

Embolisation of bone metastases from renal cancer

Embolizzazione delle metastasi ossee da carcinoma renale

G. Rossi¹ • A.F. Mavrogenis² • R. Casadei² • G. Bianchi² • C. Romagnoli² • E. Rimondi³
P. Ruggieri²

¹Department of Interventional Angiographic Radiology, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

²Department of Orthopedics, Istituto Ortopedico Rizzoli, University of Bologna, Bologna, Italy

³Department of Radiology, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Correspondence to: P. Ruggieri, Orthopaedic Oncology Service, Department of Orthopaedics, Istituto Ortopedico Rizzoli, University of Bologna, Via Di Barbiano 1/10, 40136 Bologna, Italy, Tel.: +39-051-6366460, Fax: +39-051-6366540, e-mail: pietro.ruggieri@ior.it

Received: 11 May 2011 / Accepted: 3 August 2011 / Published online: 19 March 2012

© Springer-Verlag 2012

Abstract

Purpose. This study was done to evaluate embolisation for palliative and/or adjuvant treatment of bone metastases from renal cell carcinoma and discuss the clinical and imaging results.

Materials and methods. We retrospectively studied 107 patients with bone metastases from renal cell carcinoma treated from December 2002 to January 2011 with 163 embolisations using N-2-butyl cyanoacrylate (NBCA). Mean tumour diameter before embolisation was 8.8 cm and mean follow-up 4 years. Clinical and imaging effects of treatment were evaluated at follow-up examinations with a pain score scale, analgesic use, hypoattenuating areas, tumour size and ossification.

Results. A clinical response was achieved in 157 (96%) and no response in six embolisations of sacroiliac metastases. Mean duration of clinical response was 10 (range 1–12) months. Hypoattenuating areas resembling tumour necrosis were observed in all patients. Variable ossification appeared in 41 patients. Mean maximal tumour diameter after embolisation was 4.0 cm. One patient had intraprocedural tear of the left L3 artery and iliopsoas haemorrhage and was treated with occlusion of the bleeding vessel with NBCA. All patients had variable ischaemic pain that recovered completely within 2–4 days. Postembolisation syndrome was diagnosed after 15 embolisations (9.2%). Transient paraesthesias in the lower extremities were observed after 25 embolisations (25%) of pelvis and sacrum metastatic lesions.

Conclusions. Embolisation with NBCA is recommended

Riassunto

Obiettivo. Scopo del presente lavoro è stato valutare l'embolizzazione come trattamento palliativo e/o adiuvante delle metastasi ossee da carcinoma a cellule renali e discuterne i risultati clinici e radiologici.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato retrospettivamente 107 pazienti con metastasi da carcinoma renale trattati con 163 embolizzazioni con N-2-butil ciano-acrilato (NBCA) da dicembre 2002 a gennaio 2011. Il diametro medio tumorale prima dell'embolizzazione era di 8,8 cm. La media dei follow-up era di 4 anni. Gli effetti clinici e radiologici sono stati valutati durante i successivi controlli con una scala di punteggio per il dolore, uso degli analgesici, aree di ipoattenuazione, dimensione del tumore ed ossificazione.

Risultati. Una risposta clinica è stata ottenuta in 157 embolizzazioni (96%) mentre non è stata ottenuta alcuna risposta in 6 embolizzazioni di metastasi alla sacro-iliaca. La durata media della risposta clinica è stata di 10 mesi (da 1 a 12 mesi). Aree di ipoattenuazione associabili a necrosi tumorale sono state osservate in tutti i pazienti. Ossificazione variabile è stata osservata in 41 pazienti. La media dei diametri tumorali dopo l'embolizzazione è stata di 4,0 cm. Un paziente ha riportato, durante la procedura, una lesione dell'arteria sinistra di L3 ed emorragia nell'ileo-psoas, è stato trattato con occlusione del vaso sanguinante con NBCA. Tutti i pazienti hanno avuto un grado variabile di dolore ischemico che è completamente scomparso in un arco di 2–4 giorni. Dopo la procedura sono stati diagnosticati 15 casi (9,2%) di sindrome post-

as primary or palliative treatment of bone metastases from renal cell carcinoma. Strict adherence to the principles of transcatheter embolisation is important to avoid complications.

Keywords Selective embolization · NBCA · Metastatic bone disease · Renal cell carcinoma

embolizzazione. Parestesie transitorie agli arti inferiori sono state osservate dopo 25 embolizzazioni (25%) di lesioni metastatiche al sacro ed alle pelvi.

Conclusioni. *L'embolizzazione con NBCA è raccomandata come trattamento sia primario che palliativo delle metastasi ossee da carcinoma renale. Una rigorosa aderenza ai principi di embolizzazione attraverso catetere è importante per evitare complicazioni.*

Parole chiave *Embolizzazione selettiva · NBCA · Metastasi ossee · Carcinoma a cellule renali*

Introduction

Bone metastases are estimated to occur in 30–45% of patients with renal cell or thyroid carcinoma, which are by far the most often embolised bone metastases reported in the interventional literature [1–11]. Pain, decreased mobility, pathological fractures and spinal cord compression are the most common manifestations [12]; their treatment is mostly aimed at palliation. Orthopaedic surgery and radiation therapy have been generally accepted palliative treatments to relieve pain and improve the quality of the remaining life [13–16]. However, all metastatic lesions are progressive, causing bone failure by producing angiogenic and bone-resorbing factors [16]. In addition, 65–75% of metastatic lesions are hypervascular [4]; some lesions, such as renal metastases, are highly hypervascular [3]. This may cause technical difficulties with respect to the extent of surgery and primary stability for pain relief [1, 17, 18], as adequate surgical procedures are associated with substantial blood loss [2–4, 17].

Embolisation has an important role in treating hypervascular bone metastases [4]. Embolisation with the most appropriate embolic agent can provide pain relief and tumour size reduction in up to 90% of cases; multiple procedures are frequently necessary [1, 19, 20]. Palliative embolisation provides devascularisation, tumour size reduction, calcification of margins and pain relief [3, 4]. It is typically performed in 4- to 6-week intervals until symptomatic improvement occurs or tumour vascularity disappears, as judged by angiography, magnetic resonance imaging (MRI), or computed tomography (CT) scan. Preoperative embolisation provides tumour devascularisation, controls haemorrhage, reduces intraoperative blood loss and facilitates curettage [9]. Typically, surgery should be performed within 24–48 h after embolisation to prevent recanalisation [3, 4]. However, if wide resection is planned, there is no indication for preoperative embolisation because it would lead to marked hypervascularity in the area surrounding the tumour, which would result in heavy bleeding during surgery [4, 5].

Introduzione

Nei pazienti con carcinoma renale o della tiroide l'incidenza delle metastasi ossee è stimata attorno al 30%–40%, tali metastasi sono riportate essere quelle più frequentemente sottoposte ad embolizzazione nella letteratura interventistica [1–11]. Dolore, ridotta mobilità, fratture patologiche e compressione midollare risultano esserne le più comuni manifestazioni [12]; il trattamento è maggiormente finalizzato alla palliazione. La chirurgia ortopedica e la terapia radiante sono generalmente riconosciuti come trattamenti atti a ridurre il dolore e migliorare la qualità di vita residua [13–16]. Le metastasi ossee sono lesioni progressive, causa di indebolimento meccanico dell'osso, determinato dall'angiogenesi e da fattori che determinano riassorbimento osseo [16]. Circa il 65%–75% delle metastasi ossee sono ipervascolarizzate [4]; alcune di esse, come quelle da carcinoma renale, sono altamente ipervascolarizzate [3]. Ciò può essere causa di difficoltà tecniche rispetto all'estensione della resezione e all'ottenimento di stabilizzazione primaria per la riduzione del dolore [1, 17, 18], inoltre un'adeguata procedura chirurgica è associata ad un'importante perdita ematica [2–4, 17].

L'embolizzazione ha un'importante ruolo nel trattamento di metastasi ipervascolarizzate [4]. L'embolizzazione, eseguita con il più appropriato agente embolizzante, può determinare una riduzione del dolore e la riduzione della dimensione tumorale in più del 90% dei casi; procedure multiple sono spesso necessarie [1, 19, 20]. Le embolizzazioni eseguite con intento palliativo determinano devascularizzazione, riduzione della dimensione della massa tumorale, calcificazione dei margini e sollievo dal dolore [3, 4]. Questo è tipicamente raggiunto in un periodo di 4–6 settimane prima che i miglioramenti sintomatici si verifichino o la riduzione della vascolarizzazione del tumore diventi manifesta all'angiografia, alla risonanza magnetica (RM) ed alla tomografia computerizzata (TC). L'embolizzazione preoperatoria determina devascularizzazione del tumore, controllo dell'emorragia e riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie facilitando il curettage della lesione [9]; ti-

Compared with the amount of information on the effects of surgical and medical treatments, few data exist concerning embolisation of bone metastases [1, 2, 4, 9, 10, 17]. Moreover, fewer data exist with regard to embolisation of bone metastases from renal cell carcinoma [1–11, 20–24]. Most series reported on combined different cancers, different therapeutic intentions and a variety of embolic materials. The heterogeneous population makes it difficult to analyse the subset of patients undergoing a procedure strictly for palliation. Probably, awareness of this kind of treatment among surgical oncologists is low. The aim of this study was to report on selective embolisation for palliative and/or adjuvant treatment of bone metastases from renal cell carcinoma and discuss clinical and imaging results.

Patients and methods

We retrospectively studied the files of 107 patients with bone metastases from renal cell carcinoma treated by selective transfemoral embolisation using N-2-butyl cyanoacrylate (NBCA) during an 8-year period, from December 2002 to January 2011. There were 73 men and 34 women with a mean age of 73 (range 44–87) years. Mean tumour diameter before embolisation was 8.8 cm (range 5–20). Indication for embolisation was palliation; indications for repeat embolisation included pain and/or imaging evidence of progressive disease. In eight patients, surgical treatment was feasible after embolisation; in the remaining patients, embolisation was combined with radiation and/or chemotherapy. Mean follow-up was 4 years (median, 3.8; range 3 months to 8 years). All patients gave written informed consent to undergo embolisation and for their data to be included in this retrospective study. This study was approved by the Institutional Review Board/Ethics Committee of the authors' institution.

Under local anaesthesia using the Seldinger technique through femoral artery catheterisation, diagnostic digital subtraction angiography (DSA) (contrast medium iomeprol 300 mg/ml, Iomeron, Bracco, Milan, Italy and iohexol 350 mg/ml, Omnipaque, GE Healthcare, Mississauga, ON, Canada) was performed before the embolisation to identify feeding vessels. In patients with metastases in the pelvis or lower extremities, the contralateral femoral artery was used. The femoral artery was catheterised with a 4- (Cordis Corporation, Miami, FL, USA) or 5-French (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) introducer. Then, in patients with spinal and pelvic lesions, panoramic aortography was performed using a 4-French pigtail catheter (Cordis), followed by selective and superselective arteriography using Cobra, Simmons and vertebral catheters (Terumo) or 2.7- to 2.9-French Progreat preshaped 130-cm microcatheters (Coaxial Catheters System, Terumo). Flexible and stiff guidewires were

picamente la chirurgia dovrebbe essere effettuata fra le 24 e le 48 ore dopo l'embolizzazione allo scopo di prevenire la ricanalizzazione [3, 4]. Se invece è stata programmata una resezione ampia, non c'è indicazione all'embolizzazione preoperatoria perchè potrebbe determinare marcata ipervascolarizzazione dell'area attorno al tumore che potrebbe determinare pesanti perdite ematiche durante l'intervento chirurgico [4, 5].

A confronto con tutte le informazioni sugli effetti dei trattamenti chirurgici e medici esistono pochi dati riguardo l'embolizzazione delle metastasi [1, 2, 4, 9, 10, 17] e addirittura molti meno riguardo l'embolizzazione delle metastasi ossee da carcinoma renale [1–11, 20–24]. La maggior parte degli studi riguardano differenti istotipi tumorali, differenti intenti terapeutici e diversi agenti embolizzanti. L'eterogeneità dei casi rende difficoltoso analizzare il sottinsieme dei pazienti trattati strettamente a scopo palliativo. Probabilmente la consapevolezza di questo tipo di trattamento fra i chirurghi oncologi è bassa. L'obiettivo di questo studio è presentare l'embolizzazione selettiva come trattamento palliativo e/o adiuvante nel management delle metastasi ossee da carcinoma renale e discuterne i risultati clinici e radiologici.

Materiali e metodi

Abbiamo studiato retrospettivamente i dati relativi a 107 pazienti con metastasi ossee da carcinoma renale trattati con embolizzazione selettiva transfemorale con l'utilizzo di N-2-butyl ciano-acrilato (NBCA) in un periodo di 8 anni, da dicembre 2002 a gennaio 2011. I pazienti erano 73 uomini e 34 donne con età media di 73 anni (da 44 a 87 anni). Il diametro medio delle masse tumorali era di 8,8 cm (da 5 a 20 cm). L'indicazione per l'embolizzazione è stata la palliazione; l'indicazione per ripetere l'embolizzazione è stato il dolore o l'evidenza radiologica di progressione della malattia. In 8 pazienti, il trattamento chirurgico è stato possibile dopo l'embolizzazione; negli altri pazienti l'embolizzazione è stata combinata con radioterapia e/o chemioterapia. La media del follow-up è stata di 4 anni (mediana: 3,8; da 3 mesi a 8 anni). Tutti i pazienti, per essere sottoposti ad embolizzazione ed inclusi nel presente studio, hanno firmato un consenso scritto. Questo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board/Comitato Etico dell'istituto di appartenenza degli autori.

Preliminarmente all'embolizzazione con tecnica Seldinger, sotto anestesia locale e attraverso la cateterizzazione dell'arteria femorale, è stata eseguita l'angiografia diagnostica digitale di sottrazione (mezzo di contrasto: iomeprol 300 mg/ml, Iomeron, Bracco, Milano, Italia; iohexol 350 mg/ml, Omnipaque, GE Healthcare, Mississauga, ON, Canada) per identificare i vasi nutritizi. Nei pazienti con metastasi pelviche o delle estremità inferiori è stata utilizzata l'arteria femorale controlaterale. L'arteria femorale è

used with a diameter of 0.035 in. (0.89 mm), a length of 150 cm and 180 cm, and a flexible-tip length of 3 cm (Radifocus Guide wire M, Terumo). In patients with extremity lesions, aortography was not performed. In all patients, the embolic agent used was the NBCA (Glubran 2, GEM, Viareggio, Italy) in 33% lipiodol (Lipiodol Ultrafluido, Guerber S.p.A. France) sandwiched with 5% glucosate solution. One millilitre of NBCA was mixed with 2 ml of 33% lipiodol. From the mixture, 1 ml was aspirated in an insulin (1-ml) syringe; depending on the pathological vasculature, 0.1–0.2 ml of the aspirate mixture was injected, sandwiched with 2+2 ml of 5% glucosate solution under fluoroscopic control. If occlusion was not complete or more feeding vessels were observed, the procedure was repeated in the same manner. If more than 1 flacon (1 ml) of NBCA was necessary because of high vascularisation of the lesions, a new mixture was prepared in a similar manner. Overall, 0.5–2 ml of NBCA was used for each embolisation. In five procedures, embolisation was not performed because of inadequate pathological vasculature of the metastatic lesion in four and occurrence of the artery of Adamkiewicz in one. All embolisation procedures were performed by the same interventional radiologist (GR).

Clinical and imaging effects of treatment were evaluated every 2 months for the first 6 months, every 3 months for the next 6 months, every 6 months thereafter for 3 years and then annually. Specific survival data were not collected. The clinical effect was determined by pain evaluation using a 0-to 10-point visual pain scale from 0 (no pain) to 10 (severe and constant pain) [25] and the use of analgesics, including acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and narcotics. A clinical response was defined as $\geq 50\%$ reduction in pain $\geq 50\%$ or greater reduction in analgesics doses, and no response was defined as $< 50\%$ decrease. Duration of pain relief was measured until relapse, latest follow-up or death. Imaging response was evaluated on CT scans by evidence of hypoattenuating areas within the tumour that resembled necrosis, tumour size and ossification. Repeat embolisation procedures were considered as a new procedure and were added to the overall number of embolisations.

Results

Overall, 163 embolisations were performed (Fig. 1). Seventy-three (73) patients had one embolisation (Fig. 2) and 34 had multiple: 20 had two, eight had three, four had four and two had five. A clinical response was achieved in 157 of the 163 embolisations (96%); no response was achieved in six embolisations of pelvic and sacral bone metastases (sacroiliac lesions). In the majority of patients with clinical response, pain relief occurred within 3–4 days and in all patients within 7 days postembolisation. Mean duration of pain re-

stata cateterizzata con l'ausilio di un 4 french introducer (Cordis Corporation, Miami, FL, USA) o di un 5 french introducer (Terumo Corporation, Tokyo, Giappone). Inoltre, nei pazienti con metastasi vertebrali e pelviche, è stata eseguita un'aortografia panoramica con l'ausilio di un 4 french pigtail catheters (Cordis Corporation), seguita da un'arteriografia superselettiva con l'ausilio di cateteri Cobra, Simmons e Vertebral (Terumo Corporation, Tokyo, Giappone) o 2,7–2,9 french PROGREAT pre-shaped, 130 cm microcateteri (Coaxial Catheters System, Terumo Corporation, Tokyo, Giappone). Sono state utilizzate tipologie di guide sia flessibile che rigide, con un diametro di 0,035" (0,89 mm), una lunghezza di 150 cm e 180 cm con un tip flessibile di 3 cm (Radifocus Guide Wire M, Terumo Corporation, Tokyo, Giappone). Nei pazienti con metastasi alle estremità l'aortografia non è stata eseguita. In tutti i pazienti, l'agente embolizzante utilizzato è stato il NBCA (Glubran 2, GEM, Viareggio, Italia) in 33% lipiodol (Lipiodol Ultrafluido, Guerber S.p.A., Francia) sandwiched con glucosata al 5%. Un millilitro di NBCA è stato miscelato con 2 ml di lipiodol al 33%. Per la miscela, 1 ml è stato aspirato in una siringa da insulina (1 ml); a seconda della vascolarizzazione patologica, 0,1–0,2 ml della miscela aspirata è stata iniettata sandwiched con 2+2 ml di soluzione glucosata al 5% sotto controllo fluoroscopico. Se l'occlusione dei vasi non è stata completa o sono stati osservati più vasi nutritizi, la procedura è stata ripetuta con lo stesso metodo. Nel caso in cui più di 1 flacone (1 ml) di NBCA fosse stato necessario a causa della ricca vascolarizzazione della metastasi è stata preparata una nuova miscela in modo simile. In 5 procedure l'embolizzazione non è stata eseguita, per l'inadeguata vascolarizzazione patologica delle metastasi in 4 casi e l'occorrenza dell'arteria di Adamkiewicz in un caso. Tutte le embolizzazioni sono state eseguite dallo stesso radiologo interventista (GR).

Gli effetti clinico-radiologici del trattamento sono stati valutati ogni 2 mesi per i primi 6 mesi, ogni 3 per i successivi 6 mesi, ogni 6 mesi per i successivi 3 anni e poi annualmente. Non è stata effettuata una specifica analisi di sopravvivenza. Gli effetti clinici sono stati determinati dalla valutazione del dolore con l'ausilio di un indicatore visivo di dolore (0–10) con scala da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore intenso e costante) [25] e dall'eventuale uso di analgesici, incluso l'acetaminofene, anti-infiammatori non steroidei (FANS) e narcotici. Una risposta clinica è stata definita da una riduzione di almeno il 50% del dolore e la riduzione di almeno il 50% delle dosi di analgesici mentre la non risposta è stata definita come una riduzione minore del 50%. La durata della riduzione del dolore è stata misurata fino alla ricomparsa, all'ultimo follow-up o alla morte. La risposta radiologica è stata valutata alla TC dall'evidenza di aree di ipoattenuazione del segnale come indice di necrosi, dimensione tumorale ed ossificazione. La ri-esecuzione di un'embolizzazione è stata considerata come una nuova procedura ed è stata aggiunta al numero totale di embolizzazioni.

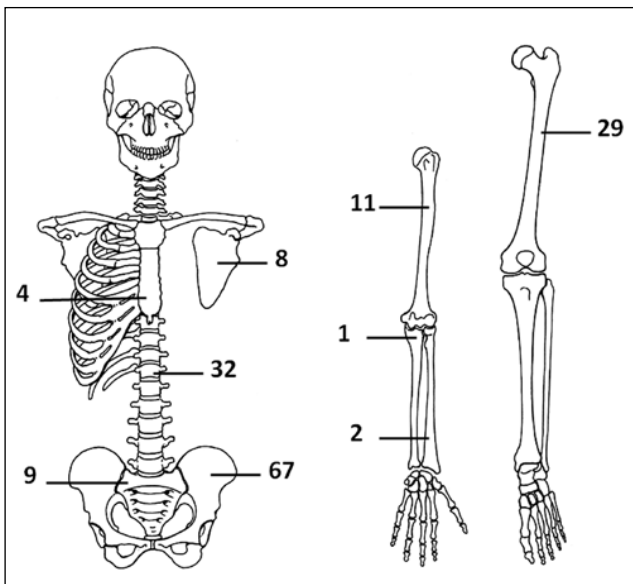


Fig. 1 Number and sites of the 163 embolisations performed in the patients included in this series.

Fig. 1 Numero e sedi di 163 embolizzazioni effettuate nei pazienti del presente studio.

lief was 10 months (range 1–12). The best clinical response was observed in patients with metastatic lesions that were most painful before the embolisation (Figs. 3 and 4). Almost complete pain relief (0–3 points on visual pain scale postembolisation) and >50% reduction of analgesic daily doses occurred in all patients with severe pain prior to the procedure (7–10 points on visual pain scale pre-embolisation), such as patients with extremity and shoulder-girdle lesions. Moderate pain relief (4–6 points on visual pain scale postembolisation) and 50% reduction of analgesics daily doses was observed in patients with spinal lesions (5–8 points on visual pain scale pre-embolisation). Twenty-three patients had repeat embolisation at the same location of the previous embolisation for recurrent pain and tumour progression within an interval of 1–3 months. The most common site of repeat embolisation was the pelvis (most commonly sacroiliac lesions), followed by the femur (Table 1). Recurrent pain was always 3–4 points lower on the visual pain scale than the respective pre-embolisation pain score.

Hypoattenuating areas resembling tumour necrosis were observed in all patients. Mean amount of hypoattenuating areas on CT scans after embolisation was 75% (range 50–90%) of overall tumour size. Mean maximal tumour diameter after embolisation was 4.0 (range 2–10) cm. The best imaging response in terms of hypoattenuation and tumour size reduction were observed in highly destructive and hypervascular metastatic lesions – as observed in preprocedural CT scan and angiography – respectively, and lesions of the shoulder girdle. Variable ossification appeared in 41

Risultati

In totale sono state eseguite 163 embolizzazioni (Fig. 1). Settantatré pazienti hanno ricevuto una embolizzazione (Fig. 2) e 34 pazienti hanno ricevuto embolizzazioni multiple; 20 pazienti hanno ricevuto 2 embolizzazioni, 8 ne hanno ricevute 3, 4 ne hanno ricevute 4 e 2 ne hanno ricevute 5. Una risposta clinica è stata ottenuta in 157 delle 163 embolizzazioni (96%); nessuna risposta è stata ottenuta in 6 embolizzazioni di metastasi delle pelvi e del sacro (metastasi della sacro-iliaca). Nella maggior parte dei pazienti con risposta clinica, la riduzione del dolore si è manifestata in 3–4 giorni, e nel resto dei pazienti entro 7 giorni dall'embolizzazione. La durata media della riduzione del dolore è stata di 10 mesi (da 1 a 12 mesi). La miglior risposta clinica è stata osservata in un paziente in cui le metastasi erano le più dolorose prima dell'embolizzazione (Figs. 3 e 4). Un sollievo quasi completo dal dolore è stato (punteggio di 0–3 nella scala di indicatore visivo dopo l'embolizzazione) e riduzione della dose giornaliera di analgesici maggiore del 50% si sono verificati nei pazienti con dolore più severo prima della procedura (punteggio di 7–10 nella scala di indicatori visivi prima dell'embolizzazione), come nei pazienti con metastasi alle estremità o al cingolo scapolare. Una riduzione moderata del dolore (punteggio di 4–6 nella scala di indicatore visivo dopo l'embolizzazione) e riduzione della dose giornaliera di analgesico del 50% si sono verificati nei pazienti con metastasi vertebrali (punteggio di 5–8 nella scala di indicatore visivo prima dell'embolizzazione). Ventitre pazienti hanno ripetuto l'embolizzazione nella stessa sede per recidiva del dolore e progressione locale di malattia in un tempo di 1–3 mesi. La sede più comune di embolizzazioni ripetute sono state le pelvi (più comunemente la sacro-iliaca) seguita dal femore (Tabella 1). La recidiva di dolore è stata sempre di 3–4 punti inferiore nella scala di indicatore visivo rispetto al punteggio precedentemente all'embolizzazione.

Aree di ipoattenuazione, quale indice di necrosi, sono state osservate in tutti i pazienti. La media dell'estensione delle aree di ipoattenuazione è stata del 75% (dal 50% al 90%) fra tutte le metastasi. La media delle dimensioni tumorali dopo l'embolizzazione è stata di 4,0 cm (da 2 a 10 cm). I migliori risultati radiologici in termini di ipoattenuazione e riduzione della massa tumorale sono stati ottenuti nelle metastasi che apparivano altamente vascolarizzate e destruenti rispettivamente all'angiografia ed alla TC preliminari e nelle metastasi del cingolo scapolare. Un grado variabile di ossificazione è apparso in 41 pazienti. Ossificazioni abbondanti si sono verificate in 6 pazienti; in questi pazienti non è stata osservata una progressione locale della metastasi nelle valutazioni radiologiche durante il follow-up.

Una complicanza intraprocedurale maggiore si è verificata in un paziente con metastasi vertebrale al rachide lombare. In questo paziente si è verificata una lesione dell'arteria sinistra di L3 causando emorragia nell'ileo-psoas



Fig. 2a Anteroposterior radiograph of the pelvis of a 72-year-old man with a painful supra-acetabular bone metastasis from renal cell carcinoma (*arrows*). **b** DSA shows pathological vascularisation originating from branches of the right superior gluteal artery (*arrow 1*) and the obturator artery (*arrow 2*), and a hypertrophied branch originating from the deep femoral artery (*arrow 3*). **c** Postembolisation DSA shows occlusion of the feeding vessels (*arrows*). **d** Anteroposterior radiograph of the pelvis 10 months after embolisation shows stable metastatic lesion with some ossification.

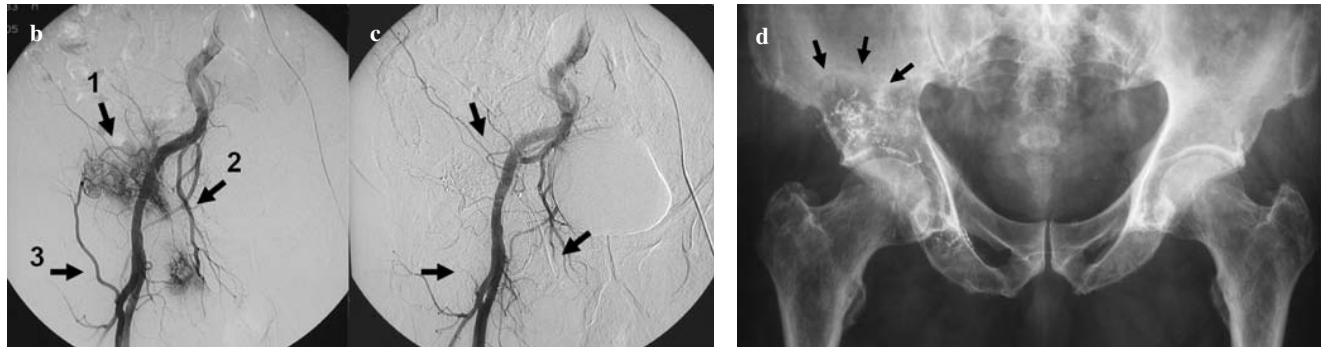


Fig. 2a Radiografia in antero-posteriore delle pelvi di un paziente di 72 anni con una dolorosa metastasi sovra-acetabolare da carcinoma renale (*freccie*). **b** L'arteriografia digitale di sottrazione mostra la vascolarizzazione patologica che origina dai rami dell'arteria glutea superiore destra (*freccia 1*) e dell'arteria otturatoria (*freccia 2*), ed un ramo ipertrofico originato dall'arteria femorale profonda (*freccia 3*). **c** L'arteriografia digitale di sottrazione post-embolizzazione mostra l'occlusione dei vasi nutritizi (*freccie*). **d** La radiografia in antero-posteriore delle pelvi 10 mesi dopo l'embolizzazione mostra stabile la metastasi con alcune ossificazioni.

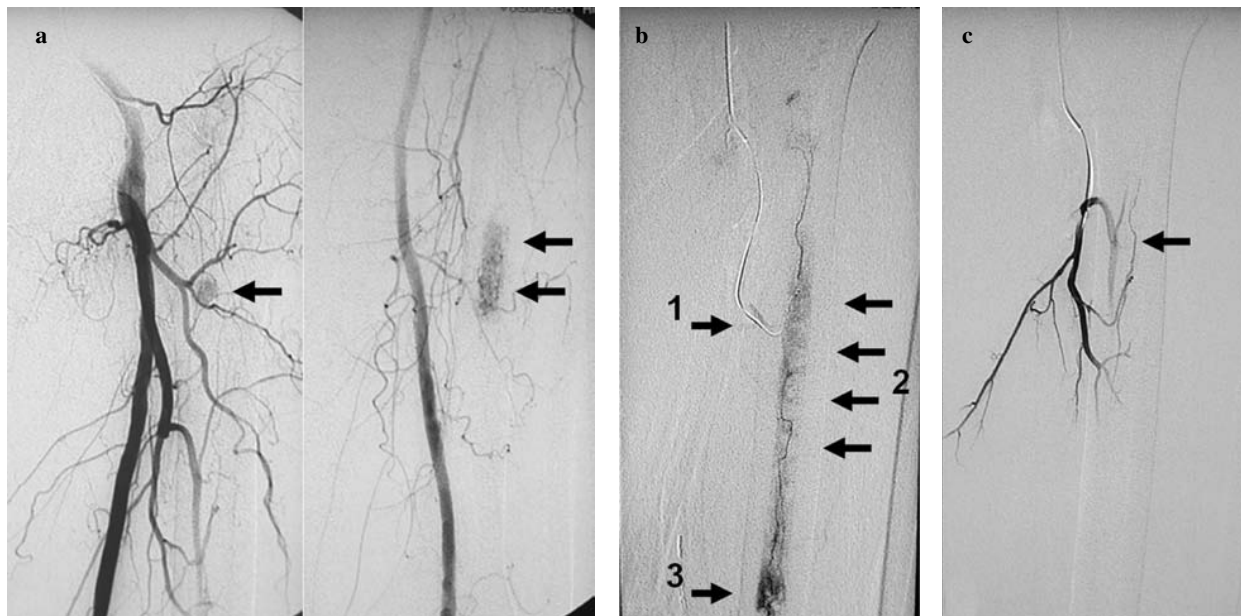


Fig. 3a Digital subtraction arteriography of the left lower extremity of a 72-year-old man with a painful bone metastasis of the left femur from renal cell carcinoma shows intramedullary pathological vascularisation suggestive of intramedullary metastasis (*arrows*). **b** Selective catheterisation through a perforating nutrient artery (*arrow 1*) shows the intramedullary metastasis (*arrows 2*) and increased pathological vascularisation at the site of the osteolysis (*arrow 3*). **c** Occlusion of the feeding vessel (*arrow*).

Fig. 3a Arteriografia digitale di sottrazione dell'arto inferiore sinistro di un paziente di 72 anni con una dolorosa metastasi al femore sinistro mostra vascolarizzazione patologica endomidollare, suggestiva di metastasi endomidollare (*freccie*). **b** La cateterizzazione selettiva attraverso arteria nutritizia perforante (*freccia 1*) mostra la metastasi endomidollare (*freccia 2*) e l'aumentata vascolarizzazione patologica nella sede dell'osteolisi (*freccia 3*). **c** Occlusione del vaso nutritizio (*freccia*).

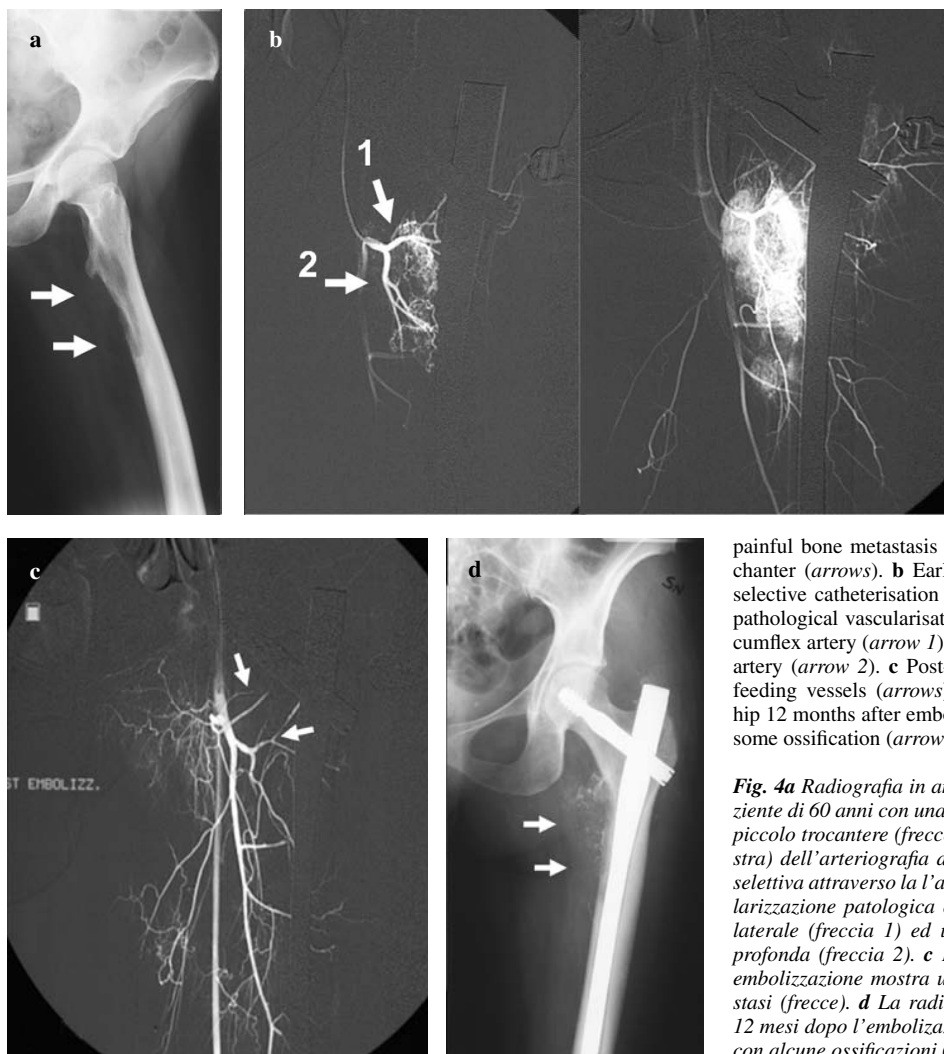


Fig. 4a Anteroposterior radiograph of the left hip of a 60-year-old man with a painful bone metastasis from renal cell carcinoma at the lesser trochanter (arrows). **b** Early- (left) and late- (right) phase DSA after selective catheterisation through the deep femoral artery shows the pathological vascularisation originating from the lateral femoral circumflex artery (arrow 1) and a segmental branch of the deep femoral artery (arrow 2). **c** Post-embolisation DSA shows occlusion of the feeding vessels (arrows). **d** Anteroposterior radiograph of the left hip 12 months after embolisation shows stable metastatic lesion with some ossification (arrows).

Fig. 4a Radiografia in anteroposteriore del bacino sinistro di un paziente di 60 anni con una dolorosa metastasi da carcinoma renale del piccolo trocantere (freccie). **b** Le fasi precoce (sinistra) e tardiva (destra) dell'arteriografia digitale di sottrazione dopo cateterizzazione selettiva attraverso la l'arteria femorale profonda mostrano la vascolarizzazione patologica originata dall'arteria circonflessa femorale laterale (freccia 1) ed un ramo segmentario dell'arteria femorale profonda (freccia 2). **c** L'arteriografia digitale di sottrazione post-embolizzazione mostra un'occlusione dei vasi che nutrono la metastasi (freccie). **d** La radiografia antero-posteriore dell'anca sinistra 12 mesi dopo l'embolizzazione mostra una lesione metastatica stabile con alcune ossificazioni (freccie).

Table 1 Number and site of repeat embolisations performed in the 23 patients with recurrent pain and tumour progression

Site of repeat embolisations	Patients with repeat embolisations (n)			
	2 embolizations	3 embolizations	4 embolizations	5 embolizations
Pelvis	10	4	1	1
Spine	1			
Femur	1	1	1	
Thoracic cage	1			
Humerus	1	1		

Tabella 1 Numero e sede delle embolizzazioni ripetute realizzate in 23 pazienti con dolore ricidivato e progressione del tumore

Sede delle embolizzazioni ripetute	Pazienti con embolizzazioni ripetute (n)			
	2 embolizzazioni	3 embolizzazioni	4 embolizzazioni	5 embolizzazioni
Pelvi	10	4	1	1
Vertebre	1			
Femore	1	1	1	
Gabbia toracica	1			
Omero	1	1		

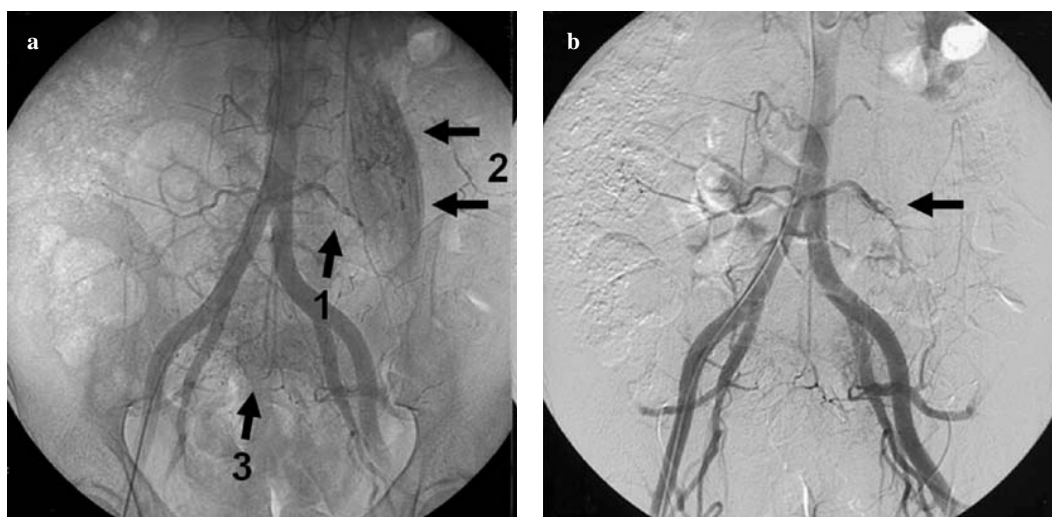


Fig. 5a DSA shows intraprocedural tear of the left L3 artery (arrow 1) and extravasation of contrast medium into the iliopsoas muscle (arrows 2) in a 48-year-old man with sacral bone metastasis from renal cell carcinoma (arrow 3). **b** DSA shows occlusion of the bleeding L3 artery and haemorrhage cessation (arrow).

Fig. 5a L'aortografia digitale di sottrazione mostra la lesione intraprocedurale dell'arteria sinistra di L3 (freccia 1) e stravasamento del mezzo di contrasto nel muscolo ileo-psoas (freccia 2) in un uomo di 48 anni con metastasi sacrale da carcinoma renale (freccia 3). **b** L'arteriografia digitale di sottrazione mostra l'occlusione del sanguinamento dell'arteria di L3 e la cessazione dell'emorragia (freccia).

patients. Abundant ossification was seen in six patients; in these patients, metastatic lesion progression was not observed at follow-up imaging evaluation.

One intraprocedural major complication occurred in one patient with lumbar spine metastasis. In this patient, tear of the left L3 artery and iliopsoas haemorrhage occurred (Fig. 5). The complication was diagnosed and treated immediately with selective catheterisation and occlusion of the bleeding vessel with NBCA. After the embolisation procedure, all patients had variable intensity of ischaemic pain that was treated effectively with analgesics and resolved completely within 2–4 days after the procedure. Postembolisation syndrome manifest as fever or chills and nausea and vomiting, and increased ischaemic pain at the embolisation site was diagnosed after 15 embolisations (9.2%). Paraesthesias in the lower extremities were observed after 25 embolisations (25%) of pelvis and sacrum metastatic lesions; these patients were treated with methylprednisolone administration 1 g/day for 1 week, and all recovered completely within a week.

Discussion

Renal cell carcinoma is typically a hypervascular tumour [3]. Selective transcatheter embolisation offers a rational therapeutic approach for pain relief as an important and efficacious adjunct in managing patients with hypervascular renal cell bone metastases [3]. It has been applied preoperatively to both the primary tumour before nephrectomy

(Fig. 5). La complicazione è stata diagnosticata e trattata immediatamente con la cateterizzazione e l'occlusione selettiva del vaso con NBCA. Successivamente alla procedura di embolizzazione tutti i pazienti hanno riferito un dolore ischemico di varia intensità, trattato efficacemente con analgesici e scomparso entro 2–4 giorni. La sindrome da post-embolizzazione, che si manifesta con febbre o brividi, nausea, vomito, ed un aumento del dolore ischemico nel sito di embolizzazione è stata diagnosticata dopo 15 procedure (9,2%). Parestesie alle estremità inferiori si sono verificate dopo 25 embolizzazioni (25%) di metastasi delle pelvi e del sacro; questi pazienti sono stati trattati con successo con 1 g di metilprednisone al giorno per una settimana.

Discussione

Il carcinoma a cellule renali è tipicamente un tumore ipervascolarizzato [3]. L'embolizzazione selettiva trans-catete-re offre un razionale approccio terapeutico per la riduzione del dolore, intesa come importante ed efficace parte della gestione del paziente con metastasi ossee ipervascolarizzate da carcinoma renale [3]. L'embolizzazione preoperatoria è stata applicata sia al tumore primitivo preliminarmente alla nefrectomia [21, 23] sia alle metastasi per limitare le perdite ematiche intraoperatorie [1, 2, 4, 22], combinata con chemioterapia e radioterapia [3, 26, 27]. In questo studio abbiamo analizzato il ruolo dell'embolizzazione con NBCA di metastasi da carcinoma renale in un'ampia casistica di pazienti in trattamento con altri adiuvanti. L'embolizzazione è stata efficace nel ridurre il dolore nel 96% delle pro-

[21, 23] and to metastatic bone lesions to limit intraoperative blood loss [1, 2, 4, 22] and combined with radiation and chemotherapy [3, 26, 27]. In this study, we explored the role of embolisation using NBCA for bone metastases from renal cell carcinoma in a large series of patients combined with adjuvants. Embolisation was effective for pain relief in 96% of the procedures. Imaging showed evidence of tumour necrosis in all and variable ossification in 41 patients. However, this palliative effect is transient; symptoms recurred after a mean of 10 months.

We acknowledge three limitations in this study. First, the design is retrospective. However, in cancer patients, especially patients with bone metastases, prospective studies are difficult. Therefore, well-controlled institutional studies are useful to evaluate treatment. Second, we did not control for medical adjuvant treatments. Radiation therapy may prevent tumour neovascularisation and relapse due to oxygen deprivation after embolisation [28]. Therefore, it can be questioned whether the additional treatments contributed to the success of embolisation or even that the success of embolisation may be entirely attributable to these treatments. Third, we did not evaluate the effect of embolisation on survival; however, in line with the literature [17], life expectancy is not influenced by embolisation therapy, and embolisation does not appear to improve survival. This is not surprising, because embolisation only targets a portion of the tumour burden.

Case reports and small series have previously documented the role of embolisation for bone metastases from renal cell carcinoma [1–11, 20–24] using mostly a combination of Gelfoam and metallic coils [9, 20]. These studies provide some principles of embolisation as applied to renal cell carcinoma regarding technical success, safety, clinical and adverse effects and repeatability [6]. Subjective improvement or symptom relief ranging from 1 to 9 months has been reported [9, 20, 24]. A study reported on 21 patients who underwent 30 embolisations with polyvinyl alcohol (PVA) embolic agent for 39 metastatic lesions [3]. A clinical response was achieved at 36 treated sites (92%). In all responding patients, the maximal response occurred within 2 weeks postembolisation; mean duration of the response was 5.5 months. Lesions that did not respond to embolisation were in varied anatomical distributions, including the chest wall, pelvis and lower extremity, and were not clustered in any single region. Complications included lower-extremity paralysis after embolisation at the L1 vertebral body, pulmonary embolism after embolisation at the T1 vertebral body and transient paralysis of the sciatic nerve after embolisation of a right ilium metastasis. Postembolisation syndrome was not diagnosed in patient in this series [3]. In a previous study, we evaluated the role of embolisation for bone metastases from various cancers [29]. Compared with results of the study reported here, we conclude that renal cell

cedure. L'imaging ha mostrato evidenza di necrosi tumorale in tutti i casi ed un grado variabile di ossificazione in 41 pazienti. L'effetto palliativo è stato comunque transitorio; la sintomatologia ha recidivato in un tempo medio di 10 mesi.

Abbiamo riconosciuto tre limiti di questo studio. Per primo, il presente studio ha carattere retrospettivo, per quanto nei pazienti oncologici uno studio prospettico risulta essere di difficile esecuzione, studi istituzionali ben controllati risultano molto utili per valutare l'efficacia dei trattamenti. Secondo, non abbiamo provveduto a controllare l'efficacia dei trattamenti adiuvanti che i pazienti hanno ricevuto. La radioterapia può prevenire la neovascolarizzazione tumorale e causare una privazione di ossigeno dopo l'embolizzazione [28]. Si può dunque pensare che i trattamenti adiuvanti abbiano contribuito ai risultati dell'embolizzazione così come che i risultati dell'embolizzazione possano essere interamente attribuiti a questi trattamenti. Terzo, non è stato valutato l'effetto dell'embolizzazione sulla sopravvivenza; comunque, in linea con la letteratura [17], l'aspettativa di vita non sembra essere influenzata dall'embolizzazione e quest'ultima non sembra migliorare la sopravvivenza. Questo non risulta sorprendente dato che gli obiettivi dell'embolizzazione sono indirizzati solo verso una parte della gestione del paziente metastatico.

Case report e piccoli studi hanno precedentemente documentato il ruolo dell'embolizzazione nel trattamento delle metastasi da carcinoma renale [1–11, 20–24], prevalentemente usando una combinazione di gelfoam e spirali metalliche [9, 20]. Questi studi hanno definito alcuni principi dell'embolizzazione nell'applicazione ai carcinomi renali, riguardo al successo tecnico, alla sicurezza, agli effetti clinici ed avversi ed alla ripetibilità [6]. Sono stati documentati miglioramenti soggettivi e riduzione della sintomatologia per un periodo fra 1 e 9 mesi [9, 20, 24]. Uno studio ha riportato una casistica di 21 pazienti in cui sono state eseguite 30 embolizzazioni per 39 metastasi, usando come agente embolizzante l'alcol polivinilico [3]. Una risposta clinica è stata ottenuta in 36 fra tutte le sedi trattate (92%). Nei pazienti con risposta clinica il massimo beneficio è stato ottenuto in un periodo di 2 settimane, con una durata media di 5,5 mesi. Le metastasi che non hanno risposto al trattamento erano localizzate alla parete toracica, alle pelvi ed agli arti inferiori, dunque non in specifiche regioni anatomiche. Le complicazioni includevano la paralisi degli arti inferiori dopo embolizzazione di una metastasi al soma di L1, embolia polmonare a seguito dell'embolizzazione del soma di T1 e una paralisi transitoria del nervo sciatico dopo embolizzazione di metastasi all'ileo. Sindrome da post-embolizzazione non è stata diagnosticata in alcun paziente dello studio [3]. In uno studio precedente abbiamo valutato il ruolo dell'embolizzazione delle metastasi ossee da diversi istotipi tumorali [29]. Dal confronto fra i risultati del precedente studio e quelli ottenuti nel presente possiamo concludere che le metastasi da carcinoma renale sono associate ad una migliore e più duratura riduzione del

carcinoma metastases are associated with better and longer duration of pain relief and higher reduction of tumour size and ossification compared with bone metastases from other cancers. In this series, clinical response was more evident in patients with severe pre-embolisation pain from highly destructive metastatic lesions. This can be explained by the high hypervascularity of these metastatic lesions, and may also explain the high incidence of postembolisation ischaemic pain observed in this series. Imaging response was more evident in lesions of the shoulder girdle; this can be explained by the high vascularity of the area. Based on these results, we believe that the most important factor for embolisation of bone metastases is lesion vascularity rather than tumour size, and we recommend embolisation for bone metastases from renal cell carcinoma.

The result of an embolisation procedure partly depends on the specific characteristics of the embolic agent: composition, size, interaction between with the vessel wall, speed and reliability of delivery, duration of occlusive effect and preservation of normal tissue all help to determine the level of vascular occlusion [1, 3, 26, 27, 30]. Gelfoam, PVA particles, liquid, coils, tissue adhesives, microfibrillar collagen and autologous blood clot have been used as embolic agents [30]. Liquid embolic agents have low viscosity that allows for easy injection through small catheters and microcatheters. NBCA, or liquid glue, is a liquid embolic agent that spreads according to its polymerisation time and lesion vascular flow. NBCA in lipiodol is radiopaque; thus, its exact site of occlusion can be observed and documented [30]. Bolus administration of small doses (0.1–0.2 ml) of sandwiched NBCA under fluoroscopic control, followed by arteriography, provides efficacy and safety of the procedure. In our practice and in this study, NBCA was the preferred embolic agent because we consider it the most appropriate agent for control and permanent occlusion of the target vessels and for tumour devascularisation.

Embolisation has been associated with low complications rates [1–4, 17, 28]. Technical complications such as embolisation material choking the catheter, the catheter becoming stuck to the wall of the vessel, unintentional reflux of embolisation material, and coils perforating the vessel wall have been reported in up to 25% of patients undergoing embolisation of bone metastases [4, 11]. Postembolisation syndrome has been reported in 86% of cases [1, 3, 4, 29]. Embolisation of adjacent or distant nontargeted vessels can result in normal tissue loss and may be associated with nerve palsy, skin breakdown and subcutaneous or muscle necrosis and infection [1, 3, 26, 31]. The risk of complications is higher in certain anatomic regions. In the spine, the artery of Adamkiewicz that originates between the T5 and L2 vertebra should be identified on the pre-embolisation angiography. During pelvic embolisations, ischaemic neuropathies of the sciatic and femoral nerves may occur

dolore, ad una più alta riduzione del volume tumorale ed ad un maggior numero di ossificazioni rispetto a metastasi da altri istotipi. Nel presente studio, la risposta clinica è stata più evidente nei pazienti con dolore più severo prima dell'embolizzazione dato da metastasi altamente destruenti. Abbiamo giustificato questo con l'elevata vascolarizzazione di queste lesioni; questo potrebbe anche spiegare l'alta incidenza di dolore ischemico nei pazienti del presente studio. La risposta radiologica è stata più evidente nelle metastasi del cingolo scapolare; ciò potrebbe essere spiegato dall'elevata vascolarizzazione di quest'area. Basandoci su questi risultati, crediamo che il miglior parametro per predire il risultato clinico-radiologico dell'embolizzazione sia la vascolarizzazione della lesione piuttosto che le dimensioni, si raccomanda quindi l'embolizzazione nel trattamento delle metastasi da carcinoma renale.

Il risultato dell'embolizzazione dipende parzialmente dal tipo di agente embolizzante. La composizione e le dimensioni, la velocità e l'affidabilità, l'interazione con i vasi, la durata dell'occlusione, la preservazione del tessuto normale sono tutti fattori che determinano il livello di occlusione vascolare [1, 3, 26, 27, 30]. Gelfoam, alcol polivinilico (PVA), particelle, liquidi, spirali metalliche, adesivi tissutali, collagene microfibrillare e coaguli di sangue autologo sono stati usati come agenti embolizzanti [30]. Gli agenti embolizzanti liquidi a causa dello loro bassa viscosità permettono la facile iniezione attraverso cateteri sottili o microcateri. L'NBCA, o colla liquida, è un agente embolizzante liquido che si spande in funzione del suo tempo di polimerizzazione e del flusso sanguigno. L'NBCA nel lipiodol è radiopaco, ciò permette di definire esattamente e documentare il sito di occlusione [30]. La somministrazione in bolo di piccole dosi di NBCA (0,1–0,2 ml) sandwiched sotto controllo fluoroscopico, guidato dall'arteriografia, permette una procedura sicura ed affidabile. Nella nostra pratica e nel presente studio, l'NBCA è l'agente embolizzante preferito perchè lo consideriamo dotato di maggior appropriatezza per l'occlusione permanente e controllata dei vasi bersaglio e dunque per la devascularizzazione tumorale.

L'embolizzazione è stata associata ad un basso tasso di complicazioni [1–4, 17, 28]. Le complicazioni tecniche come l'ostruzione del catetere da parte delle sostanze embolizzanti, il blocco del catetere nel vaso, il reflusso involontario dell'agente embolizzante, la perforazione della parete vasale dalle spirali metalliche sono stati riportati come superiori al 25% nei pazienti sottoposti a tale procedura [4, 11]. La sindrome da post-embolizzazione è stata riportata nel 86% dei casi [1, 3, 4, 29]. L'embolizzazione di vasi non bersaglio adiacenti o a distanza può risultare in paralisi nervosa, necrosi cutanea, sottocutanea, dei muscoli o infezione [1, 3, 26, 31]. Il rischio di complicazioni è più alto in alcune regioni anatomiche. Nella colonna, l'arteria di Adamkiewicz, che origina fra il soma di T5 e di L2 può essere identificata nell'arteriografia preliminare. Durante le embolizzazioni delle pelvi possono verificarsi neuropatie

if neural vessels were occluded [31]. In the study reported here, ischaemic pain and paraesthesias were the most common complications. Strict adherence to the principles of transcatheter embolisation and use of the appropriate embolic agent are important to avoid complications. Currently, local therapies for tumour control, such as embolisation, are valuable, although with a temporary palliative effect. In the future, specific systemic treatment modalities for cancer patients with bone metastases may be safer and more effective for palliation, and possibly improve survival.

Memorial In memory of Professor Mario Mercuri, who died on May 7, 2011 from complications of cancer after devoting his life to treating patients with musculoskeletal cancer.

Conflict of interest None

References/Bibliografia

- Sun S, Lang EV (1998) Bone metastases from renal cell carcinoma: preoperative embolization. *J Vasc Interv Radiol* 9:263–269
- Chatziioannou AN, Johnson ME, Pneumaticos SG et al (2000) Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 10:593–596
- Forauer AR, Kent E, Cwikiel WH et al (2007) Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncologica* 46:1012–1018
- Barton PP, Waneck RE, Karnel FJ et al (1996) Embolization of bone metastases. *J Vasc Interv Radiol* 7:81–88
- Rehák S, Krajina A, Ungermann L et al (2008) The role of embolization in radical surgery of renal cell carcinoma spinal metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 150:1177–1181
- Yilmaz S, Sindel T, Lüleci E (2002) Repeated palliative embolization of renal cell carcinoma metastases. *Clin Radiol* 57:319–320
- Miller DL, Haines GA, Juliano PJ, Ghosh BC (1995) Preoperative embolization of osseous metastases from hypervascular cancers. *J Surg Oncol* 60:133–134
- Roscoe MW, McBroom RJ, St Louis E et al (1989) Preoperative embolization in the treatment of osseous metastases from renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 238:302–307
- Varma J, Huben RP, Wajzman Z, Pontes JE (1984) Therapeutic embolization of pelvic metastases of renal cell carcinoma. *J Urol* 131:647–649
- Rowe DM, Becker GJ, Rabe FE et al (1984) Osseous metastases from renal cell carcinoma: embolization and surgery for restoration of function. Work in progress. *Radiology* 150:673–676
- Braedel HU, Zwergel U, Knopp W (1984) Embolization of pelvic bone metastases from renal cell carcinoma. *Eur Urol* 10:380–384
- Coleman RE (2001) Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews* 27:165–176
- Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF et al (1997) Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity. *Br J Haematol* 98:665–672
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW et al (2005) Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97:798–804
- Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T et al (2001) Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 26:298–306
- Muresan MM, Olivier P, Leclère J et al (2008) Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 15:37–49
- Wirbel RJ, Roth R, Schulte M et al (2005) Preoperative embolization in spinal and pelvic metastases. *J Orthop Sci* 10:253–257
- Hess T, Kramann B, Schmidt E, Rupp S (1997) Use of pre-operative vascular embolization in spinal metastasis resection. *Arch Orthop Trauma Surg* 116:279–282
- Layalle I, Flandroy P, Trotteur G, Dondelinger RF (1998) Arterial embolization of bone metastases: is it worthwhile? *J Belge Radiol* 81:223–225
- Chuang VP, Wallace S, Swanson D et al (1979) Arterial occlusion in the management of pain from metastatic renal carcinoma. *Radiology* 133:611–614
- Almgard LE, Fernstrom I, Haverling M, Ljungqvist A (1973) Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Urol* 45:474–479
- Bowers TA, Murray JA, Charnsangavej C et al (1982) Bone metastases from renal carcinoma: the preoperative use of transcatheter arterial occlusion. *J Bone Joint Surg* 64:749–754
- Christensen K, Dyreborg U, Andersen JF, Nissem HM (1985) The value of transvascular embolization in the treatment of renal carcinoma. *J Urol* 133:191–193

24. Weber J (1982) Palliative embolization in bone metastasis of hypernephroma using oily contrast-labeled gel. *Ann Radiol* 25:460–462
25. Katz J, Melzack R (1999) Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 79:231–252
26. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H et al (2008) Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 191:W240–W247
27. Manke C, Bretschneider T, Lenhart M et al (2001) Spinal metastases from renal cell carcinoma: effect of preoperative particle embolization on intraoperative blood loss. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:997–1003
28. Rockwell S (1997) Oxygen delivery: implications for the biology and therapy of solid tumors. *Oncol Res* 9:383–390
29. Rossi G, Mavrogenis AF, Rimondi E et al (2011) Selective embolization with N-butyl cyanoacrylate for metastatic bone disease. *J Vasc Interv Radiol* 22:462–470
30. Breslau J, Eskridge JM (1995) Preoperative embolization of spinal tumors. *J Vasc Interv Radiol* 6:871–875
31. Hemingway AP, Allison DJ (1988) Complications of embolization: analysis of 410 procedures. *Radiology* 166:669–672