

# Quimioembolización transarterial en el hepatocarcinoma: análisis de supervivencia

## Transarterial chemoembolization in hepatocarcinoma: survival analysis

Lojo Lendoiro S<sup>\*1</sup>, Casal Rivas M<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital POVISA, Vigo, Pontevedra. España

<sup>2</sup> Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra. España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### DOI

10.30454/2530-1209.2020.1.2

#### HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recibido: 18 de agosto de 2019

Aceptado: 13 de diciembre de 2019

Disponible *online*: 27 de marzo de 2020

#### PALABRAS CLAVE

Hepatocarcinoma

TACE

Quimioembolización

Radiología intervencionista.

#### KEYWORDS

Hepatocarcinoma

TACE

Chemoembolization

Interventional radiology

### RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) y estadio BCLC B, tratado mediante quimioembolización transarterial (TACE) intervenidos en nuestro centro, en el periodo que abarca mayo del año 2010 a mayo del año 2016.

**Material y métodos:** Realizamos un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo sobre una cohorte consecutiva de pacientes afectados de HCC, tratados en nuestro hospital durante el periodo que comprende desde mayo del año 2010 hasta mayo del año 2016, ambos incluidos.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con HCC en estadio inicial e intermedio (BCLC A y B) que no eran candidatos para resección, trasplante o ablación. Otros criterios de inclusión fueron no haber recibido tratamiento previo ni tratamiento concomitante con técnicas percutáneas de ablación, no presentar sintomatología y tener una función hepática conservada (Child-Pugh clase A y B). Todos los pacientes fueron tratados mediante quimioembolización transarterial (DEB-TACE) con esferas de 100-300 micras precargadas con doxorubicina (37,5 mg/ml cada vial hasta una dosis máxima de 150mg).

Diseñamos una base de datos mediante el programa Microsoft Excel 2016 en la que se recogió la información de todos los pacientes, obtenida a través de la historia clínica electrónica y los informes de pruebas radiológicas. Asimismo, para el análisis estadístico de las curvas de supervivencia se utilizó el programa SPSS. Tras la obtención de datos se estudió la supervivencia a 6 meses, 1 año, 2 años y 3 años postratamiento, valorando además otras variables de interés como la etiología de la enfermedad hepática, tipo de HCC (clasificándolo como LOE única, multicéntrico y multifocal) complicaciones derivadas del procedimiento durante las primeras 24 h y antes de los 30 días, tiempo de estancia hospitalaria tras el

\*Autor para correspondencia

Correo electrónico: sara.lojo.lendoiro@gmail.com

tratamiento y supervivencia hasta el fallecimiento si es que este se produce. También se estudiaron las tasas de éxito clínico y éxito técnico (valorando la respuesta con pruebas de imagen mediante RM o TC con contraste, pasados 30 días tras el tratamiento), si hubo posteriores sesiones de TACE o si se utilizaron tratamientos combinados percutáneos.

**Resultados:** En el grupo de LOE única, el 27 % de los pacientes respondió de manera completa, el 55 % de los pacientes obtuvo una respuesta parcial y en un 2 % de ellos no respondió (1 % de los pacientes) o se produjo una progresión tumoral (1 % restante). En los pacientes con afectación unilobar, se obtuvo una respuesta completa en el 12 % de los pacientes, el grupo mayoritario (73 %) obtuvo una respuesta parcial, un 12 % presentó progresión y un 4 % ausencia de respuesta. En el grupo de los tumores bilobares, el grupo mayoritario fue el de respuesta completa, constituyendo el 43 % de los pacientes, el segundo grupo lo constituyeron los pacientes con respuesta parcial, un 36 % del total. Un 7 % no obtuvo respuesta y un 14 % presentó progresión de la enfermedad. El 29 % de los pacientes (15 de un total de 51) no requirió tratamiento posterior, tratándose con diferentes métodos el 71 % restante de los pacientes: un 62 % requirió de tratamientos posteriores con la misma técnica, realizando quimioembolizaciones sucesivas; un 0,03 % de los pacientes se trataron asociando la quimioembolización con el tratamiento percutáneo con radiofrecuencia, un 0,01 % (uno de los pacientes) se trató con etanol posteriormente y otro 0,01 % (otro único paciente), asoció la radioembolización con una quimioembolización posterior. Se demostró que el grupo que mayoritariamente realizaba más tratamientos posteriores, fueron aquellos pacientes que obtuvieron respuesta parcial tras el primer tratamiento, tratándose entre 2 y 3 veces hasta el 70 % de los mismos.

**Conclusiones:** La quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes con HCC en estadio inicial, no candidatos a la resección quirúrgica o el trasplante, induce remisiones completas y respuestas parciales en un número elevado de pacientes, mejorando la supervivencia de pacientes en estadios A y B de BCLC con función hepática conservada (CHILD A y B).

### | ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and stage BCLC B, treated by transarterial chemoembolization (TACE) operated in our center, in the period from May 2010 to May 2016.

**Material and methods:** We conducted an observational, longitudinal and retrospective study on a consecutive cohort of patients affected by HCC, treated in our hospital during the period from May 2010 to May 2016, both included.

Those patients with HCC in the initial and intermediate stages (BCLC A and B) who were not candidates for resection, transplantation or ablation were included in the study. Other inclusion criteria were no prior treatment or concomitant treatment with percutaneous ablation techniques, no symptoms and preserved liver function (Child-Pugh class A and B). All patients were treated by transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with 100-300 micron spheres preloaded with doxorubicin (37.5 mg/ml each vial up to a maximum dose of 150 mg).

We designed a database through the Microsoft Excel 2016 program in which the information of all the patients was collected, obtained through the electronic medical record and radiological test reports. Likewise, the SPSS program was used for the statistical analysis of the survival curves.

After obtaining data, survival was studied at 6 months, 1 year, 2 years and 3 years post-treatment, also evaluating other variables of interest such as the etiology of liver disease, HCC type (classifying it as a single LOE, multicentric and multifocal) complications arising from the procedure during the first 24 hours and before 30 days, length of hospital stay after treatment and survival until death if it occurs. Clinical success and technical success rates were also studied (assessing the response with imaging tests using MRI or CT with contrast, 30 days after treatment), if there were subsequent sessions of TACE or if combined percutaneous treatments were used.

**Results:** In the single LOE group, 27 % of patients responded completely, 55 % of patients obtained a partial response and in 2 % of them there is no response (1 % of patients) or tumor progression occurred (1 % remaining). In patients with unilobar involvement, a complete response was obtained in 12 % of the patients, the majority group (73 %) obtained a partial response, 12 % presented progression and 4 % no response. In the group of bilobar tumors, the majority group was the complete response, constituting 43 % of the patients, the second group was the patients with partial response, 36 % of the total. 7 % had no response and 14 % had disease progression. 29 % of the patients (15 of a total of 51) did not require further treatment, the remaining 71 % of the patients being treated with different methods: 62 % required subsequent treatments with the same technique, performing successive chemoembolizations; 0.03 % of the patients were treated by associating chemoembolization with percutaneous radiofrequency treatment, 0.01 %

(one of the patients) was subsequently treated with ethanol and another 0.01 % (another single patient), associated the radioembolization with a subsequent chemoembolization. It was shown that the group that mostly carried out more subsequent treatments were those patients who obtained a partial response after the first treatment, treating between 2 and 3 times up to 70 % of them.

**Conclusions:** Transarterial chemoembolization (TACE) in patients with early-stage HCC, not candidates for surgical resection or transplantation, induces complete remissions and partial responses in a large number of patients, improving the survival of patients in stages A and B of BCLC with preserved liver function (CHILD A and B).

## INTRODUCCIÓN

La carga del HCC no se distribuye uniformemente en todo el mundo siendo los países del sur de Europa, tipificados por las tasas de España, Italia y Grecia, áreas de incidencia intermedia (5-20/100.000 casos).

En la mayor parte de las poblaciones, las tasas de carcinoma hepatocelular son mayores en hombres que en mujeres, con proporciones varón: mujer por lo general entre 2:1 y 4:1. Estas proporciones pueden explicarse por las diferencias en la exposición a los factores de riesgo de ambos sexos: las infecciones por VHB y VHC, el consumo de alcohol y tabaco son más prevalentes en varones. Los factores endógenos no ambientales que pueden afectar negativamente al riesgo de HCC en varones incluyen un mayor índice de masa corporal y niveles más elevados de hormonas androgénicas.

El hepatocarcinoma ocupa el cuarto lugar en mortalidad por cáncer, después del cáncer de pulmón, estómago y colorrectal. Para los varones, supone la tercera causa, mientras que en las mujeres es la quinta causa de mortalidad por cáncer.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de HCC es la cirrosis hepática, presente en el 70 % al 90 % de los pacientes con carcinoma hepatocelular. Las etiologías desencadenantes más frecuentes incluyen la infección crónica por el VHB y VHC, la enfermedad hepática alcohólica y la esteatosis hepática no alcohólica. Otras causas menos comunes son la exposición a aflatoxina B<sub>1</sub>, la diabetes mellitus y obesidad, así como diversos trastornos metabólicos poco frecuentes, como el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina, la hemocromatosis hereditaria y varias porfirias.

El riesgo acumulado a los 5 años para el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con diagnóstico de cirrosis oscila entre el 5 % y 30 %, en función de la etiología, región o grupo étnico y el estadio de cirrosis, siendo mayor entre los pacientes con enfermedad hepática descompensada. La historia natural de la cirrosis comprende principalmente dos fases: fase compensada y descompensada. La

etapa de cirrosis compensada se caracteriza por su curso asintomático o paucisintomático. En la fase de cirrosis descompensada la hipertensión portal es severa y el deterioro de la función hepática es mayor. El desarrollo de HCC acelera el curso de la enfermedad, tanto en la fase compensada como en la descompensada y es la causa más común de éxitus entre los pacientes con cirrosis compensada. Diversos estudios de cohortes europeos sitúan al HCC como el principal responsable de la mayor parte de los fallecimientos de causa hepática, de los que el 54-70 % eran casos de cirrosis compensada de etiologías diversas y el 50 % correspondían a pacientes con cirrosis asociada a VHC.

De todas las posibles etiologías de cirrosis hepática, la infección persistente por VHB y VHC se asocian con más del 80 % de los casos de HCC de todo el mundo. La infección crónica por VHC es un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinoma hepatocelular y constituye la principal etiología de HCC en Europa Occidental y Norteamérica, donde el 70 % de los pacientes con hepatocarcinoma presentan anticuerpos frente al VHC en suero. En España, un 60-75 % de los pacientes con diagnóstico de HCC presentan marcadores de infección de VHC.

La estadificación del cáncer pretende establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento más adecuado en cada paciente. En el HCC el pronóstico se ve determinado no solo por la presencia del tumor, sino también por el deterioro de la función hepática debido a la cirrosis subyacente.

Los principales factores pronósticos en el HCC están en relación con el estado del tumor (definido por el número y tamaño de los nódulos, la presencia de invasión vascular y diseminación extrahepática), el grado de reserva funcional hepática (definida por el sistema Child-Pugh) y el estado general del paciente (definido por la clasificación ECOG y la presencia o ausencia de síntomas).

Por todo esto, los sistemas pronósticos que tienen en cuenta una única dimensión de la enfermedad son

inexactos. El único sistema que incluye los tres tipos de variables pronósticas (estadio tumoral, función hepática y presencia de síntomas), que vincula la estadificación con el tipo de tratamiento y que además ha sido validado externamente, es el sistema Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)<sup>1</sup>. Este sistema establece el pronóstico de acuerdo a cinco estadios (Figura 1).

- El estadio muy inicial (estadio 0) constituye el de mejor pronóstico. Incluye a pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh clase A), asintomáticos, con tumores únicos menores de 2 cm sin invasión vascular ni diseminación extrahepática.
- El estadio inicial (estadio A) incluye pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B), con tumor solitario o un máximo de tres nódulos de hasta 3 cm.

Estos dos primeros estadios pueden ser tratados con intención curativa mediante resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático, con una supervivencia esperada a los 5 años entre el 50-75 %.

- El estadio intermedio (estadio B) abarca pacientes asintomáticos con tumores grandes y multinodulares que exceden los criterios anteriores, sin invasión vascular ni extrahepática, con buena función hepática. Estos pacientes son candidatos a quimioembolización transarterial (TACE).
- El estadio avanzado (estadio C) considera a pacientes con función hepática conservada pero que presentan invasión vascular y/o diseminación extrahepática o

con afectación leve del estado general. El único tratamiento que ha demostrado beneficios en términos de supervivencia es el sorafenib.

- Por último, el estadio terminal (estadio D) incluye aquellos pacientes con afectación grave del estado general y/o función hepática comprometida (cirrosis Child-Pugh clase C o B con descompensaciones asociadas a mal pronóstico como ascitis refractaria, encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea), no candidatos a trasplante hepático. En estos pacientes únicamente cabe indicar tratamiento sintomático.

Actualmente, gracias a los programas de cribado, el diagnóstico de HCC se realiza en fases más precoces de la enfermedad, por lo que se hace posible la aplicación de tratamientos con intención curativa. Para ello resulta imprescindible una correcta evaluación de la extensión tumoral y de la función hepática. La elección de la opción terapéutica más eficaz se realiza de acuerdo al estadio en el que se encuentre el paciente.

La resección quirúrgica es la primera opción en aquellos pacientes con tumores únicos que aparecen sobre hígados no cirróticos. Sin embargo, la mayoría lo hacen en el contexto de enfermedad hepática crónica, por lo que esta opción queda relegada a un número muy pequeño de enfermos: aquellos con tumores únicos, función hepática conservada, niveles normales de bilirrubina y ausencia de hipertensión portal (HTP) clínicamente relevante.

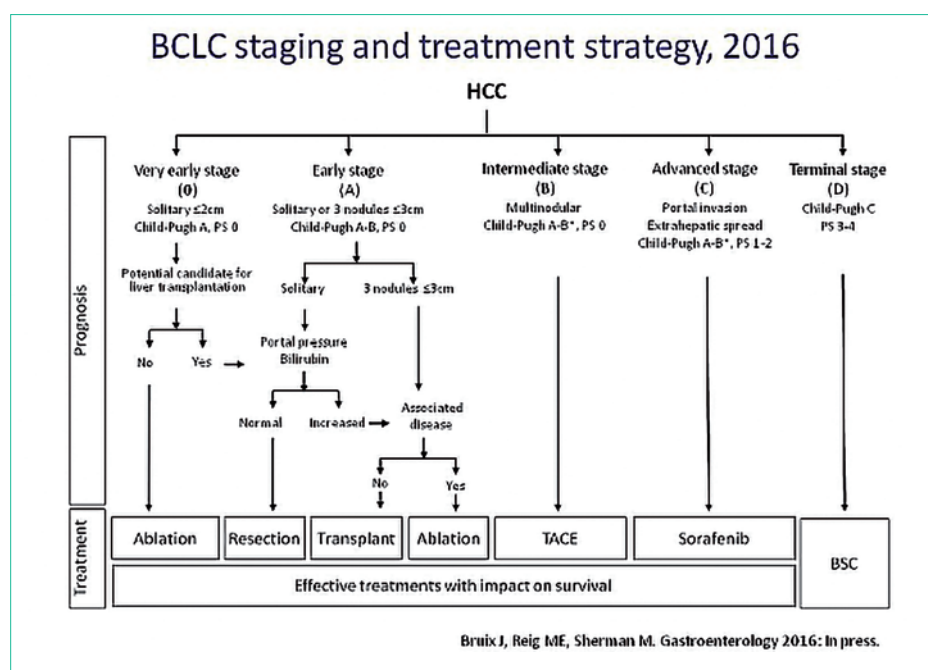


Figura 1. Estadaje BCLC.

El trasplante hepático (LT) es un tratamiento potencialmente curativo y supone la mejor opción terapéutica en los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh clase C), ya que elimina las lesiones neoplásicas y pre-neoplásicas, reduce el riesgo de recurrencia tumoral y restaura la función hepática normal. Esta opción se reserva para aquellos pacientes con un marco de apoyo psicosocial apropiado, abstinentes de consumo de alcohol y cuyo hepatocarcinoma cumpla los criterios de Milán: lesión única no mayor de 5 cm o hasta tres lesiones de 3 cm o menos. Esta carga tumoral es compatible con el estadio inicial A del sistema BCLC. La aplicabilidad del trasplante es limitada, debido a que el número de candidatos excede el número de órganos disponibles, dando lugar a un tiempo de espera entre la indicación del procedimiento y su realización. Durante este tiempo, el HCC puede progresar y llegar a contraindicar la intervención, para lo que la aplicación de tratamientos de radiofrecuencia o TACE disminuye la tasa de exclusión de la lista de espera y los análisis coste-efectividad sugieren valorar su uso cuando el tiempo de espera supera los seis meses.

La quimioembolización transarterial o TACE es la opción terapéutica más utilizada en el HCC irresecable y constituye la primera línea de tratamiento en el estadio intermedio de HCC (BCLC B). Este tratamiento se basa en la infusión intraarterial de partículas precargadas de un agente citotóxico quimioterápico que ocluyen la vascularización arterial tumoral, lo que tiene efecto citotóxico e isquémico simultáneo<sup>2</sup>.

La TACE obtiene una respuesta parcial en aproximadamente el 15-62 % de los pacientes, con un retraso significativo de la progresión tumoral: Mientras que la supervivencia media esperada en el HCC estadio intermedio es de 16 meses, esta aumenta a 20 meses en los pacientes sometidos a TACE.

## | MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo sobre una cohorte consecutiva de pacientes afectados de HCC, tratados en nuestro hospital durante el periodo que comprende desde mayo del año 2010 hasta mayo del año 2016, ambos incluidos.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con HCC en estadio inicial e intermedio (BCLC A y B) que no eran candidatos para resección, trasplante o ablación. Otros criterios de inclusión fueron no haber recibido tratamiento previo ni tratamiento concomitante con técnicas percutáneas de ablación, no presentar sin-

tomatología y tener una función hepática conservada (Child-Pugh clase A y B). Todos los pacientes fueron tratados mediante quimioembolización transarterial (DEB-TACE) con esferas de 100-300 micras precargadas con doxorubicina (37,5 mg/ml cada vial hasta una dosis máxima de 150 mg).

Todos los pacientes fueron discutidos en un Comité Multidisciplinar de Tumores, Subcomité de Hepatocarcinoma, en el que están representados hepatólogos, cirujanos hepáticos, radiólogos, radiólogos intervencionistas y oncólogos.

Diseñamos una base de datos mediante el programa Microsoft Excel 2016 en la que se recogió la información de todos los pacientes, obtenida a través de la historia clínica electrónica y los informes de pruebas radiológicas. Asimismo, para el análisis estadístico de las curvas de supervivencia se utilizó el programa SPSS.

Tras la obtención de datos se estudió la supervivencia a 6 meses, 1 año, 2 años y 3 años postratamiento, valorando además otras variables de interés como la etiología de la enfermedad hepática, tipo de HCC (clasificándolo como LOE única, multicéntrico y multifocal) complicaciones derivadas del procedimiento durante las primeras 24 h y antes de los 30 días, tiempo de estancia hospitalaria tras el tratamiento y supervivencia hasta el fallecimiento si es que este se produce. También se estudiaron las tasas de éxito clínico y éxito técnico (valorando la respuesta con pruebas de imagen mediante RM o TC con contraste, pasados 30 días tras el tratamiento), si hubo posteriores sesiones de TACE o si se utilizaron tratamientos combinados percutáneos.

## | RESULTADOS

De los 196 procedimientos realizados, tras aplicar criterios estrictos de inclusión, el número de pacientes incluidos en el estudio fue finalmente de 51. De estos pacientes, el 6 % (3 pacientes) fueron mujeres y el 94 % (48 pacientes) hombres, con una edad media de 67 años (edad mínima de 48 años y edad máxima de 87 años).

El tratamiento DEB-TACE se llevó a cabo con diagnóstico de HCC en todos los casos (100 %) y todos los pacientes presentaban cirrosis hepática, clasificada según su etiología en alcohólica o vírica.

Se estudió la etiología del HCC según si era alcohólica o no, demostrándose hasta un 51 % de los pacientes con consumo abusivo de alcohol. El 49 % de los enfermos presentaban etiología vírica, estudiándose si se trataba de VHC (el porcentaje mayoritario, con un 33 %), VHB (8 %), VIH (no hubo pacientes afectados exclusivamente

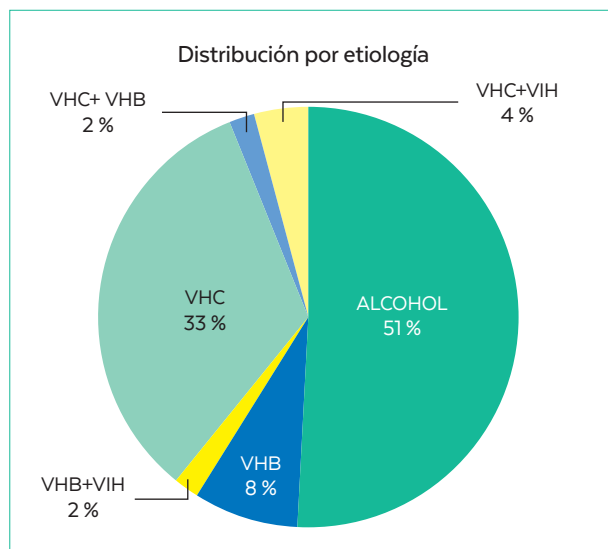


Figura 2. Distribución según etiología.

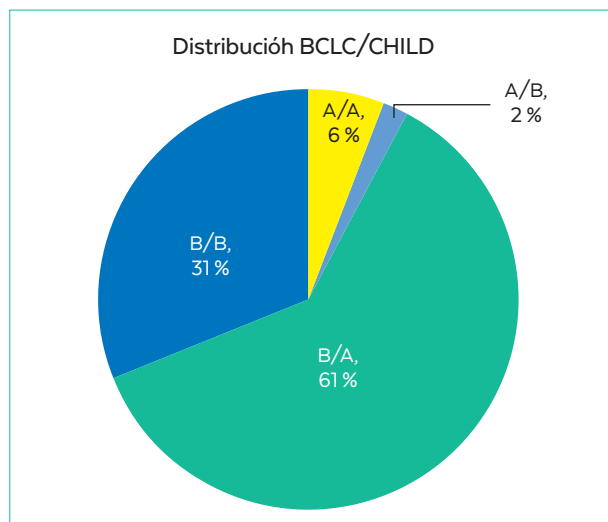


Figura 3. Distribución según BCLC/CHILD

con este virus) combinaciones de estos: VHC +VHB (2 %), VHC +VIH (4 %), VHB + VIH (2 %). (Figura 2).

Se estudió también la distribución de BCLC (todos los pacientes presentan grado BCLC intermedio (A o B) y función hepática conservada (A o B), asociada al grado CHILD, demostrando que la mayor parte de los pacientes eran BCLC B con grado CHILD A (61 %), siendo el segundo grupo mayoritario el conformado por pacientes BCLC B y grado Child B. Un porcentaje pequeño, el 6 %, eran pacientes con un HCC en estadio inicial BCLC A y función hepática CHILD A y un porcentaje más pequeño aún (2 %) presentaba un BCLC A y un CHILD un poco más afecto, B. (Figura 3).

En el análisis del tipo de HCC presente, se estudió si el tipo de lesiones era única, unilobar o bilobar. El 51 % de los pacientes tratados presentaban lesiones unilobares, el 27 % lesiones bilobares y un 22 % tenían un solo tumor.

Analizamos si los pacientes tratados presentaron complicaciones posteriores al tratamiento, demostrando que el 80 % no obtuvo ningún tipo de complicación posterior. El 20 % de los (10 pacientes) presentó algún tipo de complicación posterior, 4 de ellos en las primeras 24 h, debido al síndrome posquimioembolización y 6 de ellos presentaron complicaciones en los 30 primeros días.

Se realizó un análisis del tipo de respuesta al tratamiento, obtenido mediante pruebas de imagen (TC abdominal con contraste o RM hepática con contraste), clasificándola en ausencia de respuesta (el tumor tratado no se ha modificado), progresión (se objetiva crecimiento de las lesiones), respuesta parcial (la masa tumoral ha disminuido) y respuesta completa (no se evidencia persistencia de masa tumoral) (Figura 4).

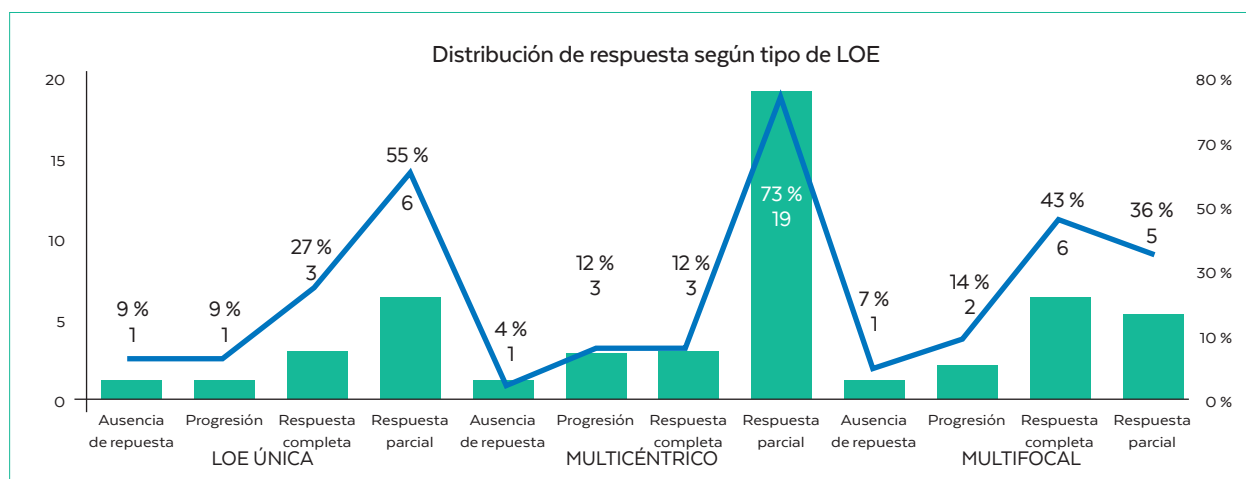


Figura 4. Tipo de respuesta según LOE.

En el grupo de LOE única, el 27 % de los pacientes respondió de manera completa, el 55 % de los pacientes obtuvo una respuesta parcial y en un 2 % de ellos no respondió (1 % de los pacientes) o se produjo una progresión tumoral (1 % restante).

En los pacientes con afectación unilobar, se obtuvo una respuesta completa en el 12 % de los pacientes, el grupo mayoritario (73 %) obtuvo una respuesta parcial (recordemos que en este estudio analizamos solamente la respuesta al primer tratamiento y tanto tumores unilobares como bilobares suelen requerir varios tratamientos con embolización de diferentes LOEs), un 12 % presentó progresión y un 4 % ausencia de respuesta.

En el grupo de los tumores bilobares, el grupo mayoritario fue el de respuesta completa, constituyendo el 43 %

de los pacientes, el segundo grupo lo constituyeron los pacientes con respuesta parcial, un 36 % del total. Un 7 % no obtuvo respuesta y un 14 % presentó progresión de la enfermedad.

Se analizó también si existió tratamiento posterior al de quimioembolización y si este fue mediante quimioembolizaciones sucesivas u otro tipo de procedimientos. (Figura 5).

El 29 % de los pacientes (15 de un total de 51) no requirió tratamiento posterior, tratándose con diferentes métodos el 71 % restante de los pacientes: un 62 % requirió de tratamientos posteriores con la misma técnica, realizando quimioembolizaciones sucesivas; un 0,03 % de los pacientes se trataron asociando la quimioembolización con el tratamiento percutáneo con radiofrecuencia, un 0,01 % (uno de los pacientes)

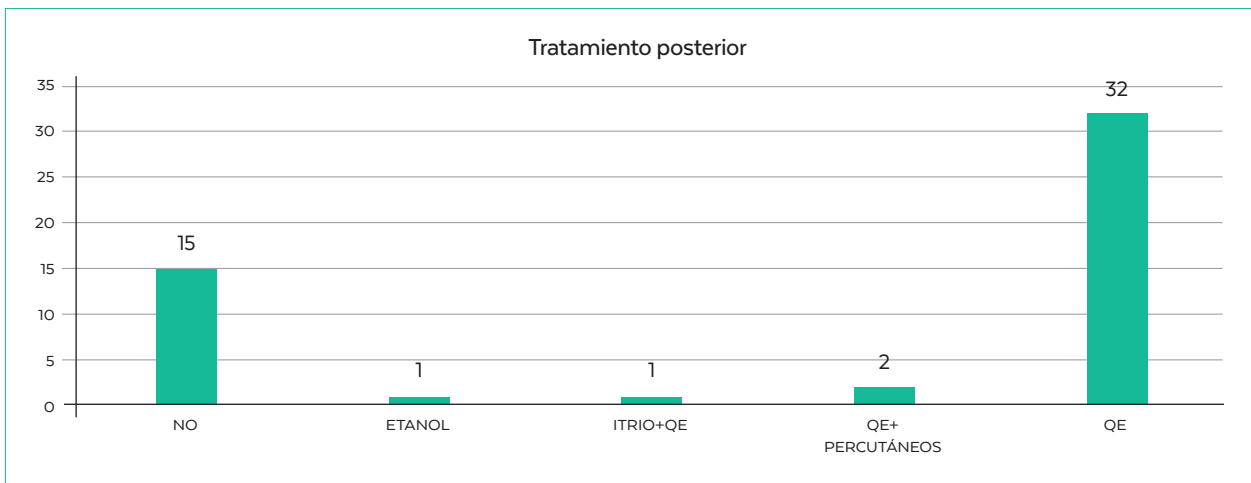


Figura 5. Tipo de tratamiento posterior.

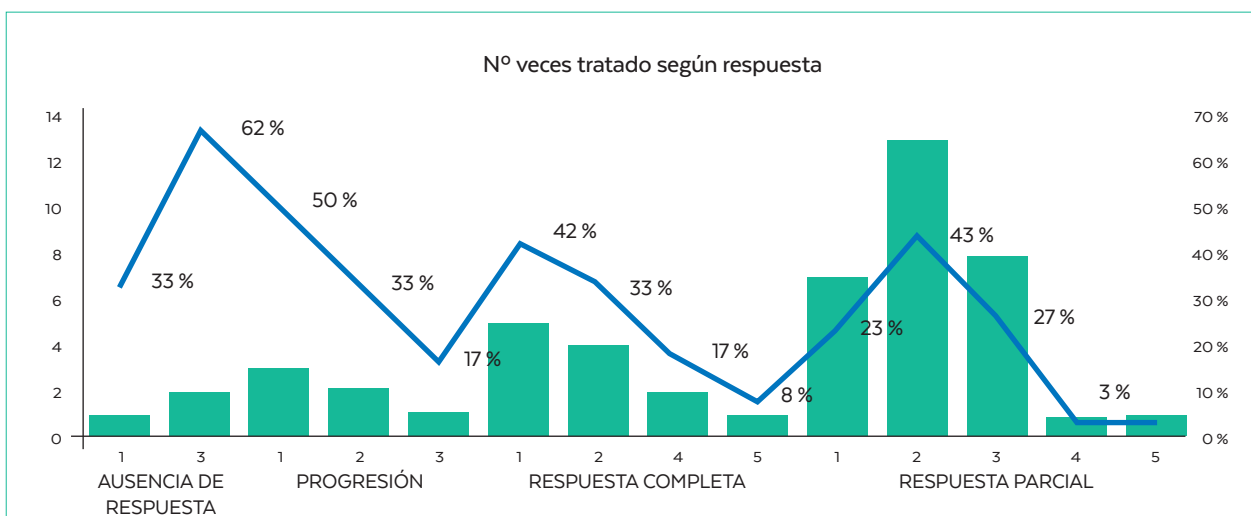


Figura 6. Número de veces tratado según el tipo de respuesta.

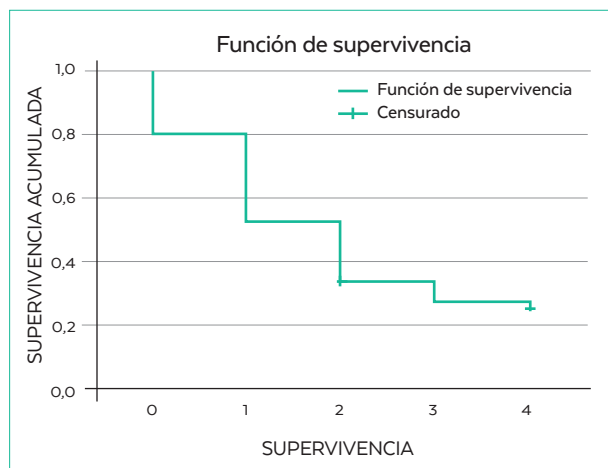


Figura 7. Curva de supervivencia.

se trató con etanol posteriormente y otro 0,01 % (otro único paciente), asoció la radioembolización con una quimioembolización posterior.

Analizamos también el número de veces tratados posteriormente según el tipo de respuesta obtenida tras la primera quimioembolización, con los siguientes resultados (Figura 6).

Se demostró que el grupo que mayoritariamente realizaba más tratamientos posteriores, fueron aquellos

pacientes que obtuvieron respuesta parcial tras el primer tratamiento, tratándose entre 2 y 3 veces hasta el 70 % de los mismos. Aparecen reflejados pacientes con respuesta completa y tratamiento posterior debido a que en este grupo se produjeron nuevas LOEs a distancia de la inicial durante el seguimiento del estudio.

En este estudio, mediante el programa SPSS se realizaron curvas de supervivencia con el siguiente resultado (Figura 7).

### CONCLUSIONES

La quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes con HCC en estadio inicial, no candidatos a la resección quirúrgica o el trasplante, induce remisiones completas y respuestas parciales en un número elevado de pacientes, mejorando la supervivencia de pacientes en estadios A y B de BCLC con función hepática conservada (CHILD A y B).

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, aquellos que me acompañan y me enseñan que quien resiste, vence.

### BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.bclc.cat/es/>
2. Evaluating the response to locoregional and systemic treatment for hepatocellular carcinoma. Darnell A, Belmonte E, Reig M, Brú C. Radiología 2018 Sep - Oct;60(5):424-436.