

Therapieansprechen- und Sicherheit  
bei der  
transarteriellen Chemoembolisation beim  
hepatozellulären Karzinom mit Doxorubicin  
beladenen 40 µm messenden Mikrosphären

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Katharina Carolin Albrecht  
geboren am 25.02.1989 in Suhl

*Für meine Eltern*

Gutachter:

1. PD Dr. med. Astrid Bauschke, AVC, UKJ
2. Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber, MBA, IDiR, UKJ
3. Prof. Dr. med. Maciej Pech, KRN, UMMD

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.03.2023

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Zusammenfassung.....	6
1. Einleitung.....	7
2. Ziele der Arbeit.....	17
3. Publierte Originalarbeit	
3.1. Publikationsbasierte Promotionsleistung.....	18
3.2. Response rate and safety in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization using 40-µm doxorubicin-eluting microspheres, Katharina Carolin Albrecht, René Aschenbach, Ioannis Diamantis, Niklas Eckardt, Ulf Teichgräber, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 147, pages 23–32, 2021.....	19
4. Diskussion.....	29
5. Schlussfolgerung.....	32
6. Literatur- und Quellenverzeichnis .....	33
7. Anhang	
7.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	36
7.2. Ehrenwörtliche Erklärung.....	37
7.3. Danksagung.....	38

## Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AFP	Alpha-Fetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CEUS	contrast enhanced ultrasound
CR	complete response
CT	Computertomographie
cTACE	conventional transarterial chemoembolization
DEB	drug-eluting beads
DEB-TACE	drug-eluting beads transarterial chemoembolization
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
F	French
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
MPP	mean volume of positive particles
mRECIST	modified response evaluation criteria in solid tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	overall survival
PD	progressive disease
PFS	progression free survival
PR	partial response
PVA	Polyvinylalkohol
SAE	serious adverse event
SD	stable disease
SE	standard error
SPPS	statistical package for social sciences
TACE	transarterial chemoembolization
TTP	time to progression
UPP	uniformity of distribution of positive pixels

## Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein primäres Malignom der Leber, welches von den Hepatozyten ausgeht. Die Behandlung erfolgt stadiengerecht. Für frühe und intermediäre Stadien haben sich unter anderem die interventionellen Therapieverfahren etabliert. Diese minimalinvasiven Methoden unterlagen in den vergangenen Jahren einer stetigen Weiterentwicklung. Die konventionelle TACE (cTACE) etablierte sich zuerst. Diese Technik verwendet Lipiodol und ein Zytostatikum. Später wurde ein neues Therapievorgehen eingeführt. Dabei wurden Mikrosphären (z.B. DC Beads) benutzt und direkt mit einem Zytostatikum vereint. Somit verbindet diese Methode den Medikamententransport und eine Gefäßobliteration. Zuerst waren die Mikrosphären in einer Größe zwischen 500-300 µm verfügbar. Danach wurden immer kleinere Partikelgrößen verwendet mit dem Ziel, noch tiefer in das Tumorbett vorzudringen um einerseits die Wirksamkeit direkt im Tumor zu erhöhen und andererseits die Rate an unerwünschten systemischen Nebenwirkungen durch eine Fehlembolisation zu minimieren.

Ziel dieser Arbeit war es, die Ansprechrate und die Therapiesicherheit der superselektiven DEB-TACE mit sehr kleinen 40 µm Embozene Tandem Mikrosphären zu beurteilen.

Die Analyse erfolgte retrospektiv auf Grundlage der erhobenen Studiendaten.

Es konnte hierbei ein Therapieansprechen von 63.1% und eine Krankheitskontrollrate von 95.7% für die behandelten HCC-Herde ermittelt werden. Das median ermittelte progressionsfreie Überleben (progression free survival) lag bei 2.23 Monaten und die mediane Zeit bis zur Progression (time to progression) betrug 5.91 Monate.

Die Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen (serious adverse events) belief sich auf 10.64%.

Somit ergaben die Ergebnisse dieser Studie, dass die DEB-TACE mit 40 µm Embozene Tandem Mikrosphären eine effektive und sichere Behandlungsmethode für die frühen und intermediären Formen des HCC darstellt.

## 1. Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist global die am häufigsten vorkommende maligne Erkrankung der Leber (Abbasi A 2012).

Aktuell stellt es dabei die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern und die sechsthäufigste bei Frauen dar (Titano, Noor et al. 2017).

Bei 70-90% der Patienten entwickelt sich ein HCC auf dem Boden einer bekannten chronischen Lebererkrankung (Forner, Llovet et al. 2012). Der Hauptrisikofaktor an einem HCC zu erkranken, ist eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), dies betrifft 52% aller HCC, danach folgt eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) (de Lope, Tremosini et al. 2012).

Des Weiteren sind der Alkoholmissbrauch, Übergewicht, Diabetes mellitus Typ II, eine hereditäre Hämochromatose und eine primäre biliäre Zirrhose Grund für die Entwicklung einer Leberzirrhose, welche dann die Entstehung eines HCC begünstigen kann (de Lope, Tremosini et al. 2012).

Zur Diagnosestellung stehen viele bildgebende Verfahren zur Verfügung, die die typische Vaskularisation des HCC visualisieren. Diese zeigt sich in der arteriellen Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und einer relativen Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym. Hierzu eignen sich das Kontrastmittel-CT und das Kontrastmittel-MRT sowie auch der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS). Bei einem unklaren Befund sollte eine histologische Sicherung durch eine perkutane Biopsie erfolgen.

Für die Verlaufsbeobachtung kann die Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) nach Diagnosestellung hilfreich sein (Malek, Schmidt et al. 2014). Das Serum-Alpha-Fetoprotein ist ein Glykoprotein, das im Blut von ca. 70% aller HCC Patienten nachgewiesen werden kann. Die Höhe des AFP gibt Hinweise auf die Tumoraktivität und den noch aktiven Tumorenteil (Lee, Kim et al. 2015).

Neben der Diagnosestellung ist es wichtig, die Patienten adäquat einzuteilen, so dass die beste Therapie individuell für den Patienten festgelegt werden kann (Forner A. 2010).

Zur Einteilung des HCC wird das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Klassifikationssystem benutzt. Hierzu müssen neben dem Tumorstadium auch die Leberfunktion sowie der körperliche Leistungszustand des Patienten (ECOG Status) berücksichtigt werden (Malek, Schmidt et al. 2014).

Patienten in einem frühen Stadium (BCLC A) können durch eine Leberteilresektion, Lebertransplantation oder Ablation als kurative Massnahme behandelt werden. Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium stellen eine sehr heterogene Gruppe dar.

Das BCLC Klassifikationssystem unterteilt daher diese Gruppe in ein Zwischenstadium (intermediate, BCLC B), definiert als die Abwesenheit von Krankheitszeichen sowie ein fortgeschrittenes Stadium (BCLC C), welches Patienten einschließt, die Symptome, eine Tumordinfiltration der Gefäße oder eine extrahepatische Manifestation aufweisen. Patienten, die ein BCLC B oder BCLC C Stadium haben, können nur palliativen Massnahmen wie der Chemoembolisation oder einer Sorafenib-Therapie zugeführt werden. Patienten, welche sich im Endstadium befinden (BCLC D), können nur noch die beste supportive Unterstützung erhalten (Forner, Llovet et al. 2012).

Aufgrund des multimorbiden Patientenkollektives, welches ein erhöhtes OP-Risiko aufweist, erfolgte die Ausweitung der interventionellen Therapieoptionen. Hierfür hat sich vor allem die transarterielle Chemoembolisation (TACE) für Patienten mit einem intermediate BCLC Stadium (BCLC B), ohne Krankheitszeichen (ECOG 0), einer Leberfunktion Child Pugh A oder B sowie einer multinodulären Tumormass weiterentwickelt (Titano, Noor et al. 2017). Die Hälfte aller HCC-Patienten erhält eine TACE zu einem beliebigen Zeitpunkt ihrer Erkrankung (Lencioni, Kudo et al. 2014).

Die TACE führt zu einer Nekrose durch den Verschluss der zuführenden, tumorversorgenden Arterie und der Applikation eines lokalen Chemotherapeutikums (Kollmann D. 2017).

Zu Beginn wurde dieses Verfahren als sogenannte conventional TACE (cTACE) durchgeführt. Hierfür wird eine Mischung (Emulsion) aus einem Chemotherapeutikum (oftmals Doxorubicin) und Lipiodol als embolisches Agens direkt in das tumorversorgende Gefäß eingebracht. Später erfolgte die Einführung von sogenannten drug-eluting beads (DEB) und somit die Durchführung einer DEB-TACE.

Als DEB wird eine nicht-abbaubare PVA Mikrosphäre, welche mit einer bestimmten Menge an Doxorubicin beladen ist (feste chemische Bindung von Mikrosphären mit Zytostatikum), benutzt.

Im Laufe der Weiterentwicklung der DEB sind diese immer kleiner geworden, da mehrere Studienergebnisse ergaben, dass kleinere DEB tiefer in das Tumorbett eindringen können und somit zu geringeren systemischen und damit unerwünschten Nebenwirkungen führen (Jeong Eun Song 2017).

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die am Universitätsklinikum Jena zwischen Mai 2012 und Mai 2017 vorgenommenen 141 DEB-TACE Behandlungen mit ausschließlich 40 µm messenden Doxorubicin-beladenen Partikeln ausgewertet. Die Tabelle 1 zeigt die demographischen Charakteristika und tumorassoziierten Parameter des Studienkollektives.



In 48 Fällen (n=48/83) wurde die Diagnose des HCC histologisch gesichert. Bei 24 Patienten (n=24/83) erfolgte die Diagnosestellung durch Kombination zweier bildgebender Verfahren. In 11 Fällen (n=11/83) diente ein bildgebendes Verfahren in Kombination mit einer AFP-Erhöhung der korrekten Diagnosestellung.

Die Indikation zur Durchführung einer DEB-TACE bestand in den meisten Fällen in der Überbrückung bis zu einer Lebertransplantation (n=49/83). Bei 29 Patienten (n=29/83) wurde die Intervention als palliative Methode durchgeführt und bei 5 Patienten (n=5/83) als kurative Maßnahme.

Eine Indikationsstellung (Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien) war auch unter Zuhilfenahme bzw. Einhaltung der sogenannten Milan-Kriterien möglich. Diese berücksichtigen die Größe des Tumors bzw. die Anzahl der vorkommenden Tumorherde sowie die Abwesenheit einer tumorösen Gefäßinfiltration. Sie dienen dazu, die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidives nach einer Lebertransplantation einschätzen zu können. Man geht davon aus, dass diese unter 10% liegt, wenn ein einzelner Tumor unter 5 cm oder maximal drei Tumorherde existieren, die nicht größer als 3 cm sind. Des Weiteren darf keine makroskopische Gefäßinfiltration vorliegend sein (Mazzaferro V 2009).

In dieser Studie erfüllten 42 Patienten (n=42/83) die Milan-Kriterien und somit 41 Patienten (n=41/83) nicht.

Tab. 1 Demographische Charakteristika und tumoröse Parameter des Studienkollektives

Alter	64.7 Jahre (32-84 Jahre)	
Geschlecht	75 Männer, 8 Frauen	
Child Pugh Score		
		<i>n</i> %
A	45	54.2
B	33	39.8
C	5	6.0
ECOG-Score		
		<i>n</i> %
0	61	73.5
1	17	20.5
2	5	6.0
BCLC Stadien		
		<i>n</i> %
0	4	4.82
A	42	50.60
B	30	36.15
C	1	1.20
D	6	7.23
Tumorausbreitung		
Tumorgröße	36.78 ± 28.20 mm Minimum: 7.50 mm, Maximum 172.10 mm	
Anzahl der Tumorerläsionen	138	
Anzahl der Tumorerläsionen pro Patient	1.35 ± 0.688 (Minimum:1, Maximum: 4)	
		<i>n</i> %
Unilobar	61	73.5
Bilobar	22	26.5

DEB-TACE Behandlungszyklus			
		<i>n</i>	%
1		49	59.04
2		20	24.1
3		7	8.43
4		4	4.82
5		3	3.61
Ursache		<i>n</i>	%
Alkoholmissbrauch		55	61
Hepatitis		8	9
-HBV		2	
-HCV		6	
Hämochromatose		8	9
Autoimmune Hepatitis		2	2
Nonalkoholische Hepatitis		5	6
unklare Ursache		8	9
non-zirrhatische Leber		4	4

Tab.2 Ein-und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
die Verwendung von 40 µm messenden Mikrosphären als einzige Partikelgröße	andere Partikelgröße (100 oder 75 µm)
eine Leberuntersuchung (CT/MRT) vor- und nach der Therapie	Lipiodol Applikation (konventionelle TACE)
keine andere simultane Therapie:	fehlende Follow-up Untersuchung
-Therapie mit Sorafenib (Nexavar)	Lebertransplantation, direkt nach der TACE (innerhalb von 30.5 Tagen)
- Radioembolisation	Therapie mit Sorafenib (Nexavar)
- chirurgische Embolisation	fehlende arterielle Phase in der Follow-up Untersuchung
- konventionelle TACE mit Lipiodol (cTACE)	große Ausdehnung der Target Läsion
- Verwendung einer anderen Partikelgröße	

Die DEB-TACE wurde in der vorliegenden Arbeit am Universitätsklinikum Jena von insgesamt vier interventionell tätigen Radiologen durchgeführt. Zur Embolisation wurde eine ko-axiale superselektive und subsegmentale Technik angewendet mit einem 5 F Cobra- oder 5 F Sidewinder-Katheter. Danach wurde ein Mikrokatheter (Progreat 2.8) so weit wie möglich in das arteriell zuführende Tumorgefäß vorgebracht. Zur eigentlichen Embolisation wurde ein Gemisch aus 1 ml Tandem Embozene, beladen mit 50 mg Doxorubicin, sowie 4 ml Solustrast-Kontrastmittel bis zur vollständigen Blutstase injiziert. Die durchschnittlich verwendete Doxorubicin-Menge betrug  $75 \pm 53.25$  mg (Minimum, 2.2 mg; Maximum 150.00 mg).

Für die Auswertung des Therapieansprechens wurde Mint Lesion benutzt. Hierzu wurden die prä- und postinterventionellen Untersuchungen verglichen. Die Tumorgrenzen mussten in jeder axialen Schicht definiert werden. Danach wurden die Änderungen als prozentuale Unterschiede durch das Programm berechnet und eine Eingruppierung des Therapieansprechens in CR (complete reponse), PR (partial response), SD (stable disease) und PD (progressive disease), basierend auf den modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) vorgenommen. Hierbei werden nur die kontrastmittel-aufnehmenden Anteile des Tumors berücksichtigt, weil davon ausgegangen wird, dass dies auch nur den vitalen Tumoranteilen entspricht.

CR bedeutet dabei den Verlust einer Kontrastmittelanreicherung in den untersuchten HCC. PR beschreibt einen Rückgang der Kontrastmittelaufnahme um wenigstens 30% im Vergleich zur Erstuntersuchung vor Durchführung einer DEB-TACE.

SD umfasst alle Therapieergebnisse, die weder als PR oder PD eingeschätzt werden können. PD ist die Zunahme um mindestens 20% der kontrastmittelanreichernden Anteile in Bezug auf den kleinsten Diameter, der jemals gemessen wurde seit Therapiebeginn (Lencioni and Llovet 2010).

Zusätzlich war eine Histogramm-Analyse möglich. Die hierzu ermittelten Werte waren: mean, standard deviation, skewness, kurtosis, mean value of positive pixels (MPP), entropy, uniformity und uniformity of positive pixels (UPP).

„Mean“ ist dabei der Durchschnittswert an Pixeln in den markierten Tumoranteilen. „Standard Deviation“ zeigt, wie viel Variation bzw. Zerstreuung bezogen auf den Mittelwert vorhanden ist. „Skewness“ ist ein Wert für die Asymmetrie des Histogramms. „Kurtosis“ gibt an, wie sehr das Histogramm von einer Gaußschen Normalverteilung abweichend ist. „Mean of positive Pixels“ ist ein Maß, das nur Pixel, die größer als Null sind berücksichtigt.

„Entropy“ zeigt die Irregularität an vorhandenen Pixeln an. „Uniformity“ ist die Einheitlichkeit in der Verteilung von Graustufen und UPP gibt dabei nur die Einheitlichkeit in der Verteilung von positiven Partikeln an (Davnall, Yip et al. 2012, Haider, Vosough et al. 2017).

Es wurden insgesamt 141 DEB-TACE Behandlungen (durchschnittlich 1.7 DEB-TACE Eingriffe pro Patient) durchgeführt. Somit ergeben sich durch die prä- und postinterventionellen Bildgebungen 282 Untersuchungen (255 CT und 27 MRT Untersuchungen).

Ein erneuter Eingriff erfolgte bei der Ermittlung eines PR-, SD- oder PD- Ergebnisses. Die DEB-TACE gehört zu den lokalen Therapieverfahren. Es war somit wichtig, das Tumoranprechen nur in behandelten HCC zu bestimmen, daher wurden diese in dem Programm Mint Lesion als „target lesions“ definiert. Die weiteren Tumorherde, die keiner Behandlung unterzogen wurden, sind als „findings“ gekennzeichnet. Die Hauptanalyse war die Auswertung der behandelten HCC-Herde, somit der „target lesions“. Eine Nebenanalyse schloss auch die „findings“ zur Beurteilung des Therapieansprechens mit ein. In 18 Fällen waren die Ergebnisse in der Hauptanalyse different zur Nebenanalyse (Tab. 3 Resultate beider Gruppen). In der Auswertung der mit DEB-TACE behandelten Tumorherde („target lesion“) wurde in den meisten Fällen entweder eine CR (39.72%, n=56/141) oder eine SD (32.62%, n=46/141) ermittelt. Ein Therapieansprechen (CR+PR) konnte daher in 63.12% erzielt werden, eine Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD) in 95.7% der Fälle.

Tab. 3 Resultate beider Gruppen

	Ansprechen der Target Läsionen		gesamtes Therapieansprechen		Vergleich des Therapieansprechens zwischen Targetläsionen und dem Gesamtansprechen
	n	%	n	%	
CR	56	39.72	47	33.33	-
PR	33	23.40	37	26.24	+
SD	46	32.62	50	35.46	+
PD	6	4.26	7	4.97	+
RR (CR+PR)	89	63.12	84	59.57	
DCR (CR+PR+SD)	135	95.74	134	95.04	

Des Weiteren floss in die Auswertung ein, ob es vor oder nach der DEB-TACE Behandlung zu einer Entstehung von Aszites oder einer Portalvenenthrombose kam. In dieser Studie musste in 8 Fällen das Auftreten von Aszites im Vergleich zur Voruntersuchung zwischen der ersten und zweiten DEB-TACE Behandlung konstatiert werden. Die Inzidenz der Portalvenenthrombose blieb im Vergleich zur Voruntersuchung gleich. In drei Fällen war das Auftreten der Portalvenenthrombose auf eine Tumordinfiltration zurückzuführen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS. Die Ergebnisse wurden als Median und Standardabweichung für Laborparameter und die Histogrammanalyse mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ermittelt.

Die Reduktion von Volumen ( $46.1 \pm 181.8$  zu  $28.0 \pm 146.3$  ml), Längsachse ( $36.8 \pm 28.21$  zu  $19.6 \pm 30.9$  mm), und Kurzachse ( $23.2 \pm 17.1$  to  $11.0 \pm 17.2$  mm) in den behandelten Tumoren war statistisch relevant ( $p=0.0001$ ). Die Histogrammanalyse ergab Veränderungen in entropy, uniformity, MPP, UPP und minimal und maximal density ( $p<0.03$ ). Für kurtosis, middle density standard deviation und skewness änderten sich die Ergebnisse nicht signifikant.

Der Spearman-Test wurde für die Korrelation der Längsachse und des Volumens verwendet. Es ergab sich hierbei ein r-Wert von 0.954, was für eine signifikante Korrelation zwischen Längsachse und Volumen ( $p < 0.001$ ) spricht.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewendet, um das overall survival (OS), das progression free survival (PFS) und die time to progression (TTP) zu ermitteln. Das OS wurde ausgehend von der ersten DEB-TACE Behandlung bis zum letzten Follow up bzw. dem Tod bestimmt und ohne Berücksichtigung der insgesamt 14 Patienten ( $n=14/83$ ), die eine Lebertransplantation erhalten haben.

Somit ergab sich bei den 69 Patienten ( $n=69/83$ ) ein OS von 83.2% (Standard Error (SE) 5.1%) nach einem Jahr, 61.6% (SE 7.4%) nach 2 Jahren, 58.4% (SE 7.7%) nach 3 Jahren und 47.8% (SE 9.2%) nach 4 Jahren. PFS ist definiert als die Zeitspanne von der ersten DEB-TACE bis zum Eintreten einer Progression oder dem Ereignis „Tod“ (Nakamura K 2012). Bei 6 Patienten kam es zu einer Progression, die mediane PFS lag dabei bei 2.23 Monaten (SE 2.43 Monaten). TTP ist der Zeitraum von der ersten DEB-TACE bis zum Eintreten einer Progression, ohne dabei das Ereignis „Tod“ zu beachten (Saad ED 2008). Da zwei dieser 6 Patienten mit Progression starben, liegt die mediane TTP bei 7.81 Monaten (SE 2.49 Monate).

Des Weiteren war das Ziel dieser Arbeit, die Therapiesicherheit der verwendeten Partikel zu überprüfen. Hierzu wurde das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen in adverse Events (AE), serious adverse events (SAE) und ein Postembolisationssyndrom (PES) eingeteilt. Bei den unter einem AE leidenden Patienten kam es in dieser Studie zu einem Auftreten von Schmerzen, ansteigenden Leberparametern oder Entzündungszeichen sowie Übelkeit. In 25 Fällen ( $n=25/83$ ) wurden AE dokumentiert. Bei zwei weiblichen Patienten kam es zu dem Auftreten einer akuten Pankreatitis nach der DEB-TACE-Behandlung, die auch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes notwendig machte.

Unter „serious adverse events“ (SAE) versteht man „adverse events“ (AE), die lebensbedrohlich sind, zum Tode führen, den Krankenhausaufenthalt verlängern (über drei Tage), zu bleibenden Schäden bzw. einer Invalidität führen oder einen erneuten Eingriff erforderlich machen, um eine weitere Beeinträchtigung zu verhindern (Moore TJ 2007). In der vorliegenden Studie wurde ein SAE dokumentiert. Aufgrund eines akuten Leberversagens kam es dabei 16 Tage nach der DEB-TACE zum Tod.

Das PES ist definiert als ein DEB-TACE assoziierter Nebeneffekt, welcher mit Abnormitäten der Leberenzyme, Fieber, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen einhergeht (Lencioni, de Baere et al. 2016).

Ein PES mit einer Verlängerung der Hospitalisierung trat in 12 Fällen auf. Somit lag die SAE Rate bei 10.64% in Anbetracht des einen Todesfalles und den 12 aufgetretenen PES sowie dem Auftreten einer akuten Pankreatitis in zwei Fällen.



## **2. Ziele der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Therapieansprechen und die möglichen Nebenwirkungen bei der Verwendung der 40 µm messenden mit Doxorubicin beladenen Mikrosphären zu ermitteln.

Um weiterführende Aussagen zu treffen war es wichtig, das Patientengut genau zu beobachten. Wie war das mittlere Alter des Kollektivs? Was wurde als Auslöser für die Ausbildung eines HCCs vermutet? Wie waren die Laborparameter vor und nach der DEB-TACE? Wieso wurde die DEB-TACE gerade bei diesen Patienten durchgeführt?

Des Weiteren war es wichtig, die Tumorcharakteristika vor und nach der Chemoembolisation zu beurteilen, dies war durch die Auswertung der Histogrammanalyse möglich.

Zur Detektion von asymptomatischen bzw. frühen Tumorstadien wurden die Screening-Methoden in der Hochrisiko-Gruppe an Patienten zur Ausbildung eines HCC vorangebracht (Llovet 1999). Dadurch kann die DEB-TACE als lokoregionales Verfahren für frühe Tumorstadien eingesetzt werden. Neben der Diagnosestellung ist es genauso wichtig, den Tumor richtig einschätzen zu können und somit die beste und individuelle Therapie zu ermöglichen. Patienten mit einer zugrundeliegenden Lebererkrankung weisen eine Prädisposition zur Ausbildung eines HCC auf. Daher ist es wichtig, die Tumorlast und die Leberfunktion genau zu beurteilen, um den Patienten die richtige Therapie zu empfehlen und somit eine Prognose zu stellen (Forner A. 2010).

### 3. Publierte Originalarbeit

#### 3.1. Publikationsbasierte Promotionsleistung

Aufgelistet sind neben dem Titel, den Autoren auch der Impactfactor des Journals sowie das Quartal des Fachgebietes (Quelle InCites Journal Citation Reports):

**Albrecht K,** Aschenbach R, Diamantis I, Eckardt N, Teichgräber U,  
Response rate and safety in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization using 40-µm doxorubicin-eluting microspheres [published ahead of print, 2020 September] Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2020, 10.1007/s00432-020-03370-z

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology

Impactfactor: **3.656** (2019)

Tab. 4 Leistungen der Autoren bei der Ausarbeitung der Publikation:

Autoren	Konzeption und Design	Auswertung, Analyse und Interpretation	Manuskripterstellung	Korrekturlesen
Katharina Albrecht	x	x	x	x
Prof. Dr. Ulf Teichgräber	x	x	x	x
PD Dr. med. René Aschenbach		x		
Dr. med. Niklas Eckardt		x	x	
Ionanis Diamantis		x	x	



# Response rate and safety in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization using 40- $\mu$ m doxorubicin-eluting microspheres

Katharina Carolin Albrecht<sup>1</sup> · René Aschenbach<sup>1</sup> · Ioannis Diamantis<sup>1</sup> · Niklas Eckardt<sup>1</sup> · Ulf Teichgräber<sup>1</sup>

Received: 2 March 2020 / Accepted: 19 August 2020  
© The Author(s) 2020

## Abstract

**Purpose** To evaluate the response rate and safety of superselective drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with doxorubicin-loaded 40- $\mu$ m microspheres in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

**Methods** One hundred and forty-one treatments with doxorubicin-loaded 40- $\mu$ m microspheres in 83 patients between 2012 and 2017 were retrospectively evaluated. Images of the treated lesions were analyzed before and after each treatment according to mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Therapy response (complete response [CR] + partial response [PR]) and disease control (CR + PR + stable disease [SD]) rates were determined, and the correlation between the longitudinal axis (longest diameter of the tumor) and volume was investigated using a newly developed software for systematic tumor response assessment. Additional endpoints were progression-free survival (PFS) and time to progression (TTP).

**Results** In the target tumors, a therapy response rate of 63.1% and a disease control rate of 95.7% were achieved. There was a good correlation between the measurement of the longitudinal axis and volume of the measured lesion ( $r$  value, 0.954). The median PFS was 2.23 months, and the median TTP was 5.91 months. The serious adverse event rate (SAE) was 10.64%.

**Conclusion** Superselective DEB-TACE with 40- $\mu$ m sized Embozene Tandem™ can be considered an effective and safe treatment, given the number of procedure-related complications.

**Keywords** Transarterial chemoembolization · TACE · Hepatocellular carcinoma · Doxorubicin-eluting microspheres

---

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00432-020-03370-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

---

✉ Ulf Teichgräber  
ulf.teichgraeber@med.uni-jena.de

Katharina Carolin Albrecht  
katharina.carolin.albrecht@gmx.de

René Aschenbach  
rene.aschenbach@med.uni-jena.de

Ioannis Diamantis  
ioannis.diamantis@med.uni-jena.de

Niklas Eckardt  
niklas.eckardt@med.uni-jena.de

<sup>1</sup> Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena IDIR, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany

## Abbreviations

DEB	Drug-eluting beads
TACE	Transarterial chemoembolization
HCC	Hepatocellular carcinoma
CR	Complete response
PR	Partial response
SD	Stable disease
PFS	Progression-free survival
TTP	Time to progression
SAE	Serious adverse event
MRI	Magnetic resonance imaging
CT	Computed tomography
AFP	Alpha-fetoprotein
PD	Progressive disease
MPP	Mean value of positive pixels
UPP	Uniformity of distribution of positive pixels
mRECIST	Modified response evaluation criteria in solid tumors
AE	Adverse events

PES Post-embolization syndrome  
c-TACE Conventional TACE

## Introduction

The current standard treatment for early and intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) is transarterial chemoembolization (TACE) (Lammer et al. 2010). Nearly half of all patients with HCC receive TACE at some time point during the course of their disease (Lencioni et al. 2014). TACE is a multifaceted treatment including several different technical approaches. Conventional TACE was the first established method. The technique uses lipiodol mixed with antineoplastic emulsion (Han et al. 2014). Two randomized controlled trials have illustrated the survival benefits of conventional TACE over supportive care (Dhanasekaran et al. 2010). Later, a new concept of drug-eluting embolic transarterial chemoembolization (DEB-TACE) using microspheres was introduced (Huppert 2011). This technique effectively combines enhanced local drug delivery and ischemic embolization effects (Huppert 2011). Therefore, the chemotherapeutic agent is tightly connected to the microspheres. The microspheres have been developed for transcatheter treatment of HCC to deliver higher doses of the chemotherapeutic agent and to prolong contact time with the tumor (Nam et al. 2016). First, they were available in sizes ranging between 500 and 300  $\mu\text{m}$  to deliver a high amount of chemotherapeutic agent into the target tumor. In time, smaller sized microspheres were developed that can reach into smaller tumor feeding vessels with a potentially superior efficacy and increased necrosis of the target tissue (Sattler et al. 2018). Throughout the years, the development led to sizes ranging between 100 and 70  $\mu\text{m}$  and finally the extremely small 40- $\mu\text{m}$  microspheres. The size distribution allows for better steerable vessel occlusion that minimizes the undesirable side effects of a non-target embolization.

This retrospective study examined procedure-related complications in relation to the therapeutic response by

evaluating pre-and post-treatment magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) scans after DEB-TACE with 40  $\mu\text{m}$ -sized microspheres. In addition, radiological image histograms, classification, and further clinical parameters were evaluated.

## Materials and methods

### Study design

This retrospective study was conducted in a tertiary care university hospital and was approved by the local institutional review board. The requirement for informed consent was waived due to the retrospective nature of the study. The observation period was from May 2012 to May 2017.

### Patients

The study population consisted of 137 consecutive adult patients with HCC who received DEB-TACE with 40  $\mu\text{m}$ -sized microspheres. The exclusion and inclusion criteria are shown in Table 1. Eighty-three patients were enrolled. The characteristics of the patients are summarized in Table 2 (women, 8; men, 75; mean age, 64.7 years; range 32–84 years). Forty-eight patients received an HCC diagnosis confirmed by histological examination. Thirty-five patients were diagnosed with HCC using at least 2 imaging modalities (CT, MRI, or ultrasonography) ( $n = 24$ ) or by use of 1 liver imaging modality combined with an increased level of alpha-fetoprotein (AFP) ( $> 20 \text{ ng/ml}$ ) ( $n = 11$ ) (Abbasi et al. 2012).

The indications for DEB-TACE treatment were bridging for transplantation in 49 (59%) cases, palliative treatment in 29 (35%) cases, and as a curative approach in 5 (6%) cases, as the size of the index tumor was not major at the time of diagnosis. Forty-two patients fulfilled the Milan criteria (a single tumor 5 cm or less in size or up to 3 tumors, each 3 cm or less in size, and no macroscopic vascular invasion

**Table 1** Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Only the usage of 40 $\mu\text{m}$ sized microspheres during DEB-TACE	Different particle size (100 or 75 $\mu\text{m}$ )
Liver imaging before and after each treatment	Lipiodol application (conventional TACE)
No other simultaneous treatment	Missing follow-up investigation
– Therapy with sorafenib (Nexavar <sup>TM</sup> )	Different therapy directly after TACE
– Radioembolization	Liver transplantation shortly after TACE (median: 30.5 days)
– Surgical resection	Therapy with sorafenib (nexavar)
– Conventional TACE with lipiodol (c-TACE)	Missing arterial phase imaging in follow up investigation
– Other particle sizes	Extensive target lesion

DEB-TACE drug-eluting embolic transarterial chemoembolization, c-TACE conventional TACE

**Table 2** Demographic characteristics and tumoral parameters of the study population ( $n=83$ )

Age	64.7 years (32–84 years)	
Sex	75 male, 8 female	
Child–Pugh Score		
	<i>n</i>	%
A	45	54.2
B	33	39.8
C	5	6.0
ECOG Score		
	<i>n</i>	%
0	61	73.5
1	17	20.5
2	5	6
BCLC stages		
	<i>n</i>	%
0	4	4.82
A	42	50.60
B	30	36.15
C	1	1.20
D	6	7.23
Tumor extension		
Tumor size	36.78 ± 28.20 mm (minimum: 7.50 mm, maximum 172.10)	
Number of tumor lesions	138	
Number of lesions per patient	1.35 ± 0.688 (minimum: 1, maximum 4)	
	<i>n</i>	%
Unilobar	61	73.5
Bilobar	22	26.5
DEB-TACE re-treatment cycle		
	<i>n</i>	%
1	49	59.04
2	20	24.1
3	7	8.43
4	4	4.82
5	3	3.61
Cause	Amount of patients ( $n=90$ ) <sup>1</sup>	
Alcohol intake	55	61
Hepatitis	8	9
-HBV B	2	
-HBV C	6	
Hemochromatosis	8	9
Autoimmune hepatitis	2	2
Nonalcoholic steatohepatitis	5	6
Unknown origin	8	9
Non cirrhotic liver	4	4

ECOG Eastern Co-operative Oncology Group, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, DEB-TACE drug-eluting embolic transarterial chemoembolization, HBV hepatitis B virus, HBC hepatitis C virus

(Mazzaferro et al. 2009)); 41 patients did not fulfill the criteria. The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging, which connects the disease stage, liver function, and health status to a certain treatment was also applied as shown in Table 2. Further information regarding the etiology of the

underlining liver disease is also shown in Table 2. A total of 30 patients had received previous treatment before inclusion with a mean of  $7.7 \pm 8.0$  months (range 1.1–37.9 months) having elapsed between the prior treatment and the DEB-TACE (Online Resource 1).

## DEB-TACE procedure

The DEB-TACE was performed by four interventional radiologists with more than 5 years of experience (mean, 16 years; range 11–25 years). The embolization was performed with a coaxial superselective, subsegmental technique using a 5F cobra or 5F sidewinder catheter, followed by the positioning of a microcatheter (Progreat 2.8, Tokyo, Japan), which was placed as close as possible to the arterial vessel supplying the tumor. One milliliter of Tandem Embozene™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) 40- $\mu$ m microspheres was loaded with 50 mg doxorubicin and diluted in 4-ml ionic contrast medium (Solutrast™ 250 mg, Bracco, Milan, Italy). The radiologist used either 2-ml Tandem Embozene™ (with 100 mg doxorubicin) in a 10-ml syringe or 3-ml Tandem Embozene™ (with 150 mg doxorubicin) in a 15-ml syringe. For large tumors > 3 cm, or more than three nodules adding to a diameter > 3 cm, 3-ml vials of microspheres were used. The mixture was slowly injected using 1-ml syringes until blood flow stasis was achieved in the target vessel.

## Image evaluation

Image evaluation was performed using the software Mint Lesion™ for therapeutic response evaluation (Mint Medical, Dossenheim, Germany). The software allows for efficient workflow and supports radiologists in reporting the imaging studies. It applies the mRECIST criteria precisely by differentiating between complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), and progressive disease (PD). CR is the disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions.

PR is at least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (contrast enhancement in the arterial phase) target lesions, taking reference the baseline sum of the diameters of target lesions.

PD is an increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference

the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since the treatment started.

SD defines any cases that do not qualify for either PR or PD (Lencioni and Llovet 2010).

Therefore, it was essential to upload the pre-and post-interventional images and to detect the HCC lesions. In addition, the viable fraction of the HCCs with arterial enhancement was circumnavigated manually in each axial layer, and the size of the circumscribed area was calculated by adding the separate surfaces through Mint Lesion™ automatically. After this classification, Mint Lesion™ calculated the percentile alteration for all parameters in the histogram analysis (mean, entropy, kurtosis, mean value of positive pixels (MPP), skewness, standard deviation, uniformity of distribution of positive pixels (UPP), and uniformity), leading to the calculation of the tumor response (CR, PR, SD, PD) according to the mRECIST criteria (Online Resource 2).

The period between the CT or MRI scans before treatment and DEB-TACE was  $23.0 \pm 18.2$  days. One hundred and forty-one TACE interventions were performed in 83 patients. This led to a total of 282 follow up examinations, which consisted of 255 CT scans and 27 MRI scans. The interval between re-treatments was in months:  $4.4 \pm 36.7$ . Criteria for re-treatment was the result of SD, PR or PD in the follow-up scans.

Despite applying the bolus tracking technique in CT imaging, the arterial phase did not always allow for precise detection of the hyperdense HCCs. The mRECIST criteria were obtained by measuring peak enhancement for the non-arterial cohort. It was necessary to use the portal venous phase in 13 CT (5.1%) scans ( $n = 13/255$ ) and the venous phase in 6 CT (2.3%) scans ( $n = 6/255$ ). In most cases, the HCCs were evaluated in the arterial phase ( $n = 236/255$ ) (92.6%).

The analysis in Mint Lesion™ was based on two different mRECIST evaluations. First, as DEB-TACE is a locoregional procedure, a target-based evaluation of only treated lesions (classified as “target lesions”) was performed (target response, Table 3). Untreated lesions were declared to

**Table 3** Results for both analysis

	Target response		Overall response		Comparison of target response and overall response
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
CR	56	39.72	47	33.33	–
PR	33	23.40	37	26.24	+
SD	46	32.62	50	35.46	+
PD	6	4.26	7	4.97	+
RR (CR + PR)	89	63.12	84	59.57	
DCR (CR + PR + SD)	135	95.74	134	95.04	

SD stable disease, PD progressive disease, CR complete response, PR partial response, RR response rate, DCR disease control rate

be “findings”. A second analysis was performed respecting all HCCs, regardless of the status of treatment (overall response, Table 3).

## Safety profile

All adverse events (AE) were graded for all 141 DEB-TACE interventions and the use of the investigational product according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v 5.0. The safety evaluation was performed by examining if an AE was procedure-related or product related. A serious AE (SAE) based on the FDA’s regulatory definition denotes an AE that results in a health outcome of death, disability, or hospitalization is life-threatening, or requires intervention to prevent harm (Moore et al. 2007). Death within 30 days after the DEB-TACE intervention was regarded as an SAE. Hospitalization for longer than 3 days was considered as prolongation.

Post-embolization syndrome (PES) was defined as a DEB-TACE-related side effect. PES includes liver enzyme abnormalities, fever, abdominal pain, vomiting, and nausea (Lencioni et al. 2016).

## Statistical analysis

All calculations were performed with the statistical software SPSS™ (Version 24, IBM, Armonk, NY, USA). The data are presented as median and standard deviation. The compiled parameters from the histogram analysis and laboratory data, which were collected before and after each treatment cycle, were analyzed using the Wilcoxon test. The correlation between the longitudinal axis and volume was evaluated using Spearman’s test. The outcome parameters were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and time to progression (TTP). All parameters were calculated with the Kaplan–Meier method. The overall survival (OS) was calculated from the date of the first DEB-TACE procedure to death/latest follow-up. PFS was defined as the period from the first treatment until objective tumor progression (an increase of at least  $\geq 20\%$  in the viable target lesion) or death (Nakamura et al. 2012). TTP was defined as the period from the first treatment until objective tumor progression (an increase of at least  $\geq 20\%$  in the viable target lesion) not considering the event “death” (Saad 2008). Both PFS and TTP were determined after each treatment cycle.

## Results

### DEB-TACE

The mean number of treatments per patient was 1.7. The average amount of doxorubicin in each intervention

was  $75.00 \pm 53.25$  mg (minimum, 2.2 mg; maximum, 150.00 mg).

## Survival

A total of 28 patients (33.7%) died after HCC was diagnosed (range, 1.7–57.3 months). In this group, 13 patients with CR (46.43%), 7 with SD (25.00%), 6 with PR (21.43%), and 2 with PD (7.14%) died. Overall six patients were diagnosed with PD. Despite the fact, that 49 patients were submitted to TACE for bridging, only 14 patients received a liver transplant (reasons for drop-out are listed in Online Resource 3). The period from the listing to receiving the organ was  $9.2 \pm 3.9$  months. Despite receiving a liver transplant, four patients died. One patient that received a liver transplant had an extra hepatic relapse (pulmonary and lymphogenous metastasis) 2 years later. Therapy with sorafenib was started but was not successful. Among the 69 patients who did not receive a liver transplant, the OS (Fig. 1) was 83.2% (standard error [SE] 5.1%) after 1 year, 61.6% (SE 7.4%) after 2 years, 58.4% (SE 7.7%) after 3 years, and 47.8% (SE 9.2%) after 4 years. The median OS could not be calculated, as 30.7% of the patients died and the median OS can only be calculated when half the patients die.

Throughout all five re-treatment cycles in 83 patients (Online Resource 4) with totally 141 re-treatment cycles (Online Resource 5), 6 patients had tumor progression according to the mRECIST criteria (after first cycle:  $n=2$ ; after second cycle:  $n=1$ ; third cycle:  $n=2$ ; fourth cycle:  $n=1$ ; fifth cycle:  $n=0$ ). Radiological progression was detected in six patients (4.26%), with a median PFS of 2.23 months (SE 2.43 months) (Fig. 2). Two of these patients died at the end of the follow-up period, which resulted in a median TTP of 7.81 months (SE 2.49 months) (Fig. 3).

Although the exclusion and inclusion criteria (Tab.1) were strictly endorsed, five patients in our cohort had advanced stages of HCC. They were relatively young at the time of diagnosis (58–64 years), and none of these patients developed PD during the DEB-TACE therapy. All tumors responded to DEB-TACE, and three patients even reached CR status. Four of the five patients with advanced liver disease died. The time range between the last TACE treatment and the date of death was  $113.0 \pm 93.1$  days. The death was caused by decompensated cirrhotic liver disease and its consequences.

## Safety

AEs were reported in 25 cases, documented in Online Resource 6. A groin hematoma (0.7%) and a hypertensive crisis (0.7%), which occurred during the procedure, were found to be unrelated to the use of 40- $\mu$ m microspheres. Two female patients developed acute pancreatitis after

Fig. 1 Overall survival

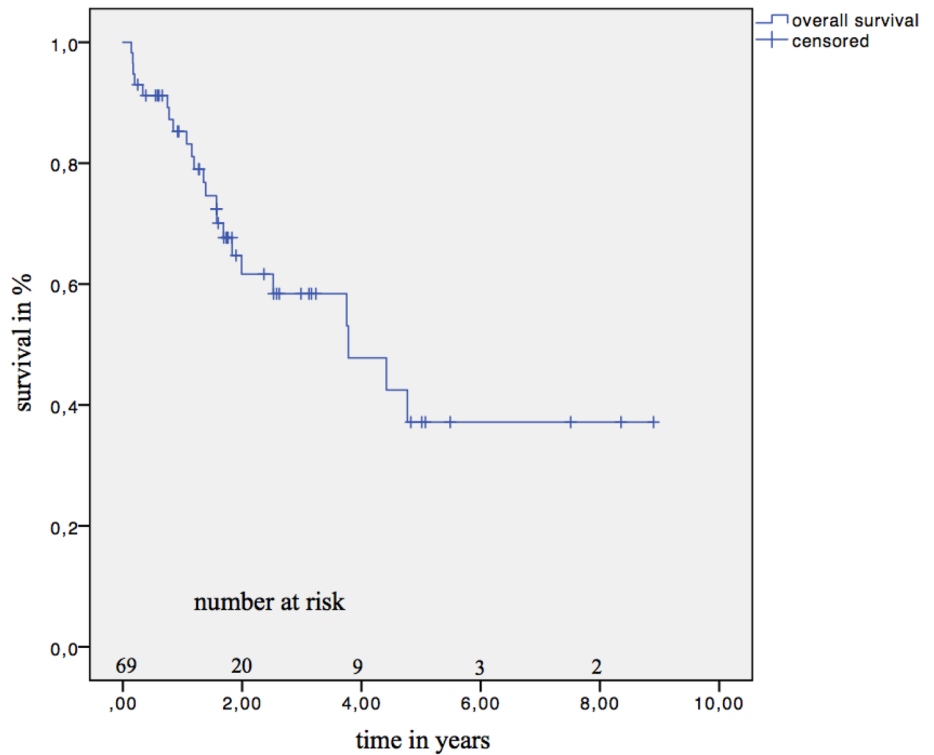
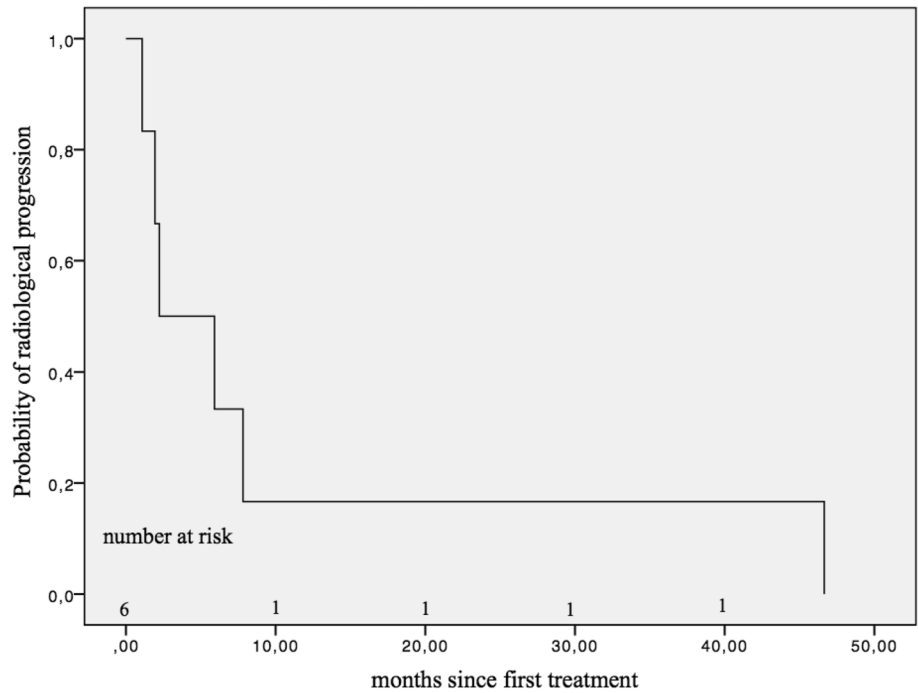


Fig. 2 Progression-free survival

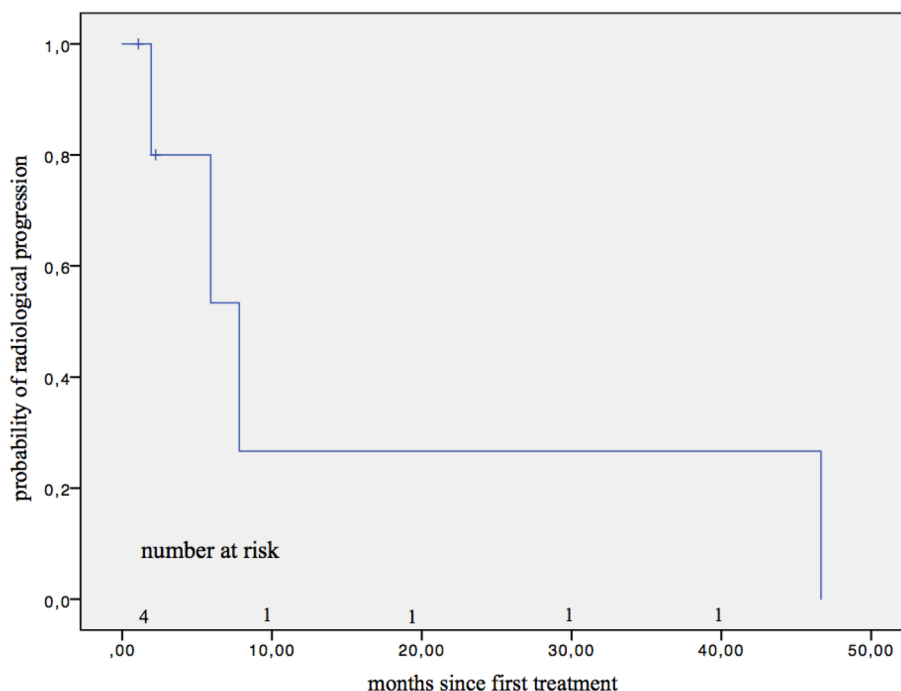


DEB-TACE treatment. In both cases, prolongation of the hospital stay was necessary. It remains unclear whether the pancreatitis was caused by the use of the 40  $\mu\text{m}$ -sized microspheres. PES with prolongation of the hospital stay was observed in 12 cases (Online Resource 7). These patients

had a large tumor burden and received, therefore, a high amount of embolic agent thus resulting in a high doxorubicin amount.

One SAE was recorded due to death from acute liver failure 16 days after the DEB-TACE intervention. The



**Fig. 3** Time to progression

longitudinal axis of the tumor decreased from the baseline to the follow-up CT examination by > 56% (from 138.60 to 61.50 mm). The high tumor reduction led to tumor lysis syndrome with respiratory, kidney, and, finally, liver failure. The SAE rate was 10.64%, considering the one case of death, the 12 cases of PES, and the two cases of acute pancreatitis.

### Radiological tumor response

The therapy response rate was determined with two different methods. First, a “target response analysis” was performed considering only the treated lesions, and second, an analysis that included all HCC lesions. The results differed in 18 cases as shown in Table 3.

The response rate according to the mRECIST criteria for the target response analysis (Table 3) was in most cases considered as either CR (39.72%,  $n = 56/141$ ) or SD (32.62%,  $n = 46/141$ ). The response rate (CR + PR) was 63.12%. The disease control rate (CR + PR + SD) was 95.74%. The analysis also included an evaluation of whether ascites and/or portal venous thrombosis was present at each investigational time point as shown in Online Resource 8. In this study, the incidence of ascites increased between the pretreatment and post-treatment imaging for the first and second DEB-TACE cycles. The incidence of portal venous thrombosis remained the same in the pre- and post-treatment scans. In three cases, portal vein thrombosis was due to tumoral infiltration.

The correlation between the longitudinal axis and volume was examined. The  $r$  value was 0.954, which indicated

a significant correlation between the longitudinal axis and volume ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4).

The reduction of volume ( $46.1 \pm 181.8$  to  $28.0 \pm 146.3$  ml), longitudinal axis ( $36.8 \pm 28.21$  to  $19.6 \pm 30.9$  mm), and short axis ( $23.2 \pm 17.1$  to  $11.0 \pm 17.2$  mm) in the treated lesions before and after each treatment was statistically significant, at  $p = 0.0001$ .

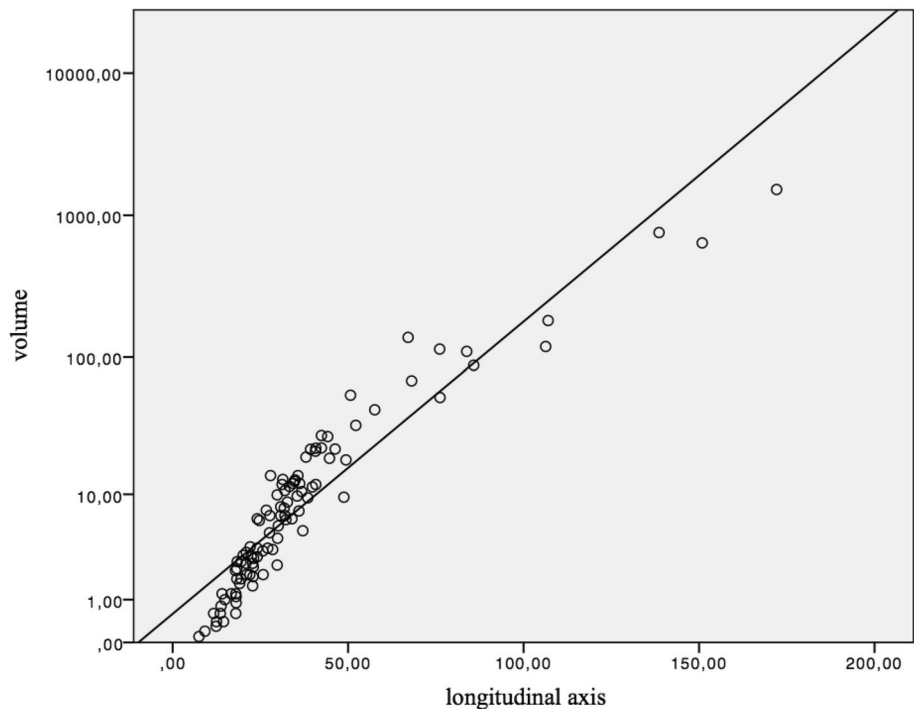
The histogram analysis showed alterations in entropy, uniformity, MPP, UPP, and minimal and maximal density (all,  $p < 0.03$ ). For kurtosis, middle density, standard deviation, and skewness, the data before and after each treatment cycle did not change significantly.

### Discussion

In this retrospective analysis, the main focus was to examine the safety and therapy response rate of 40- $\mu$ m microspheres for the treatment of HCC by investigating the tumor characteristics, such as the longitudinal axis, volume, and the parameters included in the histogram analysis after the treatment.

The therapy response rate was estimated by the use of the medical software mint lesion™, which also included a histogram analysis. To our knowledge, this is the first investigation in patients with HCC, that contained this kind of analysis. We determined that a correlation between longitudinal axis and volume existed and that a decrease in the longitudinal diameter also resulted in a decline of volume.

**Fig. 4** Correlation between volume and the longitudinal axis



This analysis did not include a comparison group (e.g., different particle sizes or conventional TACE group); therefore, it cannot be claimed with certainty that the study outcomes are specific to the use of 40  $\mu\text{m}$ -sized microspheres. Recently, Greco et al. demonstrated in a retrospective study the safety profile and response rate of 40- $\mu\text{m}$  doxorubicin-loaded microspheres. Their study population consisted of 48 patients with early intermediate HCC, who showed an objective response rate of 72.6% according to mRECIST (Greco et al. 2017). In comparison, this study population was larger, with 83 patients, but achieved comparable therapeutic success, with an objective therapy response rate of 63.12%.

In 2011, Huppert et al. stated that the grade and duration of PES symptoms depend on the size of the tumor and surrounding liver tissue affected by TACE and on the amount of embolic material applied (Huppert 2011). In the animal study of Dinca et al. in which small microspheres of 30–60  $\mu\text{m}$  provided a very effective distal occlusion and distribution of microspheres in the embolized territory than microsphere of 50–100  $\mu\text{m}$ . (Dinca et al. 2012) The usage of tightly calibrated microspheres in the size of 40  $\mu\text{m}$  also allows a deeper penetration of the nourishing tumor vessel and substantially accumulates the chemotherapeutic agent doxorubicin only in the tumor itself. Malagari et al. declared that distal embolization is desirable to avoid hypoxia-induced neoangiogenesis. (Malagari et al. 2014)

Our study findings support this claim, as the 12 patients who developed PES were the ones who received a high dose of doxorubicin ( $95.5 \pm 50.8$  mg) and consequently also a high amount of embolic agent. This group of patients had

large HCC nodules, but they were also the ones with a good therapy response rate (CR = 5/12, PR = 3/12, SD = 4/12). Prajapati et al. demonstrate that with different sizes of microspheres larger areas of necrosis may be due to the increased surface area of smaller beads inducing a greater burst release of doxorubicin within the tumor (Prajapati et al. 2014).

The SAE rate in this analysis was 10.64%, including the 12 patients who developed PES, 1 case of death 16 days after the DEB-TACE cycle, and 2 cases of acute pancreatitis. Table E6 lists the symptoms that were monitored after 141 DEB-TACE interventions. In our patient cohort, only two patients developed a liver abscess with increased liver and infection parameters.

Dhamija et al. stated that biliary complications are uncommon (0.87%) and that the biliary ducts have an exclusive blood supply from the hepatic artery branches; as a consequence of hepatic artery embolization, it is possible that an inadvertent occlusion may occur during TACE (Dhamija et al. 2015). None of these biliary complications were monitored in this study. However, two cases of acute pancreatitis after DEB-TACE were observed. The pancreatitis could have been caused by reflux of loaded microspheres due to potential communication channels around the common bill duct and liver hilum between the hepatic and pancreaticoduodenal arteries.

Interestingly, a prospective trial by Lee et al. found that 100–300- $\mu\text{m}$  microspheres (DC Bead; Biocompatible, Farnham, UK) had excellent efficacy, but a relatively high overall incidence of PES at 67.6% in that cohort. Furthermore, in 19.7% of the patients, imaging showed prominent biliary

injury (Lee et al. 2015). In comparison, in this study, the PES rate was fairly low, which could not only be related to the study's retrospective nature, but could also indicate a tendency of lower complications due to the application of smaller sized microspheres.

The limitations of this study included its retrospective character and the monocentric implementation that led to an unavoidable selection bias of patients. Moreover, no control group was enrolled. Conventional TACE (c-TACE) with lipiodol emulsion is still considered the gold standard; therefore, a comparison between 40- $\mu$ m DEB-TACE and c-TACE is recommended to accumulate additional clinical evidence.

## Conclusion

In conclusion, this retrospective analysis supports the hypothesis that a high response rate in the treatment of HCC can be achieved using small-sized microspheres, which allow a deeper penetration of the nourishing tumor vessel. This technique also minimizes the undesirable side effects of a false embolization.

**Acknowledgements** The authors wish to thank the research coordinator Laura Graziani and study assistant Elisabeth Lammers for the manuscript editing and the RECIST evaluation at the radiology research office, University Hospital Jena.

**Author contributions** KA and UT contributed to the conception, design and interpretation of the data analysis and were responsible for the drafting of the manuscript. KA, UT, RA, ID and NK revised the manuscript and gave final approval for submission.

**Funding** The study was supported by a research grant of Boston Scientific. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

**Availability of data material** The data that support the findings of this study will be made available after sponsor approval (Friedrich-Schiller-University Jena, Germany). In particular, individual participant data that underlie the results reported in this article (text, tables, figures, appendices), and other patient data will be available strictly for scientific reasons and only on demand. Source data will be made available especially for systematic reviews and meta-analysis.

**Code availability** The software application used for the image evaluation of therapeutic response was Mint Lesion™ (Mint Medical, Dossenheim, Germany).

## Compliance with ethical standards

**Competing interest** All other authors declare that they have no conflict of interest, except of Prof. Teichgräber who received a funding for the retrospective study by Boston Scientific.

**Ethical approval** The retrospective data analysis has been approved by the appropriate institutional ethics committee of the University Hospital Jena with the protocol number 5294-10/17 on October 24th 2017 and has been performed in accordance with the ethical standards as laid

down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

**Consent to participate** Informed consent of the evaluated subjects is not required for a retrospective data analysis.

**Consent for publication** All authors have read and approved the manuscript for publication.

**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/>.

## References

- Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, Munir SM (2012) Correlation of serum alpha fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma. *JPMA* 62:33
- Dhamija E, Paul SB, Gamanagatti SR, Acharya SK (2015) Biliary complications of arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Imaging* 96:1169–1175. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.06.017>
- Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS (2010) Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 101:476–480. <https://doi.org/10.1002/jso.21522>
- Greco G, Cascella T, Facciorusso A et al (2017) Transarterial chemoembolization using 40 microm drug eluting beads for hepatocellular carcinoma. *World J Radiol* 9:245–252. <https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i5.245>
- Han S, Zhang X, Zou L et al (2014) Does drug-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization improve the management of patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. *PLoS ONE* 9:e102686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102686>
- Huppert P (2011) Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 36:677–683. <https://doi.org/10.1007/s00261-011-9755-4>
- Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergeant G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y (2010) Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the precision v study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33(1):41–52
- Lee S, Kim BK, Kim SU et al (2015) Early alpha-fetoprotein response predicts survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *J Hepatocell Carcinoma* 2:39–47. <https://doi.org/10.2147/jhc.s79353>
- Lencioni R, Llovet JM (2010) Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30:52–60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>
- Lencioni R, Kudo M, Ye SL et al (2014) GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of

- its treatment with sorafenib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 68:609–617. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12352>
- Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF (2016) Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 64:106–116. <https://doi.org/10.1002/hep.28453>
- Malagari K, Pomoni M, Moschouris H et al (2014) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60 µm Safety and efficacy study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 37:165–175. <https://doi.org/10.1007/s00270-013-0777-x>
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P, on behalf of the Metroticket Investigator Study Group (2009) Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan Criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 10:35–43. [https://doi.org/10.1016/s1470-2075\(08\)70133-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2075(08)70133-9)
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD (2007) Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration. *Arch Int Med* 167(16):1752–1759
- Nakamura TTA, Yamamoto S, Fukuda H (2012) Evaluation of three definitions of progression-free survival in preoperative cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 42:896–902
- Nam HC, Jang B, Song MJ (2016) Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 22:8853–8861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i40.8853>
- Prajapati HJ, Xing M, Spivey JR et al (2014) Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC. *AJR Am J Roentgenol* 203:W706–W714. <https://doi.org/10.2214/ajr.13.12308>
- Saad EDKA (2008) Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 20:460–464
- Sattler T, Bredt C, Surwald S, Rust C, Rieger J, Jakobs T (2018) Efficacy and safety of drug eluting bead RACE with microspheres < 150 µm for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 38:1025–1032
- Dinca H PJ, Baylatry MT, Ghegediban SH, Pascale F, Manfait M et al. Why do small size doxorubicin-eluting micropsheres induce more tissue necrosis than larger ones? A comparative study in healthy pig liver. *Oral Commun* 2012; 2206

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

#### 4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, das Therapieansprechen der verwendeten 40 µm messenden Tandem Embozene Partikel zu erfassen. Des Weiteren sollten die auftretenden Nebenwirkungen im Sinne von AE, SAE und PES dokumentiert werden, um auch diesbezüglich eine Aussage über das verwendete Produkt zu erhalten.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden sehr genau beachtet, dennoch ist keine Kontroll- oder Vergleichsgruppe im Sinne eines anderen Verfahrens, einer anderen Partikelgröße oder einer anderen Patientenkohorte vorhanden.

Greco et al. haben sich ebenfalls in einer Studie 2017 mit dem Therapieansprechen und der Therapiesicherheit der 40 µm messenden Partikel beschäftigt. Die durchschnittliche Therapieanzahl pro Patient lag bei 1.45 DEB-TACE Eingriffen. Die objektive Ansprechrates (CR + PR) lag in dieser Studie bei 72.6% bei 48 untersuchten Patienten. Ein PES trat bei 15 % der Fälle auf. (Greco, Cascella et al. 2017)

In der vorliegenden Arbeit wurde eine objektive Ansprechrates von 63.12% bei einem 83 Patienten umfassenden Patientenkollektiv ermittelt, das eine durchschnittliche Therapieanzahl von 1.7 Eingriffen hatte. Ein PES ergab sich in 12 Fällen (n=12/141), also mit einer Wahrscheinlichkeit von 11.75%.

Lencioni et al. fanden heraus, dass die Überlebensrate signifikant erhöht ist bei Patienten, die einen zweiten DEB-TACE Zyklus gut tolerierten im Vergleich zu Patienten, die weder auf die erste noch auf die zweite DEB-TACE Behandlung ansprachen. Daher sollte erst nach zwei erfolglosen Therapiezyklen von einem fehlenden Therapieansprechen ausgegangen werden (Lencioni, Llovet et al. 2016). Mit einer durchschnittlichen Therapieanzahl von 1.7 Zyklen konnte dies auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Die DEB-TACE ist eine neue Art, ein Medikament zu applizieren und eine Tumorembolisation vorzunehmen. Sie hat zum Ziel, eine höhere Medikamentenansammlung direkt in dem Tumor zu erzielen und damit die unerwünschten systemischen Nebenwirkungen zu minimieren bzw. ganz zu verhindern. Präklinische und klinische Studien haben demonstriert, dass eine höhere und längere Doxorubicin-Anreicherung in dem Tumor nach der Verwendung von Drug-eluting Beads erzielt werden kann und dass gleichzeitig im Plasma des Patienten eine geringere Doxorubicindosis gemessen wird, als im Vergleich zu den konventionellen TACE-Eingriffen (Lammer J 2010).

Insbesondere die Höhe des Doxorubicins im Plasma der Patienten zu bestimmen, wäre auch im Falle der vorliegenden Studie eine gute Möglichkeit gewesen, um die gering aufgetretenen systemischen Nebenwirkungen zu verifizieren.

Des Weiteren konnte in Tierstudien gezeigt werden, dass es auch zu einer geringeren Anreicherung von Doxorubicin im Plasma bei einer DEB-TACE im Vergleich zur konventionellen TACE kommt (Dhanasekaran, Kooby et al. 2010).

Außerdem konnte ein reduzierter Gewebsschaden durch eine superselektive Embolisation und eine tiefere Penetration der Beads in den Tumor erzielt werden (Sattler T 2018).

Aliberti et al. fanden heraus, dass die geringe Partikelgröße zu einer schnellen Okklusion des tumorversorgenden Gefäßes führt, so dass in 46% der Fälle nicht die volle Doxorubicinmenge verabreicht werden musste (Aliberti C 2017). Dieses Phänomen konnte auch in der vorliegenden Studie gesehen werden. In einer durchgeführten DEB-TACE Behandlung sind nur 2.2 mg Doxorubicin in den zu behandelnden HCC-Herd appliziert worden, da es frühzeitig zur Kontrastmittelstase in der Angiographie kam und sich somit keine weitere Therapiefortführung ergab.

Außerdem wurde festgestellt, dass Patienten, die eine Zytolyse durch eine Schädigung von gesundem Lebergewebe erlitten, eine höhere Inzidenz zur Ausbildung eines Post-Embolisations-Syndroms hatten (Prajapati, Xing et al. 2014). In der vorliegenden Analyse wurde ein PES in 12 Fällen diagnostiziert. Die Patienten, die ein PES entwickelten, hatten eine hohe Tumorlast. Sie wurden daher mit einer großen Menge an Doxorubicin ( $95.5 \pm 50.8$  mg) und dem embolischen Agens behandelt.

Im Hinblick auf das OS wurde in früheren Arbeiten ermittelt, dass die DEB-TACE der konventionellen Chemoembolisation statistisch signifikant überlegen ist (Dhanasekaran, Kooby et al. 2010). Größere sowie kontrollierte randomisierte Studien konnten keine Signifikanz im Bezug auf die Krankheitskontrolle bestätigen. Dennoch konnte gezeigt werden, dass in der Analyse der Subgruppen in 67% der Fälle bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebertumoren (Child-Pugh B, ECOG 1, bilobär oder ein Tumorrezidiv) die Inzidenz des OS und der Krankheitskontrolle signifikant höher waren in der DEB-TACE Gruppe als in der cTACE Gruppe (Han, Zhang et al. 2014).

Das Child-Pugh Stadium ist interessanterweise der Hauptfaktor, der mit dem Tumoransprechen und dem Überleben korreliert (Myungsu Lee 2017).

In der vorliegenden Studie wurden fünf Patienten mit einem Child-Pugh Score C eingeschlossen, diese Patienten waren relativ jung (58-64 Jahre). Keiner dieser Patienten hat eine PD während der DEB-TACE entwickelt. Alle dieser fünf Patienten haben auf die DEB-TACE angesprochen und drei Patienten haben sogar eine CR erreicht. Trotzdem sind vier der fünf Patienten gestorben, die Zeitspanne zwischen der letzten DEB-TACE Behandlung und dem Tod waren  $113.0 \pm 93.1$  Tage. Die Todesursache war jeweils eine dekompensierte Leberzirrhose.

Yu et al. fanden heraus, dass der peribiliäre Plexus, welcher die Gallengänge versorgt, auch während der TACE mit dem Gemisch aus Embolisat und Doxorubicin in Kontakt kommt.

Ohne Bezug zu der Art der Chemoembolisation war die Inzidenz der Gallenwegsverletzungen höher bei Patienten, die ein Child Pugh Stadium A aufwiesen im Vergleich zu den Patienten, die sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium während der Therapie befanden. Dieses Resultat impliziert, dass die Gallenwege in den fortgeschrittenen Stadien einer Leberzirrhose viel widerstandsfähiger gegenüber ischämischen Läsionen sind als in den frühen Stadien einer Leberzirrhose (Yu JS 2002).

In der vorliegenden Studie wurden keine Komplikationen diesbezüglich gesehen.

Jedoch entwickelten sich nach der DEB-TACE Behandlung zwei Fälle einer akuten Pankreatitis. Diese könnten möglicherweise durch einen Reflux der Mikrosphären auf Basis von potentiell miteinander kommunizierenden Gefäßen um die Gallenwege und die Leberpforte zwischen den hepatischen und pancreaticoduodenalen Arterien ausgelöst worden sein.

In der von Marelli durchgeführten Studie entwickelten 20 % der Patienten postprozedural eine akute hepatische Dekompensation. In den meisten Fällen war die Leberfunktion vor der nächsten TACE Behandlung wieder wie vor dem Eingriff. 3% der Patienten erlitten eine irreversible hepatische Dekompensation (Marelli, Stigliano et al. 2007).

In unserer Studie kam es in 25 Fällen zu der Ausbildung eines AE, zwei Patientinnen entwickelten eine Pankreatitis und hatten somit eine längere Hospitalisierung. Es ist durch die fehlende Vergleichsgruppe jedoch keine Aussage darüber zu treffen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Pankreatitis und den 40 µm verwendeten Mikrosphären gibt.

## **5. Schlussfolgerung**

Diese retrospektive Analyse unterstützt die Hypothese, dass eine hohe Ansprechrate bei der Behandlung von HCC Tumoren mit der Verwendung der kleinkalibrigen Mikrosphären erzielt werden kann, da eine tiefere Penetration der tumorversorgenden Gefäße möglich ist.

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die unerwünschten Nebenwirkungen einer Fehlembolisation minimiert werden konnten.



## 6. Literatur und Quellenverzeichnis

- Abbasi A, B. A., Butt N, Munir SM. 2012. Correlation of serum alpha fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma. *J Pak Med Assoc*, 62: 33-36.
- Aliberti C, C. R., Lonardi S, Dadduzio V, Vitale A, Gringeri E, Zanusi G, Cillo U. 2017. Transarterial Chemoembolization with Small Drug-Eluting Beads in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Experience from a Cohort of 421 Patients at an Italian Center. *J Vasc Interv Radiol* 28: 1496-1502.
- Davnall, F., C. S. Yip, G. Ljungqvist, M. Selmi, F. Ng, B. Sanghera, B. Ganeshan, K. A. Miles, G. J. Cook and V. Goh. 2012. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging* 3(6): 573-589.
- de Lope, C. R., S. Tremosini, A. Forner, M. Reig and J. Bruix. 2012. Management of HCC. *Journal of Hepatology* 56: S75-S87.
- Dhanasekaran, R., D. A. Kooby, C. A. Staley, J. S. Kauh, V. Khanna and H. S. Kim. 2010. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 101(6): 476-480.
- Forner, A., J. M. Llovet and J. Bruix. 2012. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 379(9822): 1245-1255.
- Forner A., R. M. E., Rodriguez de Lope C., Bruix J. 2010. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 30(1): 61-74.
- Greco, G., T. Cascella, A. Facciorusso, R. Nani, R. Lanocita, C. Morosi, M. Vaiani, G. Calareso, F. G. Greco, A. Ragnanese, M. A. Bongini, A. V. Marchiano, V. Mazzaferro and C. Spreafico. 2017. Transarterial chemoembolization using 40 µm drug eluting beads for hepatocellular carcinoma. *World J Radiol* 9(5): 245-252.
- Haider, M. A., A. Vosough, F. Khalvati, A. Kiss, B. Ganeshan and G. A. Bjarnason. 2017. CT texture analysis: a potential tool for prediction of survival in patients with metastatic clear cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer Imaging* 17(1): 4.
- Han, S., X. Zhang, L. Zou, C. Lu, J. Zhang, J. Li and M. Li. 2014. Does drug-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization improve the management of patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. *PLoS One* 9(8): e102686.
- Jeong Eun Song, D. Y. K. 2017. Conventional vs drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 9(18): 808-814.
- Kollmann D., S. N., Selzner M. 2017. Bridging to liver transplantation in HCC patients. *Langenbeck's Archives of Surgery* 402: 863-871.
- Lammer J, M. K., Vogl T, et al. 2010. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting- Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the Precision V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33: 41-52.

Lee, S., B. K. Kim, S. U. Kim, J. Y. Park, Y. Kim do, S. H. Ahn and K. H. Han. 2015. Early alpha- fetoprotein response predicts survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *J Hepatocell Carcinoma* 2: 39-47.

Lencioni, R., T. de Baere, M. C. Soulen, W. S. Rilling and J. F. Geschwind. 2016. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 64(1): 106-116.

Lencioni, R., M. Kudo, S. L. Ye, J. P. Bronowicki, X. P. Chen, L. Dagher, J. Furuse, J. F. Geschwind, L. L. de Guevara, C. Papandreou, T. Takayama, S. K. Yoon, K. Nakajima, R. Lehr, S. Heldner and A. J. Sanyal. 2014. GIDEON (Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 68(5): 609-617.

Lencioni, R. and J. M. Llovet. 2010. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30(1): 52-60.

Lencioni, R., J. M. Llovet, G. Han, W. Y. Tak, J. Yang, A. Guglielmi, S. W. Paik, M. Reig, D. Y. Kim, G. Y. Chau, A. Luca, L. R. Del Arbol, M. A. Leberre, W. Niu, K. Nicholson, G. Meinhardt and J. Bruix. 2016. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* 64(5): 1090-1098.

Llovet, J. M., Brú C., Bruix J. 1999. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Seminars in Liver Disease* 3(3): 329-338.

Malek, N. P., S. Schmidt, P. Huber, M. P. Manns and T. F. Greten. 2014. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 111(7): 101-106.

Marelli, L., R. Stigliano, C. Triantos, M. Senzolo, E. Cholongitas, N. Davies, J. Tibballs, T. Meyer, D. W. Patch and A. K. Burroughs. 2007. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30(1): 6-25.

Mazzaferro V, L. J., Miceli R, et al. 2009. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan Criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 10: 35-43.

Moore TJ, A. C. M., Furber CD. 2007. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 167: 1752-1759.

Myungsu Lee, M., Jin Wook Chung, MD, Kwang-Hun Lee, MED, Jong Yun Won, MD, Ho Jong Chun, MD, Han Chu Lee, MD, Jin Hyoung Kim, MD, in Joon Lee, MD, Saebeom Hur, MD, Hyo-Cheol Kim, MD, Yoon Jun Kim, MD, Gyoung Min Kim, MD, Seung- Moon Joo, MD, and Jung Suk, MD. 2017. Korean Multicenter Registry of Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-Eluting Embolic Agents for Nodular Hepatocellular Carcinomas; Six-Month Outcome Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 28: 502-512.

Nakamura K, S. T., Takashima A, Yamamoto S, Fukuda H. 2012. Evaluation of three definitions of progression-free survival in preoperative cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 42: 896-902.

Prajapati, H. J., M. Xing, J. R. Spivey, S. I. Hanish, B. F. El-Rayes, J. S. Kauh, Z. Chen and H. S. Kim. 2014. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC. *AJR Am J Roentgenol* 203(6): W706-714.

Saad ED, K. A. 2008. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann of Oncol* 20: 460-464.

Sattler T, B. C., Surwald S, et. al. 2018. Efficacy and safety of drug eluting bead RACE with microspheres <150 $\mu$ m for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 38: 1025-1032.

Titano, J., A. Noor and E. Kim. 2017. Transarterial Chemoembolization and Radioembolization across Barcelona Clinic Liver Cancer Stages. *Semin Intervent Radiol* 34(2): 109-115.

Yu JS, K. K., Jeong MG, Lee DH, Park MS, Yoon SW. 2002. Predisposing Factors of Bile Duct Injury After Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) for Hepatic Malignancy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 25: 270-274.

## **7. Anhang**

### **7.1. Tabellen-und Abbildungsverzeichnis**

Tab. 1 Demographische Charakteristika und tumoröse Parameter des Studienkollektives .....	10
Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	11
Tab. 3 Resultate beider Gruppen .....	14
Tab. 4 Leistungen der Autoren bei der Ausarbeitung der Publikation.....	18

## **7.2. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber, Dr. med. Niklas Eckardt, Dr. rer. nat. Thomas Lehmann, Dr. med. vet. Maja Ingwersen, Elisabeth Lammers und M.A. Laura Graziani,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Katharina Carolin Albrecht

### **7.3. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber für die Vergabe des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei meiner Dissertationsschrift.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Niklas Eckardt und Frau Dr. med. vet. Maja Ingwersen für die Unterstützung bei der Auswertung der Studiendaten, sowie bei Herrn Dr. rer. nat. Thomas Lehmann für die statistische Beratung bedanken.

Des Weiteren möchte ich zudem Frau Laura Graziani und Frau Elisabeth Lammers, sowie dem gesamten Studienbüro der Radiologie meinen Dank aussprechen, die mir immer mit Rat und Tat bei der Datenakquisition und bei dem Umgang mit der Auswertungssoftware zur Seite standen.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung im Studium und die Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während der Erstellung dieser Dissertationsschrift und darüber hinaus.