Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären

Die selektive interne Strahlentherapie (SIRT; Synonym: Radioembolisation, RE; transarterielle Radioembolisation, TARE) gehört zu den lokoregionären Therapiekonzepten. Mit Zugang über die Leistenarterie erfolgt die Applikation von strahlenden Partikeln (Mikrosphären), die sich in den Lebertumoren anreichern und dort eine örtliche Bestrahlungsbehandlung von Lebermalignomen bewirken.

Einführung

Für Patienten mit auf die Leber begrenzten Malignomen, die weder operativ noch lokal-ablativ behandelt werden können, hat die ⁹⁰Y-RE inzwischen sowohl bei lebereigenen Malignomen wie auch Lebermetastasen einen wachsenden Stellenwert als alternative Therapieoption in palliativen und kurativen Therapiekonzepten. In der klinischen Praxis werden heutzutage bei diesem Verfahren kleinste radioaktiv beladene Kügelchen, sog. Mikrosphären (Staubkorngröße, 20–60 µm), als Radiopharmakon direkt in die lebersversorgenden Arterien appliziert. Die Mikrosphären werden für die Radioembolisation mit radioaktivem Yttrium-90 (⁹⁰Y), einem β-Strahler, beladen (im Folgenden als ⁹⁰Y-RE abgekürzt). Mikrosphären werden nicht metabolisiert oder ausgeschieden, sondern verbleiben in der Leber. Zwei Radiopharmaka mit ⁹⁰Y von unabhängigen Herstellern kommen inzwischen in der klinischen Routine zum Einsatz. In der frühen klinischen Erprobung finden sich auch im MRT sichtbare Mikrosphären, welche mit dem Radioisotop Holmium-166 beladen sind. Bei dem Radioisotop Holmium-166 handelt es sich

auch um einen vorwiegenden β-Strahler. Im Gegensatz zu ⁹⁰Y besitzt Holmium-166 allerdings einen höheren Y-Strahlungsanteil und scheint daher für nuklearmedizinische Detektierbarkeit und Kontrolle Vorteile zu besitzen (■ Tab. 1).

Die ⁹⁰Y-RE erfolgt analog zur TACE nach örtlicher Betäubung kathetergestützt über die Leistenarterie des Patienten, wobei die radioaktiven Mikrosphären direkt in die Leberarterie appliziert werden. Der therapeutische Effekt wird in erster Linie über die innere Bestrah-

Abkürzungen

ASCO	„American Society of Clinical Oncology“
AFP	α ₁ -Fetoprotein
AHPBA	„American Hepato-Pancreato-Biliary Association“
BCLC	„Barcelona Clinic Liver Cancer“
CBCT	„Cone-beam-CT“
CIS-GEM	Cisplatin/Gemcitabin
CR	Vollständiges Ansprechen („complete response“)
CRCLM	„Colorectal cancer with liver metastasis“
ECOG	„Eastern Cooperative Oncology Group“
ESMO	„European Society of Medical Oncology“
GEP-NET	Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ICC	Intrahepatische Cholangiozellulärkarzinom
ORR	„Objective response rate“
OS	Gesamtüberleben („overall survival“)
NCCN	„US National Comprehensive Cancer Network“
NET	Neuroendokriner Tumor

Abkürzungen

PD	Progression („progressive disease“)
PFS	Progressionsfreies Überleben („progression free survival“)
PR	Partielle Remission
RE	(⁹⁰ Y-)Radioembolisation
REILD	„Radioembolization-induced liver disease“
RECIST	„Response criteria in solid tumors“
SD	Stabile Erkrankung („stable disease“)
SIRT	Selektive interne Strahlentherapie
SOS	Sinusoidales obstruktives Syndrom
SSAT	„Society for Surgery of the Alimentary Tract“
SSO	„Society of Surgical Oncology“
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TARE	Transarterial ⁹⁰ Y-Radioembolization
^{99m} Tc-MAA	„Technetium-99m albumin aggregated“
TTP	„Time to progression“
VOD	„Veno-occlusive disease“
⁹⁰ Y	Yttrium-90 (radioaktives Isotop, β-Strahler)

Tab. 1 Beschreibung der verfügbaren und in der klinischen Anwendung bzw. Erprobung befindlichen Radiopharmaka für die Radioembolisation

Name	TheraSphere®	Sir-Sheres®	166HoMS
Radionuklid (Symbol)	Yttrium-90 (⁹⁰ Y)	Yttrium-90 (⁹⁰ Y)	Holmium-166 (¹⁶⁶ Ho)
β-Emission (keV)	100 % (2280,1)		48,7 % (1774,3) und 50 % (1854,9)
γ-Emission (keV)	Keine		6,7 % (80,6) und 0,9 % (1379,4)
Halbwertszeit (h)	64,2		26,8
Trägersubstanz	Resin-Mikrosphären	Glas-Mikrosphären	Poly-L-lactic-acid(PLLA)-Mikrosphären
Trägersubstanz-durchmesser (μm)	20–30	20–60	25–35
Bildgebungsoptionen	Bremsstrahlung SPECT und PET		SPECT/MRT

SPECT „Single-Photon-Emissions-Computertomographie“, *PET* Positronenemissionstomographie, *MRT* Magnetresonanztomographie

Tab. 2 Zeitlich voneinander in 2 Stufen getrennte Radioembolisation^a

1. Schritt: Angiographische Evaluation
Lokalisation der zuführenden Leberarterien
Ggf. prophylaktischer Verschluss extrahepatischer Nebenäste
Szintigraphische Kontrolle: Injektion von ^{99m} Tc-MAA über den Mikrokatheter in der Leberarterie zur Bestimmung der Nuklidverteilung im Tumorgewebe und Bestimmung des Lungenshunts
2. Schritt Radioembolisation: therapeutische Applikation des ⁹⁰Y-Radiopharmakons
1–2 Wochen später
Selektive Injektion von radioaktiven ⁹⁰ Y-Mikrosphären über ein Mikrokatheter
Kontrolle der Dosisverteilung in der Gammakamera oder PET-CT
Ggf. Sequenzielles Vorgehen (rechter-linker Leberlappen)

^aIn der ersten Stufe erfolgt die Evaluation und präzise Planung mit genauer Aktivitätsbestimmung für die Therapie. Im 2. Schritt erfolgt analog zur Evaluation die Applikation der therapeutischen radioaktiven Mikrosphären von einer möglichst identischen Katheterposition

lung erreicht und weniger über die Embolisation (Gefäßverschluss) wie bei der TAE oder TACE. Die Mikrosphären reichern sich wegen ihrer geringen Größe besonders gut in hypervaskularisierten präkapillären Tumorgeweben an, wodurch eine Maximierung der inneren Bestrahlung im Zielvolumen erreicht wird. Die ⁹⁰Y-RE ist insbesondere für diffuse und multifokale Befallsmuster der Leber geeignet. Ein Vorteil der ⁹⁰Y-RE gegenüber der TACE ist, dass sie in der Regel als Einzelsitzung und auch bei Patienten mit verschlossener Portalvene angewandt werden kann.

Bei der ⁹⁰Y-RE handelt es sich um ein technisch aufwendiges Verfahren, welches inzwischen in einigen onkologischen Behandlungskonzepten zur Anwendung kommt. Die Indikationsstellung und genaue therapeutische Vorgehensweise sollte für alle Patienten

unabhängig von der zugrunde liegenden Tumorentität in einem interdisziplinären Tumorboard mit Anwesenheit von Vertretern der Chirurgie, Strahlentherapie, internistischen Onkologie, Radiologie, Nuklearmedizin und Pathologie festgelegt werden.

Radiologische Technik

Bei der ⁹⁰Y-RE kommt in erster Linie der β-Strahler Yttrium-90 als Radiopharmakon in der klinischen Routine zur Anwendung. β-Strahler besitzen nur eine geringe Reichweite von wenigen Millimetern im Gewebe, womit sich der therapeutische Effekt unmittelbar am Ablagerungsort über die Zeit entfaltet. Das klinische Anwendungsgebiet für die ⁹⁰Y-RE beschränkt sich bisher auf die Leber. Die Applikation des Radiopharmakons erfolgt regelhaft endovas-

kulär über die Leberarterie. Es existieren zwei Produkte für die ⁹⁰Y-RE, und zwar ⁹⁰Y-beladene Glasmikrosphären (TheraSphere®, BTG International Canada Inc., Ottawa, Kanada) sowie Resin Kunststoffmikrosphären (SIR Sphere®, Sirtex Medical Inc., Sydney, Australien). Im Gegensatz zu anderen lokoregionären Therapiekonzepten wird die ⁹⁰Y-RE in zwei Schritten durchgeführt (■ **Tab. 2**): Im ersten Schritt erfolgen eine diagnostisch angiographische Evaluation zur Klärung anatomischer Varianten der Gefäßversorgung, Flussverhältnisse im Tumor und ggf. eine Coil-Embolisation von Kollateralfäßen zur Vermeidung einer Non-Target-Embolisation sowie die präzise Aktivitätsplanung für die radioaktive Therapie anhand des kalkulierten Lungen-Shunts der ^{99m}Tc-MAA-Testpartikel. Hierzu dient die Applikation von rein diagnostischen 10–90 μm großen ^{99m}Tc-MAA (makroaggregierte Albuminpartikel) als Surrogat für die zeitlich später geplante und therapeutische ⁹⁰Y-Mikrosphären-Applikation.

Im Anschluss an die diagnostische ^{99m}Tc-MAA-Applikation findet eine szintigraphische Bestimmung der Dosis- bzw. Aktivitätsverteilung in der Leber und ein Ausschluss eines signifikanten Lungenshunts für die zu erwartende Verteilung der ⁹⁰Y-Mikrosphären unter Therapie mittels einer Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) statt. Nach Abschluss und Auswertung der Evaluationsergebnisse wird eine für den individuell zu behandelnden Patienten genaue Aktivität der ⁹⁰Y-Mikrosphären beim Hersteller bestellt. Die therapeutische Applikation findet daher ein bis 2 Wochen nach der Evaluation in einem relativ engen Zeitfenster statt, um eine möglichst präzise Aktivität des Radiopharmakons am Wirkungsort, z. B. den Lebermetastasen, zu gewährleisten. Die ⁹⁰Y-RE sollte auch von einer möglichst identischen Mikrokatheterposition zur vorherigen ^{99m}Tc-MAA-Evaluation erfolgen.

Für die präzise Durchführung dieser Therapie mit gutem therapeutischen Ergebnis bei Reduktion von Nebenwirkungen ist ein standardisiertes Vorgehen und eine enge Zusammenarbeit zwischen Medizinphysikexperten, Nuklear-

medizin und interventioneller Radiologie zwingend notwendig. Es ist ebenso erforderlich, dass in dem durchführenden onkologischen Zentrum konkrete interdisziplinäre Verfahrensanweisungen sog. SOPs (Standard Operating Procedures) fest etabliert sind. Als Kontraindikationen für die ^{90}Y -RE gelten im Allgemeinen ein Karnofsky-Index ≤ 70 bzw. ECOG ≤ 2 , ein Bilirubin $> 34 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl), Albumin $< 30 \text{ g/l}$, $> 60\%$ intrahepatische Tumorlast, ausgedehnte extrahepatische Tumorlast sowie ausgeprägte pulmonale und gastrointestinale Shunts [7].

Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre maligne Lebertumor, der sich meist auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickelt. Mit einer Inzidenz von ca. 5 pro 100.000 Einwohner und Jahr ist die Inzidenz in Deutschland jedoch relativ gering. Die ^{90}Y -RE ist inzwischen ein integraler Bestandteil der aktuellen internationalen Leitlinien zur Behandlung des HCC als Erst- und Zweitlinientherapie (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN; American Hepato-Pancreato-Biliary Association, AHPBA; Society of Surgical Oncology, SSO; Society for Surgery of the Alimentary Tract, SSAT; European Society of Medical Oncology, ESMO; [1, 23, 58]). Für die Prognoseeinschätzung beim HCC findet die Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-Klassifikation Anwendung. Hierbei werden Tumorausbreitung, Gefäßinvasion, portale Hypertension und auch Leberfunktion berücksichtigt. Die ^{90}Y -RE wird in erster Linie bei nichtresektablen BCLC-Stadien A, B oder C mit dem Ziel, die Tumorlast zu verringern, oder zum Downstaging angewendet, um ggf. einen kurativen Therapieansatz zu ermöglichen. Im Bridging zur Lebertransplantation bestehen mit der ^{90}Y -RE bisher nur wenig Erfahrungen [3].

In einer großen Multizenterstudie vom European Network on Radioembolisation wurden bei 325 konsekutiven Patienten mit nichtresektablen HCC das Überleben und die Sicherheit von ^{90}Y -RE mit Resin-Mikrosphären evaluiert. Das mediane Überleben betrug

Onkologe 2017 · 23:609–618 DOI 10.1007/s00761-017-0243-5
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

U. Teichgräber · B. Gebauer

Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären

Zusammenfassung

Hintergrund. Die selektive interne Radioembolisation ist eine innovative endovaskuläre minimalinvasive Therapie zur Behandlung von primären Leberneoplasien und Lebermetastasen.

Ziel. Es erfolgt eine Beschreibung der Technik und Anwendungsgebiete.

Ergebnisse. Die selektive interne Strahlentherapie (SIRT) stellt inzwischen eine wichtige Säule in der Erst- und Zweitlinientherapie beim Cholangio- und hepatozellulären Karzinom dar. Bei Lebermetastasen kommt die Radioembolisation (^{90}Y -RE) meist zum Einsatz, wenn die Metastasierung unter Chemotherapie progredient ist und sich auf die Leber beschränkt („liver only“)

oder dominant („liver dominant“) ist. Diese Therapieindikation wird vereinzelt auch als *Salvage-Situation* oder *chemorefraktäre Situation* bezeichnet.

Schlussfolgerung. Die Evidenzlage für die SIRT wird durch neuere Studien deutlich verbessert. Inzwischen findet die SIRT als alternatives Therapiekonzept für die Behandlung von Leberneoplasien Einzug in die onkologischen Leitlinien.

Schlüsselwörter

Hepatozelluläres Karzinom · Embolisation · Leberneoplasie · Mikrosphären · Yttrium-90-Radioisotop

Radioembolization with yttrium-90 microspheres

Abstract

Background. Selective internal radioembolization is an innovative, endovascular, minimally invasive therapy to treat primary hepatic neoplasia and hepatic metastases.

Objective. The objective is to describe the technique and define the fields of application.

Results. Selective internal radioembolization (SIRT) represents one of the most important pillars in first- and second-line treatment for cholangiocarcinoma (CCH) and hepatocellular carcinoma (HCC). Yttrium-90 radioembolization (^{90}Y -RE) is used in hepatic metastases, in which the metastases under chemotherapy only involving the liver are progressive (liver

only) or dominant (liver dominant). This therapy is occasionally denoted as a “salvage situation” or “chemorefractory situation”.

Conclusion. The evidence for SIRT is considerably improved by new trials. In the meantime, SIRT has been adopted in the oncological guidelines as an alternative therapy concept for the treatment of hepatic neoplasia.

Keywords

Carcinoma, hepatocellular · Embolization · Liver neoplasms · Microspheres · Yttrium-90-radioisotopes

12,8 Monate (95 %-KI, 10,9–15,7), dabei zeigte sich jedoch eine deutliche Varianz in Bezug auf den BCLC-Status: BCLC A, 24,4 Monate (95 %-KI, 18,6–38,1); BCLC B, 16,9 Monate (95 %-KI, 12,8–22,8); BCLC C, 10,0 Monate (95 %-KI, 7,7–10,9) [50]. In einer prospektiven Studie von Lau et al. sind auch Patienten mit einem Lokalrezidiv nach vermeidlich kurativer Leberteilresektion eingeschlossen worden. Es zeigte sich ein Gesamtüberleben (OS) von 9,4 Monaten (1,8–46,4 Monate), wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit postoperativem Rezidiv oder Erstlinientherapie mit Resin- ^{90}Y -RE zeigte (8,6 vs. 9,4 Monate; $p =$

0,941). Nach ^{90}Y -RE zeigt sich bei 94 % der Patienten eine Verringerung des α_1 -Fetoprotein(AFP)-Tumormarkers. 10 % wiesen dabei eine CR („complete response“, komplette Remission) und 67 % eine PR (partielle Remission) in Hinblick auf einer Normalisierung des AFP-Werts auf [32]. Bauschke et al. konnten bei Patienten mit nichtresektablem HCC zeigen, dass sich ein AFP vor erster ^{90}Y -RE $> 30 \text{ ng/ml}$, ein Zeitintervall von < 12 Monaten zwischen Erstdiagnose und erster ^{90}Y -RE sowie Tumordurchmesser von $> 5 \text{ cm}$ und eine Pfortaderthrombose als unabhängige, negative Einflussfaktoren auf das OS auswirken [6]. In einer randomisierten Studie verglichen Salem

Abb. 1 ▲ Verlauf von CRCLM (kolorektale Karzinome mit Lebermetastasen) unter Radioembolisation. **a** MRT mit Gd-EOB-DTBA vor Yttrium-90-Radioembolisation ($^{90}\text{Y-RE}$; Baseline). **b** 4 Monate nach $^{90}\text{Y-RE}$ mit typischen Post- $^{90}\text{Y-RE}$ -Veränderungen und Größenregredienz („partial response“) der hepatischen Metastasen. **c** 8 Monate nach $^{90}\text{Y-RE}$ weiterhin Größenregredienz („partial response“) der hepatischen Metastasen. **d** 12 Monate nach $^{90}\text{Y-RE}$ Progress der hepatischen Metastasen des kolorektalen Karzinoms („progressive disease“)

et. al. die $^{90}\text{Y-RE}$ mit einer konventionellen TACE (cTACE) beim HCC. Sie konnten zeigen, dass bei der $^{90}\text{Y-RE}$ die Zeit bis zum hepatischen Progress signifikant länger war; allerdings zeigte das OS keinen signifikanten Vorteil für die $^{90}\text{Y-RE}$ gegenüber der cTACE [49].

» Als Systemtherapie ist der Multikinaseinhibitor Sorafenib beim HCC von großer Bedeutung

Als Systemtherapie beim HCC hat der Multikinaseinhibitor Sorafenib einen hohen Stellenwert. Es laufen aktuell zwei prospektive RCTs, die bei Patienten mit inoperablem HCC die Effizienz der Kombination aus entweder $^{90}\text{Y-RE}$ mit Resin-Mikrosphären (Studie: SORAMIC) oder Glas-Mikrosphären (Studie: Stop-HCC) und Sorafenib gegen Sorafenib allein als Kontroll-Arm prüfen [48, 63, 64]. Aktuell wurden die Ergebnisse von zwei randomisierten Multizenterstudien, SARAH (459 Patienten) und SIRveNIB (360 Patienten), vorgestellt, die beim fortgeschrittenen HCC (in der Regel BCLC-C-Stadium) eine systemische Chemotherapie mit Sorafenib und eine $^{90}\text{Y-RE}$ verglichen [13, 68]. In

beiden Studien war das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit Systemtherapie und $^{90}\text{Y-RE}$ nicht signifikant unterschiedlich (SARAH: 9,9 vs. 8,0 Monate, $p=0,179$; SIRveNIB: 10,58 vs. 8,54 Monate, $p=0,203$), aber die Rate an schweren Nebenwirkungen war deutlich geringer bei der $^{90}\text{Y-RE}$ -Therapie (SARAH 16,5 % vs. 11,7 %, SIRveNIB: 50,6 % vs. 27,7 %). In beiden Studien konnte bei einem hohen Prozentsatz (SARAH 26,6 %; SIRveNIB 28,6 %) der zur $^{90}\text{Y-RE}$ randomisierten Patienten letztendlich keine $^{90}\text{Y-RE}$ -Therapie durchgeführt werden, da die Zentren aufgrund anatomischer Besonderheiten oder des Lungen-Shunts eine $^{90}\text{Y-RE}$ als nicht möglich erachteten. Dies ist möglicherweise auf nicht so $^{90}\text{Y-RE}$ -erfahrene interventionell-radiologische Zentren zurückzuführen.

Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom

Lebermetastasen sind beim kolorektalen Karzinom (CRCLM) aufgrund des Metastasierungswegs über die Pfortader häufig und bestimmen maßgeblich die Prognose der Patienten [41].

CRCLM, die technisch und funktionell operabel sind, sollten reseziert werden. Durch eine systemische Chemotherapie können ansonsten inoperable CRCLM in technisch und funktionell resektable CRCLM überführt werden. Durch die Resektion lassen sich Fünfjahresüberlebensraten von 25–50 % erreichen; allerdings sind bei Diagnosestellung nur 20 % der CRCLM in einem resektablen Zustand (Abb. 1).

Bei der systemischen Chemotherapie stehen beim kolorektalen Karzinom Irinotecan- und Oxaliplatin-haltige Chemotherapien im Vordergrund. Aktuell kommt die Radioembolisation beim CRCLM meist zum Einsatz, wenn die CRCLM unter diesen beiden Chemotherapieregimen progredient sind und die Metastasierung auf die Leber beschränkt („liver only“) oder die Lebermetastasierung dominant („liver dominant“) ist. Diese Therapieindikation wird vereinzelt auch *Salvage-Situation* oder *chemorefraktäre Situation* genannt. Die meisten retrospektiven Studien haben Patienten mit dieser Indikation als Einschlusskriterium. Hierbei konnten durch die $^{90}\text{Y-RE}$ ein OS ab $^{90}\text{Y-RE}$ von 4,5–29,4 Monaten erreicht werden. Auf der Basis dieser Studien empfehlen die aktuellen ESMO-Leitlinien die $^{90}\text{Y-RE}$ bei CRCLM, wenn keine chemotherapeutischen Optionen mehr bestehen [66]. Diese Empfehlung steht im Gegensatz zu den Deutschen S3-Leitlinien, die eine $^{90}\text{Y-RE}$ nur innerhalb von Studien empfehlen [66].

Saxena et al. konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit von 20 Studien mit insgesamt 979 Patienten mit CRCLM und $^{90}\text{Y-RE}$ in der Salvage-Situation zeigen, dass im Median ein Überleben von 12 Monaten nach der $^{90}\text{Y-RE}$ erreicht werden konnte [55]. Faktoren, die ein schlechteres Überleben determinieren, waren mehr als 2 Linien (≥ 3) einer Chemotherapie, schlechtes radiologisches Ansprechen auf die Therapie, extrahepatische Tumormanifestationen und ein extensiver Leberbefall ($> 25\%$). In einer weiteren Studie konnten Kennedy et al. zeigen, dass das Lebensalter der Patienten keinen Einfluss auf die Nebenwirkungen oder das Überleben nach $^{90}\text{Y-RE}$ hat [27].

Einen neuen Weg beschreitet die SIRFLOX-Studie. Hier erfolgte nach

Tab. 3 Ausgewählte publizierte Studienergebnisse zur Radioembolisation bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms

Autoren, Jahr	⁹⁰ Y-Mikrosphäre	Patienten (n)	Indikation	Response; CR/+PR (%)	Mittleres Überleben nach RE (Monate)
Van Hazel et al. 2016 [67]	Resin	530	Erstlinie	78,7	10,7; PFS
Gray et al. 2001 [20]	Resin + i.a. Floxuridine	35	Erstlinie	44	Einjahresüberleben 72 %
Sharma et al. 2007 [61]	Resin + FOLFOX	20	Erstlinie	90	9,3; PFS
Kosminder et al. 2011 [30]	Resin + FOLFOX4 oder 5-FU/LV	19	Erstlinie	84	10,4 und 10,7
Bester et al. 2012 [7]	Resin	212	Salvage	–	11,9
Maleux et al. 2016 [36]	Resin	71	Salvage	–	8,0
Lewandowski et al. 2014 [33]	Glass	214	Salvage	–	10,6
Murthy et al. 2005 [40]	Resin	12	Salvage	0	4,5
Cosimelli et al. 2010 [14]	Resin	50	Salvage	24	12,6
Saxena et al. 2015 [57]	Resin	312	Salvage	39	10,5
Abbott et al. 2015 [2]	Glas	68	Salvage	68	11,6
Golfieri et al. 2015 [19]	Resin	52	Salvage	–	11,0
Kennedy et al. 2015 [26]	Resin	606	Salvage	–	9,6
Hickey et al. 2016 [21]	Glas	531	Gemischt (56 % Salvage)	–	10,6

CR vollständiges Ansprechen („complete response“), PR partielle Remission, PFS progressionsfreies Überleben, RE Radioembolisation

der Diagnosestellung der irresektablen Lebermetastasierung eine Randomisation in einen Therapie-Arm FOLFOX-6 und einen Therapie-Arm ⁹⁰Y-RE und FOLFOX-6 [67]. Diese Studie ist nach Einschluss von 530 Patienten mittlerweile abgeschlossen und die Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS) sind veröffentlicht worden. Das mediane PFS konnte durch die Hinzunahme der ⁹⁰Y-RE nicht signifikant verbessert werden (10,7 vs. 10,2 Monate); allerdings wurde das PFS in der Leber von 12,6 Monate auf 20,5 Monate ($p = 0,002$) durch die Hinzunahme der ⁹⁰Y-RE verlängert. Gleichzeitig konnte ein verbessertes Ansprechen (68,8 % vs. 78,7 %) im Therapie-Arm mit der ⁹⁰Y-RE bildgebend festgestellt werden, und die Resektionsrate (13,7 % vs. 14,2 %) war in diesem Arm höher. Die Summe der schwerwiegenden Nebenwirkungen war gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Das primäre Ziel der Studie (PFS) konnte nicht verbessert werden. Auf dem diesjährigen ASCO wurden die Überlebensdaten der FOXFIRE-, SIRFLOX- und FOXFIRE-Global-Studien vorgestellt [60]. Hier konnte bei insgesamt 1075 Patienten im Vergleich FOLFOX-6-Chemotherapie mit oder

ohne zusätzlicher ⁹⁰Y-RE kein Überlebensvorteil für die zusätzliche ⁹⁰Y-RE-Therapie in der Erstliniensituation demonstriert werden (HR 1,04, $p = 0,609$). Auch bezüglich des PFS gab es keine signifikanten Unterschiede. Die objektive Responderate und das bessere Leber-PFS sprachen für die zusätzliche ⁹⁰Y-RE, Grad-3–5-Nebenwirkungen waren allerdings bei dieser Kombination auch häufiger (74 % vs. 66,5 %). Eine Auflistung von ausgewählten Studien zur ⁹⁰Y-RE bei CRCLM befindet sich in

■ Tab. 3.

Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind eine heterogene Gruppe von langsam wachsenden und teilweise hormonaktiven gut- und bösartigen Tumoren. NET entstehen aus dem Neuroektoderm (Neuralleiste) und gleichen immunhistochemisch endokrinen Drüsenzellen. Ihren Ursprung haben 75 % der NET im gastroenteropankreatischen System (v. a. Dünndarm, Appendix, Pankreas), sog. gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET), sodass der erste Metastasierungsort häufig die Leber ist [43]. In Abhängigkeit von den

produzierten Hormonen und Botenstoffen (Gastrin, Serotonin, vasoaktives intestinales Peptid [VIP], Insulin, Glucagon etc.) können bei funktionell aktiven NET unterschiedliche klinische Syndrome auftreten. Da viele dieser Hormone bei GEP-NET in der Leber inaktiviert werden, treten bei solchen Tumoren diese hormonellen Syndrome meist erst bei einer Lebermetastasierung der NET auf, wenn die Hormonausschüttung der Lebermetastasen direkt in eine Lebervene erfolgt. Am bekanntesten ist das durch Serotoninausschüttung ausgelöste Karzinoidsyndrom mit Bauchkrämpfen, Durchfällen, Flushs und Herzschäden.

Lebermetastasen eines neuroendokrinen Karzinoms (NETLM), die für eine Resektion geeignet sind, profitieren von einer chirurgischen Resektion der Lebermetastasen, sodass transarterielle Therapien nur bei irresektablen Lebermetastasen indiziert ist [11, 37, 42].

Da nur wenige NETLM für eine chirurgische Therapie geeignet sind und da sie in der Regel stark arteriell hypervaskularisiert sind, haben lokale, transarterielle Therapien wie die TAE, die TACE oder die ⁹⁰Y-RE bei einer auf die Leber beschränkten, nichtresektablen Metastasierung oder leberdominanten Erkrankung

Tab. 4 Publizierte Studienergebnisse zur Radioembolisation bei Lebermetastasen eines neuroendokrinen Karzinoms

Autoren, Jahr	⁹⁰ Y-Mikrosphäre	Patienten (n)	Nichthormon-aktiv/ hormonaktiv	Mittleres Überleben (Monate)	Response; CR/PR/SD/PD (%)	Symptombesserung (%)
Kennedy et al. 2008 [28]	Resin	148	27/121	70	3/61/23/5	55
Murphy et al. 2008 [39]	Resin	8	6/2	14	0/12/50/38	k. A.
Rhee et al. 2008 [47]	Resin oder Glas	42 alle	k. A.	–	–	k. A.
		20 Resin		28	0/50/44/6	
		22 Glas		22	0/54/38/8	
Sato et al. 2008 [53] ^a	Glas	19	k. A.	25	k. A.	k. A.
Kalinowski et al. 2009 [25]	Resin	9	3/6	25	11/56/33/0	k. A.
Saxena et al. 2010 [56]	Resin ± 5-FU	48	k. A.	35	17/40/23/23	k. A.
Paprottka et al. 2011 [44]	Resin	42	4/38	k. A.	0/22/75/3	94,7 %
Memon et al. 2011 [38]	Glas	40	15/25	34,4	1/52/27/4	84 %
Lacin et al. 2011 [31]	Resin	13	k. A.	18	k. A.	k. A.
Rajekar et al. 2011 [46]	Resin	14	4/10	25	k. A.	100
Whitney et al. 2011 [69] ^a	3 Glas, 12 Resin	15	k. A.	28	13/33/13/40	k. A.
Shaheen et al. 2012 [59]	Glas	25	k. A.	35,3	k. A.	k. A.
Cao et al. 2010 [10]	Resin ± 5-FU	58	k. A.	36	12/27/27/33	k. A.
King et al. 2008 [29]	Resin + 5-FU	44	11/33	29,4	18/33/15/33	55
Aslan et al. 2011 [4]	Resin	10	k. A.	k. A.	30/50/10/10	k. A.
Peker et al. 2015 [45]	Resin	30	k. A.	39	3/43/37/17	k. A.
Fan et al. 2016 [16]	Glas	38	k. A.	29	9/17/60/14	k. A.
Jia et al. 2017 [24]	Glas	36	20/16	41	0/53/36/11	93,8
Barbier et al. 2016 [5]	Resin	40	k. A.	34,8	2/32/23/43	k. A.

^aSubgruppenanalyse

einen hohen Stellenwert als Therapieoption [70].

» Nur wenige NETLM sind für eine chirurgische Therapie geeignet

Zahlreiche Mono- und Multizenterstudien zur ⁹⁰Y-RE von neuroendokrinen Lebermetastasen sind publiziert (■ Tab. 4). Allen Studien gemein ist, dass es sich um retrospektive Studien ohne eine Vergleichsgruppe (Chemoembolisation, transarterielle Chemoembolisation [TACE], oder systemische Chemotherapie) handelt. Im Vergleich zu Lebermetastasen anderer Karzinome, wie z. B. des kolorektalen Karzinoms, haben Lebermetastasen eines neuroendokrinen Karzinoms eine deutliche bessere Prognose, sodass nach der ⁹⁰Y-RE mittlere Überlebensraten von 14–70 Monaten resultieren. In einem Vergleich zwischen Glas- und Resin-⁹⁰Y-Mikrosphären bei NET-Lebermetastasen konnten Rhee

et al. keinen Unterschied zwischen beiden Mikrosphären bezüglich des Ansprechens und Überlebens feststellen [47].

Bei infolge der Transmitterausschüttung der Lebermetastasen symptomatischen Patienten konnte die klinische Symptomatik durch die ⁹⁰Y-RE der Metastasen in 50–100 % der Fälle verbessert werden [24, 28, 29, 38, 44, 46].

Intrahepatisches Cholangiokarzinom

Das intrahepatische Cholangiokarzinom (ICC) ist ein lebereigener Tumor mit einer relativ niedrigen Inzidenz von 2–4 pro 100.000 Einwohner und Jahr, der von den intrahepatischen Gallengängen ausgeht. Das ICC stellt jedoch das zweithäufigste lebereigene Malignom dar. Bei einem überwiegenden Anteil der Patienten liegt bereits bei der Diagnosestellung ein lokal weit fortgeschrittenes, inoperables oder metastasiertes Stadium vor. Als Chemotherapie hat sich beim fortge-

schrrittenen inoperablen ICC inzwischen eine Kombinationstherapie von Gemcitabin mit Platin als Standard etabliert. Valle et al. haben in einer prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie Gemcitabin mit der Kombination Cisplatin/Gemcitabin (CIS-GEM) verglichen und konnten eine signifikante Verbesserung des PFS im Gemcitabin-Cisplatin-Arm (8,0 vs. 5,0 Monate; $p < 0,001$) zeigen [65].

Die ⁹⁰Y-RE hat ihren Stellenwert bei dem prädominierend hypervaskularisierten ICC im inoperablen palliativen Stadium. Die Indikationsstellung sollte interdisziplinär im Tumorboard gestellt werden. In einer prospektiven Studie konnten Saxena et al. anhand einer kleinen Kohorte zeigen, dass die ⁹⁰Y-RE bei fortgeschrittenen nichtresektablen und/oder chemotherapierefraktären ICC insbesondere im Hinblick auf fehlende Behandlungsoptionen eine relative sichere und effektive Therapie darstellt. Das mediane Überleben betrug 9,3 Monate mit einem Überleben von 56 %

nach 6 Monaten, 40 % nach einem Jahr, 27 % nach 2 Jahren und 13 % nach 3 Jahren. Nach RECIST („response criteria in solid tumors“) betrug die ORR („objective response rate“) 24 %, wobei 48 % als SD („stable disease“) nach der ersten Therapie gewertet worden sind. Patienten mit einer peripheren intrahepatischen Tumorausbreitung und einem ECOG-Stadium von 0 zeigen ein signifikant besseres Überleben [54]. Camacho et al. haben bei gleichen Einschlusskriterien das Therapieansprechen der ^{90}Y -RE bei unterschiedlichen Response-Kriterien untersucht. Das mediane OS betrug 16,3 Monate bei einem OR mit der modifizierten RECIST-Bewertung von 56,2 % nach 3 Monaten post Y90-RE (12,5 % CR; 43,7 % PR) und 31,3 % SD. Beim modifizierten RECIST werden ausschließlich die hypervaskularisierten Anteile des Tumors nach Kontrastmittelgabe ausgemessen. Es zeigt sich bei mRECIST („modified response evaluation criteria in solid tumors“) eine deutliche Unterscheidung zwischen dem Therapieansprechen und Therapieversagen (medianes OS 21,4 vs. 7,4 Monate; $p = 0,005$). Die Autoren konstatieren, dass bei der ^{90}Y -RE des ICC eine adaptierte Anwendung des mRECIST mit Bewertung der spät-venösen Kontrastmittelgabe nach 3 Monaten erfolgen sollte und somit eine gute Vorhersage des Überlebens möglich ist, wobei bei der klassischen Bewertung nach RECIST keinerlei Korrelation zum Überleben besteht. [9].

In einer retrospektiven Kohorte ($n = 33$) von Hoffmann et al. waren bei einer durchschnittlichen Nachverfolgung von 13,5 Monaten (3,1–44 Monate) 15 von 33 Patienten am Studienende noch am Leben. Der Tumormarkers CA19-9 verminderte sich um 28,3 % im Median nach 3 Monaten nach ^{90}Y -RE, TTP („time to progression“) betrug 9,8 Monate, das mediane OS erreichte 22 Monate nach ^{90}Y -RE und das mediane OS nach Diagnosestellung sogar 43,7 Monate. Bei einer Subanalyse dieser Kohorte zeigte sich ein deutlich besseres medianes OS bei Patienten mit ECOG 0 (29,4 Monate), Tumorlast ≤ 25 % (26,7 Monate), bei Patienten mit PR (35,3 Monate) und bei CA19-9-Respondern (12,5 Monate)

[22]. Die zurzeit laufende multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie SIRRCA vergleicht als Erstlinientherapie die Resin- ^{90}Y -RE, gefolgt von einer Cis-Gen-Chemotherapie, mit der alleinigen Cis-Gen-Chemotherapie als Kontrollgruppe bei nichtresektablen ICC [62]. Mit der Kenntnis, dass die ^{90}Y -RE bei einem ECOG 0 und einer geringen Tumorlast ein gutes Ansprechen und ein Überleben von über 2 Jahren erreichen kann, ist ein frühzeitiger Einsatz der ^{90}Y -RE beim ICC durchaus zu empfehlen. Zu bemerken ist, dass alle bisherigen Studien ausschließlich mit Resin- ^{90}Y -RE durchgeführt worden sind. Für die ^{90}Y -RE mit Glasmikrosphären gibt es bisher keine veröffentlichten Studiendaten für die Behandlung des ICC.

Komplikationen

Neben den allgemeinen Komplikationen der invasiven Angiographie (Blutung, Bluterguss, Aneurysma spurium, Gefäßverletzung, Gefäßdissektion, Thrombose) und der transarteriellen Embolisation (TAE) (Postembolisationssyndrom mit Fieber, Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Abgeschlagenheit) können auch spezielle durch die Einbringung eines Radionuklids ausgelöst werden. Diese für die ^{90}Y -RE speziellen Komplikationen sind die Fehlembolisation und somit Fehlbestrahlung von Nichtzielorganen und die „radioembolisation-induced liver disease“ (REILD; [35]).

Eine Fehlembolisation in Nichtzielorgane kann z. B. durch Arterien, die nahe der Leberarterien aus der A. hepatica propria bzw. communis abgehen, erfolgen.

So sind v. a. die A. gastroduodenalis und die A. gastrica dextra häufig ursächlich für eine Fehverschleppung von radiogenen Partikeln und sollten deshalb möglichst vor der ^{90}Y -RE verschlossen werden. Gelegentlich können auch aus der Leber noch Arterien zum Magen, zum Ösophagus oder zum Bauchnabel (A. falciforme) ziehen. Sollten diese sichtbar sein, müssen sie vor einer ^{90}Y -RE verschlossen werden. Zum Ausschluss einer Fehlembolisation dient die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Testembolisation vor der ^{90}Y -RE. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass durch das intraangiogra-

phische Cone-Beam-CT (CBCT) viele Verbindungen zu Nachbarorganen detektiert werden können und somit zur Vermeidung von Fehlembolisationen beiträgt [34].

Eine weitere Ursache von einer Verschleppung von Partikeln ist eine zu große Verbindung zwischen der kapillären Leberarterie und den Lebervenen auf Höhe der Lebersinusoiden. Durch diese Shunts innerhalb der Leber kann es zu einer Verschleppung der Partikel in die Lunge kommen, da diese nicht in den Leberkapillaren hängenbleiben. Diese Partikelverschleppung in die Lunge muss ebenfalls durch die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Testembolisation mit Szintigraphie quantifiziert werden. In Falle einer zu großen Partikelverschleppung in die Lunge mit pulmonalen Dosen > 30 Gy droht eine radiogene Pneumonie mit Fibrose der Lunge.

Eine seltene, aber sehr schwerwiegende Komplikation nach ^{90}Y -RE der Leber ist die REILD („radioembolization-induced liver disease“). Bei der REILD wird das gesunde Leberparenchym mit einer zu hohen Dosis bestrahlt und nachhaltig geschädigt. Nach Sangros et al. ist eine REILD definiert als Anstieg des Serum-Bilirubins über 3 mg/dl (51,3 $\mu\text{mol/l}$), neu aufgetretener Aszites (bildgebend oder klinisch) ohne Zeichen einer Tumorprogression oder einer Gallengangsobstruktion [8, 18, 51]. Typischerweise wird eine REILD 1–2 Monate nach der ^{90}Y -RE klinisch auffällig. Die Therapie einer REILD erfolgt im Wesentlichen symptomatisch (Vermeidung hepato- und nephrotoxischer Medikamente und Reduktion der exzessiven extravaskulären Flüssigkeit (Aszites, Ödeme, Pleuraerguss) durch Diuretika, Parazentese und Thorakozentese) und hat eine schlechte Prognose [8]. Bei der REILD handelt es sich um eine Form des sinusoidalen obstruktiven Syndroms (SOS) bzw. der venookklusiven Erkrankung (VOD), das auch von vielen Chemotherapien bekannt ist. Analog zu diesem gibt experimentelle Therapieansätze, z. B. mit niedermolekularem Heparin, Pentoxifyllin, Urodesoxycholsäure, Defibrotide und frühzeitiger TIPSS-Implantation (transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt) [8].

Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines REILD sind solche mit vielen Zyklen einer systemischen Chemotherapie, vorangegangener ^{90}Y -RE, externer hepatischer Bestrahlung und TACE. Darüber hinaus spielt die verabreichte Aktivität pro Lebert Volumen während der ^{90}Y -RE eine große Rolle. So ist eine Aktivität von mehr als 0,8 GBq/l Lebert Volumen mit einem erhöhten Risiko für ein REILD verbunden. Eine zeitversetzte oder sequenzielle Therapie des rechten und linken Leberlappens mit einem Intervall von 6 Wochen stellt eine sehr gute Option zur REILD-Risikoreduktion dar.

Die meisten Kliniken empfehlen den Patienten ferner eine medikamentöse Therapie zur REILD-Prophylaxe nach der ^{90}Y -RE mit beispielsweise Urodesoxycholsäure, Kortison, niedermolekularem Heparin und/oder Pentoxifyllin.

Während bei vielen transarteriellen Therapien, deren antitumorale Wirkung v. a. auf Ischämie beruht wie beispielsweise der TACE oder TAE, eine biliodigestive Anastomose ein Risikofaktor für die Entwicklung von Leberabszessen darstellt, ist nach der ^{90}Y -RE keine erhöhte Inzidenz von Leberabszessen bekannt [12, 17].

Fazit für die Praxis

- Die ^{90}Y -RE gehört zu den lokoregionären Therapiekonzepten und stellt heute bereits eine wichtige Säule in der Erst- und Zweitlinientherapie bei Cholangio- und hepatozellulären Karzinomen dar.
- Bei Lebermetastasen kommt die ^{90}Y -RE meist zum Einsatz, wenn die Metastasierung unter Chemotherapie progredient ist und sich auf die Leber beschränkt („liver only“) oder dominant („liver dominant“) ist. Diese Therapieindikation wird vereinzelt auch als *Salvage-Situation* oder *chemorefraktäre Situation* bezeichnet.
- Es können mit der Radioembolisation auch weit fortgeschrittene Leberkrebserkrankungen behandelt werden. Auch bei einem Tumorbefall von bis zur Hälfte der Leber ist bei noch ausreichender Leberfunktion die ^{90}Y -RE eine realistische Therapie-

option bei einem relativ niedrigen Komplikationsrisiko. Wegen des hohen logistischen Aufwands sollte die Indikationsstellung und genaue therapeutische Vorgehensweise für alle Patienten unabhängig von der zugrunde liegenden Tumorentität in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. U. Teichgräber
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland
ulf.teichgraeber@med.uni-jena.de

Univ.-Prof. Dr. med. B. Gebauer
Klinik für Radiologie, Campus Virchow-Klinikum Charité
Universitätsmedizin Berlin
Berlin, Deutschland

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Teichgräber: Vortragshonorare von BTG und B. Gebauer: Vortragshonorare von SIRTEX.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. (Nccn) NCCN (2016) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary guidelines. V.1.2016
2. Abbott AM, Kim R, Hoffe SE et al (2015) Outcomes of therasphere radioembolization for colorectal metastases. Clin Colorectal Cancer 14:146–153
3. Abdelfattah MR, Al-Sebayel M, Broering D et al (2015) Radioembolization using yttrium-90 microspheres as bridging and downstaging treatment for unresectable hepatocellular carcinoma before liver transplantation: initial single-center experience. Transplant Proc 47:408–411

4. Arslan N, Emi M, Alagoz E et al (2011) Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for hepatic neuroendocrine metastases: initial experience at a single center. Vojnosanitetski pregled. Mil Med Pharm Rev 68:341–348
5. Barbier CE, Garske-Roman U, Sandstrom M et al (2016) Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 43:1425–1431
6. Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Freesmeyer M et al (2016) Selektive interne Radioembolisation beim nichtresektablen hepatozellulären Karzinom. Chirurg 87:956–963
7. Bester L, Meteling B, Pocock N et al (2012) Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol 23:96–105
8. Braat MN, Van Erpecum KJ, Zonnenberg BA et al (2017) Radioembolization-induced liver disease: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol 29:144–152
9. Camacho JC, Kokabi N, Xing M et al (2014) Modified response evaluation criteria in solid tumors and European Association for The Study of the Liver criteria using delayed-phase imaging at an early time point predict survival in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma following yttrium-90 radioembolization. J Vasc Interv Radiol 25:256–265
10. Cao CQ, Yan TD, Bester L et al (2010) Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. Br J Surg 97:537–543
11. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT et al (2000) Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? J Am Coll Surg 190:432–445
12. Cholpranee A, Van Houten D, Deitrick G et al (2015) Risk of liver abscess formation in patients with prior biliary intervention following yttrium-90 radioembolization. Cardiovasc Interv Radiol 38:397–400
13. Chow PKH, Gandhi M (2017) Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma: The SIRTveNIB study. J Clin Oncol 35(Suppl):Abs.4002
14. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP et al (2010) Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer 103:324–331
15. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB et al (2014) FOXFIRE protocol: an open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-dominant metastatic colorectal cancer. BMC Cancer 14:497
16. Fan KY, Wild AT, Halappa VG et al (2016) Neuroendocrine tumor liver metastases treated with yttrium-90 radioembolization. Contemp Clin Trials 50:143–149
17. Geisel D, Powerski MJ, Schnapauff D et al (2014) No infectious hepatic complications following radioembolization with ^{90}Y microspheres in patients with biliodigestive anastomosis. Anticancer Res 34:4315–4321
18. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M et al (2013) Prognostic factors and prevention

- of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 57:1078–1087
19. Golfieri R, Mosconi C, Giampalma E et al (2015) Selective transarterial radioembolization of unresectable liver-dominant colorectal cancer refractory to chemotherapy. *Radiol Med* 120:767–776
 20. Gray B, Van Hazel G, Hope M et al (2001) Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 12:1711–1720
 21. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T et al (2016) 90Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study. *J Nucl Med* 57:665–671
 22. Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A et al (2012) Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:105–116
 23. Jelic S, Group EGW (2009) Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20(Suppl 4):41–45
 24. Jia Z, Paz-Fumagalli R, Frey G et al (2017) Single-institution Experience of Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres for Unresectable Metastatic Neuroendocrine Liver Tumors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 29. [Epub ahead of print]
 25. Kalinowski M, Dressler M, Konig A et al (2009) Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion* 79:137–142
 26. Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ et al (2015) Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol* 6:134–142
 27. Kennedy AS, Ball DS, Cohen SJ et al (2016) Safety and efficacy of radioembolization in elderly (≥ 70 years) and younger patients with unresectable liver-dominant colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 15:141–151.e6
 28. Kennedy AS, Dezarn WA, Mcneill P et al (2008) Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 31:271–279
 29. King J, Quinn R, Glenn DM et al (2008) Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 113:921–929
 30. Kosmider S, Tan TT, Yip D et al (2011) Radioembolization in combination with systemic chemotherapy as first-line therapy for liver metastases from colorectal cancer. *J Vasc Interv Radiol* 22(6):780–786
 31. Lacin S, Oz I, Ozkan E et al (2011) Intra-arterial treatment with 90yttrium microspheres in treatment-refractory and unresectable liver metastases of neuroendocrine tumors and the use of 111 In-octreotide scintigraphy in the evaluation of treatment response. *Cancer Biother Radiopharm* 26:631–637
 32. Lau WY, Ho S, Leung TW et al (1998) Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:583–592
 33. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF et al (2014) Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1861–1869
 34. Louie JD, Kothary N, Kuo WT et al (2009) Incorporating cone-beam CT into the treatment planning for yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 20:606–613
 35. Mahnen AH, Spreafico C, Maleux G et al (2013) Standards of practice in transarterial radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:613–622
 36. Maleux G, Deroose C, Laenen A et al (2016) Yttrium-90 radioembolization for the treatment of chemorefractory colorectal liver metastases: Technical results, clinical outcome and factors potentially influencing survival. *Acta Oncol* 55:486–495
 37. Mayo SC, De Jong MC, Bloomston M et al (2011) Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 18:3657–3665
 38. Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al (2011) Radioembolization for neuroendocrine liver metastases: safety, imaging, and long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(3):887–894
 39. Murthy R, Kamat P, Nunez R et al (2008) Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 19:145–151
 40. Murthy R, Xiong H, Nunez R et al (2005) Yttrium 90 resin microspheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases after failure of multiple chemotherapy regimens: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 16:937–945
 41. Neumann UP, Neuhaus P, Seehofer D (2010) Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. *Dtsch Arztebl Int* 107:335–342
 42. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J et al (2006) Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 13:572–581
 43. Pape U-F, Böhmig M, Tiling N et al (2000) Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht. *Onkologie* 6:624–633
 44. Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A et al (2011) Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(2):334–342
 45. Peker A, Cicek O, Soydal C et al (2015) Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres for neuroendocrine tumor liver metastases. *Diagn Interv Radiol* 21:54–59
 46. Rajekar H, Bogammana K, Stubbs RS (2011) Selective internal radiation therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumour liver metastases: a new and effective modality for treatment. *Int J Hepatol* 2011:404916
 47. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM et al (2008) 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 247:1029–1035
 48. Ricke J, Bulla K, Kolligs F et al (2015) Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int* 35:620–626
 49. Salem R, Gordon AC, Mouli S et al (2016) Y90 Radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 151:1155–1163.e2
 50. Sangro B, Carpanese L, Cianni R et al (2011) Survival after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 54(3):868–878
 51. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J et al (2008) Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 112:1538–1546
 52. Vilgrain V, Abdel-Rehim M, Sibert A, Ronot M, Lebtahi R, Castéra L, Chatellier G; SARAH Trial Group (2014) Radioembolisation with yttrium-90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* Dec. 3;15:474. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02807181](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02807181)
 53. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al (2008) Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres – safety, efficacy, and survival. *Radiology* 247:507–515
 54. Saxena A, Bester L, Chua TC et al (2010) Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 17:484–491
 55. Saxena A, Bester L, Shan L et al (2014) A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 140:537–547
 56. Saxena A, Chua TC, Bester L et al (2010) Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 251:910–916
 57. Saxena A, Meteling B, Kapoor J et al (2015) Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol* 22:794–802
 58. Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF et al (2010) Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 12:313–320
 59. Shaheen M, Hassanain M, Aljiffry M et al (2012) Predictors of response to radio-embolization (TheraSphere(R)) treatment of neuroendocrine liver metastasis. *HPB (Oxford)* 14:60–66
 60. Sharma RA (2017) Overall survival analysis of the FOXFIRE prospective randomized studies of first-line selective internal radiotherapy (SIRT) in patients with liver metastasis from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 35
 61. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B et al (2007) Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:1099–1106
 62. Sirca SIRT Followed by CIS-GEM Chemotherapy Versus CIS-GEM Chemotherapy Alone as 1st Line Treatment of Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (SIRCCA). In: [ClinicalTrials.gov Studienregister](https://clinicaltrials.gov/studies/register), Identifier: NCT02807181

63. Ricke J1, Bulla K, Kolligs F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro B, Schott E, Schütte K, Verslype C, Walecki J, Malfertheiner P; SORAMIC study group (2015) Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. Liver Int. 35(2):620–626
64. Stop-HCC Efficacy Evaluation of TheraSphere in Patients With Inoperable Liver Cancer (STOP-HCC). In: ClinicalTrials.gov studienregister, Identifier: NCT01556490
65. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al (2010) Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362:1273–1281
66. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 27:1386–1422
67. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK et al (2016) SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 34:1723–1731
68. Vilgrain V, Bouattour M, Sibert A et al (2017) SARAH: a randomised controlled trial comparing efficacy and safety of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 microspheres) and sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (Abstract GS-012). J Hepatol 66:2
69. Whitney R, Valek V, Fages JF et al (2011) Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. Oncologist 16:594–601
70. Yang TX, Chua TC, Morris DL (2012) Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases – a systematic review. Surg Oncol 21:299–308

In Der Onkologie bereits erschienen

- 01/17 **Lokalthherapie solitärer intrapulmonaler maligner Rundherde**
J. Op den Winkel, F. Eichhorn, S. Rieken, H. Dienemann
Zertifiziert bis 19.01.2018
- 02/17 **Zystische Pankreastumoren**
H. Nieß, J. Mayerle, M. D'Anastasi, J. Werner
Zertifiziert bis 09.02.2018
- 03/17 **Systemische Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms**
A. Lorch
Zertifiziert bis 02.03.2018
- 04/17 **Fahreignung bei onkologischen Patienten**
N. Höffken, T. Hero, O. Höffken
Zertifiziert bis 03.04.2018
- 05/17 **Früherkennung bei Brustkrebs**
M.R. Noftz, J. Hübner, A. Katalinic
Zertifiziert bis 03.05.2018

- 06/17 **Das kutane Plattenepithelkarzinom**
U. Leiter, R. Gutzmer, M. Alter et al.
Zertifiziert bis 01.06.2018
- 07/17 **Immuncheckpointinhibitoren**
S. Scheich, M. Sebastian
Zertifiziert bis 06.07.2018
- 08/17 **Aktinische Keratosen**
T. Hommel, R.-M. Szeimies
Zertifiziert bis 03.08.2018

Für Der Onkologie in Vorbereitung

- 09/17 **Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms**
P. Thuss-Patience, M. Biebl, C. Stromberger
- 10/17 **Präkanzerosen von Ösophagus, Magen und Kolon**
L. Fauth, T. Boettler, M. Werner
- 11/17 **Fertilitätserhalt bei onkologischen Patientinnen**
K. von Horn, M. Depenbusch, A. Schultze-Mosgau, K. Neumann, G. Griesinger

CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort. Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakte und weitere Informationen

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777, E-Mail: kundenservice@springermedizin.de