

Transarteriell radiologisk behandling av levertumörer

Genom att med radiologisk interventionell teknik via kateter infundera cytostatika eller radioaktiva mikrosfärer direkt in i en levertumör kan höga behandlingsdoser uppnås och man kan begränsa tumören och öka överlevnaden hos palliativa patienter. Här ger interventionsradiolog **Charlotte Ebeling Barbier** en översikt över området transarteriella onkologiska leverbehandlingar.

Olika typer av tumörer kan behandlas lokalt med radiologisk interventionell teknik. Via punktion av arteria femoralis communis i ljumsken tar man sig med hjälp av ledare och kateter fram till det eller de kärl som försörjer tumören och infunderar eller emboliserar det behandlande preparatet direkt in i tumören (figur 1). Man kan därmed administrera högre doser än vad som är möjligt att ge vid systemisk behandling, eftersom de systemiska biverkningarna blir mindre.

Det lämpar sig väl att behandla levertumörer transarteriellt eftersom frisk levervävnad till största delen försörjs från venae portae medan levertumörer har majoriteten av sin försörjning från arteria hepatica¹. Genom att administrera preparatet via artären kan man således åstadkomma en hög koncentration i tumören utan att det får så mycket effekt på det tumörfria leverparenkymet.

INDIKATIONER OCH PATIENTSELEKTION

Kirurgi, transplantation och ultraljudsledd radiofrekvensablation (RFA) är kurativt syftande medan de transarteriella behandlingarna är palliativa. I enstaka fall har behandlingen dock haft så god effekt att patienten blivit operabel och sedermera botad. Det förekommer också att man använder dessa metoder i väntan på transplantation.

För att patienten ska vara aktuell för transarteriell behandling ska tumören eller tumörerna alltså vara irresektabla och större än tre centimeter (det vill säga inte lämpliga för RFA) eller patienten inoperabel av andra skäl. Alltför stor tumörbörda (det vill säga alltför lite tumörfritt leverparenkym) eller riktigt stora tumörer är inte heller lämpligt.

Dessutom ska det tumörfria leverparenkymet fungera tillräckligt väl så att man inte riskerar att behandlingen leder till att patienten drabbas av leversvikt. För att tolerera behandlingen bör patientens allmäntillstånd också vara tillräckligt gott. Patienter med Child-Pugh A och ECOG 1-2 har dokumenterat god behandlingseffekt²⁻⁸.


Portatrombos brukar betraktas som en kontraindikation för transarteriell behandling även om det finns rapporter om att man behandlat patienter med portatrombos med både kemoembolisering^{9,10} och radioembolisering¹¹⁻¹⁴. Det är dock oklart om effekten är densamma^{15,16}.

TRANSARTERIELL EMBOLISERING

Det finns olika sätt att behandla levertumörer transarteriellt. Man kan embolisera med partiklar för att åstadkomma ischemi och därmed försöka kväva tumören. Den tekniken brukar benämnas *bland embolization* eller *transarterial embolization* (TAE).

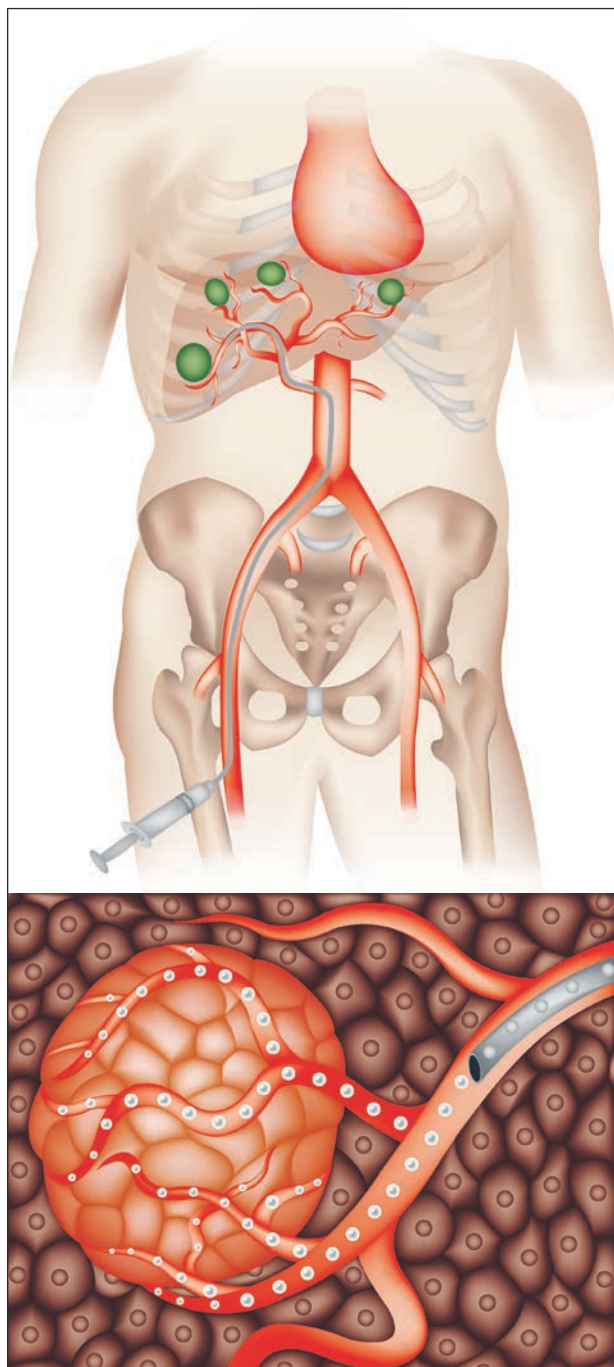
För 30–40 år sedan började man addera ett cytostatikum och benämna behandlingen kemoembolisering eller *transcatheter arterial chemoembolization* alternativt *transarterial chemoembolization* (TACE). Begreppet TACE används ofta även om inga partiklar eller annat emboliseringsmaterial används. I dessa fall förekommer också begreppet transarterial chemoinfusion (TAI). Exakt vilken variant av kemoembolisering (eller infusion) som avses med begreppen varierar dessvärre i litteraturen, vilket gör det svårt att jämföra behandlingresultat mellan olika studier.

De senaste 5–10 åren har man börjat embolisera med radioaktiva mikrosfärer (Yttrium-90) vilket benämns radioem-

A close-up, high-angle photograph of a hand holding a syringe. The hand is positioned in the lower right, with fingers gripping the plunger. The syringe is oriented diagonally from the bottom right towards the top left. The background is a solid, vibrant red. The lighting is soft, highlighting the contours of the hand and the syringe. The overall composition is clean and focused on the medical instrument.

**”Både TACE och SIRT
kan användas i kombina-
tion med olika systemiska
cytostatikaregimer eller
RFA.”**

TRANSARTERIELL ONKOLOGISK LEVERBEHANDLING

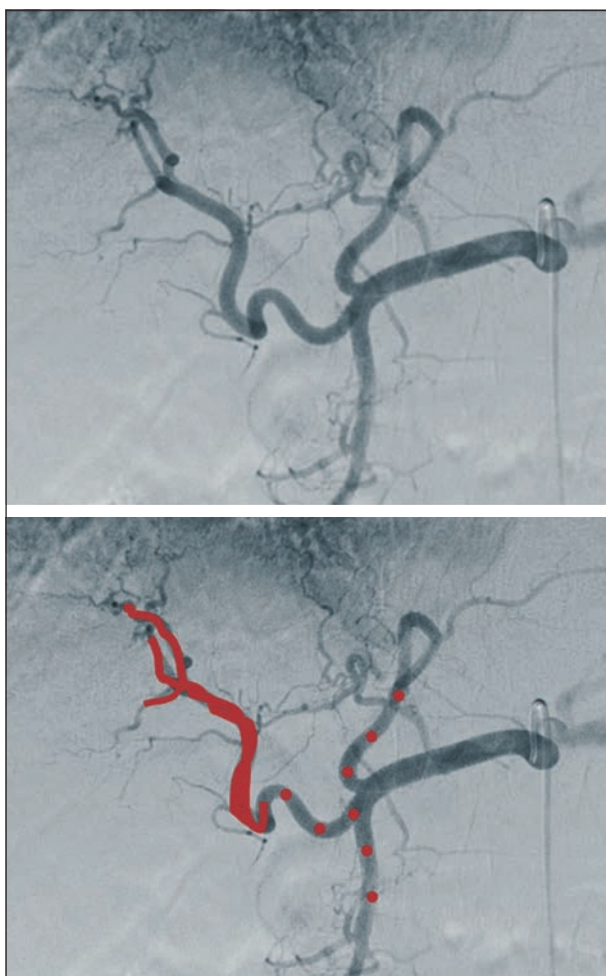


Figur 1. Principen för transarteriell onkologisk leverbehandling. Via punktion av arteria femoralis communis i lumsken tar man sig med hjälp av ledare och kateter fram till det eller de kärl som försörjer tumören och infunderar eller emboliserar det behandlande preparatet direkt in i tumören.

bolisering eller *selective internal radiation therapy* (SIRT), ibland *transarterial radioembolization* (TARE).

Bland embolization (TAE) Att endast embolisera artären för att stänga av blodförsörjningen kan ha viss effekt på tumören men har inte säkert visat någon överlevnadsvinst⁴. Det har också påpekats att hypoxi stimulerar till angiogenes vilket

ANGIOGRAFI AV TRUNCUS COELIACUS



Figur 2. Angiografi av truncus coeliacus med markering av arteria hepatica dextra som man planerar att behandla (heldraget rött) och de kärl där man eventuellt kan riskera spill (röda prickar), det vill säga arteria hepatica sinistra och arteria gastroduodenale. Vid behandling placeras kateterspetsen i detta fall vid den heldragna röda markeringens början.

talar emot att det skulle vara effektivt att sträva efter att enbart skapa ischemi¹⁷.

Kemoembolisering (TACE) Transarteriell infusion eller embolisering av cytostatika (TACE) har använts för behandling av hepatocellulär cancer (HCC) i flera decennier och lokala traditioner har utvecklats så att den exakta tekniken, som behandlingsfrekvens, cytostatikados, hur selektivt cytostatika administreras, förekomsten av avslutande embolisering och i så fall val av emboliseringsmaterial, skiljer sig mer eller mindre från sjukhus till sjukhus. Detta gör det svårt att jämföra behandlingsresultaten, men oavsett variationerna har behandlingen god effekt och medför ökad överlevnad, åtminstone hos HCC-patienter med leverfunktion motsvarande Child-Pugh A och gott allmäntillstånd²⁻⁸.

Patienter med inoperabla HCC som inte lämpar sig för RFA bör erbjudas TACE-behandling enligt Nationellt vårdprogram för levercellscancer 2012.

Teknik

Selektiv angiografi utförs i arteria mesenterica superior och truncus coeliacus för kartläggning av kärlanatomien, varefter det aktuella kärlet katetreras (figur 2).

Kateterspetsen placeras antingen superselektivt (i den eller de artärgrenar som försörjer tumören) eller mer centralt (i höger eller vänster leverartär beroende på i vilken lob tumören sitter).

Teorin bakom att administrera drogen superselektivt är att spara så mycket frisk levervävnad som möjligt, medan teorin bakom att administrera den mer centralt är att man även uppnår effekt på satellittumörer som är så små att de inte upptäckts vid föregående diagnostik. Det finns inga studier som jämför metoderna, men god antitumoral effekt uppnås med båda^{5,18}.

Man kontrollerar också att venae portae är öppetstående, antingen med ultraljud innan patienten steriltvättats eller också med indirekt portografi med förlängd bildtagningsserie. Angiografen kan också påvisa arteriovenösa shuntar vilka utgör kontraindikation mot transarteriell behandling.

Det finns två olika sätt att leverera cytostatika till tumören/tumörerna. Den konventionella metoden är i en emulsion med lipiodol (joderad vallmofröolja) som tas upp och retineras i HCC¹⁹. Vanligen används doxorubicin, men även cisplatin och epirubicin förekommer. Behandlingsfrekvens och cytostatikados varierar och det är inte fastställt huruvida det finns någon dos som är optimal²⁰⁻²³. Vissa avslutar cytostatikainfusionen med att embolisera artärgrenen men det är oklart om det påverkar tumörrespons och överlevnad^{24,25}.

Sedan några år finns en ny administrationsform där doxorubicin är bundet till mikrosfärer (doxorubicin eluting beads, DEB-TACE) i stället för att ingå i en emulsion med lipiodol. Behandling med denna metod ger samma överlevnad som konventionell TACE¹⁸. Metoden har fördelen av att vara mer standardiserad²⁶ och i en studie såg man bättre tumörrespons och färre och mildare biverkningar men bara hos patienter med avancerad sjukdom (det vill säga Child-Pugh B, ECOG 1, recidiv och/eller bilobär sjukdom).

Vilken av administrationsätten som används varierar över världen. Under 2012 var det lika många som använde konventionell TACE som DEB-TACE i Tyskland²⁷, medan 32 procent använde konventionell TACE och 52 procent DEB-TACE i Italien²⁸.

”Utvecklingen av SIRT har inneburit nya framsteg och möjligheter som ännu inte är fullt utforskade.”

TACE-behandlingen sker under genomlysningsskontroll tills full dos administrerats eller till stas. Det är viktigt att avsluta behandlingen före ett eventuellt backflöde för att undvika att cytostatika spillar ut i icke avsedda kärl.

Bieffekter

Det är relativt vanligt att patienten redan under pågående behandling får postemboliseringssyndrom med smärtor och ibland illamående vilket vanligtvis svarar bra på intravenöst morfin och primperan. Postemboliseringssyndromet fortsätter ofta med smärta, illamående och feber i varierande grad under några dagar. Av de patienter som genomgick TACE/TAI i Uppsala mellan 1998 och 2008 var det dock 27 procent som inte fick några biverkningar alls²⁹.

När man upprepar behandlingen ser man efter några behandlingar ofta effekter av arterit i de behandlade kärlen så att allt färre av de ursprungliga tumörförsörjande kärlgrenarna står öppna. I stället kan nya kärlgrenar ha arbetats upp. Behandlingen kan dock upprepas så länge preparatet kan nå tumören.

ANDRA KEMOEMBOLISERINGAR

Det finns även andra typer av kemoemboliseringar som inte är lika vanligt förekommande. Beads laddade med irinotekan används till exempel mot levermetastaser från kolorektalcancer. En nyligen utvecklad metod kallas percutaneous hepatic perfusion (PHP) där man isolerar leverblodflödet, perfunderar levern med mycket höga cytostatikadoser och därefter renar blodet innan man låter det återgå till systemcirkulationen³⁰.

Radioembolisering (SIRT) Embolisering med radioaktiva yttrium-90-mikrosfärer (SIRT), är en teknik som utvecklats relativt nyligen och kan användas på såväl primära levertumörer som metastaser. Studier visar varierande medianöverlevnad för behandlade patienter på upp till 30 månader för patienter med HCC eller levermetastaser från kolorektal cancer eller bröstcancer och upp till 70 månader för patienter med metastaser från neuroendokrina tumörer³¹. Det finns även rapporter om lyckad SIRT-behandling av cholangiocarcinom³² och metastaser från ockulärt melanom³³.

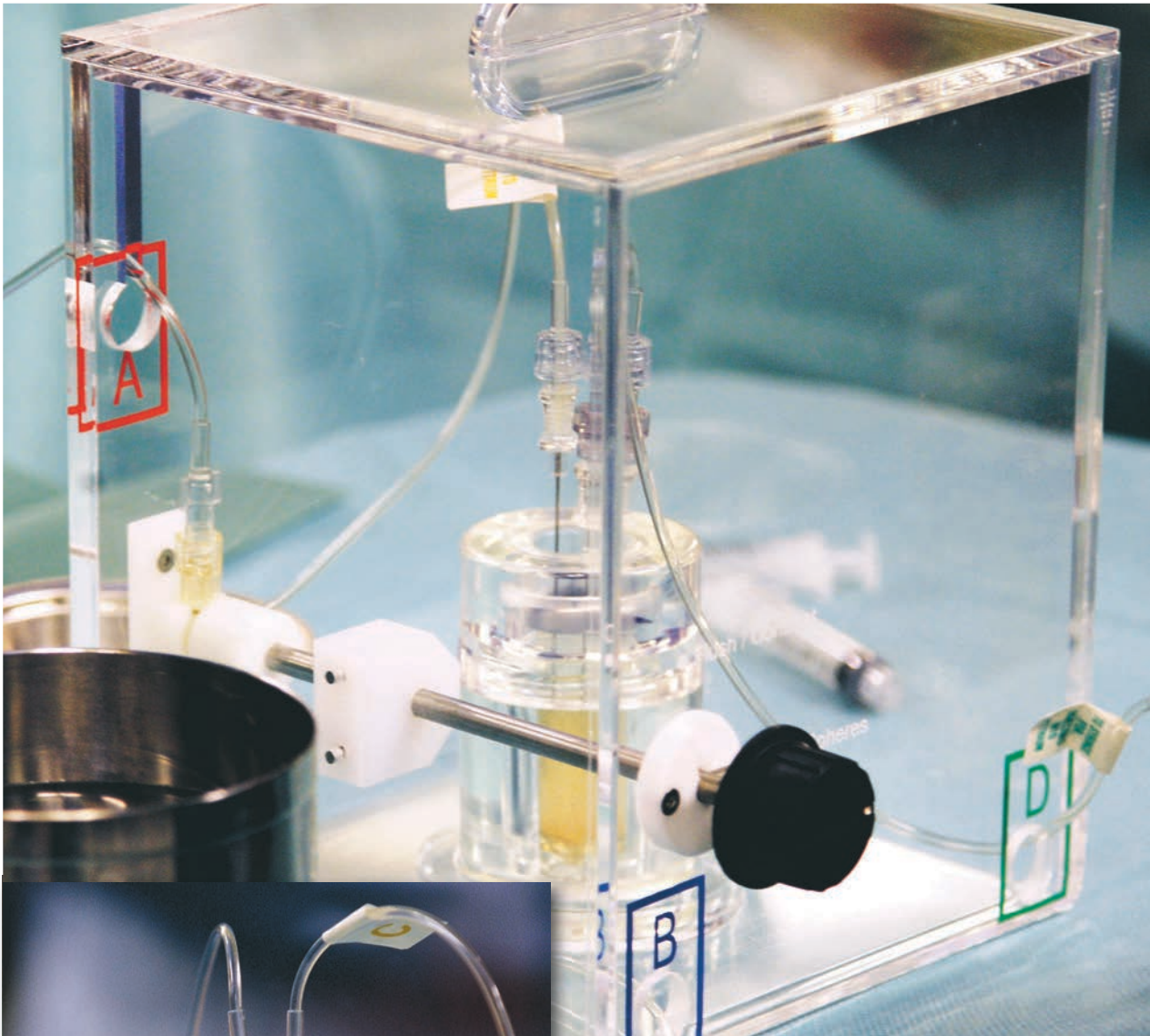
Den första behandlingen i Sverige utfördes 2006 och hittills har drygt 100 behandlingar utförts i Uppsala, Lund och Göteborg, de flesta på levermetastaser från neuroendokrina tumörer.

Det finns två typer av mikrosfärer på marknaden; glasmikrosfärer och resinmikrosfärer. En metaanalys av de vetenskapliga artiklar som publicerades mellan 1986 och 2009 visade bättre respons på HCC vid behandling med resinmikrosfärer³⁴.

Teknik

SIRT kräver mer logistik än TACE. Först utförs en diagnostisk undersökning som inleds på samma sätt som vid TACE. Vid SIRT placeras kateterspetsen centralt i leverartären. Vanligen behandlas en leverlob i taget, men man kan behandla hela levern. Vid den diagnostiska undersökningen tar man ställning till hur nära andra kärlavgångar det önskade emboliseringstället ligger. Om det föreligger risk för spill över i till exempel arteria gastroduodenale så emboliseras detta kärl

••• levercancer



Yttrium-90-mikrosfärer slammas upp i sterilt vatten i denna behållare och infunderas sedan transarteriellt.



permanent med metal coils för att inte riskera strålskador (i det här fallet i ulcus). Därefter infunderas radioaktivt märkt teknetium ($^{99m}\text{Tc-MAA}$, utan terapeutisk strålnings effekt) som tillhandahålls från närvarande nukleärmedicinsk personal.

Inom 30 minuter från infusionen ska patienten sedan genomgå en gammakameraundersökning (SPECT) där man bedömer fördelningen av preparatet och hur stor del som shuntas till lungan. Om denna undersökning visar gott upptag av preparatet i tumörerna och inga stora shuntar ses bedöms patienten som lämplig för behandling. Dosen räknas då ut av nukleärmedicinare utifrån bland annat tumörbörda och leverstorlek och yttrium-90-mikrosfärerna beställs (från leverantören i Australien).

Cirka två veckor senare, när den patientspecifika dosen mikrosfärer levererats, kommer patienten tillbaka till inter-

••• levercancer

ventionslabbet för behandling. Kateterspetsen placeras då på samma plats som vid det diagnostiska ingreppet. De radioaktiva yttrium-90-mikrosfärerna tillhandahålls från närvarande nukleärmedicinsk personal. Sfärerna förvaras i en behållare i en plexiglaslåda och slammas upp i sterilt vatten som långsamt och stötvis infunderas.

Blandningen får inte komma i kontakt med kontrastmedel eller natriumklorid och är inte röntgentät. Därför kontrollerar man flera gånger under proceduren med kontrastmedel att det fortfarande finns flöde in i tumören/tumörerna varefter katetern spolats med sterilt vatten innan man kan fortsätta infusionen. När full dos administrerats genomförs åter en SPECT för att verifiera fördelningen och lungshunten av mikrosfärerna/strålningen.

Bieffekter

Det brukar anges att postemboliseringssyndrom inte förekommer i samma utsträckning vid SIRT som vid TACE på grund av att mikrosfärerna är så små att de inte förorsakar någon ischemi⁽³¹⁾. Det förekommer dock att patienten upplever smärtor och ibland illamående under behandlingen. Patienter med neuroendokrina hormonproducerande tumörer kan också uppleva flush på grund av hastigt tumörcell sönderfall³¹ och behöva behandlas med sandostatin.

Risken för levertoxicitet vid SIRT bedöms generellt som låg^{31, 35}, men ökar med ökande bilirubinvärde³⁶ och med ökande stråldos³⁷. En fruktad men ovanlig komplikation är *radioembolization induced liverdisease* (REILD).

KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

Både TACE och SIRT kan användas i kombination med olika systemiska cytostatikaregimer eller RFA. Båda metoderna används också ibland för downstaging inför resektionskirurgi och levertransplantation eller RFA³⁸⁻⁴¹. Det är ännu oklart om överlevnaden påverkas³⁹⁻⁴¹, men flera stora studier pågår för att utvärdera effekten av olika kombinationsbehandlingar (till exempel FOXFIRE, SIRFLOX, SOARMIC).

Tidigare behandling med preparat som påverkar mikrovaskulaturen (till exempel avastin) kan försvåra eller omöjliggöra transarteriella behandlingar. Därför diskuteras behandlingsregimer där till exempel SIRT utförs före sådan behandling, men det finns ännu inget vetenskapligt stöd för detta.

EN STÄNDIG UTVECKLING

Inom interventionell radiologi sker en ständig utveckling baserad på såväl tekniska förbättringar som medicinska innovationer. Gamla beprövade metoder som TACE kan varieras och utvecklas men även bana väg för nya metoder som till exempel PHP. Beads skulle teoretiskt sett kunna laddas med vilket preparat som helst men det gäller att de släpper ifrån sig preparatet på rätt ställe och att sjukdomen är känslig för preparatet.

Utvecklingen av SIRT har inneburit nya framsteg och möjligheter som ännu inte är fullt utforskade. Genom denna utveckling och de oändliga kombinationsmöjligheter som dessa palliativa – och potentiellt kurativa – behandlingsmetoder erbjuder kan man i allt större utsträckning skraddarsy behandling efter individuella behov.

REFERENSER (referenser nr 11-41 finns på onkologiisverige.se)

1. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954; 30(5): 969-77.
2. Dhanasekaran R, Khanna V, Kooby DA, Spivey JR, Parekh S, Knechtle SJ, et al. The effectiveness of locoregional therapies versus supportive care in maintaining survival within the Milan criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21(8): 1197-204; quiz 204.
3. Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Savarino V, Rizzo D, Di Nolfo MA, et al. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(4): 493-501.
4. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9319): 1734-9.
5. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35(5): 1164-71.
6. Mabel M, Esmaeel M, El-Khodary T, Awad M, Amer T. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009; 18(5): 492-9.
7. Poon RT, Fan ST, O'Suilleabhain CB, Wong J. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg.* 2002; 195(3): 311-8.
8. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology.* 2009; 252(3): 905-13.
9. Xue TC, Xie XY, Zhang L, Yin X, Zhang BH, Ren ZG. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 60.
10. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16(12): 1653-9.

CHARLOTTE EBELING BARBIER, ÖVERLÄKARE, INTERVENTIONELL RADIOLOGI, BILD- OCH FUNKTIONSMEDICINSKT CENTRUM, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA



Alla referenser till artikel 9 i OIS 6-13

1. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954; 30(5): 969-77.
2. Dhanasekaran R, Khanna V, Kooby DA, Spivey JR, Parekh S, Knechtle SJ, et al. The effectiveness of locoregional therapies versus supportive care in maintaining survival within the Milan criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21(8): 1197-204; quiz 204.
3. Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Savarino V, Rizzo D, Di Nolfo MA, et al. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(4): 493-501.
4. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9319): 1734-9.
5. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35(5): 1164-71.
6. Mabel M, Esmaeel M, El-Khodary T, Awad M, Amer T. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009; 18(5): 492-9.
7. Poon RT, Fan ST, O'Suilleabhain CB, Wong J. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg.* 2002; 195(3): 311-8.
8. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology.* 2009; 252(3): 905-13.
9. Xue TC, Xie XY, Zhang L, Yin X, Zhang BH, Ren ZG. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 60.
10. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16(12): 1653-9.
11. Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21(8): 1205-12.
12. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2008; 47(1): 71-81.
13. Salem R, Lewandowski R, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud M, et al. Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15(4): 335-45.
14. Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS, Moore DT, Mauro MA, Dixon RD, et al. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21(9): 1377-84.
15. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* 2010; 138(1): 52-64.
16. Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SF, Tatum CM, Hahl MJ, Ravindra KV, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? *J Am Coll Surg.* 2009; 208(3): 375-82.
17. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000; 407(6801): 249-57.
18. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33(1): 41-52.
19. Al-Mufti RA, Pedley RB, Marshall D, Begent RH, Hilson A, Winslet MC, et al. In vitro assessment of Lipiodol-targeted radiotherapy for liver and colorectal cancer cell lines. *Br J Cancer.* 1999; 79(11-12): 1665-71.
20. Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, et al. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2002; 8(1): 74-8.
21. Lu W, Li YH, He XF, Chen Y, Zeng QL, Qiu YR. Effect of dosage of anticancer agents during transcatheter arterial chemoembolization on T cell subsets in patients with hepatocellular carcinoma. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2002; 22(6): 524-6.
22. Lu W, Li YH, He XF, Zhao JB, Chen Y, Mei QL. Necrosis and apoptosis in hepatocellular carcinoma following low-dose versus high-dose preoperative chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008; 31(6): 1133-40.
23. Lu W, Li YH, Yu ZJ, He XF, Chen Y, Zhao JB, et al. A comparative study of damage to liver function after TACE with use of low-dose versus conventional-dose of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54(77): 1499-502.

24. Kirchoff TD, Rudolph KL, Layer G, Chavan A, Greten TF, Rosenthal H, et al. Chemoocclusion vs chemoperfusion for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32(2): 201-7.
25. Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, et al. Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *J Hepatol*. 2009; 51(6): 1030-6.
26. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2010.
27. Niessen C, Wiggermann P, Velandia C, Stroszczyński C, Pereira PL. Transarterial Chemoembolization - Status Quo in Germany. *Rofo*. 2013.
28. Bargellini I, Florio F, Golfieri R, Grosso M, Lauretti DL, Cioni R. Trends in Utilization of Transarterial Treatments for Hepatocellular Carcinoma: Results of a Survey by the Italian Society of Interventional Radiology. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013.
29. Noren A, Urdzik J, Duraj F, Barbier CE, Karlson BM, Haglund U. Longterm follow-up after transarterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma in a Scandinavian centre. *HPB (Oxford)*. 2010; 12(9): 637-43.
30. Antoine RA. Technical considerations in percutaneous hepatic perfusion--a multi-center experience. *J Extra Corpor Technol*. 2011; 43(1): 30-3.
31. Kennedy A, Welsh J. Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres for Primary and Metastatic Hepatic Cancer. 2010. p. 305-18.
32. Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A, Bamberg F, Haug A, Durr EM, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012; 35(1): 105-16.
33. Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, Cianni R, Notarianni E, Ofer A, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer Invest*. 2009; 27(6): 682-90.
34. 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.
35. Smits ML, van den Hoven AF, Rosenbaum CE, Zonnenberg BA, Lam MG, Nijsen JF, et al. Clinical and laboratory toxicity after intra-arterial radioembolization with (90)Y-microspheres for unresectable liver metastases. *PLoS One*. 2013; 8(7): e69448.
36. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancy 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 Pt 1): 205-13.
37. Lam MG, Abdelmaksoud MH, Chang DT, Eclov NC, Chung MP, Koong AC, et al. Safety of 90Y radioembolization in patients who have undergone previous external beam radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013; 87(2): 323-9.
38. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol*. 2006; 94(7): 572-86.
39. Peng BG, He Q, Li JP, Zhou F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Surg*. 2009; 198(3): 313-8.
40. Zhong C, Guo RP, Li JQ, Shi M, Wei W, Chen MS, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135(10): 1437-45.
41. Zhou WP, Lai EC, Li AJ, Fu SY, Zhou JP, Pan ZY, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009; 249(2): 195-202.