

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

## **Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren**

Stand: 12/2014 – AWMF-Registernummer: 031-048

### **Autoren\***

S. P. Müller<sup>1</sup>, S. Ezziddin<sup>2</sup>, G. Antoch<sup>3</sup>, T. Lauenstein<sup>4</sup>, H. Amthauer<sup>5</sup>, A. R. Haug<sup>6</sup>, A. Bockisch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen; <sup>2</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes; <sup>3</sup>Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; <sup>4</sup>Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen; <sup>5</sup>Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg; <sup>6</sup>Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Wien

### **Weitere Beteiligte**

European Association of Nuclear Medicine (EANM)

### **Herausgeber**

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin  
Nikolaistraße 29  
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: [office@nuklearmedizin.de](mailto:office@nuklearmedizin.de)

## Schlüsselwörter

Radioembolisation, SIRT, TARE, primäre Lebertumoren, Lebermetastasen, Yttrium-90

## Zusammenfassung

Die Leitlinie soll medizinisches Fachpersonal und onkologisch tätige Ärzte bei der Auswahl geeigneter Patienten, der Planung, Vorbereitung und Durchführung einer SIRT zur Behandlung primärer und sekundärer maligner Lebertumoren unterstützen. Schwerpunkte sind personelle, technische und organisatorische Anforderungen an das Therapiezentrum einschließlich Strahlenschutz, d. h. insbesondere die Notwendigkeit einer interdisziplinären Patientenselektion in Tumorboards und die Anforderungen an das Team, das die Therapie durchführt und einen Medizinphysikexperten einbeziehen muss. Die Zielsetzung der Therapie, die erforderlichen Daten und Voruntersuchungen für die Indikationsstellung und Therapieplanung und ihre Implikationen für die Vermeidung von Komplikationen werden dargestellt, ebenso Anforderungen an die Aufklärung des Patienten. Die Nachsorge wird beschrieben und auf die Notwendigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit auch mit heimatnahen behandelnden Ärzten hingewiesen.



## I. Zielsetzung

Mit der CE-Kennzeichnung kommerziell verfügbarer mit Yttrium-90 dotierter Mikrosphärenpräparate für die „Selektive Intraarterielle Radiotherapie“ (SIRT) hat dieses interdisziplinäre Therapieverfahren in den letzten Jahren an Bedeutung und Verbreitung zugenommen.

Ziel dieser Leitlinie ist es, beteiligtes medizinisches Fachpersonal und onkologisch tätige Ärzte bei der Auswahl geeigneter Patienten, der Planung, Vorbereitung und Durchführung einer SIRT zu unterstützen.

## II. Grundlagen und Definitionen

### A. Definitionen

SIRT	Selektive intraarterielle Radiotherapie, auch transarterielle Radioembolisation genannt
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography, d. h. Tomographie mit Gammastrahlern
SPECT/CT	multimodale Bildgebung zur Fusion von SPECT-Aufnahmen mit computertomographischen (CT) Bildern
PET	Positronen Emission Tomography, d. h. Tomographie der Annihilationsstrahlung Positronen emittierender Isotope
PET/CT	multimodale Bildgebung zur Fusion von PET-Aufnahmen mit CT Bildern
Nuklearmediziner	Arzt für Nuklearmedizin mit Sach- und Fachkunde nach StrlSchV und eingehender Erfahrung (Sach- und Fachkunde) in der Therapie mit $\beta$ -Strahlern
Radiologe	Arzt für Radiologie mit Sach- und Fachkunde nach RöV und besonderer Expertise in interventioneller Radiologie
Medizinphysik-Experte	Speziell ausgebildeter Medizinphysiker mit Sach- und Fachkunde nach StrlSchV und eingehender Erfahrung (Sach- und Fachkunde) in der Therapie mit offenen Radionukliden

### B. Hintergrund

#### 1. Y-90-Mikrosphären

Zwei kommerzielle Therapiepräparate mit unterschiedlichen Mikrosphären (SIR-Spheres® und Therasphere®) sind als Medizinprodukte zur Behandlung primärer oder sekundärer maligner Lebertumoren mit CE-Kennzeichen nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) zugelassen. Es handelt sich um Kunstharz- bzw. Glasmikrosphären, die mit Yttrium-90 beladen sind.

#### 2. Selektive Intraarterielle Radiotherapie

Die Selektive Intraarterielle Radiotherapie (SIRT), die im Schrifttum auch als Transarterielle Radioembolisation (TARE), oder nur Radioembolisation, bezeichnet wird, ist eine Radionuklidtherapie mit Yttrium-90 beladenen körperverträglichen inerten Mikrosphären, die im Rahmen einer angiographischen Intervention in eine Leberarterie appliziert werden. Sie verteilen sich im Stromgebiet des Gefäßes proportional zum Blutfluss der abhängigen Gewebe und verbleiben permanent im Körper. Da Lebermalignome oft eine gegenüber der Leber gesteigerte arterielle Perfusion und atypische Tumorgefäße aufweisen, resultiert dort eine höhere Konzentration an Mikrosphären, und damit eine höhere Dosis als in der Leber. Diese Hyperperfusion kann jedoch insbesondere bei Metastasen kolorektaler Karzinome oft nicht mittels Angiographie oder durch die Tc-99m-MAA Szintigraphie dokumentiert werden. Auf Grund dieses Therapieprinzips ist es nicht erforderlich, die Mikrosphären superselektiv in die afferente Tumorarterie zu injizieren. Der Abfluss in

gastrointestinale Kollateralen mit Ursprung im Gefäßbett der Leber muss jedoch unbedingt vermieden werden, um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden. Die Therapieplanung umfasst daher nicht allein eine Dosimetrie, also die Berechnung der Therapieaktivität zur Erzielung angestrebter Tumor- und Organdosen anhand vorgegebener Planungsparameter, sondern darüber hinaus in Abhängigkeit von der vaskulären Anatomie und der intrahepatischen Tumorverteilung auch den interventionellen protektiven Verschluss gastrointestinaler Kollateralen, die Auswahl des Gefäßes, in das die Applikation erfolgen soll und den Ort der Applikation innerhalb dieses Gefäßes.

Mit der SIRT als alleiniger Therapie lässt sich eine lokale Kontrolle intrahepatischer Tumormanifestationen erreichen, sie ist jedoch keine kurative Therapie. Ein adjuvanter Einsatz der SIRT kann aber auch im Rahmen kurativer Konzepte wie z. B. zum „Downstaging“ zur Leberteilektomie oder als Bridging-Maßnahme vor einer Lebertransplantation erfolgen.

### 3. Yttrium-90

Yttrium-90 mit einer Halbwertszeit von 2,6684 Tagen zerfällt überwiegend durch  $\beta$ -Zerfall zu Zirkonium-90. Die maximale und mittlere  $\beta$ -Energie beträgt 2,279 MeV und 0,9267 MeV. Die Reichweite der  $\beta$ -Strahlung im Gewebe beträgt maximal 11 mm und im Mittel 2,5 mm, in Luft maximal 9 m. Von praktischer Bedeutung ist ferner ein sehr geringer Anteil durch innere Konversion emittierter Positronen  $(31,86 \pm 0,47) \times 10^{-6}$ , der für Kalibrierungsmessungen und für die posttherapeutische Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) genutzt werden kann.

Der vollständige radioaktive Zerfall aller Atome von 1 GBq Y-90 setzt unter den o.g. Annahmen eine Energie von 49,38 Joule frei. Verbleibt Y-90 permanent homogen verteilt in einem im Vergleich zur Reichweite der Strahlung großen Gewebesvolumen der Masse,  $m$ , so kann an Hand der Ausgangsaktivität,  $A$ , die resultierende Energiedosis,  $D$ , im Gewebe berechnet werden.

$$D[\text{Gy}] = 49,38 \left[ \frac{\text{Gy} \times \text{kg}}{\text{GBq}} \right] \times \frac{A[\text{GBq}]}{m[\text{kg}]}$$

### III. Indikationen

Die prinzipielle Intention der SIRT besteht in der

- lokalen intrahepatischen Tumorkontrolle mit dem Ziel einer Symptomkontrolle und Verlängerung der Überlebenszeit
- Downstaging von Lebertumoren zur Ermöglichung einer Resektion oder beim hepatozellulären Karzinom einer Lebertransplantation
- Bridging beim hepatozellulären Karzinom bis zum erhofften Zeitpunkt einer Lebertransplantation
- Induktion der Hypertrophie im kontralateralen Leberlappen zur Vorbereitung einer Resektion
- Radio-Segmentektomie bei isoliertem Tumorbefall (Segment oder Leberlappen)

Die SIRT als palliatives Therapiekonzept ist nur eines mehrerer Behandlungsverfahren für Patienten mit malignen Lebertumoren, die gültigen Therapieleitlinien entsprechend eingesetzt werden. Die Indikationsstellung zur SIRT sollte daher in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen, das der Breite des therapeutischen Spektrums Rechnung trägt.

Die besten Daten zur Wirksamkeit liegen beim hepatozellulären und cholangiozellulären Karzinom und bei Metastasen kolorektaler Karzinome, des Mammakarzinoms sowie neuroendokriner Tumoren vor.

Die intrahepatischen Tumormanifestationen sollten prognostisch führend und eine Lebenserwartung von mehr als drei Monaten anzunehmen sein. Der Allgemeinzustand des Patienten sollte Mindestanforderungen genügen und einem ECOG Score 0-2 entsprechen.

Bei der SIRT wird nicht tumorbefallenes Lebergewebe direkt durch aufgenommene Mikrosphären und indirekt im Grenzflächenbereich zwischen Tumor und Leber mit bestrahlt. Daher muss eine ausreichende funktionelle Reserve vorhanden sein, um Verluste funktioneller Einheiten in der Leber zu kompensieren und nach der Therapie eine adäquate Leberfunktion zu gewährleisten. Bei Patienten mit höhergradigen Leberfunktionsstörungen und/oder sehr hoher Tumorlast, insbesondere bei disseminierten Tumoren mit nur schmalen Brücken normalen Gewebes zwischen den Tumoren, besteht ein gesteigertes Risiko für ein therapieinduziertes Leberversagen.

#### IV. Kontraindikationen

Bei der Therapieentscheidung müssen grundsätzlich neben den Risiken durch die Therapie und den Kontraindikationen auch die Risiken durch Unterlassung der Therapie abgewogen werden. Da die SIRT eine palliative Therapieform darstellt, kommt dabei der Lebensqualität besondere Bedeutung zu. Aus derartigen Abwägungen resultierende individuelle Therapiekonzepte müssen nachvollziehbar begründet und dokumentiert und der Patient ggf. über eine individuell veränderte Risikokonstellation aufgeklärt werden.

##### A. Absolute Kontraindikationen

- Nicht korrigierbare Shunts zum Gastrointestinaltrakt
- Kontraindikationen gegen eine Angiographie bzw. gegen eine selektive Katheterisierung viszeraler Gefäße
- Nicht rekompensierbare Leberfunktionsstörung ab Child-Pugh C
- ECOG Status > 2

##### B. Relative Kontraindikationen

- Erwartete Lungengesamtdosis > 30 Gy
- Irreversible hepatozellulär-bedingte Bilirubinerhöhung > 2 mg/dl
- Prognostisch führende extrahepatische Tumormanifestationen, die einer systemischen Therapie bedürfen
- Nach Herstellerempfehlungen für SIR-Spheres: Vorbehandlung mit Capecitabin (Xeloda®) in den letzten zwei Monaten vor SIRT oder jede Therapie mit Capecitabin nach erfolgter SIRT

##### C. Therapie mit erhöhtem Risiko:

- In Anbetracht der geringen Inzidenz pulmonaler Toxizität selbst bei erheblichen Überschreitungen der o.g. Toleranz von 30 Gy können diese Grenzwerte für die Lunge im Einzelfall nach ausführlicher Aufklärung des Patienten überschritten werden
- Tumorlast von > 70% des gesamten Lebervolumens (visuelle Beurteilung anhand von Schnittbildern bzw. Angiographie) oder von >50% bei erniedrigtem Albumin (<3 mg/dL)
- Vorausgegangene ausgedehnte Strahlentherapie der Leber bzw. auch der Lunge bei ausgeprägtem Lungenschunt müssen bei der Planung berücksichtigt werden
- Beeinträchtigung der Ampulla Vateri, z. B. durch Stents oder Operationen, ggf. sollte eine antibiotische Abdeckung in Betracht gezogen werden (Risiko ascendierender Gallenwegsinfekte bzw. Leberabszesse)
- Ausgedehnte disseminierte Tumore mit nur schmalen Brücken normalen Lebergewebes zwischen den Tumormanifestationen

In Einzelfall kann unter Abwägung der Möglichkeiten und Limitationen der Therapie eine Indikation zur SIRT trotz Kontraindikationen gegeben sein.

Die SIRT kann mit anderen lokal ablativen Verfahren und systemischen Therapien kombiniert werden.

## V. Vorgehen

### A. Anforderungen an die Therapieeinrichtung und personelle Voraussetzungen

Die Applikation des Therapeutikums erfolgt grundsätzlich im Angiographieraum und damit in aller Regel außerhalb des ständigen Kontrollbereichs nach der StrlSchV. Für die Therapie muss in diesem Fall ein temporärer Kontrollbereich eingerichtet werden. Alle beteiligten Mitarbeiter und der Angiographieraum müssen auf Kontamination überprüft werden und anschließend der Kontrollbereich aufgehoben werden. Die geforderten Maßnahmen für den organisatorischen Strahlenschutz werden in der Umgangsgenehmigung durch die Aufsichtsbehörden konkretisiert; davon ausgehend muss eine Arbeitsanweisung nach § 34 StrlSchV angefertigt werden.

Die SIRT erfordert wegen der hohen Therapieaktivitäten, der Art des Strahlers und der Form der Applikation eine besondere Sorgfalt.

Die Durchführung der Therapie ist nur speziell qualifiziertem Personal nach ausgiebiger Schulung (praktisches Training) erlaubt. Dabei ist der unterschiedlichen Strahlenschutzkultur beim Umgang mit offenen Radionukliden nach StrlSchV und Röntgenstrahlen nach RöV Rechnung zu tragen. Grundsätzlich muss Schutzkleidung sowohl zum Schutz vor Kontamination als auch gegen Röntgenstrahlen getragen werden.

Neben dem strahlenbiologischen und dem Strahlenschutzwissen ist eine profunde Kenntnis der Physiologie und Pathophysiologie erforderlich.

Die Anwendung im Rahmen einer angiographischen Intervention erfordert die Fachkunde nach StrlSchV und RöV sowie eingehende Erfahrungen (Sach- und Fachkunde) in der Therapie mit  $\beta$ -Strahlern. Die SIRT erfolgt daher typischer Weise in enger Kooperation gemeinsam durch Nuklearmediziner und Radiologen und erfordert die Anwesenheit eines Medizinphysikexperten..

Eine Umgangsgenehmigung für Y-90 sowie die apparative Ausstattung zur Dosisüberwachung des Personals sowie zum Nachweis von Kontaminationen durch  $\beta$ -Strahler müssen zur Verfügung stehen.

### B. Erfordernisse und Vorgehen vor der Therapiedurchführung

#### 1. Leberfunktion

Eine ausreichende funktionelle Reserve der Leber muss durch Laboruntersuchungen der synthetischen (Albumin, Quick, INR) und exkretorischen Leberfunktion (Bilirubin) sichergestellt werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose sind dabei auch indirekte Zeichen wie Ascites und Encephalopathie zu berücksichtigen (Child-Pugh Score), siehe hierzu auch relative Kontraindikationen und Risikofaktoren.

#### 2. Intra- und extrahepatische Tumorausbreitung

Zur Planung der SIRT muss die intrahepatische Tumorausbreitung bekannt sein. Dazu stellt bei lebereigenen Tumoren die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ohne und mit Kontrastmittel (nativ, arteriell, venös) die Methode der Wahl dar, um Informationen über die Ausdehnung und Vaskularisierung zu gewinnen. Die Schnittbilder der Leber erlauben darüber hinaus eine Abschätzung der intrahepatischen Tumorlast und der Volumina der Leber, die für die Therapieplanung relevant sind.

Auch die Kontrastmittelsonographie kann Auskunft über die Vaskularisierung einzelner Tumoren geben, erlaubt aber gegenwärtig keine Untersuchung der Gesamtleber. Auch ist die Sonographie für die notwendige Lebervolumetrie nicht geeignet.

Extrahepatische Tumormanifestationen, die die Prognose des Patienten maßgeblich bestimmen und einer systemischen Therapie bedürfen, sprechen gegen die Indikationsstellung zur SIRT. Daher ist als Voraussetzung für die Indikationsstellung eine Ganzkörper-Ausbreitungsdiagnostik erforderlich. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit steht hier das CT mit Kontrastmittel von Thorax und Abdomen im Vordergrund, die MRT kann ebenfalls eingesetzt werden. Bei Lebermetastasen können PET oder PET/CT-Untersuchungen für die Ausbreitungsdiagnostik und später

für die Therapiekontrolle eingesetzt werden, z. B. mit FDG bei kolorektalen, cholangiozellulären oder Mamma-Karzinomen oder mit Somatostatinrezeptorliganden bei differenzierten neuroendokrinen Tumoren.

### 3. Vorbereitende Angiographie

Die vorbereitende Angiographie ist unabdingbare Voraussetzung für die SIRT. Sie dient:

- dem Nachweis anatomischer Normvarianten
- der Identifikation und ggf. der Embolisation gastrointestinaler Kollateralen
- der Festlegung der Katheterpositionen für die Therapie unter Berücksichtigung der Flussdynamik
- der intraarteriellen Gabe von Technetium-99-markierten Albuminpartikeln (99mTc-MAA oder 99mTc-HSA Mikrosphären) zur Detektion gastrointestinaler Shunts und Abschätzung der erwarteten Lungendosis

Die Angiographie der aortalen Äste des Oberbauches ist zur Vorbereitung notwendig. Hier liegt der Fokus insbesondere auf der A. mesenterica superior und dem Truncus coeliacus, gefolgt von der selektiven Darstellung aller die Leber versorgenden Gefäße. Ziel ist die Evaluation der variantenreichen Gefäßanatomie der Leber und die Identifikation akzessorischer tumorversorgender Arterien, ggf. mit extrahepatischem Ursprung.

Besonderes Augenmerk ist auf extrahepatische Kollateralen zu richten, die abdominelle Organe versorgen, da die Einschwemmung von Y-90-Mikrosphären schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen kann. Es gibt unterschiedliche Schulen bezüglich der Handhabung extrahepatischer Gefäße. Einerseits ist es oft möglich, Gefäße zu Risikoorganen mittels Coils zu verschließen, andererseits kommt es danach gelegentlich zur Ausbildung von Umgehungskreisläufen, welche die eigentliche Therapie erschweren können. Die Entscheidung für oder gegen die Embolisation gastrointestinaler Gefäße ist von vielen Faktoren abhängig und erfordert ein erfahrenes Team aus Radiologen und Nuklearmedizinern. So spielen z. B. das verwendete Produkt, die Gefäßanatomie, die Flussdynamik und die Katheterposition eine entscheidende Rolle bei der Entscheidung, ob ein Gefäß verschlossen werden muss, oder nicht. Injektorserien erlauben eine gute Kontrastierung der Gefäße und die Darstellung des venösen Abflusses, spiegeln aber nicht die Flussdynamik der Mikrosphärenapplikation wider, die langsam injiziert werden. Daher muss zusätzlich mit dem Mikrokatheter in Therapieposition eine langsame Injektion bei ruhiger Atmung erfolgen, um unter Flussbedingungen wie bei der Therapie einen antegraden Fluss und die gleichmäßige Verteilung des Kontrastmittels in distalen Verzweigungen des Gefäßbaums dokumentieren zu können.

Die Wahl einer oder mehrerer geeigneter Katheterpositionen, aus denen sich alle zu behandelnden intrahepatischen Tumormanifestationen erreichen lassen ohne abdominelle Organe zu gefährden, ist eine zentrale Aufgabe der vorbereitenden Angiographie. Zwingende Voraussetzung dafür sind besondere Expertise in endovaskulärer interventioneller Radiologie einerseits und andererseits in der Therapieplanung mit offenen Radionukliden. Daher sollten die Katheterpositionen für die Therapie in Absprache zwischen Nuklearmediziner und Radiologen festgelegt werden, um die Häufigkeit von Re-Angiographien oder Komplikationen zu minimieren.

Mit dem Mikrokatheter jeweils am Ort der geplanten Therapie werden 75 – 150 MBq Technetium-99m markierte Albuminpartikel (z. B. makroaggregiertes Albumin oder Albuminmikrosphären, im Folgenden abgekürzt als Tc-99m-MAA) als Surrogat für die Therapiemikrosphären injiziert. Bei separater Injektion in mehrere Arterien sollte das Verhältnis der Aktivitäten dem Verhältnis der Gewebesvolumina der jeweils abhängigen Gefäßterritorien entsprechen.

Tc-99m-MAA wird im Körper abgebaut und es wird Tc-99m-Per technetium freigesetzt, das über die Magenschleimhaut sezerniert, dann im Gastrointestinaltrakt weiter

transportiert wird und zu Verwechslungen mit Partikeln in der Darmwand durch gastrointestinale Shunts führen kann. Vor Beginn der Angiographie sollten 600 mg Perchlorat p.o. verabreicht werden, um die gastrale Ausscheidung und Speicherung von Tc-99m-Perchnetat zu verhindern.

#### 4. Bildgebung der Technetium-99m markierten Albuminpartikel

Die Verteilung der Technetium-99m markierten Albuminpartikel erfolgt szintigraphisch mit dem Ziel,

- die hepatopulmonale Shuntfraktion zu bestimmen
- abdominelle extrahepatische Depositionen ggf. nachzuweisen
- die Erfassung aller Zielvolumina zu bestätigen
- ggf. die Hypervaskularisation der Lebertumoren zu bestätigen

Die Bestimmung der hepatopulmonalen Shuntfraktion erfolgt anhand planarer Szintigraphien von ventral und dorsal mit einem Niederenergiekollimator. Dabei müssen die Lungen und die Leber komplett erfasst werden, ohne den Patienten umzulagern. Die Berechnung der hepatopulmonalen Shuntfraktion erfolgt in Region-of-Interest-Technik (ROI)

$$Shunt_{Lunge} = \frac{ROI_{Lunge}}{ROI_{Leber} + ROI_{Lunge}}$$

Diese Berechnung ignoriert die unterschiedliche Schwächung in Lunge und Leber, die empirisch ermittelte Lungentoleranz wurde aber ebenfalls anhand nicht schwächungskorrigierter Daten bestimmt; eine Schwächungskorrektur sollte daher nicht angewandt werden oder es müssen neue schwächungskorrigierte Toleranzen entwickelt werden.

Für die Beurteilung der intrahepatischen Verteilung der Mikrosphären aber insbesondere zur Erkennung extrahepatischer Mikrosphärendepositionen und ggf. ihrer Zuordnung zu anatomischen Substraten ist die Bildgebung der Tc-99m-MAA-Verteilung mittels SPECT/CT überlegen. In der Regel genügt ein nicht diagnostisches low-dose CT zur Schwächungskorrektur und anatomischen Korrelation. Ggf. können die von der Ausbreitungsdiagnostik vorhandenen CT- oder MRT-Aufnahmen koregistriert werden.

Die Hyperperfusion der intrahepatischen Tumormanifestationen kann in der Regel durch die Tc-99m-MAA Bildgebung abgeschätzt werden; bei Metastasen kolorektaler Karzinome kann dies oft besser mit Hilfe der Flachdetektor-Rotationsangiografie direkt in der Angiografieeinheit oder, sofern nicht verfügbar, mit Hilfe einer arteriellen CT-Angiografie geschehen.

### C. Aufklärung der und Anweisungen für die Patienten

Der Patient muss über mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Behandlung zeitgerecht aufgeklärt werden. Die Therapie-Alternativen zur SIRT müssen ebenfalls im Rahmen der interdisziplinären Betreuung vorab mit dem Patienten besprochen und dokumentiert werden. Zusätzlich zu den bekannten Risiken der Angiografie, muss über die spezifischen Risiken der Radioembolisation aufgeklärt werden. Hierzu zählen

#### 1. Sehr häufige, in der Regel passagere Nebenwirkungen

- Fatigue, Krankheitsgefühl, Fieber

#### 2. Häufige, in der Regel passagere Nebenwirkungen

- Übelkeit und Erbrechen
- Postembolisationssyndrom bei hoher Partikeldichte (eher SIR-Spheres)



### 3. Nicht häufige, schwerwiegende Risiken und Komplikationen

- Abdominelle extrahepatische Deposition der Mikrosphären mit Induktion von schmerzhaften und persistierenden Ulzerationen gastrointestinal, insbesondere gastroduodenal, aber auch von Pankreatitiden und Cholezystitiden, die zu Blutungen führen können, operative Eingriffe erforderlich machen können und chronische Beschwerden nach sich ziehen können
- Strahlenbedingte Leberfunktionsminderung bis zum Leberversagen
- Gallenwegsinfekte und Leberabszesse besonders bei vorausgegangenen Manipulationen der Ampulla Vateri
- Strahlenpneumonitis durch Überschreiten der Strahlentoleranz der Lunge, die durch Tc-99m-MAA-Diagnostik und geeignete Therapieplanung weitgehend ausgeschlossen sein sollte

Bei der Entlassung gelten keine besonderen Verhaltensmaßnahmen.

Der Patient sollte dazu angehalten werden, sich beim Auftreten von Komplikationen oder Nebenwirkungen umgehend mit dem Therapiezentrum in Verbindung zu setzen.

### D. Therapieplanung

Die ersten Schritte zur Planung einer SIRT und die Applikation der Tc-99m markierten Partikel für die Szintigraphie erfolgen während der vorbereitenden Angiographie. Diese Intervention sollte daher Patienten vorbehalten bleiben, bei denen auf Grund der klinischen Informationen und der Bildgebung eine SIRT aussichtsreich erscheint.

Die endgültige Entscheidung über die Indikation zur SIRT erfolgt in einem Tumorboard, bei dem die nuklearmedizinischen und angiographischen Daten zusammen mit den Schnittbildern der Leber synoptisch bewertet werden.

Die Durchführung der Dosimetrie obliegt einem fach- und sachkundigen Arzt nach StrlSchV in Zusammenarbeit mit einem Medizinphysikexperten. Das Therapiekonzept muss nachvollziehbar dokumentiert werden

#### 1. Planung Therasphere

Grundlage der Planung einer SIRT mit Y-90-Glasmikrosphären (TheraSphere) ist die mittlere Dosis im Zielvolumen, das sowohl das Leber- als auch das Tumorgewebe umfasst und das über die injizierte Leberarterie versorgt wird. Die Volumetrie zur Therapieplanung muss daher sowohl die Schnittbildgebung als auch die Angiographie sowie die Tc-99m-MAA Verteilung berücksichtigen.

Bei Nachweis extrahepatischer Tc-99m-MAA-Depositionen in abdominalen Organen soll überprüft werden, ob verursachende Kollateralen identifiziert und ggf. umgangen bzw. verschlossen werden können. In diesem Fall soll die Angiographie wiederholt und durch erneute Tc-99m-MAA-Diagnostik die Sicherheit der Therapie nachgewiesen werden. Ist keine Korrektur des Shunts möglich, muss in aller Regel auf die Durchführung der SIRT verzichtet werden.

Bei guter Leberfunktion werden typische mittlere Zielvolumendosen mit 100 – 120 Gy empfohlen, ggf. wird eine Dosisescalation bis 150 Gy bei Patienten mit guter Leberfunktion und fehlenden Risikofaktoren als akzeptabel eingeschätzt.

Bei Risikofaktoren wie z. B. reduzierter Leberfunktion (Child-Pugh Score), erhöhtem Bilirubin, infiltrativem Tumor, hoher (disseminierter) Tumormasse oder vorbestehender gravierender toxischer Schädigung wird eine Dosisreduktion auf 80-100 Gy empfohlen. Aktive Hepatitiden sind aus der perkutanen Strahlentherapie ebenfalls als Risikofaktor bekannt und sollten ggf. berücksichtigt werden.

Bei guter Leberfunktion ohne Zirrhose, aktive Hepatitis, Vorbestrahlung etc. kann bei bilateralen Tumormanifestationen eine einzeitige Therapie der gesamten Leber erfolgen, andernfalls sollten beide Lappen im Abstand von ca. 4 Wochen sequenziell therapiert werden. Bei der Entscheidung sollte ggf. auch die Wachstumskinetik des Tumors berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung eines Lungenshunts,  $Shunt_{Lunge}$ , ergibt sich die erforderliche Therapieaktivität,  $A_{Therapie}$ , in GBq, die für eine mittlere Zielvolumendosis,  $D_{PTV}$ , in Gy in das Zielvolumen mit der Masse  $m_{PTV}$  appliziert werden muss als

$$A_{Therapie} = \frac{D_{PTV} \times m_{PTV}}{50 \times (1 - Shunt_{Lunge})}$$

Die Lungendosis,  $D_{Lunge}$ , für die Shunt-korrigierte Therapieaktivität  $A_{Therapie}$  ist

$$D_{Lunge} = 50 \times \frac{A_{Therapie} \times Shunt_{Lunge}}{m_{Lunge}} ;$$

für die Masse der Lunge,  $m_{Lunge}$ , wird ein Standardwert von 1 kg angenommen. Unter dieser Annahme ist bei Patienten ohne Vorerkrankungen der Lunge und Lungendosen unter 30 Gy auch in großen Serien keine pulmonale Toxizität beobachtet worden. Bei Patienten mit schwerwiegenden Lungenerkrankungen oder nach Lungenteilresektionen, sollte jedoch die tatsächliche Lungenmasse berücksichtigt werden (Thorax-CT).

Bei Überschreitung der Lungentoleranz muss hinterfragt werden, ob die Therapie mit einer reduzierten Therapieaktivität aussichtsreich ist, die keine gesteigerte Lungentoxizität erwarten lässt. Dies ist analog zur empfohlenen Dosisreduktion bei eingeschränkter Leberfunktion.

Die Bereitstellung der Therapieaktivität erfolgt durch radioaktiven Zerfall fixer Aktivitäten von 3 – 20 GBq die in Schritten von 0,5 GBq geliefert werden.

## 2. Planung SIR-Spheres

Die Bestimmung der Therapieaktivität für SIR-Spheres® basiert nicht auf Dosisberechnungen sondern auf der Basis der Körperoberfläche (BSA-Modell). Eine früher im Rahmen der Zulassungsstudien genutzte empirische Dosimetrie für eine einzeitige Ganzleberbehandlung auf der Basis der Tumormasse soll nach den Empfehlungen des REBOC Consensus Panels nicht mehr angewandt werden, da das BSA-Modell ein vorteilhafteres Toxizitätsprofil bei vergleichbarem Tumorsprechen und Überleben aufweist.

Die zu applizierende Aktivität in GBq berechnet sich folgendermaßen:

$$A_{Therapie} = (KOF - 0,2) + m_{Tumor} / (m_{Leber} + m_{Tumor}),$$

Die Körperoberfläche (KOF) ist:

$$KOF [m^2] = 0,20247 \times Körpergröße [m]^{0,725} \times Körpergewicht [kg]^{0,425}$$

Wird nicht das gesamte Organ sondern nur ein Teil der Leber therapiert, so soll die Therapieaktivität proportional reduziert werden. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine Reduktion der Therapieaktivität vorgeschlagen.

Bei einem Lungenshunt über 10% wird die Therapieaktivität reduziert, d. h. bei

$$10\% \leq Lungenshunt < 15\% \text{ auf } 0,8 \times A_{Therapie}$$

und bei

$$15\% \leq Lungenshunt < 20\% \text{ auf } 0,6 \times A_{Therapie} .$$

Bei einem Lungenshunt über 20%, soll nicht mehr therapiert werden. Im Rahmen neuerer Studien wird auch bei SIR-Spheres eine Lungendosis-basierte Anpassung der verschriebenen Aktivität vorgenommen.

Auch bei SIR-Spheres erscheint eine sequentiell lobäre statt einzeitiger bilobärer Therapie sinnvoll, um das Risiko des Auftretens einer REILD zu minimieren.

SIR-Spheres® werden mit einer Aktivität von 3 GBq in 5 ml zum Kalibrationszeitpunkt geliefert. Das 3 GBq Gefäß enthält in 5 ml 40 – 80 x 10<sup>6</sup> Partikel mit einer spezifischen

Aktivität von etwa 50 Bq pro Partikel zum Zeitpunkt der Kalibration. Die verordnete Therapieaktivität wird durch Aliquotierung der Mikrosphärensuspension und Kalibration beim Anwender eingestellt.

### 3. Partition Model

Eine differenziertere Dosimetrie für beide Mikrosphärenprodukte erlaubt das „Partition Model“, das die perfusionsbedingt unterschiedliche Verteilung der Mikrosphären zwischen Leber und Tumor explizit berücksichtigt. Sind die Massen von Tumor,  $m_{\text{Tumor}}$ , und Leber,  $m_{\text{Leber}}$  und das Tumor/Nichttumor-Verhältnis (TNT) bekannt, z. B. von CT oder MRT und schwächungskorrigierten Tc-99m-MAA-SPECT Untersuchungen, und die Aktivitätsverteilungen in Leber und Tumor sind jeweils homogen, ergeben sich die Dosen in Tumor und Leber als

$$D_{\text{Leber}} = 50 \cdot A_{\text{Therapie}} / (TNT \cdot m_{\text{Tumor}} + m_{\text{Leber}})$$

und

$$D_{\text{Tumor}} = TNT \cdot D_{\text{Leber}}$$

$A_{\text{Therapie}}$  ist hier die Aktivität, die in das Zielvolumen mit Masse ( $m_{\text{Tumor}} + m_{\text{Leber}}$ ) appliziert wird, ein ggf. vorhandener Lungenschunt muss separat berücksichtigt werden

Trotz der Einfachheit der Berechnungen ist das Modell angesichts der häufig schwer abgrenzbaren multifokalen intrahepatischen Tumoren mit überwiegend inhomogenem Uptake für die klinische Routine selten praktikabel. Es kommt hinzu, dass belastbare wissenschaftliche Daten über die Toleranz des Lebergewebes nicht verfügbar und die Daten zur Tumorkontrolle kontrovers sind, so dass klinisch einer Dosimetrie-gestützten Therapieplanung z. Zt. die Grundlage fehlt. Das Modell ist jedoch nützlich, um die Zusammenhänge zwischen Tumor- bzw. Leberdosis mit TNT und Tumorlast zu verdeutlichen.

## E. Vorbereitung des Patienten und Durchführung der Therapie

### 1. Herstellerempfohlene periprozedurale Maßnahmen für SIR-Spheres

- Dauermedikation mit Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Pantoprazol 40 mg/d Beginn eine Woche vor SIRT bis vier Wochen danach).
- Antiemetika (Odansetron, Granisetron) ab Behandlungstag solange erforderlich
- Sofern nicht anderweitig kontraindiziert Steroidgabe, z. B. als einmalige periinterventionelle Infusion von 20 mg Dexamethason und dann in oraler Niedrigdosis (z. B. Prednison 10 mg/d ausschleichend über einen Monat)
- ggf. bei Bedarf orales Retard-Opioid

### 2. Periprozedurale Maßnahmen für TheraSphere

- Keine generelle Prämedikation erforderlich
- Fakultativ posttherapeut. Steroide zur RILD-Prophylaxe (z. B. Prednison 10 mg/d ausschleichend über einen Monat) bei erhöhtem Risiko

Die Applikation der Y-90-Mikrosphären erfolgt im Rahmen einer zweiten Angiographie. Der Mikrokatheter muss in der gleichen Position platziert werden, wie bei der Tc-99m-MAA Diagnostik. Die korrekte Positionierung des Katheters, ein antegrader Fluss und die adäquate Verteilung von Kontrastmittel im Gefäßbaum muss von fachkundigen Ärzten (nach StrlSchV und RöV) verifiziert und bestätigt werden. Die Injektion des Therapeutikums erfolgt entsprechend den Vorgaben des Herstellers der verwendeten Mikrosphärenpräparation.

TheraSphere werden nach einmaliger Verifikation der Katheterlage ohne weitere angiographische Kontrollen langsam über das herstellerspezifische Applikationssystem mit Kochsalzlösung infundiert.

SIR-Spheres werden über ein herstellerspezifisches Applikationssystem durch langsame Injektion von destilliertem Wassers portionsweise infundiert. Zwischen den Portionen wird durch Kontrastmittelinjektionen nachgewiesen, dass das Injektat weiterhin das Zielgebiet erreicht. Sollte eine Stase oder Flussumkehr auftreten, ist die Applikation zu pausieren bzw. zu beenden.

Die Unterbringung der Patienten erfolgt nach der SIRT auf einer nuklearmedizinischen Therapiestation bzw. gemäß den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission. Die vom Patienten ausgehende Bremsstrahlung ist aufgrund der geringen Dosisleistung für das Pflegepersonal von untergeordneter Bedeutung.

Sollte in den ersten Wochen nach der SIRT eine abdominelle Operation erforderlich sein, ist die mögliche hohe Strahlenexposition der Operateure zu beachten, insbesondere beim direkten Kontakt mit der behandelten Leber. Die medizinische Notwendigkeit eines solchen Eingriffs muss daher sorgfältig gegenüber den Strahlenschutzinteressen des Operationsteams abgewogen werden. Soweit operationstechnisch möglich können mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Bauchtücher als Abschirmung herangezogen werden. Es ist dafür Sorge zu tragen, dass durch explantierte radioaktive Organe keine unzulässige Strahlenexposition z. B. bei Transportarbeitern oder Pathologen erreicht wird. Eine Anweisung zum Vorgehen bei Operationen nach SIRT ist unter Einbeziehung des Medizinphysikexperten im Voraus zu erarbeiten und die Einhaltung sicher zu stellen.

## F. Radioaktive Therapeutika

Gegenwärtig sind zwei Mikrosphärenpräparate kommerziell verfügbar und nach dem MPG zugelassen, SIR-Spheres, Kunstharzmikrosphären der Firma Sirtex Medical Limited, North Sydney, Australien und TheraSphere, Glasmikrosphären der Firma BTG International, Kanada. Die Charakteristika und Unterschiede der beiden Produkte sind nachfolgend tabellarisch dargestellt.

	Glas-Sphären (TheraSphere)	Harz-Sphären (SIR-Spheres)
<b>Eigenschaften</b>		
Durchmesser	20 – 30 µm	20 – 60 µm
Dichte	3.2 g/ml	1.6 g/ml
Aktivität pro Sphäre	ca. 2500 Bq	ca. 50 Bq
Einbettung/Bindung	Glasbestandteil	Adsorption an Oberfläche
Partikelanzahl/Aktivität	~ 4 x 10 <sup>5</sup> Partikel/GBq	~ 20 x 10 <sup>6</sup> Partikel/GBq
Lieferaktivität pro Gefäß	3 – 20 GBq in 0,5 GBq Schritten	3 GBq
Bereitstellung der Therapieaktivität	Keine Aliquotierung, Therapieaktivität durch radioaktiven Zerfall einstellen	Manuelle Aliquotierung am Therapietag
<b>Therapie</b>		
Angiograf. Flusstestung mit Kontrastmittel-Injektion	Nur unmittelbar vor Applikation	Repetitiv während der Applikation
Schmerzinduktion	Fehlend (untypisch)	Intratherapeutisch möglich
Postembolisationssyndrom	Fehlend	Kann auftreten
<b>Medikation (prä-/post-)</b>		
PPI*	Fakultativ	Prä- u. posttherapeut
Antiemetika	Nicht erforderlich	posttherapeut
Steroide	Ggf. posttherapeut.*	Prä- u. posttherapeut.*
Analgetika	Nicht erforderlich	Können erforderlich sein

\* posttherapeut. Steroide zur RILD-Prophylaxe (z. B. Prednison 10 mg/d) bei erhöhtem Risiko; PPI, Protonenpumpeninhibitoren;

## G. Aktivitätsmessung

Die gelieferte Mikrosphärenaktivität muss vor Ort überprüft werden. Die Kalibration vorhandener Aktivimeter erfolgt anhand vom Hersteller der Mikrosphären zertifizierter Standards. Die Messungen müssen mit identischer Messgeometrie wie bei der Kalibrierung erfolgen; Abweichungen von dieser Geometrie führen zu schwerwiegenden Messfehlern. Bei der Messung ist ein Medizinphysikexperte heran zu ziehen.

## H. Dokumentation

Die Indikationsstellung zur SIRT gegenüber den Therapiealternativen muss nachvollziehbar begründet werden. Dazu gehören die Dokumentation der Therapievoraussetzungen und insbesondere die Begründung von Abweichungen vom Standardvorgehen, z. B. Dosis- eskalation, Therapie bei gesteigertem Risiko, Kombination mit anderen Therapien etc..

Alle Größen, die zur Therapieplanung und zur Berechnung der verschriebenen Aktivität benötigt werden, müssen verifizierbar sein, z. B. durch schriftliche Befunde. Die Berechnungen müssen dokumentiert und durch den therapieverantwortlichen Arzt nach StrlSchV und den Medizinphysikexperten abgezeichnet werden.

Der Befundbericht muss alle relevanten Informationen zur durchgeführten Therapie und eventuell erforderlicher Therapiemaßnahmen enthalten. Erforderliche Nachsorgeuntersuchungen müssen ebenfalls dokumentiert sein. Der Befundbericht sollte darauf hinweisen, dass bei Komplikationen das Therapiezentrum benachrichtigt wird.

## I. Qualitätskontrolle

Eine Konstanzprüfung der Strahlenschutzmessgeräte sowie aller verwendeter bildgebender Systeme hat nach Maßgabe der StrlSchV und der RöV zu erfolgen.

## J. Fehlerquellen

### 1. Unerkannte gastrointestinale Shunts oder Katheterdislokation

Bei Mikrosphärendeposition in abdominalen Organen sind schlecht abheilende Ulcera im Gastrointestinaltrakt zu erwarten, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. Aus diesem Grund erfordert die Planung und Durchführung der SIRT größte Sorgfalt. Die Therapie von Ulcera besteht zunächst in der hochdosierten Gabe von Protonenpumpeninhibitoren sowie von Antiemetika und Analgetika. Eine temporäre parenterale Ernährung kann erforderlich werden. Ggf. sind operative Eingriffe notwendig, z. B. die Resektion betroffener Organe. Auch radiogene Pankreatitiden sind beschrieben. Mäßige Anreicherungen in der Gallenblase bleiben oft folgenlos, obschon gelegentlich in der Bildgebung Zeichen einer meist klinisch stummen Cholecystitis beobachtet werden, die keiner spezifischen Therapie bedürfen.

### 2. Hepatische Komplikationen

Ein Überschreitung der Toleranzdosis der Leber kann zu einem radiogenen Leberversagen führen, dass sich vom Leberversagen durch Tumorprogress oder durch fortschreitende Leberzirrhose bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom klinisch-laborchemisch oft nicht sicher unterscheiden lässt. Im Gegensatz zur perkutanen Strahlentherapie ist die Lebertoleranz für die SIRT nicht etabliert, sie hängt aber von Risikofaktoren wie z. B. aktiven Hepatitiden, aber auch vom Ausmaß einer bereits vor der SIRT bestehenden Schädigung funktioneller Einheiten in der Leber ab, z. B. durch die Tumormanifestationen, vorbestehende Erkrankungen wie Zirrhose, Resektionen oder vorausgegangene Bestrahlungen.

Formale Kriterien neben den Parametern der Leberfunktion und der aufgeführten Risikokonstellationen lassen sich z. Zt. nur eingeschränkt zur Prävention hepatischer Komplikationen heranziehen.

## K. Therapieverifikation

Durch Therapieverifikation ist sicherzustellen, dass das gesamte Zielgebiet entsprechend der Therapieplanung behandelt wurde.

Dazu kann eine Bremsstrahlungs-Messung, vorzugsweise als SPECT/CT-Untersuchung erfolgen oder eine Y-90-PET(CT) Aufnahme unter Nutzung der internen Paarbildung des Yttrium-90 Zerfalls.

Eine extrahepatische Anreicherung, z. B. in Gastrointestinalorganen oder in der Lunge kann durch diese Untersuchungen nicht zuverlässig ausgeschlossen werden; der Nachweis unerwünschter Anreicherungen sollte jedoch Anlass zu prophylaktischen Maßnahmen geben.

#### **L. Nachuntersuchung**

In den ersten Wochen nach SIRT wird eine engmaschigere Kontrolle der Leberfunktionsparameter empfohlen, um häufige aber im Allgemeinen spontan reversible Veränderungen erkennen zu können.

Einen unauffälligen Verlauf und keine intendierten ergänzenden Interventionen bzw. Folgetherapien vorausgesetzt, ist die Kontrolle des Ansprechens auf die Therapie durch bildgebende Methoden wegen der Latenz des Wirkungseintritts nach etwa 6-12 Wochen als sinnvoll anzusehen. Bei Metastasen erlauben PET-Untersuchungen ggf. eine frühere Beurteilung des Therapieansprechens.

#### **VI. Vorbehaltserklärung**

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

#### **VII. Literatur**

1. Forner A, Llovet JM, and Bruix J, Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2012. 379(9822): p. 1245-55.
2. Vogl TJ, Schmiegel W, Pox C, Pereira PL, Brambs HJ, Lux P, and Fischer S, [S3 guideline--Diagnosis and treatment of colorectal carcinoma: relevance for radiologic imaging and interventions]. *Rofo*, 2013. 185(8): p. 699-708.
3. Liu DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z, Atassi B, Barrett K, Gowland P, Oman B, Lewandowski RJ, Gates VL, Thurston KG, and Wong CY, Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *Journal of Vascular & Interventional Radiology*, 2005. 16(7): p. 911-35.
4. Radionuklidtherapie mittels selektiver intraarterieller Radiotherapie (SIRT) und intravasale Bestrahlung mit offenen Radionukliden, In: Empfehlungen der Strahlenschutzkommission. 2009.
5. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A, 3rd, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, and Coldwell D, Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2007. 68(1): p. 13-23.
6. Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA, Feng W, Gates VL, Halama J, Kennedy AS, Nag S, Sarfaraz M, Sehgal V, Selwyn R, Stabin MG, Thomadsen BR, Williams LE, and Salem R, Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Medical physics*, 2011. 38(8): p. 4824-45.

7. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Pellizzari S, Negri A, Sposito C, Morosi C, Civelli E, Lanocita R, Camerini T, Bampo C, Bhoori S, Seregini E, Marchiano A, Mazzaferro V, and Bombardieri E, Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with  $(90)\text{Y}$  microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2011. 55(2): p. 168-97.
8. Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, Gates VL, Ibrahim S, Mulcahy MF, Kulik L, Liu DM, Riaz A, Omary RA, and Kennedy AS, Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol*, 2008. 31(5): p. 431-8.

