



Metastatik Karaciğer Kanseri Tedavisinde Radyoembolizasyon

Radioembolization in the Treatment of Metastatic Liver Cancer

• Nuriye Özlem Küçük, • Pınar Akkuş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyoembolizasyon primer karaciğer tümörlerinde olduğu kadar metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde de güvenilirliği kanıtlanmış ve tolere edilebilir yan etkileri olan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi esas olarak unrezektabl, kemoterapiye refrakter tümörlerin tedavisinde kullanılmakta iken son zamanlarda, kemoterapiye ek olarak veya cerrahi öncesi tümörün küçültülmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Halen devam etmekte olan klinik araştırmalar bu tedavinin geleneksel sistemik tedaviler veya transarteriyel kemoembolizasyon ile ilk basamakta başarı oranlarının karşılaştırılmasını hedeflemektedir. Bu derlemede metastatik karaciğer tümörlerinde radyoembolizasyonun yeri, mevcut literatürdeki çalışmalar baz alınarak anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Radyoembolizasyon, metastatik karaciğer tümörleri, mikroküreler

Abstract

Transarterial radioembolization is an important alternative for treatment of primary liver tumors and metastatic liver disease. While initial indication of radioembolization was the last step in unresectable tumors refractory to chemotherapy, recently, it is also used in addition to chemotherapy or to decrease tumor size before surgery. Ongoing clinical studies target comparing the success rates of this local therapy with traditional systemic therapies or transarterial chemoembolization as the first-line therapy. In this section, clinical results of transarterial radioembolization in metastatic liver tumors based on the literature and targeted indications of use will be mentioned.

Keywords: Radioembolization, metastatic liver tumors, microspheres

Giriş

Ekstrahepatik metastatik hastalığı olan hastaların yaklaşık yarısında karaciğer tutulumu da gözlenmektedir. Karaciğer tutulumunun hastalığın seyri üzerindeki majör etkileri nedeniyle cerrahi tedavi bu hastalarda ilk basamak tedavidir. Ancak ekstrahepatik yayılımın da olması veya karaciğer rezervinin kötü olması gibi durumlarda cerrahi mümkün olamamakta ve alternatif lokal ablatif veya sistemik tedavi seçenekleri denenmektedir. Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) primer tümörler kadar metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Başta

kolorektal kanser karaciğer metastazları olmak üzere metastatik tümörlerde kullanımına ilişkin pek çok klinik çalışma mevcuttur. TARE, hem mikroembolik hem de radyoaktif özelliği ile etkin, selektif uygulanması ile güvenli bir tedavi olup son yıllarda kullanımı çok çeşitli endikasyonlarda giderek yaygınlaşmıştır.

Metastatik Hastalıkta Hasta Seçim Kriterleri

Tedavi öncesi değerlendirmede en önemli parametre Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans skorudur. Performans skoru belirgin şekilde kötü olan hastalarda tedavi ilişkili yan etkiler ve radyasyon ilişkili karaciğer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Nuriye Özlem Küçük, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: kucuko68@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0717-8261

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

hasarı sıklığı artmaktadır (1,2). Performans skoru iyi olan hastalar öncelikle cerrahi gibi olası küratif tedaviler açısından değerlendirilmelidir. Cerrahiye uygun olmayan karaciğer metastazlı hastalarda en az 2 ya da 3 farklı kemoterapi rejimi uygulandıktan sonra Y-90 mikroküre tedavisi düşünülmelidir. Bu nedenle standart rejimlerin dışına çıkmamak amacı ile yeni kemoterapötik ajanlardaki gelişmeler göz önünde bulundurularak her hasta klinik onkolog tarafından değerlendirilmelidir. Bir diğer göz önünde bulundurulması gereken konu aktif yaygın ekstrahepatik hastalığın varlığıdır. Ancak meme kanserli hastalardaki stabil kemik metastazları yavaş progresyonları nedeni ile hastanın yaşam beklentisini etkilemediği için bu değerlendirmenin dışında bırakılmıştır. Bu kriterleri sağlamayan olgularda yapılan multidisipliner değerlendirme sonrası olası fayda ve zarar hesabı yapılarak seçilmiş olgulara uygulanmasında fayda vardır.

Kolorektal Kanser Metastazlarında Radyoembolizasyon

Kolorektal kanserler karaciğere metastaz yapan en sık tümörler olduğundan metastatik tümörlerde TARE çalışmaları bu konuda yoğunlaşmıştır. TARE'nin birinci basamakta standart kemoterapi protokollerine eklenmesinin tek başına kemoterapi uygulaması ile karşılaştırıldığı SIRFLOX, FOXFIRE ve FOXFIRE Global olmak üzere üç büyük randomize kontrollü çalışma mevcuttur. İlk geniş ölçekli, randomize kontrollü çalışma olan SIRFLOX çalışmasında 530 kemoterapiye duyarlı metastatik kolorektal kanser (mKRK) hastasında kemoterapiye radyomikroküreler ile selektif karaciğer tedavisi eklendiğinde tedavi yanıt oranının belirgin arttığı (%69'a karşın %79), karaciğer için progresyonsuz sağkalımın (PFS) 7,9 ay uzadığı ve karaciğerde progresyon riskini %31 azalttığı gösterilmiştir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda ekstrahepatik hastalığın ilerlemesi nedeniyle intraarteriyel mikroküre tedavisi uygulanan hastalarda genel PFS'de bir iyileşme gözlenmemiştir (3).

SIRFLOX'a benzer dizayna sahip diğer bir çalışma olan FOXFIRE'da, FOLFOX'a ilave olarak araştırmacının seçimine bırakılarak bevacizumab veya cetuximab kullanılmıştır (4). Yine FOLFOX-temelli kemoterapinin değerlendirildiği diğer bir çalışma olan FOXFIRE GLOBAL'de 6 ülke ve 80 merkezden olmak üzere 209 hasta dahil edilmiştir (5). Bu çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği ve toplam 1075 hastanın dahil edildiği meta-analizde, her ne kadar karaciğerde tedaviye iyi yanıt alınsa da karaciğer dışı metastazların bulunduğu hastalarda genel sağkalım

açısından kemoterapiye intraarteriyel mikroküre tedavisi eklenen ve eklenmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir (6).

Bununla birlikte bu çalışmalarda, birinci basamak tedavide TARE'nin kemoterapi ile kombine edilmesinin kemoterapinin karaciğer metastazlarına ulaşımına olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. TARE sonrasında tekrar sistemik ya da intraarteriyel yol ile kemoterapi verilmesi de mümkün olmuştur (5,7,8). mKRK'de FOLFOX-temelli yapılmış diğer çalışmalarda da değişik sıklıklarda grade ≥ 3 olay tanımlanmıştır (9,10,11,12,13).

Intraarteriyel mikroküre tedavisinin unrezektabl karaciğer metastazı olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ile birlikte kullanımının tümörlerin rezektabl boyuta indirilmesinde faydalı olduğu da bildirilmiştir (14).

Radyoembolizasyonun, mKRK'li hastalarda ilk basamak tedaviye eklenmesinin objektif yanıt oranında artış ve progresyona kadar geçen sürede uzama sağladığını ve etkin bir tedavi olduğunu gösteren başka randomize kontrollü çalışmalar da mevcuttur (15,16). Intraarteriyel mikroküre, ilk basamak tedavi sonrasında kemoterapinin etkinliğini arttırmak amacıyla veya kemoterapiden fayda görülmemesi durumunda da denenmiş ve PFS ve genel sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (17,18,19). Özellikle son evre kemoterapiye dirençli ve karaciğer rezeksiyonu, hepatik arteriyel infüzyon pompası ile kemoterapi gibi çok sayıda tedavi denenmiş hastalarda sadece destek tedavi ile kıyaslandığında genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (20). Bu hastaların %45'inde komplet veya parsiyel metabolik yanıt elde edilebilmiş ve radyoembolizasyon sonrası median genel sağkalım 13 ay olarak bildirilmiştir (21). Bu nedenle, klinik uygulama kılavuzlarında bu endikasyon da önerilmektedir (22).

Nöroendokrin Tümör Metastazlarında Radyoembolizasyon

Nöroendokrin tümörler (NET), hepatoselüler kansere benzer şekilde iyi arteriyel kanlanmaya sahip olduklarından karaciğer metastazları radyoembolizasyon için ideal hedef olarak kabul edilir. TARE, NET karaciğer metastazlarında hem semptom kontrolü sağlamak hem de sağkalımı arttırmak amacıyla kullanılır. Unrezektabl, tedaviye refrakter, progresif veya semptomatik metastatik NET'lerde ilk basamakta kemoterapi ile birlikte TARE verilen hastalarda sağkalım avantajı ile semptom kontrolü sağlandığı ve yaşam kalitesini arttığı bildirilmiştir

(23). NET'lerin karaciğer metastazlarında TARE ilk basamak tedavide veya tedaviye dirençli hastalarda kurtarma tedavisinde etkin bir seçenektir. Progresif veya semptomatik ve tedaviye yanıtız metastatik NET tanısı ile birinci basamak tedavide 5-FU ile kombine olarak TARE uygulanan hastalarda medyan genel sağkalım 29 ila 36 ay arasında bildirilirken Kennedy ve ark. yaptığı 148 hastalık en geniş çaplı çalışmada medyan genel sağkalım 70 ay olarak bildirilmiştir (23,24,25,26). Buna ek olarak, hastaların %55'inde semptomlarda düzelme olduğu, sağlık ilişkili yaşam kalitesinin 24 ay boyunca stabil olduğu veya düzeldiği bildirilmiştir (27). Radyoembolizasyon, diğer tıbbi, cerrahi veya lokal ablatif tedavilere yanıt vermeyen metastatik NET'li hastaların kurtarma tedavisinde de etkin bir tedavidir. Bu hastalarda TARE ile %12,5-66,0 arasında bildirilen objektif yanıt oranı sağlanabilir (28,29,30,31,32). Progresyona kadar geçen süre ve sağkalım oranları umut vericidir. Bir, üç ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %57 ve %35 olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda genel olarak, tedaviye dirençli hastalarda karaciğer metastazlarının birinci basamak veya kurtarma tedavisinde radyoembolizasyonun iyi tolere edilebilen, yaşam kalitesinde düzelme sağlayan, etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

Meme Kanseri Metastazlarında Radyoembolizasyon

Meme kanseri karaciğer metastazları genellikle kötü prognozudur. Kemoterapi refrakter metastatik meme kanserinde de radyoembolizasyon tedavisi denenmiş olup yan etkilerinin tolere edilebilir, karaciğer lezyonlarına etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Coldwell ve ark. kırk dört metastatik meme kanseri hastasının takiplerinde 14. ayda sağkalımın %84 olduğu bildirmişlerdir (33). Çalışmada, hastaların %47'sinde radyolojik olarak, %95'inde ise metabolik olarak parsiyel yanıt elde edildiği gösterilmiştir (33). Elli iki hastalık bir seride TARE sonrası medyan genel sağkalımın 11,5 ay olduğu bildirilmiştir. Performans skoru iyi olan ve karaciğer fonksiyonları korunmuş olan hastalarda daha uzun sağkalım süreleri gözlenmiştir (14,3 aya karşın 8,2 ay). Hastaların %56'sında parsiyel yanıt, %35'inde stabil hastalık ve %10'unda progresif hastalık olduğu izlenmiştir. Kırk dört hastalık bir diğer seride ise 14. ayda sağkalım oranının %84 olduğu, hastaların %47'sinde radyolojik, %95'inde metabolik parsiyel yanıt alındığı bildirilmiştir (34,35). Bu grup hastada yapılan diğer çalışmalarda da genel sağkalım 35 hafta-13,6 ay, stabil hastalık oranı %39-63 arasında raporlanmıştır (33,36,37,38).

Metastatik meme kanseri hastalarında intraarteriyel mikroküre tedavisi ile genellikle minör komplikasyonlar geliştiği bildirilmiş olup tedavi ile ilişkili ölüm ve radyasyona sekonder venooklüziv hastalık oranları çok düşüktür. Meme kanserinin karaciğer metastazlarına yönelik olarak mitomycin C ile intraarteriyel mikroküre tedavisinin karşılaştırıldığı bir klinik araştırma halen devam etmektedir.

Oküler Melanom Metastazlarında Radyoembolizasyon

Oküler melanomların sıklıkla karaciğer metastazı şeklinde nüks ettikleri ve karaciğer metastazının sağkalım üzerine en önemli faktör olduğu göz önünde bulundurularak lokal tedavilerin çeşitli kombinasyonlar ile birlikte etkinliğinin değerlendirildiği prospektif çalışmalar planlanmıştır. Sistemik tedaviye dirençli, unrezektabl kutanöz veya oküler metastatik melanomu olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada sadece destek tedavi alan hastalara göre intraarteriyel mikroküre uygulanan hastalarda tanı anından itibaren sağkalımın belirgin uzadığı gösterilmiştir (19,9 aya karşın 4,8 ay) (39). Gonsalves ve ark. yaptığı 32 hastalık çalışmada TARE sonrası medyan genel sağkalımın 10,0 ay, PFS'nin 4,7 ay olduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesi <%25 hastalık yükü olanlarda, TARE'ye radyolojik olarak yanıt izlenen hastalardagenel sağkalımın (10,5'e karşın 3,9 ay) ve PFS'nin daha uzun (6,4 ay'a 3,0 ay) olduğu bildirilmiştir (40). Bu hastalarda TARE ile transarteriyel kemoembolizasyon tedavisini karşılaştıran; SIRT + nivolumab, SIRT + ipilimumab şeklindeki kombinasyonlarının kullanıldığı prospektif klinik çalışmalar devam etmektedir.

Pankreas Kanseri Metastazlarında Radyoembolizasyon

Lokal ileri evre veya metastatik pankreas kanserinde 5 yıllık sağkalım <%5'tir. Prospektif ve retrospektif çalışmalarda tedaviye yanıtız hastalarda radyoembolizasyon tedavisinin sonuçları umut vericidir. Metastatik pankreas kanserinde intraarteriyel mikroküre tedavisi verilen hastalardan oluşan bir seride median sağkalım 5,5 ay iken, primer tümörü çıkarılan hastalarda 13,6 ay olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar 5-FU ile birlikte intraarteriyel mikroküre uygulanmasının metastazları kontrol etmede etkin olsa da, pankreas kanserinde sağkalımı belirleyen esas faktörlerin ekstrahepatik progresyon ve primer tümörün rezeksiyonu olduğu bildirilmiştir (41).

Renal Hücreli Karsinom Metastazlarında Radyoembolizasyon

Renal hücreli karsinomun karaciğer metastazlarının nadir olması nedeniyle bu hastalarda SIRT konusunda klinik deneyimler oldukça sınırlı olup literatürde mevcut olgu serilerinde ortalama sağkalım 12 ay olarak bildirilmiş, bir hastada komplet yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir (42). Renal hücreli kanserlerin hipervasküler karakterde tümörler olması, radyonüklid mikroküre tedavisi sonuçlarının umut verici olacağını düşündürmektedir. Bu konuda devam etmekte olan bir klinik araştırma da mevcuttur (ACTRN 12610000690055).

Akciğer Kanseri Metastazlarında Radyoembolizasyon

Metastatik karaciğer hastalığı varlığında akciğer kanserinde karaciğer lezyonlarına yönelik cerrahi girişimin anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Bu durumda karaciğere yönelik lokal tedavilerin de rolü tartışmalı olup radyoembolizasyon tedavisi ile ilgili veri çok sınırlıdır. Murthy ve ark. çalışmalarında çeşitli histopatolojik tiplerde akciğer kanseri olan 6 hastada genel sağkalım 2,7 ay olarak bildirilmiştir (43). Gaba ve ark. ise intraarteriyel mikroküre tedavisi ile kemorefrakter hastalığı olan 2 hastada komplet yanıt elde ettiklerini raporlamışlardır (44).

Sonuç

Radyoembolizasyon primer karaciğer tümörlerinde olduğu kadar metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde de güvenilirliği kanıtlanmış ve tolere edilebilir yan etkileri olan bir tedavi yöntemidir. Erken basamakta konvansiyonel tedavilerin başarısını arttırdığı ve bazı hastalarda cerrahi şansına katkıda bulunduğu gösterilmiş olup devam etmekte olan klinik araştırmaların sonuçları ile klinik kullanım alanının daha da yaygınlaşması beklenmektedir.

Kaynaklar

- Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1627-1639.
- Goldberg RM, Hurwitz HI, Fuchs CS. The role of targeted therapy in the treatment of colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(8 Suppl 17):1-10.
- Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) Plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1723-1731.
- Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, et al. FOXFIRE Protocol Development Group and the NCRI Colorectal Clinical Study Group FOXFIRE protocol: an open-label, randomized, phase III trial of 5-fluorouracil, oxiplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver dominant metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014;14:497.
- Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicenter, randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18:1159-1171.
- Sharma RA, Wasan HS, Van Hazel GA, et al. Overall survival analysis of the FOXFIRE prospective randomized studies of first-line selective internal radiotherapy (SIRT) in patients with liver metastases from colorectal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:3507.
- Van den Eynde M, Hendlitz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Rec Clin Trials* 2009;4:56-62.
- Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiation Oncology Biol and Phys* 2006;65:412-425.
- Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxiplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxiplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-4705.
- Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double blind, randomized phase III study (HORIZON) *J Clin Oncol* 2012;30:3588-3595.
- Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxiplatin and fluorothymidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Oncol* 2008;26:3523-3529.
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J med* 2014;371:1609-1618.
- Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxiplatin,

- fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:1099-1106.
15. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, 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;88:78-85.
 16. Van Hazel G, Blackwell A, 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;12:1711-1720.
 17. Sangro B. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2010; Abs. 250.
 18. Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005;5:132.
 19. Van Hazel G, Pavlakis N, Goldstein 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;27:4089-4095.
 20. Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:96-105.
 21. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:296-305.
 22. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-1422.
 23. Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 2010;17:484-491.
 24. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008;113:921-929.
 25. Cao CQ, Yan TD, Bester L, Morris DL. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:537-543.
 26. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271-279.
 27. McElmurray JH. In *World Conference on Interventional Oncology* 2012; Abs. 47.
 28. Kalinowski M, Dressler M, König A, et al. Selective internal radiotherapy with yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion* 2009;79:137-142.
 29. Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:145-151.
 30. Barbier CE, Garske-Román U, Sandström M, Nyman R, Granberg D. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;43:1425-1431.
 31. Peker A, Çiçek O, Soydal C, et al. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres for neuroendocrine tumor liver metastases. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:54-59.
 32. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271-279.
 33. Coldwell, DM, Kennedy AS, Nutting C. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:800-804.
 34. Cianni R, Pelle G, Notarianni E, et al. Radioembolisation with 90Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer. *Eur Radiol* 2013;23:182.
 35. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Stricker H, et al. Patients with hepatic breast cancer metastases demonstrate highly specific profiles of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 after SIRT treatment as compared to other primary and secondary liver tumours. *BMC Cancer* 2016;16:357. Published 2016 Jun 8. doi:10.1186/s12885-016-2382-2.
 36. Haug AR, Tiega Donfack BP, Trumm C, et al. 18F-FDG PET/CT predicts survival after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer. *Nucl Med* 2012;53:371-377.
 37. Saxena A, Kapoor J, Meteling B, Morris DL, Bester L. Yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemoresistant breast cancer liver metastases: a large single-center experience of 40 patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1296-1303.
 38. Fendler WP, Lechner H, Todica A, et al. Safety, efficacy, and prognostic factors after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer: a large single-center experience in 81 patients. *J Nucl Med* 2016;57:517-523.
 39. Xing M, Prajapati HJ, Dhanasekaran R, et al. Selective internal yttrium-90 radioembolization therapy (90Y-SIRT) versus best supportive care in patients with unresectable metastatic melanoma to the liver refractory to systemic therapy: safety and efficacy cohort study. *Am J Clin Oncol* 2017;40:27-34.
 40. Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Sullivan KL, Anne PR, Doyle L, Sato T. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:2,468-73.

41. Gibbs P, Do C, Lipton L, et al. Phase II trial of selective internal radiation therapy and systemic chemotherapy for liver-predominant metastases from pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:802.
42. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530-2540.
43. Murthy R, Mutha P, Lee JH, Oh Y. Yttrium-90-labeled microsphere radioembolotherapy of liver-dominant metastases from thoracic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:299-300.
44. Gaba RC, Lakhoo J. Yttrium-90 microsphere radioembolization for treatment of lung cancer hepatic metastases. *Case Rep Oncol* 2012;5:479-486.