

VLOGA ZNOTRAJŽILNIH POSEGOV INTERVENCIJSKE ONKOLOGIJE PRI VODENJU BOLNIKOV Z JETRNIMI ZASEVKI RAKA DEBELEGA ČREVESJA IN DANKE

Doc. dr. Peter Popovič, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

E: peter.popovic@kclj.si

Izvleček

Neresektabilne jetrne zasevke raka debelega črevesa in danke lahko zdravimo z lokoregionalnimi znotrajžilnimi metodami intervencijske onkologije, kot sta transarterijska kemoembolizacija in radioembolizacija. To nam omogoča dvojna prekrvavitev jeter z dominantno arterijsko prekrvavitvijo tumorja. Z lokoregionalnim zdravljenjem povečamo obseg zdravljenja s tem, da zajamemo tudi plast parenhima v okolici tumorjev. Pri obeh metodah uporabljamo dokaj zapleteno tehniko invazivnega znotrajžilnega zdravljenja s tveganji in stranskimi učinki, zato mora poseg opraviti izkušen interventni radiolog. Trenutno v svetu poteka več raziskav kombiniranega zdravljenja obeh metod intervencijske onkologije, bodisi v neoadjuvantnem zdravljenju pred potencialno kirurško resekcijo bodisi v prvi liniji in nadaljnjih linijah zdravljenja v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo, tarčnimi zdravili in imunoterapijo. Podatki iz do sedaj znanih analiz kažejo na varnost in učinkovitost tovrstnega zdravljenja. Uspeh zdravljenja ocenjujemo klinično, laboratorijsko in s slikovnimi preiskovalnimi metodami. Uporabljamo lahko različne radiološke kriterije za oceno odgovora tumorja na zdravljenje, kot so RECIST 1.1, mRECIST ali kriterije Choi. V prihodnosti bo cilj slikovnih metod vedno bolj postajala ocena bioloških značilnosti tumorjev, s katerimi bi lahko zanesljivo napovedali odgovor tumorjev na zdravljenje. V preglednem prispevku avtor prikazuje vlogo intervencijske onkologije pri vodenju bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesja in danke in novosti, ki jih lahko pričakujemo v prihodnosti.

Ključne besede: jetrni zasevki, rak debelega črevesa in danke, intervencijska onkologija, kemoembolizacija, radioembolizacija

Uvod

Pri bolnikih z neresektabilnimi jetrnimi zasevki raka debelega črevesja in danke (angl. colorectal cancer, CRC) predstavlja zaenkrat sistemsko zdravljenje s kemoterapijo zlati standard zdravljenja. Neresektabilne jetrne zasevke lahko zdravimo z znotrajžilnimi metodami intervencijske onkologije (IO), kot sta transarterijska kemoembolizacija (angl. transarterial chemoembolization, TACE) in radioembolizacija (angl. selective intraarterial radioembolization, SIRT), ko so izčrpane vse ostale možnosti sistema in operativnega zdravljenja (1-3). Transarterijska kemoembolizacija je metoda, s katero lahko vnesemo citostatike, ki so vezani na drobne delce, v ožilje tumorja, in s tem zavremo rast tumorja ter podaljšamo preživetje bolnikov. Z dodatkom embolizacijskega sredstva lahko povečamo ishemični učinek kemoembolizacije in pospešimo nekrozo tumorja. Pri radioembolizaciji v primerjavi s TACE lokalno perkutano znotrajžilno dovajamo radioaktivni itrij-90, ki je vezan na nosilce. Nekroza tumorja je posledica β -sevanja radioaktivnega itrija. Uspeh zdravljenja ocenjujemo klinično, laboratorijsko in s slikovnimi preiskovalnimi metodami. Računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR) s kontrastnim sredstvom sta standardni slikovni preiskovalni metodi za ocenjevanje rezultata zdravljenja.

Intervencijska onkologija

Intervencijska onkologija je del intervencijske radiologije (IR), ki uporablja radiološke diagnostične postopke za vodenje minimalno invazivnih posegov v postopkih zdravljenja. Posege intervencijske onkologije (IO) izvajamo večinoma kot paliativno zdravljenje, za izboljšanje možnosti za učinkovitejše specifično onkološko zdravljenje, vse bolj pa tudi za dokončno zdravljenje. Ob dobrem znanju radiološke diagnostike in izvajanju posegov intervencijske radiologije potrebuje interventni onkolog tudi primerno klinično znanje in izkušnje za odločanje ali soodločanje o izbiri načina zdravljenja in spremljanju bolnika po njem. V zadnjem času je prišlo do izrazitega povečanja števila onkoloških bolnikov, ki smo jih zdravili z različnimi posegi intervencijske radiologije, kar je bil razlog, da smo v začetku leta 2015 na Kliničnem inštitutu za radiologijo (KIR) UKC Ljubljana ustanovili oddelek za intervencijsko onkologijo. Namen ustanovitve oddelka je bil, da bi z visoko specializiranim oddelkom (izbira optimalne metode zdravljenja, sledenje bolnikov, multidisciplinarni pristop) lahko zmanjšali stroške zdravljenja ob izboljšanju rezultatov zdravljenja in posledično boljšim preživetjem in kakovostjo življenja te skupine bolnikov. V prihodnosti lahko pričakujemo še dodaten porast posegov IO, ki jih ne izvajamo (mikrovalovna ablacija, kem saturacija, ireverzibilna elektroporacija, usmerjeni visokoenergijski ultrazvok). Ravno tako se skokovito širijo indikacijska področja posegov IO na organske sisteme, ki jih še nismo zdravili (pljuča, prostata, trebušna slinavka, kosti, nadledvična žleza). V prihodnosti pričakujemo, da bomo bolj aktivno vključeni v delo različnih onkoloških timov in konzilijev.

Znotrajžilni posegi

Kemoembolizacija

Kemoembolizacija je poseg IR za lokalno perkutano znotrajžilno dajanje kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem citostatika. Znotrajžilno dajanje mešanice Lipiodola in citostatika imenujemo konvencionalna kemoembolizacija (cTACE). V zadnjem času za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo DEB (angl. drug eluting beads), ki nase zelo dobro veže citostatik doksorubicin ali irinotekan, v stiku z vodo in krvjo pa nato izrazito poveča volumen, zaradi česar je učinek občutno večji in nekroza tumorja obsežnejša. Poseg se imenuje DEBTACE. Vežavo doksorubicina na delce imenujemo DEBDOX (angl. drug eluting beads doxorubicin) TACE, vežavo irinotekana na delce pa DEBIRI (angl. drug eluting beads irinotecan) TACE. DEBDOX večinoma uporabljamo za zdravljenje hepatocelularnega raka (HCC) v srednjem stadiju bolezni, neoperabilnega raka žolčnih vodov (holangiokarcinoma) in jetrnih zasevkov raka dojke in želodca. Največja doza kemoterapevtika (doksorubicina) na poseg je do 150 mg. DEBIRI večinoma uporabljamo za zdravljenje neoperabilnih jetrnih zasevkov raka debelega črevesja in danke. Pri bolezni, omejeno na en jetrni režanj, načrtujemo dva posega v razmiku štirih tednov, pri vsakem posegu uporabimo 100 mg irinotekana. Pri bilobarni bolezni načrtujemo štiri posege v razmiku dveh tednov. Vogl in sodelavci so leta 2009 objavili rezultate prospektivne raziskave s cTACE z mitomicinom C, mitomicinom C v kombinaciji z gemcitabinom in mitomicinom C v kombinaciji z irinotekanom pri 463 bolnikih z mCRC po že izčrpani standardni sistemski terapiji. Večina bolnikov (67 %) je imela več kot pet jetrnih zasevkov. Srednje preživetje od začetka zdravljenja s TACE je bilo 14 mesecev. V dostopni literaturi je objavljenih pet retrospektivnih raziskav DEBIRI in ena randomizirana pri bolnikih z jetrnimi zasevki po že izčrpani standardni sistemski terapiji s preživetjem med 14 in 25 mesecev. Fiorentini in sodelavci so leta 2012 objavili rezultate kontrolirane randomizirane raziskave, FOLFIRI in SIRT v primerjavi s FOLFIRI brez SIRT, pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke. Ugotovili so statistično pomembno boljše preživetje (22 proti 15 mesecev, $p=0.031$), v skupini bolnikov, ki so jih zdravili s FOLFIRI v kombinaciji s SIRT.

Martin in sodelavci so v letu 2009 objavili podatke multicentrične prospektivne raziskave s TACE z DEBIRI pri bolnikih z jetrnimi zasevki CRC po napredovanju bolezni ob prvi in/ali drugi liniji zdravljenja s standardno kemoterapijo v kombinaciji s tarčnimi zdravili. Pri 20 % bolnikov so dosegli resektabilnost zasevkov.

Smernice ESMO priporočajo TACE kot eno izmed možnosti pri bolnikih z jetrnimi zasevki, ko so izkoriščene vse ostale možnosti sistemskega in kirurškega zdravljenja.

Trenutno v svetu poteka več raziskav TACE DEBIRI bodisi v neoadjuvantnem

zdravljenju pred potencialno kirurško resekcijo bodisi v prvi liniji in nadaljnjih linijah zdravljenja v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili. Podatki iz do sedaj znanih analiz kažejo na učinkovitost tovrstnega zdravljenja v smislu dolgoročnega odgovora na zdravljenje.

Naše izkušnje

Od oktobra 2010 do julija 2016 smo na KIR pri 21 bolnikih z neresektibilnimi jetrnimi zasevki CRC opravili 63 posegov DEBIRI. Srednji čas do napredovanja bolezni ne glede na opazovane parametre je bil 4,0 (95 CI: 2,9-5,1) mesece, srednji čas preživetja od datuma posega do datuma smrti oz. zadnjega pregleda je znašal 13,9 (95% CI: 9,1 vs. 18,6) mesecev. Srednji čas preživetja od datuma diagnoze do smrti oz. zadnje kontrole pa je znašal 43,4 (95% CI: 22,2-64,6) mesecev.

Selektivna znotrajžilna radioterapija - radioembolizacija

Selektivna znotrajžilna radioterapija (SIRT) ali radioembolizacija je poseg intervencijske radiologije za lokalno perkutano znotrajžilno aplikacijo mikrosfer (s premerom 20-60 μm), ki vsebujejo radioaktivni izotop itrij-90 (^{90}Y , Y-90). ^{90}Y je čisti beta sevalec, ki razpade v stabilni cirkonij-90. Njegova fizikalna razpolovna doba znaša 64,2 ur. Obsevanje v povprečju prodre 2,5 mm globoko v tkivo, z največjim dosegom 11 mm. Omejeno prodiranje v tkivo omogoča večje lokalne odmerke obsevanja, pri čemer je tveganje za jetrno nekrozo, povzročeno z obsevanjem, manjše kot pri terapiji z zunanjim obsevanjem. Smolnate mikrosfere (s premerom 20-60 μm) se v splošnem razlikujejo od steklenih mikrosfer (s premerom 20-30 μm) po nižji specifični aktivnosti, nižji specifični teži ter večjem številu delcev na zdravljenje. Poseg se opravi v lokalni anesteziji na mizi rentgenskega aparata, ki je opremljen z opremo za digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA). Van Hazel in sodelavci so leta 2004 objavili rezultate kontrolirane randomizirane raziskave, kemoterapija prvega reda in SIRT v primerjavi s kemoterapijo brez SIRT, pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke. Ugotovili so statistično pomembno podvojitev časa preživetja brez lokalnega napredovanja bolezni v skupini bolnikov, ki so jih zdravili s kemoterapijo v kombinaciji s SIRT.

Raziskava SIRFLOX iz leta 2016 je močno povečala znanje o radioembolizaciji z Y-90 v kombinaciji s kemoterapijo prvega reda za bolnike z neoperabilnimi zasevki raka debelega črevesa in danke. V raziskavo je bilo vključenih 530 bolnikov. Polovica je prejela kemoterapijo mFOLFOX (+/- bevacizumab) ali kemoterapijo mFOLFOX (+/- bevacizumab) in SIRT z Y-90 (10). Primarni cilj raziskave je bilo sledenje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) na kateremkoli mestu. Pomembnejše razlike med skupinami ni bilo (mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 10,7 mesecev pri bolnikih, zdravljenih s

SIRT, in 10,2 meseca pri bolnikih, zdravljenih brez SIRT). Kljub temu pa je dodatna analiza pokazala, da je bilo pri bolnikih, zdravljenih s SIRT, PFS v jetrih podaljšano za 7,9 meseca (iz 12,6 na 20,5 meseca). Za 31 % se je zmanjšala tudi verjetnost napredovanja tumorjev v jetrih. Jetra so bila v obeh skupinah operirana v približno enakem odstotku. Garlipp in sodelavci so poročali, da zdravljenje zasevkov v samo enem jetrnem režnju s SIRT omogoča istočasno kontralateralno hipetrofijo, podobno kot pri predoperativni embolizaciji portalne vene. Zaradi tega so priporočila, da je SIRT dobra možnost pri bolnikih, pri katerih je načrtovan pooperativni ostanek jeter (FLR) premajhen za varno izvedbo resekcije.

Smernice Evropskega združenja za onkologijo (ESMO) priporočajo SIRT kot eno izmed možnosti pri bolnikih z jetrnimi zasevki, ko so izčrpane vse ostale možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja. V letu 2017 pričakujemo rezultate preživetja raziskave SIRFLOX in še dveh prospektivnih randomiziranih raziskav kombiniranega zdravljenja SIRT in kemoterapije prvega reda z več kot 1000 bolniki (FOXFIRE, FOXFIRE global). Rezultati teh raziskav lahko vplivajo na spremembo smernic ESMO.

Naše izkušnje

V Sloveniji izvajamo SIRT le na Kliničnem inštitutu za radiologijo (KIR) UKC Ljubljana. V UKC Ljubljana smo metodo vpeljali leta 2012, v sklopu multicentrične prospektivne randomizirane raziskave SORAMIC ("Ocena zdravljenja Sorafenib v kombinaciji z lokalno mikroterapijo, kontrolirano s pomočjo magnetno resonančnega slikanje s kontrastnim Gd-EOB-DTPA pri bolnikih z inoperabilnim hepatoceličnim karcinomom"). V obdobju med junijem 2012 in februarjem 2016 smo naredili 20 posegov SIRT pri 13 bolnikih. Poseg smo izvajali pri bolnikih s HCC v srednjem stadiju bolezni in pri enem bolniku zaradi jetrnih zasevkov raka želodca. Na kontrolnih preiskavah tri mesece po posegih je bil popolni oz. delni odgovor prisoten pri 10/13 bolnikih (76,9 %), stabilno stanje pri 1/13 (7,7 %) in napredovanje (netarčne lezije) bolezni pa pri 2/13 bolnikov (15,4 %). Trije bolniki so imeli bolečino po posegu, ki je izzvenela ob neopiatnih analgetikih.

Embolizacija portalne vene (EPV)

Embolizacija portalne vene je poseg intervencijske radiologije, ki ga opravljamo pri bolnikih pred načrtovano obsežno jetrno resekcijo zaradi zasevkov CRC. EPV se izvaja v lokalni anesteziji preko perkutanega, transhepatičnega UZ in diaskopsko vodenega pristopa in je indicirana za bolnike, pri katerih je načrtovan pooperativni ostanek jeter (FLR) premajhen za varno izvedbo resekcije. Načrtovani FLR, ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, je vsaj 20 % celotnega jetrnega volumna zdravih jeter. Ob okvari jetrnega pa-

renhima zaradi kemoterapije je primeren odstotek volumna FLR zaradi slabše jetrne funkcije okrog 30 % in 40 % ob jetrni cirozi. Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter kontroliramo 3–6 tednov po embolizaciji s pomočjo računalniškotomografske (CT) ali magnetnoresonančne (MR) volumetrije.

Imunoterapija in intervencijska onkologija

Bliskovit razvoj imunoterapije v zadnjih nekaj letih spreminja ustaljene poglede na pristop k zdravljenju raka in je trenutno že uveljavljen način zdravljenja malignega melanoma, raka pljuč, ledvic, tečejo pa tudi raziskave pri drugih rakih. Z željo po čim večjem učinku bo prihodnost prinesla kombinacijo intervencijskih posegov z drugimi terapijami. Najbolj obetavna je kombinacija lokoregionalnih posegov intervencijske onkologije z zdravili iz družine "zaviralcev nadzornih točk imunskega odziva" (ang. Immune check-point inhibitors), npr. anti-CTLA4 in anti-PD. Ta zdravila so monoklonska protitelesa, ki zavirajo proteine na površini T-limfocitov, kar spodbuja sposobnost prepoznavanja tumorskih celic. Imunski sistem namreč pogosto prepozna tumorske celice kot "tuje", vendar odziv ponavadi ni dovolj močan, da bi povzročil pomembne učinke.

Posegi interventne onkologije, pri katerih pride do uničenja tumorja (npr. SIRT, TACE, RFA), povzročijo sproščanje delov nekrotičnih tumorskih celic. Ti delujejo kot antigeni in sprožijo odgovor imunskega sistema. Lokalna ali regionalna terapija tako deluje kot neke vrste "super-cepivo", kjer se tumorski antigeni sprostijo v okolje polno citokinov, regionalne hiperemije, povečane ekstravazacije in okrepljenega imunskega odziva. To okolje v kombinaciji z »zaviralci nadzornih točk imunskega sistema« sproži okrepljeno aktivacijo T-celic in imunski odziv proti tumorju.

Iz poročil primerov je znano, da SIRT povzroči merljiv imunski odziv na uničen tumor. V začetku leta 2016 začeta študija AROMA preučuje, če SIRT sproži zadosten imunski odgovor, da pride do odgovora na zdravljenje tudi pri nezdravljenem tumorju. Študija, v katero bo vključenih 20 bolnikov, bi lahko drastično spremenila vlogo intervencijske onkologije v prihodnosti.

Ocena odziva tumorja na zdravljenje

Uspešnost zdravljenja ponovitve bolezni temelji na odzivu tumorja na prvo zdravljenje in sposobnosti bolnika za nadaljnje prenašanje zdravljenja. Leta 2009 je delovna skupina RECIST (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) predstavila obnovljene smernice RECIST (verzija 1.1), ki so nastali na podlagi podatkov, zbranih od več kot 6500 bolnikov z več kot 18.000 tarčnimi lezijami. Kriteriji RECIST temeljijo na oceni velikosti lezije, ne upoštevajo pa ocene odsotnosti vitalnosti (nekroza) v tumorju po zdravljenju. Glede na priporočila evropskega združenja za bolezni jeter za oceno rezultata zdravljenja

po TACE uporabljamo modificirane kriterije RECIST (mRECIST), ki upoštevajo tudi nekrozo tumorja po zdravljenju. CT ali MR s kontrastnim sredstvom kaže popoln odgovor (torej nekrozo) kot tumor, ki se ne obarva po aplikaciji kontrastnega sredstva. Natančnih priporočil za oceno zdravljenja s SIRT ni. Uporabljamo lahko različne kriterije, kot so RECIST 1.1, mRECIST ali kriterije Choi. Kriteriji Choi upoštevajo tako velikost tumorja kot nekrozo tumorja po zdravljenju, odgovor na zdravljenje pa je definiran kot 10-% zmanjšanje velikosti tumorja, merjenega v eni ravnini, ali 15-% zmanjšanje atenuacije na CT.

V prihodnosti bo cilj slikovnih metod vedno bolj postajala ocena bioloških značilnosti tumorjev, s katerimi bi lahko zanesljivo napovedali odgovor tumorjev na zdravljenje, po možnosti že pred samim začetkom zdravljenja ali med njim. Tako bi lahko bolnike, ki se na zdravljenje ne bi odzivali, zdravili drugače. V ta namen se vedno bolj uporabljajo multiparametrične MR-preiskave, kot so MR-difuzijsko in perfuzijsko slikanje ter MR- spektroskopija, v zadnjem času pa tudi t. i. IVIM (angl. intravoxel incoherent motion) difuzijsko slikanje in slikanje BOLD (angl. blood oxygen level dependent hypoxia imaging). V oceni odziva jetrnih tumorjev na lokoregionalno zdravljenje se vedno več uporablja tri-dimenzionalna (3D) oz. volumetrična kvantitativna analiza CT- ali MR-slik. Metoda nam z uporabo kriterijev mRECIST in qEASL omogoča ponovljivo, biološko natančno in klinično uporabno oceno tumorja. Podobno bi lahko odgovor na zdravljenje GIST z zaviralci tirozin kinaze bolje ocenili s kvantitativno volumetrično oceno privzema joda, ki jo lahko izvedemo s CT-jem z uporabo tehnologije Dual-energy.

Zaključek

Najnovejše smernice ESMO priporočajo SIRT ali TACE kot eno izmed možnosti zdravljenja pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke, ko so izkoriščene vse ostale možnosti sistemskega in kirurškega zdravljenja. Prihodnost je zagotovo v uporabi vseh možnih posegov (resekcija, sistemska kemoterapija, imunoterapija v kombinaciji z metodami intervencijske onkologije) v zgodnji fazi po odkritju bolezni z namenom, da bi dosegli čim večjo resektabilnost tumorjev oz. zasevkov (potencialna ozdravljivost), podaljšati čas do napredovanja bolezni, izboljšati preživetje in zagotoviti čimboljšo kakovost življenja. V prihodnosti bo cilj slikovnih metod vedno bolj postajala ocena bioloških značilnosti tumorjev, s katerimi bi lahko zanesljivo napovedali odgovor tumorjev na zdravljenje

Literatura

1. Abulkhair A., Limongelli P., Healey A.J., et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 49-57.
2. De Cecco C.N., Ciolina M., Caruso D., Rengo M., Ganeshan B., Meinel F.G., Musio D., De Felice F., Tombolini V., Laghi A. Performance of diffusion-weighted imaging, perfusion imaging, and texture analysis in predicting tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3T MR: initial experience. *Abdom Radiol (NY).* 2016 Sep; 41(9): 1728-35.
3. Fiorentini G, Aliberti C, Mulazzani L, Coschiera P et al. Chemoembolization in colorectal Metastases: The Rebirth. *Anticancer Reseach* 2014; 34: 757-584.
4. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32: 1387–1395.
5. Fleckenstein F.N., Schernthaner R.E., Duran R., Sohn J.H., Sahu S., Marshall K., L. in M., Gebauer B., Chapiro J., Salem R., Geschwind J.F. Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Liver: Early Response Assessment after Intraarterial Therapy Using 3D Quantitative Tumor Enhancement Analysis. *Transl Oncol.* 2016 Oct; 9(5): 377-383.
6. Garlipp B., de Baere T., Damm R. et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology* 2014; 59: 1864–1873.
7. Ghodadra A., Bhat S., Camacho S., Kim H.S. Abscopal Effects and Yttrium-90 Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016 Jul; 39(7): 1076-80.
8. Hendlisz A., Van den Eynde M., Peeters M. 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: 3687–3694.
9. Liu D.M., Thakor A.S., Baerlocher M. et al. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof. *Future Oncol* 2015; 11: 1421–1428.
10. Martin R.C., Robbins K., Tomalty D., et al. Transarterial chemoembolization (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.
11. Meyer M., Hohenberger P., Apfaltrer P., Henzler T., Dinter D.J., Scho-

- enberg S.O., Fink C. CT-based response assessment of advanced gastrointestinal stromal tumor: dual energy CT provides a more predictive imaging biomarker of clinical benefit than RECIST or Choi criteria. *Eur J Radiol.* 2013 Jun; 82(6): 923-8.
12. Sharma R.A., Van Hazel G.A., Morgan B., Berry D.P., Blanshard K., Price D., Bower G., Shannon J.A., Gibbs P., Steward W.P. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, uorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1099-1106
 13. Shiota N, Saito K, Sugimoto K, Takara K, Moriyasu F, Tokuyue K. Intra-voxel incoherent motion MRI as a biomarker of sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Cancer Imaging.* 2016 Jan 29;16:1
 14. Tacher V., Lin M., Duran R., Yarmohammadi H., Lee H., Chapiro J., Chao M., Wang Z., Frangakis C., Sohn J.H., Maltenfort M.G., Pawlik T., Geschwind J.F. Comparison of Existing Response Criteria in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Using a 3D Quantitative Approach. *Radiology.* 2016 Jan; 278(1): 275-84.
 15. Tirkes T1, Hollar M.A., Tann M., et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics.* 2013; 33(5): 1323-41.
 16. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug; 27(8): 1386-422
 17. Van Hazel G., Blackwell A., Anderson J., Price D., Moroz P., Bower G., Cardaci G., Gray B. 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.
 18. van Hazel G.A., Heinemann V., Sharma N.K. 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.
 19. Vogl T.J., Gruber T., Baltzer J.O., Eichler K., Hammerstingl R. and Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009; 250(1): 281-9.
 20. Waitz R., Solomon S.B. Can local radiofrequency ablation of tumors generate systemic immunity against metastatic disease? *Radiology.* 2009; 251: 1-2.