



Linee Guida per il miglioramento della Qualità della Chemoembolizzazione Trans-arteriosa Epatica (TACE)

Da: Quality-Improvement Guidelines for Hepatic Transarterial Chemoembolization. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Bruntzos E. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Aug;35(4):765-74.

Traduzione italiana a cura del Dott. Dario Luca Lauretti e Dr.ssa Paola Scalise; revisione a cura della Dott.ssa Rita Golfieri.

Introduzione

La chemoembolizzazione transarteriosa (transarterial chemoembolization, TACE) è stata introdotta nel 1977 dal Dr. Yamada, che ha individuato la possibilità di somministrare farmaci ad azione antitumorale sfruttando, nel carcinoma epatocellulare (HCC), la sua perfusione preferenziale dall'arteria epatica per la somministrazione della terapia antitumorale. I primi risultati sono stati pubblicati per la prima volta su un gruppo di 120 pazienti in Inghilterra nel 1983 [1]. La TACE convenzionale (c-TACE) consiste nella somministrazione selettiva di un agente chemioterapico (o di una combinazione di differenti chemioterapici), veicolato da un carrier viscoso (lipiodol), all'interno dei vasi arteriosi rifornenti la lesione, seguita dall'occlusione di tali vasi mediante agenti embolizzanti. Lo scopo della procedura è quello di ottenere una maggiore concentrazione del farmaco nella lesione rispetto alla somministrazione per via endovenosa, mentre l'occlusione dei vasi arteriosi determina l'ischemia e la conseguente necrosi delle cellule tumorali [2]. Il chemioterapico è comunemente combinato con il lipiodol, un mezzo di contrasto contenente esteri etilici degli acidi grassi iodizzati dell'olio di semi di papavero. Il lipiodol è utilizzato in modo routinario per l'embolizzazione arteriosa, e dopo essere stato somministrato attraverso l'arteria epatica, è in grado di persistere da alcune settimane a mesi all'interno dei noduli di HCC, grazie all'elevata vascolarizzazione del tessuto tumorale ed all'assenza di fagocitosi da parte delle cellule di Kupffer, assenti nell'HCC. Il razionale dell'occlusione dei vasi afferenti arteriosi della lesione è ridurre l'apporto arterioso alla lesione stessa nonché il washout dell'agente chemioterapico, e di minimizzare il passaggio del farmaco nella circolazione sistemica. Tuttavia, recenti evidenze [3] hanno dimostrato che il lipiodol non è in grado di rallentare il rilascio del chemioterapico nel tessuto neoplastico, e sono stati segnalati effetti collaterali correlati al rapido rilascio nel circolo sistemico di dosi elevate di farmaco.

Recentemente, per superare questa criticità della c-TACE, è stato introdotto l'utilizzo in questa procedura di microsferi preformate caricate con un agente chemioterapico [4, 5]. Le microsferi garantiscono il rilascio controllato di quantità superiori di farmaco nella lesione tumorale in un periodo di tempo più lungo, con il vantaggio di ridurre i livelli plasmatici di chemioterapico e, potenzialmente, diminuire il rischio di effetti avversi sistemici (ad es. la cardiotoxicità). Il razionale di questa nuova tecnica, definita TACE con drug-eluting beads (DEB-TACE), è di prolungare il tempo di contatto tra le cellule tumorali ed il farmaco citotossico e di evitare danni del microcircolo epatico, responsabili della possibile insorgenza di effetti sistemici minori. Attualmente la TACE è inoltre impiegata anche nel trattamento di metastasi epatiche non resecabili (ad es. metastasi da carcinoma colon-rettale – CRC) e di altre neoplasie epatiche primitive (ad es. colangiocarcinoma) [6].

Definizioni

Embolizzazione transarteriosa: definita come il blocco dell'afflusso arterioso epatico mediante l'impiego di materiale embolizzante (ad es. particelle e gelfoam).

Chemoembolizzazione transarteriosa convenzionale (c-TACE): definita come la somministrazione di una miscela di agenti chemioterapici, con o senza utilizzo di olio iodato (lipiodol), seguita dall'embolizzazione mediante agenti embolizzanti permanenti (particelle di alcol polivinilico [PVA] o sfere embolizzanti) o temporanei (gelfoam).

Chemoembolizzazione con drug-eluting beads (DEB-TACE): definita come la iniezione di particelle DEB caricate con chemioterapico nelle arterie afferenti al tumore, [4], con o senza ulteriore embolizzazione mediante microsferi regolari (non caricate).

Imaging Pre-trattamento

Prima del trattamento, per valutare l'impegno epatico globale (numero, dimensioni e sedi delle lesioni), tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un esame di tomografia computerizzata (TC) dell'addome senza e con mezzo di contrasto con tecnica trifasica, oppure ad un esame di tomografia mediante risonanza magnetica (RM) dell'addome. In caso di metastasi epatiche, un'indagine total-body è indispensabile per la stadiazione della patologia. La valutazione mediante TC e/o RM è inoltre necessaria per lo studio dell'anatomia vascolare, per la corretta pianificazione del trattamento (p.e., individuare varianti anatomiche, anomalie vascolari e tutti le afferenze arteriose alla lesione), mediante tecniche di post-processing (maximum-intensity projection, MIP). Rispetto all'angiografia convenzionale, gli studi TC e/o RM consentono anche di valutare meglio la pervietà dell'asse portale e l'eventuale presenza di trombosi; in questo ultimo caso, le tecniche tomografiche sono utili per la definizione delle caratteristiche della trombosi (estensione della trombosi e rapporto con la lesione tumorale).

Indicazioni e Controindicazioni al Trattamento

Il sistema di stadiazione tumorale BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [7,8] consente di stratificare i pazienti affetti da HCC combinando diversi parametri, tra cui funzionalità epatica, performance status del paziente, stadio della neoplasia con le possibili opzioni terapeutiche. Tale sistema classificativo è stato approvato anche dalla European Association for the Study of Liver Disease (EASL) e dalla American Association for the Study of Liver Disease. Sulla base dell'algoritmo BCLC, i pazienti con patologia in stadio precoce (early-stage disease, stadio A BCLC) sono suscettibili di trattamento curativo, quali la resezione, il trapianto di fegato, o le terapie ablative come alcolizzazione percutanea (percutaneous ethanol injection, PEI) ed ablazione mediante radiofrequenze. Tali opzioni terapeutiche sono attuate in circa il 30-40% dei pazienti con HCC [9, 10]. Per l'HCC non resecabile in stadio intermedio (stadio B BCLC o Child-Pugh A/B con HCC multifocale o di grandi dimensioni, senza invasione vascolare né disseminazione extraepatica), il trattamento di scelta è rappresentato dalla c-TACE [10]. Per quanto riguarda l'invasione vascolare, per alcuni Autori la presenza di trombosi portale non rappresenta una controindicazione assoluta alla TACE poiché il rischio di infarto parenchimale correlato alla procedura dipende da diversi fattori, in particolare dall'estensione della trombosi (p.e. omolaterale o controlaterale alla lesione, distale o prossimale). E' stato inoltre riportato che embolizzazioni meno aggressive possono essere effettuate in sicurezza senza incremento dei tassi di morbilità e mortalità anche in pazienti con trombosi portale maggiore [11]. Infine, è stato recentemente proposto l'utilizzo della Radioembolizzazione in caso di trombosi portale [12]. Tuttavia, una disamina dettagliata di queste procedure esula dalle intenzioni della presente review.

Attualmente, non sono stati identificati in modo definitivo criteri laboratoristici di esclusione dalla TACE, tuttavia è stato evidenziato che valori di bilirubinemia >2 mg/dL, di LDH > 425 mg/dL e di aspartato aminotransferasi (AST) >100 IU/L sono fortemente associati all'incremento del tasso di mortalità post-procedurale [13], sebbene variazioni individuali di tali parametri non sembri predire l'esito sfavorevole della TACE [14]. In generale, lo stadio Child-Pugh C controindica l'esecuzione della TACE.

Le indicazioni classiche al trattamento c-TACE sono pressoché sovrapponibili a quelle per la DEB-TACE (Tabella 1).

Tabella 1: Indicazioni a TACE in pazienti con HCC

Diagnosi	Pazienti con diagnosi di HCC confermata dai criteri EASL
Stadio tumorale	Assenza di localizzazioni extra-epatiche
	Assenza di trombosi portale maggiore
	Impegno tumorale >50 % del parenchima epatico
	Pazienti con HCC non candidabili a trattamenti curativi come resezione, trapianto di fegato,

	ablazione percutanea (secondo criteri BCLC)
	In stadio early, in cui l'indicazione è la terapia ablativa, se il trattamento non risulta eseguibile o rifiutato dal paziente
	Pazienti con recidiva dopo trattamenti potenzialmente curativi (resezione e ablazione percutanea) con malattia chiaramente misurabile secondo i criteri RECIST modificati o anche in seguito a trapianto
	In pazienti in lista d'attesa per trapianto, per contenere il drop-out dalla liste d'attesa e ridurre il rischio di recidiva postoperatoria
Performance status	Eastern Cooperative Oncology Group performance status <3 o indice di Karnofsky >70
Stato metabolico	Pazienti con funzione epatica preservata (classe Child-Pugh A/B) senza encefalopatia e ascite moderata/severa
	Creatinina sierica <2 mg/dL (177 μmol/L)
	Conta piastrinica >50.000/mm ³
	Attività protrombina >50%
Correlate a doxorubicina	Leucociti >3,000 cellule/mm ³ ; neutrofili >1,500 cellule/mm ³ ; frazione di eiezione ventricolo sinistro >50%

Al contrario, i criteri di esclusione alla DEB-TACE sono più numerosi, data la relativa mancanza in letteratura di studi precedentemente pubblicati sull'argomento, a causa del suo impiego limitato nella pratica clinica [15]. Come recentemente riportato da Liapi et al. [15], i criteri di inclusione e di esclusione devono essere definiti sulla base dello stadio tumorale, della funzionalità epatica residua e del performance status del paziente, e devono tenere conto anche delle caratteristiche del chemioterapico e degli aspetti procedurali.

Attualmente, la TACE viene eseguita anche per indicazioni diverse dall'HCC, come le metastasi epatiche (p.e. da CRC) e altre neoplasie primitive epatiche come il colangiocarcinoma; tuttavia, a causa della scarsità dei dati presenti in letteratura in merito, tali applicazioni non saranno trattate in questo documento.

Preparazione del paziente

Come per ogni procedura interventistica, il paziente che deve sottoporsi a TACE deve seguire alcune semplici istruzioni prima del trattamento, illustrate di seguito:

1. Digiuno (sia per cibi solidi che liquidi) dopo la mezzanotte della sera precedente l'esame
2. I pazienti che assumono terapie croniche devono consultare con il proprio medico curante per verificarne la compatibilità
3. Se è consentita l'assunzione della terapia nel giorno della procedura, questa può essere solo somministrata con una piccola quantità d'acqua
4. Informare il Radiologo Interventista delle seguenti condizioni: asma, diabete, allergia a mezzo di contrasto iodato, farmaci, latex o crostacei
5. Prima di iniziare la procedura deve essere reperito un accesso venoso periferico
6. Il paziente deve essere monitorato durante tutte le fasi della procedura (bracciale per pressione arteriosa, ECG e pulsossimetro)
7. La premedicazione da effettuare prima della procedura deve essere standardizzata
8. Prima della somministrazione delle premedicazioni (come antiemetici e corticosteroidi), è necessario idratare il paziente mediante somministrazione endovenosa di 150–300 mL/h di soluzione fisiologica.

In molti Centri è prevista anche la somministrazione di antibiotici attivi contro microrganismi enterici Gram-negativi, sebbene tale pratica non sia universalmente accettata né sia stato evidenziato prospettivamente un effettivo



beneficio per tutti i pazienti [16]. Nei pazienti con sfintere di Oddi alterato per precedenti interventi chirurgici, sfinterotomia o drenaggio biliare il rischio infettivo post-embolizzazione è significativamente aumentato [17], ma può essere ridotto eseguendo un'adeguata preparazione intestinale nella notte precedente alla procedura [18]. Nei pazienti con metastasi da neoplasia neuroendocrina è raccomandata una premedicazione con analoghi della somatostatina per ridurre il rischio d'insorgenza di reazioni metaboliche scatenate dall'embolizzazione arteriosa.

Specifiche sui Materiali e variazioni tecnico-procedurali

c-TACE

La quantità di lipiodol da iniettare correla con le dimensioni tumorali; uno studio controllato randomizzato [19] suggerisce che la dose dovrebbe essere adattata al paziente sulla base di dimensioni e pattern di vascolarizzazione del nodulo, valutati preliminarmente mediante TC. La dose di lipiodol dovrebbe essere circa 2-3 volte le dimensioni del tumore (2–3 ml/cm) per noduli altamente vascolarizzati, e di 1 mL/cm per lesioni scarsamente vascolari. Tuttavia, l'utilizzo di elevati dosi di lipiodol può causare danno del parenchima epatico o ischemia delle strutture biliari [20]. Riguardo agli agenti chemioterapici da impiegare, alcuni concetti di base relativi all'utilizzo di uno o più farmaci e i dosaggi raccomandati sono elencati nella Tabella 2. Gli agenti embolizzanti più frequentemente utilizzati per l'embolizzazione temporanea sono la spugna di gelatina e i coaguli ematici autologhi.

DEB-TACE

Attualmente, due tipi di microsfere di PVA non biodegradabili sono disponibili per l'Europa: le DC Beads, (Biocompatibles, Farnham, Surrey, UK) e le Hepasphere/Quadraspere (Merit Medical, South Jordan, UT); entrambi i tipi di particelle possono essere caricate con doxorubicina o con altre classi di chemioterapici. Altri tipi di microsfere, come quelle precaricate con doxorubicina o irinotecan, non sono ancora autorizzate al commercio nei Paesi Europei o sono oggetto di sperimentazioni cliniche in corso.

Per la DEB-TACE, la dose di doxorubicina da utilizzare può essere calcolata in base all'area della superficie corporea (75 mg/m²) o somministrata a dose fissa a ≤150 mg [5]. Le microsfere devono essere caricate con il farmaco seguendo le istruzioni della casa produttrice. È riportato l'utilizzo di particelle caricate con irinotecan anche per il trattamento di metastasi epatiche (soprattutto da CRC) e colangiocarcinoma, tuttavia questa modalità di trattamento non è attualmente disponibile in Europa [6].

Tabella 2 : Linee-guida pratiche per c-TACE

Terapia più comunemente utilizzata: monoterapia
Agente chemioterapico più comunemente impiegato: Doxorubicina
Agente chemioterapico più comunemente impiegato da solo: Doxorubicina
Agenti chemioterapici più comunemente impiegati in combinazione:
Doxorubicina (o Epirubicina) + Mitomicina C
Doxorubicina (o Epirubicina) + Cisplatino
Dosaggio medio per sessione [mg]:
Doxorubicina (20–100)
Epirubicina (40–100)
Cisplatino (10–120)

Tecnica d'esame e variazioni tecnico-procedurali

1. Dopo aver ottenuto l'accesso arterioso, la procedura standard prevedeva l'esecuzione di una aortografia addominale (iniezione totale di 30–40 mL di mezzo di contrasto iodato a 10–20 mL/s) per valutare l'origine delle

- arterie viscerali addominali e l'eventuale presenza di tortuosità, placche aterosclerotiche, stenosi e/o ostruzioni vascolari. Tuttavia, l'introduzione della TC multidetettore (MDCT) con tecnica trifasica ha reso non necessaria l'angiografia tradizionale nella fase preliminare. Con la MDCT è possibile visualizzare l'anatomia vascolare con una maggiore panoramicità rispetto all'aortografia addominale, nonché ottenere una migliore valutazione della pervietà del sistema portale.
2. Angiografia selettiva dell'arteria mesenterica superiore: per individuare la presenza di varianti arteriose afferenti al fegato (arteria epatica destra accessoria o sostituita, con origine dalla arteria mesenterica superiore) e per studiare la pervietà della vena porta in fase tardiva, vengono somministrati 30 mL di mezzo di contrasto iodato ad un flusso di 4–5 mL/s.
 3. Angiografia selettiva del tripode celiaco: per definire l'anatomia vascolare normale o con varianti dell'arteria epatica e delle sue diramazioni (ad es: arteria epatica sinistra sostituita), vengono somministrati 8-12 ml di mezzo di contrasto iodato a 4 mL/s.
 4. Angiografia selettiva dell'arteria epatica sinistra: per identificare le diramazioni segmentarie dirette ai segmenti epatici II, III, IVA e IVB e individuare eventuali vasi accessori (p.e., arteria falciforme, arteria gastrica destra o arterie gastriche accessorie), vengono somministrati 4-8 ml di mezzo di contrasto iodato a 2-3 ml/s.
 5. Angiografia selettiva dell'arteria epatica destra: per identificare le diramazioni segmentarie dirette ai segmenti epatici I, V, VI, VII e VIII e individuare l'origine dell'arteria cistica, dell'arteria epatica media, se presente, (per il IV segmento) e delle arterie retroportali, sopraduodenali e retroduodenali, vengono somministrati 8-10 mL di mezzo di contrasto iodato a 3-4 ml/s.
 6. Attualmente la TACE può venire eseguita con cateterismo selettivo e super-selettivo dei rami lobari e/o segmentari rifornenti la lesione, per limitare il più possibile il danno del parenchima sano peritumorale. A tale scopo, l'impiego di microcateteri riduce l'insorgenza di spasmi arteriosi e assicura un flusso anterogrado per la somministrazione in sicurezza del materiale embolizzante, iniettato mediante siringhe Luer-lock da 1-2ml.
 7. In caso di neoplasie a localizzazione sottocapsulare già trattate con altre procedure interventistiche, o qualora vi sia persistenza di tessuto neoplastico ipervascolarizzato a seguito di trattamenti interventistici, dev'essere effettuata, sulla base delle immagini TC, la ricerca di eventuali vasi collaterali extraepatici rifornenti la lesione[21]. Ciò consente di ridurre i tempi procedurali e di diminuire la quantità di mezzo di contrasto somministrato al paziente (Tabella3).
 8. In caso di ostruzione del tripode celiaco, è necessario effettuare alcune manovre specifiche per superare l'ostacolo e consentire l'esecuzione della procedura, tra cui: 1) ricanalizzazione transaortica del tripode celiaco e 2) cateterismo dei collaterali dell'arteria epatica (più comunemente l'arcata pancreatico-duodenale) e ricanalizzazione retrograda del tripode celiaco [22].
 9. Tutti i rami arteriosi rifornenti la lesione devono essere evidenziati e cateterizzati superselettivamente mediante microcateteri.
 10. E' stato recentemente enfatizzato l'impiego della cone-beam TC durante la TACE superselettiva in caso di HCC scarsamente visualizzati dall'angiografia o nel trattamento di metastasi ipovascolari [23].
 11. Lo scopo della procedura tradizionale è ottenere l'interruzione del flusso arterioso alla lesione per rallentare la crescita tumorale e per ridurre il wash-out del chemioterapico, in modo da incrementare il tempo di contatto tra il chemioterapico stesso e le cellule neoplastiche. La reversibilità dell'ostruzione permette di mantenere la pervietà dei vasi arteriosi principali, evitando lo sviluppo di rami collaterali intra ed extraepatici, e consente di ripetere la procedura in tempi successivi attraverso gli stessi vasi.
 12. L'end point ideale della TACE è rappresentato dalla devascularizzazione arteriosa del tumore.
 13. Un'angiografia dev'essere eseguita a fine procedura per dimostrare la devascularizzazione lesionale; qualora sia stata eseguita una DEB-TACE, tale momento è particolarmente delicato e l'angiografia di controllo deve essere eseguita con attenzione per ridurre il rischio di reflusso delle microsferi nel circolo sistemico, con conseguente rischio di sindrome post-embolizzazione.
 14. L'intervallo suggerito prima di eseguire un ritrattamento è circa 3 settimane, anche se alcuni Centri effettuano

una valutazione all'imaging dopo ogni procedura ed effettuano trattamenti aggiuntivi solo in caso di evidenza di tessuto neoplastico vitale (p.e. TACE on demand).

Tabella 3: Potenziale apporto vascolare extraepatico ai diversi segmenti epatici

Arteria frenica inferiore destra	Superficie diaframmatica posteriore e superiore dei segmenti VI, VII, e VIII
Arteria frenica inferiore sinistra	Superficie diaframmatica posteriore dei segmenti II e III
Arteria mammaria interna	Superficie anteriore dei segmenti V e VIII
Arterie pericardiofreniche e muscolofreniche	Superficie diaframmatica dei segmenti II, III, VII, e VIII
Arterie surrenaliche superiore e inferiore	Superficie posteriore dei segmenti V e VI
Arteria renale capsulare superiore	Superficie posteriore e inferiore del segmento VI
Arterie omentali	Superficie anteriore del segmento V
Arterie coliche (destra e media)	Superficie inferiore dei segmenti V e VI
Arteria intercostale	Superficie posteriore dei segmenti VI e VII
Arteria gastrica sinistra	Superficie posteriore e laterale del lobo sinistro
Arterie gastroepiploica e gastriche brevi	Superficie posteriore e laterale del lobo sinistro

Terapia medica periprocedurale

In fase peri-procedurale, farmaci quali profilassi antibiotica, antidolorifici, lidocaina per via intra-arteriosa, corticosteroidi e inibitori di pompa protonica vengono somministrati a discrezione del Medico. Se necessario, farmaci antiemetici possono essere somministrati in associazione con prometazina e/o proclorperazina sulla base delle necessità del paziente.

Follow-up e imaging post-procedurale

Molti Centri raccomandano la somministrazione di antibiotici nei 3-7 giorni successivi alla TACE a protezione di infezioni da batteri Gram-negativi enterogeni. Sulla necessità di eseguire in modo routinario la profilassi antibiotica, i dati in letteratura sono eterogenei e non vi è evidenza di un effettivo beneficio [16]. Nei pazienti con alterazioni dello sfintere di Oddi, è stato suggerito di effettuare terapia antibiotica per 14 giorni [18]. Anche in caso di terapia antibiotica protratta, i dati in questo tipo di pazienti sono limitati, ed il Medico dovrebbe procedere con cautela in caso di qualunque anomalia delle vie biliari.

Per ridurre la durata dell'ospedalizzazione del paziente, è consigliabile il passaggio dalla somministrazione per via endovenosa a quella orale della terapia antibiotica non appena il paziente abbia ripristinato una dieta normale. La terapia antiemetica può essere continuata fino a che il paziente ne avverta il bisogno. Per il trattamento del dolore, molti interventisti preferiscono la somministrazione di antidolorifici mediante pompa elastomerica controllata dal paziente.

Il follow-up mediante imaging dovrebbe essere eseguito da 4 a 6 settimane dopo il trattamento di tutte le lesioni. Qualora sia previsto di eseguire trattamenti su entrambi i lobi epatici, l'imaging tra le diverse procedure può essere pianificato in base alle preferenze dell'operatore. Segni TC suggestivi di necrosi tumorale includono la ritenzione di lipiodol e l'assenza di enhancement in fase arteriosa a livello dell'area sede di c-TACE, precedentemente caratterizzata da impregnazione contrastografica [24]. Alla RM, il segno distintivo di necrosi tumorale è la scomparsa di enhancement tumorale in fase arteriosa dello studio dinamico [25]. Vi sono pochi dati in letteratura riguardo il follow-up post trattamento di HCC non ipervascolari in fase arteriosa; l'incremento dimensionale del nodulo trattato e/o la presenza di enhancement nodulare in fase porto-venosa o tardiva sono stati descritti come fattori suggestivi di persistenza/recidiva di malattia dopo ablazione mediante radiofrequenze di tumori non ipervascolari in fase arteriosa [26, 27]. Analogamente, tali indicatori possono essere presi in considerazione nella valutazione della risposta alla TACE. La risposta alla terapia dovrebbe essere valutata secondo i criteri EASL o RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), confrontando il comportamento lesionale all'esame TC e/o RM eseguito prima del trattamento e dopo a distanza di 1,3, 6 mesi e successivamente a cadenza annuale. Tuttavia, l'interpretazione della

risposta al trattamento basata sulle sole dimensioni tumorali è gravata da diversi limiti. Per tale motivo, più recentemente sono state introdotte alcune modifiche a tali criteri (modified RECIST criteria: mRECIST) [28]. In particolare, la comparsa di una o più lesioni è considerata evidenza di progressione di malattia, indipendentemente dalla risposta ottenuta nelle lesioni target. Attualmente, i pazienti con HCC trattati che mostrano persistenza/recidiva o nuove localizzazioni vengono sottoposti ad ulteriori cicli di trattamento (la cosiddetta TACE on demand) [27], mentre nello scorso decennio procedure multiple venivano pianificate ad intervalli fissi di 2-3 settimane di distanza l'una dall'altra. Prima di effettuare ulteriori procedure di chemioembolizzazione, è necessario analizzare funzionalità epatica ed emopoietica per verificare che il paziente risulti ancora candidabile al trattamento.

Outcome

Definizioni di efficacia

Successo tecnico: Definito come procedura eseguita con successo (posizionamento del catetere, iniezione del chemioterapico ed embolizzazione).

Successo clinico: Come stabilito dall'Outcomes Working Group of the American Society of Clinical Oncology, l'endpoint primario di qualsiasi trattamento dovrebbe essere la sopravvivenza e la qualità della vita del paziente, mentre il tasso di risposta tumorale ha rilevanza secondaria. La risposta tumorale, in base ai criteri di valutazione radiologica (RECIST, EASL, e mRECIST), ad intervalli di tempo predefiniti dal trattamento è definita come (1) risposta completa, (2) risposta parziale, (3) progressione di malattia, e (4) malattia stabile.

HCC

Le evidenze scientifiche riguardo a TACE/TAE (embolizzazione arteriosa transcateretere) sono state recentemente criticate da una Cochrane review [29]. Gli Autori hanno concluso che "... non vi è evidenza che TACE o TAE apportino un effettivo beneficio in termini di sopravvivenza in pazienti con HCC non resecabile." I risultati di tale review hanno causato una severa replica da parte di una rappresentanza di Radiologi Interventisti, pubblicata alla fine del 2011[30], in cui sono valutati i bias e gli errori metodologici compiuti dagli Autori della Cochrane review nella loro meta-analisi [30]. In questa sezione del nostro documento, anziché presentare casi scientifici a supporto dell'impiego della TACE nel trattamento dell'HCC non resecabile, si è preferito riportare oggettivamente alcuni dati rilevanti della letteratura a riguardo ed al suo impiego nella pratica clinica.

c-TACE

Numerose serie con ampi numeri di pazienti hanno dimostrato l'efficacia della c-TACE. L'ipotesi che la c-TACE sia in grado di fornire un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza rispetto alle sole cure di supporto, in pazienti selezionati con funzione epatica conservata, si basa su due studi pubblicati nel 2002[31, 32]. Nel primo, Llovet et al. [31] hanno dimostrato un beneficio statisticamente significativo in sopravvivenza utilizzando doxorubicina (50–75 mg/m²) e gelfoam rispetto alla terapia conservativa. Nel secondo studio controllato randomizzato su 80 pazienti, Lo et al. [32] hanno evidenziato una migliore e più marcata risposta tumorale nella popolazione sottoposta a TACE, con un tasso di sopravvivenza superiore (P = 0.002) nel gruppo di pazienti trattati con TACE (1 anno 57%; 2 anni 31%; e 3 anni 26%) rispetto al gruppo di controllo (1 anno 32%; 2 anni 11%; e 3 anni 3%), quindi con un indubbio incremento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a TACE. Nonostante il beneficio di sopravvivenza dimostrato per la c-TACE rispetto alla terapia sintomatica o alla chemioterapia sistemica, in una metanalisi di trials controllati randomizzati effettuata su pazienti con HCC in stadio intermedio la sopravvivenza complessiva a 3 anni è risultata ugualmente bassa (30%) [33]. Non è stata riportata alcuna differenza statisticamente significativa tra TACE e TAE in tali studi. Inoltre, una recente review non è riuscita a dimostrare una differenza significativa in termini di sopravvivenza tra TACE e TAE, né la superiorità di un particolare agente chemioterapico rispetto ad un altro [34].



DEB-TACE

Al momento della pubblicazione di queste linee guida, è stato pubblicato un solo trial randomizzato che confronta l'efficacia di c-TACE rispetto alla DEB-TACE nel trattamento di pazienti cirrotici con HCC. Questo studio analizza i risultati ottenuti in 201 pazienti cirrotici con classi Child-Pugh A/B e HCC non resecabili (di grandi dimensioni e/o multinodulari) N0, M0 [35]. Al follow-up a 6 mesi, il gruppo trattato con DEB-TACE ha mostrato quote di risposta completa, risposta oggettiva e controllo di malattia più elevati rispetto ai pazienti sottoposti a c-TACE (rispettivamente 27 vs. 22%, 52 vs. 44%, e 63 vs. 52%); tuttavia, l'ipotesi di superiorità della DEB-TACE non è stata dimostrata ($P = 0.11$). La DEB-TACE ha mostrato migliore tollerabilità, una significativa riduzione di tossicità epatica maggiore ($P < 0.0001$) ed un tasso di effetti collaterali correlati alla doxorubicina significativamente ridotto ($P = 0.0001$). Gli Autori hanno concluso che la DEB-TACE è sicura, efficace e offre benefici anche in pazienti con stadio di malattia più avanzato.

Un recente studio prospettico randomizzato [36] ha esaminato il valore aggiunto del chemioterapico nel trattamento TACE di HCC in stadio intermedio, confrontando la DEB-TACE con la TAE (Bland embolization) con microsferine di piccole dimensioni (50-100 μm). Gli Autori hanno randomizzato 84 pazienti e hanno concluso che la DEB-TACE fornisce una migliore risposta locale, un minor tasso di recidive e un tempo di progressione più prolungato rispetto alla TAE. Tuttavia, non è stato riscontrato un vantaggio in termini di sopravvivenza della DEB-TACE rispetto alla TAE.

Metastasi epatiche da tumore coloretale (CRC)

c-TACE

Uno studio di fase II pubblicato nel 1998 [37] effettuato su 30 pazienti trattati con c-TACE con una combinazione di cisplatino, doxorubicina e mitomicina C, ha evidenziato una risposta radiologica (misurata come diminuzione della densità della lesione $\leq 75\%$ o come riduzione dimensionale pari al 25%) nel 63% dei casi, e una riduzione $\leq 25\%$ dei valori basali di antigene carcinoembrionario (CEA) nel 95% dei casi. La sopravvivenza mediana per tutti i 30 pazienti era di 8.6 mesi dopo TACE e di 29 mesi dalla diagnosi iniziale di metastasi. Più recentemente, uno studio [38] condotto su 463 pazienti trattati con protocolli di c-TACE costituiti da sola mitomicina C ($n = 243$), mitomicina C + gemcitabina ($n = 153$) e mitomicina C + irinotecan ($n = 67$) ha riportato una risposta parziale in 68 pazienti [14.7%], malattia stabile in 223 pazienti [48.2%], e progressione di malattia in 172 pazienti [37.1%]. La sopravvivenza ad 1 e 2 anni dalla TACE erano rispettivamente del 62 e 28%. La sopravvivenza mediana fu di 38 mesi dalla diagnosi di metastasi epatiche e di 14 mesi dall'inizio di trattamento TACE. Non si è evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre protocolli di terapia in studio.

DEB-TACE

I risultati preliminari su una popolazione di pazienti arruolati prospetticamente e trattati con DEB-TACE con irinotecan mostrano una riduzione $> 50\%$ dei livelli di CEA e dell'impregnazione contrastografica della lesione in tutti i pazienti dopo 30 giorni [39]. Gli stessi Autori riportano una serie di 20 pazienti con metastasi epatiche da CRC trattati a scopo palliativo, con elevati tassi di risposta (80%) e riduzione dell'impregnazione contrastografica delle lesioni in tutti i pazienti responsivi [40]. Recentemente, un ampio studio a singolo braccio, multicentrico, multinazionale che ha incluso 55 pazienti con metastasi da CRC trattati con DEB-TACE con particelle caricate di irinotecan, ha riportato tassi di risposta del 66% a 6 mesi e del 75% a 12 mesi [6]. La sopravvivenza complessiva è stata di 19 mesi, con sopravvivenza libera da progressione di 11 mesi [6].

Metastasi epatiche da Tumore Neuroendocrino

c-TACE

La c-TACE si è dimostrata efficace nell'alleviare i sintomi in $\leq 90\%$ dei pazienti, con palliazione a lungo termine ottenuta mediante cicli ripetuti di c-TACE, e sopravvivenza a 5 anni riportata $\leq 83\%$ [41].



DEB-TACE

Esiste solo uno studio su pazienti con metastasi epatiche da tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici trattati con DEB-TACE [42]. Dopo un follow-up di 3 mesi, l'80% dei 20 pazienti arruolati nello studio ha mostrato risposta parziale, il 15% malattia stabile, e il 5% progressione di malattia.

Colangiocarcinoma

c-TACE

Uno studio eseguito su 17 pazienti con colangiocarcinoma non resecabile ha riportato una sopravvivenza mediana di 23 mesi dopo c-TACE. La quota di complicanze minori è stata del 12%, e solo in un paziente si è verificata una complicanza maggiore che ha causato l'exitus [43]. Più recentemente, Gusani et al. [44] hanno trattato 42 pazienti con colangiocarcinoma non resecabile mediante TACE con i seguenti regimi chemioterapici: uno o più cicli di sola gemcitabina (n=18); gemcitabina seguita da cisplatino (n=2); gemcitabina seguita da oxaliplatino (n=4); gemcitabina e cisplatino in combinazione (n =14); e gemcitabina e cisplatino seguiti da oxaliplatino (n=4). La c-TACE con la combinazione di gemcitabina–cisplatino ha mostrato un significativo incremento di sopravvivenza (13.8 mesi) rispetto alla c-TACE con sola gemcitabina (6.3 mesi). Pertanto gli Autori hanno concluso che la c-TACE rappresenta una promettente modalità di trattamento in caso di colangiocarcinoma non resecabile [44].

DEB-TACE

Sono stati pubblicati i risultati preliminari ottenuti su 20 pazienti con colangiocarcinoma non resecabile trattati con DEB-TACE (DC-beads caricate con 100–150 mg di doxorubicina) [45]. Utilizzando i criteri RECIST, è stato osservato un tasso di risposta del 100% e una sopravvivenza mediana di 13 mesi. La procedura è stata ben tollerata in tutti i casi; un solo paziente ha sviluppato un ascesso epatico successivamente trattato con terapia antibiotica [45]. Nel 2009, Poggi et al. [46] hanno valutato fattibilità e sicurezza dell'associazione tra DEB-TACE (microsfere caricate con oxaliplatino) e chemioterapia sistemica (oxaliplatino and gemcitabina) in 9 pazienti. Secondo i criteri RECIST, si è ottenuta una risposta parziale nel 44% (4 su 9) ed una stabilità di malattia nel 56% (5 su 9). La sopravvivenza complessiva dei 9 pazienti è risultata superiore rispetto a quella di un gruppo storico di pazienti trattati con sola chemioterapia sistemica.

Altri tumori

c-TACE e DEB-TACE sono state proposte nell'ambito del trattamento di metastasi epatiche da mammella, melanoma, neoplasie tiroidee, sarcomi ed altri tumori primitivi [46].

Complicanze

Le possibili complicanze del trattamento TACE possono essere distinte nelle seguenti quattro categorie: 1) immediate; 2) periprocedurali; 3) a lungo termine, sulla base del momento d'insorgenza: durante la procedura, immediatamente dopo la procedura, ≤30 giorni dalla procedura, >30 giorni dalla procedura; 4) maggiori e minori (Appendice 1). Complicanze si riscontrano circa nel 10% dei pazienti. La sindrome post-embolizzazione (febbre, dolore addominale, >conta globuli bianchi) non è considerata una complicanza ma piuttosto come un esito atteso della terapia embolizzante [47].

Le complicanze maggiori sono l'insufficienza epatica, ascessi epatici con sfintere di Oddi funzionante; sindrome post-embolizzazione che richiede ospedalizzazione prolungata o ri-ospedalizzazione; ascesso epatico con anastomosi bilio-enterica/stenting biliare/sfinterotomia; colecistite chirurgica; biloma che necessita di drenaggio percutaneo; embolia polmonare da lipiodol; emorragia digestiva e/o ulcere gastroduodenali; dissezione iatrogena dei vasi arteriosi che impedisce il trattamento; decesso entro 30 giorni [16, 47].

Il danno intraprocedurale dell'arteria epatica, da traumatismo del catetere o del filo-guida sulla parete vasale, può

essere considerato una complicanza immediata. Può causare solo effetti reversibili, come spasmo vascolare e riduzione del lume su base infiammatoria, ma nei casi più gravi può portare a trombosi, dissezione e formazione di aneurismi. Lesioni dell'arteria epatica sono più comuni in pazienti cirrotici con alterata funzionalità epatica e qualora vengano impiegate elevate dosi di chemioterapico. In letteratura è riportato un tasso d'incidenza di danni significativi a carico dell'arteria epatica del 16%/arteria del 48%/paziente [48]. Le complicanze periprocedurali e a lungo termine sono probabilmente correlate allo stato dismetabolico generale. Spesso, i valori laboratoristici di funzionalità epatica vanno incontro a lieve peggioramento dopo c-TACE, ma nella maggior parte degli studi si ha il ritorno ai valori basali entro 1 settimana; tuttavia, è riportato un numero significativo di casi di insufficienza epatica [49]. E' stato riscontrato che il dosaggio del farmaco antineoplastico, lo stadio della cirrosi (score Child-Pugh) e i valori basali di bilirubinemia, tempo di protrombina e AST correlano significativamente con l'iperbilirubinemia post-TACE. Infatti, i pazienti che dopo il trattamento hanno sviluppato scompenso epatico irreversibile mostravano elevati livelli di bilirubinemia pre-TACE, tempi di protrombina prolungati, avevano ricevuto dosi maggiori di farmaco antitumorale e presentavano uno stadio di cirrosi più avanzato [49]. Inoltre, uno scompenso epatico può essere il risultato di un danno accidentale del fegato cirrotico non tumorale, da parte del chemioterapico. Per ridurre al minimo tale rischio, è fortemente consigliata l'embolizzazione superselettiva, che migliora i tassi di sopravvivenza rispetto all'embolizzazione non selettiva [49, 50]. Le tabelle 4 e 5 elencano complicanze e possibili alterazioni dei parametri biochimici post c-TACE.

Le complicanze riportate dopo trattamento DEB-TACE sono rappresentate da colecistite, sviluppo di ascessi epatici, rottura della neoplasia, pancreatite, versamento pleurico, sanguinamento da ulcera peptica, emorragia da varici esofagee e peritonite batterica spontanea. La lista delle complicanze dopo DEB-TACE è relativamente più corta rispetto alla c-TACE, sia perché quest'ultima procedura è relativamente recente e non largamente utilizzata come la c-TACE, ma può anche essere dovuta all'assenza del lipiodol [14]. Un paragone tra i tassi di complicanze (fino a causare il decesso) di c-TACE e DEB-TACE è stato riportato dall'unico studio randomizzato pubblicato fino ad ora [35], che confronta le due procedure (Tabella 6).

Tabella 4: Potenziali complicanze GI post c-TACE

Complicanza	Incidenza riportata (%)	Soglia (%)
Insufficienza epatica	2.3	4
Ascesso con sfintere di Oddi funzionante	<1	2
Sindrome post-embolizzazione che necessita di ospedalizzazione prolungata o re-ospedalizzazione	4.6	10
Ascesso in bilio-entero anastomosi/stenting biliare/ sfinterotomia	25	25
Colecistite chirurgica	<1	1
Biloma che necessita di drenaggio percutaneo	<1	2
Embolia polmonare	<1	1
Emorragia/ulcera GI	<1	1
Dissezione iatrogena che impedisce il trattamento	<1	1
Decesso entro 30 giorni	1	2

Tabella 5: Alterazione dei parametri biochimici post TACE

Variazione biochimica	Frequenza media (%)
Aumento >50 % ALT	74
Aumento >50 % AST	1.5
Aumento >50 % Creatinina	45.2
Aumento > 3 sec Tempo Protrombina	58.9
Bilirubina >38 µmol/L	6.5
– se il valore pre-TACE era normale o ≥ 2 volte il valore basale	1
– se il valore pre-TACE era alterato	3
Riduzione ≥25% AFP	0.5
Riduzione ≥50% AFP	0.5

Tabella 6: Complicanze post TACE e loro gestione

Complicanze	Gestione
Sindrome post embolizzazione (dolore addominale, nausea, vomito, febbre)	Terapia di supporto (acetaminofene, antinfiammatori non-steroidi, etc.)
Emorragia	Embolizzazione
Ascesso epatico	Drenaggio + terapia antibiotica
Scompenso epatico acuto	Misure precauzionali: selezione dei pazienti, trattamento superselettivo
Embolia (polmonare, cerebrale)	Misure precauzionali: selezione dei pazienti, esclusione di shunt AV rilevanti
Effetti collaterali degli agenti chemioterapici (tossicità)	Terapia di supporto

Conclusioni

La c-TACE è considerata una delle opzioni terapeutiche più efficaci nel trattamento palliativo delle neoplasie epatiche inoperabili. Tuttavia, la gravità degli effetti collaterali associati rende tale procedura idonea solo per pazienti selezionati. Approssimativamente, nel 20% dei casi si verifica scompenso epatico acuto dopo c-TACE anche se, nella maggioranza dei pazienti, il ritorno alle condizioni pre-trattamento avviene generalmente entro alcune settimane. Solo una minoranza di pazienti sviluppa un'insufficienza epatica irreversibile. Recentemente, la DEB-TACE è emersa come variante della c-TACE con la potenzialità di somministrazione selettiva di maggiori quantità di chemioterapico, con tempo più prolungato di contatto con le cellule tumorali, quindi diminuendo i livelli plasmatici del farmaco stesso e i suoi effetti collaterali. Solo futuri trials controllati randomizzati e incentrati sui tassi di sopravvivenza a lungo termine saranno capaci di confermare se la DEB-TACE potrà sostituire totalmente la c-TACE come trattamento standard dei pazienti con neoplasie epatiche non resecabili.

Appendice 1

Complicanze minori

- A. Non necessitano di terapia; non determinano conseguenze.
- B. Necessità di terapia minore; non determinano conseguenze; comportano un giorno di ricovero ospedaliero per sola osservazione.

Complicanze maggiori

- C. Richiede terapia ed ospedalizzazione minore (<48 ore).
- D. Richiede terapia maggiore, aumento del livello di assistenza ed ospedalizzazione prolungata (>48 ore).
- E. Danno permanente.
- F. Decesso.

Bibliografia

1. Yamada R, Sato M, Kawabata M et al (1983) Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148:397-401
2. Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF et al (1992) Chemoembolisation of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* 70:585-590
3. Pleguezuelo M, Marelli L, Misseri M et al (2008) TACE versus TAE as therapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 8(10):1623-1641
4. Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. (2006) New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: Preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 12(8):2563-2567
5. Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV et al (2008) Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current



- results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:468–476
6. Martin RC, Joshi J, Robbins K et al (2011) Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI), in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multiinstitutional study. *Ann Surg Oncol* 18(1): 192–198
 7. Llovet JM, Bruix J (1999) Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 19:329–338
 8. Bruix J, Llovet JM (2002) Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:519–524
 9. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J (2003) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362:1907–1917
 10. Bruix J, Sherman M (2005) Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42:1208–1236
 11. Kothary N, Weintraub JL, Susman J, Rundback JH et al (2007) Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol* 18(12):1517–1526
 12. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ et al (2008) Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 47(1):71–81
 13. Berger DH, Carrasco CH, Hohn DC et al (1995) Hepatic artery chemoembolization or embolization for primary and metastatic liver tumors: post treatment management and complications. *J Surg Oncol* 60:116–121
 14. Brown DB, Fundakowski CE, Lisker-Melman M et al (2004) Comparison of MELD and Child-Pugh scores to predict survival after chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 15:1209–1218
 15. Liapi E, Geschwind JFH (2011) Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:37–49
 16. Ryan JM, Ryan BM, Smith TP (2004) Antibiotic prophylaxis in interventional radiology. *J Vasc Interv Radiol* 15:547–556
 17. Kim W, Clark TWI, Baum RA et al (2001) Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 12:965–968
 18. Geschwind JF, Kaushik S, Ramsey DE et al (2002) Influence of a new prophylactic antibiotic therapy on the incidence of liver abscesses after chemoembolization treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 13:1163–1166
 19. Cheng HY, Shou Y, Wang X et al (2004) Adjustment of lipiodol dose according to tumor blood supply during transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma by multidetector helical CT. *World J Gastroenterol* 10:2753–2755
 20. Chung JW, Park JH, Han JK et al (1996) Hepatic tumors: pre-disposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 198:33–4033
 21. Kim HC, Chung JW, Lee W (2005) Recognizing extrahepatic collateral vessels that supply hepatocellular carcinoma to avoid complications of transcatheter arterial chemoembolization. *Radiographics* 25:S25–S39
 22. Kwon JW, Chung JW, Song SY et al (2002) Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas in patients with celiac axis occlusion. *J Vasc Interv Radiol* 13(7):689–694
 23. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M et al (2009) Usefulness of cone-beam computed tomography during ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinomas that cannot be showed on angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32(2):255–264
 24. Takayasu K, Arai S, Matsuo N et al (2000) Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 175:699–704
 25. Kubota K, Hisa N, Nishikawa T et al (2001) Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. *Abdom Imaging* 26: 184–190
 26. Chopra S, Dodd GD, Chintapalli KN et al (2001) Tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of findings on dual-phase contrast-enhanced CT. *Am J Roentgenol* 177:381–387
 27. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D et al (1999) Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *Am J Roentgenol* 172:59–64
 28. Lencioni R, Llovet JM (2010) Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30(1): 52–60
 29. Oliveri RA, Wetterslev J, Gluud C (2011) Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 16:CD004787
 30. Ray CE, Haskal ZJ, Geschwind GFH et al (2011) The Use of transarterial chemoembolization in the treatment of unresectable

- hepatocellular carcinoma: a response to the Cochrane Collaboration Review of 2011. *J Vasc Interv Radiol* 22:1693–1696
31. Llovet JM, Real MI, Montana X et al (2002) Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 359(9319):1734–1739
 32. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164–1171
 33. Llovet JM, Bruix J, for the Barcelona-Clinic Liver Cancer Group (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolisation improves survival. *Hepatology* 37:429–442
 34. Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al (2007) Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Interv Radiol* 30:6–25
 35. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al (2010) Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33(1):41–52
 36. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A et al (2010) Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33(3):541–551
 37. Tellez C, Benson AB III, Lyster MT et al (1998) Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 82: 1250–1259
 38. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO et al (2009) Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 250(1):281–289
 39. Aliberti C, Tilli M, Benea G et al (2006) Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: Preliminary results. *Anticancer Res* 26(5B):3793–3795
 40. Fiorentini G, Aliberti C, Turrisi G et al (2007) Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: results of a phase II clinical study. *In Vivo* 21(6):1085–1091
 41. Roche A, Girish BV, de Bae`re T et al (2003) Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol* 3(1):136–140
 42. De Baere T, Deschamps F, Teriitheatu C et al (2008) Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 19:855–861
 43. Burger I, Hong K, Schulick R et al (2005) Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 16: 353–361
 44. Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL et al (2008) Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 12(1):129–137
 45. Aliberti C, Benea G, Tilli M et al (2008) Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31(5):883–888
 46. Poggi G, Amatu A, Montagna B et al (2009) OEM-TACE: a new therapeutic approach in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32(6):1187–1192
 47. Brown DB, Cardella JF, Sacks D et al (2009) Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 20:S219–S226
 48. Sueyoshi E, Hayashida T, Sakamoto I et al (2010) Vascular complications of hepatic artery after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 195:245–251
 49. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, et al. (2002) A prospective study regarding the complications of transcatheter intra-arterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94(6):1747–1752
 50. Group d’Etude et de Treatment du Carcinoma Hepatocellulaire (1995) A comparison of lipiodol chemoembolisation and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332:1256–1261