

DSM (degradable starch microspheres) – embolizační materiál rozšiřující možnosti transarteriální chemoembolizace jater

DSM (degradable starch microspheres) – embolization material expanding the possibilities of transarterial chemoembolisation of the liver

Tomáš Rohan, Jakub Hustý, Tomáš Andrašina, Jiří Pánek, Daniel Bartušek, Jaroslav Sedmík, Vlastimil Válek

Klinika radiologie a nukleární medicíny FN Brno a LF MU Brno

Hlavní stanovisko práce

DSM-TACE představuje další terapeutickou možnost u pacientů, u kterých již není možné pokračovat ve standardní DEB-TACE.

SOUHRN

Rohan T, Hustý J, Andrašina T, Pánek J, Bartušek D, Sedmík J, Válek V. DSM (degradable starch microspheres) – embolizační materiál rozšiřující možnosti transarteriální chemoembolizace jater

Cíle: Zhodnotit potenciální použití DSM-TACE (degradable starch microspheres transarteriální chemoembolizace, tzn. TACE pomocí degradabilních částic škrobu) jako záchranné terapeutické možnosti u pacientů s primární malignitou jater nevhodných pro další DEB-TACE (drug eluting beads transarteriální chemoembolizace, tzn. TACE pomocí léky uvolňujících částic).

Metodika: 16 pacientů (dvě ženy; medián 70,7 let) s hepatocelulárním karcinomem původně léčených DEB-TACE (jedno až sedm sezení, medián tři sezení) bylo léčeno DSM-TACE (EmboCept, PharmaCept GmbH, Berlín, Německo) kvůli progresi onemocnění, nemožnosti selektivní aplikace nebo nesnášenlivosti DEB-TACE. Hlavními východisky studie bylo stanovení celkového přežití a doby do progresu do pokročilého stadia (Kaplanův-Meierův test). Před léčbou DSM-TACE bylo přítomno unilobární postižení jater HCC u osmi pacientů a bilobární u osmi pacientů, cirhóza jater byla u 12 (devět Child-Pugh A, tři Child-Pugh B) a trombóza větví portální žíly u dvou pacientů. Odpověď na léčbu DSM-TACE byla hodnocena na postkontrastním CT dle kritérií mRECIST.

Výsledky: Celkem bylo provedeno 34 sezení DSM-TACE (medián dvě na pacienta). Byla zaznamenána jedna anafylaktická reakce. Jiné závažné intra- a periprocedurální komplikace pozorovány nebyly. Po počáteční léčbě

Major statement

DSM-TACE is another therapeutic option in patients who can no longer be treated with DEB-TACE.

SUMMARY

Rohan T, Hustý J, Andrašina T, Pánek J, Bartušek D, Sedmík J, Válek V. DSM (degradable starch microspheres) – embolization material expanding the possibilities of transarterial chemoembolisation of the liver

Objectives: The potential use of DSM-TACE as a salvage therapeutic option in patients with primary liver malignancy unsuitable for further DEB-TACE.

Methods: 16 patients (2 women; median 70.7 years) with hepatocellular carcinoma originally treated with DEB-TACE (1–7 sessions, median 3 sessions) were treated with DSM-TACE (EmboCept, PharmaCept GmbH, Berlin, Germany) for disease progression, impossibility of selective application or intolerance of DEB-TACE. The primary endpoints of the study were the determination of overall survival and time to progression to advanced stage of HCC (Kaplan-Meier test). Prior to DSM-TACE treatment, HCC was present in unilobary liver disease in 8 patients and bilobary in 8 patients, liver cirrhosis was in 12 patients (9 Child-Pugh A, 3 Child-Pugh B), and thrombosis of the portal vein branches in 2 patients. Response to DSM-TACE was evaluated on post-contrast CT according to mRECIST criteria.

Results: A total of 34 DSM-TACE sessions (median 2 per patient) were performed. One anaphylactic reaction has been reported. Other serious intra and periprocedural complications were not observed. After initial treatment with DSM-TACE, complete response was obtained in 4, partial response in 6, stable disease in 4, and progression in 2 patients. During the follow-up period (27–1001 days, median 287

Přijato: 6. 4. 2020

Korespondenční adresa:

MUDr. Tomáš Rohan
Klinika radiologie a nukleární medicíny FN Brno
a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: Rohan.Tomas@fnbrno

Konflikt zájmů: žádný.

Publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektů „Význam radiologických intervencí a pokročilých zobrazovacích metod v diagnostice a léčbě onkologických pacientů“ (MUNI/A/1488/2019) podpořených z prostředků úřadové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2019. Dále podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

DSM-TACE byla kompletní odpověď u čtyř, částečná odpověď u šesti, stabilní onemocnění u čtyř a progresse u dvou pacientů. Během období sledování (27–1001 dnů, medián 287 dnů) byla zaznamenána progresse do pokročilého stadia u osmi pacientů (čtyři progresse nádorového onemocnění jater, jedna trombóza kmene v. portae, tři zhoršení celkového stavu). Střední doba do této progresse byla 16,8 měsíců, medián celkového přežití od 1.DSM-TACE byl 22,3 měsíců, medián celkového přežití od 1.TACE byl 36,1 měsíců.

Závěr: DSM-TACE představuje další léčebnou možnost u pacientů, u kterých již není možné pokračovat v DEB-TACE.

Klíčová slova: hepatocelulární karcinom, transarteriální chemoembolizace, analýza přežití.

days), progression to advanced stage of HCC was achieved in 8 patients (4 HCC progression, 1 v. portae thrombosis, 3 performance status deterioration). The median time to progression was 16.8 months, median overall survival from 1.DSM-TACE was 22.3 months, median overall survival from 1.TACE was 36.1 months.

Conclusion: DSM-TACE is another therapeutic option in patients who can no longer be treated with DEB-TACE.

Key words: hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolisation, survival analysis.

ÚVOD

Transarteriální chemoembolizace (TACE) je terapeutická metoda sloužící k endovaskulární léčbě především hypervaskularizovaných nádorů jater. Nejčastější indikací je hepatocelulární karcinom, dále je tato metoda využívána k léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu, neuroendokrinních nádorů, méně také k léčbě ložiskové formy cholangiocelulárního karcinomu či jaterních metastáz jiného origa (1–5).

TACE může být superselektivní, selektivní a neselektivní. Předpokladem úspěšného provedení superselektivní či selektivní TACE, kdy jsou výsledky léčby dle literatury nejlepší, je přítomnost přírodní tepny zásobující jaterní ložisko, do které je co nejselektivněji aplikována léčebná směs embolizačních částic a chemoterapeutika. Cílem je zabránit přítoku krve do jaterního ložiska. Destrukční účinek je potencován lokálně vysokou koncentrací chemoterapeutika s minimálním systémovým účinkem. Nejstarším používaným embolizačním materiálem k TACE je lipiodol, který je dosud ne zcela známým způsobem vychytáván v buňkách hepatocelulárního karcinomu (6). Modernější je využití tzv. léků uvolňujících částic (drug eluting beads – DEB), které embolizují cílovou oblast a chemoterapeutikum je z nich postupně uvolňováno (vysoká koncentrace chemoterapeutika byla v místě určena v experimentálních modelech 6–72 dní) (7). Výhodou DEB oproti lipiodolu je možnost volby velikosti embolizačních částic (rozsah 30–900 µm)

a tím i míry penetrace těchto částic do tumoru. Menší částice lépe penetrují do vaskularizace tumoru, ale více procházejí do systémového řečiště, což může vést k systémovým nežádoucím účinkům.

Pro embolizaci hepatocelulárního a cholangiocelulárního karcinomu se používá doxorubicin či jeho modernější analoga, metastázy kolorektálního karcinomu je vhodné embolizovat doxorubicinem či irinotekanem (3, 8). V minulosti byla často využívána i prostá embolizace bez chemoterapeutika (9).

Výhodou TACE je možnost jeho opakování, což ale dříve nebo později může vést k uzávěru či stenóze přírodní tepny (10). Absence přírodní tepny limituje aplikaci běžných chemoembolizačních částic. Bez přírodní tepny je nutné embolizační směs aplikovat neselektivně, což vede k poškození zdravého jaterního parenchymu a vyššímu riziku závažného postembolizačního syndromu. Tuto limitaci překonávají degradabilní částice (degradable starch microspheres – DSM TACE). Materiál na bázi škrobu je odbourán sérovými amylázami s poločasem degradace asi 45 minut (11). Výsledkem je dočasná ischemie jaterního parenchymu, zpomalení průtoku krve játry a lokální zvýšení koncentrace chemoterapeutika, které je vychováváno jaterními a nádorovými buňkami (12). Dle dostupných experimentálních studií dosahuje chemoterapeutikum v nádoru více než 2000krát vyšší koncentrace než v systémovém řečišti (12). Výsledná krátká ischemie jater minimalizuje poškození jaterního

Tab. 1. Základní charakteristiky pacientů před aplikací DSM-TACE

Table 1. Basic patient characteristics prior to DSM-TACE treatment

Počet pacientů	16
Ženy	2 (13 %)
Věk (roky) – medián (min.–max.)	70,7 (51,2–81,2)
Postižení jater	
cirhóza – Child-Pugh A	9 (56 %)
cirhóza – Child-Pugh B	3 (19 %)
bez cirhózy	4 (25 %)
Důvod přechodu na DSM-TACE	
intolerance DEB-TACE	3 (19 %)
nemožnost selektivního podání	8 (50 %)
trombóza větví v. portae	2 (13 %)
progrese po DEB-TACE	3 (19 %)

parenchymu a výskyt postembolizačního syndromu. Ve srovnání s DEB-TACE je také signifikantně nižší produkce hypoxií indukované VEGF (vascular endothelial growth factor) a proonkogenních miRNA (13). Dosavadní studie naznačují, že léčebný účinek DSM TACE je srovnatelný s běžnými chemoembolizačními částicemi (14). DSM TACE pro nízkou jaterní toxicitu tak umožňuje rozšířit indikace TACE i na pacienty s rozsáhlým jaterním postižením, s trombózou portální žíly i na pacienty v horším celkovém stavu, tzn. na diagnózy, které jsou v doporučených postupech uváděny jako absolutní kontraindikace TACE (11, 15).

Cílem pilotní studie je analyzovat výsledky DSM-TACE u pacientů, u kterých nebylo možné pokračovat v DEB TACE nebo na stávající DEB TACE progredovali.

METODIKA

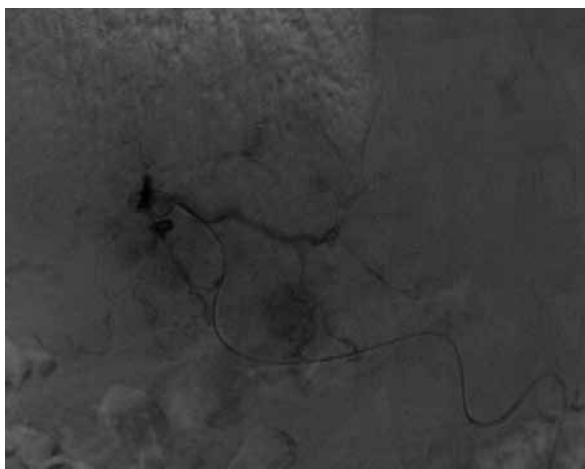
Do studie bylo zařazeno 16 pacientů s hepatocelulárním karcinomem, kteří byli léčeni DSM-TACE z důvodu nemožnosti selektivní aplikace léčebné směsi, intolerancí DEB-TACE (závažný postembolizační syndrom s nežádoucími účinky 3. či 4. stupně dle CTCAE verze 4.03 – Common Terminology Criteria for Adverse Events) nebo progresí onemocnění. TACE bylo vždy prováděno na základě rozhodnutí onkologické indikační komise.

Cílem studie bylo zhodnotit celkové přežití pacientů od 1.TACE, od 1.DSM-TACE a dobu do progrese do stadia BCLC C u hepatocelulárního karcinomu

1a



1b



1 Ukázka použití DSM-TACE u 73letého pacienta s vícečetnými hypervaskularizovanými ložisky HCC levého laloku jater v terénu jaterní cirhózy na CT a na angiografii po nástřiku selektivně katetrizované a. hepatica sinistra

Demonstration of the use of DSM-TACE in a 73 years old patient with multiple hypervascularized HCC lesion of left liver lobe in the terrain of liver cirrhosis on CT and angiography after injection of selectively catheterized a. hepatica sinistra

(stadium C dle Barcelona Clinic Liver Cancer – pokročilé stadium, které je dle EASL definováno jako HCC u pacientů se zachovanou funkcí jater, mimojaterním šířením, makrovaskulární invazí do portální žíly a celkovým stavem 1–2 dle ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group). K analýze přežití byl použit log-rank test a Kaplanova-Meierova křivka.

Před provedením první série DSM-TACE bylo dle CT přítomné unilobární postižení u osmi pacientů s jedním či dvěma ložisky, bilobární u osmi pacientů (vícečetná ložiska), jaterní cirhóza u 12 (z toho stadium Child-Pugh A u devíti a Child-Pugh B u tří), trombóza větví portální žíly u dvou pacientů. Základní charakteristiky pacientů uvádí tabulka 1.

Technické provedení výkonu

Všechny výkony byly provedeny standardním přístupem cestou a. femoralis communis z levého či pravého třísla a s použitím 5 F sheathu. Následně byl selektivně katetrizován truncus

coeliacus, případně a. mesenterica superior pomocí diagnostických 5 F katétrů (tvar Simmons 1, případně Cobra 2) a provedeny kontrolní nástřiky k ověření konkrétní anatomie tepenného zásobení jater (zpravidla již před výkonem zmapované pomocí standardního CT). Poté byl koaxiálně zaveden 2.4 F až 2.8 F mikrokatétr (Renegade, Boston Scientific; Cantata, Cook; Progreate, Terumo) a případně doplněno postkontrastní cone beam CT k detailnímu posouzení zásobení ložisek. Poté byla dle charakteru postižení provedena embolizace z pravé či levé větve a. hepatica, případně v některých případech selektivněji ze segmentálních jaterních arterií.

K embolizaci byla použita směs 50 mg doxorubicinu (25 ml) a degradabilních částic (Embocept S, PharmaCept GmbH, 7,5 ml), která byla připravena přímo před výkonem na angiografickém sále. Směs byla postupně aplikována po dobu 20–30 minut, přičemž přibližně po 5 minutách byly prováděny kontrolní nástřiky kontrastní látkou k ověření



2 Na kontrolním CT po 4 týdnech od DSM-TACE je patrná regrese syčení většiny ložisek
Control CT after 4 weeks since DSM-TACE shows regression of contrast enhancement of most liver lesions

reziduálního průtoku do embolizované oblasti a vyloučení nežádoucího refluxu (obr. 1, 2). Cílovým stavem bylo významné zpomalení průtoku do embolizované oblasti, případně kompletní zástava plnění s ukončením další aplikace. Místo punkce bylo na závěr ošetřeno uzavíracím zařízením (Mynx, Cardinal Health; Angioseal, Terumo). Dle rozsahu postižení pak byl výkon za cca 3–4 týdny opakován.

Odpověď na léčbu byla hodnocena na kontrolním CT dle mRECIST. Hodnocení bylo prováděno dvěma radiology nezávisle na sobě.

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno za pomoci programu Statistica (verze 13).

VÝSLEDKY

Celkem bylo provedeno 34 chemoembolizací degradabilními částicemi (DSM-TACE), medián dvě na pacienta. Všechny chemoembolizace byly technicky úspěšné. Během výkonu se vyskytla

jedna vážná komplikace v podobě anafylaktické reakce. Stav pacienta se po kortikoterapii, antihistaminicích a infuzích normalizoval, tato komplikace vedla k prodloužení hospitalizace o 1 den. Jinak nebyly pozorovány během a po výkonu žádné závažné nežádoucí účinky.

Po prvním výkonu DSM-TACE byla dle mRECIST na postkontrastním CT pozorována kompletní odpověď u čtyř pacientů, částečná odpověď u šesti pacientů, stabilní onemocnění u čtyř pacientů a progresse nálezu u dvou pacientů. Rozsah postižení jaterního parenchymu maligním nádorem v závislosti na fázi léčby je uveden v tabulce 2.

Během období sledování (27–1001 dnů, medián 287 dnů) byla pozorována progresse onemocnění do pokročilého stadia (BCLC C) u osmi pacientů (z toho u čtyř z důvodu progresse jaterního onemocnění dle mRECIST) u jednoho z důvodu trombózy kmene portální žíly a u tří z důvodu zhoršení celkového stavu). Medián do progresse onemocnění do pokročilého stadia byl 16,8 měsíců. Medián přežití od první léčby DSM-TACE

byl 22,3 měsíců a celkový medián přežití od 1.TACE byl 36,1 měsíců. Jeden pacient po třech sezeních DSM-TACE a následné kontrole na CT přestal chodit na kontroly na naše pracoviště, nicméně dle údajů od pojišťovny přežil 34,4 měsíce od 1.TACE a 15,1 měsíce od 1.DSM-TACE. Spearmanovým korelačním koeficientem nebyl prokázán signifikantní vztah mezi přežitím od 1.TACE a od 1.DSM-TACE a počtem TACE (u DEB-TACE před zahájením DSM-TACE $p = 0,2867$; u DSM-TACE $p = 0,6351$) (graf 1).

DISKUSE

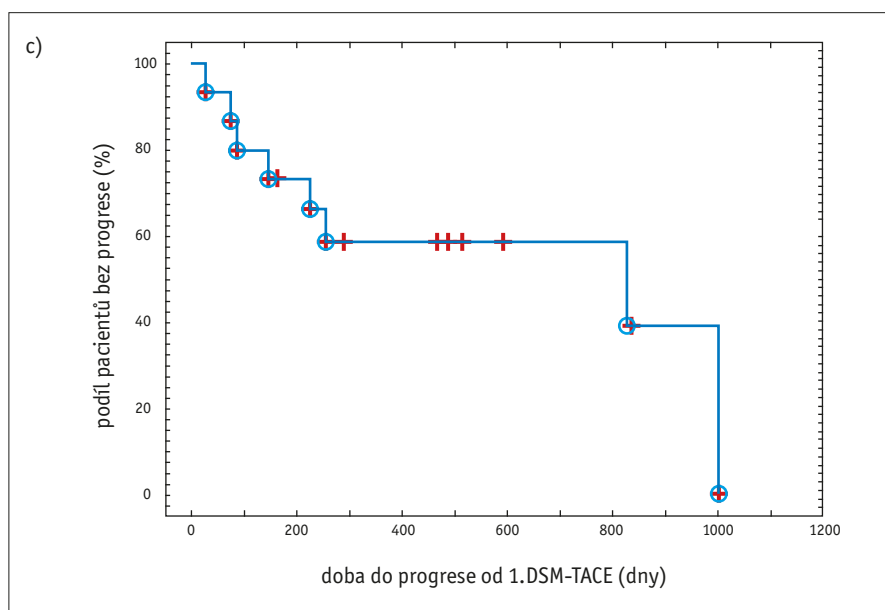
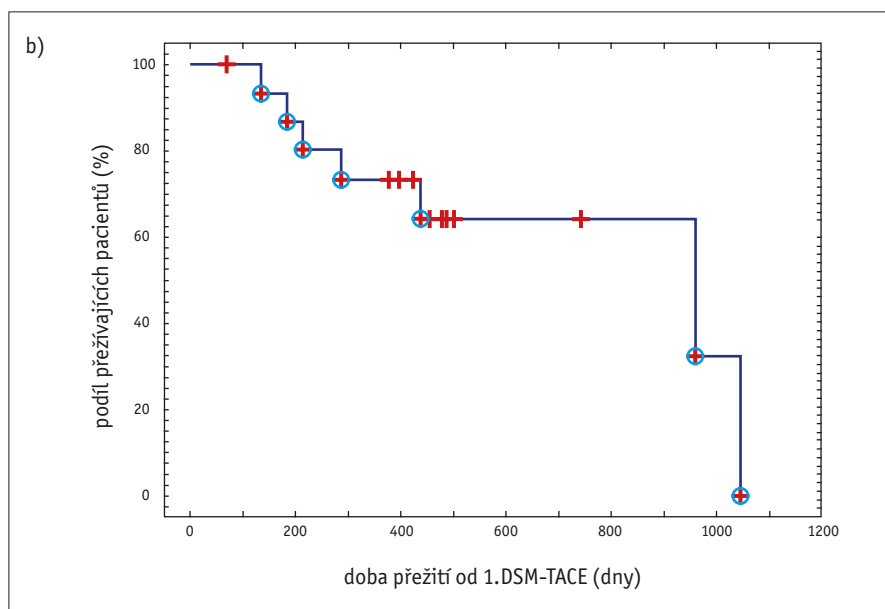
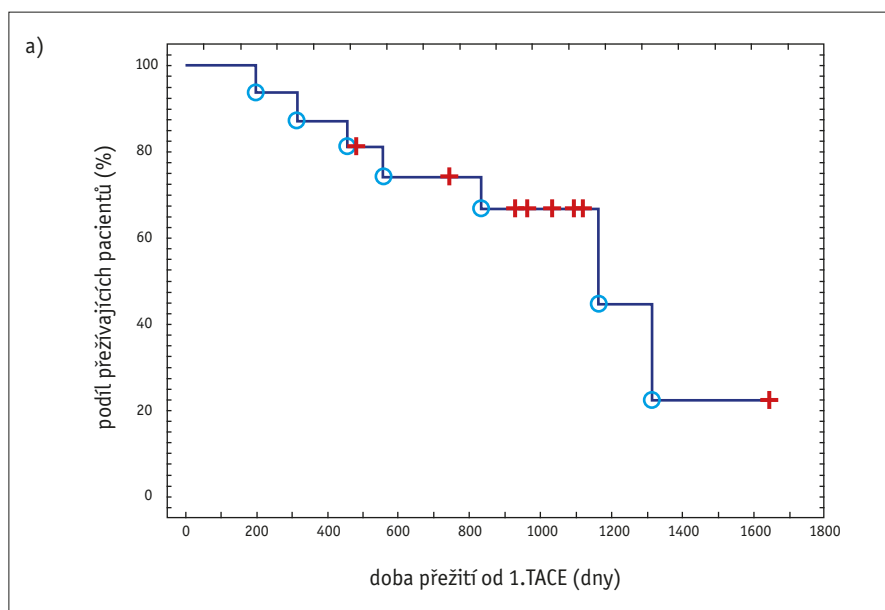
Transarteriální chemoembolizace je významnou miniinvasivní metodou léčby maligních ložisek jater. U hepatocelulárního karcinomu (HCC) je indikována ve stadiu BCLC B, do kterého se iniciálně či během léčby dostane až 50 % všech pacientů s HCC (1). V České republice byla transarteriální chemoembolizace v letech 2010–2016 použita u hepatocelulárního karcinomu jako metoda první volby pouze v 16,5 % případů (16), což ukazuje na nevyužití potenciálu TACE v léčbě HCC v České republice. Využití DSM TACE potenciálně ještě rozšiřuje skupinu léčitelných pacientů (11, 15).

Celkový medián přežití od 1.TACE byl v našem souboru 36,1 měsíců, což odpovídá očekávanému přežití pacientů s HCC léčených TACE dle EASL (očekávaný medián přežití nejméně 30 měsíců) i výsledků retrospektivní analýzy přežití HCC po TACE v KOC (komplexní onkologické centrum) Brno v letech 2005–2018 (1). Dosažený medián přežití od 1. DSM-TACE (22,3 měsíců) je výrazně vyšší než udávané přežití pacientů ve stadiu BCLC C na biologické léčbě (dle EASL je medián kolem 10 měsíců) (1). Výhodou TACE je možnost opakování, dokud jsou splněna indikační kritéria a je přítomná přírodní tepna zásobující maligní ložisko jater. V současnosti neexistují podrobná doporučení jak často aplikovat TACE a uplatňuje se přístup „on demand“ (dle potřeby) (1). Při nemožnosti další selektivní aplikace DEB-TACE a přetrvávající viabilitě nádorového ložiska je možné přistoupit k neselektivní TACE, observaci či přechodu na biologickou léčbu. U neselektivní DEB-TACE se léčebná směs aplikuje zpravidla buď do pravé, nebo do levé jaterní tepny. Dochází

Tab. 2. Rozsah jaterního postižení HCC v závislosti na fázi léčby

Table 2. Extent of HCC of the liver depending on the treatment phase

	Před 1.TACE	Před 1.DSM-TACE	Po poslední DSM-TACE
unilobární postižení	12 (75 %)	8 (50 %)	4 (25 %)
bilobární postižení	4 (25 %)	8 (50 %)	8 (50 %)
počet ložisek			
0	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (25 %)
1	7 (44 %)	3 (19 %)	4 (25 %)
2	5 (31,2 %)	3 (19 %)	0 (0 %)
vícečetná	4 (25 %)	10 (63 %)	8 (50 %)
velikost největšího ložiska – medián (min.–max.) v cm	5,5 (2,5–14,0)	3,0 (1,5–12,0)	6,8 (2–16)



tak k ischemickému poškození velké části nádorem nepostíženého jaterního parenchymu, což vede k závažnějšímu průběhu postembolizačního syndromu. Degradabilní škrobové částice (DSM-TACE) působí pouze dočasnou ischemií jaterního parenchymu, a jsou proto pro neselektivní TACE vhodnější. Dosavadní studie naznačují, že DSM-TACE by mohly mít ve srovnání s jinými embolizačními částicemi (DC-Beads, lipiodol) méně nežádoucích účinků při zachování terapeutického efektu (14). Neselektivní použití degradabilních částic je možné i v případě nádorů bez jasné přívodné tepny či s vícečetnými přívodnými tepnami, kdy je jejich selektivní katetrizace velmi obtížná či technicky nemožná. Výhodou těchto částic je také jednoduchá a rychlá příprava embolizační směsi přímo na angiografickém sále. Limitací této pilotní studie je malá nehomogenní skupina pacientů s nestejně rozsáhlým postižením jater, odlišnými diagnózami a odlišnými důvody přechodu na DSM-TACE. Pro ověření efektu DSM-TACE jsou potřeba prospektivní randomizované studie, které dosud nejsou v literatuře k dispozici.

ZÁVĚR

DSM-TACE představuje další léčebnou možnost u pacientů, u kterých již není možné pokračovat v DEB-TACE (zejména v případě nemožnosti selektivní aplikace). Dle našich pilotních výsledků bylo po DSM-TACE dosaženo podobného klinického efektu jako po DEB-TACE s minimem nežádoucích účinků. ●

Graf 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití od 1.TACE (a), od 1.DSM-TACE (b) doba do progresse od 1.DSM-TACE (c): Modrá kolečka znázorňují pacienty, kteří během sledovaného období zemřeli (n = 7)/zprogredovali do stadia BCLC C (n = 8), červené kříže pacienty, kteří během sledovaného období nezemřeli (n = 9)/nezprogredovali do stadia BCLC C (n = 7).

Graph 1. Kaplan Meier survival curve since 1.TACE (a), since 1.DSM-TACE (b) time to progression since 1.DSM-TACE (c): Blue circles show patients who died (n = 7)/progressed to BCLC C (n = 8) during the reporting period, red crosses patients who did not die (n = 9)/did not progress to BCLC C (n = 7) during the reporting period.

LITERATURA

1. **Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182–236.
2. **Savic LJ, Chapiro J, Geschwind J-FH.** Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017; 6(1): 7–21.
3. **Chow FC-L, Chok KS-H.** Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 2019; 11(2): 150–172.
4. **Lee E, Leon Pachter H, Sarpel U.** Hepatic Arterial Embolization for the Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Int J Hepatol [Internet]* 2012 [cited 2020]; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272914/>
5. **Goerg F, Zimmermann M, Bruners P, Neumann U, Luedde T, Kuhl C.** Chemoembolization with degradable starch microspheres for treatment of patients with primary or recurrent unresectable, locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42(12): 1709–1717.
6. **Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K, et al.** Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology* 1985; 154(1): 19–24.
7. **Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind J-FH.** New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: Preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(8): 2563–2567.
8. **Andrašina T, Válek V, Pánek J, et al.** Multimodal oncological therapy comprising stents, brachytherapy, and regional chemotherapy for cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2010; 4(Suppl 1): S82–S88.
9. **Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al.** Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with beadblock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Interv Radiol Vienna* 2010; 33(3): 541–551.
10. **Lee S, Kim KM, Lee SJ, et al.** Hepatic arterial damage after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: comparison of drug-eluting bead and conventional chemoembolization in a retrospective controlled study. *Acta Radiol (Stockh Swed)* 2017; 58(2): 131–139.
11. **Iezzi R, Pompili M, Rinninella E, et al.** TACE with degradable starch microspheres (DSM-TACE) as second-line treatment in HCC patients dismissing or ineligible for sorafenib. *Eur Radiol* 2019; 29(3): 1285–1292.
12. **Pohlen U, Reszka R, Schneider P, Buhr HJ, Berger G.** Stealth Liposomal 5-Fluorouracil With or Without Degradable Starch Microspheres for Hepatic Arterial Infusion in the Treatment of Liver Metastases. An Animal Study in VX-2 Liver Tumor-bearing Rabbits. *Anticancer Res* 2004; 24(3A): 1699–1704.
13. **Zavadil J, Juráček J, Čechová B, Andrašina T, Slabý O, Goldberg N.** Dynamic changes in circulating microRNA levels in liver cancer patients undergoing thermal ablation and transarterial chemoembolization. *Klin Onkol* 2019; 32(Suppl 1): 164–166.
14. **Schicho A, Pereira PL, Haimerl M, et al.** Transarterial chemoembolization (TACE) with degradable starch microspheres (DSM) in hepatocellular carcinoma (HCC): multi-center results on safety and efficacy. *Oncotarget* 2017; 8(42): 72613–72620.
15. **Gross A, Albrecht T.** Transarterial chemoembolisation (TACE) with degradable starch microspheres (DSM) and anthracycline in patients with locally extensive hepatocellular carcinoma (HCC): Safety and efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43(3): 402–410.
16. **Rohan T, Andrašina T, Uher M, et al.** Chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma – National Registry-Based Analysis. *Klin Onkol* 2019; 32(Suppl 1): 160–163.