



## CRITERI PROCEDURALI PER LA RADIOEMBOLIZZAZIONE TRANSARTERIOSA

*Norme europee adottate dal CIRSE*

Da: Standards of Practice in Transarterial Radioembolization. Mahnken AH, Spreafico C, Maleux G, Helmberger T, Jakobs TF. Cardiovasc Intervent Radiol (2013) 36:613–622

*Traduzione italiana a cura della Dott.ssa Cristina Mosconi; revisione a cura della Dott.ssa Rita Golfieri.*

### Introduzione

#### *Razionale della radioembolizzazione*

Il tumore primitivo del fegato è la seconda causa di morte per cancro nel mondo. Ci sono 750.000 nuovi casi di tumore del fegato nel mondo [1] e la malattia metastatica del fegato è la più comune causa di morte per cancro. Soltanto il 25% di pazienti con tumore epatico primitivo o secondario sono candidabili all'intervento chirurgico, con una sopravvivenza di circa il 50% a 5 anni per il cancro del colon-retto metastatico (CRC) e con una sopravvivenza mediana globale poco superiore a 20 mesi con la sola chemioterapia sistemica [2]. Così, le tecniche interventistiche sono divenute trattamento di prima linea nei tumori primitivi del fegato e sono sempre più utilizzate nelle malattie del fegato metastatico. Gli approcci basati sulle radiazioni sono interessanti perché sono noti essere citocidi in dosi sufficienti e sono indipendenti da altre tecniche di trattamento a base di energia chimica o di altra natura. Mentre un'erogazione >70 Gray (Gy) è considerata necessaria per raggiungere la necrosi di un tumore solido [3], la tolleranza del tessuto epatico sano è di circa 30 Gy [4]. Queste condizioni sono state alla base dell'idea della somministrazione di radiazioni per via transarteriosa selettiva ed hanno indotto lo sviluppo di varie terapie radianti trans-arteriose, essendo attualmente le microsfere di <sup>90</sup>Y il cardine della radioembolizzazione (RE).

#### *Storia della radioembolizzazione con <sup>90</sup>Y*

La RE con <sup>90</sup>Y è stata descritta per la prima volta nel 1963 per l'embolizzazione prostatica nei cani. Studi clinici dei primi tempi della RE descrivono il suo utilizzo nei tumori polmonari e ossei [5,6]. La prima serie di pazienti trattati con somministrazione endovenosa ha avuto scarsi risultati [7]. A partire dagli ultimi anni 70 si sono avuti risultati promettenti dalle prime serie di pazienti trattati con somministrazione trans-arteriosa non selettiva di <sup>90</sup>Y in arteria epatica propria ed è stato notato che i tumori ipervascolarizzati erano quelli che ottenevano maggiore beneficio da questa terapia [8]. A questi primi report hanno seguito vari studi con diversi aumenti della dose nell'uomo e negli animali [9], con un iniziale studio che indicava un eccellente profilo di sicurezza una volta valutati i reperti angiografici e lo shunting extraepatico prima del trattamento [10].

### Definizioni

#### *Complicanze (minori/maggiori)*

Una complicanza minore è un evento avverso correlato al trattamento che non richiede nessuna terapia o una minima terapia con o senza pernottamento in ospedale per osservazione. Una complicanza maggiore è un evento avverso correlato al trattamento che richiede ulteriore terapia, maggiori livelli di cura o una prolungata ospedalizzazione [11].

#### *Frazione di shunt polmonare (Lung Shunting Fraction: LSF)*

LSF è la frazione percentuale di shunt polmonare di microsfere radioattive dal fegato al polmone.

#### *Sindrome post-radioembolizzazione (Post-radioembolization Syndrome: PRS)*



La PRS è ogni corollario di sintomi, incluse astenia, febbre lieve, nausea e vomito, malessere e dolore addominale, che insorgono poco dopo la RE.

#### *Malattia epatica da radiazioni (Radiation-Induced Liver Disease: RILD)*

La RILD comprende principalmente un'ascite anitterica e non maligna ed un incremento del livello di fosfatasi alcalina di almeno due volte il limite superiore della norma entro 4 mesi dal trattamento.

#### *Successo Tecnico*

Il successo tecnico è la capacità di ottenere un adeguato accesso ai segmenti epatici e la capacità di eseguire il trattamento conforme al protocollo.

#### **Imaging pre-trattamento**

Prima della RE, deve essere eseguita una procedura di imaging total-body con particolare attenzione sul fegato per valutare la stadiazione locale epatica, la vascolarizzazione epatica ed il potenziale sviluppo di malattia extraepatica. Inoltre è raccomandata almeno una TC con mezzo di contrasto bifasica o una RM dinamica del fegato con mezzo di contrasto. Per i tumori con un elevato metabolismo di glucosio, come le metastasi da CRC, può essere di grande aiuto l'esecuzione di una tomografia a emissione di positroni con 18-fluorodessosiglucosio (18FDG-PET/TC). L'ecografia, inclusa quella con mezzo di contrasto, è di scarsa utilità come tecnica di baseline nelle malattie multifocali e diffuse.

#### **Indicazioni al trattamento e controindicazioni**

##### *Indicazioni*

L'appropriatezza della RE come terapia nel singolo caso deve essere valutata da un team oncologico multidisciplinare. I pazienti con malattia metastatica prevalentemente epatica non considerati resecabili dal chirurgo epatico o considerati inoperabili per via della comorbidità, sono potenziali candidati per la RE. In caso di malattia extraepatica, il "tumor burden" (coinvolgimento epatico tumorale) deve essere considerato l'elemento della malattia limitante l'aspettativa di vita. I buoni candidati hanno un'aspettativa di vita di più di 3 mesi, idealmente con un uno stadio ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\leq 2$ .

L'indicazione tipica della RE nella malattia epatica metastatica da CRC include la RE eseguita solamente dopo il fallimento della seconda linea di chemioterapia o come terapia di salvataggio, o come terapia adiuvante dopo una prima o seconda linea di chemioterapia all'interno di un trial clinico. Un'indicazione neoadiuvante prima della resezione chirurgica può anche essere considerata [12]. Inoltre la RE può essere adottata come terapia di salvataggio in altri tipi di malattia epatica metastatica. Con diversi studi in corso, le indicazioni alla RE nella malattia epatica metastatica stanno evolvendo rapidamente.

Nel carcinoma epatocellulare (HCC), la RE può essere eseguita al posto della chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) nei pazienti che rientrano nei criteri per la TACE secondo la stadiazione BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer). Poiché non ci sono trial randomizzati pubblicati che confrontino la TACE con la RE, in molti ospedali la RE è riservata per quei pazienti che non hanno risposto alla TACE e nei pazienti con trombosi venosa portale (PVT) segmentaria o del tronco principale o nei pazienti con malattia multifocale o diffusa.

##### *Controindicazioni*

Esistono solo poche controindicazioni assolute alla RE, che includono l'insufficiente riserva funzionale del fegato (le soglie comunemente utilizzate sono la bilirubina totale  $>2$  mg/dL e l'albumina  $<3$  g/dL), lo shunt polmonare severo con una dose erogata al polmone  $\geq 30$  Gy o la prevista embolizzazione non target del tratto gastro-intestinale che non può essere risolta dalle tecniche di embolizzazione [13] e il trattamento con capecitabina nei 2 mesi prima della RE con sfere di resina. Accanto alle tipiche controindicazioni per le



procedure vascolari, come una coagulopatia non correggibile, la PVT non è considerata una controindicazione. I risultati iniziali indicano che questa tecnica è sicura per il trattamento dell'HCC [14].

### **Preparazione del paziente**

Una valutazione clinica completa è obbligatoria, compresi l'ECOG status e/o l'indice di Karnofsky. Viene eseguita un'analisi del sangue alla visita di base con particolare interesse rivolto alla funzionalità epatica ed ai marker tumorali, come l' $\alpha$ -fetoproteina (AFP) e/o l'antigene carcinoembrionario (CEA). Inoltre deve essere eseguita una conta completa del sangue, comprendendo piastrine, gli indicatori della coagulazione e delle funzioni renale e tiroidea. In caso di funzionalità renale compromessa, i pazienti andrebbero trattati secondo le linee guida della European Society of Urogenital Radiology [15]. I pazienti con reazioni allergiche al mezzo di contrasto note devono essere preparati secondo le linee guida internazionali [16]. La conta piastrinica deve essere  $>50.000$  e l'INR (International Normalized Ratio)  $<1.5$ ; altrimenti devono essere adottate misure per correggere lo stato coagulativo. Deve essere presente un accesso venoso periferico e la vescica urinaria deve essere svuotata prima dell'inizio della procedura.

L'ostruzione biliare deve essere corretta. Tuttavia, qualunque compromissione della papilla predispone ad infezioni ascendenti. In questi pazienti è vivamente raccomandata una antibiotico-terapia pre-trattamento (es. ciprofloxacina, cotrimossazolo), idealmente intrapresa il giorno prima della procedura, e deve essere considerata anche una antibiotico-terapia a lungo termine.

Nell'ottica dell'alta variabilità del letto arterioso epatico e dell'importanza dell'anatomia vascolare, come descritto da Sheperd et al. [10], dev'essere eseguita una dettagliata valutazione angiografica delle arterie splancniche per identificare i vasi che nutrono il tumore e, soprattutto, i vasi epatofughi [17]. Considerando il potenziale effetto deleterio di una diffusione eterotopica delle microsferi radioattive in sedi extraepatiche come lo stomaco, il duodeno o il pancreas, è importante assicurarsi che non ci sia flusso epatofugo. Questo richiede l'embolizzazione di vasi come l'arteria gastroduodenale, l'arteria gastrica di destra, i rami pancreatico-duodenali e l'arteria falciforme o il posizionamento del catetere di infusione distalmente a tutti i vasi con flusso epatofugo. L'approccio di scelta dovrebbe essere l'embolizzazione di tali vasi, essendo più sicura. Tuttavia i vasi embolizzati possono rivascolarizzarsi o possono formarsi circoli collaterali attorno ai vasi embolizzati. Quindi le acquisizioni angiografiche ottenute durante il posizionamento del catetere, prima che le particelle siano infuse, devono essere accuratamente analizzate per escludere tale rivascolarizzazione.

Un'altra particolare caratteristica dei vasi tumorali è lo shunting arterovenoso, che consente alle microsferi di entrare direttamente nel sistema venoso. Di conseguenza, esiste un preciso valore di shunt epato-polmonare, che permette alle microsferi di raggiungere direttamente il polmone, causando potenzialmente una polmonite da radiazioni. Essendo la dose massima tollerabile del polmone di circa 30 Gy per una singola applicazione, la percentuale di shunt polmonare (LSF) deve essere valutata prima del trattamento. Per questo scopo l'angiografia diagnostica e l'embolizzazione dei vasi epatofughi sono seguite dall'infusione di macroaggregati di albumina marcata con circa 200 MBq di tecnezio-99 ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) nelle arterie epatiche che sono ritenute afferenti al territorio tumorale.

Successivamente, il LSF è determinato principalmente da un imaging planare. Nel caso in cui il LSF superi il 10%, la dose di microsferi radioattive è adattata al LSF per evitare la polmonite da raggi [18]. Nel caso di un LSF maggiore del 20%, la RE con le sfere di resina deve essere evitata. Con le sfere di vetro, la RE dovrebbe essere evitata se l'attività iniettata che va al polmone supera 0.61 GBq. La dose di sfere radioattive può essere ridotta di circa il 30% in caso di funzionalità epatica compromessa [13]. E' inoltre importante correlare la scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA con i reperti angiografici al fine di identificare vasi che possono potenzialmente causare foci extraepatici di captazione. Considerando la complessità dell'anatomia dell'addome superiore, è raccomandata l'associazione dell'imaging di fusione (es. tomografia ad emissione di fotone singolo [SPECT], SPECT/CT) per evitare sovrapposizioni e migliorare la sensibilità nell'identificazione degli accumuli extraepatici [19].

### **Caratteristiche dei materiali**



Per eseguire la RE, è indispensabile un apparecchio angiografico digitale con braccio a C ed un largo detettore che fornisca un imaging di alta qualità e ingrandimenti sufficienti. La disponibilità della C-arm TC può essere d'aiuto in pazienti selezionati. Prima della procedura, l'area dove è previsto che il paziente e/o lo staff entri in contatto con i materiali radioattivi deve essere sigillato con tappeti assorbenti sul pavimento. La stanza e lo staff devono essere controllati alla fine della procedura prima di uscire dal pavimento rivestito. Tutti i materiali potenzialmente contaminati devono essere smaltiti in un contenitore dedicato. I materiali standard includono i seguenti: Cateteri da 4-5 Fr, solitamente con configurazione Cobra o Sidewinder, e guide da 0.035 pollici; microcateteri da 2.4-3 Fr e guide dedicate da 0.14-0.21 pollici (indispensabili per raggiungere i vasi target); materiali embolizzanti, comprese diverse spirali da 2-8 mm e/o vascular plug (per chiudere vasi con flusso epatofugo). In alcune situazioni, le spirali a rilascio controllato possono essere un vantaggio per evitare un'embolizzazione non target. Device per rimuovere corpi estranei (micro-cappio), agenti spasmolitici (es. nimodipina) ed agenti trombolitici sono necessari per il management delle complicanze.

### **Caratteristiche della procedura e variazioni della tecnica**

La RE è una procedura a due step che consiste in una prima fase in cui si esegue un'angiografia diagnostica seguita dall'infusione di albumina marcata con 200 MBq di Tc99 (200 MBq <sup>99m</sup>Tc-MAA) ed una seconda fase in cui si esegue l'iniezione terapeutica di microsferi di 90Y. Entrambi gli step sono eseguiti in una sessione differente con alcuni giorni di distanza.

E' auspicabile la preparazione sterile della cute a livello inguinale bilateralmente. La sede e la direzione dell'accesso arterioso (femorale retrogrado o brachiale sinistro) dipende dalla scelta dell'interventista, sebbene l'approccio femorale andrebbe preferito in quanto meno soggetto a complicanze.

Per l'angiografia diagnostica, l'embolizzazione con spirali e l'iniezione di <sup>99m</sup>Tc-MAA, dopo la puntura arteriosa e il posizionamento di un introduttore, un catetere da 4 o 5 Fr viene posizionato nel tripode celiaco e nell'arteria mesenterica superiore e vengono eseguite delle acquisizioni angiografiche. Le acquisizioni angiografiche di base vanno acquisite in proiezione PA e RAO. Si consiglia l'uso di un iniettore per la somministrazione del contrasto. Ogni vaso accessorio richiede di essere identificato. Qualora siano presenti lesioni dei vasi mesenterici o celiaci che ostacolano il flusso, quest'ultime dovrebbero essere trattate prima dell'iniezione di qualunque particella radioattiva.

Tutti i vasi epatofughi devono essere embolizzati super-selettivamente prima dell'iniezione di <sup>99m</sup>Tc-MAA, solitamente mediante utilizzo di microcateteri. Questi vasi tipicamente includono l'arteria gastroduodenale e l'arteria gastrica di destra. In alcuni pazienti, vasi accessori epatofughi nascono dalla vascolarizzazione intraepatica e devono essere chiusi. Particolare attenzione deve essere prestata all'arteria epatica sinistra, dalla quale originano molti vasi epatofughi. L'arteria cistica può essere inoltre embolizzata prima della RE ma non c'è accordo sulla necessità di embolizzarla. Inoltre ogni shunt artero-venoso deve essere embolizzato. In alternativa, il microcatetere per l'iniezione di <sup>99m</sup>Tc-MAA può essere posizionato distalmente all'arteria gastroduodenale. Un'acquisizione angiografica deve essere eseguita con il microcatetere posizionato nella stessa sede in cui verranno infusi i <sup>99m</sup>Tc-MAA, poiché la RE dovrebbe essere eseguita dalla identica posizione del catetere.

La RE richiede specifici calcoli e l'attività terapeutica varia tra le sfere di resina e quelle di vetro. Nelle sfere di vetro, i calcoli si basano sulla dose target nominale e sul volume epatico del paziente. Nelle sfere di resina, l'area di superficie corporea, il volume del tumore e il volume epatico sono necessari per il calcolo dell'attività terapeutica. Secondo le istruzioni per l'uso, un metodo empirico è anche accettabile nell'uso delle sfere di resina, ma questo è considerato meno sicuro rispetto all'utilizzo dell'area di superficie corporea e quindi non può essere raccomandato [13].

La puntura del vaso e il posizionamento del catetere sono eseguiti come descritto sopra. L'angiografia digitale in sottrazione dei vasi target è eseguita per escludere la rivascularizzazione di vasi in precedenza embolizzati o la presenza di altri vasi con flusso epatofugo. Vasi epatofughi rivascularizzati o non trattati devono essere embolizzati prima del trattamento. Nel dubbio deve essere considerata la ripetizione dell'iniezione di <sup>99m</sup>Tc-MAA.



La punta del microcatetere deve essere posizionata nella stessa posizione in cui era durante l'infusione di 99mTc-MAA.

La tecnica d'infusione varia significativamente tra sfere di resina e di vetro, poiché le sfere possiedono differenti caratteristiche (**Tabella 1**). Nelle sfere di vetro, una quantità molto minore di sfere vengono iniettate rispetto alle sfere di resina. Poiché l'iniezione è eseguita rapidamente e senza controllo angiografico, è necessario un flusso non ostacolato senza vasospasmi né flusso retrogrado. Il flusso delle sfere dovrebbe mimare quello dell'arteria epatica, che viene accertato mediante la visualizzazione dello stesso con un test di iniezione di mezzo di contrasto senza sfere. L'iniezione stessa tipicamente si conclude entro 5 minuti. Quante più sfere di resina vengono infuse, tanto più possono insorgere cambiamenti nelle caratteristiche del flusso. Perciò servono controlli regolari per accertare che il flusso non sia ostacolato. L'infusione delle sfere di resina richiede circa 30-40 min ed è completata sia se l'intera dose prevista viene somministrata sia se c'è una completa stasi del circolo prima che la intera dose prevista sia stata infusa.

Durante l'iniezione, l'interventista deve evitare ogni contatto col catetere perché quest'ultimo è percorso da un'alta esposizione di radiazione focale. Tutti i materiali successivamente vanno attentamente rimossi; l'interventista deve evitare di versare liquidi che erano in contatto con i cateteri. Tutti i materiali vanno raccolti in un contenitore dedicato.

Nonostante la RE tradizionalmente sia cominciata come un trattamento per il fegato intero con l'arteria gastroduodenale esposta chirurgicamente, l'approccio interventista permette facilmente un trattamento lobare (es. trattamenti sequenziali separati del lobo epatico destro e sinistro) con un intervallo di alcune settimane. Quest'ultimo sembra più sicuro, con un basso tasso di RILD [20].

**Tabella 1. Caratteristiche delle particelle di Resin in commercio**  
(FDA: Food and Drug Administration; CRC: cancro colon-rettale)

Caratteristiche	SIR-sphere	TheraSphere
Tempo di dimezzamento	64.2	64.2
Materiale	Resin	Vetro
Diametro (µm)	20-60	20-30
Attività per particella	50	2500
Gravità specifica	1.6	3.2
Effetto embolizzante	Lieve	Trascurabile
Iniezione del contrasto	Durante l'infusione	No
Indicazione approvata dal FDA	Metastasi epatiche da CRC con floxuridina intraepatica	HCC

## Farmaci e cure periprocedurali

Durante la procedura, è obbligatorio il monitoraggio dei parametri vitali. Il monitoraggio ECG, la saturazione e le misurazioni ripetute della pressione del sangue sono fortemente raccomandate.

Sebbene non obbligatoria, è raccomandata qualche premedicazione per migliorare la tolleranza al trattamento. Questo include la profilassi dell'ulcera gastrica (inibitori di pompa protonica o anti-H2 somministrati una settimana prima della RE per almeno 4 settimane dopo il trattamento) così come la profilassi per la nausea con antiemetici come l'ondansetron. La PRS può essere alleviata dagli steroidi. Perciò un trattamento orale con corticosteroidi (es. desametasone 4mg) è raccomandato per 3 giorni a partire dal giorno della procedura. È ritenuta essere di aiuto per la tolleranza della terapia una somministrazione aggiuntiva intravenosa ad alto dosaggio (es. 250mg di prednisolone) direttamente prima del trattamento stesso. Poiché l'embolizzazione, in particolare con le sfere di resina, può essere dolorosa, deve essere presa in considerazione una lenta infusione di potenti analgesici e.v. come la petidina. In pochissimi pazienti può essere necessaria un'analgesia orale fino ad una settimana dopo la procedura.

## Follow-up e cure post-procedura (imaging incluso)

Una valutazione post-trattamento approfondita è obbligatoria e deve includere il follow-up di laboratorio e di imaging per monitorare la risposta al trattamento e la tossicità. I test di laboratorio includono tutti i parametri di funzionalità epatica ed i marker tumorali. La TC con mezzo di contrasto, la RM o la PET/TC andrebbero eseguite ogni 3 mesi dopo la procedura per valutare la risposta al trattamento. La valutazione



post-trattamento dovrebbe seguire i research reporting standards per la RE, con la risposta al trattamento all'imaging valutata mediante i Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 [21].

Tuttavia, spesso la lesione non cambia significativamente in dimensioni nonostante l'efficacia del trattamento. Perciò sono necessari altri criteri di risposta, che includano ulteriori informazioni. La mancata captazione di contrasto è uno di questi parametri. Per l'HCC, questo parametro è già parte dei criteri RECIST modificati recentemente pubblicati, dove la completa risposta corrisponde alla scomparsa completa di enhancement arterioso intratumorale e la risposta parziale è definita come una riduzione minima del 30% nella somma dei diametri delle lesioni target vitali (es. dotate di contrast enhancement in fase arteriosa) [22]. Accanto a questi criteri stabiliti, parametri funzionali derivati dalla PET/TC come la glicolisi totale della lesione diverranno di maggiore interesse, poiché sono stati dimostrati essere correlati alla prognosi [23].

## Outcome

### *Efficacia*

#### *Carcinoma Epatocellulare*

Uno studio chiave in supporto dell'efficacia del trattamento radiante intra-arterioso selettivo nella cura dell'HCC è stato pubblicato da Vente et al. [24]. Questa metanalisi includeva 14 studi con un totale di 425 pazienti. Dodici studi presentavano dati sulla risposta tumorale per un totale di 318 pazienti. Il trattamento con microsfere di resina è stato associato a una proporzione significativamente maggiore di pazienti con risposta globale rispetto ai pazienti sottoposti al trattamento con microsfere di vetro (0.89 vs. 0.78,  $p=0.02$ ). La sopravvivenza mediana è stata riportata in sette studi e variava tra 7.1 e 21 mesi dalla data del trattamento e 9.4-24 mesi dalla diagnosi o dal riscontro di recidiva tumorale. Non è stata riportata nessuna stratificazione né in base all'algoritmo di staging e trattamento BCLC né in base alla classe Child-Pugh.

Esistono molte casistiche e trial a singolo braccio sull'uso della RE nell'HCC. In uno studio retrospettivo, Salem e colleghi [25] hanno riportato su 291 pazienti con HCC non resecabile trattati con microsfere di vetro. In base ai criteri dell'European Association for the Study of Liver (EASL) il tasso di risposta globale è stato del 57%. Nel 12% dei pazienti è stato riscontrato un downstaging della malattia così che i pazienti hanno potuto ricevere terapie curative come la resezione o il trapianto. Il tempo di progressione medio è stato di 7.9 mesi. Stratificando secondo il sistema BCLC, la sopravvivenza globale è stata di 26.9, 17.2, 7.3 e 5.4 mesi rispettivamente nei BCLC di grado A, B e pazienti di grado C senza e con malattia extraepatica. In base al Child-Pugh score, la sopravvivenza globale è stata di 17.8, 8.7 e 7.7, 3.2 mesi rispettivamente nei pazienti di classe A e B di Child-Pugh senza e con metastasi extraepatiche.

In un ampio studio retrospettivo multicentrico sulla RE con le microsfere di resina, Sangro et al. [26] hanno presentato risultati su 325 pazienti con HCC non resecabile. Nei pazienti di BCLC di grado A, B e C la sopravvivenza globale è stata di 24.4, 16.9, e 10 mesi rispettivamente. È interessante notare che la sopravvivenza globale nei pazienti con BCLC di grado C la malattia non è stata significativamente influenzata né dalla presenza di trombosi portale (PVT) (10.2 vs 9.3 mesi;  $p=0.826$ ), né dall'ECOG performance status 1-2 (9.9 vs 10.8 mesi;  $p=0.844$ ), né dalla presenza di metastasi extraepatiche (7.4 vs 10.2 mesi;  $p=0.137$ ).

Hilgard et al hanno pubblicato un studio prospettico di fase II sulla RE con microsfere di vetro in 108 pazienti con HCC non resecabile [27]. Secondo i criteri EASL, una risposta completa si è ottenuta nel 3% dei pazienti, una risposta parziale nel 37%, malattia stabile nel 53% e progressione primaria nel 6% dei pazienti. Il tempo di progressione è stato di 10 mesi mentre la sopravvivenza globale mediana è stata di 16.4 mesi nei pazienti con BCLC di grado A o B e non è stata raggiunta nei pazienti con BCLC di grado C.

Kulik et al. [28] hanno pubblicato uno studio prospettico di fase II comparando la RE con microsfere di vetro in pazienti con ( $n=37$ ) o senza ( $n=81$ ) PVT. Non sono state riscontrate differenze significative tra le due coorti nei pazienti non cirrotici, mentre i pazienti cirrotici con PVT avevano un maggiore tumor burden (50% liver burden: 33vs. 4%;  $p<0.001$ ), bilirubina elevata alla baseline  $>2\text{mg/dl}$  (23 vs 6%) ed ipertensione portale (87 vs 63%;  $p=0.016$ ). Il tasso di effetti collaterali è stato più alto solo nei pazienti con cirrosi e trombosi del tronco portale principale. La sopravvivenza globale è stata minore nei pazienti con trombosi

del tronco portale principale rispetto a quelli con trombosi segmentaria o senza trombosi (media 4.4 vs. 10.00 vs. 15.4 mesi;  $p=0.0052$ ) ed è inoltre variata in base alla presenza di cirrosi.

Esistono solo pochi studi comparativi tra TACE e RE. Un confronto retrospettivo di coorti sulla RE (microsfere di vetro o resina,  $n=38$ ) vs. TACE (TACE convenzionale/drug-eluting bead TACE,  $n=35$ ) è stato pubblicato da Lance et al. [29]. Non sono state riscontrate differenze significative tra le due coorti e nessuna differenza significativa nella sopravvivenza globale tra RE e TACE (media di 8.0 mesi vs. 10.3 mesi;  $p=0.033$ ). Tuttavia la sindrome post-embolizzazione è stata più severa nei pazienti sottoposti a TACE, comportando un tasso di ospedalizzazione maggiore in questi pazienti (0.5 vs 3.5 giorni;  $p<0.001$ ). Pertanto, la RE è stata associata ad un minor numero di effetti collaterali rispetto alla TACE (10 vs. 17;  $p=0.05$ ) ed una mortalità a 30 giorni più bassa (0 vs. 3;  $p=0.05$ ). Limiti di questo studio sono stati il protocollo TACE non standardizzato e l'utilizzo di vari chemioterapici così come di differenti materiali embolizzanti.

In un confronto retrospettivo a coorti incrociate (matched-cohort) sulla RE vs. terapia standard o best supportive care (nei pazienti trattati prima dell'introduzione del trattamento di RE o nei quali la RE era tecnicamente controindicata per via di uno shunt polmonare o gastrointestinale), D'Avola et al. [30] hanno dimostrato l'efficacia della RE con una sopravvivenza globale prolungata rispetto alla terapia standard/best supportive care (media 16 vs. 8 mesi;  $p<0.001$ ).

Salem et al [31] recentemente hanno riportato un confronto retrospettivo di coorte tra RE con microsfere di vetro ( $n=122$ ) vs. TACE convenzionale ( $n=123$ ) in pazienti con HCC non resecabile. I pazienti trattati con RE erano più vecchi rispetto a quelli trattati con TACE (mediana 66 vs. 61 anni;  $p<0.001$ ) e tendenti ad avere tumori di maggiori dimensioni (media 4.5 vs. 3.6 cm;  $p=0.1$ ). I pazienti sottoposti a RE hanno riportato meno dolore addominale (15 vs. 38%;  $p<0.001$ ); diversamente non si sono riscontrate differenze significative per ciò che riguarda la tossicità. Il tasso di risposta globale (overall response) per la RE e la TACE (rispettivamente criteri World Health Organization 49 vs. 36 %,  $p=0.052$ ; e criteri EASL 72 vs. 69 %,  $p=0.748$ ) non è stato differente in modo significativo tra i due gruppi ma la RE ha significativamente prolungato il tempo di progressione rispetto alla TACE convenzionale (13.3 vs. 8.4 mesi;  $p=0.046$ ). Non ci sono state differenze significative nella sopravvivenza globale (overall survival) tra RE e TACE (20.5 vs. 17.4 mesi;  $p=0.232$ ) se non in un piccolo numero di pazienti con BCLC di grado C (22.1 vs 9.3 mesi;  $p=0.04$ ).

### Metastasi

In considerazione dell'approvazione della U.S. Food and Drug Administration, la maggior parte dei dati sono disponibili sul trattamento delle metastasi epatica da CRC con microsfere di resina, ma ci sono anche dati sull'uso delle microsfere di vetro nella malattia metastatica del fegato (**Tabella 2**). C'è anche un sostanziale numero di dati sulla RE nelle metastasi epatiche da tumori neuroendocrini, cancro della mammella e melanoma uveale (**Tabella 3**). I dati ora disponibili sono abbastanza eterogenei, essendo la maggior parte ottenuti in situazione di salvataggio con o senza l'uso di una chemioterapia sistemica addizionale.

Esiste solo una metanalisi sugli effetti della RE nelle metastasi epatiche da CRC. La review comprende 681 pazienti da 18 studi. La metanalisi comprende sia la RE in prima linea ( $n=195$ ) sia la RE come terapia di salvataggio ( $n=465$ ) in combinazione con vari agenti citostatici. La risposta al trattamento è stata indipendente dall'agente chemioterapico. La risposta stimata basata su un modello di regressione è stata migliore nel setting di prima linea (0.91) quando confrontata col setting di salvataggio (0.79). La sopravvivenza media dalla diagnosi di CRC metastasi e dal trattamento con RE <sup>90</sup>Y è stata rispettivamente da 6.7 a 17 mesi e da 10.8 a 29.4 mesi [24]. Purtroppo la qualità dei dati attuali non permette una analisi affidabile della sopravvivenza globale.

Esistono soli pochi studi randomizzati controllati (RCT) e tutti sul trattamento delle metastasi da CRC. Nel 2001 Gray et al hanno riportato dati sull'uso della chemioterapia locale infondendo dall'arteria epatica (HAC) con floxuridina con o senza RE addizionale. Il tempo medio di progressione della malattia epatica è stato significativamente più lungo nel gruppo che aveva ricevuto la RE addizionale (9.7 vs 15.9 mesi,  $p=0.001$ ). La sopravvivenza globale è stata inoltre a favore del trattamento combinato riportando una sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni del 72, 39 e 17% nel gruppo della HAC più RE rispetto a 68, 29 e 6,5% della sola HAC [32]. Nel 2004 lo stesso gruppo ha riportato dati favorevoli da un piccolo RCT sull'utilizzo della chemioterapia sistemica con fluorurabile/leucovorin con o senza l'infusione aggiuntiva di microsfere di

resina di <sup>90</sup>Y nei pazienti con metastasi epatiche da CRC avanzato. In questo piccolo studio con soli 21 pazienti, il tempo di progressione (18.6 vs 3.6 mesi;  $p<0.0005$ ) e la sopravvivenza media (29.4 mesi vs. 12.8 mesi,  $p=0.02$ ) sono stati significativamente più lunghi nei pazienti sottoposti al trattamento combinato [33].

Il più recente RCT di Hendlitz et al ha confrontato l'associazione della RE con fluorouracile versus l'infusione intravenosa prolungata di fluorouracile soltanto in 36 pazienti con CRC metastatico solo in ambito epatico, non resecabile e refrattario alla chemioterapia. Il tempo di qualunque progressione del tumore così come il tempo di progressione epatica tumorale sono stati a favore della terapia combinata, con 2.1 mesi vs 4.5 ( $p=0.03$ ) e 5.5 mesi ( $p=0.003$ ) rispettivamente, tenendo conto che è stato permesso il crossover dal braccio del fluorouracile in quello della RE. La sopravvivenza globale media è stata a favore del trattamento combinato ma senza dimostrare un significativo vantaggio (10.0 vs 7.3 mesi;  $p=0.80$ ) [34]. Finora esiste solo uno studio che confronti la chemioembolizzazione con la RE con <sup>90</sup>Y come terapia di salvataggio nel CRC con metastatizzazione epatica dominante [35]. Questo studio retrospettivo ha incluso 36 pazienti (21 chemioembolizzazioni; 37 procedure vs. 15 RE con <sup>90</sup>Y). Non ci sono state differenze nell'outcome, con una sopravvivenza media di 7.7 mesi per la chemioembolizzazione e 6.9 mesi per la RE ( $p<0.27$ ). A causa della disomogeneità dei protocolli di studio, il confronto degli studi sulla RE con coorti storiche che sono state sottoposte a chemioembolizzazione non è ragionevolmente possibile.

**Tabella 2: Sintesi degli studi sulla RE nel trattamento delle metastasi epatiche da CRC con più di 50 pazienti**

(RE: radioembolizzazione; CRC: cancro colon-rettale; HAI:infusione dall'arteria epatica, 5-fluorouracile; RCT: studio controllato randomizzato; NA: non disponibile; CR: risposta completa; PR: risposta parziale; SD: malattia stabile; AR: qualsiasi risposta; PD: progressione di malattia)

Studio	Pazienti/ dati sulla risposta	Tipo di particelle	Terapia in aggiunta	Setting	Tipo di studio	CR	PR	SD	PD	Sopravvivenza media dal RE (mesi)
Kennedy [40]	208/208	Resina		Salvataggio	Retrospettivo	0	36	55	10	Reponder:10.5 Non reponder:4.5
Stubbs [41]	100/80	Resina	HAI + 5- FU	Misto	Retrospettivo	1	73	20	6	11
Sato [42]	51/51	Vetro		Salvataggio	Prospettico	NA	NA	NA	NA	15.2
Mulcahy [43]	72/72	Vetro		Misto	Prospettico	0	40	45	15	14.5
Cosimelli [44]	50/46	Resina		Salvataggio	Prospettico	2	24	26	48	12.6
Evans [45]	140/NA	Resina		Salvataggio [>2°linea]	Retrospettivo	NA	NA	NA	NA	7.9
Chua [46]	140/140	Resina		Misto	Retrospettivo	1	31	31	37	9

**Tabella 3: Sintesi degli studi sulla RE nelle metastasi epatiche da NET, da tumore mammario e da melanoma uveale, con più di 25 pazienti**

(RE: radioembolizzazione; NET: tumori neuroendocrini; NA: non disponibile; CR: risposta completa; PR: risposta parziale; SD: malattia stabile; PD: progressione di malattia)

Studio	Pazienti/ dati sulla risposta	Tipo di particelle	Primitivo	Setting	Tipo di studio	CR	PR	SD	PD	Sopravvivenza media dal RE (mesi)
Rhee [47]	42/29	Entrambe	NET	Salvataggio	Prospettico	0	51.7	41.4	6.9	25
Kennedy [48]	148/168	Resina	NET	NA	Retrospettivo	3	66.7	25	5.3	70
King [49]	34/34	Resina	NET	Salvataggio	Retrospettivo	14.7	35.3	14.7	35.3	27.6
Saxena [50]	48/48	Resina	NET	Salvataggio	Retrospettivo	15	40	23	22	35
Cao [51]	58/51	Resina	NET	Misto	Retrospettivo	11.7	27.5	27.5	33.3	36
Paprottka [52]	42/42	Resina	NET	NA	Retrospettivo	0	22.5	75	2.5	NA
Jakobs [53]	30/23	Resina	Mammella	Salvataggio	Retrospettivo	0	61	35	4	11.7
Coldwell [54]	44/36	Resina	Mammella	Salvataggio	Retrospettivo	0	47	47	6	NA
Bangash [55]	27/23	Vetro	Mammella	Salvataggio	Prospettico	NA	39.1	52.1	8.8	NA
Gonsalves [56]	32/32	Resina	Melanoma uveale	Salvataggio	Retrospettivo	3	3	56	38	10



## Complicanze e loro gestione

### *Complicanze e tossicità*

La RE è una procedura sicura con una tossicità minore rispetto alla chemioembolizzazione [29,31]. Il più comune effetto collaterale è la PRS, che insorge fino al 50% dei pazienti e può durare per circa 2 settimane. Un incremento transitorio dei test di funzionalità epatica, specificamente un incremento della fosfatasi alcalina, bilirubina e alanina-trasferasi, è da considerarsi una normale tossicità del trattamento. Ci sono alcune specifiche complicanze della RE, che possono essere sia intra sia extra-epatiche, che includono la polmonite da radiazioni, le ulcere gastrointestinali, le pancreatiti, la RILD, l'ipertensione portale, la colecistite ed il danno alle vie biliari [36]. Le complicanze extraepatiche insorgono se una quota rilevante di particelle radioattive diffonde inavvertitamente agli altri organi piuttosto che al fegato. La polmonite indotta da radiazioni è una disfunzione ventilatoria restrittiva; può insorgere in pazienti con un LSF maggiore del 15% o più. Una singola dose  $\geq 30$  Gy ai polmoni può esitare in una tossicità polmonare. Essa insorge in meno dell'1% dei pazienti se viene eseguita una dosimetria standard [37]. Le ulcerazioni gastrointestinali e le pancreatiti insorgono in meno del 5% dei pazienti dopo un'accurata preparazione [38]. La RILD infine insorge fino al 4% dei pazienti ed è più comune nei pazienti con una disfunzione epatica preesistente [39].

### *Gestione della Complicanze*

La gestione delle complicanze e degli effetti collaterali è prevalentemente sintomatica. La PRS è trattata sintomaticamente. La RILD e la polmonite da radiazioni sono pure trattate con misure sintomatiche supportate da alte dosi di steroidi nel tentativo di ridurre l'infiammazione. L'ipertensione portale è trattata se sintomatica, con un particolare focus incentrato sul trattamento endoscopico delle complicanze da sanguinamento. Le sequele biliari sono trattate solo se sintomatiche. La colecistite indotta da radiazione che richiede la colecistectomia insorge in meno dell'1% dei pazienti. Le ulcere gastrointestinali sono trattate chirurgicamente solo se non rispondono al trattamento medico ed endoscopico.

## Conclusioni

La RE è un potente strumento per ottenere la risposta tumorale e aumentare la sopravvivenza negli stadi avanzati di tumori epatici primitivi o secondari. Nella malattia metastatica, ha dimostrato il suo potenziale nelle situazioni di salvataggio e i dati nel setting neoadiuvante sono incoraggianti. Il suo futuro utilizzo negli stadi precoci della malattia è oggetto di trial clinici in corso. Nell'HCC, la RE è particolarmente utile nei pazienti con HCC non resecabile/non ablatabile, sia come alternativa alla TACE, che nei pazienti che non sono idonei alla TACE o che non hanno risposto alla TACE. Con un'attenta selezione dei pazienti e una scrupolosa valutazione pretrattamento, questa terapia ha un eccellente profilo di sicurezza.

## Bibliografia

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69–90
2. Davies JM, Goldberg RM (2011) Treatment of metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol* 38:552–560
3. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D et al (2000) Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 18:2210–2218
4. Dawson LA, Normolle D, Balter JM et al (2002) Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:810–821
5. Ariel IM, Pack GT (1966) The treatment of cancer metastases in the lung by means of radiating microspheres. *Thoraxchir Vask Chir* 14:286–307
6. Simon N, Siffert R, Baron MG et al (1968) Preoperative irradiation of osteogenic sarcoma with intra-arterially injected yttrium-90 microspheres. Case report. *Cancer* 21:453–455
7. Blanchard RJ, LaFave JW, Kim YS (1965) Treatment of patients with advanced cancer using Y-90 microspheres. *Cancer* 18: 375–380
8. Mantravadi RV, Spigos DG, Tan WS et al (1982) Intraarterial yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancy. *Radiology* 142:783–786



9. Wollner I, Knutsen C, Smith P et al (1988) Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs. *Cancer* 61: 1336–1344
10. Shepherd FA, Rotstein LE, Houle S et al (1992) A phase I dose escalation trial of yttrium-90 microspheres in the treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 70:2250–2254
11. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA (2003) Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 14:S199–S202
12. Van den Eynde M, Flamen P, El Nakadi I et al (2008) Inducing resectability of chemotherapy refractory colorectal liver metastasis by radioembolization with yttrium-90 microspheres. *Clin Nucl Med* 33:697–699
13. Kennedy A, Nag S, Salem R et al (2007) Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:13–23
14. Inárraigui M, Thurston KG, Bilbao JI et al (2010) Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 21:1205–1212
15. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) et al (2011) Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 21:2527–2541
16. Bush WH Jr (1999) Treatment of acute contrast reactions. In: Bush WH Jr, Krecke KN, King BF Jr et al (eds) *Radiology Life Support*. Oxford University Press, New York, pp 31–51
17. Liu DM, Salem R, Bui JT et al (2005) Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 16:911–935
18. Wright CL, Werner JD, Tran JM et al (2012) Radiation pneumonitis following yttrium-90 radioembolization: case report and literature review. *J Vasc Interv Radiol* 23:669–674
19. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K et al (2010) The significance of <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for <sup>90</sup>Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med* 51:1206–1212
20. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R et al (2012) Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (<sup>90</sup>)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:1109–1118
21. Salem R, Lewandowski RJ, Gates VL, Technology Assessment Committee; Interventional Oncology Task Force of the Society of Interventional Radiology et al (2011) Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 22:265–278
22. Lencioni R, Llovet JM (2010) Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30:52–60
23. Gulec SA, Suthar RR, Barot TC, Pennington K (2011) The prognostic value of functional tumor volume and total lesion glycolysis in patients with colorectal cancer liver metastases undergoing <sup>90</sup>Y selective internal radiation therapy plus chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1289–1295
24. Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I et al (2009) Yttrium- 90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol* 19:951–959
25. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al (2010) Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 138:52–64
26. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Resin Microspheres (ENRY) et al (2011) Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 54:868–878
27. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE et al (2010) Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 52:1741–1749
28. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF et al (2008) Safety and efficacy of <sup>90</sup>Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 47:71–81
29. Lance C, McLennan G, Obuchowski N et al (2011) Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 22:1697–1705
30. D'Avola D, Inárraigui M, Bilbao JI et al (2009) A retrospective comparative analysis of the effect of <sup>90</sup>Y-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 56:1683–1688
31. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L et al (2011) Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 140:497–507
32. 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
33. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J et al (2004) Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 88:78–85
34. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M et al (2010) Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 28:3687–3694
35. Hong K, McBride JD, Georgiades CS et al (2009) Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 20:360–367
36. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM et al (2009) Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 20:1121–1130
37. Salem R, Parikh P, Atassi B et al (2008) Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol* 31:431–438



38. Murthy R, Brown DB, Salem R et al (2007) Gastrointestinal complications associated with hepatic arterial yttrium-90 microsphere therapy. *J Vasc Interv Radiol* 18:553–561
39. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA et al (2009) Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin (90)Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:1494–1500
40. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C et al (2006) Resin 90Y microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:412–425
41. Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM (2006) Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg* 76:696–703
42. 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
43. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM et al (2009) Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 115:1849–1858
44. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Italian Society of Locoregional Therapies in Oncology (SITILO) 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
45. Evans KA, Richardson MG, Pavlakis N et al (2010) Survival outcomes of a salvage patient population after radioembolization of hepatic metastases with yttrium-90 microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 21:1521–1526
46. Chua TC, Bester L, Saxena A, Morris DL (2011) Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 137:865–873
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. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie 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
49. King J, Quinn R, Glenn DM et al (2008) Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 113:921–929
50. 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
51. Cao CQ, Yan TD, Bester L et al (2010) Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg* 97:537–543
52. Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A et al (2012) Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:334–342
53. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T et al (2008) Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *J Vasc Interv Radiol* 19:683–690
54. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW (2007) Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:800–804
55. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V et al (2007) 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol* 18:621–628
56. Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Sullivan KL et al (2011) Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol* 196:468–47