

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

DISSERTATION

Die Anwendung der CT-gesteuerten Hochdosis-Brachytherapie  
an neuroendokrinen Lebermetastasen im Rahmen eines  
multimodalen Therapiesettings

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Schippers

aus Freiburg im Breisgau, Deutschland

Datum der Promotion: 16.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis:</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Abstracts</b> .....	<b>4</b>
2.1	Abstract (Deutsch).....	4
2.2	Abstract (English) .....	6
<b>3</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung</b> .....	<b>8</b>
3.1	Eidesstattliche Versicherung .....	8
3.2	Ausführliche Anteilserklärung .....	9
<b>4</b>	<b>Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)</b> .....	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Druckexemplar der ausgewählten Publikation</b> .....	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>Komplette Publikationsliste</b> .....	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>29</b>

## 1 Abkürzungsverzeichnis:

CT	Computertomographie
HDRBT	Hochdosis-Brachytherapie
<sup>192</sup> Ir	Iridium-192
NELM	Neuroendokrine Lebermetastasen
LTC	Lokale Tumorkontrolle
PFS	Progressions-freie Überleben
OS	Gesamtüberleben
MRT	Magnetresonanztomographie

## 2 Abstracts

### 2.1 Abstract (Deutsch)

*Einleitung:* Die interstitielle Computertomographie (CT)-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (HDRBT) benutzt eine Iridium-192 ( $^{129}\text{Ir}$ ) Strahlungsquelle, welche unter CT-Durchleuchtung durch einen Afterloading-Katheter direkt in den Tumor eingebracht wird. Sie hat wesentliche Vorteile gegenüber thermoablativen Verfahren, da sie unabhängig von einem Heat-sink-Effekt und der Tumorgröße ist. Außerdem werden thermosensible Strukturen (Gallengänge, Gallenblase, Magen, Kolon) mehr geschont. Aufgrund des steilen Dosisabfalls bei der Einzelbestrahlung wird im Vergleich zur externen Strahlentherapie die Bestrahlung von gesundem Lebergewebe reduziert. Das Ziel ist, die Anwendung der CT-HDRBT in Patienten mit neuroendokrinen Lebermetastasen (NELM) anhand der Endpunkte: Lokale Tumorkontrolle (LTC), Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und Komplikationen zu analysieren.

*Methoden:* Alle Patienten mit nicht resektablem NELM, die mittels CT-gesteuerter HDRBT zwischen Januar 2007 und April 2015 an unserem Institut behandelt worden sind, wurden eingeschlossen. Das Follow-up enthielt eine MRT 6 Wochen nach der Ablation und danach alle 3 Monate. Zwei erfahrene Radiologen kontrollierten das Follow-up, falls Unterschiede auftraten wurden diese im Konsens beurteilt. Alle Endpunkte wurden vom Datum der Ablation berechnet.

*Ergebnisse:* 27 Patienten (13 männlich) mit insgesamt 52 NELM wurden in 40 Behandlungen bestrahlt. Das mediane Follow-up betrug 31.3 Monate (4.2-106.1 Monate). Zwei Patienten (7.4%) entfielen dem Follow-up nach 13.8 und 33.9 Monaten. Drei Patienten (11.1%) entwickelten ein Lokalrezidiv mit einer medianer LTC von 10.4 Monaten (1.9-36.8 Monaten). Die restlichen 24 Patienten (89.9%) hatten eine mediane LTC von 31.3 Monaten (3.1-106.1 Monate). Die 1-Jahr-, 3-Jahr- und 5-Jahr-LTC-Rate war jeweils 92%, 83% und 83%. 19 Patienten (70.4%) hatten einen Progress oder verstarben mit einem medianen PFS von 7.3 Monate (1.9-55.3 Monate). Die restlichen 8 Patienten (29.6%) hatten ein medianes PFS von 13.4 Monate (3.7-50.1 Monate). Die 1-Jahr, 2-Jahr und 4-Jahr-PFS-Rate war jeweils 53%, 43% und 22%. Vier Patienten (14.8%) starben aus Gründen ohne Bezug zur Bestrahlung. Ihr medianes OS war 48.7

Monate (11.7-52.3 Monate). Die restlichen 23 Patienten (85.2%) hatten ein medianes OS von 30.3 Monate (4.2-106.1 Monate). Ein Patient entwickelte während der Behandlung Schmerzen mit Nausea und Emesis, ein Patient von insgesamt drei Patienten mit biliodigestiver Anastomose entwickelte einen Leberabszess.

*Schlussfolgerung:* Trotz dem retrospektiven Studiendesign und der kleinen Patientenzahl erzielt die CT-gesteuerte HDRBT exzellente LTC-Raten mit niedrigem Komplikationsprofil bei Patienten mit isolierten/oligometastatischen NELM. Weitere Studien im prospektiven Design mit einer Kontrollgruppe sind notwendig.

## 2.2 Abstract (English)

*Introduction:* The interstitial computed tomography (CT)-guided high-dose-rate brachytherapy (HDRBT) uses an iridium-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) radiation source which is directly placed into the targeted tumor via an afterloading catheter. It holds essential advantages compared to thermoablative techniques, because it is independent of the heat-sink effect and the tumor size. Furthermore, thermosensitive structures (gall bladder, biliary tracts, stomach, colon) are better preserved. Due to the steep radiation decline healthy liver tissue is less affected than under external radiation. The aim is to evaluate the CT-guided HDRBT in patients with neuroendocrine liver metastases (NELM) through analysis of the endpoints: local tumor control (LTC), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and complications.

*Materials and Methods:* All patients with unresectable NELM treated by CT-guided HDRBT between January 2007 and April 2015 at our institution were included. Follow-up included magnetic resonance imaging (MRI) 6 weeks after ablation, then every 3 months and was conducted by two experienced radiologists. When differences occurred, MRI was reviewed in consensus. All endpoints were calculated from the date of ablation.

*Results:* 27 patients (13 male) with 52 NELM were treated in 40 sessions. The median follow-up time was 31.3 months (4.2-106.1 months). Two (7.4%) patients were lost to follow-up after 13.8 months and 33.9 months. Three patients (11.1%) developed a local progression with a median LTC of 10.4 months (1.9-36.8 months). The remaining 24 patients (89.9%) had a median LTC of 31.3 months (3.1-106.1 months). The 1-, 3- and 5-year LTC rates were 92%, 83% and 83%, respectively. Progression or death was observed in 19 patients (70.4%) with a median PFS of 7.3 months (1.9-55.3 months); the remaining 8 patients (29.6%) had a median PFS of 13.4 months (3.7-50.1 months). The 1-, 2- and 4-year PFS rates were 53%, 43% and 22%, respectively. Four patients (14.8%) died of reasons unrelated to the procedure. Their median OS was 48.7 months (11.7-52.3 months). The remaining 23 patients (85.2%) had a median OS of 30.3 months (4.2-106.1 months). The 1-, 3- and 5-year OS rates were 96%, 96% and 63%, respectively. One patient experienced pain with nausea and vomiting while the

procedure and 1 out of 3 patients with a biliodigestive anastomosis developed a hepatic abscess.

*Conclusion:* Despite the small patient group and the retrospective design, CT-guided HDRBT achieves excellent LTC rates and low morbidity for patients with isolated/oligometastatic NELM. Further studies with a prospective design and control group are needed.

### **3 Eidesstattliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung**

#### **3.1 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Alexander Schippers, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Anwendung der CT-gesteuerten Hochdosis-Brachytherapie an neuroendokrinen Lebermetastasen im Rahmen eines multimodalen Therapiesettings“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

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

Datum

---

Alexander Schippers

### **3.2 Ausführliche Anteilserklärung**

Publikation:

*Autoren:* Alexander C. Schippers, Federico Colletini, Ingo G. Steffen, Gero Wieners, Timm Denecke, Marianne Pavel, Peter Wust, Bernhard Gebauer.

*Titel:*

„Initial Experience with CT–Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in the Multimodality Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases“

*Journal:*

Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2016, DOI: 10.1016/j.jvir.2016.07.011,

*Online-Veröffentlichung:* 16.09.2016

*Eigenanteil an der Publikation:* 70%

*Beitrag im Einzelnen:*

Durch folgende Leistungsbeiträge erhielt ich die Erstautorenschaft dieser Publikation:

#### 1. Studienkonzept:

Die oben genannte Publikation wurde in Zusammenarbeit mit den ebenfalls oben genannten Autoren unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Gebauer und Dr. med. Colletini an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erstellt. Das Studienkonzept mit Auswahl der jeweils zu untersuchenden Parameter erarbeiteten Dr. med. Colletini und ich gemeinsam.

#### 2. Erwerb von Patientendaten:

Die Interventionen samt Bestrahlungsplanung wurden durch Herrn Prof Dr. med. Gebauer, Herrn PD Dr. med. Denecke und Herrn PD Dr. med. Wieners an der Charité – Klinik für Strahlenheilkunde durchgeführt und anschließend in einer elektronischen

Datenbank (ASENA) dokumentiert. Teilweise konnte ich an den Interventionen und der Bestrahlungsplanung assistieren. Im Zeitraum von August 2011 bis April 2015 wurde die Dokumentation zum Großteil von mir durchgeführt.

### 3. Akquise der Patientendaten:

Die Akquise der relevanten Bestrahlungsparameter bzw. Untersuchungsparameter wurde von mir aus folgenden Quellen erhoben:

- die oben erwähnte elektronische Datenbank,
- Brachyvision-Software (Bestrahlungsplanungsprogramm),
- Arztbriefe,
- Tumorkonferenzbriefe,
- radiologische Befundberichte,
- Patientengespräche und
- Telefongespräche mit den jeweiligen Hausärzten.

Diese Daten wurden konsekutiv von mir in ein dafür vorgesehenes elektronisches Datenverarbeitungsprogramm übertragen und archiviert.

### 5. Statistische Datenanalyse:

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit folgenden Statistikprogrammen:

- SPSS (Version 18.0, Chicago, Illinois, USA),
- MedCalc (Version 15.0, Ostend, Belgium) und
- R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Die Datenanalyse wurde zum Großteil selbstständig von mir durchgeführt. Beratend wurde ich insbesondere durch Herrn Dr. med. Steffen unterstützt.

### 6. Verfassung des Manuskripts:

Die erste Fassung des Manuskripts wurde von mir selbst erstellt. Korrekturvorschläge der oben genannten Co-Autoren wurden konsekutiv eingearbeitet. Weitere Besprechungen bezüglich einiger Textpassagen wurden unter anderem mit Herrn PD. Dr. med. Wieners, Frau Prof. Dr. med. Pavel und Herrn Prof. Dr. med. Wust durchgeführt und entsprechend abgeändert. Das Manuskript wurde von mir beim oben genannten Journal eingereicht. Korrekturvorschläge seitens der Reviewer wurden von

mir in Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. med. Gebauer und Herrn Dr. med. Colletini bis zur finalen Version ausgebessert.

### 7. Erstellen von Tabellen und Grafiken

Die Tabellen, die Grafiken und der Großteil der Kaplan-Meier-Kurven wurden von mir erstellt. Nur bei der Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalyse erhielt ich vor allem von Herrn Dr. med. Steffen Unterstützung. Korrekturvorschläge seitens der Reviewer bezüglich der Tabellen und Grafiken bis zur finalen Version wurden von mir durchgeführt.

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

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

## 4 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)

Dem "Journal Citation Reports" (JCR) 2015 nach ist das "Journal of Vascular and Interventional Radiology" (J VASC INTERV RADIOL) im Fachbereich "Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging" von insgesamt 124 nach dem Impact-Factor sortierten Journalen auf Rang 37 gelistet und fällt somit unter die ersten 30% (Abb. 1). Das J VASC INTERV RADIOL hat im Jahr 2015 einen Impact-Factor von 2,57 und einen Eigenfaktor von 0,013 und gehört daher nach den Kriterien des Promotionsbüros bzw. der Promotionsordnung der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Jahr 2016 zu den „Topjournals“ (Abb.2).

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

Journal Citation Reports®

WELCOME HELP MARKED LIST

2015 JCR Science Edition

Journal Title Changes

Journals from: **subject categories RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING** VIEW CATEGORY SUMMARY LIST

Sorted by: Impact Factor SORT AGAIN

Journals 21 - 40 (of 124)

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>j</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	21	<a href="#">BIOMED OPT EXPRESS</a>	2156-7085	4669	3.344	3.383	0.655	414	3.1	0.01949	0.995
<input type="checkbox"/>	22	<a href="#">CONTRAST MEDIA MOL I</a>	1555-4200	1199	3.286	3.098	0.591	44	4.3	0.00293	0.759

Abbildung 1: Das „Journal of Vascular and Interventional Radiology“ (J VASC INTERN RADIOL) ist nach der Impact-Factor sortierten „Journal Summary List“ auf Platz 37 im Fachbereich „Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging“. Insgesamt sind in diesem Fachbereich 124 Journals gelistet. (Quelle: <http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR>; 05.11.2016).

<input type="checkbox"/>	32	<a href="#">PHYS MED BIOL</a>	0031-9155	21090	2.811	3.051	0.542	555	7.5	0.03978	1.011
<input type="checkbox"/>	33	<a href="#">J NEURORADIOLOGY</a>	0150-9861	790	2.759	1.780	0.825	40	5.9	0.00134	0.434
<input type="checkbox"/>	34	<a href="#">AM J ROENTGENOL</a>	0361-803X	30030	2.660	3.154	0.507	513	9.6	0.04046	0.975
<input type="checkbox"/>	35	<a href="#">MAGN RESON MATER PHY</a>	0968-5243	1291	2.638	2.568	0.127	55	6.8	0.00331	0.965
<input type="checkbox"/>	36	<a href="#">EUR J RADIOL</a>	0720-048X	10453	2.593	2.518	0.351	370	4.7	0.02999	0.782
<input checked="" type="checkbox"/>	37	<a href="#">J VASC INTERV RADIOL</a>	1051-0443	7398	2.570	2.538	0.429	217	7.2	0.01300	0.731
<input type="checkbox"/>	38	<a href="#">MOL IMAGING BIOL</a>	1536-1632	1879	2.569	2.467	0.897	97	4.5	0.00601	0.821
<input type="checkbox"/>	39	<a href="#">J BIOMED OPT</a>	1083-3668	11296	2.556	2.603	0.429	464	5.2	0.02575	0.698
<input type="checkbox"/>	40	<a href="#">RADIOGRAPHICS</a>	0271-5333	8820	2.523	3.464	0.481	133	9.5	0.00979	1.029

MARK ALL

UPDATE MARKED LIST

Journals 21 - 40 (of 124)

◀◀◀ [ 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 ] ▶▶▶

Page 2 of 7

Abbildung 2: Das "Journal of Vascular and Interventional Radiology" hat im Jahr 2015 einen Impact-Factor von 2,57 und einen Eigenfaktor von 0,013. (Quelle: <http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR>; 05.11.2016).

## 5 Druckexemplar der ausgewählten Publikation

**Publikation:**

**Autoren:**

Schippers AC, Colletini F, Steffen IG, Wieners G, Denecke T, Pavel M, Wust P,  
Gebauer B.

**Titel:**

Initial Experience with CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in the Multimodality  
Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases.

**Journal:**

Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2016 XX:]]-]]  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2016.07.011>

**Online-Veröffentlichung:**

16.09.2016

**Ausgeschriebener Journal-Titel:**

Journal of Vascular and Interventional Radiology

**Impact-Factor (2015):**

2,57

**Eigenfaktor (2015):**

0,013

Seiten 15-25

Initial Experience with CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in the Multimodality Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases.

Schippers AC, Colletini F, Steffen IG, Wieners G, Denecke T, Pavel M, Wust P, Gebauer B.

J Vasc Interv Radiol. 2017 May;28(5):672-682.

doi: 10.1016/j.jvir.2016.07.011. Epub 2016 Sep 16.

PMID: 27645463

<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.07.011>





















## **6 Lebenslauf**

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



## 7 Komplette Publikationsliste

### Originalarbeiten:

Initial Experience with CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in the Multimodality Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases.

**Schippers AC**, Colletini F, Steffen IG, Wieners G, Denecke T, Pavel M, Wust P, Gebauer B. J Vasc Interv Radiol. 2016 Sep 16. pii: S1051-0443(16)30360-8.

doi: 10.1016/j.jvir.2016.07.011. [Epub ahead of print]

PMID: 27645463.

Impact-Factor (2015): 2,57.

CT-guided high-dose-rate brachytherapy in the interdisciplinary treatment of patients with liver metastases of pancreatic cancer.

Wieners G, **Schippers AC**, Colletini F, Schnapauff D, Hamm B, Wust P, Riess H, Gebauer B. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2015 Oct;14(5):530-8.

doi: 10.1016/S1499-3872(15)60409-X

PMID: 26459730.

Impact-Factor (2015): 1,724.

Percutaneous ablation of lymph node metastases using CT-guided high-dose-rate brachytherapy.

Colletini F, **Schippers AC**, Schnapauff D, Denecke T, Hamm B, Riess H, Wust P, Gebauer B. Br J Radiol. 2013 Jul;86(1027):20130088.

doi: 10.1259/bjr.20130088.

PMID: 23659925.

Impact-Factor (2015): 1,84.

## 8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich vor allem Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer danken. Ihre Entscheidung dieses Promotionsthema an mich zu übergeben führte nicht nur zum Dokortitel, sondern öffnete mir auch den Weg zu meiner beruflichen Laufbahn als Radiologe.

Weiterer Dank gilt natürlich meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Federico Colletti, der jede Stunde, Minute und Sekunde seiner Freizeit opferte, um mir bei jeglichen Fragen und Problemen zur Seite zu stehen. Ebenso möchte ich Herrn PD Dr. med. Gero Wieners danken. Unsere Gespräche führten stets zu fruchtbaren Ergebnissen und seine fachliche Expertise ist für die vorliegende Arbeit von unschätzbarem Wert.

Außerdem möchte ich Frau Prof. Dr. med. Marianne Pavel großen Dank aussprechen. Ihre Ratschläge und Ihr Know-how zum Themengebiet neuroendokriner Tumore waren ohnegleichen und führten mich bei meiner dritten Veröffentlichung auf den richtigen Weg.

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei allen Helfern, Ratgebern und Freunden und bedanken, die mich auf dem Weg zu dieser akademischen Leistung unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken: meiner Frau für ihre großen Rückhalt, meinen Eltern für ihre ständige Unterstützung und meinen Geschwistern für Rat und Tat.