($p < 0.0001$) showed increased tumor devascularization on follow-up MRI, indicating improved tumor response.

Conclusion: This study shows that an automated, volumetric, threshold-based image analysis of different densities and patterns of Lipiodol deposition on 24h CT is feasible. The correlation with

tumor response on follow-up imaging supports the prognostic value of Lipiodol as imaging biomarker for liver cancer patients who are treated with cTACE.

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Trotz verbesserter Diagnose- und Therapiemöglichkeiten gelten primäre und sekundäre Lebermalignome weiterhin als siebthäufigste Tumorentität sowie dritthäufigste Krebstodesursache weltweit [2–5]. Das häufigste primär hepatische Malignom ist hierbei das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das von den Leberzellen ausgeht. Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCCs ist die Leberzirrhose, die bei 90 % der HCC Patienten vorliegt [6]. Ursächlich sind beispielsweise eine Infektion mit Hepatitis B oder C, die alkoholische (ASH) oder nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH), die Hämochromatose oder eine Exposition mit Aflatoxinen. Häufig zeigen die Patient:innen erst in fortgeschrittenen Stadien Symptome, wie Oberbauchbeschwerden (z. B. durch Leberkapseldehnung), Gewichtsverlust, Ikterus, Aszites und klassische Leberhautzeichen (z.B. Spider naevi, Teleangiectasien, Weißnägel, Bauchglatze, Gynäkomastie, etc.), sodass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung viele Patient:innen bereits multilokuläres Wachstum, eine Pfortaderthrombose oder Gefäßinfiltrationen aufweisen [7].

Die Behandlung des HCCs stellt dementsprechend weiterhin eine onkologische Herausforderung dar. Sie orientiert sich in der Regel an der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation und basiert auf den vier Säulen der Tumorthherapie: Chirurgie, Onkologie, Strahlentherapie und interventionelle Onkologie [8,9]. Die Einteilung der BCLC-Stadien erfolgt anhand verschiedener Kriterien. Hierzu gehören die Tumorausbreitung, eine potentielle Gefäßinvasion, eine extrahepatische Ausbreitung, die Leberfunktion sowie ein Performance Score, der die Belastbarkeit der Patient:innen im Alltag beschreibt. Die Stadien reichen von BCLC 0 (Very Early Stage) bis BCLC D (End Stage). Patient:innen im Very Early Stage (BCLC 0) mit einer Tumorgroße ≤ 2 cm, fehlender Gefäßinvasion und Fernmetastasierung sowie erhaltener Leberfunktion können einer Lebertransplantation, entsprechend der Milan-Kriterien (ein Tumor < 5 cm oder maximal drei Tumore je < 3 cm, keine extrahepatische Manifestation, keine Gefäßinvasion), zugeführt werden [10]. Falls dies nicht möglich sein sollte, stellt die Resektion oder alternativ auch ein Ablationsverfahren die Therapie der Wahl dar. Zwischen beiden Behandlungsmöglichkeiten konnte hierbei kein Mortalitätsunterschied festgestellt werden [11,12]. Im Early Stage (BCLC A) befinden sich Patient:innen mit einem solitären HCC jeglicher Größe oder bis zu drei Tumoren < 3 cm. Auch bei diesen Patient:innen muss die Leberfunktion erhalten sein und es dürfen weder eine Gefäßinvasion noch Fernmetastasen vorliegen, um kurative Therapieoptionen wie Ablation, Resektion oder Lebertransplantation durchführen zu können. In Abhängigkeit von der Tumorlast und -lokalisation ist hier eine individuelle Therapiestrategie im Expertenteam festzulegen. Bei

Patient:innen im Intermediate Stage (BCLC B) zeigt sich eine große Varianz der Tumorlast. Je nach Ausdehnung des Befalls und der Leberfunktion kommt vor allem die transarterielle Chemoembolisation (TACE) zum Einsatz. Bei diffusem Befall wird hingegen eine systemische Therapie mit Proteinkinaseinhibitoren oder monoklonalen Antikörpern empfohlen. Patient:innen im Stadium BCLC B können nur noch im Ausnahmefall einer Lebertransplantation zugeführt werden. Dem Advanced Stage (BCLC C) werden Patient:innen zugeordnet, die bereits eine Gefäßinvasion oder Fernmetastasen aufweisen, aber im Alltag weiterhin belastbar sind (Performance Score ≤ 2) und über eine erhaltene Leberfunktion verfügen. In diesem Stadium werden systemische Therapien empfohlen. Als erste Wahl gilt aktuell die Kombination der monoklonalen Antikörper Atezolizumab (PD-L1 Checkpointinhibitor) und Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) [13]. Patient:innen im End Stage (BCLC D) weisen eine stark eingeschränkte Leberfunktion sowie einen reduzierten Allgemeinzustand mit einem Performance Score > 2 auf, weshalb sie symptomatisch behandelt und einer palliativen Versorgung zugeführt werden sollten [8].

1.2 Transarterielle Chemoembolisation und Lipiodol

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein lokoregionäres, kathetergestütztes, intraarterielles Therapieverfahren bei Lebermalignomen. Es wurde in den letzten Jahrzehnten in vielen randomisierten, kontrollierten Studien erprobt und kann, neben der Therapie des HCCs im Stadium BCLC B, auch als Bridge to Transplant genutzt werden [8,9,14–20]. Bei der Behandlung des inoperablen intrahepatischen Cholangiokarzinoms (ICC) stellt die TACE ebenfalls eine etablierte Therapieoption dar [9,21]. Des Weiteren wird sie bei Patient:innen mit Metastasen verschiedener Primärtumore durchgeführt, da gezeigt wurde, dass TACE auch hier das Überleben im Rahmen einer Salvage-Therapie verbessert [14,22,23].

Das Prinzip der TACE basiert auf der dualen Blutversorgung der Leber. Normalerweise erhält das gesunde Leberparenchym 75 - 80 % seines Blutes aus der Vena portae, wohingegen die Arteria hepatica nur mit etwa 20 - 25 % zur Blutversorgung beiträgt. HCCs werden jedoch, im Gegensatz zum gesunden Leberparenchym, vornehmlich über die Arteria hepatica versorgt [24,25]. Zudem sind HCCs, aber z.B. auch Metastasen neuroendokriner Tumore, meist hypervaskularisiert und weisen ein dichtes Gefäßnetz auf [26]. Bei der ältesten und weiterhin am weitesten verbreiteten Form der TACE, der konventionellen transarteriellen Chemoembolisation (cTACE), wird die komplexe mikrovaskuläre Architektur dieser hepatischen Malignome genutzt, indem das ölhaltige Kontrastmittel Lipiodol mit verschiedenen Chemotherapeutika emulgiert und im Rahmen einer

angiologischen Untersuchung in die tumorversorgenden Gefäße der Arteria hepatica injiziert wird. Hierdurch gelangt das Chemotherapeutikum direkt an den Zielort, während das gesunde umgebende Leberparenchym geschont werden kann. Zudem können deutlich höhere Chemotherapiedosen als bei einer systemischen Therapie verabreicht werden. Das Lipiodol nimmt hierbei eine entscheidende Rolle ein. Einerseits fungiert es als Wirkstoffträger und andererseits verfügt es auch selbst über transiente mikroembolische Effekte, die in Kombination mit den anschließend verabreichten Embolisationspartikeln (z.B. Embospheres) eine synergistische hypoxieinduzierende Wirkung haben können [27]. Dies führt, neben einem Stopp der Blutversorgung des Tumors durch Embolisation der zuführenden Arterie und der Sinusoide, auch zu einer Verlängerung der Kontaktzeit der Chemotherapeutika mit den Tumorzellen. Die cTACE kombiniert demnach eine ischämische Tumornekrose mit den Effekten der Chemotherapie.

1.3 Veränderungen nach cTACE in der Bildgebung

Die Diagnostik bei einer Raumforderung in der Leber orientiert sich an der European Association for the Study of the Liver (EASL)-Leitlinie und den sogenannten Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)-Kriterien, die von LI-RADS 1 (definitiv benigne) bis LI-RADS 5 (definitiv HCC) reichen [6,28]. Die Diagnose eines HCC wird heutzutage mithilfe spezieller Bildgebungskriterien gestellt [9]. Hierfür werden anatomische und kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen (Gadolinium-basiert) mit arterieller, venöser und Spätphase (20 Sekunden, 70 Sekunden und drei Minuten nach Kontrastmittelgabe) angefertigt. Das HCC zeigt in der Bildgebung ein typisches Kontrastmittelverhalten. Hierzu zählen eine arterielle Kontrastmittelanreicherung (arterielles Enhancement), eine Kontrastmittelauswaschung (Washout) in der venösen und Spätphase (teilweise mit Kontrastumkehr), das Vorhandensein einer Kapsel, die Läsionsgröße und die Geschwindigkeit des Wachstums [29]. Dieses HCC-typische Verhalten ist bei vorhandener Leberzirrhose beweisend für ein HCC [28].

Die Bildgebung wird neben der Diagnostik ebenfalls genutzt, um den Behandlungserfolg nach einer Therapie zu messen. In der Regel wird einige Wochen nach TACE eine Follow-up-MRT angefertigt. Zur Quantifizierung des radiologischen Tumoransprechens von Lebermalignomen auf postprozeduraler Schnittbildgebung gibt es verschiedene Ansätze. Neben Verfahren, bei denen die reine Veränderung der Tumorgröße unidimensional (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) oder bidimensional (World Health Organization, WHO) gemessen wird, ohne eine vorliegende Nekrose zu berücksichtigen, existieren auch Ansätze, die auf dem

Kontrastmittelverhalten von HCCs und anderen hypervaskularisierten Tumoren sowie dem Wirkmechanismus der TACE beruhen und die Reduktion an enhancendem Tumorgewebe im Sinne einer Devaskularisation und Tumornekrose einbeziehen [30]. Hierzu zählen die unidimensionalen Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST), der bidimensionale European Association for the Study of the Liver (EASL)-Ansatz sowie der volumetrische quantitative European Association for the Study of the Liver (qEASL)-Ansatz, bei dem zusätzlich berücksichtigt wird, dass sich Tumore nach transarterieller Chemoembolisation heterogen, asymmetrisch und somit dreidimensional verändern [31]. Es wurde gezeigt, dass die quantitative, volumetrische Evaluation von Tumornekrose und -enhancement von HCCs nach TACE eine starke Korrelation mit einer histopathologisch nachgewiesenen Nekrose aufweist und daher prädiktiv für das Tumoransprechen ist [32,33].

Allerdings treten diese Veränderungen erst verzögert auf. Um den Therapieerfolg kurz nach der Intervention abschätzen zu können, wird an vielen Institutionen 24 h nach dem Eingriff eine Computertomographie (CT) des Abdomens zur Beurteilung der Lipiodolverteilung angefertigt. Dies ist möglich, da Lipiodol aufgrund seines hohen Jodgehalts röntgendicht ist und daher auf Röntgen- und CT-Bildern sichtbar gemacht werden kann [27]. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die hier dargestellten Lipiodolablagerungen stark mit dem späteren radiologischen Tumoransprechen und auch mit einer histopathologisch nachgewiesenen Nekrose korrelieren [34–37]. Der Zusammenhang zwischen der postprozeduralen Lipiodolablagerung und der konsekutiven Devaskularisation auf den Follow-up-MRT-Bildern führt dazu, dass durch die Analyse der Lipiodoldeposition, neben einer Visualisierung der verabreichten Medikamente, bereits peri- oder postinterventionell eine Vorhersage über das Tumoransprechen getroffen werden kann. In bisherigen Studien wurde allerdings nur die absolute Bedeckung der Tumore (komplette oder inkomplette Lipiodolbedeckung) untersucht [38,39].

Zwischen den unterschiedlichen Dichten oder Ablagerungsmustern des Lipiodols wurde bis dato jedoch noch nicht differenziert, sodass deren potenzieller Einfluss auf das Tumoransprechen unbekannt ist. Die spezielle duale Blutversorgung von HCCs und weiteren Lebermalignomen (z.B. Metastasen neuroendokriner Tumore) impliziert, dass sowohl die absolute Lipiodolablagerung als auch deren Lage das Tumoransprechen beeinflussen kann. So kann zum Beispiel eine Lipiodolablagerung im Randsaum des Tumors die Tumordevaskularisierung begünstigen, wenn diese die Embolisation von Shunts zwischen der A. hepatica und der Pfortader am Tumorrand widerspiegelt und somit die Blutversorgung des Tumors global beeinträchtigt [27,40–42]. Dementsprechend haben verschiedene Lipiodolablagerungsmuster das Potential, als

Surrogatmarker für die Devaskularisation und folglich das Tumoransprechen nach cTACE zu fungieren, indem sie unterschiedliche Grade der Embolisation repräsentieren [27].

Bis dato wurden die Lipiodolablagerungen durch manuelle Segmentierung oder halbautomatische Techniken quantifiziert. Diese weisen jedoch eine hohe Interobserver-Variabilität auf und sind daher anfällig für Verzerrungen [34,36]. Zudem sind sie empfindlich für Fehlinterpretationen, da die große Heterogenität der Lipiodolablagerungen und die unterschiedlichen Dichten des Lipiodols nicht berücksichtigt werden. Daneben erfordern diese Techniken einen hohen zeitlichen und personellen Aufwand, was eine standardisierte klinische Implementation erschwert. Aufgrund dieser Limitationen hat die künstliche Intelligenz (KI) bei der Bildanalyse in den letzten Jahren immer mehr an Aufmerksamkeit gewonnen. Durch KI ist es möglich, komplexe Probleme mithilfe von Datensätzen zu lösen und hierbei große Datenmenge zu verarbeiten, wodurch die Effizienz von Arbeitsabläufen erhöht wird. KI ist ein Überbegriff für mehrere Techniken, die unter anderem Machine Learning und Deep Learning beinhalten. Beim Machine Learning werden bestimmte Bildcharakteristika manuell festgelegt, die der Machine-Learning-Algorithmus klassifiziert und hieraus anschließend einen Output generiert, der z.B. im Rahmen eines Decision Trees genutzt werden kann. Beim Deep Learning hingegen lernt ein neuronales Netz anhand von Trainingsdaten selbstständig die besten Kriterien für eine Klassifizierung zu ermitteln [43]. Neben einer effektiven Verarbeitung großer Datenmengen verfügen beide Techniken über das Potential als Decision Support Tool im klinischen Alltag genutzt zu werden [44].

1.4 Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen mehrere Ziele erreicht werden. So soll zum einen gezeigt werden, dass eine automatisierte, quantitative und qualitative, musterbasierte Charakterisierung von Lipiodolablagerungen nach transarterieller Chemoembolisation auf postprozeduralen CT-Bildern möglich ist. Zudem soll nachgewiesen werden, dass anhand der identifizierten quantitativen (Dichte der Lipiodolablagerung) und qualitativen (Lipiodolmuster) Charakterisierungen eine Aussage bezüglich des radiologischen Tumoransprechens getroffen werden kann. Diese soll dazu dienen, Lipiodol als frühen radiologischen Biomarker für die Tumordevaskularisation nach cTACE bei Leberkrebspatient:innen zu etablieren.

2. Methodik

2.1 Patient:innen- und Tumorselektion

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 42 Patient:innen mit primären und sekundären Lebermalignomen, die im Rahmen von zwei prospektiven klinischen Studien (NCT01877187, NCT02753881) zwischen 2012 und 2018 mittels cTACE therapiert worden sind, durch ein multidisziplinäres Team für eine sekundäre, retrospektive Datenanalyse eingeschlossen. Die Studie wurde unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki für Ethische Grundsätze für die Medizinische Forschung am Menschen durchgeführt und ist vom Yale Institutional Review Board (Yale Human Research Protection Program) genehmigt worden. Einschlusskriterien waren das Vorhandensein eines HCCs (radiologisch anhand der LI-RADS-Kriterien diagnostiziert), anderer solider Lebertumore, wie z. B. ICC, oder einer leberdominanten metastatischen Erkrankung, Alter ≥ 18 Jahre, Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 - 2 sowie Child Pugh Klasse A oder B. Die Hauptausschlusskriterien waren jegliche Kontraindikation gegen die Chemotherapeutika Doxorubicin oder Mytomycin C, eine schwere kardiale oder systemische Erkrankung, eine bekannte Allergie gegen Lipiodol oder jodiertes Kontrastmittel, eine Portalvenenthrombose sowie eine aktuelle Schwangerschaft oder Stillzeit. Zudem wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die vor und nach cTACE eine MRT mit Kontrastmittel sowie 24h nach der cTACE eine native CT des Abdomens, nach standardisierten Protokollen, erhalten hatten. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Baseline (BL)-MRT und der 24h-CT betrug $16,0 \pm 14,8$ Tage [1-52 Tage] (Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), [Spannweite]) und das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der 24h-CT und der Follow-up (F/U)-MRT lag bei $29,2 \pm 6,0$ Tage [20-47 Tage].

Bei allen Patient:innen wurden bis zu fünf, mittels cTACE behandelte, Läsionen analysiert. Atypisch erscheinende Läsionen (z. B. HCCs, die nicht die LI-RADS Kriterien erfüllten), Non-Target-Läsionen sowie zuvor behandelte Läsionen wurden ausgeschlossen. Es wurden nur Läsionen mit Durchmesser ≥ 1 cm analysiert. Die endgültige Studienkohorte umfasste 42 Patient:innen mit 65 Läsionen.

2.2 TACE-Protokoll

Die cTACE wurde nach Protokollen durchgeführt, die vom Yale Institutional Review Board genehmigt worden sind. In mehreren angiografischen Schritten wurde zunächst die Blutversorgung des jeweiligen Tumors identifiziert. Die Patient:innen erhielten entweder eine

selektive oder eine lobäre TACE. Es wurden 10 ml Lipiodol mit 50 mg Doxorubicin und 10 mg Mitomycin C emulgiert. Mithilfe eines Dreiwegehahns erfolgte eine gründliche Durchmischung, um eine homogene Emulsion mit hoher Stabilität zu erhalten [45]. Anzumerken ist, dass in den meisten Fällen, insbesondere bei hypervaskularisierten Tumoren, der Anteil von Lipiodol zur Chemotherapie ein wenig größer als 1 : 1 gewählt wurde, um eine Wasser-in-Öl-Emulsion zu erzeugen. So wurde mit einem Verhältnis von 1,5 : 1 begonnen und dieses anschließend in Abhängigkeit vom arteriellen Flow angepasst. Die genaue Menge des Chemotherapeutikums wurde individuell titriert. Danach wurde etwa eine Ampulle Embospheres (100 - 300 µm, Merit Medical) verabreicht, um eine zusätzliche Embolisation zu erreichen. Den technischen Endpunkt der Untersuchung bildete die Verabreichung der gesamten Chemotherapiedosis, wohingegen die Reduktion des arteriellen Flusses den angiografischen Endpunkt darstellte. Alle Eingriffe wurden von Fachärzt:innen der Radiologie durchgeführt, die zwischen sieben und 20 Jahre Erfahrung aufwiesen.

2.3 CT/MRT-Untersuchung

Die MRT-Untersuchungen erfolgten mit einem 1,5 oder 3-T-Scanner (Magnetom Avanto oder Skyra, Siemens Medical Solutions). Es wurden anatomische und kontrastmittelverstärkte Aufnahmen (Gadolinium-basiert) mit arterieller, venöser und Spätphase (20 Sekunden, 70 Sekunden und drei Minuten nach Kontrastmittelgabe) angefertigt. Zusätzlich erhielten alle Patient:innen eine native CT des Abdomens 24 h nach dem Eingriff, um die Lipiodolverteilung zu visualisieren.

2.4 Tumorsegmentierung und MRT-Analyse

Für die Analyse war die Segmentierung der Tumore notwendig. Hierfür wurde eine semi-automatische Software (IntelliSpace Portal Version 8, Philips ICAP) verwendet. Die Zielläsionen wurden zu allen Zeitpunkten (Baseline-MRT, Follow-up-MRT und 24h-CT) in 3D segmentiert. Anschließend wurden die so erhaltenen Segmentierungsmasken genutzt, um die Baseline-MRT, die 24h-CT und die Follow-up-MRT gemeinsam zu registrieren. Hierfür wurde der Diffeomorphic Demons Registration Algorithmus des Insight Segmentation und Registration Toolkit (The Insight Software Consortium) verwendet [46]. Dieser findet eine besonders präzise Registrierung der Punkte auf der binären Segmentierungsmaske, um eine Transformationsmatrix zu erstellen, die auf den originalen Bildern angewandt werden kann. Diese merkmalsbasierte, elastische Technik

nutzt die Minimierung eines Energiefunktionals sowie einen Term zur Anpassung der Intensität und einen Regularisierungsterm, der auch als Strafterm bezeichnet wird (um große Deformationen zu berücksichtigen) [47]. Die Bildtransformation wurde von den Tumorsegmentierungsmasken und nicht von den Originalbildern abgeleitet, denn diese begünstigen die Überlappung von Voxeln mit hoher Intensität und würden eine Registrierung von Enhancement in der MRT und den Lipiodolablagerungen in der CT fördern.

Zudem wurde auf der Baseline- und Follow-up-MRT ein 1 cm^3 großes Referenzvolumen in das gesunde Leberparenchym des ipsilateralen Leberlappens der dominanten Läsion gesetzt. Die durchschnittliche Signalintensität des Referenzvolumens wurde als Schwellenwert benutzt, um Regionen von nicht enhancendem, mutmaßlich nekrotischem Gewebe, von enhancendem, mutmaßlich vitalem Gewebe, zu unterscheiden. Diejenigen Voxel, deren Enhancement ≥ 2 Standardabweichungen des Referenzvolumens betrug (quantitative European Association for the Study of the Liver (qEASL)-Ansatz, IntelliSpace Portal V8, Philips ICAP) wurden in der MRT als vitaler Tumor definiert [32,33]. Die globale Reduktion von vitalem Tumorgewebe wurde als die prozentuale Reduktion des Volumens an vitalem Tumorgewebe zwischen Baseline- und Follow-up-MRT definiert. Die einzelnen Läsionen wurden mithilfe des obengenannten qEASL-Ansatzes hinsichtlich des radiologischen Tumoransprechens beurteilt, da gezeigt werden konnte, dass volumetrische, Enhancement-basierte Analysen des Tumoransprechens eine verbesserte prognostische Aussagekraft besitzen [32,48–50]. Demnach wurden diejenigen Läsionen als Therapieresponder klassifiziert, die eine Reduktion des enhancenden Tumorgewebes von mindestens 65 % aufwiesen. Die prozentuale Reduktion wurde als Anteil der Voxel, die sich von präprozeduralem Hyperenhancement zu nicht enhancendem Gewebe veränderten, als Anteil aller hyperenhancenden Voxel in der Baseline-MRT berechnet.

2.5 CT-Analyse: Dichte der Lipiodolablagerungen

Auf den 24h-CT-Bildern wurde jeder Tumor mithilfe eines HU-Schwellenwerts in Regionen mit und ohne Lipiodolablagerung eingeteilt. Die Lipiodolverteilung einer Läsionsregion wurde als prozentualer Anteil jener Region quantifiziert, der Lipiodol jeglicher Dichte zeigen konnte. Zusätzlich wurden die Regionen, die Lipiodolablagerungen aufwiesen, in Bereiche unterschiedlicher Dichte separiert. Hierfür wurden drei Intensitätsschwellenwerte benötigt. Der erste Schwellenwert diente dazu, die Regionen ohne Lipiodol von jenen mit niedriger Lipiodoldichte zu unterscheiden. Mithilfe des zweiten Schwellenwertes wurden die Regionen mit niedriger von jenen mit mittlerer Lipiodoldichte abgegrenzt. Der dritte Schwellenwert wurde

verwendet, um die Regionen mit mittlerer von jenen mit hoher Lipiodoldichte zu separieren. Der erste Schwellenwert wurde anhand der Regionen in der 24h-CT ermittelt, in denen kein Lipiodol abgelagert war, und als 99. Perzentile der Voxelintensitäten dieser Regionen festgelegt. Für die weiteren Schwellenwerte wurde zunächst jeder Tumor in Regionen mit geringer und hoher Intensität eingeteilt. Hierfür wurden zwei verschiedene Techniken zur Schwellenwertbestimmung genutzt. Davon basierte eine auf Cross Entropy und die andere auf Varianz, deren Mittelwert am Ende benutzt wurde [51]. Bei diesem Ansatz wird die geringe Verteilungsbreite der HU-Werte der Lipiodolablagerung in den meisten Tumoren berücksichtigt. Der überwiegende Anteil der Tumore weist nämlich lediglich zwei klar abgrenzbare Dichten von Lipiodol auf, sodass nur ein Schwellenwert generiert werden könnte. Die 33. Perzentile der auf diese Weise bestimmten Schwellenwerte aller Tumore wurde anschließend genutzt, um den zweiten Cut-off-Wert zwischen niedriger und mittlerer Lipiodoldichte zu generieren. Die 67. Perzentile wurde verwendet, um Regionen mit mittlerer von jenen mit hoher Lipiodoldichte abzugrenzen. Die Perzentilenwerte wurden so ausgewählt, dass mindestens einer von ihnen, in den meisten Tumoren, eine Trennung zwischen verschiedenen Dichteregionen ermöglicht. Der Vorteil dieser Technik besteht darin, dass sie weder durch die Läsionsgröße noch durch Ausreißer mit sehr hoher Lipiodoldichte verzerrt wird. Aufgrund möglicher Ungenauigkeiten bei der Segmentierung und Registrierung wurden die Subregionen nur dann analysiert, wenn sie mindestens 50 Voxel enthielten.

2.6 CT-Analyse: Lipiodolmuster

Die Lipiodolablagerung jeder Läsion in der 24h-CT wurde anhand von drei Bildcharakteristika beschrieben. Dazu zählten die homogene und spärliche Deposition sowie eine ringförmige Ablagerung im Randbereich der Läsion (siehe Abbildung 2).

Eine homogene Lipiodolablagerung wurde als eine Bedeckung von ≥ 85 % des Tumorumfanges mit Lipiodol mittlerer oder hoher Dichte definiert. Optisch stellen sich diese Läsionen als besonders hyperdense Tumore dar, die hauptsächlich oder vollständig mit Lipiodol ausgefüllt sind.

Bei einer spärlichen Lipiodoldeposition lag eine Bedeckung von ≤ 20 % des Tumorumfanges mit Lipiodol mittlerer Dichte und ≤ 10 % des Tumorumfanges mit Lipiodol hoher Dichte vor. Diese Läsionen zeigen sich im Gegensatz zu den homogenen Läsionen eher als iso- bis hypodens und ungefüllt. Tumore, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden als nicht-spärliche Läsionen bezeichnet.

Tumore mit dichterem Lipiodol im äußeren Anteil des Tumors wurden als Läsionen mit ringförmigem Ablagerungsmuster bezeichnet. Um den Rand des Tumors zu isolieren, wurden mehrere Bildbearbeitungsprozesse an der Tumorsegmentierungsmaske durchgeführt. Zunächst wurde das Volumen des Tumors bestimmt und der Radius einer Kugel mit identischem Volumen berechnet. Anschließend wurde die sogenannte Morphological Erosion angewandt, wodurch diejenigen Voxel der Segmentierungsmaske entfernt werden, die eine gewisse Distanz zur Oberfläche des Tumors aufweisen. Dieser Abstand wurde auf 15 % des zuvor bestimmten Radius festgelegt. Hierdurch entstand eine Maske, die als Kern des Tumors bezeichnet wurde. Durch Subtraktion der originalen Segmentierungsmaske des Tumors von der Maske des Kerns entstand eine neue Maske, die nur den Randbereich des Tumors enthielt. Anschließend wurde ein Basisintensitätswert von 87 HU (Schwellenwert für niedrige Lipiodoldichte) zuzüglich der durchschnittlichen Dichte des Tumorkernstücks festgelegt. Die Lipiodolablagerung im Randbereich des Tumors wurde als durchschnittliche Intensität definiert, um die die Voxel im Randbereich den Basisintensitätswert überschreiten. Voxel, die diesen Wert nicht überstiegen, trugen mit 0 HU zum Durchschnitt bei. Der Cut-off-Wert zur Einordnung eines Tumors in die Randablagerungskategorie lag 17 HU oberhalb des Basisintensitätswerts.

Zusätzlich zur Klassifizierung der Lipiodolablagerung innerhalb des Tumors wurde die periphere Lipiodolablagerung als prozentualer Anteil der Tumoroberfläche, die von Lipiodol jeglicher Dichte bedeckt ist, bestimmt. Um die Peripherie eines Tumors zu isolieren, wurden erneut mehrere Bildbearbeitungsprozesse der Tumorsegmentierungsmaske durchgeführt. So wurde die sogenannte ‚Morphologische Dilation‘ angewandt, die alle Voxel mit maximal 3,5 mm Abstand zur Tumoroberfläche zur Maske hinzufügt. Dieser Abstand wurde gewählt, da er zum einen groß genug ist, um eine Übergewichtung von Bildrauschen und kleinen Ungenauigkeiten in der Segmentierungsmaske zu vermeiden. Zum anderen ist er aber auch klein genug, um vor allem das durch die Tumorgefäße in die Peripherie drainierte Lipiodol zu identifizieren und nicht fälschlicherweise jenes Lipiodol, das off-target im gesunden Leberparenchym abgelagert worden ist. Die originale Tumorsegmentierungsmaske wurde anschließend von der dilatierten Maske subtrahiert. Hierdurch entstand eine neue Maske, die ausschließlich der Peripherie des Tumors entsprach. Die periphere Ablagerung wurde als der Anteil der Voxel quantifiziert, der den Grenzwert von 87 HU (niedriger Lipiodoldichte-Schwellenwert) übersteigt. Die Kriterien für die verschiedenen Lipiodolablagerungsmuster wurden empirisch bestimmt.

2.7 Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen erfolgten mithilfe von GraphPad Prism 7.0, wobei ein p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant gewertet wurde. Die globale Lipiodolablagerung wurde mit verschiedenen Untergruppen korreliert. Für zwei zu vergleichende Subgruppen wurde der Mann-Whitney-U (MWU)-Test verwendet und für drei Subgruppen der Kruskal-Wallis (KW)-Test. Im Einzelnen wurde die globale Lipiodolablagerung mit den verschiedenen Tumorentitäten (HCC, ICC, Metastasen), den verschiedenen Wachstumsmustern (nodulär oder diffus) und der TACE-Technik (selektive oder lobäre TACE) korreliert. Der MWU- und der KW-Test wurden auch genutzt, um die Reduktion von vitalem (enhancing) Tumorgewebe mit den zuvor genannten Subgruppen und den homogenen und spärlichen Lipiodolablagerungsmustern sowie der Lipiodolablagerung im Randbereich zu korrelieren. Die Korrelation zwischen peripherer Lipiodolablagerung und der globalen Reduktion von vitalem Tumorgewebe wurde mithilfe linearer Regression und dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten analysiert. In diese Analyse wurden nur Tumore eingeschlossen, die mittels selektiver TACE therapiert worden waren. Diese Einschränkung war notwendig, da die periphere Lipiodolablagerung entweder Off-target-Lipiodol darstellen kann, das im gesunden Leberparenchym abgelagert worden ist, oder aber Lipiodol, das durch die Gefäße am Tumorrand in die Tumorumgebung drainiert ist. Während fast alle Läsionen, die mit lobärer TACE behandelt wurden, eine gewisse Menge an peripherem Off-target-Lipiodol aufweisen, zeigen mittels selektiver TACE behandelte Läsionen vor allem durch den Tumor drainiertes Lipiodol in der Peripherie der jeweiligen Läsion. Diese stellt einen potenziellen Marker für den Grad der Embolisation dar. Die Unterschiede hinsichtlich der Lipiodolverteilung und der Lipiodoldichten zwischen vitalem und nekrotischem Tumorgewebe in der Baseline-MRT wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WSR)-Test evaluiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patient:innen- und Tumormerkmale

In diese Studie wurden 42 Patient:innen mit einem Durchschnittsalter von $62,2 \pm 9,9$ Jahren eingeschlossen. Es wurden 65 Läsionen analysiert, wobei es sich um 36 (55,4 %) HCCs, 15 (23,1 %) ICCs und 14 (21,5 %) Metastasen von neuroendokrinen Tumoren und dem Aderhautmelanom handelte. Die Tumore wiesen in der Baseline-Bildgebung im Mittel eine Größe von 4,7 cm auf und etwa die Hälfte der Patient:innen zeigte ein multifokales Tumorwachstum. Weitere Merkmale der Studienpopulation sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Merkmale der Studienpopulation. Die numerischen Daten sind als arithmetischer Mittelwert \pm eine Standardabweichung und die kategorischen Daten als Anteil (Prozentsatz) dargestellt. HBV = Hepatitis B Virus, HCV = Hepatitis C Virus, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status), HCC = Hepatozelluläres Karzinom, ICC = Intrahepatisches Cholangiokarzinom, BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, TTB = Total Tumor Burden (totale Tumorlast), ETB = Enhancing Tumor Burden (enhancende Tumorlast), TACE = Transarteriale Chemoembolization. Die Tabelle entstammt der zugrundeliegenden Publikation „Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer“ und wurde übersetzt [1].

Patient:innen (n=42)		Analysierte Läsionen (n=65)	
Alter (Jahre)	62,2 \pm 9,9	Tumorentität	
		HCC	36 (55,4%)
Geschlecht		ICC	15 (23,1%)
Männlich	32 (76,2%)	Metastasen	14 (21,5%)
Weiblich	10 (23,8%)	Neuroendokrin	13 (20,0%)
		Aderhautmelanom	1 (1,5%)
Ethnie		Baseline-Tumorgröße (cm)	4,7 \pm 3,6
Kaukasisch	30 (71,4%)	< 3cm	26 (40,0%)
Afroamerikanisch	9 (21,4%)	\geq 3cm	39 (60,0%)
Hispano	1 (2,4%)		

Asiatisch/Pazifisch	1 (2,4%)		
Andere	1 (2,4%)	Tumorwachstumsmuster	
		Nodulär	52 (80,0%)
Zirrhosestadium	25 (59,5%)	Diffus	13 (20,0%)
Child-Pugh A	17 (40,5%)		
Child-Pugh B	8 (19,0%)	TACE-Technik	
		Selektiv	33 (50,8%)
HBV	3 (7,1%)	Lobär	32 (49,2%)
HCV	18 (42,9%)		
ECOG-Status			
0	29 (69,0%)		
≥ 1	13 (31,0%)		
BCLC (nur HCC)	26 (61,9%)		
BCLC A	13 (31,0%)		
BCLC B	11 (26,2%)		
BCLC C	2 (4,8%)		
Unifokal	20 (47,6%)		
Multifokal	22 (52,4%)		
Tumorlast			
TTB	9,3 ± 13,1%		
ETB	5,4 ± 8,9%		

3.2 Bildanalyse und Tumorcharakteristika

Auf den 24h-CT-Bildern wurden für jede Läsion Regionen unterschiedlicher Lipiodoldichte definiert, die mithilfe von HU-Schwellenwerten automatisiert separiert wurden. Der Schwellenwert für die niedrige Lipiodoldichte wurde bei 87 HU festgelegt. Als Grenze zwischen

der niedrigen und der mittleren Lipiodoldichte diene ein Schwellenwert von 155 HU und zwischen der mittleren und der hohen Lipiodoldichte ein Schwellenwert von 241 HU. Mittels Cross-Entropy-Technik wurde eine 33. Perzentile von 159 HU und eine 67. Perzentile von 239 HU bestimmt. Die Varianz-Technik lieferte die Werte 151 HU und 243 HU. Der Durchschnitt der erzielten Werte wurde gebildet, um die finalen Schwellenwerte zur Separation der Lipiodoldichten zu erhalten. In Abbildung 1 ist ein Beispiel für eine automatisierte Charakterisierung der Lipiodoldichten auf einer 24h-CT dargestellt, wobei die blaue Kontur der Lebersegmentierung entspricht.

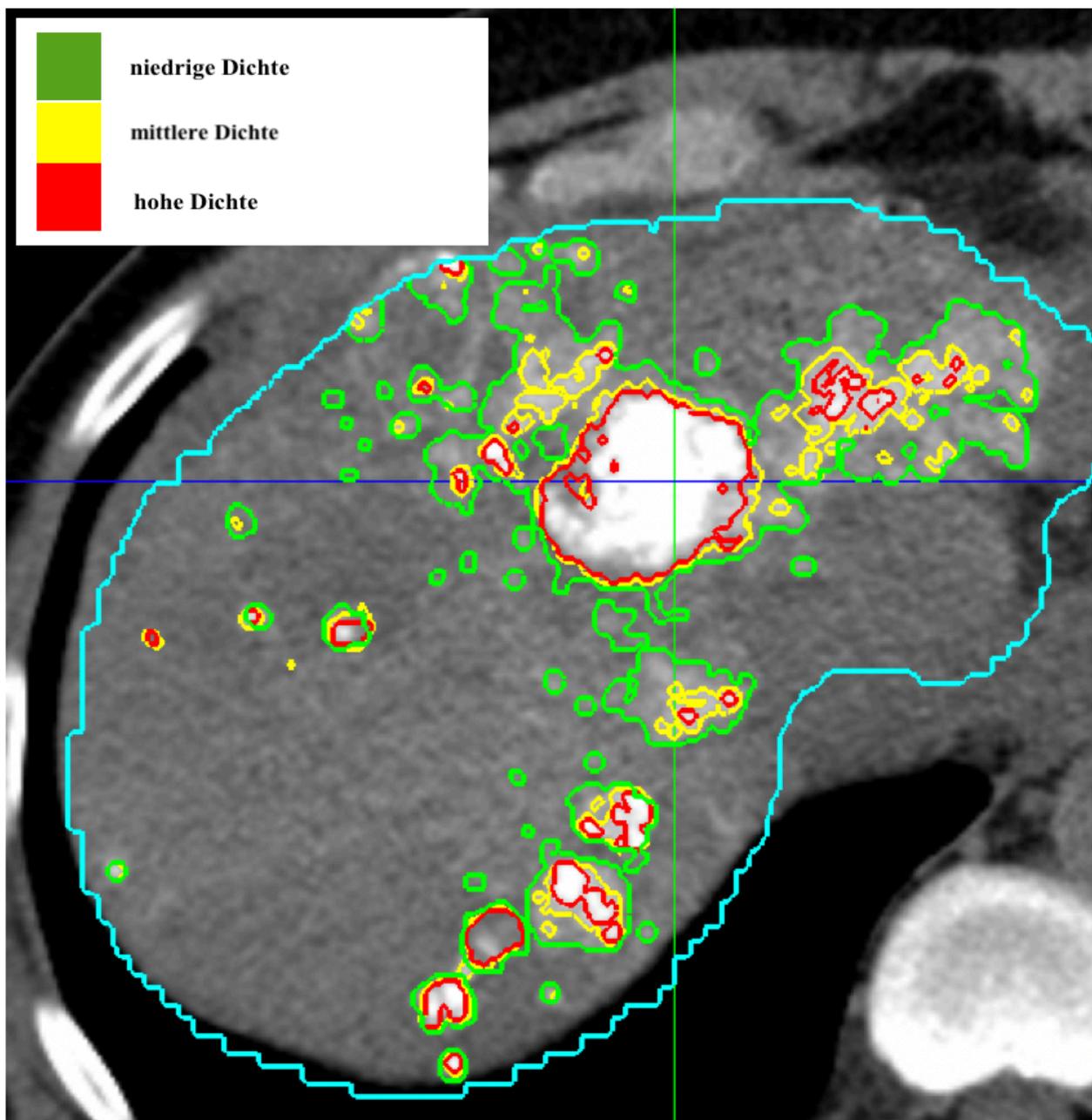


Abbildung 1: Lipiodoldichten auf einer Beispiel-24h-CT. Die Lipiodolablagerungen und deren Dichten (niedrige, mittlere und hohe Dichte) wurden auf dem CT-Bild automatisiert detektiert. Hierfür wurden die Cut-off-Werte 87 HU, 155 HU und 241 HU verwendet. Die blaue Kontur entspricht der Segmentierung der gesamten Leber. Die Läsion dient als Beispiel für ein homogenes Ablagerungsmuster mit geringer peripherer Lipiodoldeposition. Die grüne Umrandung markiert Lipiodol niedriger Dichte, die gelbe Umrandung Lipiodol mittlerer Dichte und die rote Umrandung Lipiodol hoher Dichte. Die Abbildung entstammt der zugrundeliegenden Publikation „Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer“ und wurde übersetzt [1].

Neben der Separierung der verschiedenen Lipiodoldichten wurde jede Läsion hinsichtlich des Lipiodolablagerungsmusters klassifiziert (siehe Abbildung 2). Dazu wurde zunächst manuell zwischen nodulären und diffusen Tumoren unterschieden. Von den so gefundenen 52 nodulären Läsionen wurden zehn automatisiert als homogen und 42 als heterogen klassifiziert. Von den heterogenen Läsionen zeigten 14 eine Lipiodolablagerung im Randbereich auf, darunter acht mit spärlicher und vier mit nicht-spärlicher Lipiodoldeposition. Unter den 28 Läsionen ohne Ablagerungen im Randbereich zeigten elf eine spärliche und 17 eine nicht-spärliche Lipiodoldeposition. Zusätzlich wurden 13 diffuse Läsionen identifiziert, von denen neun ein spärliches und vier ein nicht-spärliches Lipiodolablagerungsmuster zeigten.

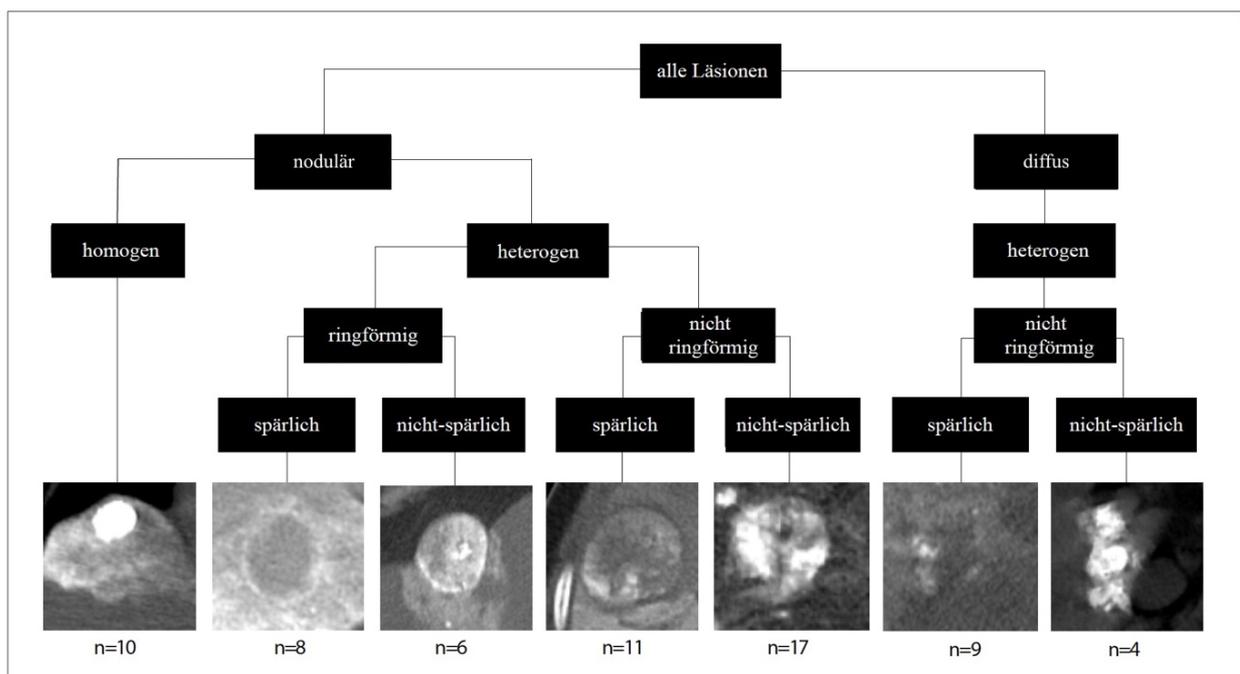


Abbildung 2: Kategorisierung der Lipiodolmuster. Zwischen nodulären und diffusen Tumoren

wurde manuell unterschieden. Anschließend wurde die Lipiodolablagerung jeder Läsion auf der Basis der Bildcharakteristika homogene Ablagerung, spärliche Ablagerung und ringförmige Ablagerung im Randbereich beurteilt. Die Lipiodoldeposition wurde als homogen bezeichnet, wenn ≥ 85 % des Tumorumfanges mit Lipiodol mittlerer oder hoher Dichte gefüllt waren. Eine spärliche Lipiodoldeposition lag vor, wenn ≤ 20 % des Tumorumfanges mit Lipiodol mittlerer Dichte und ≤ 10 % mit Lipiodol hoher Dichte gefüllt waren. Tumore, die den Kriterien für ein spärliches Ablagerungsmuster nicht entsprachen, wurden als nicht-spärliche Tumore charakterisiert. Eine ringförmige Ablagerung im Randbereich war vorhanden, wenn Lipiodol im äußeren Anteil des Tumors dichter abgelagert war als im Tumorkern. Die Abbildung entstammt der zugrundeliegenden Publikation „Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer“ und wurde übersetzt [1].

3.3 Baseline-Tumorenenhancement und Lipiodolablagerung

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem Tumorenenhancement auf der Baseline-MRT und der anschließenden Lipiodolablagerung auf der 24h-CT untersucht. Dabei konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem enhancenden Tumorumfang (ETV) auf den Baseline-MRTs und der Lipiodoldeposition auf der 24h-CT nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). In Abbildung 3 sind beispielhaft jeweils eine Baseline-MRT in der arteriellen Phase, ein 24h-CT sowie eine Follow-up-MRT von zwei Patient:innen dargestellt. Der vollständig enhancende Tumor der Baseline-MRT in Beispiel 1 zeigt auf der 24h-CT eine Lipiodoldeposition im gesamten Tumor. Bei der Analyse ergab sich analog dazu, dass vitale Tumoreale auf der Baseline-MRT im Durchschnitt $8,22\% \pm 14,59$ mehr Lipiodol als nekrotische Areale ablagerten. In nodulären Tumoren lagerte sich zudem, im Durchschnitt, mehr Lipiodol als in diffusen Tumoren ab [$71,7\% \pm 27,9$ vs. $37,5\% \pm 22,9$; $p = 0,0001$]. Des Weiteren lagerten HCCs mit $76,9\% \pm 27,4$ im Vergleich zu ICCs ($34,4\% \pm 19,9$) und Metastasen ($66,7\% \pm 22,8$) durchschnittlich mehr Lipiodol ab ($p < 0,0001$). Dahingegen bestand zwischen Patient:innen, die mit lobärer TACE behandelt worden waren, und jenen, die eine selektive TACE erhalten hatten, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes der Lipiodolablagerung ($p = 0,1443$).

Der prozentuale Anteil der Lipiodolablagerung unterschiedlicher Dichte unterschied sich zwischen vitalen und nekrotischen Tumorealen. So war der Anteil von Lipiodol niedriger Dichte in nekrotischen Arealen signifikant höher als in vitalen Tumorealen [Differenz von $8,10\% \pm$

15,69; $p = 0,0002$]. Im Gegensatz hierzu unterschied sich der Anteil an Lipiodol mittlerer Dichte zwischen vitalen und nekrotischen Arealen nicht signifikant ($p = 0,0933$). Der Anteil an Lipiodol hoher Dichte war hingegen in vitalen Arealen signifikant höher als in nicht-enhancenden, mutmaßlich nekrotischen Arealen ($7,21 \% \pm 22,19$; $p < 0,0001$).

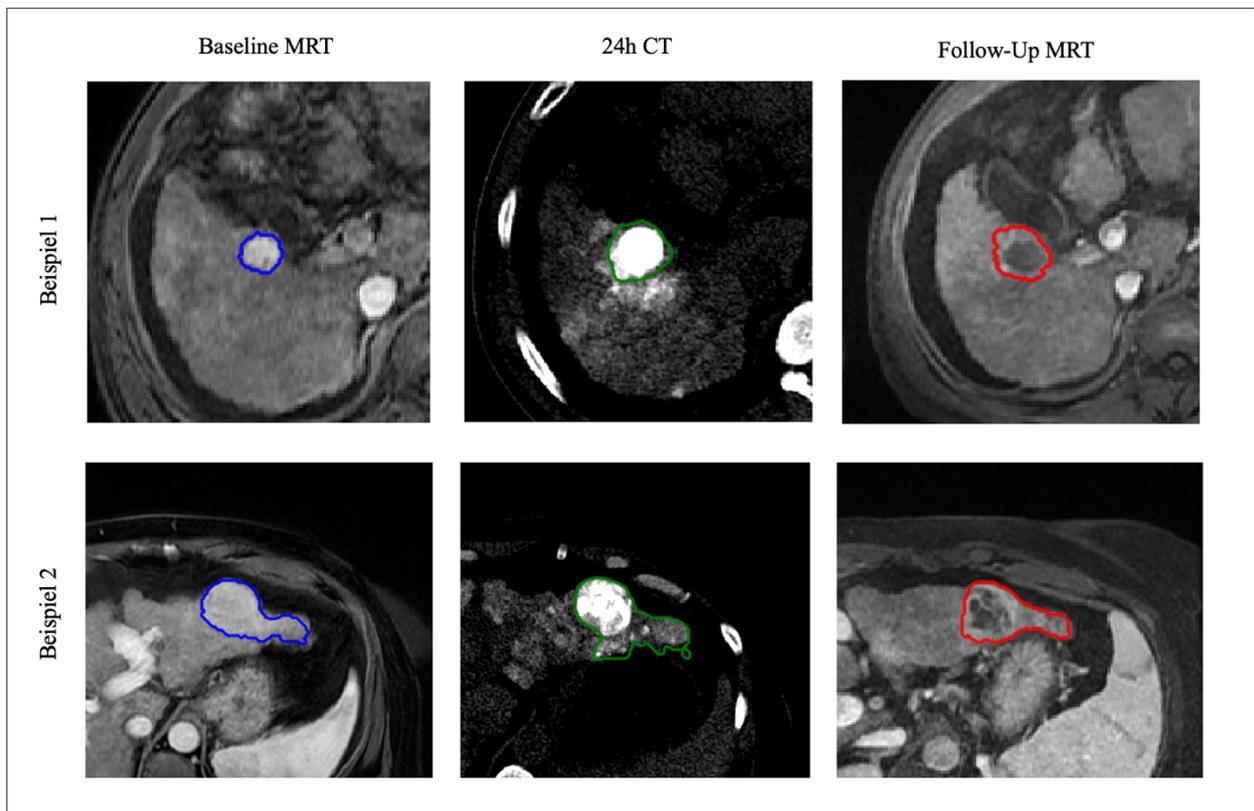


Abbildung 3: Verlaufsbildgebung bei zwei Beispielpatient:innen: Die Abbildung zeigt jeweils eine Baseline-MRT, eine 24h-CT und eine Follow-up-MRT von zwei Patient:innen mit Leberläsionen. Die Tumore wurden auf der Baseline-MRT, 24h-CT und Follow-up-MRT segmentiert und die Bilder registriert. Die Maske der Tumorsegmentierung ist auf der Baseline-MRT blau, auf der 24h-CT grün und auf der Follow-up-MRT rot markiert. In den ehemals enhancenden Tumorarealen der Baseline-MRT zeigt sich auf der 24h-CT eine Lipiodolablagerung. Auf der Follow-up-MRT sind devaskularisierte Tumorbereiche erkennbar.

3.4 Lipiodolmuster und Reduktion des vitalen Tumorgewebes

Um die globale Reduktion an vaskularisiertem, vitalem Tumorgewebe zu bestimmen, wurden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei wurde die globale Reduktion an vitalem Tumor als Änderung des ETV zwischen Baseline- und Follow-up-MRT definiert. Bei nodulären Tumoren war die durchschnittliche Reduktion des ETV ($- 63,0 \% \pm 47,8$) signifikant höher als bei

diffusen Tumoren (- 41,5 % ± 25,1) (p = 0,0038). Zudem zeigten HCCs (- 70,7 % ± 28,9) und Metastasen (- 65,3 % ± 36,9) eine leicht höhere Reduktion von vitalem Tumorgewebe als ICCs (- 4,3 % ± 62,2) (p = 0,0064). Zwischen mittels selektiver und lobärer TACE behandelte Tumore konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die ETV-Reduktion gefunden werden (p = 0,4242).

Die Lipiodolablagerungsmuster, die auf den 24h-CTs identifiziert wurden, zeigten signifikante Unterschiede bezüglich der Reduktion des enhancingen Tumolvolumens. So wiesen noduläre Tumore mit homogener Lipiodoldeposition auf der 24h-CT eine höhere Reduktion des ETV auf als Tumore mit heterogener Lipiodolablagerung (- 92,9 % ± 7,1 vs. - 54,9 % ± 50,9; p = 0,0006). Zudem nahm das ETV bei Tumoren mit spärlicher Lipiodoldeposition weniger als bei Tumoren mit heterogener, nicht-spärlicher Lipiodoldeposition ab (- 25,8 % ± 66,6 vs. - 72,7 % ± 27,2; p < 0,0001). Unter den nodulären Tumoren mit spärlicher Lipiodolablagerung zeigten Tumore mit Deposition im Randbereich eine höhere Reduktion des ETVs als Tumore ohne Randdeposition, bei denen das ETV teilweise sogar zunahm (- 62,0 % ± 41,9 vs. + 10,5 % ± 69,2; p = 0,0450). Allerdings war bei den Tumoren mit nicht-spärlicher Lipiodolablagerung kein signifikanter Unterschied zwischen jenen mit Randdeposition und jenen ohne Randdeposition feststellbar (p = 0,2888). In Analogie dazu zeigten sich bei der Beurteilung des radiologischen Tumoransprechens, gemäß der qEASL-Kriterien, Unterschiede zwischen den verschiedenen Lipiodolablagerungsmustern. Lag in der Follow-up-Bildgebung eine Reduktion des enhancingen Tumolvolumens von mindestens 65 % vor, so wurde die Läsion als Responder klassifiziert. Unter allen Läsionen zeigten sich 32 (49,2 %) Responder und 33 (50,8 %) Non-Responder. Unter den nodulären Tumoren ließ sich bei Läsionen mit homogener Lipiodolablagerung eine Ansprechrate von 100 % feststellen. Bei den nodulären Läsionen mit spärlicher Lipiodolablagerung zeigten sich hingegen nur fünf Responder (26,3 %) gegenüber 14 (73,7 %) Non-Respondern. Bei den nodulären Läsion mit nicht-spärlicher Lipiodolablagerung standen 25 (75,8 %) Responder acht (24,2 %) Non-Respondern gegenüber. Unter den Läsionen mit Randablagerung waren neun (64,3 %) Responder und fünf (35,7%) Non-Responder. Die Ansprechraten bei Tumoren mit Randablagerung zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen spärlicher oder nicht-spärlicher Lipiodolablagerung. Bei den diffusen Läsionen mit spärlicher Lipiodolablagerung zeigten sich lediglich Non-Responder (100%), während bei diffusen Läsionen mit nicht-spärlicher Ablagerung das Verhältnis von Respondern zu Non-Respondern ausgeglichen war (2 (50 %) vs. 2 (50 %)). Die Ansprechraten der Tumore, gemäß der qEASL-Kriterien, sind Tabelle 2, stratifiziert nach Lipiodolmuster, zu entnehmen.

Tabelle 2: Tumoransprechraten (qEASL). Die Tabelle zeigt die Tumoransprechraten, stratifiziert nach Lipiodolmuster. Das radiologische Tumoransprechen wurde anhand der qEASL-Kriterien bestimmt. Lag zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine Reduktion des enhancing Tumorvolumens um mindestens 65% vor, wurde die Läsion als Responder klassifiziert. qEASL = quantitative European Association for Study of the Liver. Die Tabelle entstammt der zugrundeliegenden Publikation „Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer“ und wurde übersetzt [1].

	Responder (qEASL)	Non-Responder
	n (%)	(qEASL)
		n (%)
Alle Läsionen	32 (49,2%)	33 (50,8%)
Spärlich	5 (17,9%)	23 (82,1%)
Nicht-spärlich	27 (73%)	10 (27%)
Noduläre Läsionen		
Homogen	10 (100%)	0 (0%)
Spärlich	5 (26,3%)	14 (73,7%)
Nicht-spärlich	25 (75,8%)	8 (24,2%)
Randablagerung (alle)	9 (64,%)	5 (35,7%)
Randablagerung + nicht-spärlich	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Randablagerung + spärlich	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Diffuse Läsionen		
Spärlich	0 (0%)	9 (100%)
Nicht-spärlich	2 (50%)	2 (50%)

In die Analyse der peripheren Lipiodoldeposition wurden lediglich Tumore eingeschlossen, die mittels selektiver TACE behandelt worden waren. Im Durchschnitt zeigten diese Tumore eine periphere Lipiodolverteilung von 53,5 % ± 27,5 %. Die periphere Lipiodolablagerung korrelierte dabei signifikant mit der Reduktion des ETVs. So führte eine Zunahme der peripheren

Lipiodoldeposition um 1 % im Durchschnitt zu einer Reduktion des vitalen Tumorumfanges um 0,62% ($R = -0,4269$; $p = 0,0132$).

3.5 Lipiodoldichten und Reduktion des vitalen Tumorgewebes

Innerhalb des vitalen Tumorgewebes in der Baseline-MRT neigten Areale mit Lipiodolablagerung auf der 24h-CT im Vergleich zu Arealen ohne Lipiodol dazu, vermehrt zu devaskularisieren ($p = 0,00475$). Eine erhöhte Dichte an Lipiodol verstärkte diesen Effekt. Im Vergleich zu Arealen ohne Lipiodoldeposition zeigten Bereiche mit Lipiodol niedriger, mittlerer und hoher Dichte innerhalb desselben Tumors eine Reduktion des ETVs von jeweils $0,87 \% \pm 15,98$ ($p = 0,3393$), $9,32 \% \pm 22,20$ ($p = 0,0066$) und $17,91 \% \pm 23,42$ ($p = 0,0003$). Zudem wiesen Areale mit Lipiodol mittlerer Dichte eine signifikant höhere ETV-Reduktion auf als Areale mit Lipiodol niedriger Dichte ($p = 0,0008$) und Areale mit Lipiodol hoher Dichte wiederum eine signifikant höhere ETV-Reduktion als Areale mit Lipiodol mittlerer Dichte ($p = 0,0051$).

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die automatisierte, volumetrische Charakterisierung von Lipiodolablagerungen auf 24h-post-cTACE-CT-Bildern möglich ist und zur Vorhersage des Tumoransprechens nach der Behandlung genutzt werden kann. Hierbei weisen verschiedene Ablagerungsmuster und Dichten von Lipiodol einen Zusammenhang mit der postinterventionellen Reduktion des enhancingen Tumolvolumens im Sinne einer Devaskularisation auf, die ein radiologisches Tumoransprechen anzeigt. Die Lipiodoldeposition innerhalb der Zielläsion korrelierte quantitativ und hinsichtlich der räumlichen Verteilung mit der Kontrastmittelaufnahme des Tumors in der präprozeduralen MRT.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Aufgrund seiner Beschaffenheit weist Lipiodol sowohl diagnostische als auch therapeutische Charakteristika auf [27]. Theoretisch ist daher anhand der Analyse des abgelagerten Lipiodols eine approximative Einschätzung der zu erwartenden Devaskularisation und dementsprechend des Erfolgs des Verfahrens möglich. Eine genauere Quantifikation der verschiedenen Lipiodoldichten und der räumlichen Ablagerungen, auf der Basis der pathophysiologischen Blutversorgung der Lebermalignome, erlaubt eine Beurteilung des Erfolgs der Medikamentengabe, die Identifikation von unterbehandelten Arealen innerhalb des Tumors und eine Vorhersage der Devaskularisation, welche als Marker für das Tumoransprechen fungiert [34,36,52,53]. Die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden überführen diese Theorien in die Praxis und stellen eine Machbarkeitsstudie für die Vorhersage der Tumordevaskularisation durch Identifikation und Analyse verschiedener Lipiodoldichten und Ablagerungsmuster auf post-cTACE-CT dar. So zeigten Tumorareale, die höhere Lipiodolkonzentrationen einlagern, sowie Tumore mit homogener und nicht-spärlicher Lipiodoldeposition höhere Raten an Devaskularisation (ETV-Reduktion) und könnten prädiktiv für das Tumoransprechen sein. Die vorliegenden Daten deuten zudem darauf hin, dass Tumore mit peripherer Lipiodolablagerung eine vermehrte Reduktion von vitalem Tumorgewebe nach cTACE aufweisen. Dies ist möglicherweise auf die besondere Blutversorgung und kapilläre Versorgung von hepatischen Malignomen zurückzuführen. Es wurde gezeigt, dass Lebertumore bevorzugt über das arterielle Hochdrucksystem versorgt werden, das an den Tumorrändern einen hohen Widerstand erzeugt, der einen portalvenösen Blutfluss

verhindert [27]. Die alleinige Embolisierung der arteriellen Zuflüsse (z.B. durch drug-eluting beads) erlaubt daher das Eindringen von venösem Blut in den Tumor. Lipiodol, das durch die arterioportalen Shuntverbindungen am Tumorrand in die Tumorumgebung drainiert ist und sich als Randablagerung oder periphere Ablagerung darstellt, stoppt vermutlich den protalvenösen Blutzufluss und fördert daher eine vermehrte Tumorschämie. Anhand der vorliegenden Daten konnte auch die Rolle des Hyperenhancements in der arteriellen Phase präprozeduraler MRTs als Prädiktor für die Lipiodoldeposition validiert werden. Arteriell Enhancement erfasst gut durchblutete Areale, die über die Arteria hepatica mehr Lipiodol aufnehmen können [27]. Dementsprechend zeigten hypervaskularisierte HCCs die größte Lipiodolablagerung und den höchsten Anteil an Lipiodol hoher Dichte unter den analysierten Entitäten [54]. Außerdem nahmen noduläre Tumore mehr Lipiodol auf als diffuse Tumore. Dies lässt sich möglicherweise durch das Vorhandensein einer Kapsel und das Fehlen einer zentralen Nekrose durch Hypoperfusion erklären.

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die Rolle von Lipiodol als möglichem radiologischem Biomarker wurde bereits in mehreren retro- und prospektiven Studien dargelegt. In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Lipiodol eine tumorspezifische Ablagerung aufweist und länger im Tumor verbleibt als in der restlichen Leber. Im Gegensatz zu anderen Embolisaten in Partikelform, die oft die kleinen intratumoralen Gefäße nicht gut penetrieren können, ist Lipiodol aufgrund seiner öligen Konsistenz dazu in der Lage, leicht in den Tumor einzudringen [27]. In einem VX2-Kaninchenmodell wurde radiologisch und pathologisch gezeigt, dass Lipiodol präferiert von Tumorzellen aufgenommen und auch in diesem Gewebe tumorspezifisch eingelagert wird. Aus dem gesunden Leberparenchym wurde Lipiodol hingegen innerhalb von 20 Tagen nach cTACE, am ehesten mithilfe von Lysosomen, ausgewaschen [52]. In einer anderen Studie konnte sogar belegt werden, dass Lipiodol bis zu drei Monate in den Tumoren verbleibt [55].

Bezogen auf präprozedurale Bildcharakteristika konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass verschiedene Parameter der präprozeduralen Bildgebung die Lipiodoldeposition nach cTACE beeinflussen. Neben dem Durchmesser der Läsion wurde insbesondere das arterielle Tumorenancement auf präprozeduraler Bildgebung als prognostischer Faktor für die anschließende Lipiodoldeposition nach cTACE sowie das Überleben identifiziert [49,56]. Diese

Beobachtungen konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Auch in dieser Analyse korrelierte das präprozedurale Tumorenancement signifikant mit der quantitativen Lipiodoldeposition auf der postprozeduralen 24h-CT. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass zwischen dem präprozeduralen Tumorenancement und der Intensität der Lipiodolablagerung auf der 24h-CT ebenfalls eine Korrelation besteht.

Verschiedene Studien weisen zudem darauf hin, dass die Lipiodolablagerung in der CT mit der anschließenden Devaskularisation in der Follow-up-Bildgebung und der Nekrose in der Histopathologie assoziiert ist. So konnten Monsky et al. zeigen, dass die Menge an abgelagertem Lipiodol nach cTACE mit dem radiologischen Tumoransprechen nach RECIST korreliert [34]. In einer prospektiven, longitudinalen Studie konnten Miszczuk et al. für verschiedene Tumorentitäten und -größen nachweisen, dass ein Zusammenhang zwischen der volumetrisch quantifizierten Bedeckung des Tumors mit Lipiodol und dem radiologischen Tumoransprechen, gemäß der volumetrischen, enhancement-basierten qEASL-Kriterien, besteht. Eine histopathologische Validierung erfolgte jedoch nicht [49]. Takayasu et al. und Najmi et al. zeigten, dass auch die Tumornekrose in der histopathologischen Untersuchung mit der Lipiodoldeposition auf der CT nach cTACE korreliert [36,37]. Diese Beobachtung konnten Kim et al. bei Patienten, die cTACE vor einer Hepatektomie mit anschließender Lebertransplantation erhalten hatten, bestätigen [35]. Auch in der vorliegenden Studie korrelierte die Lipiodoldeposition auf der 24h-CT stark mit dem radiologischen Tumoransprechen auf der Follow-up-MRT. Zudem konnte belegt werden, dass auch die Quantität der Lipiodolablagerung einen Einfluss auf das radiologische Tumoransprechen hat. So war eine höhere Dichte der Lipiodolablagerung auf der 24h-CT mit einer vermehrten Devaskularisation auf der Follow-up-MRT assoziiert. Matsui et al. konnten zusätzlich zeigen, dass die Menge der Lipiodoldeposition, die mithilfe der HU-Units quantifiziert wurde, mit der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Tumors korreliert und dass Läsionen mit einer Lipiodolablagerung $> 270,2$ HU auf der CT eine Woche nach cTACE ein deutlich geringeres Rezidivrisiko aufweisen [57]. Diesen Zusammenhang zwischen der Lipiodoldichte und dem radiologischen Tumoransprechen konnten Langenbach et al. allerdings nicht bestätigen [58]. Des Weiteren haben verschiedene Forschungsgruppen versucht, die Lipiodoldeposition über eine binäre Ja-Nein-Klassifikation hinaus zu charakterisieren, wobei diese bei Burgio et al. nur visuell in komplette und inkomplette Bedeckung unterteilt wurde, ohne die mikrovaskuläre Architektur der Tumore zu berücksichtigen [27,38]. Gupta et al. unterschieden bei der Lipiodoldeposition auf der post-cTACE-CT hingegen vier verschiedene Depositionstypen. Typ I zeigt eine homogene Lipiodoldeposition mit oder ohne Akkumulation von Lipiodol in der Tumorumgebung (Subtypen Ia und Ib), Typ II eine fast vollständige Lipiodolbedeckung, Typ III eine geringe

Lipiodolbedeckung und Typ IV keine Lipiodolbedeckung. Eindeutige, objektivierbare Kriterien, wann welche Läsion einem Typ zugeordnet werden kann, wurden jedoch nicht formuliert. Auch potentielle Unterschiede hinsichtlich des Tumoransprechens wurden nicht untersucht [59]. Somit handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die erste, in der objektivierbare und reproduzierbare Lipiodolablagerungsmuster, die automatisiert charakterisiert werden können, differenziert werden und deren Korrelation mit dem radiologischen Tumoransprechen untersucht wird.

Die Evaluation der radiologischen Tumoransprechens selbst ist eine nicht-invasive Möglichkeit, den Therapieerfolg verschiedener Leberkrebstherapien zu erfassen und zu objektivieren. Es existieren viele verschiedene Ansätze, die sich darin unterscheiden, ob sie eine ein-, zweidimensionale oder volumetrische Messung verwenden und ob sie sich auf die Tumorgöße oder lediglich das enhancing Tumorvolumen beziehen. Anhand der früher häufig genutzten RECIST-Kriterien werden nur die Veränderung des Tumordurchmessers beurteilt, sodass eine durch cTACE induzierte Nekrose unberücksichtigt bleibt [30,60]. Die anschließend eingeführten mRECIST- und EASL-Kriterien sollten eine Verbesserung herbeiführen, indem sie einen Marker für die vitalen Tumorareale darstellen [61]. Allerdings messen sie die Reduktion des enhancing, demnach vermutlich vitalen Tumorgewebes, nur ein- bzw. zweidimensional, wobei außer Acht gelassen wird, dass sich Tumore nach einer lokoregionären Therapie, wie z. B. cTACE, nicht unbedingt symmetrisch verändern [50,62]. Die qEASL-Kriterien sollen die Vorteile einer enhancement-basierten Evaluation des radiologischen Tumoransprechens mit den Vorteilen einer dreidimensionalen und somit volumetrischen Messung verbinden. Laut einer Studie von Chapiro et al. zeigen die qEASL-Kriterien eine hohe Korrelation mit dem radiologischen Tumoransprechen auf Follow-up-MRT-Bildern sowie der Histopathologie [32]. Zudem konnten Tacher et al. nachweisen, dass das Überleben, im Vergleich zu den RECIST-, mRECIST- und EASL-Kriterien, besser vorhergesagt werden kann [50]. Deshalb wurden die qEASL-Kriterien auch in der vorliegenden Studie genutzt, um trotz fehlender histopathologischer Analyse eine möglichst präzise Evaluation des radiologischen Tumoransprechens in Korrelation zu den quantitativen und qualitativen Lipiodolcharakterisierungen zu erfassen.

Eine cTACE-Prozedur kann mit verschiedenen Graden an Selektivität durchgeführt werden. Prinzipiell wird versucht, den Eingriff so selektiv wie möglich durchzuführen. Bei der sogenannten (super-)selektiven cTACE konnte gezeigt werden, dass durch eine möglichst distale Positionierung des Katheters, nahe an der Läsion, der antitumorale Effekt sowie das Outcome verbessert und zugleich der Schaden am umliegenden Leberparenchym minimiert wird [63,64].

Insbesondere die Non-Target-Embolisation in anderen Organen, wie z. B. der Lunge, ist bei einem selektiven Ansatz deutlich weniger stark ausgeprägt [65]. Jedoch ist dieses superselektive Vorgehen nicht für alle Patient:innen geeignet. Es kann nur bei einer limitierten Tumorlast (limitierte Zahl an Tumoren mit einer Größe ≤ 5 cm in maximal zwei Segmenten) durchgeführt werden, da bei größeren Tumoren in der Regel mehrere tumorversorgende Gefäße existieren und häufig kein komplettes Tumoransprechen nach der cTACE erreicht werden kann [63,66].

Automatisierte und Algorithmus-basierte Analysen gewinnen insbesondere in der Radiologie immer stärker an Bedeutung, weil hier große Datenmengen mit komplexer Bildinformation effizient und reproduzierbar ausgewertet werden müssen [67]. Dazu werden meist Techniken aus der künstlichen Intelligenz genutzt, die zuvor eine Segmentierung der Zielstruktur erfordern. Neben der rein manuellen Segmentierung existiert semi-automatische Software, die die Leber- oder Tumorgrenzen dreidimensional erfasst, wobei diese anschließend manuell in den verschiedenen Schnittebenen angepasst werden können. Die semi-automatisierte Segmentierung der Leber sowie von Leberläsionen wurde im Tiermodell histologisch validiert und ermöglicht eine zeiteffiziente und präzise Segmentierung der Leber und der Tumore, weshalb diese in der vorliegenden Studie genutzt wurde [68]. Eine vollautomatisierte Segmentierung der Leber und von Lebertumoren ist weiterhin anspruchsvoll, da aufgrund von zirrhotischen Veränderungen und unterschiedlicher Tumorlast die Erscheinung der Leber in der Bildgebung recht variabel ist. Um hier valide Deep-Learning-Algorithmen verwenden zu können, müssen diese an großen Datenmengen von Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlichster Stadien trainiert werden [69]. Bezogen auf die Automatisierung der Analysen innerhalb der Tumorsegmentierungsmasken, wurden in bisherigen Studien zur Charakterisierung mithilfe der HU-Skala hauptsächlich schwellenwert-basierte Verfahren genutzt, die nur einen einzigen Schwellenwert generierten [57]. Darüber geht die vorliegende Studie hinaus indem mithilfe der HU-Werte und der räumlichen Verteilung komplexe Ablagerungsmuster automatisiert und standardisiert charakterisiert werden, die theoretisch bei allen Patient:innen angewandt werden können.

Eine mögliche Weiterentwicklung wäre, neben einer automatisierten Tumorsegmentierung, auch eine Deep-Learning-basierte Tumorklassifizierung. Hamm et al. und Wang et al. haben in einer zweizeitigen Proof-of-Concept Studie ein Convolutional Neural Network entwickelt, das mithilfe von Deep Learning sechs gängige benigne und maligne Leberläsionen, anhand von typischen Bildcharakteristika mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 98% identifiziert [70]. Allerdings wurde hierbei manuell ein Begrenzungsrahmen um die zu analysierende Läsion gesetzt, sodass der Algorithmus die Läsion in der Leber nicht finden musste, weshalb dies als Screening

Tool aktuell noch ungeeignet ist. In einer weiteren Studie wurde das Modell allerdings durch Oestmann et al. histopathologisch validiert [71]. Um die klinische Umsetzung voranzutreiben, hat die Forschungsgruppe in einem zweiten Schritt den Algorithmus weiterentwickelt, sodass dieser die verschiedenen Bildcharakteristika, aufgrund derer die Läsion einer Entität zugeordnet wurde, im Bild markiert hat, wodurch den behandelnden Radiolog:innen ein Tool zur finalen Diagnostik zur Verfügung gestellt wird [72]. Zum aktuellen Zeitpunkt ist demzufolge eine visuelle Rückmeldung an eine/n erfahrene/n Radiolog:in noch essenziell, um die Validität und klinische Relevanz abschließend beurteilen zu können. Die aktuellen Ansätze sind allerdings vielversprechend und werden aufgrund des hohen Tempos der Weiterentwicklung voraussichtlich zunehmend präsenter im klinischen Alltag werden.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. So handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign sowie eine heterogene Kohorte: Es wurden verschiedene primäre und sekundäre Lebermalignome (HCC, ICC, Metastasen der okulären Melanoms und neuroendokriner Tumore) eingeschlossen, die TACE-Protokolle variierten leicht und es wurden verschiedene MRT- und CT-Scanner sowie Medikamentendosierungen verwendet. Da allerdings alle Patient:innen ursprünglich in prospektive klinische Studien eingeschlossen waren, handelt es sich hierbei um vergleichsweise geringe Unterschiede, die die klinische Realität widerspiegeln. Da lediglich Patient:innen aus diesen prospektiven klinischen Studiengruppen mit ähnlichen Protokollen eingeschlossen wurden, die sowohl Baseline- als auch Follow-up-MRT sowie ein 24h-CT-Bild erhalten hatten, handelt es sich um eine kleine Stichprobe mit nur 42 Patient:innen. Die heterogene Kohorte erhöht allerdings die Robustheit der Modelle und zeigt, dass die Methoden bei einer Vielzahl von Lebertumoren angewandt werden können, was der klinischen Realität entspricht. Aufgrund möglicher Ungenauigkeiten der manuellen Tumorsegmentierung und der Tumorregistrierung wurden nur Läsionen mit einem Durchmesser ≥ 1 cm sowie Subregionen ≥ 50 Voxel analysiert. Außerdem war der Follow-up-Zeitraum mit circa zwei Monaten recht begrenzt und eine histopathologische Untersuchung zur Validierung der Nekroseareale war nicht verfügbar. Allerdings konnte bereits in mehreren Studien eine starke Korrelation zwischen devaskularisierten Tumorbereichen in der Follow-up-MRT und Nekrosearealen in der Histopathologie nachgewiesen werden. Insbesondere die qEASL-Kriterien haben als dreidimensionales, Enhancement-basiertes Verfahren im Vergleich zu nicht volumetrischen Verfahren, wie z. B. dem mRECIST, eine stärkere Korrelation mit dem histologischen Ansprechen gezeigt [31,32,50]. Allerdings erfordern

die volumetrischen qEASL-Kriterien eine Tumorsegmentierung sowie eine spezifische Software, was die klinische Umsetzung erschwert. Generell ist die Enhancement-basierte Evaluation des radiologischen Tumoransprechens ein etablierter Surrogatmarker für das Therapiemanagement und wird in vielen klinischen Studien genutzt [32,73].

4.5 Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung

Nach einer Validierung durch eine histopathologische Untersuchung oder nach längerfristiger radiologischer Beurteilung des Tumoransprechens können die hier vorgestellten automatisierten Analysen der Lipiodolverteilung, -dichten und -muster mehrere klinische Implikationen bieten. Bezogen auf die Patient:innenwahl, repräsentieren in der Baseline-MRT enhancende Läsionen einen Phänotyp, der eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweist, auf die cTACE-Therapie anzusprechen. Zudem ist bei Tumoren, die auf der 24h-CT eine hohe Lipiodoldichte, ein homogenes oder nicht-spärliches Lipiodolmuster oder eine periphere Lipiodoldeposition zeigen, die Wahrscheinlichkeit höher, dass diese im Zeitverlauf devaskularisieren. Im Gegensatz hierzu sollten in Anbetracht des jeweiligen ETV bei Patient:innen mit geringer Lipiodoldeposition oder unvorteilhaften Lipiodolmustern, im Sinne einer personalisierten Medizin, wiederholte oder zusätzliche Therapien bereits vor der finalen Evaluation des Tumoransprechens in Erwägung gezogen werden. So könnte beispielsweise frühzeitig eine wiederholte cTACE-Therapie angeboten werden. Aber auch andere Therapien, wie z.B. Ablationsverfahren, könnten hierdurch frühzeitig genutzt werden, um insuffizient therapierte Tumoranteile zu behandeln. Hierdurch könnten die Tumoransprechraten deutlich erhöht und Therapieverzögerungen durch eine spätere MRT-basierte Erfassung des Tumoransprechens vermieden werden. In diesem Kontext zeigte eine Studie, dass bei einer Kombinationstherapie von cTACE und Ablation ein kurzes Zeitintervall zwischen den Interventionen von Vorteil ist [73]. Generell weisen die in dieser Arbeit vorgestellten quantitativen und qualitativen Techniken das Potential auf, die behandelnden Ärzt:innen zukünftig bei der klinischen Entscheidungsfindung, hinsichtlich des weiteren individuellen Therapiemanagements bei Patient:innen mit Lebertumoren, mit objektiven Parametern zu unterstützen.

Auch die hier vorgestellte Automatisierung der Analysen beinhaltet prinzipiell einige Implikationen für die klinische Praxis. Diese Studie ist nur eine unter einer schnell zunehmenden Anzahl an Arbeiten, in denen der potenzielle Nutzen von Machine Learning im Bereich der Medizin im Fokus steht. Vor allem in der Radiologie ermöglicht die Automatisierung von

Abläufen eine hohe Workflow Efficiency und die Verarbeitung großer Datenmengen. Zudem könnten die hier etablierten Algorithmen in ein Decision Support Tool eingearbeitet werden. Dabei handelt es sich um computergestützte Systeme, die Radiolog:innen einen ersten Diagnosevorschlag übermitteln. Dadurch könnten insbesondere noch unerfahrene Radiolog:innen bei der Therapieplanung im Alltag unterstützt werden. Aber auch sehr erfahrene Kliniker:innen könnten von einem objektiven, quantifizierbaren und reproduzierbaren Decision Support Tool bei weniger eindeutigen Bildbefunden profitieren. Vor einer klinischen Einführung derartiger Decision Support Tools sind allerdings weitere Studien mit großen, qualitativ hochwertigen und möglichst multizentrischen Datensätzen notwendig, die histopathologisch validiert werden müssen. Zudem müssen zukünftig Leitlinien, sowie klare, standardisierte Kriterien für das Vorgehen bei Machine-Learning-Studien etabliert werden, um neben der externen Validität auch die allgemeine Akzeptanz und das Vertrauen in medizinischen Fachkreisen zu verbessern.

Eine mögliche Weiterentwicklung wäre zudem eine Übertragung dieser oder ähnlicher Algorithmen auf das intraprozedurale Cone-beam-CT (CBCT). Üblicherweise wird dieses bei cTACE als spezielle Art der CT-Akquisition genutzt, um die Lipiodoldeposition während und direkt nach cTACE zu visualisieren. Die gewonnenen Bilddaten sind allerdings nicht auf der HU-Skala geeicht, sondern werden subjektiv durch erfahrene Radiolog:innen ausgewertet. Aufgrund der fehlenden Eichung des CBCTs sind Dichte- und Musterbestimmungen hier aktuell schwierig. Daher ist zurzeit noch die Akquisition von konventionellen CT-Bildern 24h nach cTACE erforderlich, um Lipiodol als quantifizierbaren radiologischen Biomarker nutzen zu können [45]. Es konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass eine quantitative, d.h. in diesem Fall prozentuale Messung der Lipiodoldeposition bereits intraprozedural einen Hinweis auf das radiologische Tumorsprechen geben kann [74]. Eine zukünftige verlässliche Kalibrierung der CBCT würde eine automatisierte quantitative und qualitative Lipiodolcharakterisierung in Echtzeit erlauben und somit eine sofortige Therapieoptimierung oder -anpassung ermöglichen sowie die Anfertigung eines 24h-CTs möglicherweise überflüssig machen. Mithilfe von Deep-Learning-Ansätzen könnte gegebenenfalls auch eine neue und akkuratere Art der Eichung entwickelt werden, wie erste Ansätze von Malpani et al. bereits zeigen konnten [75].

5. Schlussfolgerungen

Zusammengefasst wurden in dieser Studie automatisierte, schwellenwertbasierte Techniken erarbeitet, um die Lipiodolablagerungen auf post-prozeduralen CT-Bildern nach cTACE quantitativ und qualitativ zu charakterisieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Dichte der Lipiodolablagerung, als quantitatives Merkmal, und das abgelagerte Lipiodolmuster, als qualitatives Merkmal, eine Prognosewert für das radiologische Tumoransprechen aufweist. Dies macht Lipiodol als radiologischen Biomarker für das Therapieansprechen von Leberkrebspatient:innen nach cTACE nutzbar und bietet so die Grundlage für eine Implementierung in klinische Decision Support Tools.

Literaturverzeichnis

1. Stark S, Wang C, Savic LJ, Letzen B, Schobert I, Miszczuk M, Murali N, Oestmann P, Gebauer B, Lin M, Duncan J, Schlachter T, Chapiro J. Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer. *Scientific Reports*. 2020 Oct 22;10(1):18026.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022 Jan 1;72(1):7–33.
3. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019/11/01 ed. 2020 Jan;1873(1):188314–188314.
4. Wong MCS, Jiang JY, Goggins WB, Liang M, Fang Y, Fung FDH, Leung C, Wang HHX, Wong GLH, Wong VWS, Chan HLY. International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile. *Scientific Reports*. 2017 Mar 31;7(1):45846.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 May 1;71(3):209–49.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182–236.
7. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838–51.
8. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2021 Nov 19;
9. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. AWMF; 2021.
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–9.
11. Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, Takayama T, Yamanaka N, Kudo M, Shimada M, Inomata M, Kaneko S, Baba H, Koike K, Omata M, Makuuchi M, Matsuyama Y, Kokudo N. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). *JCO*. 2019 May 20;37(15_suppl):4002–4002.

12. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: A Markov model analysis. *Hepatology*. 2010 Apr 1;51(4):1284–90.
13. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894–905.
14. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429–42.
15. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma--a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1988 Feb;94(2):453–6.
16. Kloeckner R, Ruckes C, Kronfeld K, Wörns MA, Weinmann A, Galle PR, Lang H, Otto G, Eichhorn W, Schreckenberger M, Dueber C, Pitton MB. Selective internal radiotherapy (SIRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Aug 6;15:311.
17. Geschwind JFH. Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015 Oct;11(10):698–700.
18. Inchingolo R, Posa A, Mariappan M, Spiliopoulos S. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4614–28.
19. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723–50.
20. Thuluvath PJ, To C, Amjad W. Role of Locoregional Therapies in Patients With Hepatocellular Cancer Awaiting Liver Transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jan 1;116(1):57–67.
21. Savic LJ, Chapiro J, Geschwind JFH. Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017 Feb;6(1):7–21.
22. Memon K, Lewandowski RJ, Riaz A, Salem R. Chemoembolization and radioembolization for metastatic disease to the liver: available data and future studies. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Sep;13(3):403–15.

23. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxi A, Cottone M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):47–54.
24. Cazejust J, Bessoud B, Colignon N, Garcia-Alba C, Planché O, Menu Y. Hepatocellular carcinoma vascularization: From the most common to the lesser known arteries. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014 Jan 1;95(1):27–36.
25. Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Aishima S, Taketomi A, Honda H. Arterial Blood Supply of Hepatocellular Carcinoma and Histologic Grading: Radiologic-Pathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2008 Jan 1;190(1):W28–34.
26. Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 May;8(5):292–301.
27. Idée JM, Guiu B. Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013 Dec 1;88(3):530–49.
28. Elmohr M, Elsayes KM, Chernyak V. LI-RADS: Review and updates. *Clinical Liver Disease*. 2021 Mar 1;17(3):108–12.
29. Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, Geiger D, Del Monte M, Lombardo CV, Rossi M, Corradini SG, Mennini G, Catalano C. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *European Radiology*. 2013 Apr 1;23(4):887–96.
30. Riaz A, Memon K, Miller FH, Nikolaidis P, Kulik LM, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, Gates VL, Mulcahy MF, Baker T, Wang E, Gupta R, Nayar R, Benson AB 3rd, Abecassis M, Omary R, Salem R. Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *J Hepatol*. 2010/10/23 ed. 2011 Apr;54(4):695–704.
31. Zhao Y, Duran R, Bai W, Sahu S, Wang W, Kabus S, Lin M, Han G, Geschwind JF. Which Criteria Applied in Multi-Phasic CT Can Predict Early Tumor Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated Using Conventional TACE: RECIST, mRECIST, EASL or qEASL? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017/10/30 ed. 2018 Mar;41(3):433–42.
32. 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 Jul 15;273(3):746–58.

33. Chockalingam A, Duran R, Sohn JH, Schernthaner R, Chapiro J, Lee H, Sahu S, Nguyen S, Geschwind JF, Lin M. Radiologic-pathologic analysis of quantitative 3D tumour enhancement on contrast-enhanced MR imaging: a study of ROI placement. *Eur Radiol*. 2016 Jan;26(1):103–13.
34. 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. *American Journal of Roentgenology*. 2010 Nov;195(5):1220–30.
35. Kim SJ, Choi MS, Kang JY, Choi DI, Park CK, Gwak GY, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC. Prediction of Complete Necrosis of Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Prior to Liver Transplantation. *Gut Liver*. 2009 Dec;3(4):285–91.
36. 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. *European Radiology* [Internet]. 2018 Jan 30 [cited 2018 Apr 30]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-5198-9>
37. Takayasu K, Arai S, Matsuo N, Yoshikawa M, Ryu M, Takasaki K, Sato M, Yamanaka N, Shimamura Y, Ohto M. Comparison of CT Findings with Resected Specimens After Chemoembolization with Iodized Oil for Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2000 Sep;175(3):699–704.
38. Dioguardi Burgio M, Sartoris R, Libotean C, Zappa M, Sibert A, Vilgrain V, Ronot M. Lipiodol retention pattern after TACE for HCC is a predictor for local progression in lesions with complete response. *Cancer Imaging*. 2019 Nov 15;19(1):75.
39. Hu J, Maybody M, Cao G, Wang X, Chen H, Zhu X, Yang R, Wang X. Lipiodol retention pattern assessed by cone beam computed tomography during conventional transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: accuracy and correlation with response. *Cancer Imaging* [Internet]. 2016 Oct 3 [cited 2018 Mar 6];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5048686/>
40. Kan Z, Madoff DC. Liver Anatomy: Microcirculation of the Liver. *Semin Intervent Radiol*. 2008 Jun;25(2):77–85.
41. Kan Z. Dynamic study of iodized oil in the liver and blood supply to hepatic tumors. An experimental investigation in several animal species. *Acta Radiol Suppl*. 1996;408:1–25.
42. Yang ZF, Poon RTP. Vascular changes in hepatocellular carcinoma. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008 Jun;291(6):721–34.

43. Nam D, Chapiro J, Paradis V, Seraphin TP, Kather JN. Artificial intelligence in liver diseases: Improving diagnostics, prognostics and response prediction. *JHEP Rep.* 2022 Apr;4(4):100443.
44. Boeken T, Feydy J, Lecler A, Soyer P, Feydy A, Barat M, Duron L. Artificial intelligence in diagnostic and interventional radiology: Where are we now? *Diagn Interv Imaging.* 2023 Jan;104(1):1–5.
45. Young S, Taylor AJ, Sanghvi T. Post Locoregional Therapy Treatment Imaging in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Literature-based Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Jun 28;6(2):189–97.
46. Yoo TS, Ackerman MJ, Lorensen WE, Schroeder W, Chalana V, Aylward S, Metaxas D, Whitaker R. Engineering and algorithm design for an image processing Api: a technical report on ITK--the Insight Toolkit. *Stud Health Technol Inform.* 2002;85:586–92.
47. Vercauteren T, Pennec X, Perchant A, Ayache N. Diffeomorphic demons: Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage.* 2009 Mar 1;45(1, Supplement 1):S61–72.
48. 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 Dec;23(12):1629–37.
49. Miszczuk MA, Chapiro J, Geschwind JFH, Thakur V, Nezami N, Laage-Gaupp F, Kulon M, van Breugel JMM, Fereydooni A, Lin M, Savic LJ, Tegel B, 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. *Translational Oncology.* 2020 Mar 1;13(3):100742.
50. Tacher V, Lin M, Duran R, Yarmohammadi H, Lee H, Chapiro J, Chao M, Wang Z, Frangakis C, Sohn JH, Maltenfort MG, Pawlik T, Geschwind JF. Comparison of Existing Response Criteria in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Using a 3D Quantitative Approach. *Radiology.* 2015/07/01 ed. 2016 Jan;278(1):275–84.
51. Li CH, Lee CK. Minimum cross entropy thresholding. *Pattern Recognition.* 1993 Apr 1;26(4):617–25.
52. van Breugel JMM, Geschwind JF, Mirpour S, Savic LJ, Zhang X, Duran R, Lin M, Miszczuk M, Liapi E, Chapiro J. Theranostic application of lipiodol for transarterial

- chemoembolization in a VX2 rabbit liver tumor model. *Theranostics*. 2019 May 27;9(13):3674–86.
53. de Baere T, Zhang X, Aubert B, Harry G, Lagrange C, Ropers J, Dufaux J, Lumbroso J, Rougier P, Ducreux M, Roche A. Quantification of tumor uptake of iodized oils and emulsions of iodized oils: experimental study. *Radiology*. 1996 Dec 1;201(3):731–5.
54. Gonsalves CF, Brown DB. Chemoembolization of hepatic malignancy. *Abdom Imaging*. 2009 Sep 1;34(5):557–65.
55. Kim H, Park C, Lee YB, Yoo HS, Park JH, Lee WY. Effects of iodinated fatty acid ester on human hepatocellular carcinoma cells. *Yonsei Med J*. 1991 Mar;32(1):16–23.
56. 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 May;275(2):438–47.
57. Matsui Y, Horikawa M, Jahangiri Noudeh Y, Kaufman JA, Kolbeck KJ, Farsad K. Baseline Tumor Lipiodol Uptake after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Identification of a Threshold Value Predicting Tumor Recurrence. *Radiol Oncol*. 2017 Dec;51(4):393–400.
58. Langenbach MC, Vogl TJ, Said G, Scholtz JE, Hammerstingl R, Gruber-Rouh T. Lipiodol as a Predictive Indicator for Therapy Response to Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* [Internet]. 2021 Jan 22 [cited 2023 May 31]; Available from: <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.4137>
59. Gupta P, Kalra N, Gulati A, Dev V, Gorski U, Chaluvashetty S, Kumar-M P, Duseja A, Singh V, Dhiman R, Sandhu M. Response Assessment Following Image-Guided Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Interventional Radiology ISVIR*. 2020 Jul 1;4.
60. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, Reig M, Bianchi L, Llovet JM, Bruix J. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):616–23.
61. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, Meyer T. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1309–16.

62. Gonzalez-Guindalini FD, Botelho MPF, Harmath CB, Sandrasegaran K, Miller FH, Salem R, Yaghami V. Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1781–800.
63. de Baere T, Ronot M, Chung JW, Golfieri R, Kloeckner R, Park JW, Gebauer B, Kibriya N, Ananthkrishnan G, Miyayama S. Initiative on Superselective Conventional Transarterial Chemoembolization Results (INSPIRE). *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2022 Oct 1;45(10):1430–40.
64. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, Maeda A, Matsuo K, Nishida N, Aramaki T, Anai H, Koura S, Oikawa S, Watanabe K, Yasumoto T, Furuichi K, Yamaguchi M. Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis? *Jpn J Radiol*. 2012 Aug;30(7):560–6.
65. Brook OR, Brook A, Ahmed M, Brennan I, Miksad R, Bullock A, Buchbinder E, Rojan A, Sacks B, Faintuch S. Superselective vs. lobar transarterial chemoembolization – incidence and clinical significance of non-targeted embolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2014 Mar 1;25(3):S46–7.
66. Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, Forlani L, Giampalma E, Piscaglia F, Trevisani F, Bolondi L. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Apr;24(4):509–17.
67. Wang S, Summers RM. Machine learning and radiology. *Med Image Anal*. 2012 Jul;16(5):933–51.
68. Pellerin O, Lin M, Bhagat N, Ardon R, Mory B, Geschwind JF. Comparison of semi-automatic volumetric VX2 hepatic tumor segmentation from cone beam CT and multi-detector CT with histology in rabbit models. *Acad Radiol*. 2013 Jan;20(1):115–21.
69. Gross M, Spektor M, Jaffe A, Kucukkaya AS, Iseke S, Haider SP, Strazzabosco M, Chapiro J, Onofrey JA. Improved performance and consistency of deep learning 3D liver segmentation with heterogeneous cancer stages in magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260630.
70. Hamm CA, Wang CJ, Savic LJ, Ferrante M, Schobert I, Schlachter T, Lin M, Duncan JS, Weinreb JC, Chapiro J, Letzen B. Deep learning for liver tumor diagnosis part I: development of a convolutional neural network classifier for multi-phasic MRI. *Eur Radiol*. 2019 Jul;29(7):3338–47.
71. Oestmann PM, Wang CJ, Savic LJ, Hamm CA, Stark S, Schobert I, Gebauer B, Schlachter T, Lin M, Weinreb JC, Batra R, Mulligan D, Zhang X, Duncan JS, Chapiro J. Deep learning-assisted differentiation of pathologically proven atypical and typical hepatocellular carcinoma

- (HCC) versus non-HCC on contrast-enhanced MRI of the liver. *Eur Radiol*. 2021 Jul;31(7):4981–90.
72. Wang CJ, Hamm CA, Savic LJ, Ferrante M, Schobert I, Schlachter T, Lin M, Weinreb JC, Duncan JS, Chapiro J, Letzen B. Deep learning for liver tumor diagnosis part II: convolutional neural network interpretation using radiologic imaging features. *Eur Radiol*. 2019 Jul;29(7):3348–57.
73. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik L, Ryu RK, Mulcahy MF, Baker T, Gates V, Nayar R, Wang E, Miller FH, Sato KT, Omary RA, Abecassis M, Salem R. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Dec;33(6):1143–52.
74. Letzen BS, Malpani R, Mischczuk M, de Ruyter QMB, Petty CW, Rexha I, Nezami N, Laage-Gaupp F, Lin M, Schlachter TR, Chapiro J. Lipiodol as an intra-procedural imaging biomarker for liver tumor response to transarterial chemoembolization: Post-hoc analysis of a prospective clinical trial. *Clin Imaging*. 2021 Oct;78:194–200.
75. Malpani R, Petty CW, Yang J, Bhatt N, Zeevi T, Chockalingam V, Raju R, Petukhova-Greenstein A, Santana JG, Schlachter TR, Madoff DC, Chapiro J, Duncan J, Lin M. Quantitative Automated Segmentation of Lipiodol Deposits on Cone-Beam CT Imaging Acquired during Transarterial Chemoembolization for Liver Tumors: A Deep Learning Approach. *J Vasc Interv Radiol*. 2022 Mar;33(3):324-332.e2.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophie Stark, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Automatisierte Quantifizierung der Lipiodolverteilung zur Vorhersage der therapeutischen Wirksamkeit der transarteriellen Chemoembolisation bei Leberkrebs“ / „Automated feature quantification of Lipiodol to predict therapeutic efficacy of transarterial chemoembolization of liver cancer“ 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 der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis 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: 04.11.2023

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Sophie Stark hatte Anteil an der folgenden Publikation:

Stark S, Wang C, Savic LJ, Letzen B, Schobert I, Miszczuk M, Murali N, Oestmann P, Gebauer B, Lin M, Duncan J, Schlachter T, Chapiro J, Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer, Scientific Reports, 2020

Beitrag im Einzelnen:

- Beteiligung an der Erarbeitung des Studiendesigns und der Arbeitshypothese
- Wöchentliche Präsentation der vorläufigen Daten, der Entwürfe von Abbildungen und Diskussion über weiteres Vorgehen bei Laborbesprechungen
- Eigenständige Erhebung der Primärdaten: Patientenselektion in Rücksprache mit PD Dr. med. Savic, Sammlung und Auswertung aller Patientendaten und -charakteristika (siehe Tabelle 2), Labordaten, anamnestischer Angaben, Tumorcharakteristika und Berechnung verschiedener Scores (z.B. BCLC, Child Pugh Score)
- Supervisierte Auswertung aller prä- und postprozeduralen CT und MRT Bilder sowie semiautomatische Segmentierung von Tumorerläsionen unter Supervision
- Beurteilung von radiologischem Tumoransprechen mithilfe der qEASL-Kriterien
- Entwicklung einer Klassifikation verschiedener Lipiodol-Ablagerungsmuster in der CT, auf Basis von pathophysiologischen Überlegungen zur Blutversorgung der Tumore und unter Berücksichtigung der therapeutischen Angriffspunkte bei cTACE
- Enger Austausch mit dem Biomedical Engineer Clinton Wang bezüglich der Programmierarbeiten und Erwerb von Basiskenntnissen im Programmieren (Python)
- Korrelation der Tumorcharakteristika mit den Lipiodolablagerungen in verschiedenen Tumorregionen (Abbildung 4)
- Korrelation der Lipiodolmuster mit der Reduktion an enhancendem Tumolvolumen (Abbildung 5 und 6)

- Korrelation der Lipidablagerungsmuster mit dem Tumoransprechen nach qEASL (Tabelle 3) und der Reduktion an enhancingem Tumolvolumen (ETV) auf der Follow-Up MRT
- Auswahl und Durchführung der statistischen Tests mit der Software Graphpad in beratender Zusammenarbeit mit Statistikern der Yale University
- Auswahl geeigneter Visualisierungsmethoden; eigenständige Erstellung von Tabellen und Grafiken
 - Tabellen 1, 2 und 3 sowie die Abbildungen 3, 4, 5, 6 und 7 wurden vollständig von Sophie Stark erstellt
 - Abbildungen 1 und 2 wurden zusammen mit Herrn Clinton Wang erstellt
- Eigenständige Literaturrecherche und -auswahl, Erstellung und mehrfache Korrektur des Manuskriptes nach Rücksprache mit PD Dr. Savic und Dr. Chapiro
- Einreichung des Manuskriptes bei Journals und anschließende Revision des Manuskriptes nach Peer-Review
- Zweimalige Präsentation der Forschungsergebnisse bei wissenschaftlichen Fachkonferenzen (RSNA 2019, WCIO 2019)



OPEN

Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer

Sophie Stark^{1,2,4}, Clinton Wang¹, Lynn Jeanette Savic^{1,2}, Brian Letzen¹, Isabel Schobert^{1,2}, Milena Miszczuk², Nikitha Murali¹, Paula Oestmann^{1,2,5}, Bernhard Gebauer², MingDe Lin¹, James Duncan^{1,3}, Todd Schlachter¹ & Julius Chapiro^{1✉}

Conventional transarterial chemoembolization (cTACE) is a guideline-approved image-guided therapy option for liver cancer using the radiopaque drug-carrier and micro-embolic agent Lipiodol, which has been previously established as an imaging biomarker for tumor response. To establish automated quantitative and pattern-based image analysis techniques of Lipiodol deposition on 24 h post-cTACE CT as biomarker for treatment response. The density of Lipiodol deposits in 65 liver lesions was automatically quantified using Hounsfield Unit thresholds. Lipiodol deposition within the tumor was automatically assessed for patterns including homogeneity, sparsity, rim, and peripheral deposition. Lipiodol deposition was correlated with enhancing tumor volume (ETV) on baseline and follow-up MRI. ETV on baseline MRI strongly correlated with Lipiodol deposition on 24 h CT ($p < 0.0001$), with $8.22\% \pm 14.59$ more Lipiodol in viable than necrotic tumor areas. On follow-up, tumor regions with Lipiodol showed higher rates of ETV reduction than areas without Lipiodol ($p = 0.0475$) and increasing densities of Lipiodol enhanced this effect. Also, homogeneous ($p = 0.0006$), non-sparse ($p < 0.0001$), rim deposition within sparse tumors ($p = 0.045$), and peripheral deposition ($p < 0.0001$) of Lipiodol showed improved response. This technical innovation study showed that an automated threshold-based volumetric feature characterization of Lipiodol deposits is feasible and enables practical use of Lipiodol as imaging biomarker for therapeutic efficacy after cTACE.

Abbreviations

BCLC	Barcelona clinic liver cancer
CT	Computed tomography
cTACE	Conventional transarterial chemoembolization
ETV	Enhancing tumor volume
HCC	Hepatocellular carcinoma
IAT	Intraarterial therapy
ICC	Intrahepatic cholangiocarcinoma
KW	Kruskal–Wallis test
LiRADS	Liver imaging reporting and data system
MRI	Magnetic resonance imaging
MWU	Mann–Whitney U test

¹Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT 06510, USA. ²Berlin Institute of Health, Institute of Radiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität, 10117, Berlin, Germany. ³Department of Biomedical Engineering, Yale School of Engineering and Applied Science, New Haven, CT 06520, USA. ⁴Faculty of Medicine, Albert-Ludwigs-University, Freiburg, Germany. ⁵Faculty of Medicine, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany. ✉email: julius.chapiro@yale.edu

VOI Volume of interest
WSR Wilcoxon signed-rank test

Despite advances in diagnosis and therapy, liver cancer—both primary and metastatic—remains one of the leading causes of cancer-related death worldwide and incidence rates continue to rise^{1–3}. As only a minority of patients are diagnosed at early and thus curative stages, palliative image-guided intraarterial therapies represent key therapeutic options, particularly for medium to advanced stage Barcelona clinic liver cancer (BCLC) B and C stage hepatocellular carcinoma (HCC). Among those, conventional transarterial chemoembolization (cTACE) is the most commonly used, with level 1A evidence available in patients with HCC^{4,5}. But cTACE is also the most commonly used intraarterial therapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) and neuroendocrine tumor metastases^{6,7}. In cTACE, the oily contrast medium Lipiodol is emulsified with chemotherapeutic drugs and administered into tumor feeding branches of the hepatic artery⁸. Lipiodol plays a unique multifunctional role in cTACE: in addition to drug delivery capabilities with transient microembolic effects, its radiopacity allows drug delivery visualization on post-procedural CT, making it a promising imaging biomarker⁹.

Previous studies suggest that Lipiodol retention in the tumor is strongly correlated with tumor necrosis on follow-up imaging and histopathology^{10–13}. Additionally, baseline imaging features, particularly those indicative of tumor vascularity, such as arterial enhancement, have been previously thought to predict tumor response to cTACE^{14,15}. The dual blood supply of the liver and the complex microvascular architecture of hepatic malignancies with shunts between the hepatic artery and portal vein suggest that not only the coverage, but also density and spatial distribution of Lipiodol deposition in the tumor may correlate with therapeutic efficacy^{9,16,17}. However, clinical implications of varying Lipiodol density and its spatial distribution on imaging have not yet been studied and their impact on tumor response remains unclear. Previous studies quantified Lipiodol deposition using manual segmentations or semi-automatic threshold-based techniques that were coarse, reader-dependent and potentially prone to bias given significant pattern heterogeneity and radiomic complexity of Lipiodol, limiting their effectiveness as predictable imaging biomarkers^{10,11,18}. Translating Lipiodol deposition on imaging into a reliable surrogate marker for tumor response requires robust automated techniques that provide efficient, standardized methods for analyzing and describing its appearance on CT.

In light of the unmet clinical need and given the aforementioned multifunctional properties of Lipiodol, the purpose of this study was to establish automated quantification instruments to allow practical deployment of Lipiodol as a predictive imaging biomarker for therapeutic efficacy on 24 h postprocedural CT that is commonly used to verify Lipiodol deposition after cTACE^{19–21}.

Materials and methods

Patient/tumor selection. A total of 42 patients with primary and secondary liver cancer treated using cTACE (2012–2018) according to prospective clinical trial protocols (NCT01877187, NCT02753881) were identified by a multi-disciplinary team for secondary retrospective data analysis. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and approved by the Yale institutional review board (Yale Human Research Protection Program). Written informed consent was obtained from all patients. Inclusion criteria were the presence of radiologically confirmed HCC or other solid liver tumors (intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) or liver-predominant metastatic disease), age ≥ 18 , Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0–2, Child Pugh class A or B (up to 9). Other main exclusion criteria were any contraindication to doxorubicin or mitomycin c, severe cardiac or systemic disease, known allergy to Lipiodol, poppy seed oil or iodinated contrast agent, main portal vein thrombosis and patients who were pregnant or breastfeeding. For our retrospective analysis all patients had to have an MRI before and after cTACE, as well as a 24 h post-procedural non-contrast CT of the abdomen according to standardized protocols. The average time interval between the baseline MRI and the 24 h CT was 16.0 ± 14.8 days [1–52 days] (mean \pm SD, [range]) and the average time interval between the 24 h CT and the follow up MRI was 29.2 ± 6.0 days [20–47 days].

Up to five treated lesions were analyzed for each patient. Atypical appearing lesions (e.g. presumed HCC lesions not meeting Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) criteria), non-target and previously treated lesions were excluded. Only lesions with a diameter ≥ 1 cm were included. The final study cohort included 42 patients with 65 lesions.

TACE procedure. The cTACE procedure was performed according to the institutional review board approved protocols. In multiple angiographic steps the tumor-feeding vasculature was identified. Patients underwent lobar or selective cTACE. Lipiodol (10 cc) was mixed with 50 mg doxorubicin and 10 mg of mitomycin c to create an emulsion. The water-in-oil emulsion was mixed thoroughly using a push-and-pull method to obtain a homogenous satin red solution with high stability¹⁹. Note that in the vast majority of cases, especially hypervascular tumors, the ratio of Lipiodol to chemotherapy was slightly greater than 1:1 in order to create a true water-in-oil emulsion. The procedure was started with a 1.5:1 ratio and depending on arterial flow was either continued at that same ratio or decreased slightly if the flow became too sluggish to accommodate the higher viscosity of the emulsion. The exact amount of chemoembolization material administered was titrated to the area being treated. Embolization was achieved by administration of about one vial of Embospheres (100–300 μ m, Merit Medical). Delivery of the entire dose of chemotherapy was considered the technical endpoint whereas arterial flow reduction (2–5 heart beats to clear the contrast column) was considered the angiographic endpoint. All procedures were performed by board-certified interventional radiologists who had between 7 and 20 years of experience.

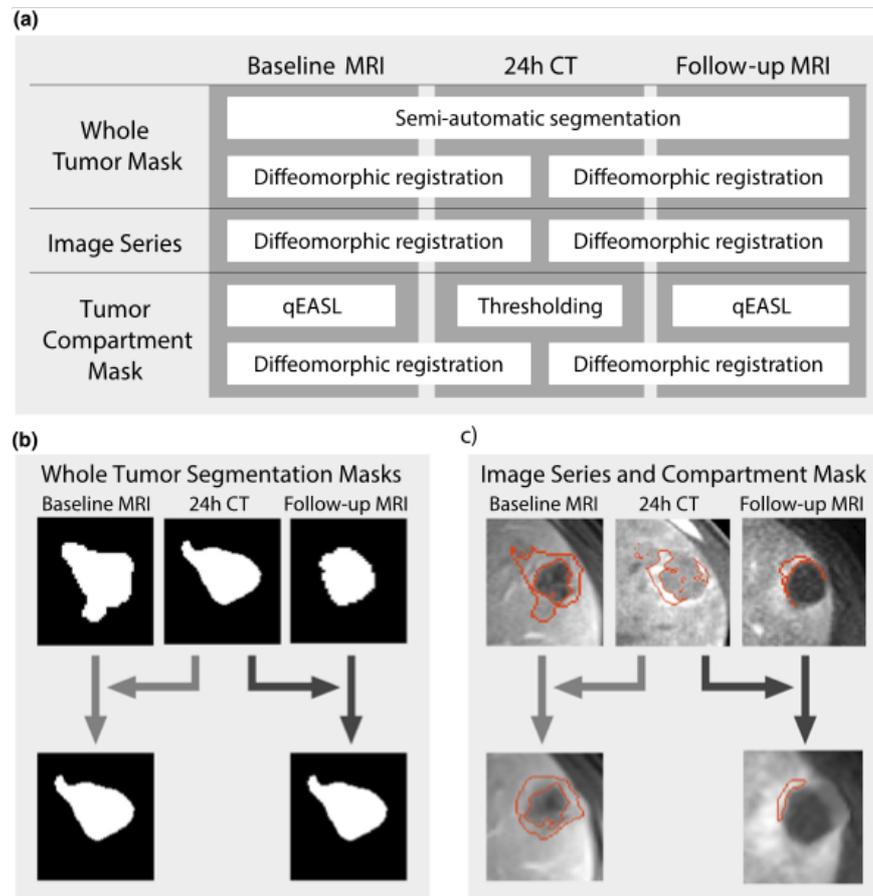


Figure 1. Segmentation and registration workflow. (a) Tumors were semi-automatically segmented on all three imaging time points (baseline MRI, 24 h CT, follow-up MRI). Compartment masks on MRI (viable/necrotic tumors masks) were produced using quantitative European Association for the Study of the Liver (qEASL), while compartment masks on 24 h CT (low/mid/high density Lipiodol masks) were generated using Hounsfield Unit thresholds. (b) Each of the two MRI tumor segmentation masks were diffeomorphically registered to the 24 h CT tumor mask. These two registration procedures (represented by arrows of differing shades of gray) each generated a separate transformation matrix. (c) This transformation matrix was used as a template to simultaneously register the corresponding images and compartment masks to 24 h CT.

CT/MRI acquisition. MRI was performed on a 1.5 or 3-T scanner (Magnetom Avanto or Skyra, Siemens Medical Solutions). The protocol included anatomical and contrast-enhanced T1-weighted sequences with arterial, portal venous and delayed phase (20 s, 70 s and 3 min after contrast administration) using a gadolinium-based contrast agent. Additionally, all patients received a non-contrast abdominal CT 24 h after cTACE to visualize Lipiodol deposition.

Tumor segmentation and MR image analysis. A semi-automatic tumor segmentation software (IntelSpace Portal Version 8, Philips ICAP) was used to segment target lesions in 3D at all imaging timepoints. As shown in Fig. 1, these segmentation masks of the tumor were used to register baseline MRI, 24 h CT and follow-up MRI. For this step, the Diffeomorphic “Demons” Registration algorithm was used, as implemented in the Insight Segmentation and Registration Toolkit (The Insight Software Consortium, <https://www.itk.org>)²³. Diffeomorphic registration finds a smooth mapping between the points in the binary masks, yielding a transformation that can be applied to the raw images. It is a non-linear technique that performs approximate second-order

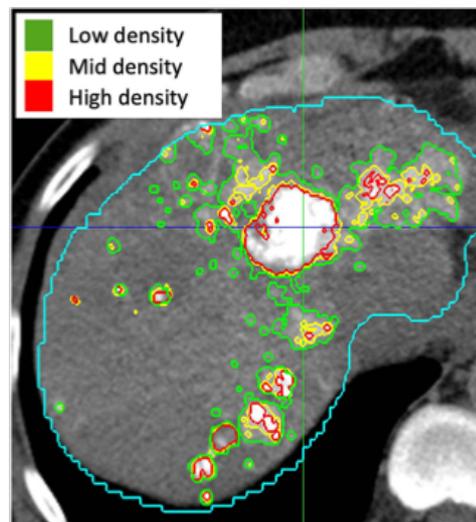


Figure 2. Lipiodol densities on an example CT. The presence and density of Lipiodol on 24 h post-TACE CT was automatically characterized using cut-off values of 87 HU, 155 HU, and 241 HU. The blue contour indicates the automated whole liver segmentation. This example illustrates a homogeneous pattern with some peripheral deposition.

minimization of a “correspondence energy” that incorporates an intensity matching term (how well aligned the fixed and moving images are) and a regularization term (to penalize large deformations)²⁴. The image transformation was derived from the tumor segmentation masks rather than the raw images, as the latter would bias other analyses by favoring overlap between voxels of high intensity (enhancing tumor on MRI and Lipiodol deposition on CT).

On baseline and follow-up MRI, a 1 cm³ volume of interest (VOI) was placed into the background liver parenchyma in the ipsilateral lobe of the dominant lesion outside the treatment zone on arterial phase. The average signal intensity was used as a threshold to separate regions of non-enhancing, presumably necrotic from enhancing, presumably viable tissue. Viable tumor on MRI (enhancing tumor volume (ETV)) was defined as voxels where enhancement is ≥ 2 standard deviations greater than the enhancement of the VOI (quantitative European Association for the Study of the Liver (qEASL) approach using IntelliSpace Portal V8, Philips ICAP)^{25,26}. Overall reduction in viable tumor tissue was quantified as the percentage decrease in viable tumor volume between baseline and follow-up MRI. To assess radiographic tumor response of individual lesions the qEASL criteria were used because enhancement based response criteria have been shown to predict tumor necrosis after cTACE most accurately^{25,27–29}. According to qEASL, lesions were considered responders if they had a reduction of enhancing tumor volume of at least 65%. The percent reduction in the viable tumor areas was calculated as the number of voxels in the region that changed from arterially hyperenhancing to non-enhancing on MRI, taken as a percentage of the total number of arterially hyperenhancing voxels on baseline MRI.

CT image analysis and post-processing. *Lipiodol density.* On 24 h CT, each tumor was divided into regions with or without Lipiodol using an intensity threshold in Hounsfield units (HU). The Lipiodol coverage of a tumor region was quantified as the percentage of voxels in that region that contained Lipiodol of any density. Additionally, areas of Lipiodol deposition were further characterized according to their density as illustrated in Fig. 2. Three intensity thresholds needed to be determined to characterize the density of Lipiodol: one threshold separating no Lipiodol from low density Lipiodol, one separating low from medium density, and one separating medium from high density Lipiodol. The first intensity threshold was determined by selecting regions in the parenchyma of each 24 h CT in which no Lipiodol deposition was observed. This threshold was set as the 99th percentile of the voxel intensities in these regions. First, each tumor was individually thresholded into regions of lower and higher deposition. Two thresholding techniques were used, one based on cross entropy and one based on variance, and their average was taken^{30,31}. This approach was designed to consider the narrow HU ranges of Lipiodol deposition patterns in most tumors, which means that many tumors will have no more than two distinct Lipiodol densities, making it suitable for producing only a single threshold. The 33rd percentile of thresholds across all tumors was then used as the overall threshold between low and medium density Lipiodol, and the 67th percentile was used as the threshold between medium and high density Lipiodol. These percentiles are chosen so that at least one of these two overall thresholds will provide separation between Lipiodol regions

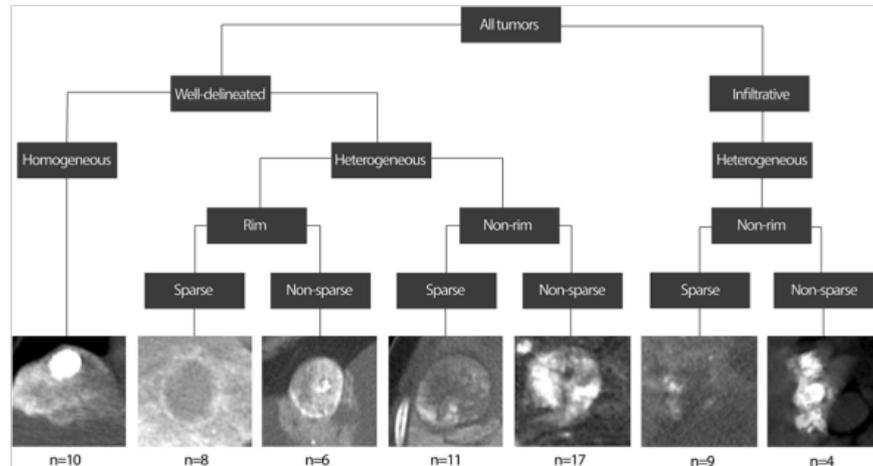


Figure 3. Categorization of Lipiodol deposition patterns. Well-delineated and infiltrative lesions were manually characterized. Then, each tumor’s Lipiodol deposition was automatically characterized based on its homogeneity, rim presence and sparsity. Deposition was considered homogeneous if $\geq 85\%$ of the tumor volume contained medium or high density Lipiodol. Lipiodol deposition was described as sparse if $\leq 20\%$ of the tumor volume had medium and $\leq 10\%$ of the tumor volume had high density Lipiodol. Tumors not meeting the criteria for sparsity were defined as non-sparse tumors. Rim deposition required that the outer portion of the tumor had denser Lipiodol deposition than its core. (Location of the tumors: well-delineated lesions: homogeneous: segment Iva (diameter 2.0 cm), rim sparse: segment V (diameter 5.9 cm), rim non-sparse: segment VIII (diameter 4.5 cm), non-rim sparse: segment VI (diameter 4.3 cm), non-rim non-sparse: segment VIII (diameter 6.2 cm), Infiltrative lesions: sparse: segment V (diameter 6.8 cm) non-sparse: segment IVb (diameter 4.1 cm).

Pattern	Definition
Homogeneous	$\geq 85\%$ of the tumor contains medium or high density Lipiodol
Sparse	$\leq 20\%$ of the tumor contains medium density Lipiodol and $\leq 10\%$ high density Lipiodol. Tumors not meeting the criteria for sparsity were defined as non-sparse tumors
Rim	The outer portion of the tumor has denser Lipiodol deposition than its core
Peripheral	Percentage of the tumor surface area that is directly exposed to peritumoral Lipiodol of any density

Table 1. Definition of Lipiodol deposition patterns. This table gives an overview over the acquisition criteria for respective Lipiodol deposition patterns on 24h CT.

in most tumors. This technique is not biased by the size of the tumor and is not biased by outliers with very high Lipiodol deposition. Due to possible imprecision in the segmentation and registration, subregions were only analyzed if they contained at least 50 voxels.

Lipiodol deposition patterns. Each lesion’s overall Lipiodol deposition pattern was described based on the presence of three imaging features on 24 h CT: homogeneity, sparsity, and rim deposition (Fig. 3 and Table 1).

Homogeneous deposition. Deposition was considered homogeneous if $\geq 85\%$ of the tumor volume contained medium or high density Lipiodol. This corresponds to bright tumors that are mostly or completely filled.

Sparse deposition. Lipiodol deposition was described as sparse if $\leq 20\%$ of the tumor volume had medium and $\leq 10\%$ of the tumor volume had high density Lipiodol. At the opposite end from homogeneous deposition, sparse deposition corresponds to tumors that are mostly dark and unfilled. Tumors not meeting the criteria for sparsity were defined as non-sparse tumors.

Rim deposition. Rim deposition required that the outer portion of the tumor had denser Lipiodol deposition than its core. To isolate the rim of a tumor, a series of image processing operations were applied to the tumor segmentation mask. First, the volume of the tumor was determined and the radius of a sphere with the same volume was calculated. Morphological erosion was applied to the mask, removing any voxels that are within a

certain distance from the surface of the tumor. This distance was set to 15% of the radius found above. The mask obtained in this way was considered to be the core of the tumor. By subtracting the original tumor mask by the mask of its core, a mask was obtained for the rim of the tumor. A base intensity value was established as the maximum of 87 HU (low Lipiodol density threshold) and the average intensity of the core of the tumor. The amount of rim deposition in each tumor was quantified as the average amount by which voxels in the rim exceeded this base intensity value, where voxels that did not exceed the base intensity contributed 0 to this mean. The cut-off for describing a tumor as rim-depositing was determined empirically as 17 HU above the base intensity.

Peripheral deposition. In addition to characterizing Lipiodol deposition within a tumor, peritumoral deposition was also quantified as the percentage of the tumor surface area that is directly exposed to peritumoral Lipiodol of any density. To isolate the periphery of a tumor, another series of image processing operations were applied to the tumor segmentation mask. Morphological dilation was applied to the mask, adding any voxels within 3.5 mm of the surface of the tumor. 3.5 mm was selected as it was large enough to prevent image noise and small errors in the tumor mask from dominating this space, and small enough that it would most likely be dominated by Lipiodol that was drained from the tumor vessels rather than off-target Lipiodol accumulating in healthy liver parenchyma. The original tumor mask was subtracted from the dilated mask, resulting in a mask that represents the periphery of the tumor. The peripheral deposition was quantified as the percentage of voxels in this periphery mask that exceeded an intensity of 87 HU (low Lipiodol density threshold). The criteria for peripheral deposition of Lipiodol as well as the other patterns were determined empirically.

Statistical analysis. Statistical tests were performed using GraphPad Prism 7.0. A p value < 0.05 was considered statistically significant. In order to correlate Lipiodol coverage with tumor entities, growth (well-delineated or infiltrative) or TACE approach (lobar or selective) Mann–Whitney U (MWU) and Kruskal–Wallis (KW) test were used. MWU and KW test were also used to correlate reduction in viable tumor tissue with the aforementioned subgroups and Lipiodol deposition patterns. The difference in Lipiodol coverage and densities between viable and necrotic tumor areas on baseline MRI was evaluated using the Wilcoxon–signed rank (WSR) test. Peripheral Lipiodol deposition was correlated with overall reduction in viable tumor tissue using linear regression and Spearman's rank-order correlation. Details are described in supplementary materials.

Results

Patient/tumor selection. This study included 42 patients with a mean age of 62.2 ± 9.9 years (mean \pm SD). The 65 analyzed lesions included 36 (55.4%) HCCs, 15 (23.1%) ICCs and 14 (21.5%) metastases from neuroendocrine tumors and ocular melanoma. Further characteristics of the study population are summarized in Table 2.

Image analysis and tumor characteristics. The minimum intensity threshold for Lipiodol was found to be 87HU. A threshold of 155HU separated low from medium Lipiodol density, and a threshold of 241HU separated medium from high Lipiodol density. The cross-entropy technique yielded a 33rd percentile of 159HU and 67th percentile of 239HU; the variance-based technique yielded thresholds of 151HU and 243HU. The average of these was taken. The classification of Lipiodol deposition patterns is shown in Fig. 3. Of the 52 well-delineated lesions, 10 were automatically identified to have homogenous, 19 sparse, and 14 rimmed Lipiodol deposition. 8 lesions with rim deposition showed sparse and 6 non-sparse Lipiodol deposition. 13 infiltrative lesions were identified, with 9 lesions showing sparse and 4 showing non-sparse Lipiodol deposition.

Baseline tumor enhancement and Lipiodol deposition. ETV on baseline MRI was significantly correlated with Lipiodol deposition on 24 h CT ($p < 0.0001$). Viable tumor areas on baseline MRI on average deposited $8.22\% \pm 14.59$ (mean \pm SD) more Lipiodol than necrotic areas (Fig. 4b). As illustrated in Fig. 4a, well-delineated tumors on average deposited more Lipiodol than infiltrative tumors [$71.7\% \pm 27.9$ vs. $37.5\% \pm 22.9$ (mean \pm SD), $p = 0.0001$]. Comparing Lipiodol deposition between HCC, ICC and metastases, HCCs deposited $76.9\% \pm 27.4$ Lipiodol compared to ICC and Metastases, which only had an average Lipiodol deposition of $34.4\% \pm 19.9$ and $66.7\% \pm 22.8$ (mean \pm SD), respectively ($p < 0.0001$). There was no significant difference in tumor Lipiodol deposition between patients treated with lobar and selective TACE ($p = 0.1443$).

Percent Lipiodol coverage at various densities was compared between baseline viable and necrotic tumor areas, as shown in Fig. 4c. The fraction of low density Lipiodol in necrotic areas was significantly higher than in viable areas [difference of $8.10\% \pm 15.69$ (mean \pm SD), $p = 0.0002$]. In contrast, the fraction of mid density Lipiodol did not differ significantly between necrotic and viable areas ($p = 0.0933$). The fraction of high density Lipiodol in viable areas was significantly higher than in non-enhancing, presumably necrotic tumor tissue [$7.21\% \pm 22.19$ (mean \pm SD), $p < 0.0001$].

Lipiodol features and reduction in viable tumor tissue. Subgroup analysis was performed to compare overall reduction in viable tumor tissue, defined as change in ETV between baseline and follow-up MRI (Fig. 5). Well-delineated tumors had a significantly higher reduction in ETV than infiltrative tumors, with an average of $-63.0\% \pm 47.8$ versus $-41.5\% \pm 25.1$ (mean \pm SD) ($p = 0.0038$). HCCs and metastases had a moderately higher reduction in ETV than ICC ($-70.7\% \pm 28.9$, $-65.3\% \pm 36.9$ and $-4.3\% \pm 62.2$ (mean \pm SD), $p = 0.0064$). There was no significant difference in ETV reduction between tumors treated with selective or lobar TACE approach ($p = 0.4242$).

Patients (n = 42)	
Age (years)	62.2 ± 9.9
Sex	
Male	32 (76.2%)
Female	10 (23.8%)
Ethnicity	
Caucasian	30 (71.4%)
African American	9 (21.4%)
Hispanic	1 (2.4%)
Asian/Pacific	1 (2.4%)
Others	1 (2.4%)
Cirrhosis	25 (59.5%)
Child–Pugh A	17 (40.5%)
Child–Pugh B	8 (19.0%)
HBV	3 (7.1%)
HCV	18 (42.9%)
ECOG	
0	29 (69.0%)
≥ 1	13 (31.0%)
BCLC (HCC patients only)	26 (61.9%)
A	13 (31.0%)
B	11 (26.2%)
C	2 (4.8%)
Unifocal	20 (47.6%)
Multifocal	22 (52.4%)
Tumor burden	
TTB	9.3 ± 13.1%
ETB	5.4 ± 8.9%
Analyzed lesions (n = 65)	
Entity	
HCC	36 (55.4%)
ICC	15 (23.1%)
Metastases	14 (21.5%)
Neuroendocrine	13 (20.0%)
Ocular Melanoma	1 (1.5%)
Baseline tumor size (cm)	4.7 ± 3.6
< 3 cm	26 (40.0%)
≥ 3 cm	39 (60.0%)
Tumor growth type	
Well-delineated	52 (80.0%)
Infiltrative	13 (20.0%)
TACE approach	
Selective	33 (50.8%)
Lobar	32 (49.2%)

Table 2. Summary of the study population. The numerical data are summarized as mean ± standard deviation and the categorical data are shown as frequency (percentage). HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ECOG, eastern cooperative oncology group (performance status); HCC, hepatocellular carcinoma; ICC, intrahepatic cholangiocarcinoma; BCLC, barcelona clinic liver cancer; TTB, total tumor burden (TTB [%] was defined as the ratio of tumor volume and liver volume); ETB, enhancing tumor burden (ETB [%] was defined as the ratio of enhancing tumor volume (ETV) and liver volume); TACE, transarterial chemoembolization.

Lipiodol deposition patterns identified on post-procedural CT showed significant differences in overall reduction in viable tumor tissue. Well-delineated tumors with homogeneous Lipiodol deposition on 24 h CT showed a higher reduction in ETV compared to tumors with heterogeneous deposition ($-92.9\% \pm 7.1$ vs. $-54.9\% \pm 50.9$ (mean ± SD), $p = 0.0006$). We found that tumors with sparse Lipiodol deposition on 24 h CT tended to have a smaller reduction in viable tumor tissue after cTACE than tumors with non-sparse heterogeneous deposition of Lipiodol ($-25.8\% \pm 66.6$ vs. $-72.7\% \pm 27.2$ (mean ± SD), $p < 0.0001$). Among well-delineated tumors with sparse

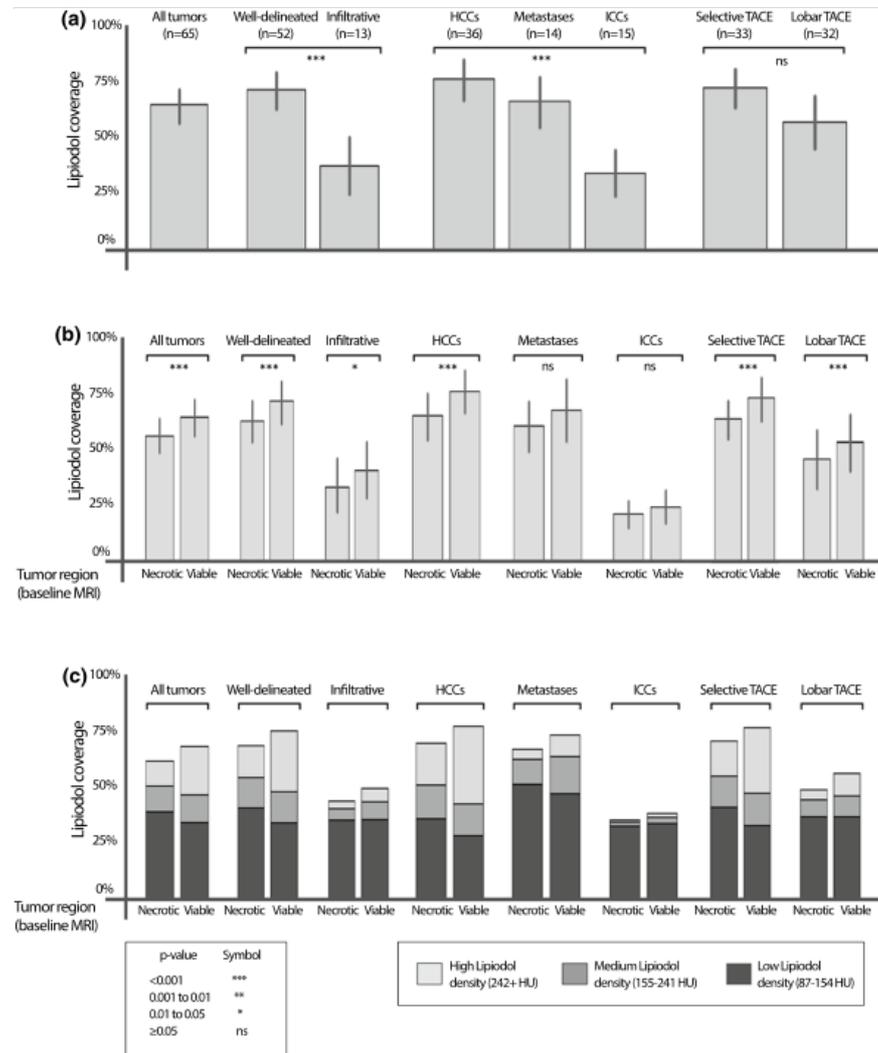


Figure 4. Lipiodol coverage. Lipiodol coverage was measured on 24 h CT, averaged over all tumors as well as various subgroups. *p* values are derived from statistical tests (Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis test, Wilcoxon signed-rank test) of subgroup differences in percent tumor coverage. Bars represent 90% confidence intervals. (a) The percent Lipiodol coverage of the whole tumor for various subgroups. (b) Necrotic and viable tumor coverage with Lipiodol. Tumor enhancement on baseline MRI was significantly associated with Lipiodol deposition on 24 h CT ($p < 0.0001$), with $8.22\% \pm 14.59$ more Lipiodol coverage in viable areas than necrotic areas of the tumor on BL MRI (c) Lipiodol density distribution in viable versus necrotic areas. The fraction of low density Lipiodol in necrotic areas was significantly higher than in viable areas (difference of $8.10\% \pm 15.69$, $p = 0.0002$), and not significantly different for mid density Lipiodol ($p = 0.0933$), whereas the fraction of high density Lipiodol in viable areas was significantly higher than in necrotic areas ($17.21\% \pm 22.19$, $p < 0.0001$). For exact *p* values as well as mean \pm standard deviation (SD) for (c) see Supplemental Materials.

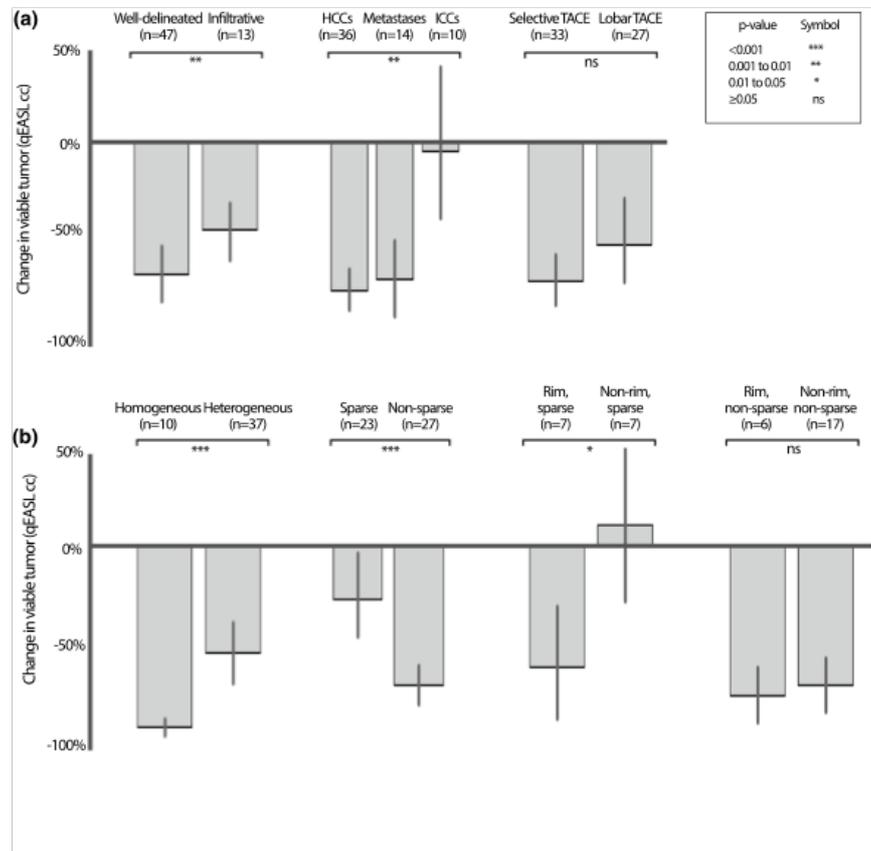


Figure 5. Percent change in viable tumor baseline MRI and follow up MRI. Reduction in viable tumor tissue between baseline MRI and follow-up MRI [%], compared between (a) tumor subgroups based on tumor growth (well-delineated vs. infiltrative), tumor entity (HCC vs. Metastases vs. ICC) and TACE approach (selective vs. lobar), as well as (b) patterns of Lipiodol deposition, where the comparisons with homogeneous or rim patterns were restricted to well-delineated tumors. Lesions were only included in the analysis if they had enhancing tumor tissue on baseline MRI. qEASL = quantitative European Association for the Study of the Liver (tumor response criteria).

Lipiodol deposition, tumors with rim deposition had a much higher reduction in ETV than tumors without rim deposition [$-62.0\% \pm 41.9$ vs. $+10.5\% \pm 69.2$ (mean \pm SD), $p = 0.0450$]. However, there was no significant difference between non-sparse heterogeneous well-delineated tumors with and without rim deposition ($p = 0.2888$). Response rates of the analyzed lesions according to qEASL response criteria and stratified by different Lipiodol deposition pattern are demonstrated in Table 3.

On average, tumors treated with selective TACE had peripheral Lipiodol coverage of $53.5\% \pm 27.5$ (mean \pm SD). Peripheral coverage with Lipiodol was associated with increased reduction in viable tumor tissue. As illustrated in Fig. 6, an 1% increase in peripheral coverage on average contributed to a -0.62% change in viable tumor volume ($R = -0.4269$, $p = 0.0132$).

Within viable tumor tissue on baseline MRI, areas with Lipiodol on 24 h CT tended to become necrotic at a higher rate on follow-up MRI than areas without Lipiodol ($p = 0.00475$). Higher concentrations of Lipiodol enhanced this effect: compared to areas with no Lipiodol deposition, the decrease of ETV in areas depositing low, medium and high Lipiodol within the same tumor was $0.87\% \pm 15.98$ ($p = 0.3393$), $9.32\% \pm 22.20$ ($p = 0.0066$) and $17.91\% \pm 23.42$ (mean \pm SD) ($p = 0.0003$) respectively. Across tumors, Lipiodol density is also significantly associated with the reduction of ETV within those regions, as illustrated in Fig. 7. Areas of mid density Lipiodol

	Responder (qEASL) n (%)	Non-responder (qEASL) n (%)
All Lesions	32 (49.2%)	33 (50.8%)
Sparse	5 (17.9%)	23 (82.1%)
Non-sparse	27 (73%)	10 (27%)
Well-delineated lesions		
Homogenous	10 (100%)	0 (0%)
Sparse	5 (26.3%)	14 (73.7%)
Non-sparse	25 (75.8%)	8 (24.2%)
Rim (all)	9 (64.3%)	5 (35.7%)
Rim non-sparse	4 (66.7%)	2 (33.3%)
Rim sparse	5 (62.5%)	3 (37.5%)
Infiltrative lesions		
Sparse	0 (0%)	9 (100%)
Non-sparse	2 (50%)	2 (50%)

Table 3. Response rates (qEASL) of lesions stratified by Lipiodol deposition patterns. Radiographic response was assessed according to the qEASL criteria. A responding lesion required the reduction of enhancing tumor tissue by at least 65%. Exact Fisher tests were used to determine significance between outcome groups. All lesions $p < 0.001$, well-delineated lesions $p < 0.001$ and Infiltrative lesions $p = 0.077$. A p value < 0.05 was considered statistically significant. qEASL, quantitative European Association for Study of the Liver.

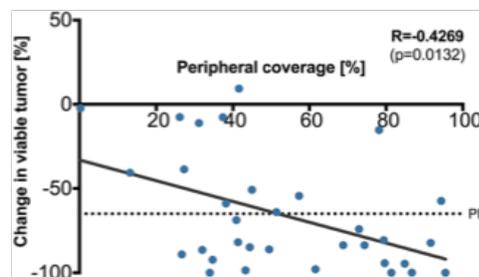


Figure 6. Peripheral Lipiodol coverage. Peripheral coverage with Lipiodol is associated with increased response. On average, a 1% increase in peripheral coverage contributes to a -0.62% reduction in viable tumor tissue. PR = partial response (based on quantitative European Association for the Study of the Liver (qEASL) tumor response criteria).

deposition had significantly higher reduction of ETV than areas of low density Lipiodol ($p = 0.0008$), and areas of high density Lipiodol had higher reduction of ETV than areas of mid density Lipiodol ($p = 0.0051$).

Discussion

This study demonstrates that an automated volumetric characterization of Lipiodol deposits on 24 h post-cTACE CT is feasible and shows how patterns and densities of Lipiodol can be practically used to predict reduction in enhancing tumor tissue and thus response on follow-up imaging. Additionally, we found that Lipiodol deposition in target lesions can be predicted pre-procedurally by assessing tumor enhancement on baseline MRI.

The role of Lipiodol as potential imaging biomarker has been previously suggested with evidence from both retrospective and prospective data. Previous studies indicate that Lipiodol coverage on CT is correlated with subsequent necrosis on follow-up imaging and histopathology^{10–13,28,32,33}. Unlike particulate-form embolic agents that usually fail to effectively penetrate the small intra-tumoral vasculature and tissue, Lipiodol, due to its oily nature, enters the tumor more readily and is retained within the tissue in a likely tumor-specific manner. Theoretically, the quantification of density and spatial distribution of Lipiodol on 24 h CT could enable the assessment of drug delivery success, identification of undertreated areas and prediction of response^{10,11,32,33}. Our methods translate this hypothesis into practice and provide proof-of-concept for density and pattern-based prediction of tumor tissue devascularization in areas of Lipiodol deposition throughout several tumor entities. Tumor areas depositing higher concentrations of Lipiodol as well as tumors with homogenous and non-sparse deposition patterns show higher rates of ETV reduction and could be predictive of response.

Additionally, our findings indicate that tumors with peritumoral deposition of Lipiodol have a higher reduction of viable tumor tissue after cTACE, potentially due to the unique blood supply and capillary pathoanatomy

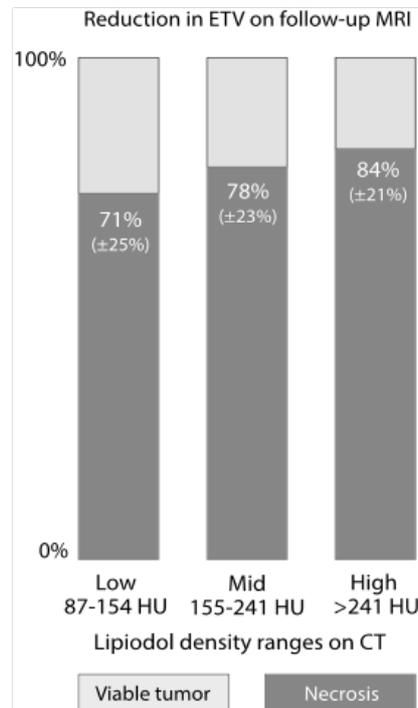


Figure 7. Percent reduction in viable tumor on follow-up MRI across tumors. Within viable tumor tissue on baseline MRI, areas of increasing Lipiodol density tend to become necrotic at a higher rate ($p=0.0008$ for mid density Lipiodol vs. low density Lipiodol; $p=0.0051$ for high density vs mid density Lipiodol). The percentages shown in the graph are averages of the individual percentages of voxels in each tumor that are viable or necrotic. Areas of the tumor are only included in the analysis if they contain at least 50 voxels.

of hepatic malignancies. It has been shown that these tumors are preferentially supplied by the high-pressure arterial system, which generates high resistance at the tumor margins preventing portal venous flow⁸. Embolic impairment of the arterial blood supply alone (e.g. by drug-eluting beads) therefore still allows for portal venous blood flow. Lipiodol that has drained through arterio-portal shunts at the tumor margin into the immediate peritumoral periphery or as rim deposition may thus promote increased ischemia.

Our data also validated the role of arterial phase hyperenhancement on pre-procedural MRI as a predictor for Lipiodol deposition. Arterial-phase enhancement captures well-perfused areas that increase Lipiodol uptake through the hepatic artery⁹. Accordingly, hypervascularized HCCs showed the greatest Lipiodol deposition among analyzed entities and a very high fraction of high density Lipiodol in viable areas⁴. Also, well-delineated tumors took up more Lipiodol than infiltrative tumors, which may be explained by the presence of a capsule and lack of central necrosis due to hypoperfusion.

As for the practical value of automated characterization of Lipiodol deposits, previous studies proposed semi-automatic thresholding techniques that are applied separately for each patient, without leveraging the standardized attenuation measure on CT provided by the HU scale. Our study is a technical innovation study that proposes to apply fully automated image analysis to characterize Lipiodol deposition, allowing for the future development of scoring systems that make use of both tumor coverage and other deposition characteristics to predict response in a robust and time-efficient manner.

After validation with histopathology or long-term radiological follow-up imaging, the automated techniques for analysis of Lipiodol coverage, patterns and density presented here could possibly have several clinical implications: In terms of patient selection, arterially hyperenhancing lesions on baseline imaging represent a phenotype that is more likely to respond to therapy. Tumors showing high density, homogenous, non-sparse and peripheral deposition of Lipiodol on 24 h CT are more likely to devascularize. For patients with poor Lipiodol deposition or unfavorable distribution patterns on 24 h CT, additional treatments such as targeted thermal ablation of insufficiently covered tumor portions could add significant value and improve complete response rates without the need to delay for MRI-based tumor response assessment. In this context, recent studies demonstrated the

benefits of a short time interval when combining cTACE with ablation³⁴. Our quantitative techniques therefore have the potential to improve and standardize decision making when combining TACE with ablation or other adjuvant therapies.

While intra-procedural cone-beam CT (CBCT) imaging is commonly applied in a non-quantitative fashion to visualize Lipiodol deposition during and immediately after cTACE, the acquired data lack calibration of signal and, in the absence of measurable HU, prohibit true measurement of density and pattern. Therefore, this technical limitation continues to necessitate the acquisition of conventional CT images 24 h post-cTACE in order to be able to use Lipiodol as a quantifiable imaging biomarker¹⁹. Future optimization efforts should focus on introducing reliable calibration of CBCT in order to allow for automated intra-operative characterization of Lipiodol deposition in real time.

The study has some limitations. Data was collected from a heterogeneous cohort of different primary and secondary liver tumors, with varying TACE protocols, MR and CT scanners, and drug cocktails administered. However, these reflect real-world clinical practice, and all included patients were enrolled in prospective clinical trials with similar protocols, differing merely in their observed endpoints. Focusing on our technical innovation as proof-of-concept, the tumor heterogeneity improves the robustness of the model and demonstrates that this method may be applicable to a wide range of liver tumors. Due to possible imprecision in the segmentation and registration, solely lesions ≥ 1 cm were included and subregions were only analyzed if they contained ≥ 50 voxels. Additionally, our follow-up period was rather short and histopathological proof was not available to validate necrosis, which was assumed to be present in devascularized tissue on follow-up MRI. However, such findings on contrast-enhanced MRI are known to be strongly correlated with necrosis on pathology after TACE, and have been used in clinical trials and treatment management as a key surrogate marker^{25,35}.

In summary, this study established quantitative automated threshold-based techniques to characterize Lipiodol deposition patterns and densities on post-procedural CT to be used as imaging biomarkers for therapeutic efficacy of cTACE.

Data availability

The authors guarantee availability of materials and data without any restrictions.

Received: 22 April 2020; Accepted: 9 October 2020

Published online: 22 October 2020

References

- Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **68**, 394–424 (2018).
- Wong, M. C. S. *et al.* International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile. *Sci. Rep.* **7**, 45846 (2017).
- Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *CA A Cancer J. Clin.* **68**, 7–30 (2018).
- Gonsalves, C. F. & Brown, D. B. Chemoembolization of hepatic malignancy. *Abdom Imaging* **34**, 557–565 (2009).
- Lee, J. H. *et al.* Enhancement patterns of hepatocellular carcinomas on multiphase multidetector row CT: comparison with pathological differentiation. *Br. J. Radiol.* **85**, e573–e583 (2012).
- Savic, L. J., Chapiro, J. & Geschwind, J.-F. Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* **6**, 7–21 (2017).
- Do Minh, D. *et al.* 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.* **27**, 4995–5005 (2017).
- Lewandowski, R. J., Geschwind, J.-F., Liapi, E. & Salem, R. Transcatheter Intraarterial therapies: rationale and overview. *Radiology* **259**, 641–657 (2011).
- Idée, J.-M. & Guiu, B. Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **88**, 530–549 (2013).
- Monsky, W. L. *et al.* Semiautomated segmentation for volumetric analysis of intratumoral ethiodol uptake and subsequent tumor necrosis after chemoembolization. *Am. J. Roentgenol.* **195**, 1220–1230 (2010).
- Najmi Varzaneh, F. *et al.* Prediction of post-TACE necrosis of hepatocellular carcinoma using volumetric enhancement on MRI and volumetric oil deposition on CT, with pathological correlation. *Eur. Radiol.* <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5198-9> (2018).
- Takayasu, K. *et al.* Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* **175**, 699–704 (2000).
- Kim, S. J. *et al.* Prediction of complete necrosis of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization prior to liver transplantation. *Gut Liver* **3**, 285–291 (2009).
- Park, H. J. *et al.* Prediction of therapeutic response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization based on pretherapeutic dynamic CT and textural findings. *Am. J. Roentgenol.* **209**, W211–W220 (2017).
- Murakami, T. *et al.* Detection of viable tumor cells in hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial chemoembolization with iodized oil. Pathologic correlation with dynamic turbo-FLASH MR imaging with Gd-DTPA. *Acta Radiol.* **34**, 399–403 (1993).
- Kan, Z. & Madoff, D. C. Liver anatomy: microcirculation of the liver. *Semin. Intervent. Radiol.* **25**, 77–85 (2008).
- Kan, Z. Dynamic study of iodized oil in the liver and blood supply to hepatic tumors. An experimental investigation in several animal species. *Acta Radiol. Suppl.* **408**, 1–25 (1996).
- Wang, Z. *et al.* 3D volumetric evaluation of Lipiodol retention in HCC after chemoembolization: a quantitative comparison between CBCT and MDCT. *Acad. Radiol.* **21**, 393–399 (2014).
- Young, S., Taylor, A. J. & Sanghvi, T. Post locoregional therapy treatment imaging in hepatocellular carcinoma patients: a literature-based review. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **6**, 189–197 (2018).
- Saake, M. *et al.* Imaging hepatocellular carcinoma with dynamic CT before and after transarterial chemoembolization: optimal scan timing of arterial phase. *Acad. Radiol.* **22**, 1516–1521 (2015).
- Vogl, T. *et al.* Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **133**, 177–184 (2007).
- de Baere, T. *et al.* Quantification of tumor uptake of iodized oils and emulsions of iodized oils: experimental study. *Radiology* **201**, 731–735 (1996).

23. Yoo, T. S. *et al.* Engineering and algorithm design for an image processing Api: a technical report on ITK-the Insight Toolkit. *Stud. Health Technol. Inform.* **85**, 586–592 (2002).
24. Vercauteren, T., Pennec, X., Perchant, A. & Ayache, N. Diffeomorphic demons: efficient non-parametric image registration. *NeuroImage* **45**, S61–S72 (2009).
25. Chapiro, J. *et al.* 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* **273**, 746–758 (2014).
26. Chockalingam, A. *et al.* Radiologic-pathologic analysis of quantitative 3D tumour enhancement on contrast-enhanced MR imaging: a study of ROI placement. *Eur. Radiol.* **26**, 103–113 (2016).
27. Lin, M. *et al.* 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.* **23**, 1629–1637 (2012).
28. Miszczuk, M. A. *et al.* 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.* **13**, 100742 (2020).
29. Tacher, V. *et al.* Comparison of existing response criteria in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization using a 3D quantitative approach. *Radiology* **278**, 275–284 (2016).
30. Li, C. H. & Lee, C. K. Minimum cross entropy thresholding. *Pattern Recogn.* **26**, 617–625 (1993).
31. Otsu, N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* **9**, 62–66 (1979).
32. van Breugel, J. M. M. *et al.* Theranostic application of lipiodol for transarterial chemoembolization in a VX2 rabbit liver tumor model. *Theranostics* **9**, 3674–3686 (2019).
33. Greene, S. *et al.* The role of Lipiodol as an imaging biomarker of metastatic tumor necrosis after TACE: preliminary results of a longitudinal multimodality investigation. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **26**, S67 (2015).
34. Liu, D. *et al.* Transarterial chemoembolization followed by radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: impact of the time interval between the two treatments on outcome. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **30**, 1879–1886 (2019).
35. Riaz, A. *et al.* Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **33**, 1143–1152 (2010).

Acknowledgements

We thank the NIH/NCI R01 CA206180, the Guerbet Research Grant and the Society of Interventional Oncology Research Grant for funding provided to support this study. Also, we would like to thank Eliot Funai and Theresa White for their support of this study and the clinical trial protocols as well as Henrike Großhans and Benedikt Klotz.

Author contributions

S.S., C.W., L.J.S., N.M., B.G., M.L., J.D., T.S. and J.C. have made substantial contributions to the conception and design of the work. S.S., C.W., B.L., I.S., M.M., P.O. and T.S. helped with data acquisition. S.S., C.W., B.L. and I.S. helped with the analysis of the data. S.S., C.W., L.J.S., M.L., J.C. were involved in interpretation of the data. S.S., C.W. and N.M. were involved in the creation of a new software used in the work. S.S. wrote the main manuscript. S.S., C.W., M.L. and J.C. substantially revised the work. All authors have approved the submitted version, and have agreed both to be personally accountable for their own contributions and to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which they were not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and the resolution documented in the literature.

Competing interests

The authors declare no competing interests. S.S. and P.O. report a scholarship from the Rolf W. Günther Foundation for Radiological Sciences outside the submitted work. B.L. reports a research grant from RSNA outside the submitted work. I.S. reports a scholarship from the Biomedical Education Program (BMEP) outside the submitted work. T.S. reports a research grant from Guerbet outside the submitted work. M.L. is a Visage Employee. L.J.S. reports grants from Leopoldina Postdoctoral Fellowship outside the submitted work. J.C. reports grants from the German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development, Philips Healthcare, Boston Scientific, and Guerbet outside the submitted work. L.J.S. and J.C. report grants from the Society of Interventional Oncology (SIO) outside the submitted work. J.D., L.J.S., J.C., and M.L. report grants from the National Institutes of Health (NIH) (NIH/NCI R01 CA206180).

Additional information

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75120-7>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to J.C.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Erstautorenschaften:

- Stark S, Wang C, Savic LJ, Letzen B, Schobert I, Miszczuk M, Murali N, Oestmann P, Gebauer B, Lin M, Duncan J, Schlachter T, Chapiro J. Automated feature quantification of Lipiodol as imaging biomarker to predict therapeutic efficacy of conventional transarterial chemoembolization of liver cancer. Sci Rep. 2020 Oct 22;10(1):18026. doi: 10.1038/s41598-020-75120-7. PMID: 33093524; PMCID: PMC7582153.
 - Journal Impact Factor (2020): 4.379

Ko-Autorenschaften:

- Savic LJ, Chapiro J, Funai E, Bousabarah K, Schobert IT, Isufi E, Geschwind JH, Stark S, He P, Rudek MA, Perez Lozada JC, Ayyagari R, Pollak J, Schlachter T. Prospective study of Lipiodol distribution as an imaging marker for doxorubicin pharmacokinetics during conventional transarterial chemoembolization of liver malignancies. Eur Radiol. 2021 May;31(5):3002-3014. doi: 10.1007/s00330-020-07380-w. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33063185.
 - Journal Impact Factor (2021): 7.034
- Oestmann PM, Wang CJ, Savic LJ, Hamm CA, Stark S, Schobert I, Gebauer B, Schlachter T, Lin M, Weinreb JC, Batra R, Mulligan D, Zhang X, Duncan JS, Chapiro J. Deep learning-assisted differentiation of pathologically proven atypical and typical hepatocellular carcinoma (HCC) versus non-HCC on contrast-enhanced MRI of the liver. Eur Radiol. 2021 Jul;31(7):4981-4990. doi: 10.1007/s00330-020-07559-1. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33409782; PMCID: PMC8222094.
 - Journal Impact Factor (2021): 7.034

Tagungsbeiträge bei Fachkonferenzen:

- Kurzvortrag auf dem „Annual Meeting der Radiological Society of North America“ (RSNA), Chicago, USA, 2019
- Kurzvortrag auf der “World Conference of Interventional Oncology « (WCIO), Boston, USA, 2019

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den folgenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotion nicht möglich gewesen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Frau PD Dr. med. Lynn Jeanette Savic, meiner Doktormutter, für die Betreuung dieser Arbeit, ihren kritischen Diskurs und die tatkräftige Unterstützung zu allen Zeitpunkten dieser Dissertation. Ihr tagtägliches Engagement, nicht nur während des Forschungsaufenthaltes im Yale Radiology Research Lab, die Durchsicht dieser Arbeit, ihre kritischen Betrachtungen und differenzierten Anmerkungen, haben diese Promotion überhaupt erst möglich gemacht. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ich danke zudem Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer für sein Engagement als Zweitbetreuer dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. med. Julius Chapiro, Associate Professor, danken, der während meines Aufenthalts im Yale Radiology Research Lab stets ein Ansprechpartner war. Sein Engagement rund um die Uhr und seine mannigfache Ideengebung haben mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik, und der medizinischen Forschung im Allgemeinen, eröffnet. Die zahlreichen Diskussionen werden mir immer als bereichernder Austausch in Erinnerung bleiben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Clinton Wang für die bereichernde Zusammenarbeit an diesem Projekt bedanken. Daneben sollen hier Frau Paula Marie Oestmann und Frau Dr. Isabel Schobert für Unterstützung bei tagtäglichen Herausforderungen gedankt werden.

Tief verbunden und dankbar bin ich außerdem meiner Freundin, Henrike Katharina Großhans, für ihre hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit. Mit ihrem moralischen Beistand und menschlichen Halt hat sie diese Arbeit mit ermöglicht.

Mein besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Partner, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben, mich immer unterstützen und denen ich diese Arbeit widme. Ihnen gebührt hier mein voller und besonders herauszustellender Dank.

Ich danke zudem der Rolf W. Günther Stiftung, der Hermann O. Maria A. Nuss-Stiftung und der Studienstiftung des Deutschen Volkes für die großzügige Förderung dieses Projektes und meines Studiums.