

Palliative embolisation for advanced bone sarcomas

Embolizzazione palliativa per i sarcomi ossei in fase avanzata

A.F. Mavrogenis¹ • G. Rossi² • G. Altimari³ • T. Calabrò¹ • A. Angelini¹ • E. Palmerini⁵
E. Rimondi⁴ • P. Ruggieri¹

¹Department of Orthopaedics, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

²Department of Interventional Angiographic Radiology, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

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

⁴Department of Anesthesiology, S. Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna, Italy

⁵Department of Medical Oncology, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Correspondence to: G. Rossi, Department of Orthopaedics, Orthopaedic Oncology Service, Istituto Ortopedico Rizzoli, University of Bologna, Via Di Barbiano 1/10, 40136, Bologna, Italy, Tel.: +39-051-6366460, Fax: +39-051-6366540,

e-mail: giuseppe.rossi@ior.it

Received: 6 October 2011 / Accepted: 4 December 2011 / Published online: 9 August 2012

© Springer-Verlag 2012

Abstract

Purpose. Managing patients with advanced bone sarcomas – namely, recurrent, unresectable and metastatic – is mostly aimed at palliation. The role of embolisation for pain relief for these patients has not been previously reported. We therefore performed this study to emphasise the palliative role of embolisation for pain relief of advanced bone sarcoma patients.

Materials and methods. We retrospectively studied 43 patients with advanced bone sarcomas treated with palliative embolisation with N-2-butyl-cyanoacrylate from 2004 to 2011. All patients had primary treatments including chemotherapy, radiation therapy, radiofrequency thermal ablation, and/or surgery for their advanced sarcomas and were referred for embolisation as end-stage treatment for continuous severe local pain. The effect of embolisation was evaluated with a pain score scale and analgesic use. Mean follow-up was 7 (range, 1–19) months; all patients were dead at the last follow-up.

Results. In all patients, angiography showed increased pathological vascularisation of the sarcomas; three to six feeding vessels were embolised in each procedure. Almost complete pain relief and >50% reduction in analgesic use was experienced by 36 patients with highly hypervascular sarcomas and sarcomas in the pelvis and shoulder girdle. Moderate pain relief and 50% reduction in analgesic use was experienced by seven patients with spinal and sacral lesions. Within the available follow-up, no patient had recurrent pain with the same intensity as before embolisation. All patients experienced ischaemic pain at the site of

Riassunto

Obiettivo. La gestione dei pazienti con i sarcomi dell'osso in fase avanzata, cioè ricorrenti, non resecabili e metastatici, è volta prevalentemente alla palliazione. Il ruolo dell'embolizzazione nel sollievo dal dolore per questi pazienti non è stato riportato in precedenza. Abbiamo quindi svolto questo studio per enfatizzare il ruolo palliativo dell'embolizzazione nella riduzione del dolore dei pazienti con sarcomi dell'osso in fase avanzata.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato retrospettivamente 43 pazienti con sarcomi dell'osso in fase avanzata trattati con embolizzazione palliativa mediante N-2-butil-cianoacrilato dal 2004 al 2011. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento di prima linea che includeva chemioterapia, radioterapia, termoablazione con radiofrequenza e/o chirurgia per sarcomi in fase avanzata, e sono stati successivamente trattati con l'embolizzazione come trattamento finale per il dolore locale severo e continuo. Gli effetti dell'embolizzazione sono stati valutati con una scala del dolore e con l'uso di analgesici. Il follow-up medio è stato di 7 mesi (range 1–19 mesi); tutti i pazienti sono deceduti all'ultimo follow-up.

Risultati. In tutti i pazienti l'angiografia mostrava un aumento della vascolarizzazione patologica del sarcoma; da tre a sei vasi afferenti sono stati embolizzati durante ogni procedura. Trentasei pazienti con sarcomi altamente ipervascolarizzati, sarcomi della pelvi e del cingolo scapolare sono andati incontro ad una quasi completa risoluzione del dolore e ad una riduzione dell'uso di analgesici maggiore del 50%. Nel corso del

embolisation that resolved completely with analgesics. Six patients with advanced pelvic bone sarcomas experienced paraesthesias at the distribution of the sciatic nerve that resolved completely with methylprednisolone.

Conclusions. Embolisation is a safe and effective local palliative treatment for patients with advanced sarcomas, providing optimum pain relief with the least discomfort and the possibility of minor complications only.

Keywords Selective embolization · NBCA · Advanced bone sarcomas

follow-up nessun paziente ha lamentato la ricomparsa del dolore con intensità pari a quella presente prima dell'embolizzazione. Tutti i pazienti hanno manifestato un dolore di tipo ischemico in sede di embolizzazione che si è completamente risolto con l'assunzione di analgesici. Sei pazienti con sarcomi pelvici dell'osso in fase avanzata hanno lamentato la comparsa di parestesie nel territorio di distribuzione del nervo sciatico che si sono completamente risolte con l'assunzione di metilprednisolone.

Conclusioni. *L'embolizzazione è un trattamento palliativo locale sicuro ed efficace per i pazienti con sarcomi ossei in fase avanzata, garantendo un'ottimale risoluzione del dolore, un minimo disagio ed una minor incidenza di complicanze.*

Parole chiave *Embolizzazione selettiva · NBCA · Sarcomi dell'osso in fase avanzata*

Introduction

Advanced bone sarcomas have two distinct clinical forms: (1) metastatic advanced in various organs, and (2) locally advanced, either primary or recurrent, and unresectable. Metastatic advanced sarcomas are usually regarded as an incurable, fatal condition that requires only palliation; the tumours tend to be chemoresistant and prognosis is poor [1–4]. Locally advanced sarcomas – namely, primary or recurrent and unresectable – usually involve all compartments of the limb or a major adjacent structure, such as the neurovascular bundle, pelvic organs, chest wall or vertebra [1]. Unresectable tumours may be large masses involving challenging, sites such as the pelvis, the sacrum and spine; or occur in patients who are poor surgical candidates or refuse definitive surgery [4, 5]. The incidence of locally advanced sarcomas is 2.3%; unresectable tumours are more commonly high-grade osteosarcomas of the pelvis [6]. Locally advanced bone sarcomas tend to be very symptomatic, leading to severe pain, sepsis, tumour fungation, haemorrhage, thrombosis, pathological fractures, severe functional impairment and poor quality of life. These tumours are not amenable to limited locoregional intervention, such as standard limb salvage or amputation, but necessitate a major amputative surgical procedure to effect a potential cure; yet, even then, the prognosis is poor [1, 7].

Over the past 40 years, advances in diagnostic imaging, interventional radiology, chemotherapy and surgery have greatly improved the outcome of patients with bone sarcoma and made limb salvage possible without compromising survival [5, 8, 9]. However, similar progress has not been as significant for treating advanced sarcomas [3, 10, 11]. Ag-

Introduzione

I sarcomi dell'osso in fase avanzata si presentano in due forme cliniche distinte: (1) avanzati con metastasi in diversi organi; (2) localmente in fase avanzata, sia primari che ricorrenti, e non resecabili. I sarcomi metastatici in fase avanzata sono di solito visti come una condizione incurabile e letale che richiede solo una palliazione; questi tumori hanno la tendenza ad essere chemioresistenti e con prognosi scarsa [1–4]. I sarcomi localmente in fase avanzata, primari o ricorrenti, e non resecabili, di solito coinvolgono tutti i compartimenti di un arto o le strutture nobili adiacenti come i fasci vasculonervosi, gli organi pelvici, la parete toracica o le vertebre [1]. I tumori non resecabili possono essere grandi masse coinvolgenti siti critici come la pelvi, il sacro e il rachide, oppure tumori in pazienti con scarsa indicazione chirurgica o che rifiutino la chirurgia radicale [4, 5]. L'incidenza dei sarcomi localmente in fase avanzata è del 2,3%; i tumori non resecabili sono più frequentemente osteosarcomi ad alto grado della pelvi [6]. I sarcomi dell'osso localmente in fase avanzata tendono ad essere molto sintomatici, dando dolore severo, sepsi, vegetazione tumorale, emorragia, trombosi, fratture patologiche, severa limitazione funzionale e scarsa qualità di vita. Questi tumori non sono trattabili con interventi locoregionali limitati come il salvataggio standard dell'arto o l'amputazione, ma necessitano di procedure chirurgiche più radicali per un intento potenzialmente curativo; tuttavia, nonostante questo, la prognosi è scarsa [1, 7].

Negli ultimi 40 anni i progressi della diagnostica per immagini, della radiologia interventiva, della chemioterapia e della chirurgia hanno migliorato notevolmente l'outcome dei pazienti con sarcoma, ed hanno reso possibile la preservazione dell'arto senza compromettere la sopravvivenza [5, 8, 9]. Sfortunatamente questo progresso non è stato così significativo nel trattamento dei sarcomi in fase avanzata [3, 10, 11]. Sono attualmente disponibili trattamenti medici e

gressive local and medical treatments are available [10], but in consideration of the poor prognosis, most treatments are aimed at palliation [1]. The indications for palliative major amputation, including forequarter amputation and standard or extended hemipelvectomy in patients with locally advanced sarcomas include: (1) involvement of a proximal limb or a major joint accompanied by intractable pain, sepsis, tumour fungation, haemorrhage, vascular thrombosis, pathologic fractures and radiation-induced necrosis; and/or (2) a limb with severe functional impairment [12, 13]. The presence of metastases is not in itself a contraindication for palliative major amputation [1, 12]. However, amputations performed for local recurrence do not appear to provide significant survival benefit [14]. In addition, palliative major amputations are associated with perioperative mortality and morbidity rates of 1–7% [12, 13]. Adding complications to severely ill and debilitated cancer patients seems unwarranted, especially if without any obvious improvement in life expectancy. Moreover, palliative major amputation is not feasible for patients with locally advanced, unresectable sarcomas.

In this setting, the role of conservative local treatments, such as medical treatments and analgesics, isolated limb perfusion, radiation therapy, embolisation, chemoembolisation, thermal ablation and cryotherapy, is important for palliation. The aim of palliative treatments is to achieve a mild response by offering the least discomfort possible with the minimum possible medical risks for optimum pain relief and quality of the remaining life. To the best of our knowledge, embolisation has not been previously reported for palliation in cancer patients. In this article, we present a series of patients with advanced bone sarcomas treated with transcatheter selective and superselective arterial embolisation with N-2-butyl cyanoacrylate (NBCA), emphasising the palliative role of embolisation for pain relief in end-stage sarcoma patients.

Materials and methods

We retrospectively studied the medical files of 43 patients with locally advanced bone sarcomas treated with palliative selective or superselective transcatheter embolisation from 2004 to 2011. There were 21 men and 22 women, with a mean age of 49 (range, 11–81) years. All patients had primary treatments, including chemotherapy, radiation therapy, radiofrequency thermal ablation and/or surgery for their advanced sarcomas and were referred for embolisation because of continuous severe local pain (7–10 points in visual pain scale pre-embolisation). After receiving explanations regarding the possible risks and complications of embolisa-

locali aggressivi [10], tuttavia in previsione di una prognosi scarsa la maggior parte dei trattamenti sono rivolti alla palliazione [1]. Le indicazioni per un'amputazione palliativa maggiore, compresa l'amputazione radicale dell'arto e l'emipelvectomy standard o estesa, in pazienti con sarcomi in fase avanzata localmente, includono il coinvolgimento della radice dell'arto o di un'articolazione maggiore accompagnati da dolore intrattabile, sepsi, vegetazione tumorale, emorragia, trombosi, fratture patologiche necrosi post-attinica e/o un arto con severa limitazione funzionale [12, 13]. La presenza di metastasi non è di per sé una controindicazione all'amputazione palliativa maggiore [1, 12]. Tuttavia le amputazioni eseguite per recidiva locale non sembrano migliorare significativamente la sopravvivenza [14]. Inoltre le amputazioni palliative maggiori sono associate a tassi di mortalità e morbilità perioperatoria dell'1%–7% [12, 13]. L'aggiunta di complicanze a pazienti severamente debilitati dalla malattia sembra ingiustificata, soprattutto se non associata ad un importante miglioramento dell'aspettativa di vita. Per di più l'amputazione palliativa maggiore non è eseguibile su pazienti con sarcomi in fase avanzata non resecabili.

Alla luce di ciò, il ruolo dei trattamenti conservativi, che include la terapia medica e analgesica, la perfusione isolata dell'arto, la radioterapia, embolizzazione e chemoembolizzazione, la termoablazione e la crioterapia hanno un ruolo importante nella palliazione. Lo scopo dei trattamenti palliativi è il raggiungimento di una buona risposta arrecando al paziente la minor sofferenza con il minor rischio possibile, per ottenere la miglior analgesia e una qualità di vita adeguata. Per quanto noto, l'embolizzazione non è stata riportata in precedenza come trattamento palliativo nei pazienti neoplastici. In questo articolo presentiamo una serie di pazienti affetti da sarcoma osseo in fase avanzata trattati mediante embolizzazione arteriosa selettiva e superselettiva con N-2-butil-ciano-acrilato (NBCA) allo scopo di enfatizzare il ruolo palliativo dell'embolizzazione nel trattamento della sintomatologia dolorosa in pazienti con sarcoma in stadio terminale.

Materiali e metodi

Abbiamo studiato retrospettivamente le cartelle cliniche di 43 pazienti con sarcomi dell'osso localmente in fase avanzata trattati con embolizzazione selettiva o superselettiva dal 2004 al 2011. Si trattava di 21 maschi e 22 femmine con un'età media di 49 anni (range 11–81 anni). Tutti i pazienti erano stati sottoposti a trattamenti di prima linea che includevano chemioterapia, radioterapia, termoablazione con radiofrequenze e/o intervento chirurgico per sarcoma in fase avanzata e sono stati successivamente indirizzati all'embolizzazione per dolore locale severo e continuo (punteggio da 7 a 10 in una scala del dolore visiva, prima dell'embolizzazione). Dopo una spiegazione sui possibili rischi e complicanze legate all'embolizzazione, tutti i pazienti hanno dato il loro consenso alla procedura. Il follow-up medio è stato di 7 mesi (range 1–19 mesi); tutti i pazienti sono deceduti all'ultimo follow-up (Tabella 1).

Table 1 Details of patients with advanced bone sarcomas in this series

Patient no./gender/age	Diagnosis/location/advanced/metastases	Pre-embolisation treatments	Embolisation sessions (n)	Post-embolisation treatments	Follow-up (months)
1/F/16	Osteosarcoma/pelvis/recurrent/lung, bone	CMT	1	-	3
2/F/61	Osteosarcoma/sacrum/unresectable	CMT	1	-	19
3/M/18	Osteosarcoma/pelvis/recurrent/bone	CMT	1	-	6
4/M/65	Spindle cell sarcoma/pelvis/unresectable	CMT	1	-	1
5/F/50	Chondrosarcoma/T5/recurrent	RT	1	-	10
6/M/54	Spindle cell sarcoma/pelvis/unresectable	CMT, RT	1	-	2
7/F/24	Osteosarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT	1	-	1
8/M/70	Fibrosarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT	1	-	2
9/F/15	Osteosarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT, RT	2	CMT	1
10/M/30	Osteosarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT	1	CMT	2
11/M/69	Osteosarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT	1	-	4
12/M/73	Spindle cell sarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT	1	-	1
13/F/70	Spindle cell sarcoma/L1-L2/unresectable/lung	CMT, surgery, RT	1	-	1
14/M/52	Osteosarcoma/sacrum/unresectable	CMT	1	CMT	2
15/F/62	Fibrosarcoma/pelvis/unresectable	CMT, RT, surgery	2	-	46
16/F/20	Osteosarcoma/sacrum/unresectable/lung	CMT, RT	1	CMT	2
17/F/81	Spindle cell sarcoma/pelvis/unresectable/lung	RT	2	-	2
18/F/65	Osteosarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT, surgery	1	CMT	32
19/M/56	Pagetic osteosarcoma/pelvis/unresectable	CMT	3	-	6
20/F/46	Osteosarcoma/sacrum/recurrent	CMT, surgery, RFA	1	-	4
21/F/67	Hemangiopericytoma/sacrum/unresectable/bones	CMT, RT	4	CMT	35
22/M/35	Spindle cell sarcoma/pelvis/recurrent/lung, bones	CMT, RT	2	-	8
23/M/29	Osteosarcoma/L4-S1/recurrent/lung, bones	CMT, RT	1	CMT	3
24/M/70	Diff. chondrosarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT, surgery	1	-	7
25/F/39	Spindle cell sarcoma/L3-L4/recurrent	RT, surgery	1	-	10
26/F/51	Osteosarcoma/pelvis/recurrent/lung, bones	CMT	2	CMT, RT	21
27/M/65	Spindle cell sarcoma/T12/unresectable	CMT	1	-	1
28/M/20	Osteosarcoma/pelvis/unresectable/lung	CMT, RT	1	CMT	1
29/F/63	Malignant ependymoma/pelvis/unresectable/lung	CMT	1	-	5
30/M/44	Spindle cell sarcoma/T10/unresectable/lung	CMT, RT, surgery	1	CMT	14
31/F/74	Spindle cell sarcoma/pelvis/recurrent/bones	CMT, RT	1	CMT, RT	2
32/M/47	Pleomorphic sarcoma/scapula/recurrent/bones	CMT	1	CMT	1
33/M/45	Fibrosarcoma/L4/recurrent/bones	RT, surgery, spondyloplasty	1	-	19
34/F/19	Osteosarcoma/pelvis-sacrum-L4-L5/unresectable/lung	CMT, RT	1	CMT	1
35/F/39	Leiomyosarcoma/humerus/recurrent/bones	CMT, RT	1	-	1
36/M/47	Osteosarcoma/sacrum/unresectable/lung	CMT, surgery	1	-	1
37/F/43	Chondrosarcoma/pelvis/recurrent/lung	CMT	1	CMT	12
38/M/74	Chondrosarcoma/T4/recurrent/lung, bones	CMT, surgery	1	RT	3
39/M/40	Spindle cell sarcoma/L5-pelvis/recurrent/lung	CMT, RT	1	-	1
40/F/64	Chondrosarcoma/T7/unresectable	Surgery	1	-	2
41/F/68	Angiosarcoma/scapula/recurrent/lung, bones	CMT, surgery	1	-	1
42/F/11	Ewing's sarcoma/sacrum/unresectable/lung	CMT, RT, surgery	1	-	5
43/M/50	Leiomyosarcoma/sacrum/unresectable	CMT, RT	1	-	4

Diff., dedifferentiated; CMT chemotherapy, RT radiation therapy; M, male; F, female; RFA, radiofrequency ablation

Tabella 1 Dettagli dei pazienti con sarcomi ossei in fase avanzata inclusi in questo studio

N° paziente/ sesso/età	Diagnosi/localizzazione/stato/metastasi	Trattamento pre-embolizzazione	Embolizzazioni (n)	Trattamento post-embolizzazione	Follow-up (mesi)
1/F/16	Osteosarcoma/bacino/recidiva/polmone, ossa	CMT	1	-	3
2/F/61	Osteosarcoma/sacro/non resecabile	CMT	1	-	19
3/M/18	Osteosarcoma/bacino/recidiva/ossa	CMT	1	-	6
4/M/65	Sarcoma a cell fusate/bacino/non resecabile	CMT	1	-	1
5/F/50	Condrosarcoma/T5/recidiva	RT	1	-	10
6/M/54	Sarcoma a cell fusate/bacino/non resecabile	CMT, RT	1	-	2
7/F/24	Osteosarcoma/bacino/non resecabile/polmone	CMT	1	-	1
8/M/70	Fibrosarcoma/bacino/non resecabile/polmone	CMT	1	-	2
9/F/15	Osteosarcoma/bacino/non resecabile/polmone	CMT, RT	2	CMT	1
10/M/30	Osteosarcoma/bacino/non resecabile/polmone	CMT	1	CMT	2
11/M/69	Osteosarcoma/bacino/non resecabile/polmone	CMT	1	-	4
12/M/73	Sarcoma a cell fusate/bacino/non resecabile/polmone	CMT	1	-	1
13/F/70	Sarcoma a cell fusate/L1-L2/non resecabile/polmone	CMT, intervento, RT	1	-	1
14/M/52	Osteosarcoma/sacro/non resecabile	CMT	1	CMT	2
15/F/62	Fibrosarcoma/bacino/non resecabile	CMT, RT, intervento	2	-	46
16/F/20	Osteosarcoma/sacro/non resecabile/polmone	CMT, RT	1	CMT	2
17/F/81	Sarcoma a cell fusate/bacino/non resecabile/polmone	RT	2	-	2
18/F/65	Osteosarcoma/bacino/non resecabile/polmone	CMT, intervento	1	CMT	32
19/M/56	Osteosarcoma su Paget /bacino/non resecabile	CMT	3	-	6
20/F/46	Osteosarcoma/sacro/recidiva	CMT, intervento, RFA	1	-	4
21/F/67	Emangiopericitoma/sacro/non resecabile/ossa	CMT, RT	4	CMT	35
22/M/35	Sarcoma a cell fusate/bacino/recidiva/polmone, ossa	CMT, RT	2	-	8
23/M/29	Osteosarcoma/L4-S1/recidiva/polmone, ossa	CMT	1	CMT	3
24/M/70	Condrosarcoma dediff/bacino/non resecabile/polmone	CMT, intervento	1	-	7
25/F/39	Sarcoma a cell fusate/L3-L4/recidiva	RT, intervento	1	-	10
26/F/51	Osteosarcoma/bacino/recidiva/polmone, ossa	CMT	2	CMT, RT	21
27/M/65	Sarcoma a cell fusate/T12/non resecabile	CMT	1	-	1
28/M/20	Osteosarcoma/bacino/non resecabile/polmone	CMT, RT	1	CMT	1
29/F/63	Ependimoma maligno/bacino/non resecabile/polmone	CMT	1	-	5
30/M/44	Sarcoma a cell fusate/T10/non resecabile/polmone	CMT, RT, intervento	1	-	14
31/F/74	Sarcoma a cell fusate/bacino/recidiva/ossa	CMT, RT	1	CMT, RT	2
32/M/47	Sarcoma pleomorfo/scapola/recidiva/ossa	CMT	1	CMT	1
33/M/45	Fibrosarcoma/L4/recidiva/ossa	RT, intervento, vertebroplastica	1	-	19
34/F/19	Osteosarcoma/bacino-sacro-L4-L5/non resecabile/polmone	CMT, RT	1	CMT	1
35/F/39	Letiomiosarcoma/omero/recidiva/ossa	CMT, RT	1	-	1
36/M/47	Osteosarcoma/sacro/non resecabile/polmone	CMT, intervento	1	-	1
37/F/43	Condrosarcoma/bacino/recidiva/polmone	CMT	1	CMT	12
38/M/74	Condrosarcoma/T4/recidiva/polmone, ossa	CMT, intervento	1	RT	3
39/M/40	Sarcoma a cell fusate/L5-bacino/recidiva/polmone	CMT, RT	1	-	1
40/F/64	Condrosarcoma/T7/non resecabile	Intervento	1	-	2
41/F/68	Angiosarcoma/scapola/recidiva/polmone, ossa	CMT, intervento	1	-	1
42/F/11	Sarcoma di Ewing/sacro/non resecabile/polmone	CMT, RT, intervento	1	-	5
43/M/50	Letiomiosarcoma/sacro/non resecabile	CMT, RT	1	-	4

F, femmina; M, maschio; CMT, chemioterapia; RT, radioterapia; RFA, ablazione con radiofrequenze

tion, all patients gave their informed consent for the procedure. The mean follow-up was 7 (range, 1–19) months; all patients were dead at the last follow-up (Table 1).

Indication for angiography and embolisation was continuous severe pain refractory to analgesics; at the time of embolisation, all patients were administered continuous transdermal or repeated bolus injections of morphine. Diagnostic digital subtraction angiography (DSA) was performed to identify the pathological tumour vasculature (contrast media: iomeprol 300 mg/ml, Iomeron, Bracco, Milan, Italy, and iohexol 350 mg/ml, Omnipaque, GE Healthcare, Milan, Italy; angiographic apparatus: Philips Integris V3000 Cesar-SCP-Visub, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands, and Siemens Angiostar Plus/Plus O.R., Siemens AG, Medicals Engineering, Forchheim, Germany). Angiography and selective arterial embolisation were performed under local anaesthesia using the Seldinger technique through femoral artery transarterial catheterisation. In patients with advanced sarcomas in the pelvis or lower extremities, the contralateral transfemoral access was used. The femoral artery was catheterised with a 4-F (Cordis Corporation, Miami, FL, USA) or 5-F (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) introducer. Then, in patients with spinal and pelvic sarcomas, panoramic aortography was performed using a 4-F pigtail catheter (Cordis), followed by selective and superselective arteriography using Cobra, Simmons and vertebral catheters (Terumo) or 2.7- to 2.9-F preshaped MC-PP27131, 130 cm microcatheters (Coaxial Catheters System, Terumo). Shapable and stiff guidewires were 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 Guidewire M, Terumo). In patients with extremity sarcomas, aortography was not performed. The embolic agent used was the NBCA (Glubran 2, GEM, Viareggio, Italy) in 33% lipiodol [1 flacon (10 ml), Lipiodol Ultrafluido, Guerber S.p.A. France], “sandwiched” with 5% glucosate solution to prevent polymerisation with blood until administration of the embolic agent through the catheter. One flacon (1 ml) 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 vascular injury, 0.1–0.2 ml of the aspirate mixture was injected, sandwiched with 2 + 2 ml of 5% glucosate solution under fluoroscopic control. Then, contrast medium was administered through the catheter and angiography was repeated to evaluate vessel occlusion. If occlusion was not complete or more feeding vessels were observed, the procedure was repeated in the same manner. A total of 53 embolisation procedures were performed; one patient had four, one had three and five had two.

Patients were admitted on the day of the procedure and discharged the day after. Complications and local pain were

L’indicazione all’angiografia e all’embolizzazione è un dolore continuo e severo, refrattario agli analgesici; al momento dell’embolizzazione a tutti i pazienti è stata somministrata morfina sotto forma di cerotto transdermico o ripetuti boli endovenosi. L’angiografia diagnostica con sottrazione digitale (mezzo di contrasto: iomeprol 300 mg/ml, Iomeron, Bracco, Milano, Italia; e iohexol 350 mg/ml, Omnipaque, GE Healthcare, Milano, Italia; apparato angiografico: Philips Integris V3000 Cesar-SCP-Visub, Philips Medical Systems, Eindhoven, Paesi Bassi; Siemens Angiostar Plus/Plus O.R., Siemens AG, Medicals Engineering, Forchheim, Germania) è stata eseguita per identificare la vascolarizzazione patologica del tumore. Angiografia ed embolizzazione arteriosa selettiva sono state eseguite, previa anestesia locale, con tecnica di Seldinger attraverso la cateterizzazione dell’arteria femorale. Nei pazienti con sarcoma osseo in fase avanzata della pelvi o degli arti inferiori è stato usato l’accesso femorale controlaterale. L’arteria femorale è stata cateterizzata con un introduttore da 4 French (Cordis Corporation, Miami, FL, USA) o da 5 French (Terumo Corporation, Tokyo, Giappone). Nei pazienti con sarcomi del rachide e della pelvi è stata eseguita un’aortografia panoramica usando cateteri pigtail da 4 French (Cordis Corporation), seguita da un’arteriografia selettiva e superselettiva mediante cateteri Cobra, Simmons e vertebrali (Terumo Corporation) o microcateteri di 130 cm da 2,7–2,9 French pre-sagomati MC-PP27131 (Coaxial Catheters System, Terumo Corporation). Sono state usate guide modellabili e rigide con un diametro di 0,035” (0,89 mm) della lunghezza di 150–180 cm e una punta flessibile di 3 cm (RADIFOCUS GUIDE WIRE M, Terumo Corporation). Nei pazienti con sarcomi delle estremità l’aortografia non è stata eseguita. L’agente embolizzante utilizzato è stato l’NBCA (Glubran 2, GEM, Viareggio, Italia) in 33% di lipiodol (1 flacone – 10 ml –, Lipiodol Ultrafluido, Guerber S.p.A., Francia), prima e dopo la somministrazione di soluzione glucosata al 5%, allo scopo di prevenire la polimerizzazione con il sangue durante la somministrazione dell’agente embolizzante attraverso il catetere. Un flacone (1 ml) di NBCA viene miscelato con 2 ml di lipiodol al 33% e da questa miscela viene aspirato 1 ml in una siringa da insulina (1 ml); a seconda del danno vascolare 0,1–0,2 ml della miscela aspirata vengono iniettati sotto controllo fluoroscopico, inframezzati a 2+2 ml di soluzione glucosata al 5%. Successivamente il mezzo di contrasto viene iniettato attraverso il catetere e l’angiografia viene ripetuta per valutare la chiusura dei vasi. Se l’occlusione non è stata completa, la procedura viene ripetuta allo stesso modo. Sono state eseguite un totale di 53 embolizzazioni; un paziente è stato sottoposto a 4 procedure, un altro a 3 procedure e cinque pazienti a 2 procedure.

I pazienti sono stati ricoverati dal giorno della procedura fino al giorno successivo. Per questo studio sono state registrate le complicanze ed il dolore locale dopo l’embolizzazione e all’ultimo follow-up. L’intensità del dolore è stata valutata con un punteggio da 0 a 10 su una scala visiva, da 0 (assenza di dolore) a 10 (dolore severo e costante) e con l’uso di analgesici. La risoluzione del dolore è stata definita come la riduzione maggiore o uguale al 50% della dose di analgesici utilizzati e riduzione maggiore o uguale al 50%

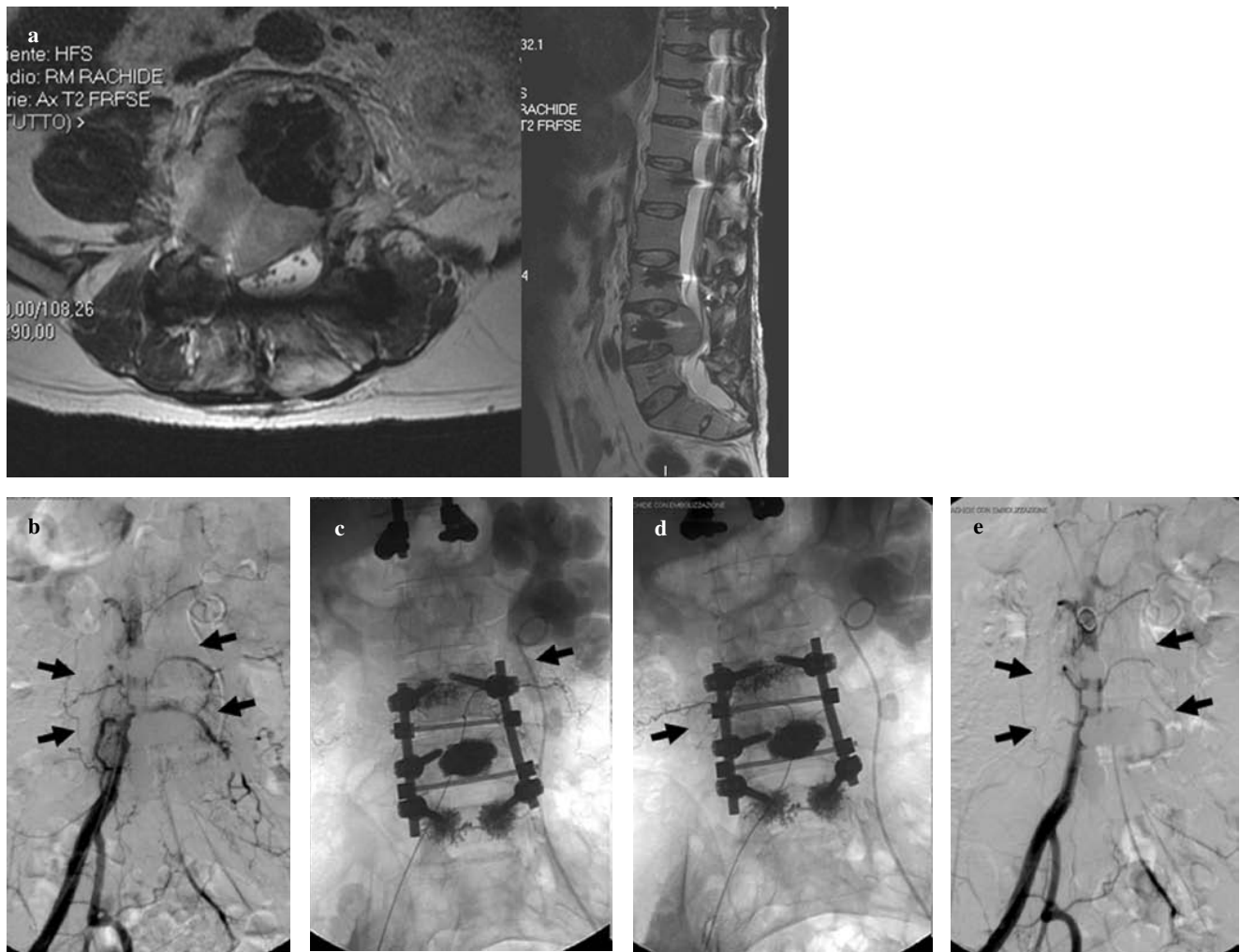


Fig. 1a Axial (left) and sagittal (right) MR images of the lumbar spine of a 45-year-old man with a locally advanced recurrent fibrosarcoma of the L4 vertebra (patient 33). **b** Digital subtraction angiography shows pathological tumour vessels originating from the L3 and L4 arteries bilaterally (arrows). Selective catheterisation of the left (c) and right (d) L3 arteries (arrows). **e** Postembolisation angiography shows complete occlusion of the feeding vessels (arrows). The patient experienced moderate pain relief after one embolisation.

Fig. 1a Immagini di RM assiali (sinistra) e sagittali (destra) del rachide lombare in un uomo di 45 anni con fibrosarcoma recidivante localmente in fase avanzata di L4 (paziente 33). **b** L'angiografia con sottrazione digitale mostra la vascolarizzazione patologica del tumore originante dalle arterie per L3 ed L4 bilateralmente (freccie). Cateterizzazione selettiva delle arterie di sinistra (c) e destra (d) per L3 (freccie). **e** L'angiografia post-embolizzazione mostra la completa occlusione dei vasi afferenti (freccie). Il paziente riferiva un moderato sollievo dal dolore dopo un'embolizzazione.

recorded after embolisation and at follow-up. Pain was evaluated on a 0- to 10-point visual pain scale from 0 (no pain) to 10 (severe and constant pain) and analgesic use. Pain relief was defined as $\geq 50\%$ reduction in pain score and $\geq 50\%$ reduction in analgesic doses; no relief as $< 50\%$ decrease.

Results

In all patients, angiography showed increased pathological vascularisation of the advanced sarcomas. Lower pathological vascularisation compared with the other advanced sarcomas, but increased vascularisation was observed in

del punteggio iniziale della scala del dolore, mentre la mancata risoluzione è stata definita come una riduzione inferiore al 50%.

Risultati

In tutti i pazienti l'angiografia ha mostrato un incremento della vascolarizzazione patologica nei sarcomi in fase avanzata. Una minor vascolarizzazione rispetto agli altri tipi di sarcomi in fase avanzata, ma comunque aumentata, è stata osservata, in ordine decrescente, nei pazienti affetti da condrosarcoma, ependimoma maligno e fibrosarcoma (Fig. 1). La cateterizzazione selettiva e l'embolizzazione dei

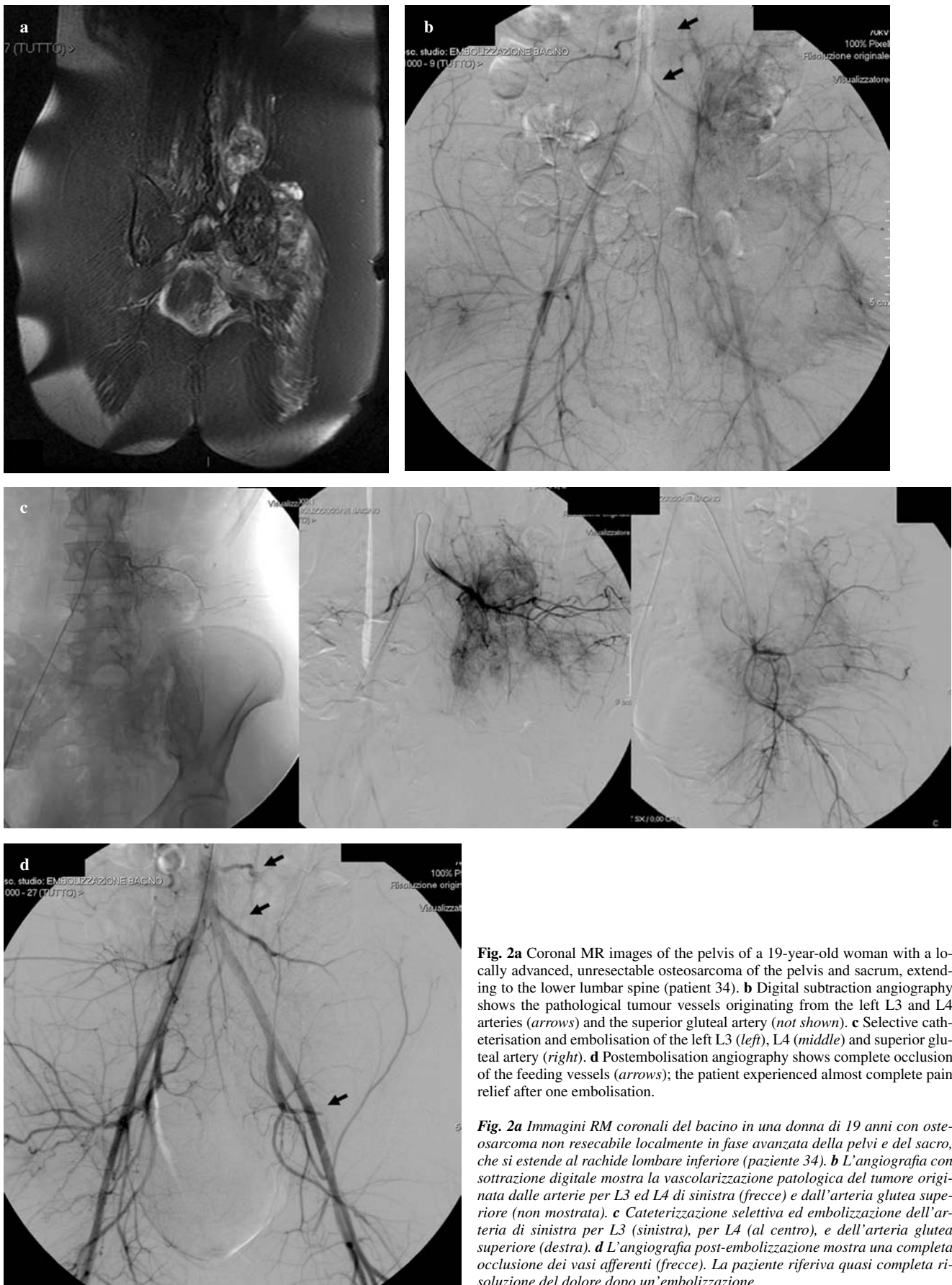


Fig. 2a Coronal MR images of the pelvis of a 19-year-old woman with a locally advanced, unresectable osteosarcoma of the pelvis and sacrum, extending to the lower lumbar spine (patient 34). **b** Digital subtraction angiography shows the pathological tumour vessels originating from the left L3 and L4 arteries (arrows) and the superior gluteal artery (not shown). **c** Selective catheterisation and embolisation of the left L3 (left), L4 (middle) and superior gluteal artery (right). **d** Postembolisation angiography shows complete occlusion of the feeding vessels (arrows); the patient experienced almost complete pain relief after one embolisation.

Fig. 2a Immagini RM coronali del bacino in una donna di 19 anni con osteosarcoma non resecabile localmente in fase avanzata della pelvi e del sacro, che si estende al rachide lombare inferiore (paziente 34). **b** L'angiografia con sottrazione digitale mostra la vascolarizzazione patologica del tumore originata dalle arterie per L3 ed L4 di sinistra (freccie) e dall'arteria glutea superiore (non mostrata). **c** Cateterizzazione selettiva ed embolizzazione dell'arteria di sinistra per L3 (sinistra), per L4 (al centro), e dell'arteria glutea superiore (destra). **d** L'angiografia post-embolizzazione mostra una completa occlusione dei vasi afferenti (freccie). La paziente riferiva quasi completa risoluzione del dolore dopo un'embolizzazione.

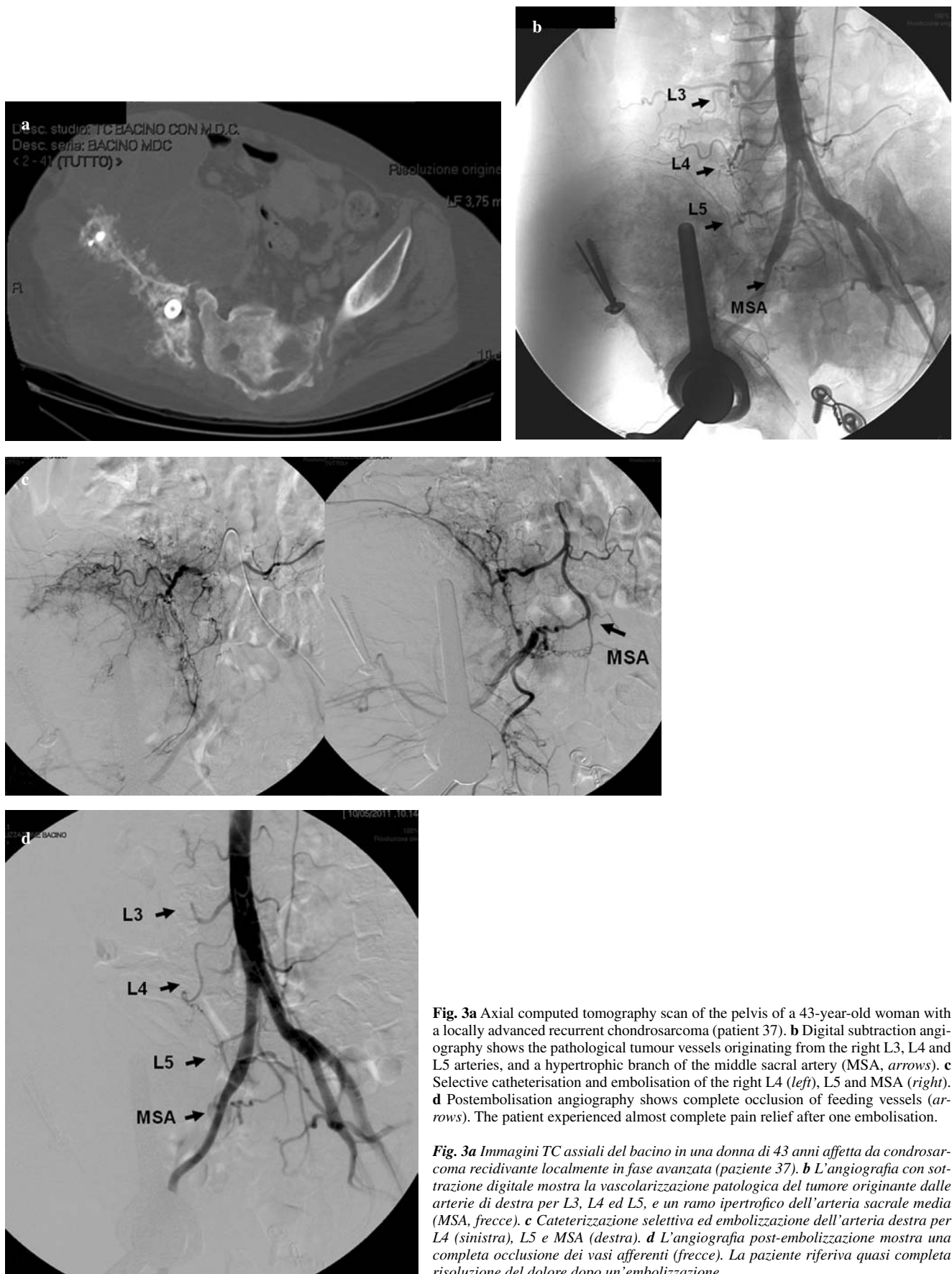


Fig. 3a Axial computed tomography scan of the pelvis of a 43-year-old woman with a locally advanced recurrent chondrosarcoma (patient 37). **b** Digital subtraction angiography shows the pathological tumour vessels originating from the right L3, L4 and L5 arteries, and a hypertrophic branch of the middle sacral artery (MSA, arrows). **c** Selective catheterisation and embolisation of the right L4 (left), L5 and MSA (right). **d** Postembolisation angiography shows complete occlusion of feeding vessels (arrows). The patient experienced almost complete pain relief after one embolisation.

Fig. 3a Immagini TC assiali del bacino in una donna di 43 anni affetta da condrosarcoma recidivante localmente in fase avanzata (paziente 37). **b** L'angiografia con sottrazione digitale mostra la vascolarizzazione patologica del tumore originante dalle arterie di destra per L3, L4 ed L5, e un ramo ipertrofico dell'arteria sacrale media (MSA, frecce). **c** Cateterizzazione selettiva ed embolizzazione dell'arteria destra per L4 (sinistra), L5 e MSA (destra). **d** L'angiografia post-embolizzazione mostra una completa occlusione dei vasi afferenti (frecce). La paziente riferiva quasi completa risoluzione del dolore dopo un'embolizzazione.

descending order in patients with chondrosarcomas, malignant ependymoma and fibrosarcomas (Fig. 1). Selective catheterisation and embolisation of the feeding vessels was achieved in all cases; three to six feeding vessels were embolised in each embolisation procedure (Fig. 2). Postprocedural angiography showed complete occlusion of the blood supply in all cases. In patients with repeat embolisation (patients 9, 15, 17, 19, 21, 22 and 26), angiography showed no significant pathological revascularisation or recanalisation of the previously occluded tumour vessels.

All patients had variable pain relief. Almost complete pain relief (0–3 points in visual pain scale postembolisation) was experienced 36 patients with highly hypervascular sarcomas and sarcomas in the pelvis and shoulder girdle; these patients had >50% reduction of daily analgesic doses (Fig. 3). Moderate pain relief (4–6 points in visual pain scale postembolisation) was experienced by seven patients with spinal and sacral lesions; these patients had 50% reduction of daily analgesic doses (patients 5, 15, 29, 33, 38, 40 and 43). We cannot document the duration of pain relief because all patients were end-stage cancer patients and died shortly after referral for embolisation. However, within the available follow-up, no patient had recurrent pain with the intensity of that before embolisation.

All patients experienced ischaemic pain (8–10 points in visual pain scale) at the site of embolisation, which was treated with analgesics and resolved completely the day after embolisation. Six patients with advanced pelvic sarcomas experienced paraesthesias at the distribution of the sciatic nerve; these patients were treated with methylprednisolone 1 g per day for 1 week, with complete symptom resolution within the week.

Discussion

Managing patients with advanced sarcomas is aimed at palliation. Medical treatments are available, but increased, continuous doses of analgesics are required for pain relief [1–4, 7]. The role of palliative embolisation in patients with advanced cancer has not been previously reported. In this study, we present a series of patients with locally advanced bone sarcomas treated with embolisation for palliation. Our results show pain relief in all patients. Although we did not measure quality of life, we believe that pain relief is directly associated with improved quality of the remaining life of patients with advanced bone cancer.

Primary and metastatic bone cancers elicit osteolytic and osteoblastic reactions associated with incapacitating bone pain and pathological fractures [15, 16]. Advanced cancer pain is described as moderate to severe in approximately

vasi afferenti sono state eseguite in tutti i casi; tre dei 6 vasi afferenti sono stati embolizzati in ogni procedura (Fig. 2). L'angiografia post-procedurale ha mostrato la completa occlusione dei vasi in tutti i casi. Nei pazienti con embolizzazioni ripetute (pazienti 9, 15, 17, 19, 21, 22 e 26) l'angiografia non ha evidenziato rivascularizzazione patologica o ricanalizzazione dei vasi tumorali precedentemente embolizzati.

Tutti i pazienti hanno avuto un sollievo dal dolore di grado variabile. La quasi completa risoluzione (0–3 punti nella scala visiva post-embolizzazione) è stata ottenuta in 36 pazienti con sarcomi altamente vascolarizzati, sarcomi della pelvi e del cingolo scapolare; questi pazienti hanno ottenuto una riduzione maggiore del 50% della dose quotidiana di analgesici (Fig. 3). Moderata risoluzione del dolore (4–6 punti nella scala visiva post-embolizzazione) è stata ottenuta in 7 pazienti con lesioni del sacro e del rachide; questi pazienti hanno ottenuto una riduzione maggiore del 50% della dose quotidiana di analgesici (pazienti 5, 15, 29, 33, 38, 40 e 43). Non siamo in grado di documentare la durata della risoluzione della sintomatologia dolorosa poiché tutti i pazienti erano affetti da neoplasia in stadio terminale e sono deceduti a breve distanza dall'embolizzazione. In ogni caso, nonostante i limiti del follow-up disponibile, nessun paziente ha avuto una recidiva del dolore di intensità pari a quella precedente l'embolizzazione.

Tutti i pazienti hanno manifestato un dolore di natura ischemica (8–10 punti nella scala visiva del dolore) nella sede dell'embolizzazione che è stato trattato con analgesici e si è risolto completamente il giorno successivo alla procedura. Sei pazienti con sarcoma pelvico in fase avanzata hanno riferito parestesie nel territorio di distribuzione del nervo sciatico; questi pazienti sono stati trattati con 1 g di metilprednisolone al giorno per una settimana, con completa risoluzione dei sintomi entro una settimana.

Discussione

La gestione dei pazienti con sarcoma in fase avanzata è volta alla palliazione. Sono attualmente disponibili trattamenti medici, in ogni caso per la riduzione del dolore è richiesto un continuo aumento del dosaggio di analgesici [1–4, 7]. Il ruolo dell'embolizzazione per la palliazione dei pazienti con tumori in fase avanzata non è mai stato riportato in precedenza. In questo studio presentiamo una serie di pazienti affetti da sarcoma dell'osso localmente in fase avanzata trattati con embolizzazione a scopo palliativo. I nostri risultati hanno dimostrato la risoluzione del dolore in tutti i pazienti. Nonostante non abbiamo rilevato la qualità di vita, crediamo che il sollievo dal dolore sia direttamente associato ad un miglioramento della qualità del resto della vita nei pazienti con tumori in fase avanzata.

I tumori maligni dell'osso, primitivi e metastatici, provocano reazioni osteolitiche ed osteoblastiche associate a dolori ossei invalidanti e fratture patologiche [15, 16]. Il dolore dei tumori in fase avanzata è descritto da moderato a severo in circa il 40%–50% dei pazienti e da molto severo a straziante nel 25%–30% dei pazienti [17]. Il dolore

40%–50% and as very severe or excruciating in 25%–30% of patients [17]. Advanced bone cancer pain is continuous and can be exacerbated by episodes of breakthrough pain [18]. Opioids have thus far been the treatment of choice for managing such pain, with morphine being the most frequently used [19]. Bolus opioid administration effectively alleviates bone cancer pain in humans and in animal models [16]. However, chronic cancer pain often requires prolonged opioid administration through controlled-release tablets, repeated bolus injections or transdermal patches [20]. Moreover, many cancer patients require opioid dose escalation to maintain adequate pain relief due to diminished analgesic effect with repeated opioid administration (analgesic tolerance) and/or advancement of the disease resulting in greater pain and therefore requiring more opioid [21–23]. Additionally, prolonged opioid administration might exacerbate bone-cancer-induced pain in some patients and thus require supplemental pain medication to overcome both opioid- and cancer-induced hyperalgesia and pain [23–26]. Clinical studies have reported that opioids administered through different routes can unexpectedly produce hyperalgesia and allodynia, particularly during rapid opioid dose escalation, a phenomenon described as an emerging iatrogenic syndrome [27, 28]. Nonpeptidic agonists, such as morphine, oxycodone and fentanyl, and peptides acting at μ -opioid receptors, may produce hyperalgesia [24, 29–31]. An experimental study in mice in which osteolytic sarcoma cells were injected and sealed into bone showed that sustained morphine administration through osmotic mini pumps (1) enhanced rather than alleviated sarcoma-induced spontaneous and evoked pain in a dose-dependent and naloxone-sensitive manner; (2) increased expression of pronociceptive neural markers in the dorsal root ganglia; (3) increased neural markers of cell damage in sarcoma, but not control, mice; (4) increased osteoclastogenesis and incidence of spontaneous fracture in a dose-dependent and naloxone-sensitive manner. These data raise the possibility that maintaining cancer patients on sustained morphine might worsen rather than alleviate cancer-induced pain and accelerate cancer-induced bone loss in osteolytic cancers [23]. Therefore, alternative treatments for pain relief should be encouraged.

Radiation therapy, isolated limb perfusion and thermal and cryoablation are currently used as local treatments for advanced sarcomas. Radiation therapy has been used as a palliative treatment combined with chemotherapy for unresectable osteosarcoma and multiple or unresectable painful bone metastases [32, 33]. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor- α (TNF- α) plus melphalan has also been used as a local conservative treatment for patients with advanced primary or recurrent soft tissue sarcomas [34, 35]. It may also induce significant tumour response

associato ai tumori ossei in fase avanzata è continuo e può essere esacerbato da episodi di recrudescenza [18]. Gli oppioidi sono stati il trattamento di scelta nella gestione del dolore neoplastico; la morfina è stata la più utilizzata [19]. La somministrazione di boli di oppioidi è stata dimostrata essere efficace nell'alleviamento del dolore da tumore osseo sia nell'uomo che nel modello animale [16]. Tuttavia il dolore cronico neoplastico richiede spesso la somministrazione prolungata di oppioidi attraverso compresse a rilascio controllato, ripetute iniezioni di boli o cerotti transdermici [20]. Inoltre molti pazienti richiedono un progressivo aumento della dose per mantenere un adeguato controllo del dolore a causa della ridotta analgesia che si verifica con la somministrazione ripetuta di oppioidi (tolleranza analgesica) e/o della progressione di malattia che provoca un aumento del dolore e, di conseguenza, un'augmentata richiesta di oppioidi [21–23]. In più la somministrazione prolungata di oppioidi in qualche paziente potrebbe esacerbare il dolore tumore-correlato e quindi richiedere farmaci supplementari per un miglior controllo del dolore e dell'iperalgesia cancro ed oppioidi-indotti [23–26]. Studi clinici hanno riportato che la somministrazione di oppioidi attraverso differenti vie può inaspettatamente provocare iperalgesia ed allodinia soprattutto durante la rapida riduzione della dose, fenomeno descritto come sindrome iatrogena emergente [27]. Agonisti non peptidici, come morfina, ossimorfina e fentanile, e peptidi che agiscono sui recettori μ per gli oppioidi, hanno dimostrato provocare iperalgesia [24, 29–31]. Uno studio sperimentale condotto sui topi, nel quale cellule di sarcoma osteolitico sono state iniettate e sigillate all'interno dell'osso, ha dimostrato che la somministrazione di morfina attraverso pompe osmotiche ha come conseguenze: a) aumentare, più che alleviare, il dolore sarcoma-indotto spontaneo ed evocato in modo dose-dipendente e naloxone-sensibile; b) aumentata espressione di marcatori neurali pronocicettivi nei gangli delle radici dorsali; c) aumento di marcatori neurali di danno cellulare nel sarcoma, ma non del controllo, nei topi; d) aumentata osteoclastogenesi e aumentata incidenza di fratture spontanee in modo dose-dipendente e naloxone-sensibile. Questi dati svelano la possibilità che nei pazienti neoplastici il trattamento cronico con morfina potrebbe peggiorare piuttosto che alleviare il dolore cancro-indotto e accelerare la perdita di osso nei tumori osteolitici [23]. Alla luce di ciò dovrebbero essere incoraggiati trattamenti alternativi per l'alleviamento del dolore.

La radioterapia, la perfusione isolata dell'arto, termo-crioablazione sono oggi impiegate nel trattamento dei sarcomi in fase avanzata. La radioterapia è stata usata come trattamento palliativo combinato con la chemioterapia per gli osteosarcomi non resecabili e per le metastasi ossee multiple o dolorose non resecabili [32, 33]. La perfusione isolata dell'arto con tumor necrosis factor- α (TNF α) più melphalan è stata anche usata come trattamento conservativo locale nei pazienti con sarcomi in fase avanzata dei tessuti molli, primitivi o recidivanti [34, 35]. Potrebbe anche indurre una significativa risposta tumorale e permettere il salvataggio dell'arto in alternativa all'amputazione maggiore palliativa per i sarcomi ossei localmente in fase

and allow limb salvage as an alternative to palliative major amputation for locally recurrent and advanced bone sarcomas without systemic spread [1, 35]. Thermal ablation using ethanol, radiofrequency, laser, microwave, ultrasound or cryoablation is a palliative treatment to control tumours locally in patients who cannot tolerate a major surgical procedure because of multiple comorbidities or multiple metastatic lesions [36]. The indications for thermal and cryoablation include painful lesions <3 cm in diameter limited to one or two sites, slow-growing metastases and moderate or severe pain. Patients with lower pain scores or numerous painful lesions are not treated with ablation because this type of pain is better treated with a systemic rather than a local approach. Moreover, tumours close to neurovascular bundles or the skin cannot be adequately ablated due to the risk of nerve and vascular injury or wound breakdown [37]. In contrast to cryoablation, radiofrequency energy poorly penetrates sclerotic bone; therefore, radiofrequency ablation can be used for lung metastases but not for osteoblastic bone metastases [37–41].

In surgically complex cases, angiography may accurately determine tumour vascular mapping and haemodynamic status and assist in surgical planning by showing vascular displacement that occurs in the anatomic region with a large soft tissue component [8, 42]. Angiography can also assist in estimating tumour response to induction chemotherapy [43]; complete disappearance of tumour vascularity after preoperative chemotherapy correlates with a good treatment response [43, 44]. In oncology, adjuvant embolisation has been reported for tumour size reduction before surgery, facilitating surgery through haemorrhage control, treating bleeding complications and pain palliation. Subsequently, primary or serial embolisation has been used for to control tumour growth – most commonly for bone metastases from various carcinomas, benign bone tumours such as giant cell tumours and aneurysmal bone cysts and, rarely, for palliative treatment of bone sarcomas [45–48].

Embolisation of solid tumours is not standard management. Indications may include:

1. Difficult surgery of a highly vascularised or very fragile mass
2. Life-threatening bleeding or chance of bleeding
3. Failure of other treatments to control symptoms or stop the disease progression
4. Tumour site, patient's general condition or coagulation tests make embolisation possible
5. A therapeutic alternative or complementary treatment for local control of locally advanced sarcomas, sarcomas with too many bone metastases to easily resect and pelvic or axial sarcomas with lung metastases [5, 46].

Chemoembolisation consisting of direct chemotherapeutic agent administration into the tumour through selective

avanzata senza diffusione sistemica [1, 35]. La termoablazione con etanolo, radiofrequenze, laser, microonde, ultrasuoni o la crioablazione sono un trattamento palliativo per il controllo locale del tumore in pazienti che non potrebbero tollerare un intervento chirurgico maggiore a causa di comorbidità o lesioni metastatiche multiple [36]. Le indicazioni alla termo- e crioablazione includono lesioni dolorose inferiori ai 3 cm di diametro, limitate ad uno o due siti, metastasi a lenta crescita e dolore da moderato a severo. I pazienti con dolore di grado inferiore o con numerose lesioni dolorose non vengono trattati con l'ablazione poiché questo tipo di dolore risponde meglio ad un approccio sistemico più che locale. Inoltre, le lesioni in prossimità dei fasci neurovascolari o della cute non possono essere adeguatamente ablate a causa del rischio di lesioni nervose e vascolari o di deiscenza della ferita [37]. Al contrario della crioablazione, l'energia delle radiofrequenze penetra poco nell'osso sclerotico; pertanto questo tipo di ablazione può essere utilizzata nelle metastasi polmonari ma non nelle lesioni ossee osteoblastiche [37–41].

Nei casi chirurgici complessi l'angiografia potrebbe essere in grado di determinare accuratamente la mappa vascolare e lo stato emodinamico del tumore, ed aiutare così la pianificazione chirurgica mostrando il decorso vascolare in regioni anatomiche ricche di componenti tissutali molli [8, 42]. L'angiografia può inoltre essere d'aiuto nella valutazione della risposta tumorale alla chemioterapia d'induzione [43]; la completa scomparsa della vascolarizzazione tumorale dopo la chemioterapia preoperatoria è correlata ad una buona risposta al trattamento [43, 44]. In oncologia, l'embolizzazione adiuvante è stata utilizzata per la riduzione delle dimensioni dei tumori in vista dell'intervento chirurgico, per facilitare il controllo del sanguinamento intraoperatorio, per il trattamento delle complicanze emorragiche e per la riduzione del dolore. Successivamente, una o ripetute embolizzazioni sono state utilizzate per il controllo della crescita tumorale soprattutto nelle metastasi ossee di vari carcinomi, nei tumori ossei benigni come i tumori a cellule giganti e le cisti aneurismatiche dell'osso, e, raramente, nel trattamento palliativo dei sarcomi ossei [45–48].

L'embolizzazione dei tumori solidi non è un trattamento standard. Le indicazioni possono essere:

1. difficoltà chirurgiche in tumori altamente vascolarizzati, o masse molto fragili;
2. sanguinamento o possibilità di sanguinamento pericolose per la vita;
3. fallimento di altri trattamenti nel controllo dei sintomi o della progressione di malattia;
4. sito del tumore, condizioni generali o test coagulativi che permettono l'embolizzazione;
5. come alternativa terapeutica o trattamento complementare nel controllo locale di sarcomi localmente in fase avanzata, sarcomi con troppe metastasi ossee per poter essere facilmente resecati e sarcomi pelvici o assiali con metastasi polmonari [5, 46].

Anche la chemioembolizzazione consistente nella somministrazione di agenti chemioterapici all'interno della neoplasia attraverso la cateterizzazione selettiva dei vasi afferenti, seguita dall'embolizzazione convenzionale con

catheterisation of feeding vessels, followed by conventional embolisation with an embolic agent, has also been reported for neoadjuvant chemotherapy, inducing tumour necrosis without major complications [44, 46, 49–51]. In the reported cases treated with chemoembolisation, angiography showed that all bone sarcomas were hypervascular [44, 46, 51]. Tumour devascularisation was accomplished with embolisation, as evidenced by postembolisation angiography and postoperative histology showing large areas of necrosis in 70.2%–94.2% of tumour specimens [44, 51]. Moreover, angiography performed for a second chemoembolisation within 2–5 weeks after the surgical operation showed no significant tumour blush.

Complications included some exacerbation of local pain during and immediately after embolisation that was treated with opioids and resolved completely, local skin redness, swelling, burning sensation and a blister-like change in the skin that was relieved after symptomatic treatment, and mild postembolisation syndrome [44]. As our series also shows, bone sarcomas are hypervascular tumours from extensive neovascularisation and thus enhance with contrast medium at angiography [44, 51]. This enhancement, referred to as tumour blush, usually reflects viable tumour. Osteosarcoma blush can be reduced by >90% with embolisation [44, 51]. By selective and superselective occlusion of the pathological tumour vessels, arterial flow is obstructed, resulting in pain reduction, tumour necrosis and tumour size reduction [47, 49]. Pain reduction is considered to be related to periosteum decompression, with or without tumour volume reduction, and suppressed nociceptor activation by reducing algescic chemical production [52, 53].

Pain relief occurs at 12 h to several days after embolisation, usually within 1 week [53]. Alternative treatment methods, such as chemotherapy and radiotherapy, are not able to provide a response in such a short period of time. Duration of pain relief is related to completeness of the occlusion, collateral circulation and use of the appropriate embolic agent [53]. Potential ischaemic complications of embolisation depend on the arterial territory of the anatomic region being embolised and the embolic agent used [46].

In our series, all patients had locally and metastatic advanced bone sarcomas, and were treated as last resort with embolisation for palliation. Angiography showed pathological tumour hypervascularisation in all cases; relatively lower vascularisation was observed in patients with chondrosarcomas, malignant ependymoma and fibrosarcomas. Complete or partial pain relief and >50% reduction of analgesic use was experienced 36 of the 43 patients. Definite conclusions regarding the duration of pain relief could not be drawn because of patients' very short-term survival.

Although we acknowledge that embolisation cannot be considered as first-line treatment for cancer patients with

un agente embolico, è stata riportata come chemioterapia neoadiuvante poichè induce la necrosi tumorale in assenza di complicanze maggiori [44, 46, 49–51]. Nei casi riportati trattati con chemioembolizzazione, l'angiografia ha dimostrato che tutti i sarcomi dell'osso erano ipervascolarizzati [44, 46, 51]. La devascularizzazione tumorale è stata realizzata mediante embolizzazione, come dimostrato dall'angiografia post-procedurale e dall'istologia post-operatoria che ha evidenziato la presenza di estese aree necrotiche nel 70,2%–94,2% dei campioni tumorali [44, 51]. Inoltre, l'angiografia eseguita per una seconda embolizzazione dalle 2 alle 5 settimane dopo l'intervento chirurgico non ha evidenziato un aumento significativo della vascolarizzazione.

Le complicanze includono l'esacerbazione di dolore locale durante e subito dopo l'embolizzazione che, trattato con oppioidi, si è completamente risolto, arrossamento cutaneo locale, tumefazione, sensazione di bruciore, comparsa di vescicole cutanee risoltesi dopo trattamento sintomatico e sindrome postembolizzazione di media intensità [44]. Come la nostra serie di pazienti ha dimostrato, i sarcomi dell'osso sono tumori ipervascolari con estesa neovascolarizzazione e quindi si impregnano durante l'angiografia con mezzo di contrasto [44, 51]. Questo rinforzo, chiamato tumor blush, si associa solitamente ad un tumore vitale. Il blush dell'osteosarcoma può ridursi di più del 90% dopo embolizzazione [44, 51]. Con l'occlusione selettiva e superselettiva dei vasi tumorali patologici, il flusso arterioso al tumore è interrotto con riduzione del dolore, necrosi tumorale e riduzione delle dimensioni della neoplasia [47, 49]. La riduzione del dolore è ritenuta essere correlata alla decompressione del periostio con o senza diminuzione del volume tumorale, e la soppressione dell'attivazione dei nocicettori che risulta in una ridotta produzione di mediatori chimici dell'algesia [52, 53].

Il sollievo dal dolore si verifica da 12 ore a qualche giorno dopo l'embolizzazione, di solito entro una settimana [53]. Metodi di trattamento alternativi, come radio- e chemioterapia, non sono in grado di dare una risposta in così poco tempo. La durata del miglioramento dei sintomi è legata alla completezza dell'occlusione, ai circoli collaterali ed all'uso di agenti embolici appropriati [53]. Potenziali complicanze ischemiche dell'embolizzazione dipendono dal territorio arterioso della regione anatomica che è stata embolizzata e dall'agente embolico utilizzato [46].

Nella nostra casistica tutti i pazienti erano affetti da sarcomi dell'osso localmente in fase avanzata e metastatici e sono stati trattati con l'embolizzazione a scopo palliativo come ultima risorsa. L'angiografia ha dimostrato ipervascolarizzazione patologica del tumore in tutti i casi; una vascolarizzazione relativamente inferiore è stata osservata in pazienti con condrosarcoma, ependimoma maligno e fibrosarcoma. Una riduzione del dolore parziale o totale ed una riduzione maggiore del 50% della dose di analgesici assunta è stata ottenuta in 36 dei 43 pazienti trattati con embolizzazione. Non possono essere tratte conclusioni definitive riguardo la durata della riduzione del dolore per la brevità del follow-up di questi pazienti.

Anche se sappiamo che l'embolizzazione non può essere considerata il trattamento di prima linea nei pazienti con

bone sarcomas because of the available documented treatment options, it would be interesting to evaluate the role of embolisation for pain relief and tumour necrosis in a series of bone sarcoma patients with longer expected survival.

Considerations for choosing an embolic agent are delivery speed and reliability, occlusive effect duration, normal tissue preservation and operator experience. Currently available embolic agents include Gelfoam, polyvinyl alcohol (PVA) particles, liquid (absolute alcohol), coils, tissue adhesives, ethanol, microfibrillar collagen and autologous blood clot [47, 52, 54]. For distal location or lesions supplied by multiple feeding vessels, Embosphere particles can be used. Their advantages include compressibility, allowing easy passage through a microcatheter with a luminal diameter smaller than that of the spheres and more uniform in size than PVA, and the particle size does not change in liquids [52]. However, particles may be difficult to deliver through small microcatheters or tortuous anatomy. In addition, particles themselves are not radiopaque, making it impossible to exactly document their site of occlusion via radiography [42, 55]. Gelatine sponge is dissolvable material that comes in small, flat, rectangular blocks that can be cut with scissors into elongated rectangles and rolled into pledgets, which can then be injected by catheters or microcatheters. It is considered a temporary occluding agent, with the occluded vessel recanalising in 2–4 weeks [56]. Once stasis or near stasis has been achieved with the sponge, many interventional radiologists use coil embolisation for final and complete vessel occlusion [52]. Stainless-steel-fibered and platinum coils are usually reserved for single- and large-vessel occlusion. Prior to particulate or liquid embolisation, coils may be placed to protect the distal vasculature from these agents [52]. Liquid embolic agents, including absolute alcohol, NBCA, Ethibloc (Ethicon, Norderstedt, Germany), sodium tetradecyl sulphate and Onyx (Microtherapeutics, Irvine, CA, USA) offer advantages of low viscosity for easy injection through small catheters or catheters with many bends through tortuous blood vessels [47, 54].

NBCA, or “liquid glue”, is a liquid embolic agent that spreads according to its polymerisation time and vascular flow. Although NBCA can pass through bent catheters navigating tortuous blood vessels, it does not permeate all the way to the capillary level and therefore does not cause tissue death. Another distinct advantage of NBCA with lipiodol compared with particles is its dense radiopacity. In addition, NBCA can be used in patients with clotting pathologies [42, 55]. In our practice and in this study, NBCA was the preferred embolic agent because we consider it the most appropriate embolic agent for controlled and permanent occlusion of the tumour vessels and tumour devascularisation, without any complications.

sarcomi dell'osso a causa delle valide alternative disponibili documentate, potrebbe essere interessante valutare il ruolo dell'embolizzazione nella gestione del dolore e della necrosi tumorale in una serie di pazienti affetti da sarcomi dell'osso con un'aspettativa di vita maggiore.

Le considerazioni da fare per la scelta dell'agente embolizzante sono la velocità e l'affidabilità nel raggiungimento del sito da trattare, la durata dell'effetto occludente, la preservazione del tessuto sano e l'esperienza dell'operatore. Attualmente gli agenti embolici disponibili includono gelfoam, particelle di alcool polivinilico (PVA), liquidi (alcool puro), bobine, sostanze adesive tissutali, etanolo, collagene microfibrillare e coaguli di sangue autologo [47, 52, 54]. Per le localizzazioni distali o le lesioni alimentate da più vasi possono essere utilizzate particelle di embosfere. I vantaggi del loro uso includono il fatto che sono compressibili permettendone il passaggio attraverso un microcatetere con lume di diametro più piccolo rispetto a quello delle sfere, di dimensioni più uniformi che il PVA, e le dimensioni delle particelle non cambiano a contatto con i liquidi [52]. In ogni caso le particelle potrebbero avere difficoltà di progressione in microcateteri piccoli o dall'anatomia tortuosa. In più le particelle stesse non sono radiopache, rendendo impossibile documentare radiologicamente l'esatto sito di embolizzazione [42, 55]. La spugna di gelatina è un materiale degradabile simile alla spugna che si presenta sotto forma di piccoli blocchi piatti rettangolari che possono essere tagliati con le forbici in rettangoli allungati e arrotolati in tamponi che vengono successivamente iniettati attraverso cateteri o microcateteri. È considerata un agente occludente temporaneo poiché i vasi embolizzati si ricanalizzano in 2–4 settimane [56]. Una volta che la stasi del flusso arterioso, completa o parziale, è stata ottenuta con la spugna di gelatina, alcuni radiologi interventivi utilizzano le spirali per la completa occlusione del vaso [52]. Spirali in acciaio inossidabile o bobine in platino sono di solito riservate per l'occlusione di singoli grandi vasi. Le spirali possono essere posizionate a protezione della vascolarizzazione distale da liquidi o particelle embolizzanti prima dell'iniezione di tali sostanze [52]. Agenti embolizzanti liquidi, inclusi alcool puro, NBCA, Ethibloc (Ethicon, Norderstedt, Germania), sodio tetradecil solfato e Onyx (Microtherapeutics, Irvine, California), offrono il vantaggio di una viscosità inferiore per un'iniezione più facile attraverso cateteri piccoli o con diverse curve per vasi toruosi [47, 54].

L'NBCA o colla liquida è un agente embolizzante liquido che si diffonde grazie al proprio tempo di polimerizzazione e al flusso vascolare. Anche se l'NBCA passa attraverso le curvature dei cateteri in vasi tortuosi, non è in grado di permeare attraverso l'albero capillare, motivo per cui non è in grado di provocare la morte tissutale. Un ulteriore vantaggio dell'NBCA rispetto al Lipiodol è la notevole radiopacità. Inoltre l'NBCA può essere utilizzato in pazienti con patologie della coagulazione [42, 55]. Nella nostra esperienza, e in questo studio, l'NBCA è stato preferito come agente embolizzante poiché da noi considerato il più appropriato per l'occlusione embolica controllata e permanente dei vasi tumorali e per la devascularizzazione neoplastica, in assenza di complicanze.

Conclusions

Selective embolisation is a safe and effective local palliative treatment for patients with locally advanced sarcomas. Although current experience is limited, embolisation can provide optimum pain relief and improve the quality of the remaining life of these patients by offering the least discomfort with the minimum possible complications.

Conflict of interest None

Conclusioni

L'embolizzazione selettiva è una metodica sicura ed efficace nel trattamento palliativo locale dei pazienti affetti da sarcoma in fase avanzata. Anche se l'esperienza attuale è limitata, l'embolizzazione può garantire un'ottima risoluzione della sintomatologia dolorosa ed un miglioramento della qualità di vita rimanente offrendo ai pazienti il minor disagio e le minori complicanze possibili.

References/Bibliografia

- Merimsky O, Kollender Y, Inbar M et al (2004) Palliative treatment for advanced or metastatic osteosarcoma. *Isr Med Assoc J* 6:34–38
- Mialou V, Philip T, Kalifa C et al (2005) Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome – the French pediatric experience. *Cancer* 104:1100–1109
- Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H et al (2005) Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 23:559–568
- Ta HT, Dass CR, Choong PF, Dunstan DE (2009) Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev* 28:247–263
- Errani C, Longhi A, Rossi G et al (2011) Palliative therapy for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 11:217–227
- Saab R, Rao BN, Rodriguez-Galindo C et al (2005) Osteosarcoma of the pelvis in children and young adults: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 103:1468–1474
- Malawer MM, Link MP, Donaldson SS (1997) Sarcomas of bone. In: DeVita VT, Hellman SI, Rosenber SA (eds) *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 1731–1852
- Wittig JC, Bickels J, Priebat D et al (2002) Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 65:1123–1132
- Longhi A, Errani C, De Paolis M et al (2006) Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev* 32:423–436
- Bacci G, Briccoli A, Longhi A et al (2005) Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 44:748–755
- Grignani G, Palmerini E, Dileo P et al (2011) A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 23:508–516
- Malawer MM, Buch RG, Thompson WE, Sugarbaker PH (1991) Major amputations done with palliative intent in the treatment of local bony complications associated with advanced cancer. *J Surg Oncol* 47:121–130
- Merimsky O, Kollender Y, Inbar M et al (1997) Palliative major amputation and quality of life in cancer patients. *Acta Oncol* 36:151–157
- Nathan SS, Gorlick R, Bukata S et al (2006) Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis. *Cancer* 107:1607–1616
- Coleman RE (2001) Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27:165–176
- Luger NM, Sabino MAC, Schwei MJ et al (2002) Efficacy of systemic morphine suggests a fundamental difference in the mechanisms that generate bone cancer vs. inflammatory pain. *Pain* 99:397–406
- Ripamonti C, Dickerson ED (2001) Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs* 61:955–977
- Clohisy DR, Mantyh PW (2003) Bone cancer pain. *Cancer* 97:866–873
- Mercadante S, Fulfaro F (2005) World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. *Ann Oncol* 16:132–135
- Hanks GW, Conno F, Cherny N et al (2001) Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 84:587–593
- Blum RH, Novetsky D, Shasha D, Fleishman S (2003) The multidisciplinary approach to bone metastases. *Oncology (Huntington)* 17:845–857
- Mercadante S, Portenoy RK (2001) Opioid poorly-responsive cancer pain. part 2: basic mechanisms that could shift dose response for analgesia. *J Pain Symptom Manage* 21:255–264
- King T, Vardanyan A, Majuta L et al (2007) Morphine treatment accelerates sarcoma-induced bone pain, bone loss, and spontaneous fracture in a murine model of bone cancer. *Pain* 132:154–168
- Gardell LR, King T, Ossipov MH et al (2006) Opioid receptor-mediated hyperalgesia and antinociceptive tolerance induced by sustained opiate delivery. *Neurosci Lett* 396:44–49
- King T, Ossipov MH, Vanderah TW et al (2005) Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals* 14:194–205
- Ossipov MH, Lai J, King T et al (2004) Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *J Neurobiol* 61:126–148
- Chu LF, Clark DJ, Angst MS (2006) Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 7:43–48

28. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E (2003) Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage* 26:769–775
29. Celerier E, Gonzalez JR, Maldonado R et al (2006) Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 104:546–555
30. Pud D, Cohen D, Lawental E, Eisenberg E (2006) Opioids and abnormal pain perception: new evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug Alcohol Depend* 82:218–223
31. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE et al (2000) Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 20:7074–7079
32. Mahajan A, Woo SY, Kornguth DG et al (2008) Multimodality treatment of osteosarcoma: radiation in a high-risk cohort. *Pediatr Blood Cancer* 50:976–982
33. Hundsdoerfer P, Albrecht M, Rühl U et al (2009) Long-term outcome after polychemotherapy and intensive local radiation therapy of high-grade osteosarcoma. *Eur J Cancer* 45:2447–2451
34. Gutman M, Inbar M, Lev-Shlush D et al (1997) High dose tumor necrosis factor- α and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in >90% response rate and limb preservation. *Cancer* 79:1129–1137
35. Bickels J, Manusama ER, Gutman M et al (1999) Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor- α and melphalan for unresectable bone sarcomas of the lower extremity. *Eur J Surg Oncol* 25:509–514
36. Thanos L, Mylona S, Galani P et al (2008) Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal Radiol* 37:189–194
37. Callstrom MR, Charboneau JW (2007) Image-guided palliation of painful metastases using percutaneous ablation. *Tech Vasc Interv Radiol* 10:120–131
38. Ward E, Munk PL, Rashid F, Torreggiani WC (2008) Musculoskeletal interventional radiology: radiofrequency ablation. *Radiol Clin North Am* 46:599–610
39. Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K et al (2009) Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas *Cancer* 115:3774–3781
40. Ding JH, Chua TC, Glenn D, Morris DL (2009) Feasibility of ablation as an alternative to surgical metastasectomy in patients with unresectable sarcoma pulmonary metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9:1051–1053
41. Rybak LD (2009) Fire and ice: thermal ablation of musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 47:455–469
42. Börüban S, Sancak T, Yildiz Y, Saglik Y (2007) Embolization of benign and malignant bone and soft tissue tumors of the extremities. *Diagn Interv Radiol* 13:164–171
43. Chuang VP, Benjamin R, Jaffe N et al (1982) Radiographic and angiographic changes in osteosarcoma after intraarterial chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 139:1065–1069
44. Zhang HJ, Yang JJ, Lu JP et al (2009) Use of intra-arterial chemotherapy and embolization before limb salvage surgery for osteosarcoma of the lower extremity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32:672–678
45. Hansen ME, Kadir S (1990) Elective and emergency embolotherapy in children and adolescents. Efficacy and safety. *Radiologe* 30:331–336
46. Krauel L, Albert A, Mora J et al (2009) Use of angioembolization as an effective technique for the management of pediatric solid tumors. *J Pediatr Surg* 44:1848–1855
47. Rossi G, Mavrogenis AF, Rimondi E et al (2011) Selective arterial embolisation for bone tumours: experience of 454 cases. *Radiol Med* 116:793–808
48. Mavrogenis AF, Rossi G, Rimondi E et al (2011) Embolisation for vascular injuries complicating elective orthopaedic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 42:676–683
49. Chuang VP (1984) Angiographic contributions to the management of advanced cancer. *AJR Am J Roentgenol* 142:385–388
50. Cullen JW, Jamroz BA, Stevens SL et al (2005) The value of serial arteriography in osteosarcoma: delivery of chemotherapy, determination of therapy duration, and prediction of necrosis. *Cardiovasc Interv Radiol* 16:1107–1119
51. Chu JP, Chen W, Li JP et al (2007) Clinicopathologic features and results of transcatheter arterial chemoembolization for osteosarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30:201–206
52. Owen RJ (2008) Embolization of musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 46:535–543
53. Gottfried ON, Schloesser PE, Schmidt MH, Stevens EA (2004) Embolization of metastatic spinal tumors. *Neurosurg Clin N Am* 15:391–399
54. Mavrogenis AF, Rossi G, Rimondi E et al (2011) Embolization of bone tumors. *Orthopedics* 34:303–310
55. Breslau J, Eskridge JM (1995) Preoperative embolization of spinal tumors. *J Vasc Interv Radiol* 6:871–875
56. Vlahos L, Benakis V, Dimakakos P et al (1980) A comparative study of the degree of arterial recanalization in kidneys of dogs following transcatheter embolization with eight different materials. *Eur Urol* 6:180–185