

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Terapias embolizantes en el tratamiento de tumores de asiento hepático

Autor:

Imanol Irizar Aguirre

Director:

Dr. Borja Herrero de la Parte

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. El hepatocarcinoma	1
1.2. Estadificación del hepatocarcinoma	1
1.3. Tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma	6
1.4. Intervencionismo en el hepatocarcinoma	7
2. OBJETIVOS	9
2.1. Hipótesis	9
2.2. Objetivos	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS	13
4.1. Indicaciones y contraindicaciones	13
4.2. Aspectos claves en las terapias embolizantes transarteriales.....	14
4.2.1. Antibioticoterapia periprocedural.....	14
4.2.2. Captura de imágenes periprocedural	15
4.2.3. Superselección de los vasos.....	17
4.2.4. Procedimiento.....	19
4.3. Factores pronóstico, respuesta y refractariedad del tratamiento.....	19
4.3.1. Scores pronóstico y beneficio personalizado	19
4.3.2. Evaluación de la respuesta al tratamiento:	20
4.3.3. Refractariedad del tratamiento	22
4.3.4. Complicaciones del tratamiento	23
4.4. Opciones terapéuticas	24
4.4.1. Embolización transarterial (TAE)	24
4.4.2. Infusión arterial de quimioterápicos transcatéter (TACI)	24
4.4.3. Inhibidores de la angiogénesis en combinación con TACE.....	25
4.5. C-TACE vs. DEB-TACE	27

4.5.1.	Fundamento terapéutico de la c-TACE y DEB-TACE	27
4.5.2.	Resultados del tratamiento con c-TACE vs. DEB-TACE.....	28
5.	DISCUSIÓN	31
6.	CONCLUSIONES	32
7.	BIBLIOGRAFIA	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estadificación del carcinoma hepatocelular (HCC) e indicación terapéutica en cada una de los estadios (Adaptado de Bruix et al. 2016).....	2
Figura 2. Diagrama de búsqueda.....	11
Figura 3. Imagen tomada con técnica cone-beam (A y B) TC y reformada en 3D que demuestra el gran detalle al que llega la técnica. Muestra la arteria cística (flecha blanca) que nace en la inmediata bifurcación de la arteria hepática derecha, tal y como muestra su forma en Y invertida.	15
Figura 4. Arteriografía de sustracción digital (ASD) del nacimiento de las arterias hepáticas. La visión anteroposterior standard obstruye la separación arterial del plexo celiaco (A). Angulando el detector 20 grados se pueden apreciar perfectamente las dos arterias hepáticas y que la gastroduodenal nace de la arteria hepática izquierda (B). 16	16
Figura 5. La vista inicial complica la visión de la punta del micro catéter durante la embolización (A). Angulando el detector para cambiar el fondo se hace significativamente más visible (B).....	17
Figura 6. Se ilustra el hepatocarcinoma (T) suplido por las IPA. La IPA derecha nutre tumores del segmento VII hepático, mientras que la IPA izquierda lo hace en los segmentos II y III. Para lograr una embolización segura, habría que canalizar la IPA izquierda hasta la estrella y embolizarla a ese nivel para evitar isquemias en estomago o esófago (20).....	18
Figura 7. Diferentes métodos de evaluación por imagen de la respuesta tumoral al tratamiento.	22

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) para el estadiaje del carcinoma hepatocelular (HCC). Adaptando de Llovet et al. 1999.	4
Tabla 2. Child-Turcote-Pugh score (CTP score), utilizado para pronosticar la supervivencia en cirrosis hepática y porcentaje de supervivencia a 1 y 2 años según el CTP score.	5
Tabla 3. Nivel de funcionalidad o <i>performance status</i> (PST) según la escala ECOG (Adaptado de Oken et al).	5
Tabla 4. Cuadro resumen de las indicaciones terapéuticas de la quimioembolización transarterial (TACE).	13
Tabla 5. Contraindicaciones a la terapia de quimioembolización transarterial (TACE).	14
Tabla 6. Cuadro resumen de los diferentes score pronóstico para pacientes sometidos a quimioterapia transarterial (TACE) (Tomado de Pinato et al)(23)	20
Tabla 7. Criterios de refractariedad ante el tratamiento con quimioembolización transarterial (TACE) establecidos por la Sociedad Japonesa de Hepatología.	23
Tabla 8. Tabla resumen comparativa de estudios entre quimioembolización transarterial convencional (c-TACE) vs. quimioembolización transarterial con microesferas cargadas con fármacos (DEB-TACE). Facciorusso et al (42).	30

RESUMEN

Introducción. A principios de la década de los 200, algunos estudios indicaron la posible superioridad de la quimioembolización transarterial (TACE) frente al tratamiento sintomático en los estadios intermedios del hepatocarcinoma (HCC), lo que dio origen al desarrollo de nuevas modalidades y mejoras técnicas sobre la TACE convencional que dura hasta nuestros días. Ante los avances tecnológicos y las nuevas técnicas desarrolladas, el objetivo de este trabajo fue revisar la literatura sobre el tema, detallando las diferencias de cada modalidad de TACE, evaluar sus riesgos y beneficios y analizar las mejoras que suponen con respecto a la TACE clásica.

Material y Métodos. Con este fin se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed de los artículos de revisión publicados que incluyeran los *MeshTerms* “liver neoplasm”, “arteries” y “therapeutic embolization”, desde el año 2017.

Resultados. En primer lugar, cabe resaltar la especial importancia del abordaje periprocedimental. A la hora de optimizar la efectividad de la terapia son cruciales tres elementos: mejor selección de los pacientes subsidiarios a TACE, de un grupo tan heterogéneo como lo es el HCC en estadio intermedio; superselección de los vasos a embolizar, mediante una correcta toma de imágenes; y estandarización de un método de evaluación de la respuesta terapéutica.

En segundo lugar, y, enfocado en los resultados terapéuticos, si bien es cierto que la quimioembolización se ha demostrado superior frente a la embolización sola (TAE) y a la infusión local de quimioterápicos (TACI), no parece haber diferencias estadísticamente significativas entre las diversas modalidades de quimioembolización. En este aspecto la quimioembolización con microesferas cargadas de doxorubicina (DEB-TACE) se muestra más segura y ligeramente superior a la quimioembolización con lipiodol (TACE-convencional), pero sin alcanzar la significación estadística.

Conclusiones. Pese a que la resección hepática continúa siendo el *gold standard* en el abordaje terapéutico del HCC, las terapias quimioembolizantes son una alternativa viable, alcanzado buenos resultados en pacientes no subsidiarios a resección. Es necesario una estandarización de los protocolos de TACE para optimizar sus resultados. Pese a no obtener resultados diferentes, la DEB-TACE, reduce significativamente los efectos secundarios nocivos de las terapias sistémicas.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL HEPATOCARCINOMA

El hígado es la víscera de mayor tamaño del organismo y está situada entre el quinto espacio intercostal y el reborde costal derecho. Su unidad estructural y funcional básica es el acino hepático, cuyo centro es un espacio porta y la periferia son dos venas centrolobulillares. Esta histología especial es la que le confiere la capacidad de desarrollar una serie de funciones biológicas indispensables para la supervivencia: la regulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas; el almacenamiento de glucógeno, hierro y vitaminas; la degradación y excreción de distintas hormonas, fármacos y toxinas; y la secreción de bilis necesaria tanto para emulsionar grasas como para excretar metabolitos de la degradación previamente mencionada.

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HCC) constituye una proporción significativa de la carga global de morbilidad y mortalidad asociada al cáncer, particularmente en países desarrollados donde estas neoplasias ocupan el segundo lugar en términos de incidencia y mortalidad, en comparación con el quinto en países menos desarrollados.

En cuanto a su epidemiología, el HCC es el tumor maligno primario más común del hígado y la primera causa de muerte en pacientes con hepatopatía crónica en fase de cirrosis. En nuestro medio tiene una incidencia intermedia, con 6 a 8 casos por 100.000 habitantes y año. Según datos de la IARC (International Agency for Research on Cancer), el HCC es el quinto cáncer más común en los hombres (523.000 casos, 7,9% del total) y el séptimo en mujeres (226.000 casos, el 6,5% del total), siendo, además, la tercera causa de muerte por cáncer (1).

1.2. ESTADIFICACIÓN DEL HEPATOCARCINOMA

La incapacitante sintomatología general que produce el hepatocarcinoma, en parte por la cirrosis sobre la que asienta, hace que la estadificación solamente por indicios anatomopatológicos como la extensión o afectación ganglionar se quede corta a la hora de predecir el pronóstico del enfermo. Es por ello que en el año 1999 Llovet

et al. propusieron una nueva estadificación para el HCC, la clasificación del Hospital Clínic de Barcelona para el HCC (BCLC, *Barcelona Clínic Liver Cancer*) (Tabla 1), validada también en Estados Unidos e Italia para correlacionar el estadio del HCC y la expectativa de vida (Tabla 2) y las actitudes terapéuticas óptimas a manejar en cada caso.

El sistema de clasificación BCLC (Figura 1) incluye aspectos como el tamaño y la nodularidad del tumor, el nivel de funcionalidad, estado general o *performance status* (PST) del paciente oncológico según el *Easter Cooperative Oncology Group* (ECOG) y la funcionalidad hepática (Tabla 3) (2,3).

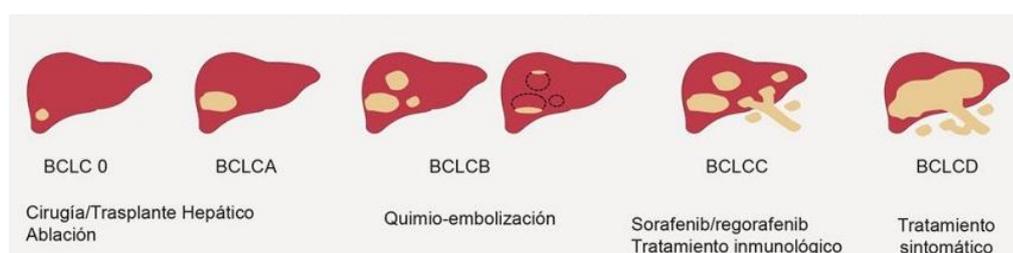


Figura 1. Estadificación del carcinoma hepatocelular (HCC) e indicación terapéutica en cada una de los estadios (Adaptado de Bruix et al. 2016).

De esta forma, en el HCC se acepta la siguiente estadificación:

- Estadio 0 o carcinoma in situ: sería un único nódulo menor o igual a dos centímetros en un paciente con un performance status de 0 y buena función hepática (Child-Pugh A).
- Estadio inicial (BCLC-A): estaría compuesto por un nódulo único o un máximo de tres nódulos inferiores a tres centímetros en un paciente con un buen performance status y buena o moderada función hepática (Child-Pugh A-B)
- Estadio intermedio (BCLC-B): entrarían en este estadio los tumores multinodulares o de mayor extensión que los del estadio A, en pacientes con una buena situación funcional y buena función hepática. Estos pacientes podrían ser operables por su situación funcional, pero no tienen indicación quirúrgica por la extensión del tumor.
- Estadio avanzado (BCLC-C): está compuesto por los pacientes que debutan

con invasión portal, afección extrahepática del hepatocarcinoma o alteración del estado funcional (performance status 1-2), pese a tener buena función hepática (Child-Pugh A-B)

- Estadio terminal (BCLC-D): está compuesto por los pacientes que debutan con un mal performance status (3-4) o pacientes con una mala función hepática (Child-Pugh C). El tratamiento en este estadio es puramente sintomático, sin embargo, y como excepción, pese a una mala función hepática, si el paciente cumpliera criterios de trasplante, y el hepatocarcinoma cumpliera los criterios de Milán, podría trasplantarse e intentar un tratamiento curativo.

Tabla 1. Clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) para el estadiaje del carcinoma hepatocelular (HCC). Adaptando de Llovet et al. 1999.

Parámetro	PST†	Estado tumoral		Estado funcional del hígado
		Clasificación tumoral	Estadiaje Okuda	
Estadio A: HCC temprano				
A1	0	Implante único	I	Sin hipertensión portal y bilirrubina normal
A2	0	Implante único	I	Hipertensión portal y bilirrubina normal
A3	0	Implante único	I	Hipertensión portal y bilirrubina anormal
A4	0	3 implantes; <3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio B: HCC intermedio	0	Multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio C: HCC avanzado*	1-2	Invasión vascular o diseminación extrahepática	I-II	Child-Pugh A-B
Estadio D: HCC terminal‡	3-4	Cualquiera	III‡	Child-Pugh C

† Performance Status Test.

* al menos un criterio: PST 1-2, o Invasión vascular o diseminación extrahepática.

‡ al menos un criterio: PST 3-4, o estadio Okuda III o /Child-Pugh C.

Tabla 2. Child-Turcote-Pugh score (CTP score), utilizado para pronosticar la supervivencia en cirrosis hepática y porcentaje de supervivencia a 1 y 2 años según el CTP score.

Parámetro	Puntuación		
	1	2	3
Bilirrubina sérica	2,0	2-3	>3
Albúmina sérica	>3,515	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina (prolongación (s))	1-4	5-6	>6
Encefalopatía hepática	No	Mínimo	Avanzada
Ascitis	No	Ligera	Moderada
Clase	Año 1	Año 2	
A (5-6 puntos BCLC)	100%	85%	
B (7-9 puntos BCLC)	80%	60%	
C (10-15 puntos BCLC)	45%	35%	

Tabla 3. Nivel de funcionalidad o *performance status (PST)* según la escala ECOG (Adaptado de Oken et al).

Escala ECOG	Nivel de Funcionalidad
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Fallecido

1.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL HEPATOCARCINOMA

El único tratamiento potencialmente curativo del hepatocarcinoma es la cirugía (resección quirúrgica parcial o trasplante hepático) pero sólo un 10-20% de los pacientes con hepatocarcinoma podrá beneficiarse de este tratamiento en el momento del diagnóstico por presentarse de forma multinodular, con un mal estatus o función hepática insuficiente. Ante esta situación, se han ido desarrollando otras opciones terapéuticas para HCC no quirúrgicas: terapias ablativas locales (radiofrecuencia, inyección percutánea de etanol, etc.), quimioembolización transarterial, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia (4).

Los mejores candidatos para resección quirúrgica son aquellos con buena función hepática (Child-Pugh A), sin hipertensión portal (gradiente de presión hepática < 10 mm Hg) y con tumores únicos bien delimitados, periféricos y de diámetro < 5 cm. Es más, en aquellos pacientes con nódulos menores a 2cm, que no sean subcapsulares o perivasculares se ha aceptado la utilización de terapias loco-regionales, siendo de elección la ablación por radiofrecuencia (RFA). Pacientes cirróticos con estadios Child-Pugh más avanzados (B o C) o con hipertensión portal no son candidatos a la cirugía por tener una elevada mortalidad perioperatoria (5)

El trasplante hepático (TH) es la opción terapéutica de elección sobre la resección quirúrgica en pacientes cirróticos, ya que puede eliminar todos los focos tumorales intrahepáticos y también la cirrosis de base, un proceso de fibrosis y proliferación nodular que es nada más y nada menos que el proceso oncogénico por excelencia del hepatocarcinoma. El TH en pacientes bien seleccionados con carga tumoral limitada ofrece una supervivencia (SV) similar a la obtenida para otras indicaciones, con una baja tasa de recurrencia. Los mejores resultados en el TH se obtienen aplicando los llamados criterios de Milán (tumor único ≤ 5 cm o hasta un máximo de tres nódulos ≤ 3 cm, sin invasión macrovascular o diseminación extrahepática). En los pacientes que cumplen estos criterios, la SV a los 5 años es superior al 70%, con una tasa de recurrencia inferior al 15% (6,7).

La escasez de donantes induce un tiempo de espera durante el cual el HCC puede progresar y llevar a exclusión del procedimiento. Por ello cuando tenemos un sujeto en lista de espera de trasplante, debemos mantener una vigilancia periódica (cada 3

meses) para reconocer precozmente la aparición de un tumor en caso de que no lo hubiera, o, en caso de haberlo, comprobar que no progrese (4).

1.4. INTERVENCIONISMO EN EL HEPATOCARCINOMA

Con frecuencia, un tratamiento quirúrgico no puede ser aplicable porque el HCC aparece en pacientes de edad avanzada y su diagnóstico se realiza cuando su tamaño es demasiado grande, es multifocal o hay extensión tumoral extrahepática.

Existen en el hígado una serie de características anatomopatológicas que hacen a esta víscera especial con respecto a otras y son el sustento del desarrollo de la radiología intervencionista en este campo. El 70-75% del aporte sanguíneo necesario (oxígeno, biomoléculas etc.) para el parénquima hepático sano proviene de la vena porta y el 25-30% de la arteria hepática, mientras que las neoplasias se nutren casi exclusivamente (95%) gracias al flujo arterial hepático.

Gracias a estas características histológicas, y, sobre todo, a los avances de la radiología intervencionista, se comenzó infundiendo quimioterápico en las ramas de la arteria hepática. Posteriormente se abogó por utilizar partículas de PVA, partículas de gelfoam o partículas acrílicas impregnadas de gelatina para ocluir de forma selectiva las ramas nutricias de la neoplasia. De esta forma se generaba un infarto isquémico a la lesión diana además de reducir notablemente la vascularización del área, produciendo una atrofia como paso previo a la cirugía.

Asimismo, la asociación de infusión intraarterial de quimioterápicos con la posterior embolización del lecho vascular (conocido como quimioembolización transarterial convencional o c-TACE) conseguiría un doble efecto, por un lado, el efecto citotóxico tras administrar una elevada cantidad de quimioterápicos de manera local a través de un catéter colocado en la arteria hepática (que irriga de forma casi selectiva al tumor hepático) y, por otro, el efecto isquémico ocasionado por la embolización de la arteria. Así pues, tras varios ensayos clínicos aleatorizados, se estableció que la quimioembolización es el tratamiento de elección en aquellos pacientes en estado intermedio según la clasificación BCLC (Child-Pugh B y tumores ampliamente multinodulares) con un nivel de evidencia 1A, por mejorar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en estos pacientes (8,9).

Esto lleva a otra posibilidad que se baraja en la literatura, y en la clínica diaria. La utilización de procedimientos embolizantes intraarteriales previos al TH para evitar la progresión de la neoplasia durante la espera o reducir el estadio tumoral (*downstanding*); con esto, los sujetos pueden cumplir con los criterios enunciados en Milán o los ampliados para indicar TH por HCC (10).

2. OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Dados los grandes avances en el campo de la radiología intervencionista y la diversidad de terapias y de tratamientos quimioembolizantes aparentemente eficaces que se están experimentando frente a otras patologías, tanto tumorales como no tumorales, parece lógico que el HCC también pueda ser subsidiario de beneficiarse de este extremo.

2.2. OBJETIVOS

Partiendo de la premisa anteriormente dada, se plantea este trabajo de revisión bibliográfica con los siguientes objetivos:

- Detallar las características técnicas de las diferentes terapias de embolización, quimioembolización e instilación de quimioterápicos de forma selectiva del lecho vascular tumoral, exponiendo las ventajas y contraindicaciones de cada uno de ellos.
- Evaluar los riesgos y beneficios de cada una de las terapias, y realizar una comparación entre ellas sobre su eficacia en el tratamiento del HCC en estadio BCLC-B.
- Evidenciar los posibles tratamientos, que combinados con la TACE hayan reportado mejoras en el pronóstico, tanto de los pacientes en estadio BCLC-B como en aquellos en estadio BCLC-C.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El enfoque y abordaje de este trabajo se realizó en tres fases o etapas. En primer lugar, y partiendo de 12 artículos aportados por el tutor/director de este trabajo, se hizo una aproximación y contextualización de las terapias embolizantes. De este material, que en principio sirvió para el apartado introductorio, también fueron posteriormente extraídas ideas para los resultados de este trabajo.

Una vez realizada la lectura de estos artículos, y con la suficiente base para enfocar de forma crítica los objetivos de este trabajo, se abordó la segunda fase: la búsqueda bibliográfica en bases de datos. Para la búsqueda se utilizó el motor de búsqueda PubMed, accediendo bajo la licencia institucional de la UPV/EHU. En esta base de datos, mediante la opción de búsqueda avanzada se combinaron los siguientes “MESH-terms”:

- liver neoplasms
- arteries
- arterial
- therapeutic embolization
- therapeutic
- embolization

Sin otros filtros, la búsqueda arrojó un total de 4863 artículos. Fue por esto por lo que se decidió restringir la búsqueda mediante los filtros “*review*”, el cual redujo el número de resultados a 575 y “*from 2017/01/01 to 2020*” el cual los minimizó a un total de 49.

Tras leer algunos resúmenes o *abstracts* de los trabajos obtenidos, y observar que muchos de estos hacían referencia a publicaciones tipo “case report”, se aplicó un filtro (“NOT case report”) a la búsqueda. Finalmente, se restringe aún más la búsqueda al discriminar también los artículos que contienen el MESH-term “radiotherapy” por desviarse del objetivo de este trabajo.

El “user query” resultante fue el siguiente:

((("liver neoplasms"[MeSH Terms] AND (("arteries"[MeSH Terms] OR "arteries"[All Fields] OR "arterial"[All Fields])) AND ("embolization, therapeutic"[MeSH Terms] OR ("embolization"[All Fields] AND "therapeutic"[All Fields]) OR "therapeutic embolization"[All Fields] OR "embolization"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))) NOT ("case reports"[Publication Type] OR "case report"[All Fields])) NOT ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms])

El resultado de esta nueva búsqueda, una vez aplicados todos los criterios de selección y exclusión, fue de 30 artículos. De los mismos, tras leer los *abstracts* fueron descartados 9 artículos por referirse a otros tumores de asiento hepático como los carcinomas hepatobiliares, el cáncer colorrectal metastásico o el cáncer medular de tiroides. Los 21 restantes fueron leídos en profundidad y otros 6 fueron descartados por desviarse de la temática de nuestra investigación, quedando un total de 15 artículos con los que se comenzó a trabajar.

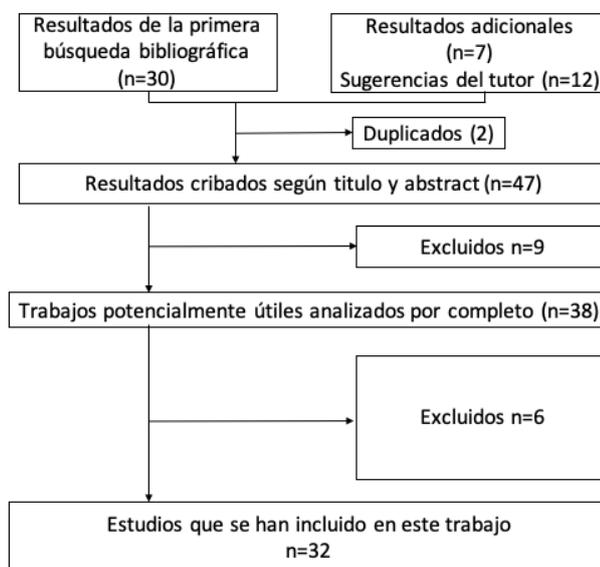


Figura 2. Diagrama de búsqueda.

Por otro lado, dos de los artículos resultantes de la búsqueda bibliográfica coincidían con los artículos sugeridos por el tutor. Además, dado que la primera búsqueda bibliográfica incluía filtros como “*review*”, solo se obtuvieron trabajos de revisión literaria, por lo que a la hora de analizar las diferencias entre terapias embolizantes

solo se podía beber de la información de otras revisiones, pareciéndonos esto limitante para el trabajo.

Por ello finalmente, se analizó cuáles eran los estudios epidemiológicos más citados, por las diversas *review* y se accedió a ellos para examinarlos e incorporarlos a este trabajo. Tras descartar alguno que se repetía con las sugerencias del tutor, se incorporaron 7 artículos entre ensayos epidemiológicos y metaanálisis. De esta forma se comenzó, finalmente, a revisar los 32 artículos en los que se basa este trabajo.

4. RESULTADOS

Las terapias selectivas para combatir el hepatocarcinoma se remontan a los años 50, cuando se comenzó a utilizar material embolizante, esponjas de gelatina para cortar el flujo sanguíneo del tumor. Fue en la década de 1980 cuando empezaron a inyectar quimioterápicos de forma selectiva en las arterias nutricias de los focos tumorales para, acto seguido, embolizarlas de forma tradicional. Esta técnica demostró reducir el “washout” del fármaco, manteniendo el tejido neoplásico en contacto con el quimioterápico durante semanas, cuando de forma natural se lavaría en siete días. (11)

Los avances en el campo de la bioquímica molecular permitieron que en 2006 se desarrollasen las partículas liberadoras de fármaco o *drug eluting beads* (DEBs), microesferas que permiten cargar grandes concentraciones de quimioterápico en su interior y liberarlo de forma sostenida en el tiempo en la zona objetivo.

4.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las terapias de quimioembolización, al igual que el resto de terapias intervencionistas endovasculares, han supuesto un gran paso a delante en las especialidades quirúrgicas. Así pues, la TACE ha cobrado gran importancia en aquellos pacientes en estadios intermedios de la enfermedad no subsidiarios de recibir un tratamiento quirúrgico, en los que ha demostrado aumentar la supervivencia (Tabla 4) (12).

Tabla 4. Cuadro resumen de las indicaciones terapéuticas de la quimioembolización transarterial (TACE).

Indicaciones TACE
Pacientes asintomáticos con tumor en estadio intermedio, BCLC-B (tumor multinodular sin invasión vascular ni extensión extrahepática)
Pacientes con enfermedad que cumple criterios de tratamiento curativo, pero no candidatos a cirugía
Recurrencia de la enfermedad tras tratamiento curativo
Intento de <i>downstaging</i> en pacientes que tras el tratamiento puedan cumplir criterios de trasplante.
Periodo de espera hasta que un paciente con indicación de trasplante recibe el injerto
Pacientes con indicación de C-TACE con insuficiencia cardiaca o mal estadio funcional susceptibles a toxicidad severa post-embolización son indicación de realizar DEB-TACE

Sin embargo, a pesar de las bondades de esta técnica, al igual que cualquier otro procedimiento terapéutico, no está exenta de riesgos, quedando contraindicada para aquellos pacientes con determinadas comorbilidades o bien por el estadio de la enfermedad tumoral (Tabla 5) (13).

Tabla 5. Contraindicaciones a la terapia de quimioembolización transarterial (TACE).

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Función hepática basal descompensada	Tamaño tumoral mayor de 10 cm
Tumor extensivo, que afecte a dos lóbulos	Fallos orgánicos asociados (NYHA III†)
Contraindicaciones técnicas (shunt hepatopulmonar >30Gy)	Varices esofágicas con alto riesgo de sangrado
Contraindicaciones asociadas al quimioterápico	Oclusión biliar no corregible
Insuficiencia Renal (cr>2mg/dl)	Contraindicaciones referentes al contraste yodado.
Trombosis extensas de las ramas portales.	

† *New York Heart Association* clase III (marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso)

4.2. ASPECTOS CLAVES EN LAS TERAPIAS EMBOLIZANTES TRANSARTERIALES

4.2.1. Antibioticoterapia periprocedural

Un aspecto controvertido en la TACE es la administración o no de antibioticoterapia sistémica peri-procedimental. Si bien es cierto que el meta-análisis de Wang J. y colaboradores señaló que no era necesario el uso rutinario de antibióticos periprocedurales (14), el uso profiláctico de los mismos en pacientes con factores de riesgo puede ser lógico para prevenir la formación de abscesos hepáticos. Estos factores de riesgo incluyen factores tan diversos como la edad avanzada, nódulos de gran tamaño, anastomosis bilio-entérica, implante de *stent* biliar, función hepática comprometida, hipoalbuminemia, émbolos tumorales portales y diabetes mellitus. (12)

4.2.2. Captura de imágenes periprocedural

Un aspecto clave para el resultado óptimo de los tratamientos embolizantes es la correcta determinación del volumen y disposición espacial de los lechos tumorales. Los niveles de precisión necesarios para aplicar estas técnicas con éxito son de una elevada exigencia logística y técnica y, por tanto, deben ser planeadas con sumo detalle. De este modo la visualización del suministro vascular en detalle es muy importante, no solo para detectar las posibles afluencias parasitarias del tumor, sino también para evitar dañar estructuras no objetivo.(15)

La tomografía computada de haz cónico o cone beam (*Cone Beam Computed Tomography*, CBCT) es la preferida en la planificación del intervencionismo hepático dado que permite una cateterización más selectiva (Figura 3). Esta técnica, basada en la toma de imágenes rotacionales con un brazo en C que dispara rayos X, permite la captura de imágenes intraprocedimentales, tridimensionales, multiplanares y cross-sectional. Además, superpone las imágenes angiografías y fluoroscópicas para crear un mapping 3D virtual. El hándicap de esta técnica es que precisa de un entrenamiento del paciente, para que controle la toma de aire y mantenga la apnea, a fin de reducir los artefactos y optimizar la resolución (16).

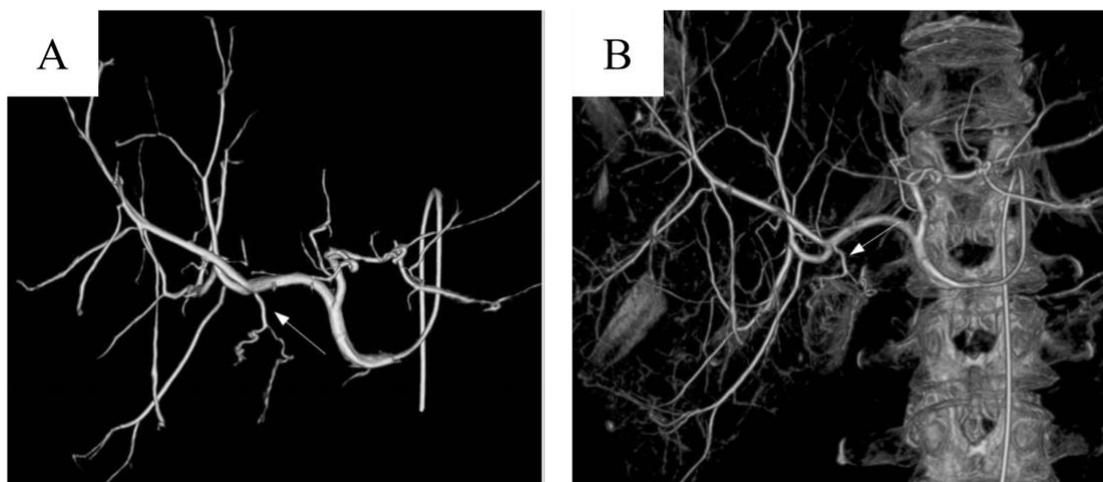


Figura 3. Imagen tomada con técnica cone-beam (A y B) TC y reformada en 3D que demuestra el gran detalle al que llega la técnica. Muestra la arteria cística (flecha blanca) que nace en la inmediata bifurcación de la arteria hepática derecha, tal y como muestra su forma en Y invertida.

Durante la técnica, se pueden tomar imágenes en diferentes momentos desde que se inyecta el contraste y hasta que este es lavado. La fase arterial precoz (15-20 s tras el inicio del contraste o inmediatamente tras alcanzar valores de atenuación hepática de 100 unidades Hounsfield (HU)) es la recomendada para localizar las arterias objetivo. Es en la fase arterial tardía (35-45s tras el inicio del contraste o 25 s después de alcanzar 100 HU en la aorta) cuando tanto las venas como las lesiones hipervasculares hepáticas comienzan a captar. Si bien es cierto que se recomienda la captura seriada de imágenes en la fase arterial precoz, por presentar un mayor contraste señal-ruido. Hoven et al. demostraron que adquirir las imágenes en la fase arterial tardía no mejora significativamente la capacidad de detectar ramas vasculares intra y/o extrahepáticas.

Sin embargo, a la hora de superseleccionar los vasos, la técnica *gold standard* no es otra que la angiografía de sustracción digital (ASD) (Figura 4). Es la técnica mediante la que se desarrolla el intervencionismo y la que proporciona imágenes a tiempo real. Esta técnica consiste inyectar contraste intravascular y capturar imágenes no selectivas de la aorta abdominal e imágenes selectivas del plexo celiaco y de la arteria mesentérica superior. Además, también se deben tomar imágenes súper-selectivas de todas las arterias que irrigan el territorio hepático.

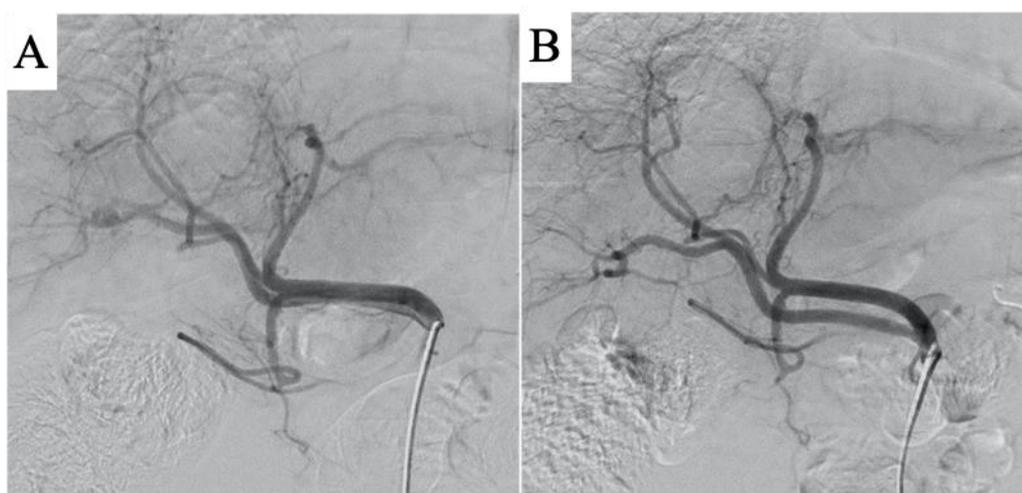


Figura 4. Arteriografía de sustracción digital (ASD) del nacimiento de las arterias hepáticas. La visión anteroposterior standard obstruye la separación arterial del plexo celiaco (A). Angulando el detector 20 grados se pueden apreciar perfectamente las dos arterias hepáticas y que la gastroduodenal nace de la arteria hepática izquierda (B).

Para una visión del campo y embolización óptimas deben tenerse en cuenta técnicas básicas como la toma de imágenes desde diferentes proyecciones (Figura 4) y el uso de imágenes ampliadas o aumentadas (Figura 5). Esto, que parece obvio permite descubrir vasos candidatos a ser embolizados y descartar aquellos cuyo calibre es demasiado pequeño; reduciendo el tiempo de intervención y el riesgo de embolización no selectiva (17).

Una forma de incrementar u optimizar la calidad a la hora de la visualización, es la inyección del contraste endovenoso seguido de un *flush* o bolo de suero salino (15). Además existen investigaciones prometedoras que pretenden desarrollar una nueva generación de *drug eluting microspheres* que incluyan agentes con contraste, para ser visibles a lo largo del procedimiento y así ir ajustando el nivel de embolización necesario y ganar en precisión (18)

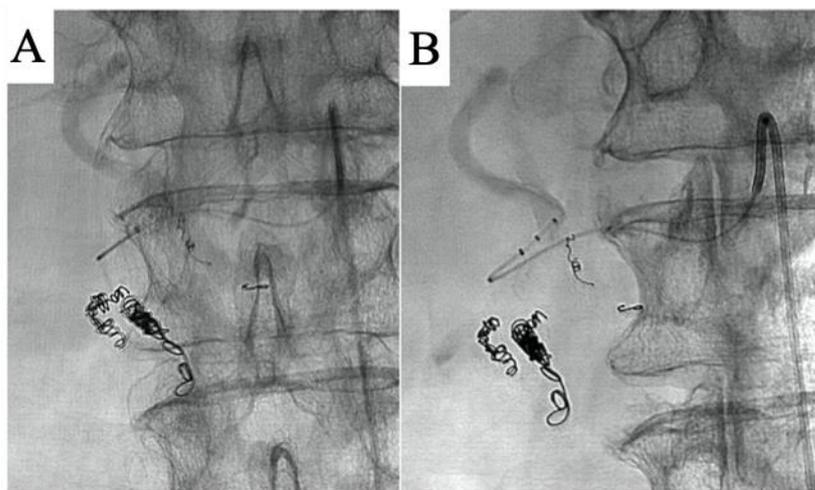


Figura 5. La vista inicial complica la visión de la punta del micro catéter durante la embolización (A). Angulando el detector para cambiar el fondo se hace significativamente más visible (B).

4.2.3. Superselección de los vasos

La superselección arterial previa a nivel segmentario, subsegmentario y al nivel directo de todas las arterias nutricias de los implantes tumorales se considera un factor pronostico positivo para el tiempo libre de enfermedad en pacientes sometidos a c-TACE. (19)

Por ello, los radiólogos que practiquen la TACE deberían estar familiarizados con las

posibles arterias colaterales extrahepáticas y el riesgo de cada tumor, en función de sus características, de desarrollar las mismas.

Los factores que más influyen en el desarrollo de arterias colaterales extrahepáticas que nutran el HCC son: un tamaño mayor de 5 cm, localización en el área desnuda del hígado, haber practicado una TACE previa, haberse realizado una cirugía hepática previa, tumor de características exocíticas y la infiltración extrahepática del tumor.

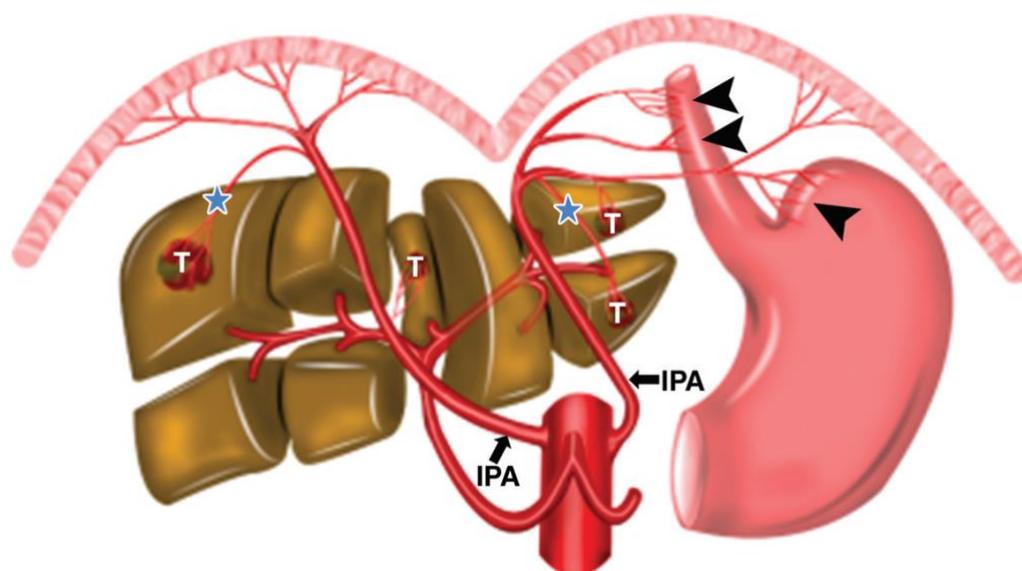


Figura 6. Se ilustra el hepatocarcinoma (T) suplido por las IPA. La IPA derecha nutre tumores del segmento VII hepático, mientras que la IPA izquierda lo hace en los segmentos II y III. Para lograr una embolización segura, habría que canalizar la IPA izquierda hasta la estrella y embolizarla a ese nivel para evitar isquemias en estomago o esófago (20).

Las arterias colaterales más frecuentemente implicadas en la producción de arterias colaterales para el HCC son las arterias frénicas inferiores (IPA) superior e inferior (Figura 6). La AFI derecha contribuye a la irrigación del HCC en el 70-83% de los casos con irrigación parasítica. Esta arteria nace de la aorta y discurre por el área desnuda del hígado, facilitando las anastomosis con neoplasias cercanas al hemidiafragma derecho o localizadas en el segmento VII hepático. La dificultad de embolizarla se limita a tener un alto nivel de sospecha de su existencia, puesto que es generalmente un procedimiento seguro y asociado a buenos resultados técnicos (84 - 96% de éxito de embolización). Por otro lado, la IPA izquierda solo contribuye al riego parasítico en un 12% de los casos, asociado a tumores localizados en el lóbulo

izquierdo, en los segmentos II y III. Dado que la IPA izquierda en su trayectoria hacia el hemidiafragma izquierdo irriga estómago, esófago y bazo; su embolización se asocia a mayor riesgo periprocedimental por riesgo de embolización de estas estructuras. Sin embargo la técnica ha demostrado alta tasa de éxito 74 - 93%, por lo que sigue siendo recomendada (20).

4.2.4. Procedimiento

Generalmente, un solo ciclo de TACE es insuficiente para conseguir un resultado efectivo en el HCC. Se bien es cierto que repetir la TACE ha demostrado reiteradamente prolongar la supervivencia de los pacientes, las guías aun no especifican los criterios de cómo y cuándo repetirlo. A día de hoy, la práctica clínica se basa en administrar la TACE "a demanda" (en función de la respuesta del tumor al ciclo previo) en ciclos de 3 o 4 sesiones al año, considerándose como fracaso terapéutico a la ausencia de respuesta de al menos dos ciclos (21).

Pese a la ausencia de datos consistentes y la heterogeneidad a la hora de aplicar la TACE en los distintos trabajos, una revisión sistemática de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados reportó que el número medio de sesiones de TACE es de $2,5 \pm 1,5$ por paciente. (22)

4.3. FACTORES PRONÓSTICO, RESPUESTA Y REFRACTARIEDAD DEL TRATAMIENTO.

4.3.1. Scores pronóstico y beneficio personalizado

Un factor pronostico aporta información acerca de la evolución clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Tomando como factor pronostico el estadio clínico del HCC, se ha descrito una supervivencia media de 40 meses en aquellas cohortes de pacientes con estadio intermedio (BCLC-B), de 6 a 14 meses en aquellos en estadio avanzado (BCLC-C) y de apenas 6 meses en aquellas cohortes con un gran deterioro funcional (ECOG>3) y/o metástasis (BCLC-D) (23).

Tabla 6. Cuadro resumen de los diferentes score pronóstico para pacientes sometidos a quimioterapia transarterial (TACE) (Tomado de Pinato et al)(23)

Score	Constituents	Prognostic Strata	OS (months) Training Set/Validation Set	References
HAP Score	Albumin <35 g/L	HAP A	27.6/25.5	15
	AFP >400 ng/dL	HAP B	18.5/18.1	
	Tumour diameter >7 cm	HAP C	9.0/8.9	
	Bilirubin >17 mmol/L	HAP D	3.6/5.9	
ART Score	Child Pugh increase following TACE (+1, +2 points)	High risk (>2.5)	6.6/8.1	46
	AST >25% from baseline	Low risk (<2.5)	23.7/27.6	47
	Lack of radiological response			
STATE Score	Albumin (in g/L)	High risk (\leq 18)	5.3/6.1	40
	1. 12 if CRP >1 mg/dL 2. 12 if outside up to seven criteria	Low risk (>18)	19.5/20.5	
ABCR Score	AFP >200 ng/mL	Low risk (\leq 0)	26/37.8	54
	BCLC stage (B, C)	Intermediate risk (1-3)	12/17.1	
	Child Pugh increase following TACE (\geq 2 points)	High risk (\geq 4)	7/7.5	
	Presence of radiological response			
IBI Score	Albumin <35 g/L	IBI 0	33/49.6	67
	CRP >10 mg/L	IBI 1	18.2/35.0	
		IBI 2	8.6/20.0	

HAP score (hepatoma arterial-embolisation prognostic); ART score (assessment for re-treatment with TACE); STATE score (selection for transarterial chemoembolization treatment); ABCR score (standing for alpha-fetoprotein, BCLC, Child-Pugh and Response); IBI score (inflammation based index).

Sin embargo, incluso dentro de aquellos pacientes con un mismo estadio, la terapia con TACE puede ser un éxito rotundo o producir una mortalidad del 8% y morbilidad del 11% en los primeros 30 días tras el tratamiento. De este modo, se han publicado varios scores pronóstico tratando de predecir el posible riesgo/beneficio que asumiría cada paciente según diferentes variables en cada una de ellas. Pinato y colaboradores resumen y analizan cada uno de los scores (Tabla 6) y tratan de evaluar su utilidad en vano, puesto que no obtienen resultados estadísticamente significativos. No obstante, animan a seguir una investigación en esta línea para personalizar la terapia y optimizar la selección de pacientes sometidos a quimioembolización, en aras de minimizar los efectos adversos y potenciar los beneficiosos.

4.3.2. Evaluación de la respuesta al tratamiento:

Evaluar la respuesta al tratamiento es imprescindible en la medicina en general y en la oncología en particular. Permite reducir terapias innecesarias en aquellos grupos de pacientes no respondedores y planificar el pronóstico de aquellos que responden.

Lo cierto es que los indicadores actuales que determinan la eficacia terapéutica, como son el tiempo de progresión de la enfermedad o el tiempo libre de enfermedad, suelen basarse generalmente en el diagnóstico por imagen, o respuesta radiológica. Esta respuesta se establece a partir del control por imagen realizado entre dos y tres semanas antes del comienzo de la terapia, realizándose un seguimiento posterior al tratamiento cada cuatro o seis semanas tras la misma (24).

Generalmente, en tumores sólidos como el HCC, se utilizan los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos o *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST, por sus siglas en inglés). Estos son criterios radiológicos, fácilmente objetivables y globalmente aceptados. Sin embargo, dado que la terapia embolizante genera una muerte y necrosis tisular sin un descenso inmediato en el volumen tumoral, estos criterios resultan limitados para evaluar la respuesta inmediata frente a dicha terapia (16).

Como respuesta a esta limitación, en 2001, se establecieron unos criterios biológicamente más adecuados formulados por la asociación europea para el estudio del hígado o *European Association for the Study of the Liver* (EASL) (25). En estos se incluyeron factores como el realce tumoral a modo de biomarcador de imagen independiente, demostrando cambios relativos del tejido tratado en imágenes bidimensionales. Más recientemente, en el año 2010, se propusieron los criterios modificados de RECIST (mRECIST) añadiendo alguna mejora a los anteriores (26). Y, si bien es cierto que ambos han demostrado su superioridad comparándolos con los primeros criterios RECIST en términos de predictibilidad de respuesta al tratamiento, solo son fiables dos meses tras el tratamiento. Esto limita mucho la predicción de la respuesta y, por tanto, la supervivencia del paciente, retrasando las decisiones terapéuticas y por ende la actuación clínica. Además ambos son criterios basados en imágenes bidimensionales, cada vez más obsoletos por el gran desarrollo en las técnicas de imagen (como el CBCT), que permite reconstrucciones 3D del tumor (16).

En 2016, Tacher et al. publicaron un estudio donde se comparaban los criterios de evaluación de respuesta previamente citados (RECIST, mRECIST y EASL) con uno nuevo, el *volumetric* RECIST (vRECIST) (Figura 7), que introducía métodos tridimensionales de evaluación en sus criterios. Concluyeron en que no existían

diferencias significativas entre los tres primeros a la hora de predecir supervivencia entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento, no así en la cohorte que se aplicó los criterios vRECIST, donde sí se demostraron diferencias entre respondedores y no respondedores. A día de hoy, es considerado como el criterio más fiable para predecir la supervivencia inicial en pacientes que han recibido TACE. Además, se considera que la inclusión de estos métodos de imagen tridimensionales en los protocolos facilita la comprensión biológica tanto del tumor como de la terapia y reduce los errores humanos derivados de la variabilidad inter-observador. (24)

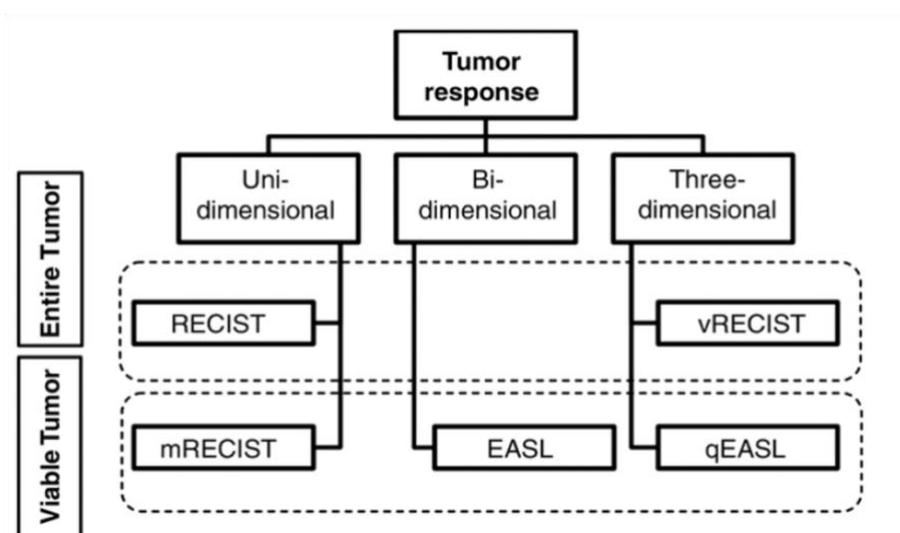


Figura 7. Diferentes métodos de evaluación por imagen de la respuesta tumoral al tratamiento.

4.3.3. Refractoriedad del tratamiento

El concepto de refractoriedad fue utilizado por primera vez en las guías de la Sociedad Japonesa de Hepatología para hacer referencia a la no respuesta del paciente al tratamiento con TACE. Recientemente guías coreanas y la EASL han interiorizado estos conceptos en sus guías de actuación (23).

Sin embargo, a día de hoy existe controversia sobre cuál debería ser el número de sesiones de TACE tras los cuales considerar refractoriedad al tratamiento. Sin embargo, lo que sí se ha demostrado, de forma esperanzadora, es que un primer tratamiento con TACE no satisfactorio no puede considerarse criterio de mala respuesta al tratamiento (27).

Tabla 7. Criterios de refractariedad ante el tratamiento con quimioembolización transarterial (TACE) establecidos por la Sociedad Japonesa de Hepatología.

Criterios de refractariedad del tratamiento con TACE
2 o más intentos inefectivos de TACE en un mismo tumor, persistencia del 50% o más de las lesiones target
2 o más intentos de TACE con resultado de aumento en el número total de tumores
Persistencia de la elevación de los biomarcadores tumorales inmediatamente tras TACE
Nueva invasión extravascular o extrahepática.

4.3.4. Complicaciones del tratamiento

En este aspecto, las complicaciones descritas por la bibliografía, como consecuencia de terapias TACE, podemos dividir las entre mayores y menores. Entre las mayores, demonidas así porque producen una mayor morbi-mortalidad en el paciente, cabe destacar la insuficiencia hepática, la isquemia hepática aguda, los abscesos hepáticos, la rotura del tumor, el daño biliar, colecistitis, sangrado gastrointestinal, efusión pleural, embolismo pulmonar, infarto esplénico o embolización espinal. Si bien todos ellos pueden tener consecuencias fatales para el paciente, la frecuencia de aparición es relativamente baja, entre un 1,6-7,2%. (12,18)

En el otro extremo, las complicaciones menores se pueden llegar a observar hasta en el 30,2 - 67,6% de los pacientes, incluyendo fiebre, náusea, vómitos y dolor abdominal. Esta constelación de síntomas se asocia a un síndrome post embolización.(12)

Recientemente se ha descrito un caso de fallo multiorgánico a consecuencia de la isquemia producida por el reflujo de las microesferas, que terminaron embolizando las arterias gastroduodenales, gástrica derecha e izquierda, gastroesplénica y esplénica. Asimismo, dicho trabajo también advierte del peligro de usar microesferas demasiado pequeñas para el vaso objetivo, dado que, si este no consigue embolizarse, podrían producir un *shunt* hepático y terminar estas partículas embolizando los pulmones (28).

De este modo un análisis retrospectivo llevado a cabo sobre una cohorte de 251 pacientes confirmó la relación de complicaciones importantes postembolización en

aquellos pacientes con disfunción hepática descompensada que presentaran ascitis, ictericia, coagulopatía o una puntuación en el *model for end stage liver disease (MELD)* >20 (29).

4.4. OPCIONES TERAPÉUTICAS

Desde que se publicaron los primeros ensayos clínicos aleatorizados de Lo y Llovet, publicados en *Hepatology* y *The Lancet*, respectivamente, y se demostrase que la TACE mejoraba la supervivencia en pacientes con HCC irresecable en estadio intermedio (BCLC-B), dicha técnica se ha considerado el tratamiento de primera línea en este estadio de enfermedad (8,9).

Esto ha motivado a varios grupos de trabajo a preguntarse si este beneficio podría explicarse solo por la isquemia secundaria a la embolización, solo por la quimioterapia o si realmente es fruto del efecto sinérgico de ambos tratamientos.

4.4.1. Embolización transarterial (TAE)

Varios autores han comparado la TACE con la embolización transarterial (TAE) o *bland embolization*, que consiste en liberar de forma selectiva, en las arterias nutricias del tumor, agentes embolizantes, en concreto partículas de 40-120 µm de polivinil alcohol (PVA). Fue así como, Malagari y colaboradores demostraron, en un ensayo aleatorizado y prospectivo de 84 pacientes, un *time to progression* (TTP) significativamente mayor en los tratados con TACE. Y si bien es cierto que otro estudio prospectivo y aleatorizado de 101 pacientes ha desmentido estos resultados, la amplia mayoría de centros especializados en tratamiento con terapias embolizantes prefiere la TACE frente a la embolización sola (27).

4.4.2. Infusión arterial de quimioterápicos transcatéter (TACI)

En el extremo opuesto, varios autores han barajado la hipótesis de que el beneficio obtenido por la TACE se debe a la instilación de quimioterápicos *in situ* y que la isquemia post embolización pudiera ser contraproducente. Para defender esta idea apelan a un mecanismo fisiopatológico básico, y reiteradas veces demostrado en la bibliografía: que la inducción local de isquemia puede estimular factores de crecimiento como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), que promuevan la neoangiogénesis, crecimiento y

estimulen la progresión tumoral e incluso invasión y metástasis a distancia. Con estas ideas en mente surgió la infusión arterial de quimioterápicos transcáteter (TACI), que consiste en inyectar o infundir *in situ* los quimioterápicos, sin la embolización posterior (30).

Un meta análisis de 10 estudios, con modelo de efectos aleatorios, que incluye un total de 13.090 pacientes, demostró que la TACE se asocia a un 23% menos de hazard ratio (HR) de muerte comparado a la TACI. (HR=0,77 95% CI 0,67-0,88, p=0,0002). A su vez también apunta a un mayor número de efectos adversos asociados a la TACE, probablemente por el propio síndrome post-embolización. Subrayando también que la incidencia de abscesos hepáticos, curiosamente, ha sido mayor en aquellos que recibieron terapia con TACI, siendo este un efecto adverso relativamente grave (31).

4.4.3. Inhibidores de la angiogénesis en combinación con TACE

Pese a la eficacia de la TACE sobre el tejido canceroso y la efectividad a corto plazo, la supervivencia a los 3 años es solo del 20%. Se postula que esto, además de por el estado avanzado de la enfermedad, podría ser por los complejos mecanismos de recurrencia de la HCC. Uno de ellos se cree que pueda ser la angiogénesis anormal secundaria a la isquemia del tratamiento embolígeno, pues se ha visto un aumento de la expresión de VEGF, Ang-2 y PDGF tras la embolización (27,32).

Es precisamente por esto, que en estadios avanzados de la enfermedad (BCLC-C) se considera como tratamiento de primera línea el sorafenib, un inhibidor de la tirosina quinasa. Este tratamiento es único fármaco antiangiogénico aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de EEUU (FDA, por sus siglas en inglés) y la agencia europea del medicamento (EMA, por sus siglas en inglés). Sin embargo, el sorafenib no se considera un citorreductor, sino un citostático y, por ello, se ha intentado combinar tratamientos directos locorreregionales, como la TACE, con terapias antiangiogénicas sistémicas, para atacar el tumor y frenar su crecimiento.

Así, algunos estudios intentaron buscar una asociación sinérgica entre el sorafenib y las terapias embolizantes. Uno de ellos, el estudio START (study in Asia of the combination of TACE with Sorafenib in HCC Patients), ensayo en fase 2 publicado en 2015 en el International Journal of Cancer, concluyó que la asociación era segura, con

un 8% de pacientes que refirieron efectos adversos (la gran mayoría por molestias gastrointestinales leves, a excepción de 4 casos graves) sin evidencia de mejorar la supervivencia o tiempo libre de enfermedad (33).

Por otro lado, y a diferencia del sorafenib, la talidomida es un agente terapéutico no solo capaz de inhibir la angiogénesis, sino también capaz de modular la inmunidad. Por ello ha sido ampliamente utilizada en la oncología, tanto sola como combinada, en el tratamiento de cánceres como el mieloma múltiple, hepatocarcinoma, cáncer broncogénico y vesical (32).

De-Dong y colaboradores, en un meta análisis de 23 ensayos clínicos, con un total de 1836 pacientes, analizaron la utilidad de la talidomida combinada con la TACE. El estudio concluye que la asociación aumenta de forma significativa la supervivencia a los 6, 12, 18 y 24 meses. Además, también la aumenta a los 36 meses, pero no de forma significativa. En cuanto a la tasa global de respuesta u *overall response rate* (ORR), se concluye que la talidomida combinada con la TACE tiene una eficacia significativamente mayor que la TACE sola, ocurriendo lo mismo con el control de la enfermedad. En cuanto a los efectos adversos, no existen diferencias significativas entre los grupos a excepción de una erupción cutánea tipo *rash* que fue significativamente superior en aquellos pacientes que recibieron la asociación (32). En concordancia con estos resultados, otra revisión sistemática de 12 estudios que evaluaban la combinación de TACE con sorafenib también falló a favor de la combinación por mostrar una mayor supervivencia, *objective response rate* (ORR) y *disease control rate* (DCR) (34).

4.5. C-TACE VS. DEB-TACE

4.5.1. Fundamento terapéutico de la c-TACE y DEB-TACE

La TACE convencional (c-TACE) es un procedimiento terapéutico por el cual se inyecta una emulsión de agua en aceite compuesta por un agente quimioterapéutico y Lipiodol® directamente en la arteria nutricia del tumor. El Lipiodol® es un vector con propiedades farmacocinéticas muy interesantes a la vez que desconocidas ya que tiene la capacidad de ser retenido por tumores hipervasculares. El Lipiodol® es introducido por la membrana de las células tumorales y retenido en el espacio intracelular. Posteriormente la proteína encargada de transportarlo se desactiva por la hipoxia generada tras la embolización y el Lipiodol® es atrapado dentro de las células cancerosas. No obstante, tiene ciertas limitaciones como la necesidad de utilizar un agente embolizante posteriormente para taponar los vasos. Además, si bien es cierto que tiene afinidad por los tejidos hipervasculares, al no disponer de estándares farmacocinéticos, el fármaco no captado por el tumor es segregado a circulación sistémica (16,35).

La DEB-TACE es un tipo de sistema específico de envío de quimioterápicos, desarrollado en 2006 y que ha demostrado conseguir elevadas concentraciones de fármaco local, sin elevar las concentraciones sistémicas (12). Las DEBs están compuestas por polímeros iónicos hidrófilos cargados negativamente que pueden unirse a quimioterápicos de la familia de las antraciclinas (la doxorubicina, mayormente) por un mecanismo de intercambio iónico. Con antelación a la realización del procedimiento, el fármaco se carga en las DEBs, creando una solución con una concentración predefinida de quimioterápico. La carga del citostático puede durar entre 30 minutos y 2 horas, dependiendo del tamaño de la microesfera. La máxima capacidad de interiorizar quimioterápicos va asociada los sitios de unión de la esfera, cargando incluso de forma eficiente concentraciones tan altas como 45 mg/ml. Empleando un tipo específico de DEBs, las DC-Bead®, Lencioni y colaboradores sugieren cargar con concentraciones superiores, de hasta 75 mg/ml de doxorubicina en aquellos pacientes que cumplan los criterios de Milán y para aquellos que no los cumplan subir la dosis hasta 150 mg/ml de quimioterápico (36).

Sobre su biodisponibilidad, Facciorusso, demostró que la concentración máxima, o

pico, de doxorubicina en el nódulo tumoral tras el tratamiento de DEB-TACE se produce a los 3 días (413 nmol/g), manteniéndose elevada hasta el séptimo día (116,7 nmol/g) y declinando paulatinamente hasta el día 14 (41,76nmol/g) con un radio de difusión del tóxico de hasta 600 μm alrededor de las microesferas. Esto es un reflejo claro de la lenta liberación de la doxorubicina por parte de las DEBs, que además demostraron mantener el efecto necrótico durante los primeros 7 días tras la infusión. Estudios en animales han sido clave para demostrar el efecto beneficioso de las DEBs, donde la concentración plasmática de doxorubicina (y por tanto el reflejo de la acción sistémica) es de entre 0.009-0.05 mmol/L. Una concentración significativamente menor, hasta un 75 - 80% menos, que en aquellos animales tratados con el mismo quimioterápico infundido selectivamente, pero sin ser cargado en microesferas.(21)

Esto muestra los efectos beneficiosos de la DEB-TACE con respecto a la c-TACE, dado que en esta última la semivida de liberación de fármaco (la semivida de liberación de fármaco por parte de la emulsión de Lipiodol®) es inestable, con una semivida aproximada de una hora.(21)

4.5.2. Resultados del tratamiento con c-TACE vs. DEB-TACE

En la mayoría de los estudios y trabajos publicados, se intuye una mayor eficacia, pese a que no llega a ser estadísticamente significativa, de la DEB-TACE, respecto a la c-TACE (Tabla 8). Además se señala una notable reducción de los efectos adversos relativos a la quimioterapia sistémica, mejorando la tolerabilidad de múltiples sesiones.

El estudio PRECISION V, un ensayo clínico multicéntrico en fase 2 que incluyó a 212 pacientes reportó mejoras objetivas en el 51,6% de los pacientes sometidos a DEB-TACE y en el 43,5% de los sometidos a c-TACE, esta superioridad sin embargo no resultó significativa. No obstante, pese a no diferir en eficacia, la DEB-TACE demostró mayor tolerancia por parte de los pacientes y un descenso significativo de toxicidad hepática y efectos adversos sistémicos ($p < 0.001$). Esto permitió repetir un segundo ciclo de tratamiento incluso en los pacientes más críticos (37).

En la misma línea Song, en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 129 pacientes tratados bien con DEB-TACE o c-TACE, concluyó que las microesferas

aportaban una mayor respuesta al tratamiento y retrasaban la progresión tumoral en comparación a la c-TACE, sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos (38).

Otro estudio retrospectivo comparó a 158 pacientes que habían sido tratados con TACE (Lipiodol-doxorrubicina) y esponjas de gelatina (grupo A), TACE (Lipiodol-doxorrubicina) + microesferas (grupo B) y un tercer grupo que recibió DEB-TACE cargado con doxorrubicina (grupo C). Este estudio resultó en que los pacientes del último grupo recibieron una respuesta completa del 32,1%, muy superior a los de los otros grupos, 6,3% en el grupo A y 2,4% en el grupo (p< 0.001). Siendo además las complicaciones muy inferiores en el grupo C (39).

No obstante, otro meta análisis de siete estudios (n=700 pacientes), demostró que la respuesta tumoral a la DEB-TACE es significativamente mayor que la respuesta a la C-TACE. Asimismo, se refieren supervivencias mayores al año, y dos años con el método de las microesferas. El autor concluye que varios de los trabajos introducidos demostraban beneficios a favor de la DEB-TACE, sin alcanzar la significación estadística probablemente por un insuficiente número de muestra (40). Igualmente, en términos de supervivencia a uno, dos y tres años, un meta-análisis de 1832 pacientes, Chen et al. fallan a favor de la DEB-TACE, otorgándole mayor supervivencia y mayor supervivencia libre de enfermedad (41). No obstante, ambos señalan en las limitaciones de su análisis que los estudios incluidos son básicamente estudios descriptivos y, por tanto, de menor fiabilidad.

Otro meta análisis de 1449 pacientes de Facciorusso et al. fue publicado el mismo año. El mismo, si bien es cierto que, de forma paralela a los estudios previos, sí expone cierto beneficio, no estadísticamente significativo, en la supervivencia en los pacientes tratados con DEB-TACE, señala que en los metaanálisis previos existe una enorme heterogenicidad en los trabajos revisados, además de haber incluido un limitado número de trabajos (Tabla 8). Además, denuncia el no haber buscado la fuente de dicha heterogeneidad y resume una serie de factores posiblemente contribuyentes a la misma. En primer lugar, expone que los resultados obtenidos de la TACE convencional son fruto de estudios observacionales antiguos, dado que hoy en día en los centros especializados se apuesta por la DEB-TACE. En segundo lugar, señala que

cada grupo de investigación aplica distintos criterios de evaluación (EASL o m RECIST) y, que, por si fuera poco, los *timing* de evaluación de respuestas también difieren (algunos lo hacen al mes, y otros pasados los cuatro meses). Sin embargo incide en que parece que están en marcha estudios muy prometedores con partículas de calibre inferior al actualmente utilizado, y anima a seguir investigando en esta línea (42).

Tabla 8. Tabla resumen comparativa de estudios entre quimioembolización transarterial convencional (c-TACE) vs. quimioembolización transarterial con microesferas cargadas con fármacos (DEB-TACE). Facciorusso et al (42).

Study	Arm	Drug	Sample size	Study period	Design	Region	Previous TACE*	CP (A/B/C)	BCLC (A/B/C)	Quality
PRECISION V 2010 [23]	DEB-TACE	Doxorubicin	93	2005–2007	RCT	Europe	–	77/16/0	24/69/0	M
	cTACE	Doxorubicin	108					89/19/0	29/79/0	
Song et al., 2012 [25]	DEB-TACE	Doxorubicin	60	2008–2011	R	Korea	–	56/4/0	27/33/0	H
	cTACE	Doxorubicin or Epirubicin/ Cisplatin	69					62/6/0	28/41/0	
Sacco et al., 2011 [27]	DEB-TACE	Doxorubicin	33	2006–2009	RCT	Italy	–	29/4/0	22/11/0	M
Van Malenstein et al., 2011 [28]	cTACE	Doxorubicin	34	2006–2009	RCT	Belgium	–	25/9/0	22/12/0	M
	DEB-TACE	Doxorubicin	16					14/2/0	2/9/5	
Golfieri et al., 2014 [29]	cTACE	Doxorubicin	14	2008–2010	RCT	Italy	9 (10%)	14/0/0	1/10/3	H
	DEB-TACE	Doxorubicin	89					75/14/0	41/26/22	
Ferrer et al., 2011 [30]	cTACE	Epirubicin	88	1999–2009	P	Spain	15 (17%)	77/11/0	41/23/24	M
	DEB-TACE	Doxorubicin	47					NA	NA	
Dhanasekaran et al., 2010 [31]	cTACE	Doxorubicin	25	1998–2008	R	USA	–	NA	NA	H
	DEB-TACE	Doxorubicin	45					22/11/12	NA	
Wiggermann et al., 2011 [32]	cTACE	Doxorubicin/ Cisplatin/ Mytomycin-C	26	2003–2008	R	Germany	–	11/11/4	NA	H
	DEB-TACE	Epirubicin	22					22/0/0	1/17/3	
Recchia et al., 2012 [33]	cTACE	Cisplatin	22	2008–2010	P	Italy	–	22/0/0	4/15/2	L
	DEB-TACE	Doxorubicin	35					NA	NA	
Facciorusso et al., 2015 [34]	cTACE	Doxorubicin	70	2007–2011	R	Italy	–	NA	NA	H
	DEB-TACE	Doxorubicin	145					129/16/0	58/81/6	
Arabi et al., 2015 [35]	cTACE	Doxorubicin	104	2006–2014	R	Saudi Arabia	4 (11%)	93/11/0	41/63/0	M
	DEB-TACE	Doxorubicin	35					24/11/0	NA	
Kloekner et al., 2015 [36]	cTACE	Cisplatin	19	2002–2013	R	Germany	–	17/2/0	NA	M
	DEB-TACE	Mytomycin-C	76					51/22/3	8/34/34	
	cTACE	Mytomycin-C	174					103/64/7	30/59/85	

DEB (*drug-eluting beads*); TACE (*transarterial chemoembolization*); R (*retrospective*); RCT (*Randomized-controlled trial*); P (*prospective*); CO (Child-Pugh); BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer); H (high); M (moderate); L (low); NA (not assessed).

De esta forma, a pesar de que la mayoría de los estudios no obtienen resultados estadísticamente significativos para poder afirmar sin dudas la superioridad por parte de la DEB-TACE, sí que reflejan cierta ventaja de esta frente a la c-TACE.

En lo que sí se insiste en la mayoría de estos estudios es en la superioridad de las propiedades farmacocinéticas de la DEB-TACE, con menores concentraciones séricas de quimioterápico, menor toxicidad y por tanto mayor tolerancia. Por ello la bibliografía, basándose en la evidencia actual anima a estimar la DEB-TACE como una opción superior a la hora de tratar pacientes vulnerables a los efectos adversos clásicos de la quimioembolización (12).

5. DISCUSIÓN

La mayoría de enfermos de HCC son diagnosticados en estadios intermedios de la enfermedad (BCLC-B) no siendo así subsidiarios de recibir un tratamiento curativo. Pese a considerarse la c-TACE el tratamiento de elección en este grupo de pacientes, esta técnica tiene varias limitaciones. Por esto, para combatir sus contratiempos se desarrolló la técnica DEB-TACE.

Pese a que los estudios no han sido satisfactorios a la hora de demostrar una superioridad estadísticamente significativa de la DEB-TACE en comparación con la TACE convencional, sí que se ha demostrado una mayor tolerancia y menor tasa de efectos adversos relacionados con la toxicidad que supone la administración sistémica del quimioterápico.

Si bien es cierto que la mayoría de autores subrayan la falta de ensayos clínicos aleatorizados que arrojen resultados claros sobre la DEB-TACE, muchos otros campos de investigación deberían ser abordados en aras de pautar un protocolo óptimo a seguir. De esta forma se deberían resolver aspectos como la importancia del balance entre la isquemia y citotoxicidad del tratamiento, la posterior hepatocarcinogénesis y la necesidad, o no, de un tratamiento antiangiogénico concomitante; la necesidad de realizar un buen estudio pre-TACE en aras de súper-seleccionar todas las arterias nutricias del tumor y esclarecer los medios necesarios para dicho estudio; y la identificación de biomarcadores pronóstico en los pacientes de estadio intermedio, para asegurar, dentro de lo posible, una respuesta óptima a la terapia loco-regional.

Solo una vez asegurada la comparabilidad entre los pacientes de un mismo estadio en términos de “probabilidad de responder bien al tratamiento” y de tener un protocolo de actuación estandarizado se podrán comparar las terapias de quimioembolización y obtener resultados fehacientes.

6. CONCLUSIONES

Las técnicas mínimamente invasivas están cobrando una gran importancia en el tratamiento del hepatocarcinoma en sus diversos estadios. Esto ha ocasionado un rápido desarrollo en los últimos años de múltiples modalidades de terapia loco-regional, entre las que destacan las diversas técnicas transarteriales indicadas en estadios intermedios de la enfermedad. Precisamente la quimioembolización transarterial, sus diversas modalidades y posibles combinaciones son el motivo de esta revisión bibliográfica que concluye que:

- El abordaje quirúrgico, bien la resección o el trasplante hepático, continúa siendo la mejor opción terapéutica en pacientes con una buena reserva funcional (Child-Pugh A y B), con un solo nódulo tumoral o un máximo de tres nódulos con tamaño menor a tres centímetros, con tasas de supervivencia de hasta el 60-80% a 5 años.
- En pacientes no susceptibles a abordaje quirúrgico y con estadio intermedio de enfermedad, la TACE y DEB-TACE mejoran la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad, reduciendo la última la toxicidad sistémica de la primera.
- Las técnicas y los protocolos periprocedimentales asociados con la TACE y DEB-TACE deben estandarizarse para poder llevar a cabo estudios sistematizados sobre ambas terapias. Hasta ahora no se ha demostrado una superioridad estadísticamente significativa por parte de ninguna, sin embargo, la DEB-TACE ha demostrado reducir los efectos indeseables derivados de la quimioterapia sistémica.
- En estadios avanzados de HCC la combinación de TACE con Sorafenib no ha resultado estadísticamente superior al tratamiento con Sorafenib solo, mientras que la combinación de TACE con Talidomida parece arrojar esperanza al mejorar el pronóstico de este estadio frente al tratamiento con Sorafenib solo. Por ello se recomienda seguir investigando en esta última línea.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–917.
2. Antonio Díaz L, Antonio Díaz LP, Barrera FM. Clasificación Barcelona CHC. *Gastroenterol latinoam*. 2015;26:63–8.
3. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–55.
4. Alvite Canosa M, Pita Fernández S, Quintela Fandiño J, Aguirrezabalaga J, Otero A, Suárez F, et al. Tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma: experiencia del CHU A Coruña. *Cir Esp*. 2011;89(4):223–9.
5. Nagasue N, Kohno H, Tachibana M, Yamanoi A, Ohmori H, El-Assal ON. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child-Turcotte class B and C cirrhosis. *Ann Surg*. 1999 Jan;229(1):84–90.
6. Mazzaferro V. Milan Criteria in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis of 15 Years of Experience. *Liver Transplant*. 2011;17:S44–7.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci Ro, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzeti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693–9.
8. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164–71.
9. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial.

- Lancet. 2002;359(9319):1734–9.
10. Moya Herráiz Á, Torres-Quevedoa R, Mir Pallardóa J. Trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Cir Esp*. 2008;84(3):117–24.
 11. Schlick CJR, Merkow RP, Bentrem DJ. Nonresectional regional therapies for metastatic colorectal cancer to the liver. *J Surg Oncol*. 2019;119(5):636–41.
 12. Nouri YM, Kim JH, Yoon HK, Ko HK, Shin JH, Gwon D Il. Update on transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):34–49.
 13. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Transcatheter arterial embolic therapies for hepatocellular carcinoma: A literature review. *Anticancer Res*. 2014;34(12):6877–86.
 14. Wang J, He XD, Zhang YC. Antibiotic prophylaxis in transarterial therapy of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(2):85–91.
 15. Mirka H, Duras P, Baxa J, Korcakova E, Ferda J. Contribution of computed tomographic angiography to pretreatment planning of radio-embolization of liver tumors. *Anticancer Res*. 2018;38(7):3825–9.
 16. Pesapane F, Nezami N, Patella F, Geschwind JF. New concepts in embolotherapy of HCC. *Med Oncol*. 2017;34(4).
 17. Kouri BE. Interventional Oncology: Optimizing Transarterial Therapies for the Treatment of Hepatic Malignancy. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2018;21(4):205–22.
 18. Guo Z, Yu H, Liu C, Si T, Yang X, Zhang W, et al. Advances in endovascular therapy to treat primary hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther*. 2015;9(5):342–51.
 19. Suk KJ, Yun KC, Yong SA, Mi YK, Yoon OP, Jae KK, et al. Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: Focusing on superselective

- chemoembolization. *Korean J Radiol.* 2008;9(6):534–40.
20. Moustafa AS, Aal AKA, Ertel N, Saad N, Dubay D, Saddekni S. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with extrahepatic collateral blood supply: Anatomic and technical considerations. *Radiographics.* 2017;37(3):963–77.
 21. Facciorusso A. Drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Current state of the art. *World J Gastroenterol.* 2018;24(2):161–9.
 22. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, De Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: Are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer.* 2009;115(3):616–23.
 23. Pinato DJ, Howell J, Ramaswami R, Sharma R. Review article: delivering precision oncology in intermediate-stage liver cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(12):1514–23.
 24. Tacher V, MingDe L. Comparison of Existing Response Criteria in Patients with Hepatocellular Carcinoma treated with Transarterial chemoembolization Using a 3D Quantitative Approach. *Vasc Interv Radiol.* 2016;278(1):275–84.
 25. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908–43.
 26. Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(6):1312–4.
 27. Mouli SK, Goff LW. Local Arterial Therapies in the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(11).
 28. Poliektov N, Johnson DT. Treatment of Liver Tumors with Transarterial Chemoembolization. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(4):350–5.

29. Garwood ER, Fidelman N, Hoch SE, Jr RKK, Yao FY. Morbidity and Mortality Following Transarterial Liver Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Synthetic Hepatic Dysfunction. *Liver Transplant*. 2013;19(2):164–73.
30. Park SC, Yoon JH, Lee JH, Yu SJ, Myung SJ, Kim W, et al. Hypoxia-inducible adrenomedullin accelerates hepatocellular carcinoma cell growth. *Cancer Lett*. 2008;271(2):314–22.
31. Liu X, Wang Z, Chen Z, Liu L, Ma L, Dong L, et al. Efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization and transcatheter arterial chemotherapy infusion in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Res*. 2018;26(2):231–9.
32. Cao DD, Xu HL, Liu L, Zheng YF, Gao SF, Xu XM, et al. Thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(27):44976–93.
33. Chao Y, Chung YH, Han G, Yoon JH, Yang J, Wang J, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: Final results of the START trial. *Int J Cancer*. 2015;136(6):1458–67.
34. Yang W, Wang D, Huang L, Chen Y, Wen S, Hong Q, et al. Thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and GRADE approach. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018;19(8):2043–55.
35. Delicque J, Guiu B, Boulin M, Schwanz H, Piron L, Cassinotto C. Liver chemoembolization of hepatocellular carcinoma using TANDEM® microspheres. *Futur Oncol*. 2018;14(26):2761–72.
36. Lencioni R, De Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, et al. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with doxorubicin-loaded dc bead (DEBDOX): Technical recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(5):980–5.

37. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009/11/12. 2010 Feb;33(1):41–52.
38. Song MJ, Chun HJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Park C, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;57(6):1244–50.
39. Liu Y-S, Ou M-C, Tsai Y-S, Lin X-Z, Wang C-K, Tsai H-M, et al. Transarterial chemoembolization using gelatin sponges or microspheres plus lipiodol-doxorubicin versus doxorubicin-loaded beads for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. 2015/01/09. 2015;16(1):125–32.
40. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Y. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:920–5.
41. Chen P, Yuan P, Chen B, Sun J, Shen H, Qian Y. Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;
42. Facciorusso A, Mariani L, Sposito C, Spreafico C, Bongini M, Morosi C, et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):645–53.