



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

LA RADIOTERAPIA PALLIATIVA CON TECNICHE SPECIALI DELLA MALATTIA METASTATICA

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE ENDOVASCOLARE

D.BARBISAN

U.O.Radiologia Diagnostica ed Interventistica
ULSS 9 P.O. Santa Maria Cà Foncello – Treviso-

Metastasi epatiche

- La malattia metastatica del fegato è la più comune causa di morte nei pazienti neoplastici.
- Circa il 20% dei pazienti presenta metastasi epatiche alla diagnosi di Ca colon-retto.
- Solo nel 20-25% dei casi le metastasi sono suscettibili di resezione chirurgica, unico trattamento ritenuto curativo, che offre la migliore chance (nelle meta da CRC sopravvivenza globale a 5 anni circa 40-50%).

Okuda K. (1985), Cancer 56:918

Wei C., Ann Surg Oncol 2006; 13(5):668-676

Malattia metastatica epatica

- Negli altri casi la chemioterapia risulta il trattamento gold standard e offre (nelle metastasi da CRC) una sopravvivenza mediana di circa 22 mesi (6-8 mesi con sola terapia di supporto).¹
- L'obiettivo più desiderato della chemioterapia, nonché delle tecniche endovascolari, è di offrire opzioni curative in Pazienti altrimenti non candidabili a chirurgia (downstaging).
- In alternativa, si cerca di migliorare la sopravvivenza in ottica palliativa.

Gli approcci endovascolari alla malattia metastatica epatica comprendono:

- Embolizzazione portale (PVE)
- Infusione arteriosa intraepatica (HAIC)
- Chemioembolizzazione (TACE, DEBIRI)
- Radioembolizzazione (TARE)

Approcci ablativi alla malattia metastatica epatica:

- Termoablazione (RF, MW, Crio)
- Alcolizzazione

Embolizzazione portale (PVE)

- L'obiettivo della PVE è di rendere resecabile una lesione aumentando le dimensioni del lobo epatico non interessato da malattia.
- Il volume minimo del futuro fegato residuo deve essere almeno il 25% del volume totale normale¹
- In pazienti sottoposti a chemioterapia o con malattia epatica cronica tale valore deve essere aumentato al 40%.²

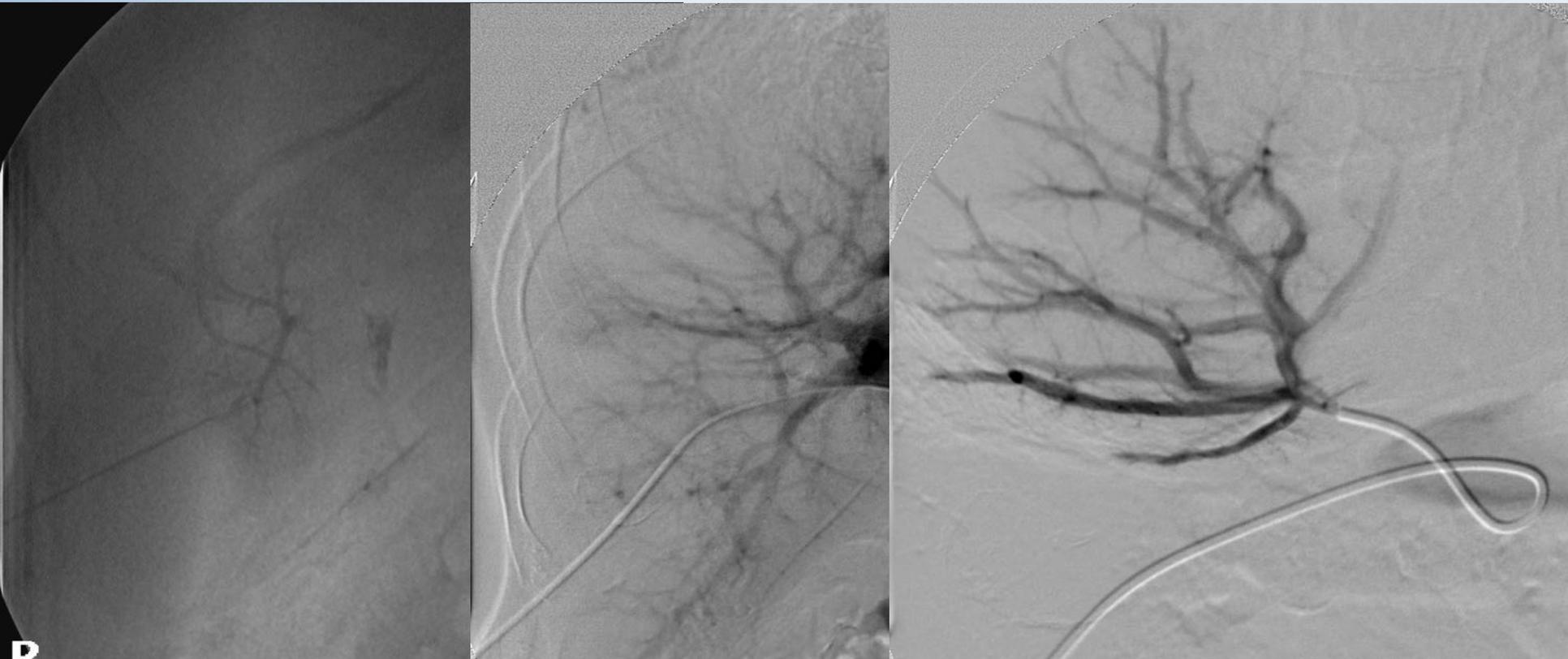
¹: Abdalla EK, Br J Surg 2001;88(2): 165–175.

²: Denys A, Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33(3):452–456.

Embolizzazione portale (PVE)

TECNICA

- Accesso percutaneo-transepatico ad un ramo portale periferico;

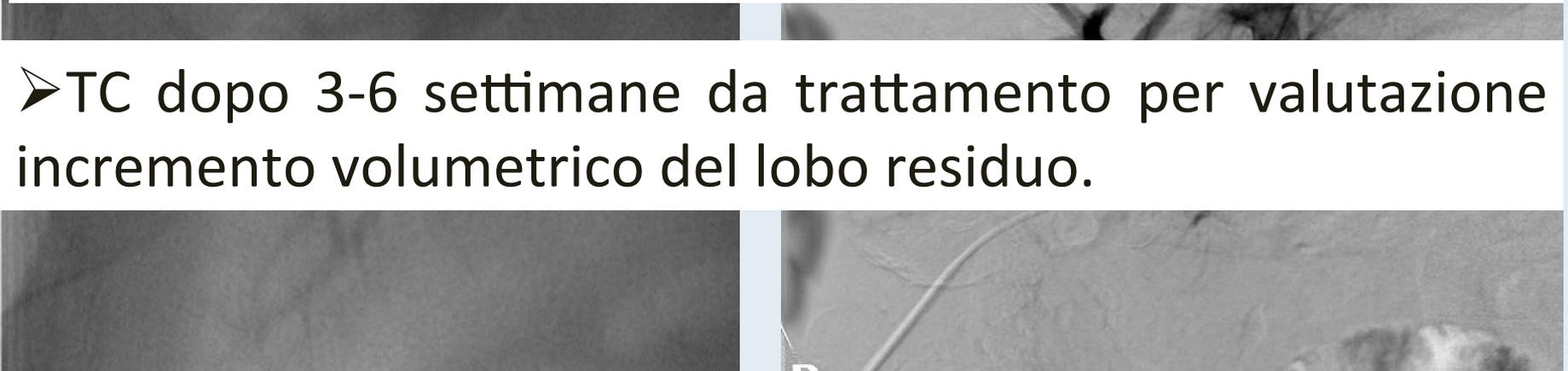


Embolizzazione portale (PVE)

TECNICA

Allo stato attuale c'è disaccordo sia sul tipo di accesso transepatico (omolaterale o controlaterale alla lesione), sia sull'agente embolizzante più efficace (i più utilizzati sono le particelle sferiche e il cianoacrilato).

➤ TC dopo 3-6 settimane da trattamento per valutazione incremento volumetrico del lobo residuo.



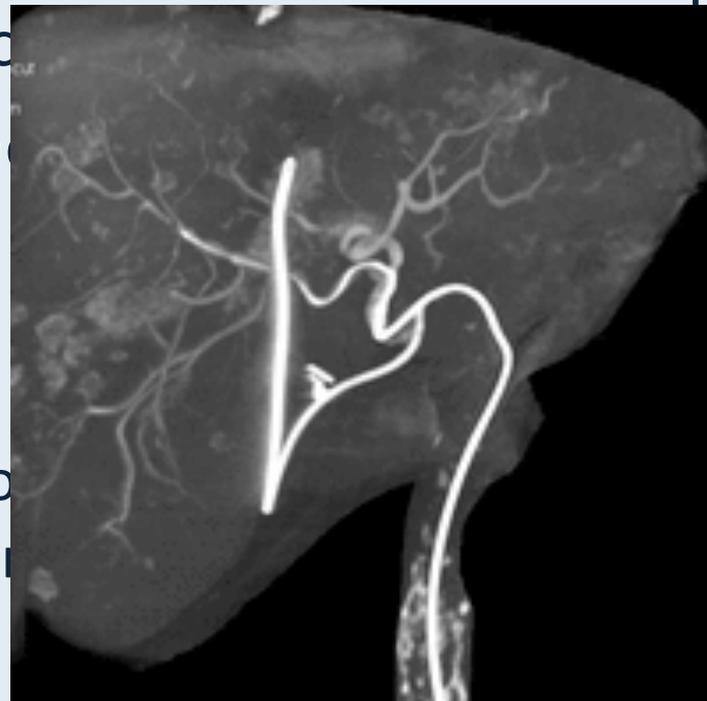
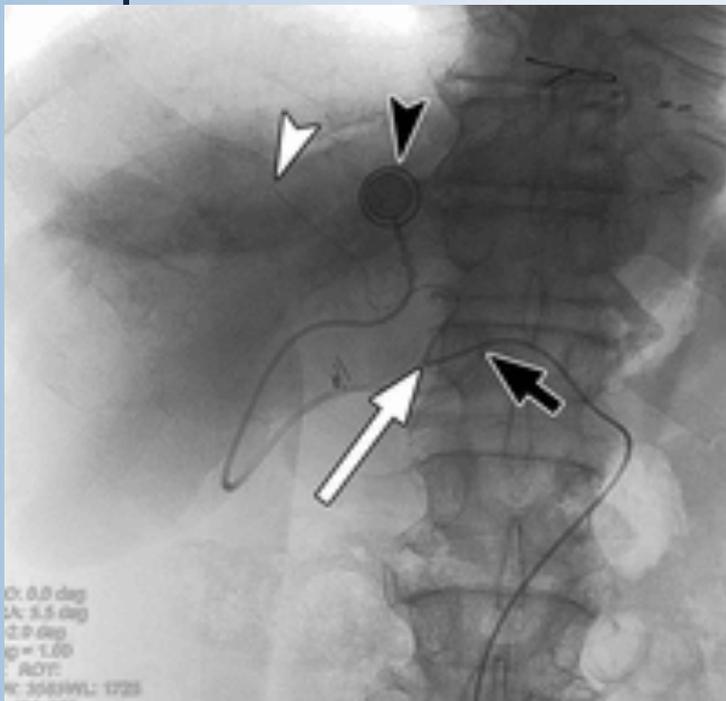
Embolizzazione portale (PVE)

RISULTAT

- Quasi tutti i pazienti con fegato normale vanno incontro ad ipertrofia del lobo residuo
- Circa 14% dei pazienti con epatopatia cronica non sviluppa ipertrofia
- In un recente studio¹:
 - ✓ Rigenerazione adeguata nel 98,5 %
 - ✓ 72% Resezione (12,5% ha sviluppato ins. epatica, 33% ha avuto morbidità maggiore, 5,8% deceduto)
 - ✓ 27,8% non resecabile per progressione di malattia, insufficiente rigenerazione, comorbidità

Infusione arteriosa intraepatica (HAIC)

- Obiettivo della HAIC è di aumentare la concentrazione di farmaco nella lesione
- Floxuridina: 95% estratta dal fegato al primo passaggio → esposizione aumenta di 300 volte rispetto a



○ embolizzazione di rami gastrici, duodenali, pancreatici

Infusione arteriosa intraepatica (HAIC)

- In alcuni centri esperti HAIC viene usata come prima linea in metastasi unicamente epatiche con intento alla resezione
- Recenti combinazioni (HAIC-floxuridina+ desametazone con irinotecan+oxaliplatino sistemici o HAIC-oxaliplatino con 5-FU e leucovorina sistemici) hanno dimostrato una risposta complessiva nel 90% e una sopravvivenza libera da progressione di 20 mesi.
- 48% dei pazienti sono stati inoltre portati a intervento o ablazione

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE - RATIONALE

Metastasi sono quasi sempre “ipervascolari”

METASTASI: 90-100% flusso arterioso;

FEGATO NORMALE: 30% flusso arterioso,
70% flusso da vena porta.

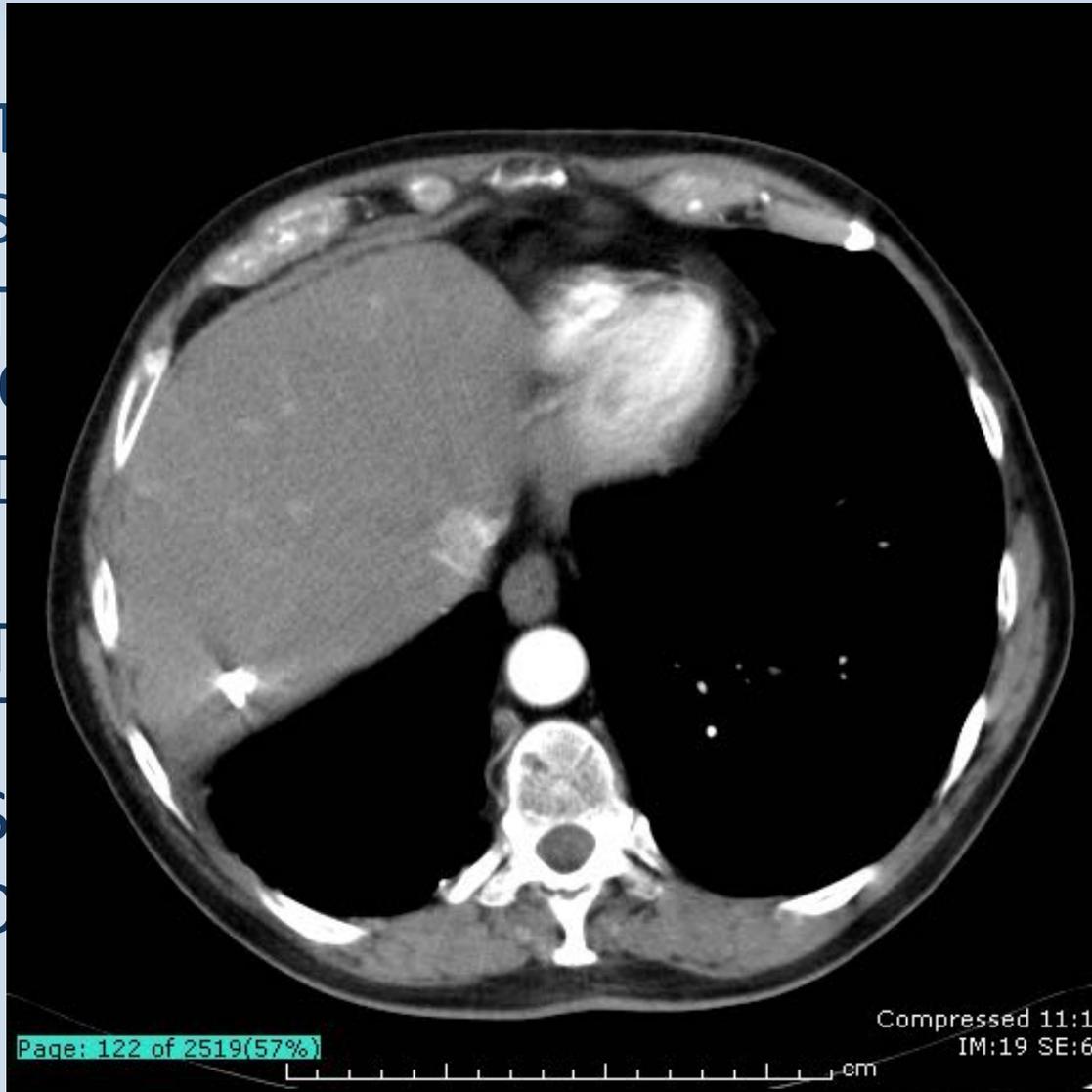
→ ANCHE QUANDO ALLA TC L' ASPETTO DELLA METASTASI E' IPOVASCOLARE APPARE UTILE LO STUDIO ANGIOGRAFICO

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE - RATIONALE

- Somministrazione di alcuni farmaci citotossici per via arteriosa epatica determina una maggiore risposta che per via e.v.;
- L'embolizzazione del circolo arterioso epatico aumenta uptake di farmaco nel fegato, con conseguente riduzione della tossicità sistemica.

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE - TECNICA

- VALUTAZIONE
- ACCESSO
- CATEETERIZZAZIONE
EPATICA
- FASE DI
lesioni
- TRATTAMENTO
AGENTE
- CHIUSURA
- FOLLO



ARTERIA

ia,

ED

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE - Indicazioni

- Metastasi epatiche non resecabili - non ablabili;
- ✓ Come terapia neoadiuvante pre-chirurgia o pre-ablazione locale, o in stretta combinazione temporale con trattamenti ablativi
- Pazienti non candidabili a chirurgia per comorbidità;
- Terapia palliativa di metastasi refrattarie ad altri trattamenti in pazienti con malattia prevalentemente epatica (fallimento prima, seconda o terza linea di CT)

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE - Indicazioni

Metastasi epatiche da:

- Ca colon-retto
- Tumori neuroendocrini (*controllo sintomi sindrome da carcinoide 68-100%*)
- Ca mammario
- Colangiocarcinoma
- Melanoma dell'uvea
- Altri (pancreas, stomaco, sarcomi, ovaio...)

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE - Controindicazioni

- **Insufficienza epatica** (*bil > 2 mg/dl; albumina > 3 g/dl; INR >1,6, LDH > 425 md/dl; AST > 100 UI/L*);
- **Insufficienza renale** (*creatinina > 2 mg/dl*)
- **Ostruzione Biliare** (*correzione con drenaggio*)
- **Insufficienza sfintere di Oddi** (*terapia antibiotica pre-post procedura*)
- **Shunt vascolari** (*embolizzazione*)
- **Trombosi portale** (*tecnica superselettiva; presenza di collaterali*) *Relativa per procedure di radioembolizzazione*
- **Spettanza di vita < 3 mesi** (*idealmente con ECOG status >2*).

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE – Complicanze

Table 5
Thresholds for Major Complications of Hepatic Arterial Chemoembolization
(39,56,66–69)

Specific Major Complication	Reported Rate (%)	Suggested Threshold (%), Reference
Liver failure	2.3	4 (56)
Abscess with functional sphincter of Oddi	<1	2 (39,66)
Post-embolization syndrome requiring extended stay or readmission	4.6	10 (56)
Abscess with biliary-enteric anastomosis/ biliary stent/sphincterotomy	25	25 (39,67)
Surgical cholecystitis	<1	1 (66,68,69)
Biloma requiring percutaneous drainage	<1	2 (68)
Pulmonary arterial oil embolus	<1	1 (69)
Gastrointestinal hemorrhage/ulceration	<1	1 (69)
Iatrogenic dissection preventing treatment	<1	1 (68)
Death within 30 days	1	2 (68,69)

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE – LUF

- Lipiodol Ultrafluid: mdc oleoso blandamente embolizzante, agisce da carrier per i farmaci
 - L'azione embolizzante deve essere completata con agenti temporanei (spugna di gelatina) o permanenti (microsfere)
 - Farmaci più usati: doxorubicina, cisplatino, mitomycina C.
 - Prevalentemente indicato nel trattamento di metastasi multifocali.



CHEMIOEMBOLIZZAZIONE – Embocept

Microsfere in amido rapidamente biodegradabili (emivita 35-50 min), abbinabili a molteplici farmaci (es. *Gemtabicina*, *Doxorubicina*, *Oxaliplatino*, *Docetaxel*, *Irinotecan*)

- Diametro 50 micron → embolizzazione temporanea o rallentamento flusso (aumento tempo contatto farmaco-lesione)
- Riduzione sindrome post-embolica
- Riduzione stimolo per la neoangiogenesi tumorale
- Necessità di trattamenti ripetuti



DEB-DOX – DEB-IRI

- DC Bead[®] è un agente embolizzante in grado di caricare e rilasciare farmaci chemioterapici in modo controllato.
- Microsfere in alcol-polivinile (non riassorbibili) caricabili con irinotecan o doxorubicina

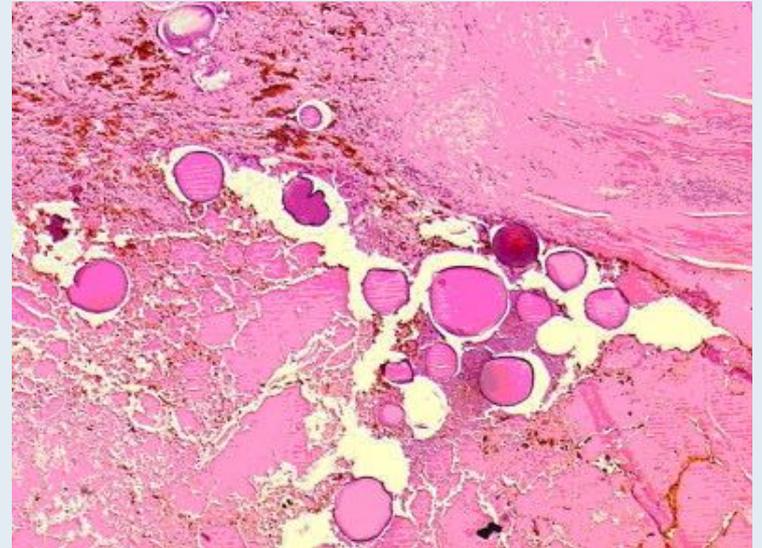


Size	Label Color
100 – 300 μm	Yellow
300 – 500 μm	Blue
500 – 700 μm	Red
700 – 900 μm	Green
900 – 1200 μm	Purple

DC-BEAD: proprietà

Riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di picco sono state osservate con microsferi a rilascio di farmaco rispetto alla chemoembolizzazione convenzionale,

suggerendo che una maggiore quantità di agente antitumorale viene sequestrata dal tumore rispetto alla circolazione sistemica.



CHEMIOEMBOLIZZAZIONE – risultati

Summary of Studies on Chemoembolization in Colorectal Liver Metastases

Study and Year	No. of Patients	Embolic Agent	Chemotherapeutic Agent	Study Design	Overall Survival			Median Survival (mo)
					1 Year (%)	2 Year (%)	3 Year (%)	
Müller et al, 2003 (199)	66	Lipiodol or gelatin sponges	5-FU, GM-CSF, melphalan	Prospective	NA	66	NA	NR
Pohlen et al, 2004 (200)	95	Starch microspheres	5-FU, interferon α , folinic acid (arterial pump)	Prospective	NA	NA	NA	24
Vogl et al, 2009 (136)	463	Starch microspheres	Mitomycin C; mitomycin C plus gemcitabine; mitomycin C plus irinotecan	Retrospective	68	28	NA	14
Martin et al, 2011 (144)	95	Drug-eluting beads	Irinotecan	Prospective	75	NA	NA	19
Albert et al, 2011 (201)	121	Lipiodol plus polyvinyl alcohol	Cisplatin plus doxorubicin plus mitomycin C	Retrospective	36	13	4	9

Note.—Studies in this table included more than 50 patients each. GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, NA = not available, NR = not reached.

CHEMIOEMBOLIZZAZIONE – risultati

Summary of Major Studies on Chemoembolization in Metastatic NETs, Breast Cancer, and Uveal Melanoma

Study and Year	No. of Patients	Embolic Agent	Chemotherapeutic Agent	Type of Cancer	Design	Overall Survival				Median Survival (mo)
						1 Year (%)	2 Year (%)	3 Year (%)	5 Year (%)	
Gupta et al, 2005 (202)	69	Polyvinyl alcohol or gelatin sponges	Not reported	Carcinoid	Retrospective	95.3	68.8	NA	28.6	33.8
Gupta et al, 2005 (202)	54	Polyvinyl alcohol or gelatin sponges	Not reported	Islet cell	Retrospective	68.8	48.7	NA	13.7	23.7
Christante et al, 2008 (203)	77	Lipiodol	Mitomycin C, cisplatin, doxorubicin	NET	Retrospective	79	NA	NA	27	39
Vogl et al, 2007 (204)	12	Lipiodol plus starch microspheres	Mitomycin C	Uveal melanoma	Retrospective	NA	NA	NA	NA	21
Huppert et al, 2010 (205)	14	Polyvinyl alcohol	Cisplatin	Uveal melanoma	Retrospective	40	14	NA	NA	11.5
Vogl et al, 2010 (206)	208	Starch microspheres	Mitomycin C; mitomycin C plus gemcitabine; mitomycin C plus irinotecan	Breast	Prospective	69	40	33	NA	18.5

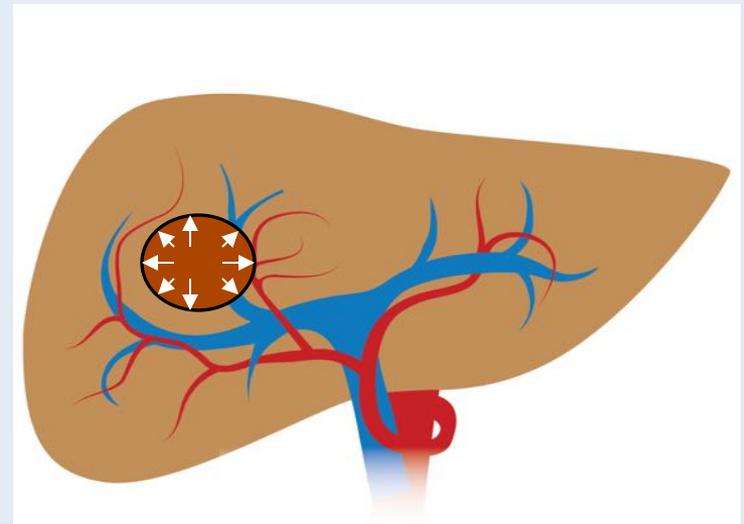
Note.—Table includes only studies published since 2005. NA = not available.

RADIOEMBOLIZZAZIONE

- Isotopo emittente: ^{90}Y trio: emittente β puro con energia media di 0.9367 MeV
- Con emivita di 64,2 ore decade a ^{90}Zr \rightarrow 94% della dose in 11 giorni
- Penetrazione media della radiazione di 2,5mm



l'esposizione è massima per la lesione, minima per il tessuto epatico normale



CONCETTO DI RADIAZIONE “INSIDE-OUT”

RADIOEMBOLIZZAZIONE

TheraSphere®
MDS Nordion, Canada

glass



- Ø 20-30 µm
- 1,2-8 mil. spheres per dose
- 2500 Bq per sphere
- Dose: 3-20 GBq/pts
- Embolic effect: mild
- Shunt hep/polm <10%

USA: FDA for HCC

CE Mark 2006 for liver tumors

SIR-Spheres®
Sirtex Medical, Australia

resin

- Ø 20-60 µm
- 40-80 mil. sphere per dose
- 50 Bq per sphere
- Dose 3 GBq/pts
- Embolic effect: moderate
- Shunt hep/polm <20%

USA: FDA for colorectal
metastases

CE Mark 2002 for liver tumors

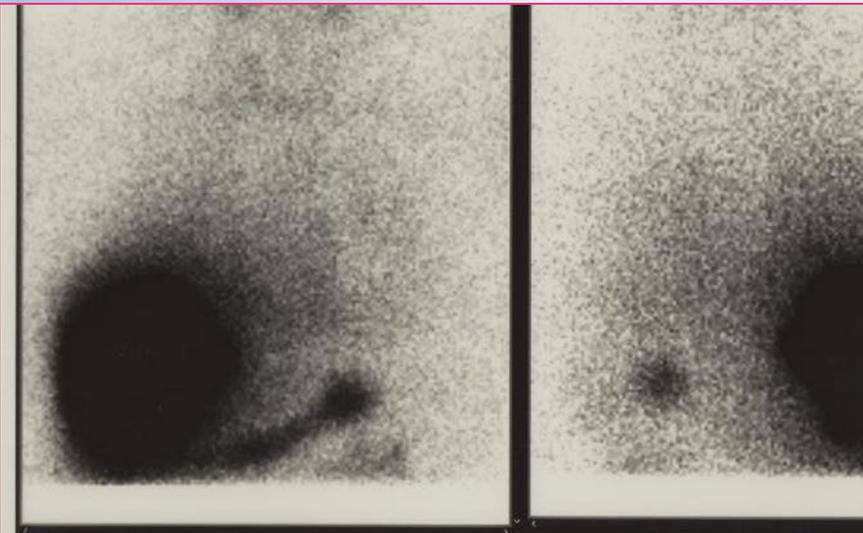
Metodologia

- Selezione del paziente sulla base di esami di 2°-3° livello (TC, RM, TC-PET)
- Angiografia epatica con valutazione delle lesioni, presenza di eventuali shunt/circoli epatofughi e loro embolizzazione con spirali.



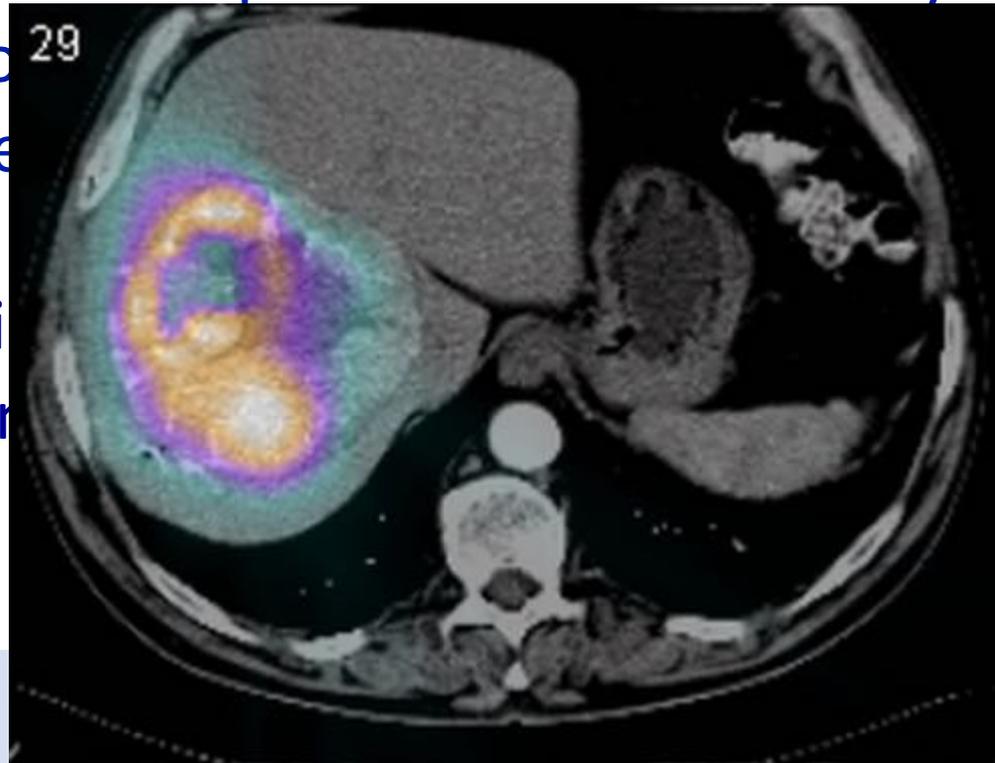
Metodologia

- Somministrazione di MAA-Tc99m dal microcatetere (nella posizione prevista per il trattamento definitivo)
- Scintigrafia total body
 - ✓ Distribuzione alla lesione
 - ✓ Eventuale fuga verso s



Metodologia

- Parametri antropometrici
- Dose al tumore (>120 Gy)
- Dose massima al parenchima sano 30 Gy
- Evitare do
- Calcolo de
- confronto
- Calcolo di
- Valutazion



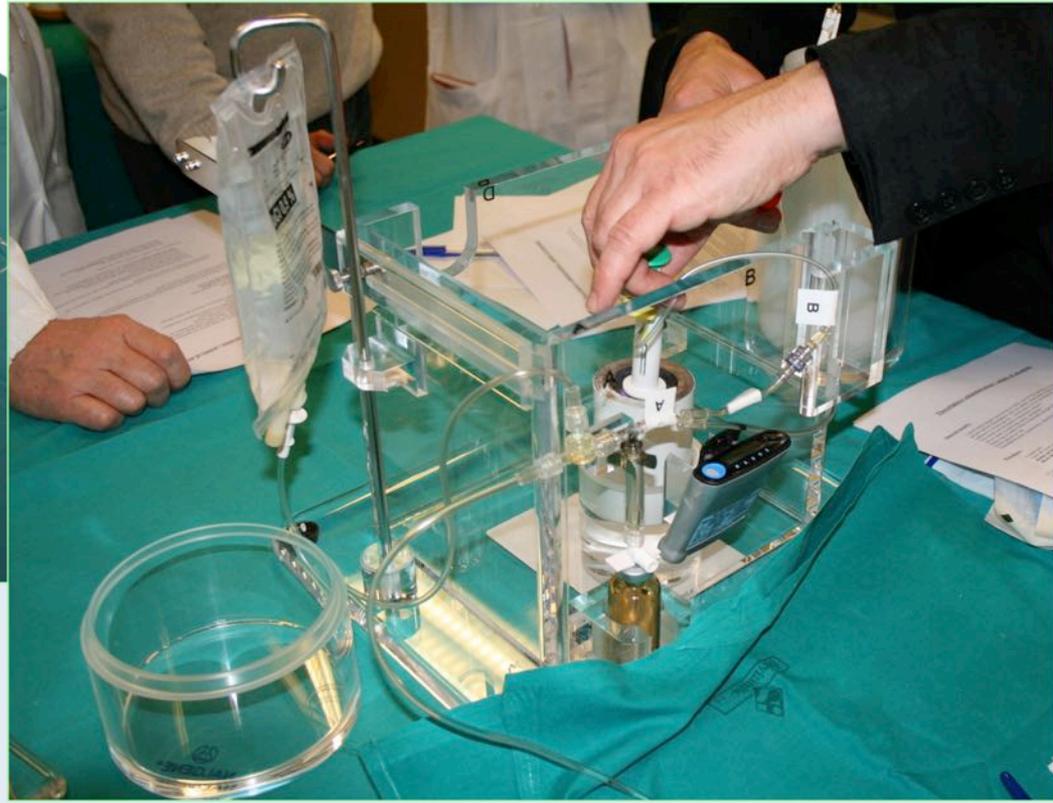
segmento,

IAA,PET/TC

trio

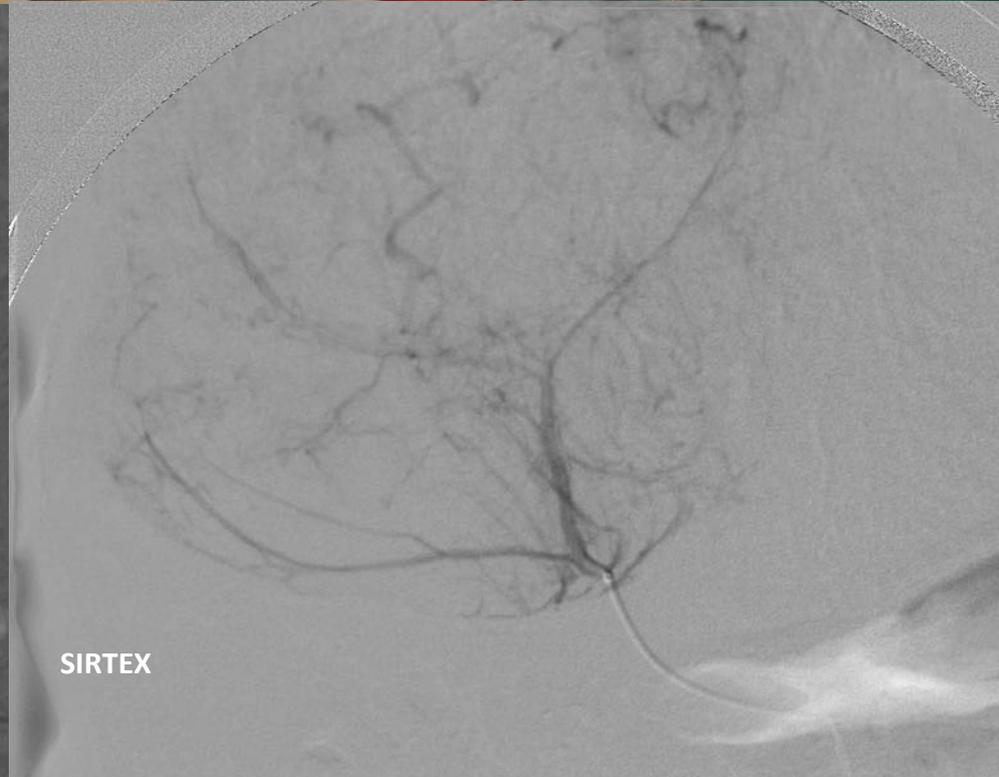
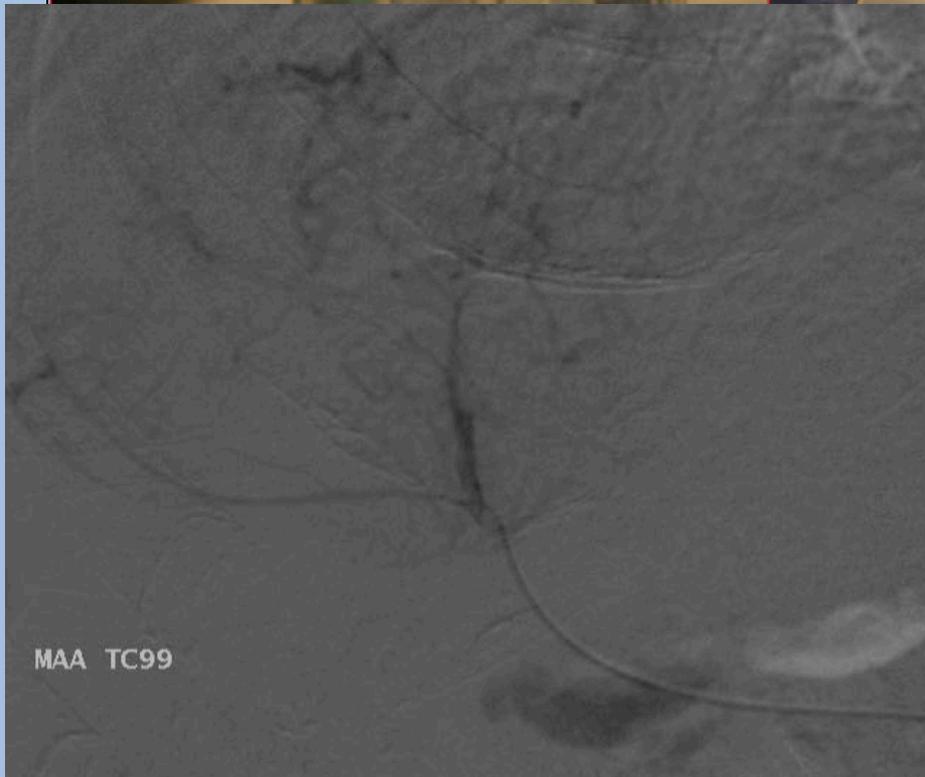
Metodologia

Verifica della dose da iniettare da parte del Medico Nucleare



Metodologia

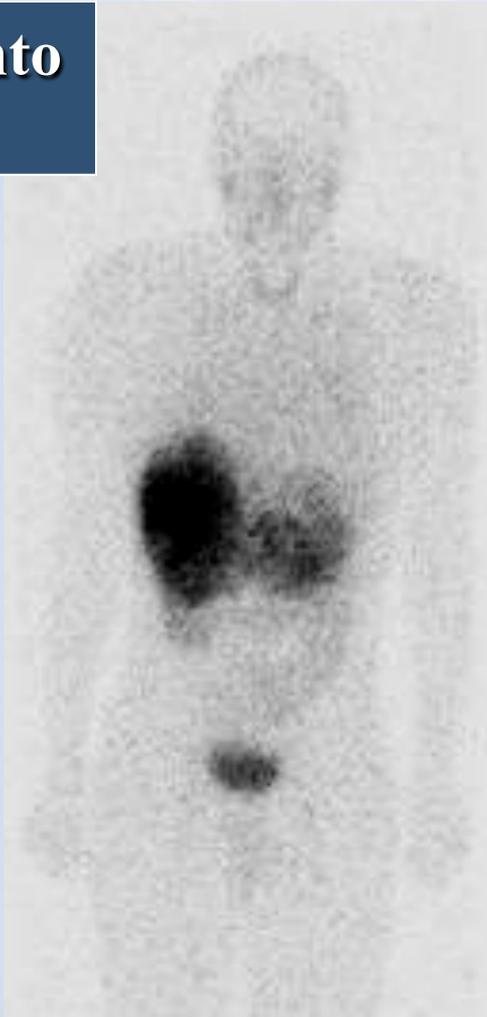
Angiografia con somministrazione del radiofarmaco (nelle stesse condizioni in cui sono stati iniettati MAA-mTC99)



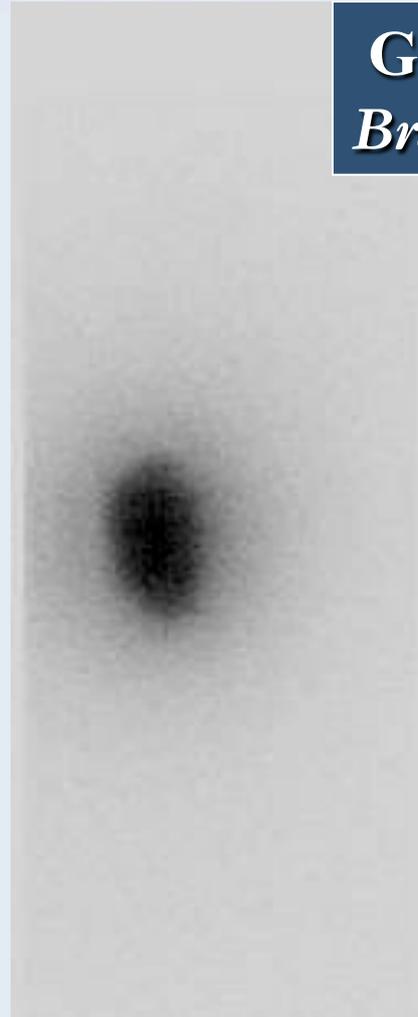
Metodologia

Scintigrafia torace-addome con bremsstrahlung
(valutazione distribuzione Yttrio)

**Pre-trattamento
Tc99m MAA**



**Gamma image
*Bremsstrahlung***



RADIOEMBOLIZZAZIONE - Risultati

Dal momento dell'approvazione delle microsferiche di resina da parte dell'FDA, sono stati prodotti molti dati relativi al trattamento delle metastasi epatiche colo-rettali, mentre ci sono meno studi sull'uso di microsferiche di vetro.

Esiste anche una notevole quantità di dati sulla radioembolizzazione epatica di metastasi da NET, cancro alla mammella, melanoma uveale.

I dati attualmente disponibili sono piuttosto eterogenei, con la maggior parte dei risultati ottenuti in una situazione di salvataggio con o senza l'uso aggiuntivo di chemioterapia sistemica.

Summary of Studies on Radioembolization in Colorectal Liver Metastases

Study and Year	No. of Patients/No. with Response Data	Particle Type	Additional Therapy (per Protocol)	Treatment Setting	Study Design	Response (%)					Median Survival after Radioembolization (mo)
						Complete	Partial	Disease	Any	Progressive Disease	
Lewandowski et al, 2005 (129)	27/26	TheraSphere	None	Salvage after second line	Prospective	0	35	52	87	13	9.3
Lim et al, 2005 (207)	32/32	SIRT	None		Retrospective	0	31	28	59	41	NA
Mancini et al, 2006 (208)	35/35	SIRT	None	Salvage after third line	Prospective	0	12	76	88	13	NA
Kennedy et al, 2006 (209)	208/208	SIRT	None	Salvage	Retrospective	0	36	55	91	10	10.5 in responders, 4.5 in nonresponders
Stubbs et al, 2006 (210)	100/80	SIRT	HAIC with 5-FU	Mixed	Retrospective	1	73	20	94	6	11
Jakobs et al, 2008 (211)	41/36	SIRT	None	Salvage	Retrospective	0	19	70	89	11	10.5
Cianni et al, 2009 (212)	41/41	SIRT	None	Salvage	Retrospective	5	40	36	81	19	11.9
van Hazel et al, 2009 (213)	25/23	SIRT	Irinotecan	Second line (or more)	Prospective	0	48	39	87	13	12.2
Mulcahy et al, 2009 (214)	72/72	TheraSphere	None	Mixed	Prospective	0	40	45	85	15	14.5
Cosimelli et al, 2010 (215)	50/46	SIRT	None	Salvage	Prospective	2	24	26	52	48	12.6
Evans et al, 2010 (216)	140/NA	SIRT	None	Salvage after second line	Retrospective	NA	NA	NA	NA	NA	7.9
Hendlisz et al, 2010 (168)	46/44	SIRT	5-FU with or without SIRT	Salvage	RCT	0	10	80	90	10	10
Chua et al, 2011 (217)	140/140	SIRT	None	Mixed	Retrospective	1	31	31	63	37	9

Note.—Studies in this table were published since 2005 and included more than 25 patients each. HAIC = hepatic artery infusion chemotherapy, NA = not available, RCT = randomized controlled trial, SIRT = selective internal radiation therapy.

Summary of Studies on Radioembolization of Liver Metastases from NET, Breast Cancer, and Uveal Melanoma

Study and Year	No. of Patients/No. with Response Data	Particle Type	Primary Entity	Treatment Setting	Study Design	Response (%)					Median Survival after Radioembolization (mo)
						Complete	Partial	Disease	Any	Progressive Disease	
Rhee et al, 2008 (218)	42/29	SIRT and TheraSphere	NET	Salvage	Prospective	0	51.7	41.4	93.1	6.9	25
Kennedy et al, 2008 (219)	148/168	SIRT	NET	NA	Retrospective	3	66.7	25	94.7	5.3	70
King et al, 2008 (220)	34/34	SIRT	NET	Salvage	Prospective	14.7	35.3	14.7	64.7	35.3	27.6
Saxena et al, 2010 (221)	48/48	SIRT	NET	Salvage	Retrospective	15	40	23	78	22	35
Cao et al, 2010 (222)	58/51	SIRT	NET	Mixed	Retrospective	11.7	27.5	27.5	66.7	33.3	36
Jakobs et al, 2008 (223)	30/23	SIRT	Breast cancer	Salvage	Retrospective	0	61	35	96	4	11.7
Coldwell et al, 2007 (224)	44/36	SIRT	Breast cancer	Salvage	Retrospective	0	47	47	94	6	NA
Bangash et al, 2007 (225)	27/23	TheraSphere	Breast cancer	Salvage	Prospective	NA	39.1	52.1	91.2	8.8	NA
Gonsalves et al, 2011 (147)	32/32	SIRT	Uveal melanoma	Salvage	Retrospective	3	3	56	62	38	10

Note.—Studies in this table included more than 25 patients. NA = not available, SIRT = selective internal radiation therapy.

GRAZIE