

## Radioembolisation using yttrium 90 (Y-90) in patients affected by unresectable hepatic metastases

### *Radioembolizzazione mediante ittrio 90 (Y-90) in pazienti con metastasi epatiche inoperabili*

R. Cianni<sup>1</sup> · C. Urigo<sup>1</sup> · E. Notarianni<sup>1</sup> · A. Saltarelli<sup>1</sup> · A. D'Agostini<sup>2</sup> · M. Iozzino<sup>1</sup>  
T. Dornbusch<sup>3</sup> · E. Cortesi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Diagnostic and Interventional Radiology Department, <sup>2</sup>Nuclear Medicine Department, SM Goretti General Hospital, Via G. Reni, 01400 Latina, Italy

<sup>3</sup>University "La Sapienza", Rome, Italy

<sup>4</sup>Oncology Department, Policlinico Umberto I, University "La Sapienza", Rome, Italy

Correspondence to: C. Urigo, Tel.: +39-328-4742527, Fax: +39-773-6553635, e-mail: curigo@sirm.org

Received: 4 February 2009 / Accepted: 23 June 2009 / Published online: 20 January 2010

© Springer-Verlag 2010

#### Abstract

**Purpose.** This study was done to evaluate the effectiveness of radioembolisation of liver metastases with yttrium 90 (Y-90) in patients with no response to chemotherapy.

**Materials and methods.** From February 2005 to January 2008, we treated 110 patients affected by liver metastatic disease from colorectal, breast, gastric, pancreatic, pulmonary, oesophageal and pharyngeal cancers and from cholangiocarcinoma and melanoma. We excluded patients with bilirubin level >1.8 mg/dl and pulmonary shunt >20% but not patients with minor extrahepatic metastases.

**Results.** We obtained a complete /partial response in 45 patients, stable disease in 42 patients and progressive disease in 23 patients. In 90 cases, we obtained a decrease in specific tumour marker level. The technical success rate was 96%, and technical effectiveness estimated at 3 months after treatment was 83.6%. Side effects were grade 4 hepatic failure in one case, grade 2 gastritis in six cases and grade 2 cholecystitis in two cases. The median survival and progression-free survival calculated by Kaplan-Meier analysis were 323 days and 245 days, respectively.

**Conclusions.** According to our 3-year experience, Y-90 radioembolisation (SIR-spheres) is a feasible and safe method to treat liver metastases with an acceptable level of complications and a good response rate.

**Keywords** Radioembolization · Liver metastases · Hepatic malignancy · Transcatheter therapy

#### Riassunto

**Obiettivo.** Lo scopo del nostro lavoro è stato valutare l'efficacia della radioembolizzazione con ittrio 90 (Y-90) delle metastasi epatiche in pazienti non responsivi alla chemioterapia.

**Materiali e metodi.** Da febbraio 2005 a gennaio 2008, sono stati trattati 110 pazienti affetti da malattia metastatica del fegato determinata da differenti tipi di tumore primitivo (coloretale, mammario, gastrico, pancreatico, polmonare, esofageo, faringeo, melanoma e colangiocarcinoma). Tutti i pazienti mostravano una progressione di malattia. Sono stati esclusi i pazienti con livelli di bilirubina superiori a 1,8 mg/dl e con shunt epato-polmonare >20%, ma non pazienti con localizzazioni metastatiche extraepatiche.

**Risultati.** La risposta è stata valutata come completa/parziale in 45 pazienti, come malattia stabile in 42 pazienti e come malattia in progressione in 23 pazienti. In 90 casi, è stato ottenuto un decremento dei livelli sierici dei markers tumorali specifici. La percentuale di successo tecnico è stata del 96% e l'efficacia tecnica stimata a 3 mesi dal trattamento dell'83,6%. Le complicanze sono rappresentate da 1 caso di insufficienza epatica di grado 4, da 6 casi di gastrite di grado 2 e da 3 casi di colecistite di grado 2. La sopravvivenza media e quella libera da malattia calcolate mediante l'analisi di Kaplan-Meier sono state rispettivamente di 323 giorni e 245 giorni.

**Conclusioni.** Sulla base della nostra esperienza di tre anni

*la radioembolizzazione con Y-90 rappresenta una metodica sicura ed efficace nel trattamento delle metastasi epatiche con un accettabile livello di complicanze ed una buona percentuale di risposta.*

**Parole chiave** Radioembolizzazione · Metastasi epatiche · Tumori epatici · Terapia transcateretere

## Introduction

Liver metastases are among the most common tumoural manifestations worldwide. Hepatic insufficiency is the principal cause of death in the majority of patients affected by liver metastases [1]. Postmortem studies have revealed that the liver is involved in 50%–70% of metastases from melanoma and lymphoma, and from the most common neoplastic diseases originating in the breast, lung and gastrointestinal tract, including colorectal carcinoma [2]. The only curative treatment considered for liver metastases is surgical resection [1]. However, this treatment is unfortunately restricted to a limited number of patients, as it depends on the size, number and site of liver tumour.

The liver represents the main target for metastases so that effective control of metastatic hepatic involvement can favourably influence the progression of the disease. Some therapeutic options are available in clinical practice for palliative care, including cryotherapy, radiofrequency and laser ablation, which have gained importance in recent years [3, 4]. However, these methods can only be used in patients with a limited number of hepatic lesions, whereas at diagnosis, most patients present with already widely disseminated metastases [5].

Chemotherapy in the form of doxorubicin has been used as the sole treatment for liver metastases for many decades and has produced modest results and survival rates. The introduction of taxane and Herceptin now offers a significant improvement in the treatment of breast cancer [6–8]. However, despite these important therapeutic advances, metastatic breast cancer is almost always fatal, with up to 60% of patients dying from hepatic insufficiency caused by the localised effects of the neoplasm. Data from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) reveal that once a breast tumour has metastasised, patients have an average survival rate of 18.5 months compared with 7.5 months from colorectal tumour and 24.5 months from prostate cancer [9].

Radiotherapy can be administered with extreme accuracy through the use of linear accelerators. Radiant bands are calibrated according to the site and dimensions of the neoplasm, clearly defining the lesion and thus sparing the surrounding parenchyma. The combination of radiotherapy

## Introduzione

*Le metastasi epatiche sono annoverate tra le più comuni manifestazioni tumorali in tutto il mondo. Nella maggior parte dei pazienti affetti da malattia metastatica del fegato, l'insufficienza epatica rappresenta la principale causa di morte [1]. Secondo studi autoptici è stato dimostrato che il fegato risulta coinvolto nel 50%–70% delle metastasi da melanoma, linfoma e dalle più comuni patologie neoplastiche che originano dalla mammella, dal polmone e dal tratto gastrointestinale, tra cui il carcinoma coloretale [2]. L'unico trattamento ritenuto curativo nella patologia neoplastica metastatica confinata al fegato è rappresentato dalla resezione chirurgica [1]. Tale trattamento è purtroppo destinato ad un ristretto numero di pazienti visto che le dimensioni, il numero e la sede delle localizzazioni ne esclude la maggior parte.*

*Il fegato rappresenta dunque un organo bersaglio della malattia metastatica ed un controllo effettivo del tumore epatico può condizionare favorevolmente la progressione complessiva della malattia. Attualmente sono disponibili, nella pratica clinica, numerose opzioni terapeutiche finalizzate ad una palliazione locale. Tra esse la crioterapia, l'ablazione con radiofrequenza e l'ablazione mediante laser hanno assunto recentemente un'importanza sempre maggiore [3, 4]. Queste metodiche, comunque, risultano applicabili solamente in pazienti con un numero limitato di lesioni mentre, al momento della diagnosi, numerosi pazienti presentano un'estesa disseminazione epatica della malattia [5].*

*La chemioterapia come unico trattamento per la malattia metastatica del fegato, limitata per decenni alla doxorubicina, ha prodotto risposte e percentuali di sopravvivenza modeste. L'introduzione del taxane e dell'herceptin offrono attualmente un significativo miglioramento nei casi di tumore della mammella [6–8]. Tuttavia, nonostante questi importanti perfezionamenti terapeutici, il tumore metastatico della mammella è quasi sempre fatale: fino al 60% dei pazienti decedono per insufficienza epatica indotta dagli effetti locali della neoplasia. I dati del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) rivelano che, una volta metastatizzato il tumore mammario, i pazienti hanno una sopravvivenza media di 18,5 mesi contro i 7,5 mesi del tumore coloretale e i 24,5 mesi del cancro alla prostata [9].*

*La terapia radiante può essere somministrata attualmente*

with systemic chemotherapy has become the therapeutic standard, as radiotherapy is considered to be one of the most efficacious weapons in the treatment of tumours. However, there are important limitations in the use of high-dosage radiation on some body segments. Most literature on radiosensitivity or radioresistance is based on the physical impossibility of administering elevated radiation doses without also hitting surrounding healthy tissues [10]. A particular characteristic of neoplastic tissue is represented by hypervascularity. In fact, blood supply to the neoplasm is often more elevated than that to normal tissue. With this in mind, if the vessel supplying the tumour is catheterised using percutaneous techniques, administration of radiation, provided by radioactive-isotope-loaded microspheres, shows a significant improvement in delivering the radiation selectively to the tumour tissue [10].

Liver neoplasms receive their principal vascular supply from the hepatic artery [11], and based on this, several cytotoxic agents have been developed that, through selective arterial catheterisation, can be administered directly inside the tumour. Yttrium-90 (Y-90) is a beta-emitting isotope with a half-life of 64 h and an average penetration depth of 2.4 mm [12]. The therapy requires that 94% of radiation be administered in 11 days [13].

The aim of our study was to evaluate the effectiveness of selective interventional radioembolisation therapy (SIRT) in patients with liver metastases not responsive to the standard chemotherapy protocols.

## Materials and methods

Consent of the hospital ethics committee was obtained before the beginning of the procedure and the retrospective collection of all data.

### Inclusion/exclusion criteria

Patients with a histological diagnosis of the disease and hepatic involvement confirmed by computed tomography (CT) were considered for inclusion for this treatment. At the time of treatment, patients presented with an adequate haemochromocytometric profile (granulocytes >1,500/ $\mu$ l; platelets <60,000/ml), sufficient hepatic functionality [total bilirubin <1.8 mg/dl, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT) or alkaline phosphatases <5 times the maximum limit with respect to normal levels), satisfactory pulmonary function [forced expiratory volume in 1 s (FEV), >1 l], and no contraindications to selective angiography.

CT and fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) examinations were performed to determine hepatic disease diffusion and possible extrahepatic

*con estrema accuratezza attraverso l'utilizzo di acceleratori lineari. I fasci radianti vengono calibrati in base alla sede ed alle dimensioni della neoplasia e ciò permette di poterli confinare alla lesione e di risparmiare il parenchima sano circostante. La combinazione di terapie palliative con chemioterapie sistemiche è quindi diventata lo standard terapeutico dal momento che la terapia radiante è considerata una delle armi più efficaci nel trattamento dei tumori. Tuttavia esistono limitazioni significative nell'utilizzo di alte dosi radianti su alcuni segmenti corporei. La letteratura disponibile sulla radiosensibilità o sulla radioresistenza si basa sull'impossibilità fisica di somministrare dosi radianti molto elevate senza colpire i tessuti adiacenti [10]. Una particolare caratteristica del tessuto neoplastico è rappresentata dall'ipervascolarizzazione. L'apporto ematico alla neoplasia infatti è spesso più elevato rispetto a quello del tessuto normale. In considerazione di ciò, se il vaso che fornisce tale apporto al tumore viene cateterizzato tramite tecniche percutanee, la radiazione somministrata per via intra-arteriosa attraverso microsfere caricate con isotopi radioattivi si caratterizza per un'elevata selettività per il tessuto neoplastico [10].*

*Le neoplasie epatiche ricevono il loro principale apporto vascolare dall'arteria epatica [11] e, sulla base di questo principio, sono stati sviluppati diversi agenti citotossici che, attraverso il cateterismo selettivo arterioso, vengono somministrati direttamente alla neoplasia. L'itrio 90 (Y-90) è un isotopo beta emittente con un'emivita di 64 ore ed una profondità media di penetrazione di 2,4 mm [12]. Nella formulazione terapeutica il 94% della radiazione viene somministrata in 11 giorni [13].*

*Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'efficacia della terapia selettiva radioembolizzata (SIRT) nei pazienti con malattia metastatica del fegato non responsivi ai protocolli standard di chemioterapia.*

## Materiali e metodi

*Prima di intraprendere le procedure e di collezionare retrospettivamente tutti i dati è stata ottenuta l'approvazione da parte del Comitato Etico Aziendale.*

### Criteri di inclusione ed esclusione

*Sono stati ritenuti candidabili i pazienti con diagnosi istologica di malattia e coinvolgimento epatico stimato tramite esame di tomografia computerizzata (TC). I pazienti, al momento del trattamento, erano in grado di fornire il loro consenso alla procedura, presentavano un adeguato profilo emocromocitometrico (granulociti >1500/ $\mu$ l, piastrine >60000/ml) una sufficiente funzionalità epatica (bilirubina totale <1,8 mg/dl, transaminasi aspartato-aminotransferasi [AST]/alanina-aminotransferasi [ALT] o fosfatasi alcalina minore di 5 volte il limite massimo rispetto alla norma), una soddisfacente funzionalità polmonare (volume espiratorio*

diffusion sites. Specific tumour marker levels [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (Ca 19-9), gastrointestinal-cancer-associated antigen (GICA)] were also measured in all patients prior to the procedure.

Exclusion criteria were determined by bilirubin levels  $>1.8$  mg/dl and a hepatic-pulmonary shunt  $<20\%$ .

#### Patient selection

From February 2005 to July 2008, we treated 110 patients at the Interventional Radiology Department, S.M Goretti Hospital, Latina, Italy, who were affected by liver metastases. Among these, 47 cases were caused by colorectal neoplasms, 32 from breast cancer, six from gastric tumours, five from pancreatic tumours, three from oesophageal cancers, one from melanoma and one from pharyngeal cancer. In ten patients, the primary neoplasm was represented by cholangiocarcinoma. The patients, 65 men and 45 women, had an average age of 57.4 years and had all previously undergone different lines of chemotherapy without obtaining satisfactory results. Moreover, other types of treatment were considered impracticable owing to the number and dimensions of the lesions. Fifteen patients had undergone prior radiofrequency treatment (three of whom had three sessions); three patients had undergone percutaneous ethanol injection (PEI) and eight transarterial chemoembolisation (TACE). At the preliminary study, patients presented with an average Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 0.7 [14].

Before receiving treatment, all patients received information regarding the procedure, its risks and side effects, and all signed informed consent forms. All patients were diagnosed with multiple lesions, and 89 had bilobar lesions. Eleven patients had extrahepatic metastatic diffusion, prevalently localised in lymph nodes and bone. Patient selection was based on the inclusion of patients who had already undergone a first-line chemotherapy such as folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX), a second-line chemotherapy such as folinic acid, fluorouracil (5-FU), irinotecan (FOLFIRI) and a third line of chemotherapy, all of which had been ineffective in treating the primary tumour. All patients were examined and assessed by an oncologist, a nuclear medicine specialist and an interventional radiologist before starting each treatment.

#### Dosimetry

CT and FDG-PET imaging allow utilisation of the dose calculation method based on body surface area (BSA), which indicates the required activity for treatment and provides a map of the tumour spread in the liver segments. The typical activity during infusion is around 50 Bq/microsphere. On the day of the treatment, the patient, without seda-

*massimo [FEV]<sub>1</sub>>1 l) e nessuna controindicazione all'angiografia selettiva.*

*Sono state eseguite una TC ed una tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) in modo da determinare la diffusione della malattia epatica e al fine di valutare eventuali localizzazioni extra-epatiche. I livelli dei marker tumorali specifici (CEA, Ca 19-9, GICA) al momento del trattamento sono stati misurati in tutti i pazienti.*

*I criteri di esclusione sono stati determinati da livelli di bilirubina superiori a 1,8 mg/dl ed a shunt epato-polmonari >20%.*

#### Selezione dei pazienti

*Da febbraio 2005 a luglio 2008, nella sezione di Radiologia Interventistica, sono stati trattati 110 pazienti affetti da malattia metastatica del fegato. Tra questi 47 erano causati da neoplasia coloretale, 32 da tumore della mammella, 6 da tumore gastrico, 5 da tumore del pancreas, 5 da tumore polmonare, 3 da tumore esofageo, 1 da melanoma e 1 da tumore faringeo. In 10 pazienti il tumore primitivo era rappresentato dal colangiocarcinoma. I pazienti, 65 maschi e 45 femmine presentavano un'età media di 57,4 anni e, in tutti i casi, erano stati sottoposti a diverse linee di chemioterapia che erano risultate inefficaci. Non esisteva in nessun caso la possibilità di procedere ad altri tipi di trattamento, come l'ablazione con radiofrequenza, in considerazione del numero e delle dimensioni delle lesioni. Queste opzioni, tuttavia, erano già state sperimentate visto che 15 pazienti erano già stati sottoposti a radiofrequenza (3 dei quali per 3 volte), 3 pazienti ad alcolizzazione e 8 pazienti a transarterial chemoembolization (TACE). Al momento dello studio preliminare i pazienti si sono presentati con uno score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) medio di 0,7 [14].*

*Prima di essere sottoposti al trattamento tutti i pazienti hanno ricevuto le informazioni riguardo la procedura ed i rischi connessi ad essa, inclusi gli effetti collaterali, e hanno firmato un consenso informato che ci ha consentito di effettuare il trattamento. In tutti i pazienti sono state diagnosticate lesioni multiple che in 89 casi sono risultate bilobar. In 11 pazienti era presente una diffusione metastatica che si manifestava prevalentemente con localizzazioni linfonodali ed ossee. La selezione è stata basata sull'inclusione di pazienti che erano già stati sottoposti a una prima linea di chemioterapia tra cui il FOLFOX (acido folinico, fluorouracile, oxaliplatino), una seconda linea tra cui il FOLFIRI (acido folinico, fluorouracile, irinotecan) e da una terza linea di chemioterapia che erano risultate inefficaci per il trattamento della neoplasia primitiva. Tutti i pazienti sono stati valutati da un oncologo, da un medico nucleare e da un radiologo interventista prima dell'inizio di ogni trattamento.*

#### Dosimetria

*La TC e la FDG-PET consentono di utilizzare il metodo di*

tion, was administered the dose of microspheres by a slow, manually controlled injection lasting on average 20 min, through selective catheterisation of the hepatic artery performed with a 3-Fr Progreat (Terumo) microcatheter.

### Treatment planning

Patients selected for treatment underwent celiac-selective angiography with a transbrachial approach and 4-Fr sheath (Terumo) to enable discharge within hours of the procedure. Selective angiography was useful for evaluating the vascular anatomy of the liver. During selective catheterisation, branches of the hepatic artery, such as the gastroduodenal artery and the right gastric artery, were embolised by using 2×10-mm and 2×20-mm microcoils (Target Vascular Boston Scientific) to prevent reflux of Y-90 at the gastric and duodenal levels. After the procedure, a dose of 150 MBq of Tc-99m macroaggregated albumin (MAA) was administered through the catheter to evaluate the arteriovenous shunt of the hepatic arterial system to that of the pulmonary arterial system and/or gastrointestinal venous system [later verified by single-photon-emission computed tomography (SPECT) study performed in the nuclear medicine department]. This study permits evaluation of possible undesired directions of the Y-90 microspheres, which have approximately the same dimensions as the marked albumin particles.

In consideration of lesion number, site and size, we performed a whole-liver treatment (generally performed in the early phase of our experience in patients with multiple, extensive bilobar lesions >5 cm in size), a lobar treatment (in the case of single-lobe involvement) or attempted a treatment of one lobe (generally the right lobe) followed by treatment of the other lobe 10 weeks later (sequential treatment, performed in the most recent phase of our experience in patients with liver involvement <25%).

In the event of retreatment, the study procedure was repeated in all patients to assess possible changes in hepatic vascularisation due to the radioembolisation treatment. Criteria for retreatment were based on evaluation of imaging at 8 weeks, and in cases of disease progression, partial response or stable disease stage, retreatment was performed.

### Tumour response

Tumour response was evaluated both by alterations in tumour marker levels and by CT imaging and were defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), as follows:

- complete response (CR): disappearance/remission of disease; confirmed at 4 weeks
- partial response (PR): reduction of tumour by 30%; confirmed at 4 weeks

*calcolo della dose tramite la formula body surface area (BSA) che indica l'attività richiesta per il trattamento e fornisce una mappa della diffusione tumorale nei segmenti da trattare. L'attività tipica durante l'infusione è di circa 50 Bq/microsfera. Il giorno del trattamento, senza alcuna sedazione, la dose di microsferi è stata somministrata mediante iniezione lenta eseguita manualmente con una durata media di circa 20 minuti attraverso cateterismo selettivo dell'arteria epatica effettuato mediante microcaterete Progreat 3 Fr (Terumo).*

### Pianificazione del trattamento

*I pazienti selezionati sono stati sottoposti ad un'angiografia selettiva del tripode celiaco, mediante accesso transbrachiale, utilizzando introduttori da 4 French (Terumo) al fine di ottenere la dimissione a poche ore dalla procedura. Lo studio selettivo è stato utile per valutare l'anatomia vascolare del fegato. Durante il cateterismo selettivo, branche dell'arteria epatica come l'arteria gastroduodenale e l'arteria gastrica destra sono state embolizzate mediante microspirali 2×10 mm e 2×20 mm (Target vascular, Boston Scientific) per prevenire l'eventuale reflusso di Y-90 a livello gastrico e duodenale. Alla fine della procedura, attraverso il catetere posizionato selettivamente in arteria epatica comune, veniva somministrata una dose di 150 MBq di tecnezio (Tc)-99 in maniera da ottenere, tramite uno studio di tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT), eseguito successivamente nel reparto di Medicina Nucleare, il valore dello shunt artero-venoso dal sistema arterioso epatico a quello polmonare o a quello venoso gastrointestinale. Questo studio permette di valutare possibili indesiderate direzioni delle microsferi di Y-90 dal momento che esse presentano approssimativamente le stesse dimensioni delle particelle di albumina marcata.*

*In considerazione del numero, della sede e delle dimensioni delle lesioni il trattamento veniva mirato su tutto il fegato (trattamento whole liver, generalmente eseguito nella prima fase della nostra esperienza in pazienti con multiple lesioni di dimensioni >5 cm a distribuzione bilobare plurisegmentaria), su un solo lobo (trattamento lobare, in caso di coinvolgimento di un singolo lobo epatico) o si procedeva a trattare un lobo epatico (generalmente il destro) e, dopo 10 settimane, si ripeteva la procedura sull'altro lobo epatico (trattamento sequenziale, adottato nella fase più recente della nostra esperienza in pazienti con coinvolgimento epatico <25%).*

*Nei casi in cui il trattamento è stato ripetuto, la procedura di studio preliminare è stata eseguita nuovamente in tutti i pazienti al fine di valutare eventuali cambiamenti indotti nella vascolarizzazione epatica da parte del trattamento radioembolizzante. I criteri per la ripetizione del trattamento sono stati stabiliti in base alla valutazione dell'imaging a 8 settimane. In caso di malattia progressiva, risposta parziale o malattia stabile è stato sempre eseguito un re-treatment.*

- stable disease (SD): no aspects of PR or PD
  - progressive disease (PD): 20% increase in tumour; absence of CR, PR and SD documented before disease progression
- Follow-up was programmed at 8 and 12 weeks with CT and PET imaging.

#### Statistical analyses

Average survival rates and rates of disease progression were evaluated according to the Kaplan–Meier analysis model. The same model was also used for comparative analysis between the largest groups, i.e. patients affected by colorectal tumours and those with breast tumours. Technical success and efficacy at 3 months were also assessed. Complications and adverse effects were recorded and evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

## Results

On the day of treatment, patients underwent selective radioembolisation with a whole-liver (49 patients), lobar (15 patients) or sequential (45 patients) infusion.

#### Radiotherapy dosage

The average dose administered was 1.64 Gbq (Table 1). As shown in Table 1, 25 patients underwent selective lobar

**Table 1** Dose and liver volume treated. Mean activity delivered, 1.65 GBq

	Number	Percent
Patients treated	110	100%
Volume treated		
Whole liver	65	59.1%
Right-left sequential	20	18.2%
Left lobe	8	7.2%
Right lobe	17	15.5%
Total		100%

**Tabella 1** Dose e volume epatico trattato. Attività media emessa, 1,65 GBq

	Trattamento	Totale
Pazienti	110	100%
Volume trattato		
Fegato intero	65	59,1%
Sequenziale destro-sinistro	20	18,2%
Lobo sinistro	8	7,2%
Lobo destro	17	15,5%
Totale		100%

#### Risposta tumorale

*La risposta tumorale è stata valutata sia dalle modificazioni nei livelli dei markers tumorali che dall'imaging TC e definita secondo i criteri Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) sul seguente modello:*

- *risposta completa (CR): scomparsa di malattia; confermata a 4 settimane;*
- *risposta parziale (PR): diminuzione del 30%; confermata a 4 settimane;*
- *malattia stabile (SD): non criteri di PR né di PD;*
- *malattia progressiva (PD): aumento del 20%; assenza di CR, PR o SD documentate prima della progressione della malattia.*

*Il follow-up è stato programmato a 8 e 12 settimane tramite controlli TC e PET.*

#### Metodologia statistica

*Sono state valutate le percentuali di sopravvivenza medie e la progressione libera da malattia dei nostri pazienti secondo l'analisi Kaplan-Meier. È stata effettuata, tramite la medesima metodica di analisi, una comparazione tra i due gruppi più rappresentati, ovvero i pazienti affetti da tumore colo-rettale e da tumore mammario. Sono state analizzati anche il successo tecnico e l'efficacia tecnica a 3 mesi. Le complicanze e gli effetti collaterali sono stati determinati e valutati secondo i criteri Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).*

## Risultati

#### Dose radiante

*La dose media somministrata è stata di 1,64 GBq (Tabella 1). Come riassunto dalla Tabella 1, in 25 pazienti è stato eseguito un trattamento selettivo lobare, 65 un trattamento mirato su tutto il fegato e 20 pazienti un trattamento sequenziale del lobo destro seguito dal trattamento del lobo sinistro, eseguito a distanza di 10 settimane per ridurre il rischio di indurre una condizione di tossicità epatica acuta. I trattamenti whole liver sono stati eseguiti prevalentemente nella prima fase della nostra esperienza in pazienti affetti da metastasi bilobar, mentre recentemente la procedura preferenziale è risultata l'infusione sequenziale al fine di somministrare dosi di impianto lobare più elevate riducendo la possibilità di indurre un danno epatico radioindotto sul restante parenchima.*

#### Coinvolgimento epatico

*Il coinvolgimento epatico stimato, calcolato sulla base della PET e della TC è risultato inferiore al 25% in 61 pazienti, tra il 25% ed il 50% in 38 pazienti e maggiore del 50% in 11 pazienti. In 18 pazienti la TC mostrava una diffusione*

treatment, and 65 patients underwent whole-liver treatment. Twenty patients were subjected to a sequential treatment of the right lobe, followed by treatment of the left lobe 10 weeks later to reduce the risk of acute hepatic toxicity. Whole-liver treatments were performed prevalently in patients affected by bilobar metastases during the first stage of our experience. However, more recently, the preferred procedure has been sequential infusion, which enables administration of higher lobar doses while reducing the possibility of radioinduced hepatic damage on the surrounding parenchyma.

#### Hepatic involvement

The estimated hepatic involvement, calculated using PET and CT imaging, was <25% in 61 patients, between 25%–50% in 38 patients and >50% in 11 patients. In 18 patients, CT imaging revealed extrahepatic spread of disease at the level of the lymph nodes, bones and lung.

#### Tumour response

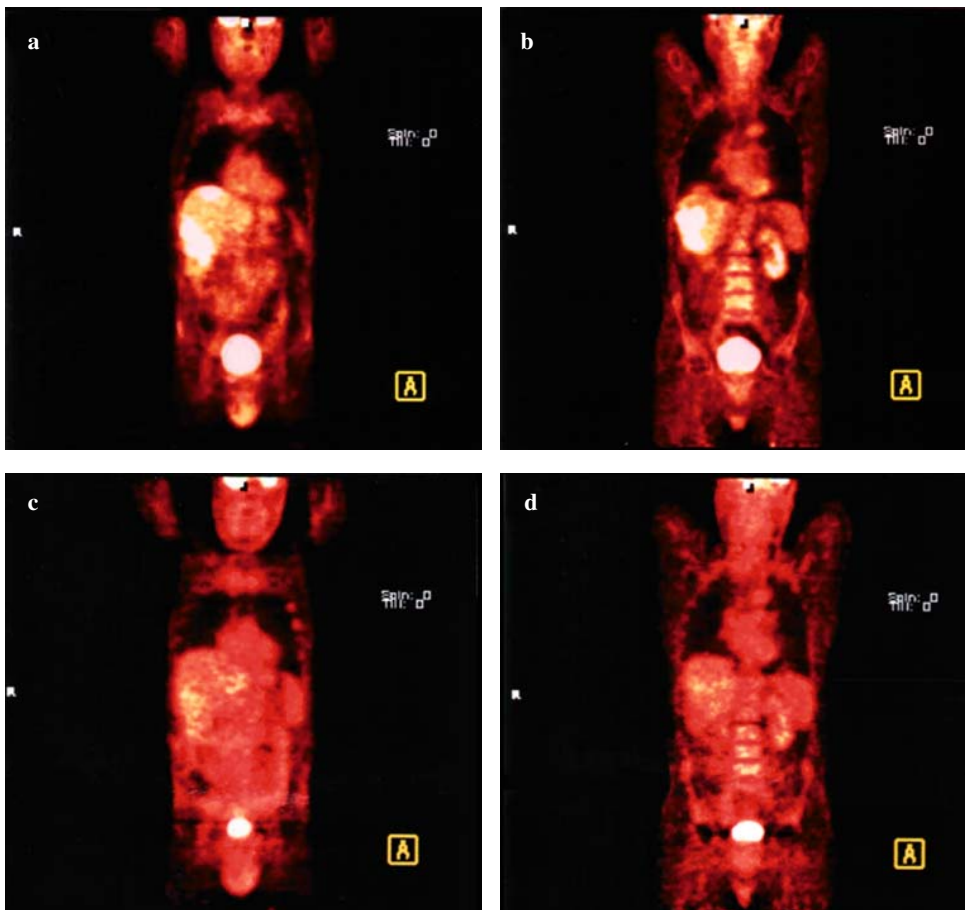
All subjects were assessed at follow-up at 8 weeks by laboratory tests, CT and PET (Fig. 1) imaging. According to our

*extra-epatica della malattia, in genere a livello linfonodale, ma anche osseo e polmonare.*

#### Riposta tumorale

*Tutti i pazienti sono stati valutati a 8 settimane tramite controlli laboratoristici, TC e PET (Fig. 1). Secondo le nostre percentuali di risposta è stata raggiunta una CR/PR in 45 pazienti (40,9%), una SD in 42 pazienti (38,2%) e una PD in 23 pazienti (20,9%). In 90 casi la valutazione laboratoristica ha documentato una diminuzione dei marker tumorali nella valutazione ottenuta all'ottava settimana. In particolare nei pazienti affetti da tumore coloretale in 25 pazienti i livelli di CEA risultavano <2,5 µg/l ed in 16 inferiori a 2,0 µg/l. Il valore medio del livello di CEA nei nostri pazienti corrispondeva a circa 4,2 µg/l prima del trattamento ed a 2,1 µg/l dopo il trattamento.*

*Nei pazienti che hanno eseguito un trattamento sequenziale durante la procedura selettiva sul lobo sinistro è stato possibile valutare la captazione contrastografica del lobo destro trattato. In questa fase è stato possibile eseguire una valutazione angiografica sulle modificazioni della captazione contrastografica successiva al primo trattamento come evidenziato dalla Figura 2. Nei pazienti che presentavano una CR/PR la TC e la PET*



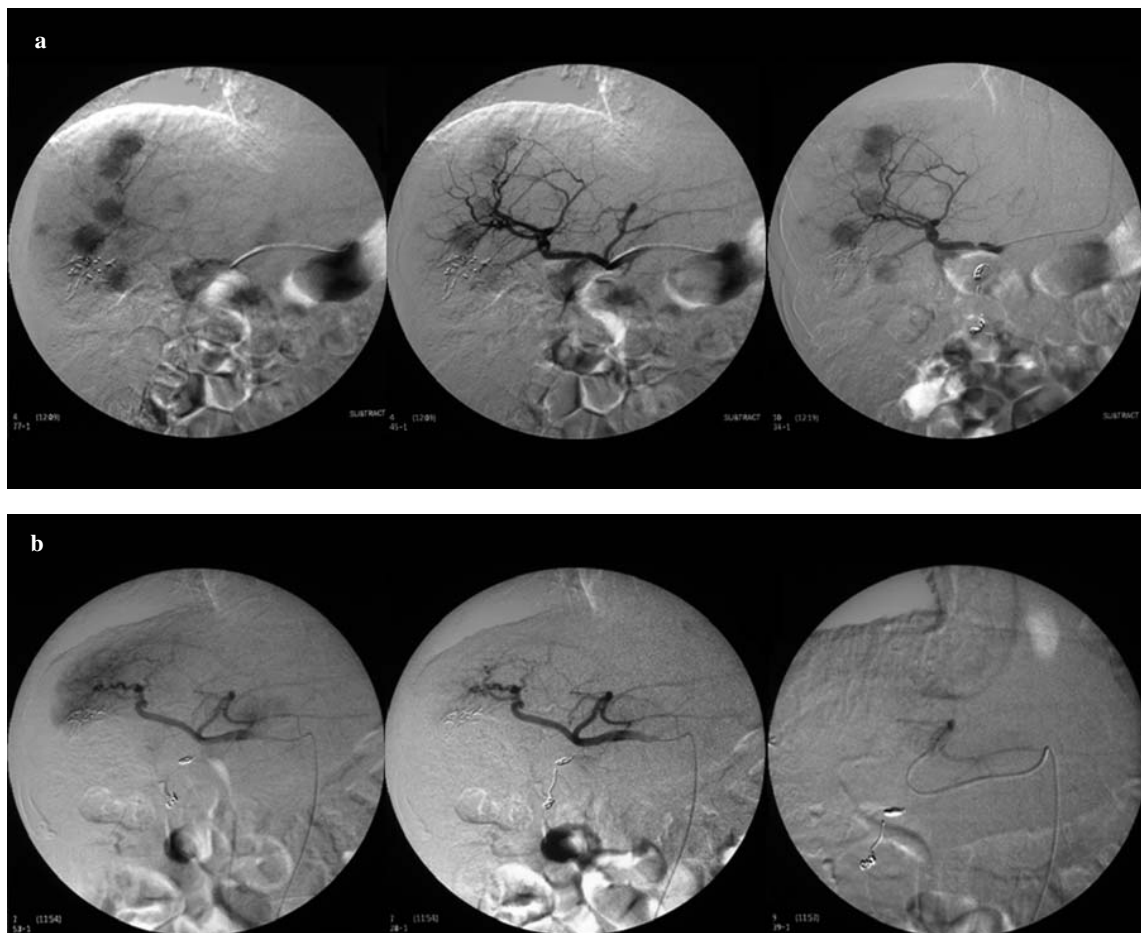
**Fig. 1a-d** PET scan of a patient affected by liver metastases from colorectal cancer. Pretreatment images (a,b) and 8-week follow-up images (c,d) showing response to treatment, with complete disappearance of metabolic activity of the lesions.

*Fig. 1a-d* PET di un paziente affetto da metastasi epatiche da tumore coloretale. Le immagini pre-trattamento (a,b) e le immagini del follow-up a 8 settimane (c,d) mostrano la risposta alla procedura con la scomparsa dell'attività metabolica delle lesioni.

response percentages, CR/PR was obtained in 45 patients (40.9%), SD in 42 (38.2%) and PD in 23 (20.9%). In 90 patients, laboratory testing at 8 weeks after treatment showed a reduction of tumour markers. In particular, in patients affected by colorectal tumour, 25 had CEA levels  $<2.5 \mu\text{g/l}$ , and 16 had levels  $<2.0 \mu\text{g/l}$ . The median CEA level among our patient cohort was  $4.2 \mu\text{g/l}$  before treatment and  $2.1 \mu\text{g/l}$  after treatment.

Contrast uptake of the treated right lobe was evaluated in patients who had undergone sequential treatment during the selective procedure of the left lobe. During this phase, an angiographic assessment of changes in contrast uptake due to previous treatment was performed, as shown in Fig. 2. In patients with CR/PR, PET and CT imaging demonstrated the absence of new lesions and lesions with progression characteristics, as well as documenting necrosis and scarring of the treated metastases (Fig. 3). Average survival, calculated using Kaplan-Meier analysis, was 323 days, and

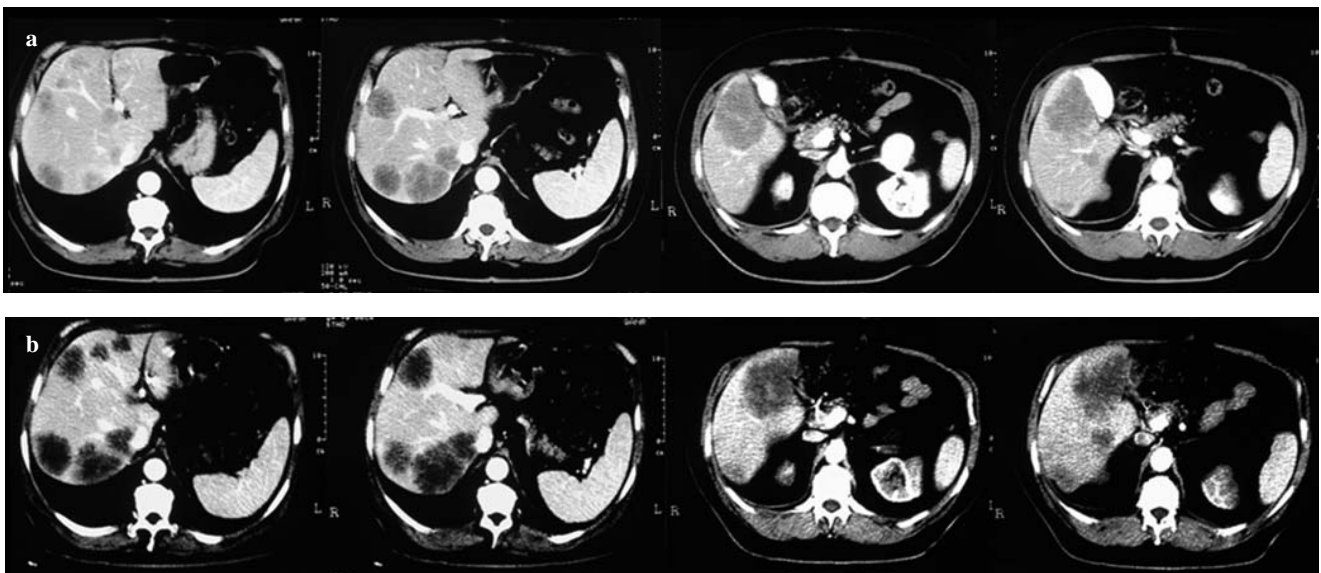
*dimostravano l'assenza di nuove lesioni o di lesioni con caratteristiche progressive e documentavano la necrosi e la cicatrizzazione delle metastasi trattate (Fig. 3). La sopravvivenza media calcolata mediante l'analisi Kaplan-Meier è stata di 323 giorni e la progressione libera da malattia di 245 giorni. La sopravvivenza a 241 giorni di pazienti affetti da tumore del colon (CRC) è dell'87%. A 350 e a 400 giorni le percentuali di sopravvivenza sono del 39% e del 17% rispettivamente. Per quanto riguarda il tumore della mammella la sopravvivenza a 241 giorni è stata del 96%. A 350 e 400 giorni del 55% e del 20% rispettivamente (Fig. 4). Non è stato documentato alcun caso di mortalità a 30 giorni tra i pazienti trattati. Trentasette pazienti sono ancora in vita. I pazienti sono deceduti per progressione della malattia e, in 15 casi, sono state documentate diffusioni extraepatiche della malattia, in particolare a livello polmonare (8 pazienti) e cerebrale (7 pazienti). La percentuale di successo tecnico è stata del 96%. In 3 pazienti è stato necessario interrompere*



**Fig. 2a,b** Patient affected by multiple metastases who underwent sequential right- and left-lobe treatment. Angiogram before right-lobe treatment shows the presence of multiple hypervascular metastases (a), whereas the angiogram performed before the left-lobe treatment shows the complete absence of enhancement of the lesions (b).

*Fig. 2a,b* Paziente affetto da multiple metastasi e sottoposto a trattamento sequenziale lobo destro-lobo sinistro. L'angiografia eseguita prima del trattamento a destra mostra la presenza di multiple metastasi ipervascolarizzate (a) mentre l'angiografia eseguita prima del trattamento del lobo sinistro mostra l'assenza di captazione contrastografica delle lesioni (b).



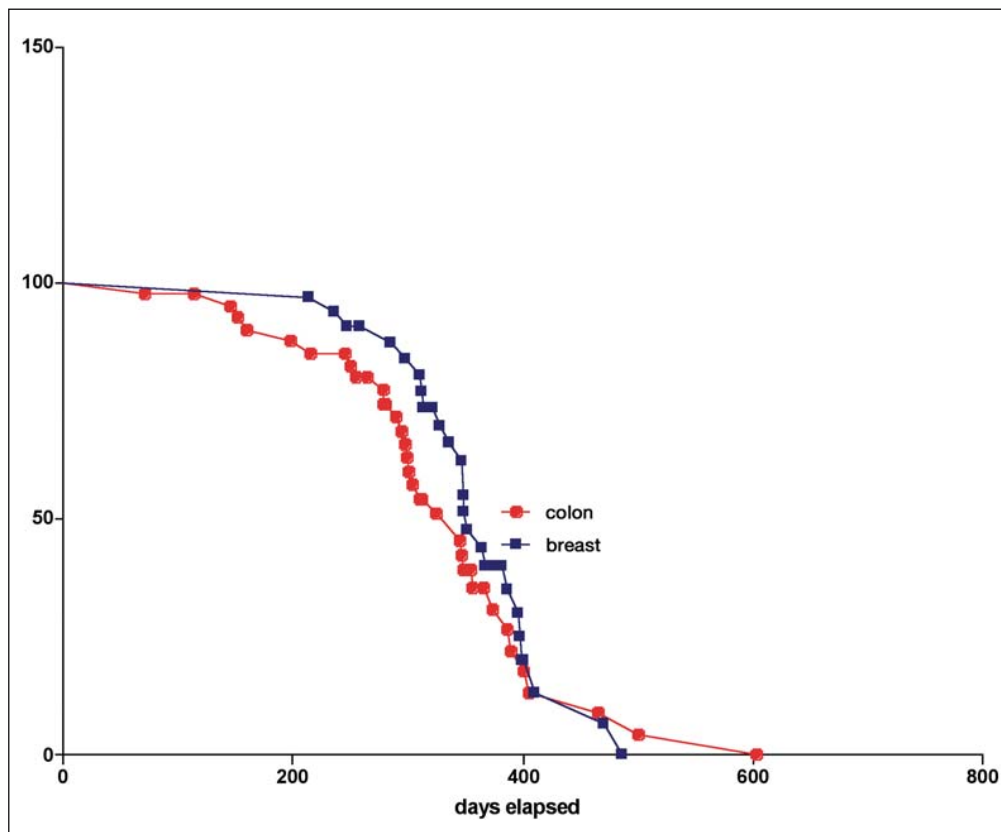


**Fig. 3a,b** Computed tomography (CT) scan of a patient affected by multiple liver metastases (**a**). A CT scan at 8 months shows lesion necrosis.

*Fig. 3a,b* Immagini TC di un paziente affetto da metastasi epatiche multiple (**a**). Una TC eseguita a distanza di 8 settimane dal trattamento mostra la necrosi delle lesioni.

progression-free survival was 245 days. The survival rate at 241 days in patients affected by colorectal cancer was 87%. At 350 and 400 days, it was 55% and 17%, respectively. Breast cancer survival at 241 days was 96%. At 350 and 400 days, it was 39% and 20%, respectively (Fig. 4). No

*l'infusione a causa del dolore lamentato dal paziente durante la somministrazione di Y-90. L'efficacia tecnica stimata a 3 mesi è stata del 83,6% considerando che in 18 pazienti la malattia non ha mostrato di beneficiare del trattamento eseguito.*



**Fig. 4** Comparison of Kaplan-Meier survival curves between patients affected by colorectal and breast cancer. The overall survival is not significantly different between the two tumour types.

*Fig. 4* Confronto tra le curve di sopravvivenza, ottenute secondo l'analisi Kaplan-Meier, dei pazienti affetti da tumore coloretale e da tumore della mammella. La sopravvivenza complessiva non mostra significative differenze tra i due gruppi.

case of mortality at 30 days was observed in the treated patients. Thirty-seven patients were alive at the time of writing. Patients died from disease progression, and 15 cases revealed extrahepatic spread to the lungs (n=8) and the brain (n=7). Technical success rate was 96%. During the procedure, the Y-90 infusion had to be discontinued because of pain in three patients. The estimated technical efficacy at 3 months was 83.6%, considering that in 18 subjects, the disease did not benefit from the treatment.

## Complications

Complications and adverse effects were assessed according to CTCAE:

- Immediate complications: Moderate abdominal pain and nausea were observed in 78 patients 12 h after the procedure. These symptoms were treated with medical therapy.
- Early complications: Grade 2 cholecystitis was observed in three patients 25 days after the procedure and was treated by medical therapy.
- Late complications: Six patients developed grade 2 gastritis 4–7 weeks after the procedure and were all treated with medical therapy.
- One patient treated in the initial stage of our experience developed hepatic failure 40 days after treatment, probably caused by radioinduced hepatitis.

Overall, we recorded one major (hepatic failure) and nine minor complications (six cases of grade 2 gastritis and three of grade 2 cholecystitis). It is important to note that there were no complications among patients treated with the sequential procedure. There were no complications related to the transbrachial examination procedure.

## Discussion

Clinical experience demonstrates that secondary hepatic lesions evolve much more rapidly than neoplastic lesions in other sites, and for this reason, they play a fundamental role in determining the prognosis of patients affected by metastatic liver disease [5]. The first study concerning the treatment of hepatic metastases with Y-90 microspheres in patients affected by colorectal neoplasms was published in 1967 by Ariel [15]. His group later published results regarding the combination of radioembolisation therapy with chemotherapy using 5-FU. The average dose administered in these studies corresponded to 3.7 Gbq and was well tolerated by the liver [16].

Over the following decades, several authors published their experiences with both glass and resin microspheres [17–26]. However, the characteristics of these products resulted in extrahepatic migration, leading oncologists to

## Complicanze

*Le complicanze e gli effetti collaterali sono stati stimati secondo i criteri CTCAE.*

- *Complicanze immediate.* Sono stati documentati dolore addominale moderato e nausea in 78 pazienti a 12 ore dalla procedura. I sintomi sono stati trattati mediante terapia medica
- *Complicanze precoci.* In 3 pazienti è stata documentata una colecistite di grado 2 a 25 giorni dalla procedura, trattata mediante terapia medica.
- *Complicanze tardive.* Sei pazienti hanno lamentato una gastrite di grado 2, gestita mediante terapia medica, in un periodo compreso tra 4 e 7 settimane dalla procedura.
- *Un paziente trattato nella prima fase della nostra esperienza ha sviluppato un'insufficienza epatica a 40 giorni dal trattamento probabilmente determinata da un epatite radioindotta.*

*Complessivamente dunque sono state osservate una complicanza maggiore legata all'insufficienza epatica e 9 complicanze minori dovute a 6 gastriti di grado 2 ed a 3 colecistiti di grado 2. È significativo riportare che non sono state osservate complicanze nei pazienti trattati con procedura sequenziale. Non sono state osservate complicanze in seguito alla procedura di studio trans-brachiale.*

## Discussione

*L'esperienza clinica dimostra che le lesioni secondarie epatiche progrediscono molto più rapidamente rispetto ad altre localizzazioni di malattia neoplastica e, per questa ragione, ricoprono un ruolo fondamentale nel determinare la prognosi dei pazienti affetti da malattia metastatica del fegato [5]. Uno dei primi studi relativi al trattamento delle metastasi epatiche mediante Y-90-microsfere in pazienti affetti da neoplasia coloretale è stato pubblicato nel 1967 da Ariel [15]. Il suo gruppo pubblicò successivamente i risultati relativi alla combinazione della terapia radioembolizzante con la chemioterapia mediante 5-fluorouracile (5-FU). La dose media somministrata in questi studi corrispondeva a 3,7 GBq e veniva ben tollerata dal fegato [16].*

*Nei decenni successivi diversi autori hanno pubblicato la loro esperienza sul trattamento radioembolizzante mediante microsfere sia di vetro che di resina [17–26]. Le caratteristiche di questi prodotti tuttavia ne consentiva una migrazione extraepatica inducendo gli oncologi ad evitare questa opzione terapeutica. Lo sviluppo delle Theraspheres (vetro) e delle SIRspheres (resina) alla fine degli anni '80 ha contribuito a risvegliare l'interesse per questo trattamento. I miglioramenti delle metodiche di imaging e della programmazione pre-trattamento mediante albumina marcata con tecnezio si sono rivelati di estrema utilità nella gestione di eventuali complicanze ed hanno fatto incrementare l'utilizzo sia delle microsfere di resina che delle*

avoid this therapeutic option. The development of theraspheres (glass) and SIR-spheres (resin) at the end of the 1980s contributed to a reawakened interest in this treatment. Improvements in imaging techniques and pretreatment planning through the use of technetium-stained albumin proved to be extremely useful in managing possible complications and have increased the use of both glass and resin microspheres.

In our experience, a CR/PR according to RECIST was achieved in a significant percentage of the overall group of patients treated (40.9%). However, it is more useful to discuss results in the principal subgroups of patients, i.e. those with primary cancers of the colon and breast. Among patients with primary colon cancer (47 cases), CR/PR was achieved in 46%, which is in contrast with the results of two recent studies by Kennedy et al. and Jackobs et al. [27, 28]. In Kennedy's study, the percentage of patients with PR was 35%, whereas in Jackobs's study, it was 17%. These differences do not appear to be related to differences in the inclusion criteria or treatment method. The reason for this discrepancy could be spread of the hepatic disease at presentation of patients treated at our centre. With the exception of the first cases, in which therapy was performed in a salvage setting, most patients arrived at our centre with hepatic involvement <25%. Jackobs et al. described a higher survival rate in patients with hepatic involvement <25%. It is therefore likely that at the time of the first follow-up evaluation, such patients showed an effective response equivalent to a PR. However, the average survival rate of patients affected by primary colon cancer was 304 days in our experience, in line with the 315 days reported by Jackobs et al. This apparently contradictory fact is explained by the heterogeneity of our cohort, which was composed of patients with advanced disease with hepatic involvement >50% treated early on in our experience and patients treated later on with disease involvement <25%. This also explains the proportion of patients with SD (34%), which is definitely lower than that described by recent studies [27–29]. A future prospective study based on the exclusion of patients with hepatic involvement of >25% could help clarify this point.

Similar considerations emerge from the analysis of patients with primary breast cancer. Our results showed percentages of CR/PR, SD and PD of 44%, 34% and 22%, respectively. In a recent study by Coldwell et al. the PR, SD and PD rates were 47%, 47% and 5%, whereas Jackobs et al. reported percentages of 61%, 35%, and 4%, respectively [30, 31]. However, as noted for patients with primary colon cancer, the limited homogeneity of our cohort produced higher rates of PD compared with these two previous studies as a result of the advanced stage of hepatic disease at the time of treatment in patients who underwent radioembolisation in the initial phase of our experience. In

*microsfere di vetro nella pratica clinica producendo dei risultati incoraggianti.*

*Nella nostra esperienza una percentuale significativa di pazienti (40,9%) ha mostrato una CR/PR secondo i criteri RECIST. Questo dato è riferito alla totalità dei pazienti trattati. Appare pertanto opportuno discutere dei principali sottogruppi di pazienti presenti nella nostra casistica, ovvero quelli affetti da neoplasie primitive del colon e della mammella. Nei pazienti con tumore primitivo del colon (47 casi) la percentuale di pazienti con CR/PR è stata del 46% un dato che si discosta da quelli pubblicati in due recenti studi di Kennedy et al. e Jackobs et al. [27, 28]. Nello studio di Kennedy et al. la percentuale di pazienti con PR è stata del 35% mentre nello studio di Jackobs et al. del 17%. Tali differenze non sono apparentemente legate a variazioni nei criteri di inclusione né a modificazioni nella metodica del trattamento. I motivi sono pertanto da ricercare nel quadro di malattia epatica presente alla presentazione dei pazienti trattati nel nostro centro. Fatta eccezione per i primi casi infatti, nei quali la terapia è stata effettuata in regime di salvage setting, i pazienti sono giunti alla nostra osservazione con un coinvolgimento epatico <25%. È dunque verosimile che tali pazienti abbiano mostrato, al momento della prima valutazione di follow-up, una risposta efficace, equivalente ad una CR/PR. Anche secondo Jackobs et al. i pazienti con coinvolgimento epatico <25% mostrano sopravvivenza maggiore, legata ad una risposta più efficace al trattamento. Tuttavia la sopravvivenza media dei pazienti affetti da tumore primitivo del colon riscontrata nella nostra esperienza (304 giorni) non si discosta con quella pubblicata da Jackobs et al. (315 giorni). Tale dato, apparentemente contraddittorio, è spiegabile con una scarsa eterogeneità del nostro campione, essendo esso composto da pazienti con malattia avanzata e coinvolgimento epatico talvolta >50% trattati nella prima fase della nostra esperienza e da pazienti trattati successivamente con una compromissione, come già descritto, <25%. Ciò spiegherebbe anche la percentuale di pazienti con SD (34%), nettamente inferiore a quelle descritte in recenti studi [27–29]. Sarebbe opportuno a tal fine condurre prospetticamente uno studio basato sul criterio di esclusione dal trattamento per pazienti con coinvolgimento >25%.*

*Analoghe considerazioni emergono dall'analisi dei dati relativi alle pazienti affette da tumore della mammella. Le nostre percentuali di CR/PR, SD e PD, rispettivamente del 44%, 34% e 22%, appaiono differenti se confrontate con quelle pubblicate da Coldwell et al. e Jakobs et al. [30, 31] che riportano percentuali di PR, SD e PD del 47%, 47% e 5%, e del 61%, 35% e 4% rispettivamente. La scarsa eterogeneità del campione ha prodotto percentuali più elevate di PD rispetto ai due studi citati, in virtù dello stadio avanzato della malattia epatica presente al momento del trattamento delle pazienti sottoposte a radioembolizzazione nelle primissime fasi della nostra esperienza. Tuttavia, in accordo con la strategia terapeutica descritta per i pazienti affetti da tumore primitivo del colon, le pazienti che*

agreement with the therapeutic strategy adopted in patients with primary colon cancer, currently treated patients usually have hepatic involvement <25%. It is important to emphasise the case of a patient with primary breast cancer treated with hepatic radioembolisation as a first-line treatment combined with simultaneous chemotherapy and who is currently being followed up.

Sato et al. recently reported percentages of CR/PR, SD and PD at 42.8%, 47% and 10.2%, respectively [32]. The high percentage of PR appears to be significantly correlated to the percentage of patients with hepatic involvement <25% (80%). These data, which are apparently more in line with our experience, were obtained by evaluating responses based on the World Health Organization (WHO) parameters. The high level of concordance between the WHO and the RECIST criteria [33] makes the study by Sato et al. [32] similar to our experience and further highlights how the degree of hepatic involvement plays a key role in treatment response. Evaluation of treatment response according to the RECIST criteria is based on changes in lesion size. However, such changes do not always reflect the true effectiveness of treatment. This because multiple peri- and intratumoral changes occur after Y-90 radioembolisation such as haemorrhage, peritumoral oedema and ring enhancement [34]. Tumour response may thus be better than determined with volumetric assessment. Improved sensitivity may be achieved by using FDG-PET or functional magnetic resonance imaging (fMRI) with diffusion-weighted sequences as a part of the protocol to evaluate tumour response [11, 35, 36].

For a prognostic assessment of treated patients, two fundamental parameters need to be considered: performance status and changes in tumour markers. Sato et al. [32] highlight the fact that the ECOG score represents an important prognostic factor. In their experience, patients with an ECOG score of 0 showed an average survival rate of 731 days against 137 days of patients with an ECOG score >0. This trend appears transversal and independent of primary tumour type and appears statistically significant to the point of considering the ECOG score >0 as a negative prognostic factor. Relevant prognostic information is also provided by changes in tumour markers. In patients affected by primary colon cancer, CEA levels appear to be indicative of tumour response. According to Stubbs et al. [37], reductions of CEA levels >30% compared with the initial value are correlated to a significant increase in the survival rate, in particular when the radioembolisation is followed by intraarterial chemotherapy [37]. Jackobs et al. [28] provide analogous data that state that the average survival rate of patients with a CEA reduction was 19.1 months against the 12.3 months of average survival of patients treated, even though some of these patients presented extrahepatic spread of disease [29].

The most frequent complications observed were related

vengono attualmente trattate mostrano un grado di coinvolgimento epatico solitamente <25%. È significativo a tal proposito evidenziare il caso di una paziente con tumore mammario primitivo e coinvolgimento epatico del 15% circa, trattata mediante radioembolizzazione epatica come prima linea terapeutica congiuntamente alla linea di chemioterapia ed attualmente in follow-up.

Per contro, Sato et al. [32] in un recente studio riportano percentuali di CR/PR, SD e PD rispettivamente del 42,8%, 47% e 10,2%. L'elevata percentuale di PR appare significativamente correlata in questo studio con la percentuale di pazienti che presentavano un coinvolgimento epatico <25% (80%). Questi dati appaiono più in linea con la nostra esperienza e sono stati ottenuti mediante una valutazione della risposta mediante i criteri World Health Organization (WHO). L'elevata concordanza tra criteri WHO e quelli RECIST [33] rende lo studio di Sato et al. [32] comparabile con la nostra esperienza ed evidenzia ulteriormente come il coinvolgimento epatico giochi un ruolo chiave nella risposta al trattamento. La valutazione della risposta secondo i criteri RECIST è basata sulle variazioni dimensionali delle lesioni. Tuttavia tali modificazioni non sempre esprimono la reale efficacia della SIRT. Ciò si verifica in virtù di svariate modificazioni peri ed intratumorali indotte dalla radioembolizzazione mediante Y-90 quali l'edema peritumorale, l'emorragia ed il potenziamento contrastografico periferico che impediscono di osservare una oggettiva riduzione dimensionale delle lesioni [34]. La risposta tumorale dunque può essere spesso migliore di quanto rilevato dalle misurazioni volumetriche. Al fine di incrementare la sensibilità nella valutazione della risposta tumorale è dunque particolarmente raccomandato che la FDG-PET o la risonanza magnetica nucleare (RMN) funzionale (tramite sequenze pesate in diffusione) vengano eseguite nel contesto di un protocollo di valutazione della risposta [11, 35, 36].

Ai fini di una valutazione prognostica dei pazienti trattati è necessario considerare due fondamentali parametri: il performance status e le variazioni dei livelli dei markers tumorali. Secondo Sato et al. [32] i pazienti con uno score ECOG di 0 mostrano una sopravvivenza media di 731 giorni contro i 137 giorni dei pazienti con uno score ECOG>0. Questa tendenza appare trasversale ed indipendente da tipo di tumore primitivo ed appare statisticamente significativa a tal punto da far ritenere uno score ECOG>0 come un fattore prognostico negativo. L'altro fondamentale parametro il cui monitoraggio fornisce rilevanti informazioni prognostiche è rappresentato dai markers tumorali. Nei pazienti affetti da tumore primitivo del colon i livelli di CEA appaiono molto indicativi della risposta della malattia. Secondo Stubbs et al. [37] riduzioni dei livelli del CEA>30% rispetto al valore iniziale sono correlati a significativi incrementi della sopravvivenza, in particolare quando la radioembolizzazione viene seguita dalla chemioterapia intraarteriosa [37]. Jackobs et al. [28] forniscono dati analoghi stimando che la sopravvivenza media dei pazienti con diminuzioni del CEA, sebbene alcuni di questi

to microsphere damage to the gastrointestinal tract. Approximately two thirds of patients developed a precise clinical condition known as postembolic syndrome (PES), which is frequently seen in patients who undergo embolisation with resin microspheres (as opposed to glass microspheres, which have a lesser embolic effect). PES is characterised by asthenia, nausea, fever, epigastric pain and pain in the right hypochondrium and is sometimes associated with vomiting. All of these symptoms are temporary and can be treated effectively with medical therapy, even after discharge from hospital [38–40].

Regarding outpatient management of patients who have undergone Y-90 embolisation, it is important to consider the possible exposure to radioactivity of family members or caregivers who interact with the patient. In a recent study, Gulec and Siegel noted that individuals who interact at approximately 1 m from a patient who has been administered 3 Gbq of radioactivity will receive a dose of approx. 0.011 mSv after the first 6 h until total disintegration. For individuals who are in closer contact with the patient, this dose may increase to approx. 0.11 mSv. The doses cited appear to be insignificant in the majority of cases [41].

Considering, therefore, the promising results obtained using radioembolisation with Y-90, there are several experimental clinical trials in progress aimed at evaluating the results of a possible combination of this new therapy with different chemotherapy protocols. This combination appears to prolong survival rates significantly in patients treated compared with patients who underwent chemotherapy alone [43] or combined with biological treatment. SIRT can thus no longer be considered as a salvage-setting treatment option but as a first-line treatment in combination with chemotherapy.

Results of a meta-analysis by Vente et al. [43] based on 792 patients from 19 studies showed the response to radioembolisation with Y-90 [defined as AR (any response) and including CR, PR, and SD] in patients affected by primary colon cancer to be 79% in patients treated in a salvage setting as against 91% in patients also treated with combination first-line chemotherapy [175 patients treated with 5-FU/leucovorin (LV) or floxuridine and 20 treated with FOLFOX] [43].

In conclusion, the results of our study confirm the effectiveness of radioembolisation with Y-90 microspheres on secondary hepatic lesions, particularly in patients with hepatic involvement <25%. In these patients, survival rates appear to be significantly higher. An ECOG score of 0 and a slight reduction of tumour markers during the follow-up may be sensitive parameters for higher survival expectancy. The therapy appears to be generally well tolerated, with an acceptable rate of complications. Further phase III clinical trials should clearly determine the real and effective impact

presentassero una diffusione extraepatica della malattia, è stata di 19,1 mesi contro i 12,3 mesi di sopravvivenza media della totalità dei pazienti trattati [29].

*Le complicanze legate alla radioembolizzazione con Y-90 di più frequente osservazione sono determinate dagli insulti provocati dalle microsfere sull'apparato gastroenterostinale. Circa due terzi dei pazienti trattati nel nostro centro ha lamentato la cosiddetta sindrome post-embolica (PES), di frequente riscontro in seguito ad embolizzazione mediante microsfere in resina al contrario di quanto avviene con quelle in vetro il cui effetto embolizzante è inferiore. La PES è caratterizzata da astenia, nausea, febbre, dolore riferito in sede epigastrica ed all'ipocondrio di destra, cui si associa talvolta il vomito. Tutti questi sintomi sono transitori e possono essere controllati efficacemente tramite terapia medica domiciliare [38–40].*

*Riguardo alla gestione domiciliare del paziente in un recente studio di Gulec e Siegel [41] si stabilisce che individui che interagiscono a circa 1 metro da un paziente a cui sono stati somministrati 3 GBq riceveranno una dose di circa 0,011 mSv dalle prime 6 ore fino al decadimento totale. Per individui che avranno contatti più stretti tale dose aumenterà a circa 0,11 mSv. Le dosi citate pertanto risultano insignificanti nella maggioranza dei casi [41].*

*Considerati dunque i risultati promettenti della radioembolizzazione con Y-90, sono attualmente in corso diversi trials clinici sperimentali mirati a valutare i risultati dell'associazione di tale terapia con i diversi schemi di chemioterapia sistemica. Tali associazioni appaiono prolungare in maniera significativa i tempi di sopravvivenza dei pazienti trattati rispetto alla sola chemioterapia [42], o all'associazione con biologici. Ciò significa che la SIRT si propone come opzione terapeutica non più in un salvage setting ma, in combinazione con gli schemi chemioterapici, come prima linea di trattamento.*

*Da i risultati complessivi raccolti su circa 792 pazienti provenienti da 19 studi valutati in una metanalisi di Vente et al. [43], la risposta al trattamento radioembolizzante con Y-90, catalogata come AR (any response) includendo CR, PR e SD, dei pazienti affetti da tumore primitivo del colon, si attesta su una percentuale del 79% nei pazienti trattati in salvage setting contro il 91% dei pazienti trattati in prima linea combinata con la chemioterapia (175 pazienti trattati con 5-FU/LV o fluxoridina e 20 pazienti con FOLFOX) [43].*

*In conclusione, i risultati del nostro studio confermano l'efficacia del trattamento radioembolizzante con Y-90 sulle lesioni secondarie epatiche, più evidente in pazienti con coinvolgimento <25%. In questi pazienti le percentuali di sopravvivenza appaiono essere significativamente maggiori. Uno score ECOG di 0 e da una diminuzione sensibile dei markers tumorali in corso di follow-up rappresentato parametri sensibili per un'aspettativa di sopravvivenza maggiore. La terapia appare generalmente ben tollerata con una percentuale di complicanze accettabile. Ulteriori trial clinici di fase III chiariranno il reale impatto della*

of radioembolisation with Y-90 on survival rates, experimenting with the combination of SIRT, chemotherapy and modern biological agents as a first-line treatment.

*radioembolizzazione con Y-90 sulla sopravvivenza sperimentando le combinazioni di SIRT, chemioterapia e moderni agenti biologici come prima linea di trattamento.*

**Conflict of interest statement** The authors declare that they have no conflict of interest to the publication of this article.

## References/Bibliografia

- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al (1985) Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study on 850 patients. *Cancer* 56:918
- Gilbert HA (1976) Metastases: incidence, detection and evaluation without histological confirmation. In: Weiss L (ed) *Fundamental aspects of metastasis*. American Elsevier, New York, pp 385–405
- Seifert JK, Junginger T, Morris DL (1998) A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edimb* 43:141–154
- Curley SA, Izzo F, Delrio P et al (1999) Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. *Ann Surg* 230:1–8
- Popperl G, Helmberger T, Munzing W et al (2005) Selective internal radiation therapy with SIR-spheres in patients with non-resectable liver tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 20:200–208
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al (2004) A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23–30
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al (2004) Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22:1209–1214
- Kato I, Severson RK, Schwartz AG (2001) Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data. *Cancer* 92:2211–2219
- Gates VL, Atassi B, Lewandowski RJ et al (2007) Radioembolization with Yttrium-90 microspheres: review of an emerging treatment for liver tumors. *Future Oncol* 3:73–81
- Breedis C, Young G (1954) The blood supply in neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 30:969–977
- Bienert M, McCook B, Carr BI et al (2005) 90Y microspheres treatment of unresectable liver metastases: changes in 18 F-FDG uptake and tumor size on PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:778–787
- 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
- Gray BN, Burton MA, Kelleher DK et al (1989) Selective internal radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: Measurement of response rate. *J Surg Oncol* 42:192–196
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al (1982) Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol* 5:649–655
- Ariel IM, Pack GT (1967) Treatment of inoperable cancer of the liver by intra-arterial radioactive isotopes and chemotherapy. *Cancer* 20:793–804
- Ariel IM, Padula G (1978) Treatment of symptomatic metastatic cancer to the liver from primary colon and rectal cancer by the intra-arterial administration of chemotherapy and radioactive isotopes. *J Surg Oncol* 10:327–336
- Stribley KV, Gray BN, Chmiel RL et al (1983) Internal radiotherapy for hepatic metastases: the homogeneity of hepatic arterial blood flow. *J Surg Res* 34:17–24
- Ariel IM (1964) Radioactive isotopes for adjuvant cancer therapy. *Arch Surg* 89:244–249
- Grady ED, Sale WT, Rollins LC (1963) Localization of radioactivity by intravascular injection of large radioactive particles. *Ann Surg* 157:97–114
- Nolan T, Grady ED, Crumbley AJ (1973) Regional internal radiation for hepatic cancer. *Minerva Oncol* 1:104–106
- Nolan T, Grady ED, Crumbley AJ et al (1975) Internal hepatic radiotherapy: I. Organ distribution of colloidal Cr32 PO4 injected into a peripheral vein, the portal vein, or the arterial supply of the gastrointestinal tract in the rat. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 124:590–595
- Grady ED, Nolan T, Larose JH et al (1975) Internal hepatic radiotherapy: II. Intra-arterial radiocolloid therapy for hepatic tumors. *Am J Roentgenol Ther Nucl Med* 124:596–599
- Grady ED (1979) Internal radiation therapy of hepatic cancer. *Dis Colon Rectum* 22:371–375
- Ariel IM (1965) Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intraarterial administration of radioactive isotopes (Y-90 radiating microspheres). *Ann Surg* 162:267–278
- Mantravadi RV, Spigos DG, Tan WS et al (1982) Intraarterial yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancy. *Radiology* 142:783–786
- Blanchard RJW (1983) Treatment of liver tumours with yttrium-90 microspheres. *Can J Surg* 26:442–443
- 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
- Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K et al (2008) Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 19:1187–1195
- Mancini R, Carpanese L, Sciuto R et al (2006) A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. *In Vivo* 20(6A):711–714

30. 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
31. 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
32. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF (2008) Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres-safety, efficacy, and survival. *Radiology* 247:507–515
33. Park JO, Lee SI, Song SY et al (2003) Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol* 33:533–537
34. Atassi B, Bangash A, Bahrani A et al (2008) Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *Radiographics* 28:81–99
35. Wong C, Qing F, Savin M et al (2005) Reduction of metastatic load to liver after intraarterial hepatic yttrium-90 radioembolization as evaluated by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. *J Vasc Interv Radiol* 16:1101–1106
36. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R et al (2008) Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 18:1937–1952
37. 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
38. Sato K, Lewandowski R, Bui J et al (2006) Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere®): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29:522–529
39. Salem R, Thurston K (2006) Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies part 2: special topics. *J Vasc Interv Radiol* 17:1425–1439
40. Goin J, Dancey J, Roberts C et al (2004) Comparison of post-embolization syndrome in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: transcatheter arterial chemo-embolization versus yttrium-90 glass microspheres. *World J Nucl Med* 3:49–56
41. Gulec SA, Siegel JA (2007) Posttherapy radiation safety considerations in radiomicrosphere treatment with 90Y-microspheres. *J Nucl Med* 48:2080–2086
42. Gulec SA (2008) Combining SIR-spheres with first – or second- line chemotherapy for colorectal cancer: initial results. 2nd European Symposium on liver directed cancer therapy using microspheres, Roma 9-10 Feb 2008
43. Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I (2008) Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol* 19:951–959