

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

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf die Beurteilung des Therapieansprechens und die
Prognose nach intraarterieller Therapie von Lebertumoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Smolka

aus München

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract (Deutsch)	3
Abstract (English)	4
Einleitung	6
Material und Methodik	7
Ergebnisse	13
Diskussion	16
Literaturverzeichnis	21
Eidesstattliche Erklärung	23
Anteilerklärung	25
Druckexemplare der Publikationen	28
Publikation 1	28
Publikation 2	51
Publikation 3	66
Lebenslauf	91
Komplette Publikationsliste	92
Danksagung	94

Zusammenfassung

Titel

Einflussfaktoren auf die Beurteilung des Therapieansprechens und die Prognose nach intraarterieller Therapie von Lebertumoren

Abstract (Deutsch)

Fragestellung:

Die folgenden Studien untersuchen die bildgebende Beurteilung eines Therapieansprechens und die Prognose nach intraarteriellen Therapien bei Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Lebermetastasen neuroendokriner Tumore (NELM).

Material und Methodik:

Retrospektiv wurden Patienten mit HCC (N=14) untersucht, die in einer Phase II Studie mit konventioneller transarterieller Chemoembolisation (conventional TACE, cTACE) und zusätzlich systemisch mit Bevacizumab behandelt wurden. Diese wurden mit einer Kontrollgruppe (N=28) mit alleiniger cTACE im Verhältnis 2:1 verglichen. Zusätzlich zu etablierten Beurteilungskriterien für das Therapieansprechen wie dem Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) wurde ein neues halbautomatisch softwaregestützt ermitteltes Beurteilungskriterium, das quantitative European Association for the Study of the Liver (qEASL in cm³ und Prozent) als Prädiktor für das Gesamtüberleben (overall survival, OS) untersucht.

In einer zweiten Arbeit wurden retrospektiv bei HCC-Patienten (N=508) im Barcelona Clinic Liver Cancer Stadium (BCLC) C die Risikofaktoren und deren Einfluss auf OS untersucht, welche eine cTACE oder eine TACE mit drug-eluting beads (DEB-TACE) erhielten. Zusätzlich wurde für diese Konstellation ein Risikoscore entwickelt.

In einer dritten Studie wurden bei Patienten mit NELM (N=192) verschiedene intraarterielle Therapien, cTACE, DEB-TACE und Yttrium 90- Radioembolisation (Y90) retrospektiv bezüglich

des OS und leberbezogenen progressionsfreien Überleben (hepatic progression-free survival, HPFS) analysiert.

Ergebnisse:

In Studie 1 konnte qEASL in beiden Therapiearmen eine statistisch signifikante Stratifizierung zwischen Respondern (complete und partial response) und Non-Respondern (stabile und progressive disease) bezüglich des OS erreichen ($p=0,046$ und $p=0,014$). Im Zusammenhang zwischen festgestelltem Therapieansprechen und OS konnte kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen nachgewiesen werden ($p=0,749$ prozentsatzbasiertes qEASL, $p=0,415$ volumenbasiertes qEASL). Zu diesem Nachuntersuchungszeitpunkt erlaubte kein anderes Beurteilungskriterium eine statistisch signifikante Differenzierung.

In Studie 2 konnte für BCLC C zwischen den beiden Varianten der TACE (cTACE und DEB-TACE) kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des OS nachgewiesen werden ($p=0,896$). Hoch- und Niedrigrisikogruppe laut Risikoscore zeigten einen signifikanten Unterschied im medianen OS (24,1 versus 7,5 Monate, $p<0,001$).

In Studie 3 zeigte cTACE für NELM im Vergleich zu DEB-TACE ($p=0,04$) und Y90 ($p=0,032$) ein statistisch signifikant längeres OS. DEB-TACE versus Y90 war nicht signifikant.

Schlussfolgerungen:

Im Vergleich zu konventionellen Responsekriterien (z.B. RECIST) bietet das qEASL Kriterium eine verlässlichere Vorhersagemöglichkeit für das mediane OS bei HCC nach TACE in Kombination mit systemischer, anti-angiogenetischer Therapie. TACE stellt eine wirksame Therapieoption für ausgesuchte Patienten mit fortgeschrittenem HCC (BCLC C) dar. Bei NELM zeigt cTACE einen Überlebensvorteil gegenüber der Therapie mit DEB-TACE und Y90.

Abstract (English)

Purpose:

The following studies investigate the tumor response assessment and the prognosis after intraarterial therapies of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and liver metastasis of neuroendocrine tumors (NELM).

Materials and Methods:

Retrospectively, patients (N=14) with HCC were analyzed who received systemic Bevacizumab in addition to conventional transarterial chemoembolization (cTACE) during a phase II clinical trial. In a 2:1 ratio, these patients were assigned a matched control group (N=28), who received cTACE only. In addition to traditional response assessment criteria like the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) new semi-automatic, software-based response criteria, the quantitative European Association for the Study of the Liver criteria (qEASL, calculated in cm³ and percent) was investigated as predictor for overall survival (OS).

In a second study, patients (N=508) with HCC Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C, who received transarterial chemoembolization (TACE) were retrospectively analyzed to determine risk factors and their impact on OS. Additionally, a risk score was developed for this set-up.

In a third study, patients with NELM (N=192) receiving either cTACE, TACE with drug eluting beads (DEB) or radioembolization with yttrium 90 (Y90), were retrospectively analyzed regarding OS and hepatic progression-free survival (HPFS).

Results:

In the first study, qEASL was able to achieve a statistically significant stratification regarding OS between responders (complete and partial response) and non-responders (stable and progressive disease) in both treatment groups ($p=0.046$ and $p=0.014$). A difference between both treatment groups regarding the association between responder status and OS could not be demonstrated ($p=0.749$ percentage-based qEASL, $p=0.415$ volume-based qEASL). In this follow-up imaging no other response criteria were able to achieve statistically significant stratification.

In the second study, no statistically significant difference could be demonstrated between the two types of TACE (cTACE and DEB-TACE) regarding OS ($p=0.896$) for BCLC C. There was a significant difference in OS between the low-risk and high-risk group (24.1 versus 7.5 months, $p<0.001$).

In study number 3, there was statistically significant longer OS for NELM patients after cTACE compared to DEB-TACE ($p=0.04$) and Y90 ($p=0.032$), there was no significant difference between DEB-TACE and Y90.

Conclusions:

qEASL correlates better with OS after TACE combined with systemic, anti-angiogenic therapy with Bevacizumab than conventional response criteria (e.g. RECIST). TACE can be an effective

therapeutic option for selected patients with advanced stage HCC (BCLC C). For NELM, cTACE may offer a survival benefit over DEB-TACE and Y90.

1. Einleitung

Das hepatozellulären Karzinom (HCC) ist weltweit die sechsthäufigste Krebserkrankung und die vierthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung [1]. Die Stadien werden entsprechend der Barcelona Clinic Liver Cancer Stadien (BCLC) eingeteilt, welche stadiengerechte Therapieempfehlungen geben [2]. Wegen erst spät auftretenden Symptomen werden die meisten Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung diagnostiziert, in der eine kurative chirurgische oder ablative Therapie nicht mehr möglich ist [2, 3]. In diesen Fällen spielen intraarterielle Therapien eine wichtige Rolle [1].

Intraarterielle Verfahren nutzen die duale Blutversorgung der Leber und die Neigung von Tumoren in der Leber sich vorwiegend von arteriellen statt portalvenösen Gefäßen zu versorgen wie gesundes Lebergewebe [4]. Mithilfe von Kathetern werden die therapeutischen Substanzen direkt in die versorgende Arterie eingebracht was die Wirkung des Therapeutikums im Tumor maximiert, den Rest der Leber schont und systemische Nebenwirkungen minimiert [4]. Bei der konventionellen Transarteriellen Chemoembolisation (conventional TACE, cTACE) wird embolisierendes Material sowie ein Chemotherapeutikum eingesetzt, bei der TACE mit drug eluting beads (DEB-TACE) werden Medikamente freisetzende Mikrosphären verwendet und die Radioembolisation mit Yttrium 90 (Y90) nutzt mit radioaktivem Y90 beladene Glas- oder Harzmikrosphären.

Im intermediären Stadium (BCLC B) ist die TACE eine leitliniengerechte Therapie des HCC, die für die Patienten einen Überlebensvorteil bringt [1, 3]. Sie kann auch zum Bridging zur Transplantation oder Resektion durchgeführt werden und auf Tumorkonferenzbeschluss in den Stadien A und B [2].

Um die Neoangiogenese nach der Embolisation zu reduzieren wird die mögliche Rolle von anti-angiogenetischen Wirkstoffen wie Bevacizumab zusätzlich zu intraarteriellen Therapien beim HCC erforscht [3,4]. Ihr potentieller Einfluss auf die Beurteilbarkeit des Therapieansprechens ist wichtig, da nach intraarterieller Therapie festgestellt werden muss ob die Therapie wirksam war und ob und in welcher Form sie weitergeführt werden sollte [1,4].

Traditionelle Kriterien des Therapieansprechens haben ihre Limitationen gerade in Bezug auf das Ansprechen nach intraarteriellen Therapien, so wird etwa für die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) der maximale Durchmesser herangezogen, was das Gesamtvolumen des Tumors nur ungenau erfasst und keinen Aufschluss auf Vaskularisierung oder Vitalität des Tumorgewebes erlaubt [2].

Wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse darüber, von welchen intraarteriellen Verfahren bestimmte Patientengruppen am meisten profitieren, können helfen die Auswahl bezüglich der Art des Verfahrens im konkreten Fall zu treffen.

Die folgenden Studien untersuchen den Einfluss von anti-angiogenetischer Therapie zusätzlich zur TACE auf die Beurteilbarkeit des Therapieansprechens bei Patientinnen und Patienten mit HCC, zudem sollen Risiko- und Prognosefaktoren in Bezug auf das OS nach TACE bei fortgeschrittenem HCC untersucht und die verschiedenen intraarteriellen Therapieoptionen bei inoperablen neuroendokrinen Lebermetastasen (neuroendocrine liver metastasis, NELM) verglichen.

2. Material und Methodik

Drei Studien untersuchten Patienten, welche intraarterielle Therapie für primäre und sekundäre Neoplasien der Leber erhalten hatten. Die Patientencharakteristika vor Behandlungsbeginn wurden untersucht, um Risikofaktoren bzw. prognoserelevante Faktoren zu erkennen und einzuordnen. In zwei der Studien wurde zusätzlich die Leberbildgebung vor Behandlungsbeginn und in Nachuntersuchungen ausgewertet, um die Aussagekraft von verschiedenen bildgebungsbasierten Beurteilungskriterien bezüglich des Therapieansprechens und deren Bedeutung für die Prognose einzuschätzen.

2.1. Studiendesign und Patientenkohorten

2.1.1 Anti-angiogenetische Therapie und Therapieansprechen nach cTACE (Studie 1)

Retrospektiv wurde eine Gruppe von Patientinnen und Patienten (N=14) mit HCC untersucht. Diese erhielten im Rahmen einer klinischen Phase II Studie zwischen 2006 und 2008 neben cTACE auch eine systemische anti-angiogenetische Therapie mit Bevacizumab [3]. Die Bevacizumabgaben erfolgten intravenös im zweiwöchigen Abstand zueinander. Durcheinander 2 : 1 Abgleich wurde eine Kontrollgruppe (N=28) aus Patientinnen und Patienten mit HCC

zusammengestellt, die kein Bevacizumab erhielten. Die einander zugeordneten Patientinnen und Patienten waren sich in den Charakteristika vor Behandlungsbeginn sehr ähnlich, insbesondere bezüglich des Child-Pugh Stadiums, BCLC Stadium, Tumorgröße und Tumorzahl. Diese Kontrollgruppe wurde zwischen 2004 und 2006 mit cTACE ohne Bevacizumab Gabe behandelt. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe entsprachen jenen der Phase II Studie und beinhalteten aufgrund des Risikoprofils von Bevacizumab insbesondere auch die Thrombozytenzahl (Einschluss bei ≥ 50.000 /nl) und den Ausschluss bei Risikofaktoren für schwere Blutungen und bei ausgeprägten kardialen Erkrankungen.

Die Bildgebung vor Behandlungsbeginn wurde durchschnittlich (Median) zwei Wochen vor der cTACE und die Nachuntersuchungen durchschnittlich (Median) drei Wochen nach der cTACE durchgeführt. Der betrachtete Nachuntersuchungszeitpunkt ergab sich aus dem Bedarf zur klinischen Therapieentscheidung, siehe Diskussion. Es wurden multiphasische Magnetresonanztomographien (MRTs) der Leber vor und nach intravenöser Gabe von Gadolinium-basiertem Kontrastmittel angefertigt. Dies geschah bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla.

Gemessen wurde die Beurteilung des Therapieansprechens anhand verschiedener bildgebungsbasierter Kriterien. Es erfolgte jeweils eine Stratifizierung in zwei Gruppen: Patientinnen und Patienten mit Therapieansprechen (Responder) und jene ohne feststellbares oder mit unzureichendem Therapieansprechen (Non-Responder).

Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS, overall survival), in Studie 1 beginnend vom Nachuntersuchungszeitpunkt an, siehe Diskussion. Zur Evaluation der Beurteilungskriterien als Prädiktoren für das OS wurde in beiden Gruppen ermittelt, welche Kriterien für das Therapieansprechen (Kriterien im medizinischen, nicht im statistischen Sinn) eine Stratifikation ermöglichten und ob der Responderstatus mit dem OS korrelierte.

2.1.2 Prognosefaktoren und OS nach TACE für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC (Studie2)

Retrospektiv wurden Patientinnen und Patienten (N=508) mit HCC im BCLC Stadium C analysiert. Diese wurden zwischen 1998 und 2013 mit cTACE oder mit DEB-TACE behandelt. Alle befanden sich im Child-Pugh Stadium A oder B und wiesen einen Eastern Cooperative Oncology Group Status (ECOG) von 0 bis 2 auf. Patientencharakteristika wurden ermittelt und ausgewertet, diese beinhalteten unter anderem Child-Pugh Stadium, ECOG, Vorhandensein portaler Gefäßinvasion, extrahepatische Metastasen, den Tumordurchmesser, die Anzahl der hepatischen HCC Läsionen, einen Alpha-1-Fetoprotein (AFP) Spiegel ≥ 400 ng/ml oder das

Vorhandensein von Aszites. Endpunkt war das OS. Statistisch wurde ermittelt, ob und wie die erfassten Faktoren mit dem OS korrelieren. Ein Risiko Score wurde zusammengestellt und der Zusammenhang mit dem OS untersucht.

2.1.3 Vergleich Intraarterieller Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit NELM (Studie 3)

Retrospektiv wurden Patientinnen und Patienten (N=192) mit inoperablen NELM gastro-entero-pankreatischen Ursprungs, mit leberdominanter, symptomatischer oder progressiver Erkrankung zur Analyse herangezogen. Diese erhielten zwischen 2000 und 2014 cTACE, DEB-TACE oder Radioembolisation mit Y90. Studie 3 hat mehrere Endpunkte, sie vergleicht die drei intraarteriellen Therapien jeweils paarweise bezüglich des bildgebungsbasierten Ansprechens (RR, radiologic response), des leberbezogenen progressfreien Überlebens (HPFS, hepatic progression-free survival), bezüglich aufgetretener Nebenwirkungen sowie bezüglich des OS und der Ein-, Zwei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten.

Die untersuchten Patientencharakteristika schlossen unter anderem Alter, Geschlecht, vorangegangene Behandlungen, Tumorart Karzinoid versus pankreatischen neuroendokrinen Tumor (pNET), Tumormasse, Tumordurchmesser, unilobärer versus bilobärer Befund, extrahepatische Metastasen, Hormonstatus, und Differenzierungsgrad mit ein.

Die Bildgebung der Leber erfolgte durch kontrastmittelgestützte MRTs oder CTs (Computertomographien) jeweils drei bis vier Wochen vor und nach der ersten intraarteriellen Therapie. Weitere Nachuntersuchungen wurden drei bis vier Monate später und danach im Abstand von vier bis sechs Monaten und nach zwei Jahren jährlich durchgeführt. Zur bildgebungsbasierten Beurteilung des Therapieansprechens wurden RECIST und die World Health Organization Kriterien (WHO) angewandt. Die Evaluation erfolgte durch zwei Fachärzte, welche nicht an der Durchführung der Therapie mitgewirkt hatten und bezüglich der Patienten verblindet waren. Das Ansprechen wurde entsprechend der Beurteilungskriterien jeweils als Komplette Remission (complete response, CR), Partielle Remission (partial response, PR), Geringfügige Remission (minor response, MR), Stabile Erkrankung (stable disease, SD) oder Progression (progressive disease, PD) klassifiziert.

2.2 Bildgebungsbasierte Beurteilungskriterien des Therapieansprechens

In den vorgelegten drei Studien wurde eine unterschiedliche Auswahl an Bewertungskriterien eingesetzt. Während die RECIST und mRECIST (modified RECIST) Kriterien auf der Messung

eindimensionaler Längsdurchmesser beruhen, werden für die WHO Kriterien und die EASL (European Association for the Study of the Liver) Empfehlungen die Produkte zweier im rechten Winkel zueinanderstehender Durchmesser bestimmt. Dabei messen die mRECIST Kriterien und die EASL Empfehlungen jeweils nur das Kontrastmittel anreichernde Gewebe innerhalb der Läsion während sich die RECIST und WHO Kriterien auf die ganze Läsion beziehen.

2.2.1 Quantitative European Association for the Study of the Liver Kriterien (qEASL)

Die qEASL Beurteilungskriterien beruhen auf einer kompletten Quantifizierung des Gewebes innerhalb eines Tumors, welches Kontrastmittel anreichert und darum als vitales Tumorgewebe angesehen wird. Die Messung ist dreidimensional und erfasst das Volumen aller dargestellten Tumoranteile. Die Quantifizierung beruht auf einer exakten Messung, also nicht auf einer Schätzung basierend auf Durchmessern. Das anreichernde Gewebe wird entweder als absolutes Volumen erfasst (volumenbasiertes qEASL) oder als prozentualer Anteil am Gesamttumolvolumen (prozentsatzbasiertes qEASL). Die Veränderung in der Nachuntersuchung im Vergleich zur Voruntersuchung wird in beiden Fällen in Prozent angegeben.

Hierfür wurden die MRT Bilder der arteriellen Phase zunächst softwaregestützt auf jene vor Kontrastmittelgabe registriert (d.h. räumlich übereinandergelegt), in diesem Fall unter Verwendung der Registrierungssoftware FEIR (Philips Fast Elastic Image Registration). Anschließend wurde auf der arteriellen Phase die größte Zielläsion segmentiert. Dazu wurde eine semi-automatische Segmentierungssoftware (Medisys, Philips Research, Suresnes, France) eingesetzt, deren Untersucherunabhängigkeit und Konsistenz mit pathologischen Befunden bereits in vorherigen Studien untersucht und bestätigt wurde [5, 6]. Die registrierten Bilder vor Kontrastmittelgabe wurden von den Bildern der arteriellen Phase subtrahiert und manuell ein würfelförmiges 10 mm x 10 mm 10 mm Testvolumen (region of interest., ROI) innerhalb des nicht befallenen Lebergewebes festgelegt. Mithilfe des Durchschnittswerts und der Variabilität des Signals innerhalb des Testvolumens wurde mit einer weiteren experimentellen Software (Medisys, Philips Research, Suresnes, Frankreich) der Signalgrenzwert für tumorverdächtige Kontrastmittelanreicherung auf dem Subtraktionsbild festgelegt. Die Summe all jener Voxel innerhalb des segmentierten Tumors im Subtraktionsbild mit einem Signal von mehr als zwei Standardabweichungen über dem Durchschnitt, jeweils bezogen auf das Signal innerhalb des Testvolumens, wurde als Volumen des übermäßig kontrastmittelanreichernden und damit vitalen Tumorgewebes festgelegt. Die Untersucherunabhängigkeit der Ergebnisse dieser zweiten

Software und die Konsistenz mit pathologischen Befunden wurden ebenfalls bereits in weiteren, dieser Studien vorangegangenen Studien bestätigt [1, 7].

Zur Quantifizierung der Veränderung des volumenbasierten qEASL wurde das Volumen mit übermäßiger Signalanhebung $V(s)$ innerhalb des Tumorumfanges $V(t)$ vor („alt“) und nach („neu“) der Embolisation benutzt. Der Wert, der zur Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen wurde, berechnete sich im volumenbasierten qEASL in Prozent als $\frac{V(s)_{\text{neu}} - V(s)_{\text{alt}}}{V(s)_{\text{alt}}} * 100\%$. Im prozentsatzbasierten qEASL wurde die Veränderung des Anteils

des Tumorgewebes mit übermäßiger Signalanhebung $\frac{V(s)}{V(t)}$ betrachtet. Der Wert berechnete sich

demzufolge, wiederum in Prozent als $\frac{\frac{V(s)_{\text{neu}}}{V(t)_{\text{neu}}} - \frac{V(s)_{\text{alt}}}{V(t)_{\text{alt}}}}{\frac{V(s)_{\text{alt}}}{V(t)_{\text{alt}}}} * 100\%$. Entsprechend den

vorangegangenen Studien zu qEASL wurde als Grenzwert für die Einteilung in Responder und Non-Responder eine Reduktion um mindestens 65% angewendet. Die Reduktion des Gewebes gemäß diesem Grenzwert entspricht nach Berücksichtigung der Höherdimensionalität der Messungen der Reduktion der gemessenen Gewebsanteile, die den Grenzwerten der RECIST, mRECIST und WHO Kriterien sowie den EASL Empfehlungen zugrunde liegt [1, 7].

2.3 Statistik

In Studie 1 zur anti-angiogenetischen Therapie wurde, auf Anraten der hinzugezogenen Statistikerin, der Zeitpunkt der ersten und in dieser Studie einzig verwendeten Nachuntersuchungs-Bildgebungssitzung, als Startzeitpunkt für die Zeitspanne des OS gewählt.

Die anderen vorgelegten Studien verwendeten, analog zu den meisten vorangegangenen Studien auf diesem Gebiet, den Zeitpunkt der ersten Embolisation als Startpunkt.

Zur Analyse bezüglich des OS wurden Kaplan-Meier-Kurven angefertigt und der Logrank-Test zum Vergleich von Gruppen herangezogen. Dazu wurden Patienten zensiert, also ihre Daten zu dem Zeitpunkt aus der Analyse genommen zum Beispiel nach Überleben des letzten Beobachtungszeitpunktes oder bei grundlegender Änderung des Therapiekonzeptes (zum Beispiel Lebertransplantation).

Um Einflussfaktoren auf das OS zu identifizieren wurden Cox proportional hazard models zur univariaten als auch multivariaten Analyse eingesetzt. Für Berechnungen wurden in den Studien

die Statistikprogramme SPSS (verschiedene Versionen) und SAS (Version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA) verwendet. Des Weiteren kam die für Statistikzwecke konzipierte Programmiersprache „R“ und darauf basierende Software zum Einsatz.

2.3.1 Anti-angiogenetische Therapie und Therapieansprechen nach cTACE (Studie 1)

In dieser zweiarmigen Studie wurden die Patientencharakteristika der beiden Gruppen, welche vor Behandlungsbeginn erhoben wurden mit dem χ^2 -Test und t-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen. Alle Klassifizierungen durch die Beurteilungskriterien wurden in beiden Gruppen auf ihren Zusammenhang mit dem OS untersucht. Potentielle statistische Interaktionen zwischen Responderstatus und Therapiegruppe wurden untersucht, Berechnungen zu dieser Analyse wurden durch die Statistikerin vorgenommen.

2.3.2 Prognosefaktoren und OS nach TACE für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC (Studie 2)

In dieser Studie wurden Patientencharakteristika, die in der univariaten Analyse einen Zusammenhang mit dem OS zeigten, schon in die multivariate Analyse miteingeschlossen, wenn diese ein Signifikanzniveau von 0,1 erreichten.

Es wurde ein Risikoscore zusammengestellt, in dem die ermittelten, relevanten Risikofaktoren nach ihren jeweiligen Koeffizienten gewichtet wurden. Eine Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) wurde benutzt, um einen Grenzwert festzulegen. Anhand des Risikoscores und des Grenzwertes wurden die Patientinnen und Patienten in eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisikogruppe eingeteilt und bezüglich des OS verglichen. Ferner erfolgte ein Vergleich bezüglich des OS einschließlich Kaplan-Meier-Kurven basierend auf den Patientencharakteristika vor Behandlungsbeginn.

2.3.3 Vergleich Intraarterieller Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit NELM (Studie 3)

Das HPFS wurde als die Zeit von der ersten Embolisation bis zum ersten Zeitpunkt eines radiologischen Nachweises einer Progression von Lebertumoren oder bis zum Versterben bzw. bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt festgelegt. Um den Effekt von möglichen Stichprobenverzerrungen durch die Wahl der Therapieverfahren zu kompensieren, wurde eine Propensity Score Analyse (PSA) vorgenommen. Einflussfaktoren, die im PSA-adjustierten, univariaten Cox proportional hazard Modell ein Signifikanzniveau von 0,05 erreichten, wurden

in die multivariate Analyse miteingeschlossen. Ebenso fanden auch die Therapieverfahren Eingang. Sowohl die Kaplan-Meier-Kurven als auch die Logrank-Tests wurden PSA-adjustiert durchgeführt. Die PSA wurde gemäß den Empfehlungen in der Literatur jeweils nur zwischen zwei Gruppen durchgeführt, in diesem Fall paarweise je zwei der drei Therapieverfahren [8].

3. Ergebnisse

3.1. Anti-angiogenetische Therapie und Therapieansprechen nach cTACE (Studie 1)

Das mediane OS betrug $16,7 \pm 27,6$ Monate in der Gruppe, die Bevacizumab erhielt und $13,8 \pm 29,0$ Monate in der Kontrollgruppe (Kommentar dazu, siehe Diskussion).

Die beiden nicht auf Kontrastmittelanreicherung basierenden Beurteilungskriterien, RECIST und WHO, ermöglichten keine Einteilung bezüglich des Responderstatus. RECIST zeigte keinerlei Differenzierung, WHO wies nur in einem Fall der Kontrollgruppe einen abweichenden Status zu.

Mit den kontrastmittelanreicherungs-basierten Kriterien mRECIST und EASL konnten in der Bevacizumab Gruppe zweimal und in der Kontrollgruppe sechsmal keine Messungen erfolgen. Dazu trugen die zum Bildgebungszeitpunkt bereits stark krankhaft veränderte Lebermorphologie, die inhomogenen Kontrastmittelanreicherungen und die schlecht abgrenzbaren Muster im Tumorwachstum bei. Die Fälle mit erfolgreicher Klassifizierung zeigten keine statistisch relevante Korrelation mit dem OS, weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse. EASL zeigte in der Kontrollgruppe sogar eine umgekehrte hazard ratio (HR, Non-Responder in der Kontrollgruppe HR=0,6; Konfidenzintervall CI: 0,3 - 1,6 univariat, und HR=0,4; CI: 0,1 – 1,3 multivariat), demnach starben jene Patientinnen und Patienten mit dem Status Responder laut EASL also früher.

Sowohl das volumenbasierte qEASL als auch das prozentsatzbasierte qEASL konnte in beiden Gruppen alle Patientinnen und Patienten einteilen. Beide Messverfahren zeigten in der Bevacizumab Gruppe statistisch signifikante Ergebnisse (jeweils $p=0,046$ univariat, und $p=0,006$ multivariat). In der Kontrollgruppe war nur das prozentsatzbasierte qEASL in der univariaten Analyse statistisch signifikant ($p=0,014$).

Der Anteil an Respondern nach qEASL Kriterien war in beiden Therapiearmen ähnlich, 28,6% und 32,1% für prozentsatzbasiertes qEASL und 28,6% und 25,0% für volumenbasiertes qEASL. Die HR für Non-Responder laut prozentbasiertem qEASL betrug HR=4,8 (CI: 1,0 - 22,8) in der

Bevacizumab Gruppe und HR=3,4 (CI: 1,3 - 8,9) in der Kontrollgruppe. Die beiden Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Assoziation von OS und Responderstatus, definiert nach prozentsatzbasiertem qEASL ($p=0,749$). Entsprechend war die HR für Non-Responder nach volumenbasiertem qEASL HR=4,8 (CI: 1,0 - 22,8) in der Bevacizumab Gruppe und HR=2,1 (0,8 - 5,5) in der Kontrollgruppe, ebenfalls ohne signifikante Interaktion zwischen Responderstatus und Therapiearm ($p=0,415$).

3.2 Prognosefaktoren und OS nach TACE für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC (Studie 2)

Das durchschnittliche Patientenalter vor Behandlungsbeginn betrug 63 Jahre, es handelte sich bei 79,3% um männliche Patienten. Zum Ende des Beobachtungszeitraums waren 74,2% der Patientinnen und Patienten verstorben. Das mediane OS betrug 11,9 (CI 10,1-13,7) Monate. Die Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten betrugen 40,6%, 9,1% und 3,7%.

Im Median wurden zwei TACE Behandlungen pro Patienten durchgeführt. Im Laufe des Beobachtungszeitraums erhielten 296 Patientinnen und Patienten (58,3%) cTACE, 152 (29,9%) DEB-TACE und 60 (11,8%) erhielten eine Kombination beider Therapien. Zwischen den beiden Therapieverfahren konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im OS nachgewiesen werden ($p=0,896$). Das mediane OS nach cTACE betrug 11,1 Monate (CI 9,6 - 12,6), nach DEB-TACE betrug es 10,4 Monate (CI 6,6 - 14,5). Zusätzlich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,278$) bezüglich des OS zwischen einer Behandlung mit TACE (11,2 Monate, CI 9,6 - 12,6), und der Kombination von TACE mit Sorafenib (16,5 Monate, CI 10,8 - 22,2).

Die Faktoren, die sich in der univariaten Analyse als assoziiert mit einem kürzeren OS zeigten, waren das Child-Pugh Stadium, eine Gefäßinvasion der Portalvene, extrahepatische Metastasen, die Tumorgröße, die Anzahl der HCC Läsionen und ein erhöhter AFP Spiegel, jeweils mit $p<0,05$. Diese Assoziationen bestätigten sich in der multivariaten Analyse und blieben weiterhin statistisch signifikant.

Diese sechs Faktoren wurden jeweils mit ihrem (ganzzahlig gerundeten) zugehörigen Regressionskoeffizienten zu einem Risikoscore kombiniert:

Risikoscore = 6 (bei extrahepatischen Metastasen) + 5 (falls AFP-Spiegel ≥ 400 ng/ml)
+ 4 (bei portaler Gefäßinvasion) + 4 (falls Child-Pugh Stadium B; Stadium C kam nicht vor)
+ 3 (falls Tumordurchmesser ≥ 5 cm) + 3 (bei 3 oder mehr HCC Läsionen)

Dieser Score erreichte in Bezug auf die Ein-Jahres-Überlebensrate eine AUC (area under the curve, ein Integral) der ROC Kurve von 0,7. Der Score wurde benutzt um eine Aufteilung in eine Hochrisikogruppe und eine Niedrigrisikogruppe zu erreichen. Als Grenzwert wurde 6,5 gewählt (die Score-Ergebnisse sind definitionsgemäß ganzzahlig) und erreichte damit eine Sensitivität von 84,2% und eine Spezifität von 51%. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied im medianen OS zwischen der Hochrisiko- und der Niedrigrisikogruppe: 24,1 Monate (CI 20,2 - 28,0) gegenüber 7,5 Monate (CI 5,8 - 9,2).

3.3 Vergleich Intraarterieller Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit NELM (Studie 3)

Von den 192 Patientinnen und Patienten erhielten 122 (63,5%) cTACE, 26 (13,5%) DEB-TACE und 44 (22,9%) Y90 Therapie. 29,7% hatten eine Tumorlast von > 50%. Das mediane OS betrug 28,8 Monate, am Ende des Beobachtungszeitraums waren 74,5% verstorben. Die durchschnittliche Zahl an Therapien betrug 2,9 bei cTACE, 2,1 bei DEB-TACE und 1,7 bei Y90 Therapie. Nach der PSA zeigte sich ein signifikant längeres OS nach cTACE im Vergleich zu DEB-TACE und Y90 (cTACE versus DEB-TACE, 33,8 versus 23,4 Monate, $p=0,04$ und cTACE versus Y90, 34,0 versus 22,9 Monate, $p=0,032$). Diese Ergebnisse bestätigten sich in der multivariaten Analyse (cTACE versus DEB-TACE, $p<0,01$ und cTACE versus Y90, $p=0,02$). Der Vergleich zwischen DEB-TACE und Y90 zeigte keine signifikanten Unterschiede im OS auf.

In die Analyse zum HPFS wurden jene Patientinnen und Patientinnen (N=149) mit hinreichender Bildgebung miteinbezogen. Im Vergleich zu Y90 zeigte sich nach cTACE ein signifikant verlängertes HPFS (21.6 versus 11.2 Monate, $p=0,03$). Dies bestätigte sich in der multivariaten Analyse ($p=0,03$). Die Vergleiche zwischen DEB-TACE und cTACE, sowie DEB-TACE und Y90, zeigten keine signifikanten Unterschiede im HPFS auf.

Im Bildgebungs-basierten Ansprechen (RR, radiologic response), zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern entsprechend der WHO Kriterien. Nach DEB-TACE zeigte sich im Vergleich zu Y90 signifikant häufiger ein bildgebungs-basiertes Ansprechen ($p=0,03$ in der multivariaten Analyse).

Unerwünschte Nebenwirkungen zeigten sich in 164 Fällen (85,4%): Nach cTACE in 85,2%, nach DEB-TACE in 88,5% und nach Y90 in 84,1% der Fälle. Häufige Beschwerden waren, unter anderem, Diarrhö (33,3%), abdominelle Schmerzen (29,6%) und Flush (26,5%).

4. Diskussion

Die betrachteten Studien untersuchten den Einfluss einer anti-angiogenetischen Therapie zusätzlich zur TACE auf die Beurteilbarkeit des Therapieansprechens bei Patientinnen und Patienten mit HCC. Zudem wurden Risiko- und Prognosefaktoren in Bezug auf das OS nach TACE bei fortgeschrittenem HCC untersucht und die verschiedenen intraarteriellen Therapieoptionen bei inoperablen NELM verglichen.

Die systemische anti-angiogenetische Therapie mit Bevacizumab zusätzlich zur TACE beeinträchtigte nicht die Beurteilbarkeit des Therapieansprechens durch qEASL. Für einen bestimmten Anteil von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC kann TACE eine wirksame Therapieoption darstellen, relevante Einflussfaktoren wurden identifiziert. Für Patientinnen und Patienten mit NELM hat die Analyse einen Überlebensvorteil nach cTACE gezeigt in Vergleich zu DEB-TACE und Y90.

Die Studien beleuchten in welchen speziellen Fällen intraarterielle Verfahren, insbesondere cTACE, indiziert sein können oder ihr Einsatz erwogen werden kann. Gerade für bestimmte Einsatzgebiete ist die Datenlage bislang nicht hinreichend. Die Studien sollen dazu beitragen, dass bei jeder Patientin und jedem Patienten die im individuellen Fall aussichtsreichsten Therapieoptionen in Betracht gezogen werden können. Im Besonderen sollen sie die Optionen sowie wichtige Einflussfaktoren beleuchten in Fällen, in denen verschiedene intraarterielle Therapieverfahren gegeneinander abgewogen werden sollen, der generelle Einsatz von cTACE im jeweiligen Stadium bezüglich seines möglichen Therapieerfolgs evaluiert werden soll oder wenn es um die Möglichkeit der Beurteilung des Therapieansprechens im Falle einer Kombinationstherapie geht.

Für die optimale Therapieplanung und damit den weiteren Verlauf, ist die zeitgerechte Beurteilung des Therapieansprechens nach TACE von entscheidender Bedeutung: Sowohl für jene die von einer baldigen erneuten TACE Behandlung profitieren können, als auch für jene, bei denen eine Änderungen des Therapiekonzeptes nötig ist. Um eine zuverlässige Beurteilung des Therapieansprechens nach TACE auch bei gleichzeitiger anti-angiogenetischer Therapie, wie in Studie 1 mit Bevacizumab, zu gewährleisten, wurden potentielle Auswirkungen auf die Beurteilung des Therapieansprechens untersucht. Studie 1 untersucht also qEASL als Prädiktor für das OS nach TACE unter Bevacizumabtherapie.

Die Beurteilung des Therapieansprechens nach TACE stößt grundsätzlich auf mehrere Herausforderungen. Das morphologische Erscheinungsbild von behandelten Tumoren nach TACE unterscheidet sich typischerweise von dem, welches bei Tumoren nach nicht loko-regionärer Therapie auftritt. Viele der Beurteilungskriterien sind nicht daraufhin konzipiert und können diesem Unterschied nicht immer Rechnung tragen. Kriterien, die sich nicht auf Kontrastmittelanreicherung stützen, können ein Ansprechen unter Umständen nicht erfassen oder es unterschätzen, wenn es zum Absterben von Tumorgewebe kommt, aber sich dessen Ausdehnung nicht hinreichend verkleinert. Bei Kriterien, die das kontrastmittelanreichernde Gewebe vermessen, kann das Problem auftreten, dass nach TACE die Messung von stark verändertem Gewebe und sehr inhomogenen Kontrastmittelanreicherungsmustern schwierig, schlecht reproduzierbar und in manchen Fällen schlicht unmöglich ist. Zu diesen Problemen und einer insgesamt schlechten Reproduzierbarkeit bei manchen Kriterien tragen auch die Untersucherabhängigkeit der Messungen und die Berechnungsmethoden der Kriterien bei. Ein Beispiel ist die Multiplikation, wie sie unter anderem in den WHO Kriterien angewendet wird. Sie führt bekanntermaßen zu einer erhöhten Variabilität der Ergebnisse schon bei kleinen Messfehlern [9]. qEASL ist gegenüber den Veränderungen nach TACE vergleichsweise robust, untersucherunabhängig und korreliert gut mit den pathologischen Befunden [1, 5, 6, 7]. Dazu trägt sowohl die Bildsubtraktion im Verfahren bei, als auch, dass die Messung nicht vom Untersucher direkt vorgenommen wird, sondern lediglich die Segmentierung des Tumors und das Platzieren des Testvolumens. Die Kombination dieser Maßnahmen stabilisiert das Ergebnis zusätzlich gegenüber Variabilitäten durch potentielle Störfaktoren.

Auch in Fällen mit fortgeschrittenem HCC kann die Frage gestellt werden ob ein intraarterielles Verfahren im jeweiligen Fall einen positiven Beitrag leisten kann. Liegt ein fortgeschrittenes HCC im BCLC Stadium C vor, so wird für diese Fälle aktuell gewöhnlich nicht TACE, sondern die Therapie mit Sorafenib empfohlen [2]. Laut BCLC gilt ein HCC dann als fortgeschritten, sobald eine Portalveneninvasion, extrahepatische Metastasen oder ein ECOG 1 - 2 auftritt. In Studie 2 ist die damit erfasste Gruppe von Patientinnen und Patienten bezüglich der Prognose jedoch recht heterogen. Und wie in dieser Studie dargelegt, stellen nicht alle der Faktoren, die in die Einteilung nach BCLC eingehen, ein Hindernis für ein vergleichsweise langes Überleben nach TACE dar. Das Ausmaß des Einflusses auf das OS dieser Faktoren ist keineswegs äquivalent, wie anhand der ermittelten HRs ersichtlich. Entsprechend sollte nicht jeder dieser Faktoren die TACE für einen Patienten als Therapieoption generell ausschließen, sondern zur Therapieentscheidung

vielmehr die Kombination der besonders prognosebeeinträchtigenden Faktoren in Betracht gezogen werden.

Generell wird die Entscheidung über das therapeutische Verfahren in der Regel für jeden Fall einzeln im Rahmen einer Tumorkonferenz diskutiert und ist somit sehr individualisiert. Die Entscheidungsfindung ist dabei wenig standardisiert. Dazu trägt unter anderem bei, dass individuelle Faktoren des Patienten unter Umständen sehr wohl der Tumorkonferenz bekannt sein können, ihre potentiellen Auswirkungen auf die Chancen und Risiken der in Erwägung gezogenen Therapie jedoch nicht hinreichend untersucht sind. Die Studien beleuchten diese Faktoren und ihre Bedeutung für Therapie und Prognose.

Für eine Therapieentscheidung nach vorangegangener TACE ist der Zeitpunkt der Beurteilung des Therapieansprechens von zentraler Bedeutung für das weitere Vorgehen. Eine zeitnahe Entscheidung ist vorteilhaft sowohl für den Fall einer wiederholten oder ergänzenden TACE Behandlung als auch für den Fall der Änderung des Therapiekonzeptes. Da sich die Morphologie der Läsion und das Verhalten bezüglich Kontrastmittelanreicherung über die Zeit verändern können, ist es möglich, dass sich der Nachuntersuchungszeitpunkt auf die Beurteilbarkeit des Therapieansprechens auswirkt. In Studie, zu Bevacizumab, bewegte sich dieser mit circa 3 Wochen in einem Rahmen in dem es klinisch üblich und für Therapieentscheidungen relevant ist. Zu diesem Zeitpunkt waren außer qEASL keine der Beurteilungskriterien in der Lage das Therapieansprechen einzuschätzen. Die Beurteilung zu einem späteren Zeitpunkt, etwa Monate später, wurde nicht untersucht, da sie für eine therapeutische Entscheidung zu spät sein könnte.

Im Fall des fortgeschrittenem HCC (Studie 2) ermöglichen die ermittelten prognoserelevanten Faktoren und der entwickelte Risikoscore eine verbesserte, wissenschaftlich basierte und der Prognose der Patientinnen und Patienten entsprechende, individuell abgestimmte Therapieentscheidung. Auch andere Studien sehen nicht alle der BCLC bestimmenden Faktoren als absolute Kontraindikation zur TACE, wie zum Beispiel im Fall von Portalveneninvasion [10]. TACE für das fortgeschrittene HCC wurde schon im Rahmen anderer Untersuchungen diskutiert und für bestimmte Fälle befürwortet [11]. Die dort untersuchten und als relevant ermittelten Faktoren unterscheiden sich teilweise. Gemeinsamkeiten finden sich in Bezug auf die Portalveneninvasion und zu einem gewissen Maße auch beim AFP Spiegel. Ähnlich wie vorangegangene Studien lassen auch die Ergebnisse dieser Studie einen ECOG von 1 nicht als entscheidenden Einflussfaktor vermuten [12]. Neben der Klassifizierung laut BCLC kann auch eine Betrachtung nach Hong Kong Liver Cancer (HKLC) Klassifizierung als hilfreich erachtet

werden. Diese basiert auf einer breiten statistischen Datengrundlage und korreliert gut mit dem OS [13]. Die vorgelegte Studie stimmt mit HKLC dahingehend überein, dass das Auftreten extrahepatischer Metastasen als ein sehr einflussreicher Faktor betrachtet wird. Entsprechend wird geschlussfolgert, dass Patientinnen und Patienten mit wenigen Risikofaktoren, und damit einem potentiell langen OS, von TACE profitieren könnten, während beim Vorliegen von vielen Risikofaktoren eine weniger aggressive therapeutische Strategie angebracht sein könnte.

Aktuell gibt es keine abgeschlossenen Studien für NELM, die alle drei intraarteriellen Therapieverfahren vergleichen. Dieser Vergleich der intraarteriellen Therapieverfahren bei NELM kann eine wissenschaftliche Grundlage für Therapieentscheidungen bieten und damit Patientinnen und Patienten ermöglichen, vom Überlebensvorteil nach cTACE zu profitieren.

Bei allen drei vorgelegten Studien handelt es sich um retrospektive Analysen, wodurch ein gewisser Bias nicht ausgeschlossen werden kann. In Studie 3 zu NELM wurde der Selektionsbias bezüglich der Therapieentscheidung durch PSA begrenzt. Vorgehensweisen wie diese können aber nicht alle Effekte komplett ausschließen, sodass die Aussagekraft nicht als gleichwertig mit der einer prospektiven Studie angesehen werden kann. In den Studienteilen, in denen Bilddaten ausgewertet wurden, war eben diese Auswertung vom Vorliegen hinreichender Bildgebung abhängig. Weiterhin kann der Ausschluss von Fällen ohne hinreichende Bildgebung unter Umständen einen gewissen verzerrenden Effekt haben.

Studie 1, zu Bevacizumab, fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich der Fähigkeit von qEASL, das Therapieansprechen zu beurteilen. Es ist wichtig zu betonen, dass sich die Studie auf die Beurteilbarkeit des Therapieansprechens bezog. Sie beschäftigte sich nicht mit den potentiellen Vor- und Nachteilen der Bevacizumab Therapie, also weder deren Auswirkungen auf das OS noch mit dem Nebenwirkungsprofil oder potentiellen Risiken. Es existieren andere Untersuchungen, die sich mit diesen Fragen beschäftigen [3, 4]. Der Unterschied im medianen OS zwischen der Bevacizumabgruppe und der Kontrollgruppe spiegelt nicht einen tatsächlichen Unterschied im OS der beiden Gruppen wider. Vielmehr repräsentiert der Median einen einzelnen Wert aus einer diskreten Verteilung, wodurch er besonders bei einer relativ kleinen Patientenzahl stark von Einzelwerten abhängig ist und unterliegt damit vergleichsweise starken statistischen Fluktuationen. Zieht man die gesamte Datengrundlage der beiden Gruppen, inklusive Standardabweichung in Betracht, erscheint das OS in beiden Gruppen vergleichbar.

In Studie 1 wurde der Startpunkt der Zeitspanne des OS auf Anraten der hinzugezogenen Statistikerin auf den Zeitpunkt der ersten, und in dieser Studie einzigen Nachuntersuchungs-Bildgebungssitzung festgelegt. Andernfalls wäre die Zielgröße, bzw. ein Teil der Zielgröße (in diesem Fall das OS) vom Zeitpunkt der Embolisation bis zur Nachuntersuchung bereits eingetreten und damit beobachtbar gewesen, bevor die Einflussgröße (in diesem Fall Prädiktor genannt, also qEASL sowie die anderen Beurteilungskriterien), bzw. ein Teil der Messungen für die Einflussgröße, in diesem Fall das MRT nach Embolisation, überhaupt erhoben und damit auswertbar war. Der zeitliche Zusammenhang hätte diesbezüglich einen potentiell verzerrenden Einfluss (Bias) ausüben können. Aufgrund dessen wurde in dieser Studie die landmark Herangehensweise gewählt [16]. Ereignisse, insbesondere solche, die für die statistische Auswertung relevant wären, traten im betreffenden Zeitraum nicht ein. Besondere Risiken für einen potentiell aufgetretenen Bias in diesem Zeitraum sind nach Wissen der Autoren nicht aufgetreten. Die anderen Studien verwendeten, entsprechend den meisten vorangegangenen Studien auf diesem Gebiet, den Zeitpunkt der Embolisation als Startpunkt.

Eine Limitation speziell von Studie 1 ist sicher die geringe Fallzahl. Die Fallzahl resultierte nicht aus einer Entscheidung im Design dieser retrospektiven Studie, sondern ist durch den experimentellen Charakter der Bevacizumabgabe und durch die Anzahl der Fälle in der Phase II Studie bedingt. Eine doppelt so große Kontrollgruppe und der Abgleich bezüglich bestimmter Patientencharakteristika wurde gewählt, um statistische Schwankungen zu minimieren und einen direkteren Vergleich zu ermöglichen. Nach Abschluss der Studie wurde aufgrund eines Kommentars aus dem peer review Verfahren zur Publikation eine Überprüfung der Konsistenz mit einem 1:1 Abgleich und damit zwei gleich großen Therapiegruppen durchgeführt, welche die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchung bestätigte.

Die ebenfalls retrospektive Studie 2, zum fortgeschrittenem HCC, verfügt nicht über eine Kontrollgruppe was ihre Aussagekraft einschränkt. Eine vergleichende Betrachtung mit Ergebnissen einer alleinigen Sorafenibtherapie kann nur bedingt und indirekt anhand von Ergebnissen aus der Literatur vorgenommen werden.

Im Vergleich zu anderen Studien zu cTACE bei NELM, zeigte sich in Studie 3 ein geringfügig kürzeres OS. Dies kann an der höheren Rate an extrahepatischen Metastasen und einer durchschnittlich höheren Tumorlast in der vorgelegten Studie liegen [14, 15]. Aus anderen Studien ist bekannt, dass sich vor allem diese Faktoren negativ auf das OS auswirken können [17, 18].

Aufgrund des retrospektiven Charakters von Studie 3 zur NELM Therapie, musste von einer möglichen Verzerrung aufgrund der nicht randomisierten Therapieentscheidung ausgegangen werden (Selektionsbias). In der PSA zur Eindämmung des Selektionsbias kam die Methode des inverse probability of treatment weighting zur Anwendung. Es handelt sich also um eine rechnerische Umwichtung jedes individuellen Falles, um die Gruppen vergleichbarer zu machen. Eine Streichung oder ein Hinzufügen von Daten, oder die Analyse einer Untergruppe, fand dabei nicht statt. Als statistisches Verfahren kann dies den Einfluss eines Selektionsbias, basierend auf bekannten Faktoren, begrenzen - komplett ausschließen kann es diesen nicht.

Die vorgelegten Studien können eine Grundlage für weiterführende Forschung und Verbesserungen in der klinischen Entscheidungsfindung bilden. Neue softwaregestützte Beurteilungskriterien können dazu beitragen, den Stellenwert und Einsatzmodalitäten von anti-angiogenetischer Therapie begleitend zur TACE zuverlässig zu erforschen. Zusammen mit der aktuellen Literatur und den Klassifikationssystemen kann die vorgelegte Studie zu einer Datengrundlage für zukünftige Überlegungen zur Weiterentwicklung der Definition und generellen Therapieempfehlungen bei fortgeschrittenem HCC beitragen. Zukünftige prospektive Studien können weiteren Aufschluss über die optimalen intraarteriellen Therapieverfahren oder Kombination von Therapieverfahren bei inoperablen NELM geben.

5. Literaturverzeichnis

- 1) Chapiro J, Wood LD, Lin M, Duran R, Cornish T, Lesage D, Charu V, Schernthaner R, Wang Z, Tacher V, Savic LJ, Kamel IR, Geschwind JF. Radiologic-pathologic analysis of contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in patients with HCC after TACE: diagnostic accuracy of 3D quantitative image analysis. *Radiology*. 2014;273(3):746-58.
- 2) Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment algorithms for managing hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 3):S80-9.
- 3) Buijs M, Reyes DK, Pawlik TM, Blackford AL, Salem R, Messersmith WA, Weekes CD, Mulcahy M, Kamel IR, Geschwind JF. Phase 2 trial of concurrent bevacizumab and transhepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2013;119(5):1042-9.
- 4) Britten CD, Gomes AS, Wainberg ZA, Elashoff D, Amado R, Xin Y, Busuttill RW, Slamon DJ, Finn RS. Transarterial chemoembolization plus or minus intravenous bevacizumab in the treatment of hepatocellular cancer: a pilot study. *BMC Cancer*. 2012;12:16.
- 5) Wang Z, Chapiro J, Schernthaner R, Duran R, Chen R, Geschwind JF, Lin M. Multimodality 3D Tumor Segmentation in HCC Patients Treated with TACE. *Acad Radiol*. 2015;22(7):840-5.

- 6) 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;20(1):115-21.
- 7) 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*. 2016;278(1):275-84.
- 8) McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Carter RE. Behind the numbers: propensity score analysis-a primer for the diagnostic radiologist. *Radiology*. 2013;269(3):640-5.
- 9) Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics*. 2013;33(5):1323-41.
- 10) Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, White S, Rilling W, Gamblin TC. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(8):659-666.
- 11) Le Y, Shen JX, Zhang YF, He MK, Kan A, Chen HL, Yu ZS, Li QJ, Shi M. Transarterial Chemoembolization related to Good Survival for Selected Patients with advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer*. 2019;10(3):665-671.
- 12) Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Lee RC, Chiou YY, Lee FY, Huo TI. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology*. 2013;57(1):112-9.
- 13) Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1691-700.
- 14) Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM, Clark TW, Mondschein JI, Stavropoulos SW, Trerotola SO. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(7):847-55.
- 15) Dong XD, Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients. *Med Oncol*. 2011;28 Suppl 1:S286-90.
- 16) Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):363-71.
- 17) Carrasco CH, Charmsangavej C, Ajani J, Samaan NA, Richli W, Wallace S. The carcinoid syndrome: palliation by hepatic artery embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(1):149-54.
- 18) Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey JN, Ajani JA, Yao JC. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005;15;104(8):1590-602.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Susanne Smolka, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflussfaktoren auf die Beurteilung des Therapieansprechens und die Prognose nach intraarterieller Therapie von Lebertumoren“ / „Factors influencing tumor response assessment and prognosis after intraarterial therapies of liver tumors“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) 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

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Susanne Smolka hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Smolka S, Chapiro J, Manzano W, Treilhard J, Reiner E, Deng Y, Zhao Y, Hamm B, Duncan JS, Gebauer B, Lin M, Geschwind JF., The impact of antiangiogenic therapy combined with Transarterial Chemoembolization on enhancement based quantitative tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Imaging, 2017

Beitrag im Einzelnen:

- Durchführen der Literaturrecherche
- Erarbeitung der Fragestellung und Arbeitshypothese
- wissenschaftliches Konzept und Studiendesign
- Zusammenstellung der Kontrollgruppe und Matching
- Erhebung der Bildgebung (Heraussuchen, Überprüfen, Extrahieren etc.)
- Erhebung der klinischen Daten
- Formatierung der Bilddateien
- Durchführung von Messungen unter Aufsicht von einem Facharzt für Radiologie
- Berechnung der Ergebnisse aus den Messungen
- Auswahl und Durchführung der statistischen Tests mit Ausnahme der

Interaktionsberechnung

- Konsultation einer Statistikerin zur Interaktionsberechnung
- Erstellen der Tabellen und Abbildungen
- Schreiben des kompletten Manuskripts inklusive Referenzen
- Korrekturen und Einreichen des Manuskripts sowie Präsentation der Studie

Publikation 2:

Zhao Y, Duran R, Chapiro J, Sohn JH, Sahu S, Fleckenstein F, Smolka S, Pawlik TM, Scherthaner R, Zhao L, Lee H, He S, Lin M, Geschwind JF., Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma., J Gastrointest Surg., 2016

Beitrag im Einzelnen:

- Mitwirkung an der Erhebung von klinischen Daten
- Unterstützung bei der wissenschaftlichen Konzeptionierung
- Unterstützung bei der technischen Umsetzung
- Mitwirkung beim Erstellen des Manuskripts
- Mitwirkung bei der Korrektur des Manuskripts
- Unterstützung bei der Präsentation

Publikation 3:

Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, Huang Q, Liu C, Smolka S, Savic LJ, Wainstejn D, Lin M, Schlachter T, Gebauer B, Geschwind JF., Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model., Eur Radiol., 2017

Beitrag im Einzelnen:

- Erhebung der Bildgebung (Heraussuchen, Überprüfen, Extrahieren etc.)
- Mitwirkung bei der Erhebung und Aktualisierung von klinischen Daten
- Unterstützung bei der wissenschaftlichen Konzeptionierung
- Unterstützung bei der Organisation der Daten und der technischen Umsetzung der Messungen (ohne selbst zu messen)

- Mitwirkung beim Erstellen des Manuskripts
- Mitwirkung bei der Korrektur des Manuskripts

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplare der Publikationen

Publikation 1:

Smolka S, Chapiro J, Manzano W, Treilhard J, Reiner E, Deng Y, Zhao Y, Hamm B, Duncan JS, Gebauer B, Lin M, Geschwind JF.

The impact of antiangiogenic therapy combined with Transarterial Chemoembolization on enhancement based quantitative tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma.

Clin Imaging. 2017;46:1-7.

doi: 10.1016/j.clinimag.2017.05.007.

PMID: 28668723

DOI-Verlinkung

<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.05.007>

Publikation 2:

Zhao Y, Duran R, Chapiro J, Sohn JH, Sahu S, Fleckenstein F, Smolka S, Pawlik TM, Scherthaner R, Zhao L, Lee H, He S, Lin M, Geschwind JF.

Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma.

J Gastrointest Surg. 2016;20(12):2002-2009.

doi 10.1007/s11605-016-3285-x.

PMID: 27714643

DOI-Verlinkung

<https://doi.org/10.1007/s11605-016-3285-x>

Publikation 3:

Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, Huang Q, Liu C, Smolka S, Savic LJ, Wainstejn D, Lin M, Schlachter T, Gebauer B, Geschwind JF.

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

Eur Radiol. 2017;27(12):4995-5005.

doi: 10.1007/s00330-017-4856-2.

PMID: 28677067

DOI-Verlinkung

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

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

Komplette Publikationsliste

1.

Schernthaner RE, Haroun RR, Duran R, Lee H, Sahu S, Sohn JH, Chapiro J, Zhao Y, Gorodetski B, Fleckenstein F, **Smolka S**, Radaelli A, van der Bom IM, Lin M, Geschwind JF.

Improved Visibility of Metastatic Disease in the Liver During Intra-Arterial Therapy Using Delayed Arterial Phase Cone-Beam CT.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2016;39(10):1429-37. doi: 10.1007/s00270-016-1406-2. PMID: 27380872

(Impact Factor in 2016: 2,191)

2.

Zhao Y, Duran R, Chapiro J, Sohn JH, Sahu S, Fleckenstein F, **Smolka S**, Pawlik TM, Schernthaner R, Zhao L, Lee H, He S, Lin M, Geschwind JF.

Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma.

J Gastrointest Surg. 2016;20(12):2002-2009. doi 10.1007/s11605-016-3285-x. PMID: 27714643

(Impact Factor in 2016: 2,963)

3.

Treilhard J, **Smolka S**, Staib L, Chapiro J, Lin M, Shakirin G, Duncan J.

Liver tissue classification in patients with hepatocellular carcinoma by fusing structured and rotationally invariant context representation.

Med Image Comput Assist Interv. 2017;10435:81-88. doi: 10.1007/978-3-319-66179-7_10. PMID: 29900427

(Impact Factor in 2017: ~5,4)

4.

Smolka S, Chapiro J, Manzano W, Treilhard J, Reiner E, Deng Y, Zhao Y, Hamm B, Duncan JS, Gebauer B, Lin M, Geschwind JF.

The impact of antiangiogenic therapy combined with Transarterial Chemoembolization on enhancement based quantitative tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma.

Clin Imaging. 2017;46:1-7. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.05.007. PMID: 28668723

(Impact Factor in 2017: 1,014)

5.

Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, Huang Q, Liu C, **Smolka S**, Savic LJ, Wainstejn D, Lin M, Schlachter T, Gebauer B, Geschwind JF.

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

Eur Radiol. 2017;27(12):4995-5005. doi: 10.1007/s00330-017-4856-2. PMID: 28677067

(Impact Factor in 2017: 4,027)

Danksagung

Mein tief empfundener Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bernhard Gebauer und Herrn Prof. Dr. Jean-François Geschwind, die mir durch ihr Vertrauen und ihre Unterstützung diese Arbeit ermöglicht haben.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Julius Chapiro für die Organisation und meine Aufnahme in den Forschungsaustausch und die Arbeitsgruppe. Seine allzeit engagierte, tatkräftige und unermüdliche Hilfe ist für mich von unschätzbarem Wert und hat meine tiefe Bewunderung.

Meiner Arbeitsgruppe und meinen Koautorinnen und Koautoren danke ich herzlich für die kompetente, freundliche und fruchtbare Zusammenarbeit. Besonders möchte ich an dieser Stelle meine Dankbarkeit gegenüber Frau Dr. Lynn Savic zum Ausdruck bringen, welche mir kompetent, wohlwollend und mit enormem Engagement bei meiner Arbeit hilfreich zur Seite stand.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Rolf W. Günther für die großzügige Förderung meiner Arbeit. Durch das Stipendium der Rolf W. Günther Stiftung für Radiologische Wissenschaften, fühle ich mich sehr geehrt.

Und ich danke Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm für seine wohlwollende Unterstützung.