Published in final edited form as:

J Radiol. 2011 September ; 92(9): 835–841. doi:10.1016/j.jradio.2011.07.008.

Traitement intra-artériel des métastases hépatiques de cancer colorectal

[Intra-arterial treatment of liver metastases from colorectal carcinoma]

O. Pellerin^{a,b,*,c} and J.-F. Geschwind^{a,b,c}

^aFaculté de médecine, université Paris Descartes, 75270 Paris cedex 06, France

^bRadiologie interventionnelle, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^cInterventional Radiology Center, Johns Hopkins University School of Medicine, 600 North Wolfe Street, Blalock 545, Baltimore, Maryland 21287, États-Unis

Résumé

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique. Son incidence annuelle mondiale est d'environ un million de cas et la mortalité annuelle est de plus de 500 000 cas par an. Le foie est l'organe le plus fréquemment touché par les métastases. Leur survenue est observée dans 40 à 60% des cas (contemporaines dans 25% des cas). Bien que la résection chirurgicale soit le seul traitement curatif, nombre de patients ne peuvent en bénéficier en raison de l'importante diffusion des métastases hépatiques. Chimiothérapies et biothérapies systémiques sont les options conventionnelles de la prise en charge des métastases hépatiques multiples. C'est dans ces situations cliniques que les thérapies intra-artérielles peuvent jouer un rôle important. Dans cet article, nous présenterons les différentes thérapies endovasculaires applicables aux métastases hépatiques de cancers colorectaux, avec leurs indications, résultats et complications éventuelles.

Abstract

Colorectal carcinoma is a major public health concern with its yearly mondial incidence of about one million cases and yearly mortality of 500,000 cases. The liver is the organ most frequently affected by metastases with a frequency of 40 to 60% (contemporaneous in 25% of cases). While surgical resection is the only curative therapy, many patients are not such candidates due to the infiltrative nature of the liver metastases. Systemic chemotherapy and biotherapy regimens are the conventional treatment options for patients with multiple liver metastases. Under such circumstances, intra-arterial therapy may play a major role. We will review the main types of endovascular therapies for liver metastases from colorectal carcinoma including indications, results and potential complications.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

*Auteur correspondant. olivier.pellerin@egp.aphp.fr, olivier@pellerin.as (O. Pellerin).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Keywords

Cancer colorectal; Chimioembolisation; Foie; Chimiothérapie; Intrahépatique

Keywords

Colorectal cancer; Chemoembolization; Liver; Chemotherapy; Intrahepatic

Le foie est le seul organe possédant deux systèmes de vascularisation distincts. Le système porte participant à 75% de la vascularisation du foie apporte l'ensemble des nutriments extraits du tractus digestif. Les 25% d'apport sanguin restants proviennent de l'artère hépatique. La particularité des métastases hépatiques de cancers colorectaux est que les cellules tumorales transitent par le système porte avant de se développer dans le foie. Quand leur développement est initié, elles tirent exclusivement leur vascularisation du réseau artériel. C'est de cette particularité que tous les traitements artériels hépatiques tirent leur légitimité [1]. De plus, les drogues injectées ne subissent pas l'effet de premier passage hépatique, rendant ainsi possible l'administration de fortes concentrations de chimiothérapie avec un risque restreint de passage systémique [2]. Les premières expériences de chimiothérapie intra-artérielle et de chimioembolisation hépatique datent des années 1980.

Chimioembolisation artérielle

L'hypothèse principale de ce type de traitement est que la réduction du flux artériel hépatique permet de produire une ischémie tumorale favorable à la pénétration intratumorale de très fortes concentrations de chimiothérapie sans conséquence systémique majeure. Plusieurs techniques existent.

Chimioembolisation intra-artérielle hépatique régionale

Cette technique consiste à cathétériser par voie artérielle transcutanée le tronc de l'artère hépatique propre et à y injecter, de façon non sélective, une préparation extemporanée faite d'une émulsion de Lipiodol® (Guerbé, Roissy-France) et d'un agent cytotoxique. Le Lipiodol® est un agent de contraste huileux ayant une affinité particulière pour les tumeurs hépatiques [3, 4]. Sa viscosité élevée lui confère des propriétés vaso-occlusives temporaires permettant un ralentissement circulatoire et une augmentation du temps de contact entre l'agent cytotoxique et la cible tumorale. De plus, le Lipiodol® présente une affinité pour les tumeurs hépatiques primaires et secondaires. Cette propriété permet de réaliser un marquage précis des zones tumorales sous la forme d'hyperdensités spontanées au scanner et d'assurer le suivi tumoral. Le degré de rétention du Lipiodol® est un facteur prédictif de réponse au traitement. Les chimiothérapies actuellement utilisées sont basées sur la nature de la tumeur primitive. Il peut s'agir de monothérapie ou d'association. Les drogues le plus souvent utilisées sont la doxorubicine, le cisplatine et la mitomycine-C. La procédure est complétée par l'injection d'un agent d'embolisation. Les principaux embols utilisés sont soit le gel *foam*, gélatine résorbable en quatre heures à deux semaines [5], soit des sphères non résorbables (polyvinyle alcool, trisacryl, hydrogels) [1]. Actuellement, le choix de l'agent d'embolisation se porte principalement sur les microsphères. Elles présentent l'avantage

d'être calibrées (de 100 à 1200 μm). Leur injection est plus reproductible et moins aléatoire. Cependant, il n'existe pas de consensus concernant le choix de la taille de l'agent d'embolisation. Plus l'embol est petit, plus l'ischémie induite est élevée, ce qui permet d'espérer une augmentation du taux de nécrose tumorale au prix d'une élévation de la morbidité (abcès; nécrose biliaire). Les contre-indications de la chimioembolisation sont nombreuses:

- la thrombose porte, une dilatation des voies biliaires intrahépatiques globale ou segmentaire intéressant le territoire à emboliser;
- une anastomose ou une fistule bilio-digestive;
- une cirrhose sévère (stade B8 ou C de la classification de Child-Pugh);
- une altération franche de l'état général;
- la présence d'une dissémination tumorale extrahépatique.

Chimioembolisation intra-artérielle hépatique hypersélective

Elle diffère de la chimioembolisation régionale par le cathétérisme hypersélectif d'un ou de plusieurs pédicule(s) vasculaire(s) à destinée tumorale. Cette technique permet de traiter sélectivement les nodules tumoraux en préservant le parenchyme sain adjacent et d'obtenir un taux de nécrose tumorale supérieur à celui obtenu avec la chimioembolisation régionale. Elle n'est envisageable que pour les lésions ayant des pédicules nourriciers distincts.

Chimioembolisation régionale ou hypersélective par microsphères chargeables (DC Beads™, HepaSphere®)

Les microsphères chargeables sont des microparticules d'embolisation ayant la particularité de pouvoir relarguer un agent de chimiothérapie une fois placées dans le système vasculaire hépatique. Ces microparticules sont biocompatibles, non résorbables, calibrées (entre 100 et 900 μm). Le chargement de la chimiothérapie sur les microparticules s'effectue par l'établissement de liaisons covalentes entre la bille et le cytotoxique. Tous les agents de chimiothérapie ne sont pas chargeables sur ces billes. Pour le Dc-Beads® (Biocompatible Farnham-Royaume-Uni), seule la doxorubicine et l'irinotecan sont commercialement approuvées, et pour les Hepaspheres® (Biosphère Roissy-France), la doxorubicine est le seul agent également commercialement approuvé. Le relargage de la chimiothérapie se fait par gradient de concentration entre le système vasculaire et la tumeur. Ces microsphères présentent plusieurs avantages:

- la calibration des sphères permet la standardisation et la reproductibilité des procédures;
- la technique hypersélective est facilement applicable;
- la pharmacocinétique de la chimiothérapie est contrôlée et durable, avec un faible passage systémique [6]. Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de cette technique permettent d'obtenir un seuil de chimiotoxicité élevé et durable [7].

La tolérance de la chimioembolisation est habituellement bonne; le principal effet secondaire est le syndrome post-embolisation. Il se manifeste par des douleurs de l'hypochondre droit, nausées, vomissements, et élévation de la température. D'un point de vue biologique, le syndrome de post-embolisation s'apparente à un syndrome de lyse tumorale. Il est marqué par une élévation des transaminases, de la kaliémie et de la créatininémie, et survient dans 4 à 10% des cas. La disparition des effets secondaires se fait en sept à dix jours. Une asthénie marquée se prolongeant un mois est souvent observée avec l'utilisation des microparticules chargées de chimiothérapie [8]. Cependant, des complications graves du type rupture hémorragique tumorale, abcès hépatique, bilome, thrombose artérielle et artérite chimique peuvent survenir [1, 8].

Les principales études réalisées sur la chimioembolisation lipodolée ont été réalisées avec des cocktails de chimiothérapie associant doxorubicine, cisplatine et mitomycine-C. Nombreuses sont les études rétrospectives, incluant des patients en échec de toute chimiothérapie. Une médiane de survie d'environ 28 mois peut être rapportée, avec un taux de réponse complète de l'ordre de 3%, de réponse partielle de 24%, de maladie stable à 42% et de progression à 12%. La médiane de survie est estimée à 25 mois, avec une probabilité de survie à deux ans de 66% [9–14].

L'utilisation récente des Dc-Beads® chargées d'irinotecan (ou Db-Iri) a fondamentalement changé la place de la chimioembolisation dans la stratégie thérapeutique des métastases hépatiques de cancers colorectaux. Plusieurs essais de phase II ont été menés et ont mis en évidence, chez les patients en progression après deux lignes de chimiothérapie, 89% de réponse tumorale à trois mois (selon les critères EASL), 54% à un an, avec une moyenne de survie sans progression de 207 jours [15]. Plusieurs études ont rapporté la possibilité de *downstaging* à la fin de cycle de Db-Iri chez des patients non chirurgicaux initialement [15, 16]. À ce jour une seule étude de phase III compare l'efficacité de deux cures de Db-Iri à huit cures de FOLFIRI, chez les patients en échec de deux lignes de chimiothérapie. La survie globale à deux ans est respectivement de 38% et 18%, avec une médiane de survie globale respectivement de 690 et 482 jours. La survie sans progression est respectivement de 225 et 94 jours dans chacun des deux groupes [17, 18].

Chimiothérapies intra-artérielles

Le but de la chimiothérapie intra-artérielle est de délivrer aux tumeurs hépatiques des doses de chimiothérapie supérieures à celles que l'on peut obtenir par voie systémique. En effet, la sensibilité de nombreuses métastases est directement liée à la concentration de l'agent dans la tumeur. Cette technique permet de s'affranchir également de l'effet de premier passage hépatique de la substance. Un cathéter en silicone est directement implanté depuis l'artère fémorale commune jusque dans l'artère hépatique commune. Son extrémité distale est placée en aval de l'artère gastroduodénale de façon à prévenir des reflux de chimiothérapie dans le tractus digestif. Son extrémité proximale tunnélisée est connectée à une chambre implantable placée sur la crête iliaque de façon à être aisément raccordée à un système d'injection par une aiguille de Huber. La chimiothérapie est directement délivrée dans le réseau artériel hépatique par cures successives. Dans un certain nombre de circonstances, l'hémodynamique intrahépatique ne permet pas la bonne distribution de la chimiothérapie.

Pour ces raisons, le radiologue interventionnel, plaçant le cathéter, peut être amené à procéder à l'embolisation de pédicules artériels (artère gastroduodénale, gastrique droite, falciforme...) afin de produire une redistribution sélective du flux sanguin vers les territoires hépatiques cibles. Un contrôle angiographique est systématiquement réalisé avant son utilisation pour vérifier la perméabilité du réseau artériel hépatique et les territoires de distribution de la substance. Le succès technique de l'implantation est situé entre 92 et 100% [19]. Les taux de perméabilité à six, 12 et 24 mois sont respectivement de 91%, 81%, and 58% [20]. La complication la plus fréquente est la survenue d'ulcération gastroduodénale par reflux de chimiothérapie dans le tractus digestif. Son incidence peut être très largement diminuée par l'embolisation prophylactique systématique des artères gastroduodénale et gastrique droite. La cholécystite chimique reste un événement exceptionnel et l'embolisation de l'artère cystique n'est pas nécessaire [21]. La thrombose de l'artère hépatique est également un événement rare et semble être directement liée à la taille du cathéter mis en place dans l'artère hépatique. Le taux d'infection quant à lui s'élève à 2% [19].

Cette technique peut être utilisée dans deux cas de figure. Chez les patients en échec d'une ou de deux lignes de chimiothérapie intraveineuse comportant de l'oxaliplatine, de l'irinotecan [22], ou chez les patients vierges de toute chimiothérapie [23]. Le schéma le plus couramment utilisé est l'association d'oxaliplatine intra-artériel et 5FU intra-veineux. Cette association montre un taux de réponse de 62% chez les patients en échec de chimiothérapie systémique. Chez les patients vierges de chimiothérapie, la réponse globale observée est de 90% (95% CI, 70–99), et 48% des patients peuvent bénéficier d'un *downstaging*. Un second schéma thérapeutique plus récent associe la floxuridine (FUDR) intra-artérielle à l'oxaliplatine et l'irinotecan intraveineux [24]. La sélection des patients doit être guidée selon les résultats obtenus avec les chimiothérapies préalablement utilisées, leurs résultats et le statut génétique de la tumeur primitive. Ces décisions relèvent d'une concertation pluridisciplinaire.

Radio-embolisation ou radiothérapie interne sélective

La radio-embolisation consiste en l'administration intra-hépatique de microsphères contenant l'Yttrium 90 (Y90) par voie intra-artérielle. Au cours du cathétérisme transfémoral sélectif de l'artère hépatique, les microsphères sont administrées à l'aide d'un microcathéter. Une fois injectées, ces particules sont soumises aux conditions hémodynamiques des métastases hépatiques et suivent alors l'hémo-détournement tumoral du flux sanguin artériel pour aller se loger dans la néovascularisation tumorale. Le rayonnement β^- de l'Y 90 contenu dans les microsphères est alors délivré directement au cœur de la tumeur et provoque sa destruction en préservant les tissus sains [25]. Ce traitement peut être réalisé au cours d'une hospitalisation brève de deux à trois jours. L'Yttrium 90 est un émetteur de rayonnement β^- , sa demi-vie est de 64,2 heures. Le rayonnement β^- est un rayonnement fortement énergétique (2200 Kev) avec une faible pénétration tissulaire (2,5 mm), ce qui permet de préserver le parenchyme péri-tumoral. En outre, la faible profondeur de pénétration du rayonnement rend inutile le confinement du patient. L'Yttrium 90 se désintègre en Zirconium 90, métal de transition stable non radioactif [25].

Pour être administré par voie intra-artérielle, l'Y90 est fixé sur des microsphères. Actuellement, il existe deux sociétés élaborant et commercialisant ce produit radiothérapeutique: Sirtex Medical Limited, (Lane Cove, Australie) et MDS Nordion (Ottawa, Canada).

Les SIR-Sphères® de Sirtex sont des microsphères en résines inertes biocompatibles et non résorbables chargées d'Y90. Leur diamètre est de 30 µm. Elles contiennent une activité radioactive de 50 becquerels (Bq) par sphère. Chaque flacon de SIR-Sphères® contient de 40 à 80 millions de microsphères Y90 dans 5 mL d'eau stérile, soit une dose moyenne de 3 GBq.

Les TheraSphere® de MDS Nordion sont des microsphères de verre qui contiennent l'Y90. Elles mesurent en moyenne de 25 µm de diamètre, et elles renferment une activité de 2500 Bq. Elles sont également inertes biocompatibles et non résorbables. Les flacons commerciaux de TheraSphere® comprennent des doses allant de 3 GBq à 20 GBq.

Les deux types de microsphères marquées à l'Y90 actuellement disponibles (SIR-Spheres® et TheraSphere®) sont des dispositifs médicaux implantables porteurs du marquage CE. Ils ne sont pas encore remboursés en France par l'assurance maladie. Leur utilisation est réglementée et doit faire l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'autorité de sûreté nucléaire (ASN).

La réalisation d'une radio-embolisation nécessite un certain nombre d'étapes préalables:

- une artériographie hépatique est réalisée pour évaluer l'état de la vascularisation du foie. Les variantes de l'anatomie artérielle hépatique sont nombreuses et doivent être répertoriées pour chaque malade avant la radio-embolisation. Les perturbations hémodynamiques intrahépatiques dues aux métastases seront dans le même temps analysées [25]. Un certain nombre de collatérales de l'artère hépatique (artère gastrique droite, phréniques, falciformes, gastroduodénales arcades pancréatiques) seront préventivement embolisées pour prévenir un reflux de microsphères dans ces territoires viscéraux [26–28];
- une scintigraphie par injection intrahépatique de macro-agrégats d'albumine marqués au technétium 99 m est réalisée avant le traitement. Cette scintigraphie a pour but de mesurer l'importance du shunt hépato-pulmonaire nécessaire à la modulation de la dose d'irradiation qui sera délivrée au foie. La dose d'irradiation théorique sera administrée si le shunt est inférieur à 10%. Elle sera divisée par deux quand le shunt est compris entre 10 et 20%. Un shunt supérieur à 20% est une contre-indication à la radio-embolisation [27, 29]. Enfin, l'analyse des images de scintigraphie en SPECT (fusion d'image scintigraphique et scanner) permet de cibler de façon précise le meilleur site d'administration. La présence de fuite digestive nécessitera d'emboliser les vaisseaux à destination viscérale avant le geste final [30];
- une IRM ou un scanner sont également nécessaires au calcul de la dose à délivrer en évaluant notamment les volumes de foie sain et tumoral et en suivant les abaques fournis par les fabricants [26].

À l'issue de ce bilan préopératoire, une dose de radiothérapie et un plan d'administration sont proposés, en tenant compte de la localisation et du nombre de lésions, de l'hémodynamique locale et de l'importance du shunt hépato-pulmonaire.

Un microcathéter est placé depuis l'artère fémorale, dans l'artère hépatique selon le plan d'administration précédemment établi; les microsphères sont administrées sous contrôle radiologique. Une fois l'administration débutée, le cathéter n'est plus manipulable pour des raisons de radio-protection. L'administration de la radio-embolisation est le plus souvent bilobaire en plaçant l'extrémité du cathéter quelques millimètres en aval de la bifurcation de l'artère hépatique commune. En cas de naissance distincte des artères hépatiques droite et gauche, la radio-embolisation pourra être administrée de façon lobaire en deux séances distinctes avec une adaptation de la dose d'Y90 par lobe traité [25]. La radio-embolisation est le plus souvent bien tolérée. Un syndrome post-embolisation est parfois constaté (15% des patients environ). Il est marqué par une asthénie modérée (40%), des nausées (40%), l'élévation de la température (50%) et des douleurs de l'hypochondre droit (50%). Il survient le plus souvent dans les trois jours suivant le traitement. D'autres effets secondaires comme une diarrhée, des frissons, une lymphopénie (40%), une thrombocytopénie (30%), une baisse de l'hémoglobine (30%) et l'élévation des transaminases (20–40%) sont également rapportés. Ces effets secondaires sont la conséquence conjuguée de la nécrose tumorale et de la radiothérapie. Ils sont transitoires et spontanément résolutifs. L'insuffisance hépatocellulaire radio-induite est exceptionnelle (4%). Elle peut survenir dans les 30 à 90 jours suivant le traitement. De très rares cas de fibrose hépatique ont été rapportés chez des patients présentant une maladie très étendue. Les complications les plus graves (pneumopathies et fibroses pulmonaires radiques) sont causées par le passage des microsphères dans la circulation pulmonaire lors de l'ouverture accidentelle du shunt hépato-pulmonaire. Le reflux de microsphères vers la circulation viscérale peut être à l'origine d'ulcères digestifs (5%–10%), de pancréatite (< 1%), de cholécystite. Si les étapes préalables sont respectées, ces événements ne doivent pas se produire [26, 30–34].

La radio-embolisation, technique innovante, permet d'obtenir d'excellents résultats, tant en situation d'ultime ligne, qu'en première ligne de traitement des métastases hépatiques de cancers colorectaux. De nombreuses séries rétrospectives ont montré des résultats prometteurs chez des patients en échec thérapeutique après de très nombreuses lignes de chimiothérapie. Une réponse globale de l'ordre de 17 à 35% est observée avec une maladie stable dans 24 à 61% des cas [35, 36] associée à une médiane de survie après radio-embolisation de 6,7 à 17 mois [37]. L'essai thérapeutique de phase II [38], comparant l'efficacité de la radio-embolisation versus une chimiothérapie systémique contenant de l'oxaliplatine et de l'irinotecan, chez des patients en échec de plus de trois lignes de chimiothérapie, a démontré que la radio-embolisation seule permettait d'obtenir une survie globale de 24% (CR: 2%, PR: 22%), une survie sans progression de 3,7 mois, une survie globale de 12,6 mois et avec une survie à un et deux ans respectivement de 50,4% et de 19,6%. La radio-embolisation peut être utilisée seule, mais un gain majeur de cette technique réside dans son association avec une chimiothérapie systémique contenant du 5FU et de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan [39–42]. Cette association concomitante de radio-embolisation et de chimiothérapie systémique paraît logique. En effet, les chimiothérapies utilisées sont radiosensibilisantes. Elles agissent en produisant un blocage des mitoses,

apoptose, modification de l'ADN... [43]. Cette association permettrait à la fois de cibler macro- et micrométastases [33]. Actuellement, seuls trois essais thérapeutiques ont validé cette hypothèse chez des patients en situation d'échec après de multiples lignes de chimiothérapies [39, 41, 43]. Les médianes de survie sans progression sont significativement plus élevées dans le groupe radio-embolisation plus chimiothérapie comparées au groupe chimiothérapie seule (respectivement 11,5 mois et 4,6 mois $p = 0,004$) ainsi que les médians de survie (respectivement 29,4 mois et 11,8 mois $p = 0,008$) [41]. Actuellement, une dizaine d'essais thérapeutiques de phase II et III sont en cours. Trois (SIR-Flox, FoxFire, Fast-trail) évaluent l'efficacité de la radioembolisation associée à de la chimiothérapie systémique, versus chimiothérapie systémique seule en première ligne de traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal.

Embolisation portale

Cette technique a pour but de prévenir la survenue d'insuffisance hépatocellulaire des patients devant bénéficier d'une résection hépatique majeure (>65% du foie total). Par un accès percutané, la ou les branches portales d'un ou plusieurs segment(s) hépatique(s) seront occluses par une émulsion de colle cyanoacrylate et de Lipiodol®. Un délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et l'hépatectomie est nécessaire pour permettre l'hypertrophie du foie restant [44]. L'arrêt du bevacizumab quatre semaines avant l'embolisation portale est recommandé. Cette recommandation est basée sur une étude rétrospective montrant une réduction de l'hypertrophie du foie non embolisé par le bevacizumab [45].

Conclusion

Les thérapies endovasculaires décrites sont des traitements locaux réservés aux maladies métastatiques exclusivement limitées au foie. Jusqu'à présent, elles étaient considérées comme des traitements palliatifs après échec de plusieurs lignes des chimiothérapies conventionnelles. Cependant, les taux de succès élevés permettent d'envisager dans un futur proche l'utilisation de ces techniques comme première ligne de traitement de maladie métastatique en synergie avec une chimiothérapie conventionnelle et une biothérapie.

Références

1. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies. *J Clin Oncol*. 2007; 25(8):978–86. [PubMed: 17350947]
2. Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V, Levin DC, Glode M, Come S, et al. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res*. 1978; 38(11 Part 1):3784–92. [PubMed: 151583]
3. Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Ogata K, Ootsuka K. Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. *Radiology*. 1985; 154(1):15–7. [PubMed: 2981111]
4. Konno T, Maeda H, Iwai K, Maki S, Tashiro S, Uchida M, et al. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer*. 1984; 54(11):2367–74. [PubMed: 6093980]
5. Louail B, Sapoval M, Bonneau M, Wasseff M, Senechal Q, Gaux JC. A new porcine sponge material for temporary embolization: an experimental short-term pilot study in swine. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006; 29(5):826–31. [PubMed: 16528629]

6. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17(2 Part 1):335–42. [PubMed: 16517780]
7. Namur J, Citron SJ, Sellers MT, Dupuis MH, Wassef M, Manfait M, et al. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants. *J Hepatol.* 2011;10.1016/j.jhep.2011.03.024
8. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol.* 2007; 17(4):1025–34. [PubMed: 16944163]
9. Tellez C, Benson AB 3rd, Lyster MT, Talamonti M, Shaw J, Braun MA, et al. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer.* 1998; 82(7):1250–9. [PubMed: 9529016]
10. Lang EK, Brown CL Jr. Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. *Radiology.* 1993; 189(2):417–22. [PubMed: 8210369]
11. Sanz-Altamira PM, Spence LD, Huberman MS, Posner MR, Steele G Jr, Perry LJ, et al. Selective chemoembolization in the management of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: a phase II trial. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40(7):770–5. [PubMed: 9221850]
12. Martinelli DJ, Wadler S, Bakal CW, Cynamon J, Rozenblit A, Haynes H, et al. Utility of embolization or chemoembolization as second-line treatment in patients with advanced or recurrent colorectal carcinoma. *Cancer.* 1994; 74(6):1706–12. [PubMed: 8082071]
13. Hunt TM, Flowerdew AD, Birch SJ, Williams JD, Mullee MA, Taylor I. Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 1990; 77(7):779–82. [PubMed: 2200559]
14. Muller H, Nakchbandi V, Chatzisavvidis I, von Voigt C. Repetitive chemoembolization with melphalan plus intra-arterial immuno-chemotherapy within 5-fluorouracil and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as effective first- and second-line treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50(54):1919–26. [PubMed: 14696433]
15. Martin RC, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Bosnjakovic P, Padr R, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J Surg Oncol.* 2009; 7:80. [PubMed: 19886993]
16. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Valek V, Boudny J, et al. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. *HPB (Oxford).* 2010; 12(1):31–6. [PubMed: 20495642]
17. Martin RC, Howard J, Tomalty D, Robbins K, Padr R, Bosnjakovic PM, et al. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33(5):960–6. [PubMed: 20661569]
18. Fiorentini G, Aliberti C, Benea G, Montagnani F, Mambrini A, Ballardini PL, et al. TACE of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: beneficial effect of palliative intra-arterial lidocaine and post-procedure supportive therapy on the control of side effects. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55(88):2077–82. [PubMed: 19260480]
19. Deschamps F, Rao P, Teriitehau C, Hakime A, Malka D, Boige V, et al. Percutaneous femoral implantation of an arterial port catheter for intra-arterial chemotherapy: feasibility and predictive factors of long-term functionality. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21(11):1681–8. [PubMed: 21029950]
20. Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, Matsueda K, Aramaki T, Takeuchi Y, et al. Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; 14(1):63–8. [PubMed: 12525587]
21. Herrmann KA, Wagershauser T, Sittek H, Reiser MF. Liver intra-arterial chemotherapy: use of the femoral artery for percutaneous implantation of catheter-port systems. *Radiology.* 2000; 215(1):294–9. [PubMed: 10751501]

22. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(1):219–26. [PubMed: 17896145]
23. Malka, DPE.; Caramella, C., et al. Combined hepatic oxaliplatin, intravenous LV5FU2 and erbitux. *Proc ASCO 2010* [abstract 35582010]; Chicago USA. juin 2010;
24. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(21):3465–71. [PubMed: 19470932]
25. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. 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*. 2007; 68(1):13. [PubMed: 17448867]
26. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(5):1494–500. [PubMed: 19157721]
27. Lau WY, Ho S, Leung TW, Chan M, Ho R, Johnson PJ, et al. Selective internal radiation therapy for non resectable hepatocellular carcinoma with intra-arterial infusion of 90yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 40(3):583–92. [PubMed: 9486608]
28. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol*. 2005; 16(12):1627–39. [PubMed: 16371529]
29. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of non resectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med*. 2000; 41(10):1673–81. [PubMed: 11037997]
30. Young JY, Rhee TK, Atassi B, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepato-cellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2007; 18(11):1375–82. [PubMed: 18003987]
31. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *J Vasc Interv Radiol*. 2005; 16(2 Part 1):205–13. [PubMed: 15713921]
32. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*. 2008; 112(7):1538–46. [PubMed: 18260156]
33. Nicolay NH, Berry DP, Sharma RA. Liver metastases from colorectal cancer: radioembolization with systemic therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6(12):687–97. [PubMed: 19884901]
34. Naymagon S, Warner RR, Patel K, Harpaz N, Machac J, Wein-traub JL, et al. Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: an institutional experience and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(9):2450–8. [PubMed: 20198431]
35. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2008; 19(8):1187–95. [PubMed: 18656012]
36. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE Jr, Loehr SP, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(2):412–25. [PubMed: 16690429]
37. Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I, van den Bosch MA, Zonnenberg BA, Lam MG, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009; 19(4):951–9. [PubMed: 18989675]
38. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2010; 103(3):324–31. [PubMed: 20628388]

39. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. 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.* 2010; 28(23):3687–94. [PubMed: 20567019]
40. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9):1099–106. [PubMed: 17369573]
41. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2004; 88(2):78–85. [PubMed: 15499601]
42. van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27(25):4089–95. [PubMed: 19652069]
43. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol.* 2001; 12(12):1711–20. [PubMed: 11843249]
44. Elias D, Ouellet JF, De Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery.* 2002; 131(3):294–9. [PubMed: 11894034]
45. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(6):1553–9. [PubMed: 19363584]