

původní práce

Mikrobalónová okluzivní chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu – představení metody a první zkušenosti

Balloon-occluded chemoembolization of hepatocellular carcinoma – method presentation and first experience

Tomáš Tůma^{1,2}, Petr Hříbek^{2,3}, Tomáš Koutný¹, Jozef Malík¹, František Charvát¹, Tomáš Belšan¹, Jiří Lacman¹, Tomáš Kupsa², Petr Urbánek³

¹Radiodiagnostické oddělení, pracoviště intervenční radiologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

²Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Vojenská lékařská fakulta, Univerzita obrany, Hradec králové

³Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Hlavní stanovisko práce

Článek popisuje novou modifikaci transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu.

SOUHRN

Tůma T, Hříbek P, Koutný T, Malík J, Charvát F, Belšan T, Lacman J, Kupsa T, Urbánek P. Mikrobalónová okluzivní chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu – představení metody a první zkušenosti

Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastější primární maligní nádor jater. V naprosté většině případů se rozvíjí v terénu preexistujícího chronického jaterního onemocnění ve stadiu jaterní cirhózy. Jedná se o onemocnění s vysokou nepříznivou prognózou. Na rozdíl od jiných solidních nádorů se staging u pacientů s jaterní cirhózou hodnotí podle tzv. barcelonské klasifikace (BCLC) (1). Ta v sobě zahrnuje nejen rozsah nádorového postižení, ale navíc i funkční zdatnost jater a celkový výkonnostní stav pacienta. Transarteriální chemoembolizace (TACE) je standardem terapie středně pokročilého stadia HCC (1). Moderní modifikací této metody je mikrobalónová okluzivní chemoembolizace (B-TACE).

B-TACE je metoda založená na dočasné balónové okluzi přírodní tepny vedoucí k redistribuci toku směrem k nádoru a tím pádem zvýšené koncentraci embolizační směsi v cílové lézi. Zvýšená akumulace embolizačních částic vede k výraznější nekróze ložiska a díky tomu k lepší odpovědi na léčbu. Dočasná okluze tepny současně zvyšuje bezpečnost výkonu tím, že zamezuje zpětnému toku embolizační směsi a zmenšuje možný rozsah necílové embolizace.

Major statement

The article describes a new modification of transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma.

SUMMARY

Tůma T, Hříbek P, Koutný T, Malík J, Charvát F, Belšan T, Lacman J, Kupsa T, Urbánek P. Balloon-occluded chemoembolization of hepatocellular carcinoma – method presentation and first experience

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant liver tumor. In the vast majority of cases, it develops in the field of pre-existing chronic liver disease in the stage of liver cirrhosis. It is a disease with a highly unfavorable prognosis. Unlike other solid tumors, staging in patients with liver cirrhosis is carried out according to Barcelona classification (BCLC) (1). This includes not only the extent of tumor involvement, but also the functional status of the liver and the overall performance status of the patient. Transarterial chemoembolization is the standard of therapy for intermediate-stage HCC (1). A modern modification of this method is balloon-occluded chemoembolization (B-TACE). B-TACE is a method based on temporary balloon occlusion of the supply artery leading to redistribution of flow towards the tumor and thus higher concentration of the embolizate in the target lesion. Increased accumulation of embolization particles leads to more pronounced necrosis of the tumor and thus a better oncological response to treatment. A side effect of the temporary occlusion of the artery is an increase in the safety profile of the procedure due to

Přijato: 15. 9. 2024

Korespondenční adresa:

pplk. MUDr. Tomáš Tůma, EDiR.
Radiodiagnostické oddělení – angiografické pracoviště
Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6
e-mail: tomas.tuma@uvn.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Na našem pracovišti bylo dosud realizováno B-TACE u 15 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 73 let. Devět pacientů bylo ve stadiu nemoci 0+A a šest pacientů ve stadiu B dle BCLC. Průměrné Childovo-Pughovo skóre nemocných bylo 5,7 bodů. Bylo ošetřeno 21 ložisek HCC (medián velikosti ložiska 37 mm). Po iniciální B-TACE bylo dosaženo kompletní odpovědi u 16 ložisek (76 %), parciální odpovědi u pěti ložisek (24 %).

Nebyla zaznamenána žádná závažná peri-procedurální či postprocedurální komplikace výkonu. Metoda měla nulovou 90denní letalitu.

B-TACE se zdá být u selektovaných pacientů vysoce účinnou metodou lokoregionální terapie HCC s příznivým bezpečnostním profilem a vysokou mírou kompletní odpovědi již po první etapě B-TACE.

Klíčová slova: mikrobaloňová okluzivní chemoembolizace, hepatocelulární karcinom, jaterní cirhóza, lokoregionální léčba, transarteriální chemoembolizace.

the prevention of backflow of embolizate and low non-target embolization. At our workplace B-TACE has been performed on 15 patients. The average age of the patients was 73 years. Nine patients had disease stage 0+A and six patients had stage B according to BCLC. The average Child-Pugh score was 5.7 points. Totally 21 HCC nodules were treated (median size 37 mm). After the initial B-TACE, a complete response was achieved in 16 nodules (76%), a partial response in 5 nodules (24%).

There was no serious post- nor periprocedural complication of the procedure. There was no death within 90-day follow-up.

B-TACE appears to be a highly effective method of locoregional therapy for HCC with a favorable safety profile in selected patients and achieves high frequency of complete responses after first cycle of B-TACE.

Key words: balloon-occluded chemoembolization, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, locoregional treatment, transarterial chemoembolization.

ÚVOD

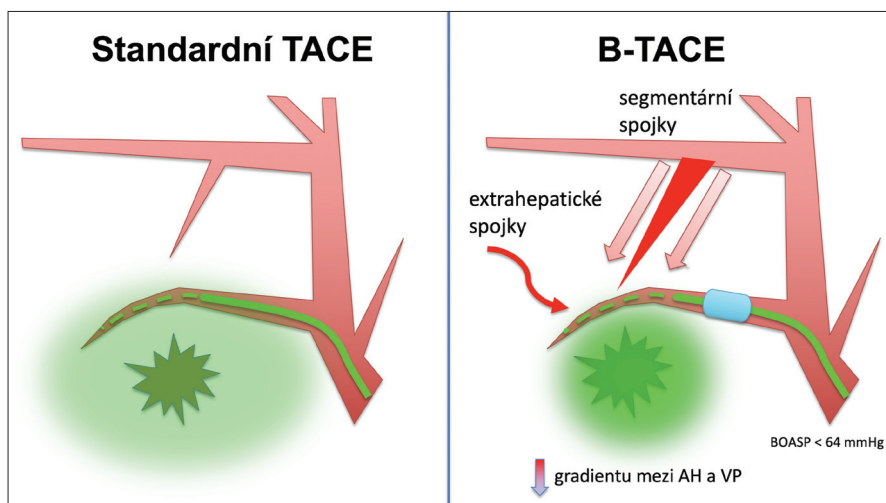
Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastější primární maligní nádor jater. V naprosté většině případů se rozvíjí v terénu preexistujícího chronického jaterního onemocnění ve stadiu jaterní cirhózy. Jedná se o onemocnění s vysoce nepříznivou prognózou. Medián celkového přežívání (OS) středně pokročilého HCC je u neléčených pacientů 9,5 měsíců (2). Na rozdíl od jiných solidních nádorů se staging pacientů s jaterní cirhózou realizuje podle tzv. barcelonské klasifikace (BCLC) (1).

BCLC v sobě zahrnuje nejen rozsah nádorového postižení, ale navíc i funkční zdatnost jater a celkový výkonnostní stav pacienta. Transarteriální metody léčby jsou standardem terapie středně pokročilého stadia HCC (stadium B dle BCLC, do 8 bodů Childova-Pughova skóre), nicméně výběrově se používají i u časnějších stadií onemocnění. Dominantní indikací je v těchto případech bridging HCC k transplantační léčbě. Dále se používá u těch nemocných, u kterých standardní metody nelze z různých důvodů použít (1). TACE je metoda léčby primárních i sekundárních hypervaskularizovaných nádorů jater využívající dvojí efekt působení – ischemie ložiska okluzí přírodních tepen a dosažení vysoké místní koncentrace podaného cytostatika (3).

V posledních několika letech je relativně novou modifikací standardní TACE mikrobaloňová okluzivní chemoembolizace (B-TACE). Metodu lze použít jako nadstavbu pro konvenční TACE, kde je použita směs lipiodolu s cytostatikem (c-B-TACE), či jako modifikaci TACE s použitím nedegradabilních mikročásteček, na kterých je cytostatikum přímo navázáno (DEB-B-TACE). Právě druhou zmíněnou variantu používáme na našem pracovišti.

Metoda B-TACE je založena na dočasné balonové okluzi přírodních tepen ložiska. Po nafouknutí balonu dochází v této tepně k omezení toku, změně tlakového gradientu mezi tepenným a portálním řečištěm a kompenza-tornímu otevření extrahepatických a intrahepatických kolaterál (hlavně peribiliární a hilární plexy). Nedochozí tedy k úplnému zastavení proudu krve distálně za okluzí (4). Výše uvedené děje mají za následek redistribuci toku krve směrem k oblastem sníženého cévního odporu – tedy hypervaskularizovanému nádoru (5).

Následně aplikovaná směs embolizačních částic s cytostatikem se tak v maximální míře akumuluje v nádoru, čímž se efekt TACE dále potencuje. Dalším efektem dočasné okluze tepny je snížení rizika necílové embolizace díky zamezení zpětného toku embolizační směsi. Princip metody a jeho porovnání



- 1** Princip a schematické porovnání koncentrace embolizační směsi v lézi a okolním parenchymu mezi standardní TACE a B-TACE
- Comparison of embolization mixture concentration in the lesion and surrounding liver parenchyma between standard TACE and B-TACE

Tab. 1. Základní demografické údaje kohorty

Table 1. Basic demographics of the cohort

Počet pacientů (ložisek)	15 (21)
Medián velikosti ložisek (mm)	37
Průměrný věk v době dg. v letech (rozsah)	73,1 (49–85)
Pohlaví, n (%)	
muži	11 (73)
ženy	4 (27)
BCLC stadium, n (%)	
0+A	9 (60)
B	6 (40)
Etiologie, n (%)	
ALD (Alcohol-Related Liver Diseases)	8 (53)
HBV (Hepatitis B Virus)	1 (7)
HCV (Hepatitis C Virus)	1 (7)
MASH (Metabolic-Associated Steatohepatitis)	5 (33)
medián AFP v ng/L (SD)	32,5 (5850,7)
medián elasticity jater v kPa (SD)	35,6 (23,3)
Měření tlaků (průměr, SD, min./max.)	
BOASP před okluzí	73,68 ± 16,97, 40/105
BOASP po okluzi	43,58 ± 12,02, 12/62
BOASP drop	32,05 ± 15,61 0/60
průměrné Child-Turcotte-Pugh skóre v bodech (rozsah)	5,7 (5–8)
mRECIST po 1. restagingu ložisek	
complete response, n (%)	16 (76)
partial response, n (%)	5 (24)
objective response, n (%)	21 (100)
90denní letalita (%)	0
medián celkového přežití (měsíce)*	nebyl dosažen
medián follow-up (měsíce)**	14

*V souboru nebylo při relativně kratším follow-up dosaženo dostatečného množství úmrtí pro stanovení mediánu celkového přežití.

**Medián follow-up byl vypočten metodou reverzní Kaplanovy-Meierovy analýzy.

*In our cohort there were not enough deaths to determine the median overall survival due to the relatively short follow-up.

**Median follow-up was calculated using the reverse Kaplan-Meier analysis method.

se standardní TACE je graficky znázorněn obrázku 1. Kontraindikace k provedení B-TACE se neliší od DEB-TACE (9). Zvýšenou pozornost při B-TACE je nutné věnovat pacientům s dilatací žlučových cest, zavedenou biliární endoprotézou v choledochu či přítomností gastro-biliárních anastomóz. Důvodem je možnost výraznější embolizace peribiliárních plexů podmíněná redistribucí toku a s tím spojené riziko komplikací na žlučových cestách (6).

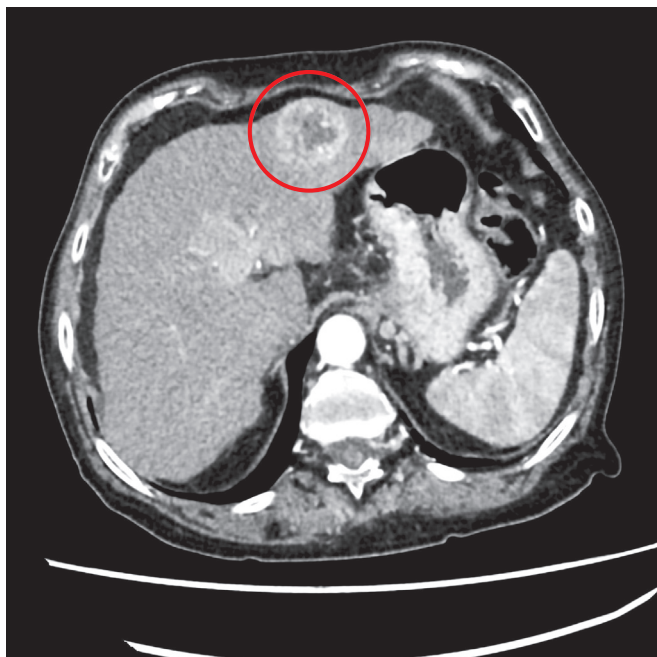
METODIKA A TECHNIČKÉ PROVEDENÍ

Bylo provedeno prospektivní hodnocení výsledků B-TACE dle modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) 1 měsíc od výkonu, komplikací výkonu a 90denní letalita po výkonu (7). Bylo zařazeno 15 pacientů s jaterní cirhózou a HCC diagnostikovaným podle platných doporučených postupů Evropské asociace pro studium jater (EASL) (8). Základní demografické údaje kohorty shrnuje tabulka 1. Pacienti byli bez výjimky k lokoregionální léčbě indikováni konsenzem multidisciplinárního týmu (MDT) za přítomnosti hepato-gastroenterologa, intervenčního radiologa, chirurga a onkologa. Byla řádně zhodnocena indikační kritéria (pokročilost nemoci, jaterní funkce a celkový stav pacienta).

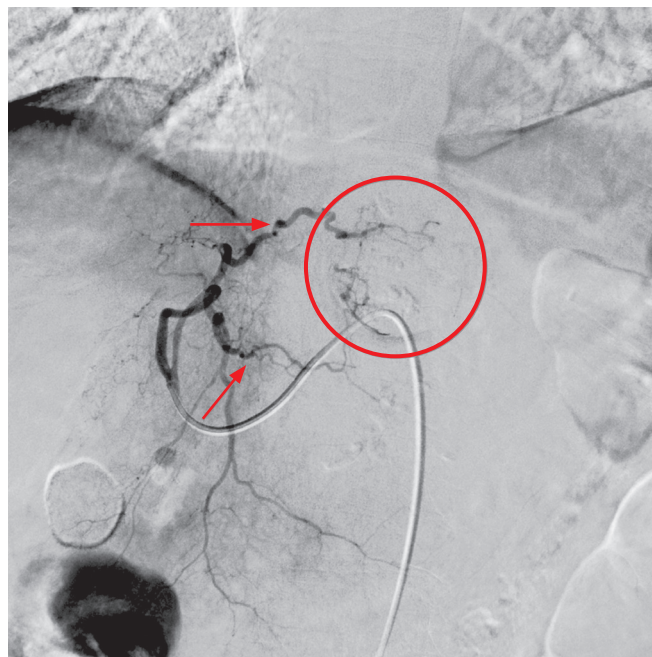
Na našem pracovišti jsou pacienti k TACE a jejím modifikacím přijímáni k hospitalizaci na interní lůžko den před výkonem. Je provedeno kontrolní laboratorní vyšetření, aktuální revize funkční zdatnosti jater hepatogastroenterologem a při absenci kontraindikací je farmaceutem provedeno navázání cytostatika na mikročástice. Jako cytostatikum je na našem pracovišti rutinně používán v případě HCC doxorubicin.

Samotný výkon probíhal u všech pacientů v lokální anestezii femorálním přístupem za použití 5F sheathu. Po katetrizaci truncus coeliacus či samotné hepatální tepny diagnostickým 4F katétre (SIM1/RC1/Yashiro) byla provedena standardní angiografie a cone-beam výpočetní tomografie (CB-CT) k zobrazení jaterního zásobení a zhodnocení přírodních tepen samotného nádoru (obr. 3).

Po zhodnocení výše uvedeného bylo vybráno vhodné cílové místo k zavedení okluzního mikrokatetru (obr. 4). Jedná



2 Diagnostické CT, arteriální fáze – ložisko HCC (LIRADS 5, 41mm) v jaterním segmentu S2 indikované k B-TACE
Diagnostic CT, arterial phase – HCC nodule (LIRADS 5, 41mm) in liver segment S2 indicated for B-TACE

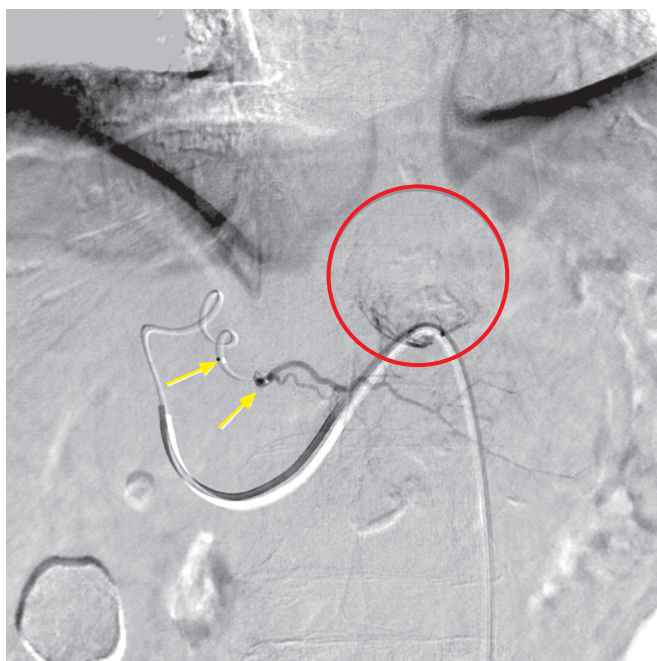


3 Přehledná angiografie levého hepatického povodí – ložisko HCC (červený kruh) se dvěma přívodnými větvemi (červené šipky)
Angiography of the left hepatic artery – HCC nodule (red circle) with two feeder branches (red arrows)

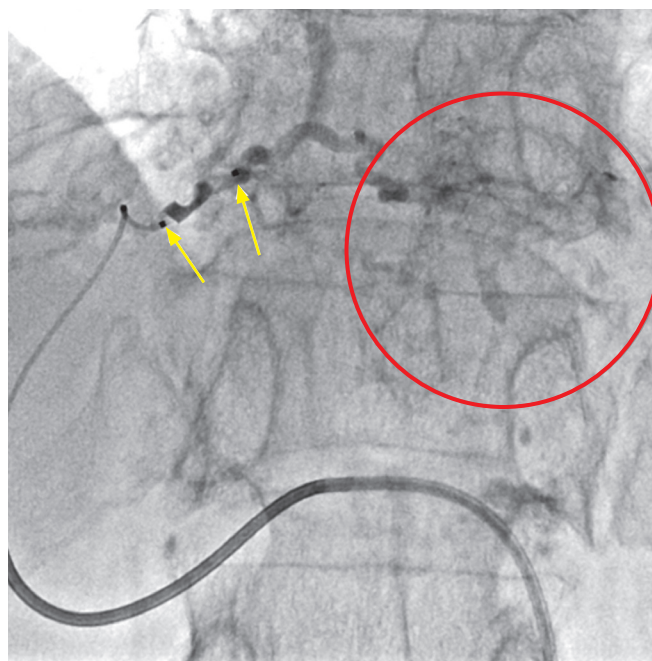
se o 2.7F katétr (Occlusafe, Terumo Europe NV) s mikrobalónem na jeho distálním konci, který je kompatibilní s 0.014" vodiči. Samotný balón má délku 10 mm a je opatřen dvěma rentgen kontrastními značkami (obr. 5). Průměr

balónku se pohybuje od 1 do 4 mm v závislosti na jeho insuflaci. K insuflaci se používá 1ml injekční stříkačka naplněná fyziologickým roztokem a kontrastem v poměru cca 1 : 1–2. Před samotnou okluzí je na katétr napojena měřící

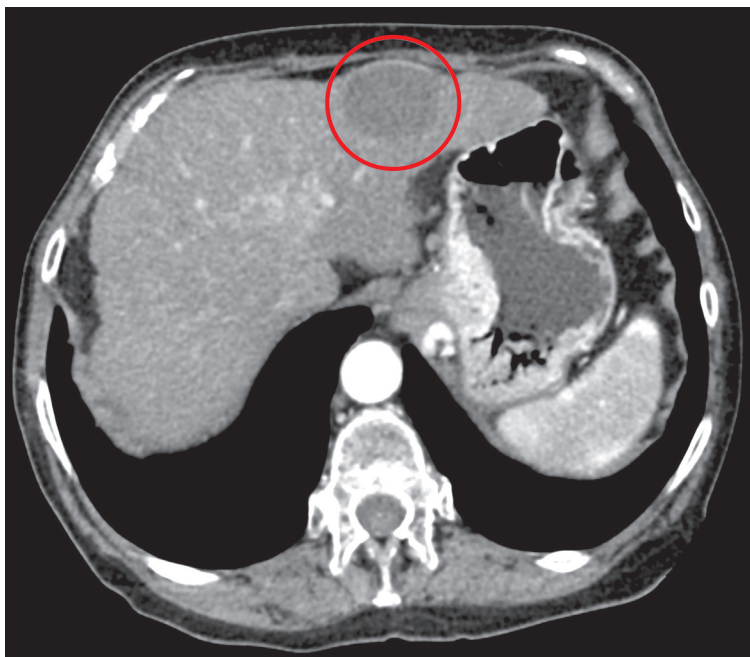
arteriální komůrka, která je předem zkalibrována. Následně je měřen arteriální tlak před okluzí a po ní. Optimální tlak po okluzi (balloon-occluded arterial stump pressure – BOASP) má být dle doporučení nižší než 64 mmHg (9).



4 Selektivní katetrizace dolní přívodné větve okluzivním katétre (žluté šipky)
Selective catheterization of the lower supply branch with an occlusive catheter (yellow arrows)



5 Embolizace horní přívodné větve s již nafouknutým balónem (žluté šipky) po předchozím měření BOASP (pokles z 82 na 40 mmHg)
Embolization of the upper supply branch with inflated balloon (yellow arrows) with previous BOASP measurement (decrease from 82 to 40 mmHg)



6 Kontrolní CT zobrazení po 1 měsíci v post-TACE protokolu s kompletní odpovědí na léčbu (CR dle mRECIST)

Follow-up CT imaging after 1 month in the post-TACE protocol with a complete response to treatment (CR according to mRECIST)

Samotnou embolizaci provádíme připravenou směsí nerozpustných mikročastic z polyethylenglykolu o velikostech $100 \pm 25 \mu\text{m}$ a $200 \pm 50 \mu\text{m}$ (Lifepearls, Terumo Europe NV) s navázaným doxorubicinem v koncentraci 37,5 mg/ml částic. Maximální podaná dávka v rámci jednoho výkonu je 150 mg doxorubicinu. Pokud je nutné opakované podání v krátkém časovém úseku (kumulativní dávka nad 600 mg doxorubicinu), mělo by být provedeno kardiologické vyšetření k vyloučení cytostatikem indukované kardiomyopatie. U standardní TACE je koncový bod embolizace definovaný zástavou toku po dobu cca 10 systol. U B-TACE nelze tento parametr použít pro okluzi balónkem. Z tohoto důvodu je nutné posuzovat mimo jiné i zvýšení manuální rezistence pístu stříkačky při podávání embolizační směsi či viditelný průnik částic do otevřených kolaterál. Po dokončení embolizace je provedena kontrolní přehledná angiografie k vyloučení komplikací a okluze třísla cévním uzavíracím systémem. Pacient je po výkonu observován na lůžkovém oddělení s kontrolními laboratorními odběry. V případě absence komplikací a uspokojivých laboratorních hodnot je dimitován 2. den po výkonu. U všech pacientů dle doporučení standardně provádíme první postprocedurální CT zobrazení v odstupu 1 měsíce a dále

dle výsledku restagingu v intervalech 3 měsíců dle konsenzu MDT. CT zobrazení provádíme ve standardizovaném post-TACE protokolu v pozdní arteriální fázi k dostatečnému průkazu reziduální viabilní tkáně. Grafické hodnocení odpovědi na léčbu je prováděno dle standardizovaných kritérií mRECIST (7). Parciální odpověď na léčbu (PR) je definována jako zmenšení viabilní tkáně (v nejdelším rozměru) o více než 30 %, kompletní odpověď pak jako úplné vymizení viabilní tkáně (obr. 2 vs. obr. 6).

VÝSLEDKY

Do 2/2024 jsme na našem pracovišti provedli B-TACE u kohorty 15 pacientů (73 % muži, průměrný věk 73,1 let). Rozložení stadií dle BCLC bylo devět pacientů stadia A (60 %), šest pacientů stadia B (40 %). Etiologie HCC byla v 53 % případů etylická, ve 33 % steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí, ve 14 % chronické virové hepatitidy.

Celkově bylo provedeno 27 cyklů B-TACE v rámci prvotního ošetření 21 ložisek HCC (medián velikosti ložiska 37 mm). V rámci prvotní B-TACE jsme u 15 ložisek dosáhli CR (76 %), u šesti ložisek PR (24 %). Celková odpověď na léčbu (OR) byla tedy 100%.

S výjimkou jednoho případu byly hodnoty BOASP nižší než 64 mmHg, což je pro maximální efekt B-TACE doporučováno.

Nezaznamenali jsme vyšší výskyt postembolizačního syndromu či nežádoucích reakcí vyššího stupně (> grade II dle Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0). U jednoho pacienta se vyskytla v místě embolizace ohraničená nekróza s přítomností bublin plynu. Tento nálezn byl zcela asymptomatický a byl řešen profylaktickým podáním antibiotik *per os*. Nezaznamenali jsme žádnou významnou periprocedurální či postprocedurální komplikaci kromě jedné neokluzivní disekce subsegmentární tepny v rámci samotné prvotní katetrizace. Žádná z uvedených komplikací nevedla k prodloužení hospitalizace nebo k rehospitalizaci. Žádný pacient nezemřel v intervalu 90 dní od výkonu.

DISKUSE

Moderní péče o onkologické nemocné je v 21. století individualizace léčby. V případě HCC je tento trend vedle expanze systémové onkologické léčby patrný i v rozvoji lokoregionální terapie. Koncept „one fits all“ byl v případě transarteriální chemoembolizace opuštěn již před dlouhou dobou rozvojem odvozených metod. Poslední takovou je B-TACE. Pro porovnání metod můžeme s jistými limitacemi využít míru CR po první etapě chemoembolizace. U standardní TACE obecně se míra jednoměsíční CR pohybuje dle literatury v rozmezí 44–60 % (12). V naší prezentované kohortě tedy B-TACE dosáhla vyšší míry CR již po první etapě (76 %). Míra dosažených CR u ložisek velikosti 30–50 mm se zásadně neodlišuje od zatím největší multicentrické studie Golfieriho et al. (76 vs. 72,3 %) (11). Rovněž zastoupení časného stadia A dle BCLC bylo velmi podobné ve srovnání s naší kohortou (54,9 vs. 60 %).

Předpokládaná a námi potvrzená superiorita použití mikrobalonové techniky nad standardní TACE je ve shodě i s rozsáhlým systematickým přehledem dostupné literatury na toto téma od Lucatelliho et al. (13)

Limitací předložených výsledků je omezená velikost kohorty pacientů a krátký follow-up, který neumožňoval zhodnocení celkového přežití (overall survival – OS) a jeho srovnání

s DEB-TACE, která se na našem pracovišti také dlouhodobě provádí. Dalším aspektem, který do jisté míry neumožňuje plnohodnotné srovnání B-TACE a DEB-TACE je, že v prezentované kohortě bylo relativně vysoké zastoupení časného stadia HCC dle BCLC klasifikace. Jednalo se ve vysoké míře o pacienty, kteří byli z nějakého důvodu kontraindikováni k chirurgické léčbě. Výše uvedené však

nelimituje námi předložené srovnání DEB-TACE a B-TACE při hodnocení míry onkologické odpovědi (mRECIST) vztažených na cílová ložiska.

ZÁVĚR

B-TACE je moderní modifikace transarteriální lokoregionální léčby HCC

s příznivým bezpečnostním profilem, která dle našich i zahraničních výsledků vykazuje vyšší míru kompletní odpovědi na léčbu a delší čas do rekurence onemocnění, a to hlavně pro ložiska velikosti 30–50 mm. Snaha o kompletní odpověď na léčbu bez nutnosti re-embolizace je spojená s delším přežitím, a proto se použití právě B-TACE u selektovaných pacientů jeví jako vhodná metoda léčby. ●

LITERATURA

1. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022; 76(3): 681–693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
2. Khalaf N, Ying J, Mittal S, et al. Natural History of Untreated Hepatocellular Carcinoma in a US Cohort and the Role of Cancer Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(2): 273–281.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.033
3. Talaie R, Torkian P, Amili O, et al. Particle Distribution in Embolotherapy, How Do They Get There? A Critical Review of the Factors Affecting Arterial Distribution of Embolic Particles. *Ann Biomed Eng.* 2022; 50(8): 885–897. doi: 10.1007/s10439-022-02965-6
4. Aramburu J, Antón R, Fukamizu J, et al. In Vitro Model for Simulating Drug Delivery during Balloon-Occluded Transarterial Chemoembolization. *Biology (Basel)* 2021; 10(12): 1341 [Published 2021 Dec 16]. doi: 10.3390/biology10121341
5. Sugimoto K, Saguchi T, Saito K, Imai Y, Moriyasu F. Hemodynamic changes during balloon-occluded transarterial chemoembolization (B-TACE) of hepatocellular carcinoma observed by contrast-enhanced ultrasound. *J Med Ultrason.* 2014; 41(2): 209–215. doi: 10.1007/s10396-013-0487-7
6. Lucatelli P, Burrell M, Guiu B, de Rubeis G, van Delden O, Helmberger T. CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021; 44(12): 1851–1867. doi: 10.1007/s00270-021-02968-1 [Epub 2021 Oct 25]. PMID: 34694454.
7. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010; 30(1): 52–60. doi: 10.1055/s-0030-1247132
8. Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol.* 2021; 75(4): 960–974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.004
9. Lucatelli P, Ginnani Corradini L, De Rubeis G, et al. Balloon-Occluded Transcatheter Arterial Chemoembolization (b-TACE) for Hepatocellular Carcinoma Performed with Polyethylene-Glycol Epirubicin-Loaded Drug-Eluting Embolics: Safety and Preliminary Results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; 42(6): 853–862. doi: 10.1007/s00270-019-02192-y
10. Golfieri R, Bezzi M, Verset G, et al. Retrospective European Multicentric Evaluation of Selective Transarterial Chemoembolisation with and without Balloon-Occlusion in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021; 44(7): 1048–1059. doi: 10.1007/s00270-021-02805-5
11. Golfieri R, Bezzi M, Verset G, et al. Balloon-Occluded Transarterial Chemoembolization: In Which Size Range Does It Perform Best? A Comparison of Its Efficacy versus Conventional Transarterial Chemoembolization, Using Propensity Score Matching. *Liver Cancer* 2021; 10(5): 522–534 [Published 2021 Jul 14]. doi: 10.1159/000516613
12. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111(2): 255–264. doi: 10.1038/bjc.2014.199
13. Lucatelli P, Rocco B, Ciaglia S, Damato E, Mosconi C, Argirò R, Catalano C. Microballoon Interventions for Liver Tumors: Review of Literature and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(18): 5334. <https://doi.org/10.3390/jcm11185334>