



Los desafíos de la valoración radiológica tras la radioembolización transarterial de tumores hepáticos.

Marina Urbano Rodríguez, David Balaguer Paniagua, Oriol Busquets Carrera, Miquel Gener González, Ángela Martínez Anton, Maria Del Carmen Sánchez Torres

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Índice

1. Objetivos docentes
2. Revisión del tema
 - 2.1. Introducción
 - 2.3. Estudio de planificación y procedimiento
 - 2.4. Evaluación radiológica después del tratamiento
 - 2.4.1. Estudio de imagen postratamiento
 - 2.4.2. Cambios postratamiento
 - Cambios precoces (hasta 3 – 6 meses)
 - Cambios tardíos (a partir de 3 – 6 meses)
 - 2.4.3. Sistemas de evaluación postratamiento
 - Criterios de respuesta tumoral
 - 2.5. Ejemplos (casos clínicos)
3. Conclusiones



1. Objetivos docentes

- Revisar el papel actual de la **radioembolización transarterial (TARE)** en el **tratamiento de tumores hepáticos primarios y metastásicos**.
- Saber interpretar los **cambios** producidos por la TARE hepática en TC y RM.
- Conocer los **hallazgos radiológicos** clave que confirmen la **respuesta o recidiva** de los **tumores hepáticos** tras la TARE.

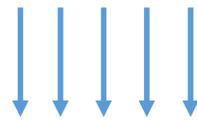
2. Revisión del tema: Introducción

- La **radioembolización arterial** (TARE) es un procedimiento de radiología vascular intervencionista que consiste en irradiar un **tumor hepático** de forma selectiva utilizando **microesferas** cargadas con **isótopos radioactivos**.
- Hasta hoy su principal indicación ha sido el tratamiento paliativo del **carcinoma hepatocelular**, pero actualmente es una **herramienta terapéutica** cada vez **más utilizada** en el tratamiento de otros tumores hepáticos como **colangiocarcinoma** y **metástasis**.
- También se puede utilizar como **tratamiento puente** antes del **trasplante hepático**, para disminuir la carga de enfermedad, y antes de realizar una **resección** de un tumor hepático para inducir la **hipertrofia** del que será el **remanente hepático**.
- El procedimiento consiste en realizar un cateterismo de la arteria hepática y **embolizar selectivamente** las ramas arteriales que irrigan la lesión diana utilizando **microesferas** con **yttrio-90** (90Y). Esto produce una lesión endotelial que posteriormente condiciona un daño en las células tumorales.
- El radioisótopo se administra en **dosis tumoricidas** intentando **minimizar** los **efectos** de la **radiación** sobre el **tejido hepático adyacente**.
- Después del tratamiento, se pueden producir múltiples **cambios** en el **lecho tumoral** y en el **parénquima hepático adyacente**, como el edema, la necrosis o la hemorragia. Por este motivo, interpretar correctamente los hallazgos radiológicos en el seguimiento de estos pacientes supone un reto diagnóstico e implica comprender la **técnica** y los **cambios específicos** por imagen que induce la **radiación** en el **tumor**, en el **parénquima sano** y en **órganos no diana**.

2. Revisión del tema: Estudio de planificación y procedimiento

1. ESTUDIO DIAGNÓSTICO

Identificar y caracterizar las lesiones hepáticas
Obtener un mapa de la vascularización arterial hepática

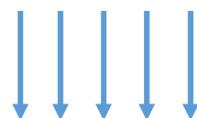


TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA	RESONANCIA MAGNÉTICA
Estudio simple, arterial y portal	T1 (en fase y fase opuesta) T2 (HASTE y SPIR) Difusión y ADC Estudio dinámico post – contraste (Gadolinio)

2. ANGIOGRAFIA DE SIMULACIÓN PRE -TRATAMIENTO

Cateterismo **tronco celíaco, arteria hepática y arteria mesentérica superior**: estudio de las ramas que irrigan al tumor y de las variantes anatómicas.
(angiografía y Cone Beam CT)

Administración selectiva de **macroagregdos de albúmina** marcados con **99Tc** y estudio de la **distribución del radiotrazador** al tumor y tejidos adyacentes (SPECT/TC)



3. TRATAMIENTO DEFINITIVO

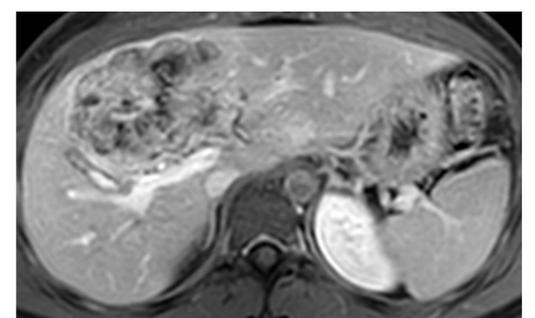
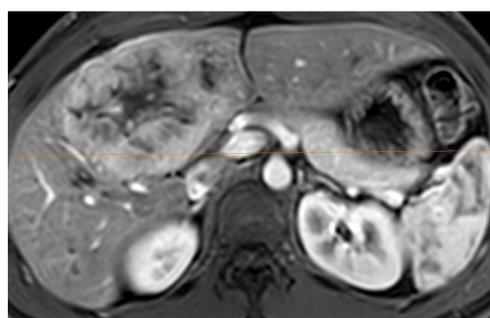
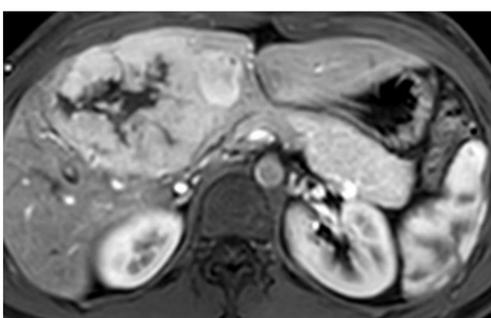
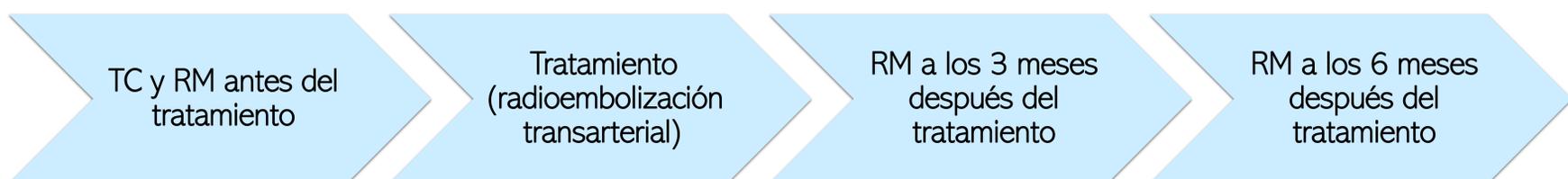
Administración selectiva de **micropartículas** marcadas con **90Y**

2. Revisión del tema: Evaluación radiológica después del tratamiento

ESTUDIO DE IMAGEN POSTRATAMIENTO

- En la evaluación de la respuesta al tratamiento hay que tener en cuenta **distintos factores** a parte del **tamaño tumoral** (que puede aumentar a consecuencia de los cambios inflamatorios iniciales).
- Éstos factores incluyen la presencia de **cambios postratamiento** (edema y hemorragia) y la **respuesta al tratamiento** (necrosis tumoral).
- Para estudiar dichos cambios, es necesario utilizar una técnica de imagen que permita realizar un **estudio morfológico y funcional**, obteniendo así información sobre las **características del tumor**.
- Por este motivo, la **resonancia magnética (RM)** es la técnica de imagen de elección en la evaluación postratamiento. El protocolo de estudio debe incluir secuencias potenciadas en T1, T2, difusión y estudio dinámico tras la administración de contraste.
- Es importante disponer de un estudio de **resonancia magnética antes del tratamiento** para conocer el comportamiento del tumor y poder evaluar los cambios que se producen.
- El intervalo de seguimiento de los tumores después del tratamiento puede variar en función del tumor, siendo generalmente necesarios los controles a los 3 y los 6 meses. En el caso del hepatocarcinoma se recomienda realizar estudios de RM cada 3 meses durante el primer año después del tratamiento. Después del primer año los controles se pueden realizar cada 6 meses.

Figura 1. Algoritmo de estudio por imagen y seguimiento inicial de los tumores tratados con radioembolización transarterial (TARE).



2. Revisión del tema: Evaluación radiológica después del tratamiento

CAMBIOS POSTRATAMIENTO

- Después del tratamiento, se pueden producir múltiples **cambios precoces** en el **lecho tumoral** y en el **parénquima hepático adyacente**, como el **edema**, la **necrosis** o la **hemorragia**. Por éste motivo, la **respuesta al tratamiento** puede tardar entre **3 y 6 meses** en hacerse **evidente**.

ATENCIÓN:
No confundir los cambios postratamiento con recidiva o progresión tumoral.

CAMBIOS PRECOCES POST-TARE (primeros 3 – 6 meses)		
Cambios inflamatorios secundarios al tratamiento		
Definición	Hallazgos por imagen	Ejemplos
Edema (40%)	TC: Áreas parcheadas de bajo coeficiente de atenuación en fase portal. RM: Áreas parcheadas de hiperseñal en secuencias potenciadas en T2 y T2 - STIR	
Hemorragia	TC: Focos espontáneamente hiperdensos (en fase simple) en el lecho tumoral. RM: Intensidad de señal variable en función de la evolución temporal (si es aguda habitualmente es hiperintensa en secuencias potenciadas en T1)	
Necrosis coagulativa	TC: Área espontáneamente hiperdensa en el lecho tumoral. Ausencia de realce. RM: Hiperintensa en secuencias potenciadas en T1 y T2. Ausencia de realce de contraste.	Estudio dinámico, secuencia pre-contraste: lecho tumoral de HCC tratado, que muestra una señal heterogénea (focos de necrosis y hemorragia)
Captación de contraste	Realce en anillo peritumoral (1/3 casos): - <u>Grosor < 5 mm</u> : tejido de granulación peritumoral (necrosis rádica). Indicativo de respuesta . - <u>Grosor > 5 mm</u> : puede estar en relación con restos tumorales . Focos de realce en fase arterial: distribución peritumoral, perivascular o en cuña (resolución 6 meses) Foco de realce nodular más allá de 3 – 6 meses: RESTOS TUMORALES	 Estudio dinámico, fase arterial: lecho tumoral de HCC tratado, que muestra realce en anillo peritumoral de grosor inferior a 5 mm (cambios inflamatorios)

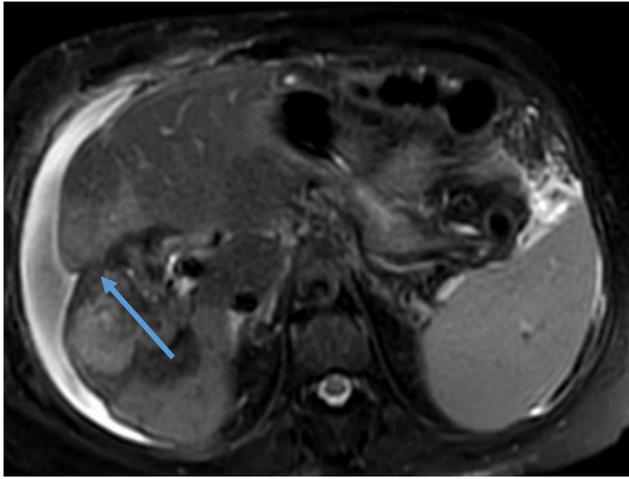
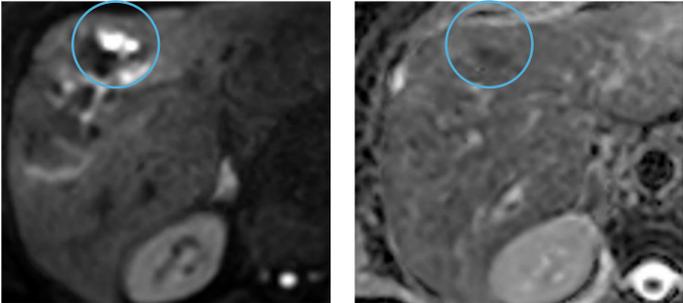
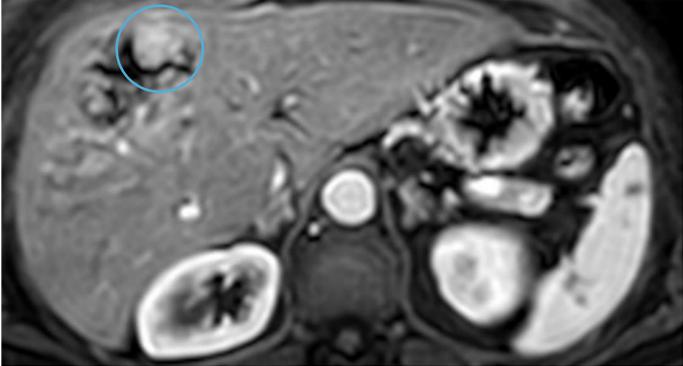
2. Revisión del tema: Evaluación radiológica después del tratamiento

CAMBIOS POSTRATAMIENTO

CAMBIOS PRECOCES POST-TARE (primeros 3 – 6 meses)		
Cambios inflamatorios secundarios al tratamiento		
Definición	Hallazgos por imagen	Ejemplos
Cambios inflamatorios sobre la cápsula hepática, peritoneo y pleura	Líquido libre perihepático y derrame pleural.	
Complicaciones precoces Necrosis biliar, colangitis, y abscesos hepáticos	<u>Bilioma</u> : Colección líquida de paredes bien delimitada que comunica con la vía biliar.	
	<u>Colangitis</u> : Dilatación de la vía biliar, captación de las paredes de la vía biliar y trabeculación de la grasa intraabdominal adyacente.	
	<u>Absceso hepático</u> : TC : Colección hipodensa de paredes hipercaptantes y con cambios inflamatorios adyacentes. RM : Colección heterogénea que muestra captación en anillo, restricción en difusión +/- edema adyacente (áreas hiperintensas en T2 - STIR)	<p>TC de abdomen en fase portal: se aprecian múltiples colecciones hipodensas con realce periférico compatibles con abscesos intrahepáticos.</p>

2. Revisión del tema: Evaluación radiológica después del tratamiento

CAMBIOS POSTRATAMIENTO

CAMBIOS TARDÍOS POST-TARE (a partir de los 3 – 6 meses)		
Definición	Hallazgos por imagen	Ejemplos
<p>Cambios morfológicos hepáticos (especialmente en el tratamiento de M1 hepáticas)</p> <p>↓</p> <p>No suele aumentar la incidencia de fallo hepático.</p>	<p><u>Fibrosis hepática</u>: En TC se aprecian áreas parcheadas de captación en fase tardía.</p>	 <p>Secuencia potenciada en T2 – SPAIR: se aprecia retracción capsular postratamiento.</p>
	<p><u>Retracción capsular</u></p>	
	<p><u>Atrofia del lóbulo hepático tratado</u> e <u>hipertrofia compensadora del lóbulo contralateral</u>.</p>	
	<p><u>Hipertensión portal</u>: aumento del calibre de la vena porta principal, esplenomegalia y circulación colateral</p>	
<p>Aumento del tamaño del componente captante tumoral o aparición de nuevos focos</p>	<p>Indicativo de progresión o recidiva tumoral.</p>	
<p>Complicaciones tardías</p> <p><u>Hepatopatía inducida por la radiación</u> (Daño hepático a los 4 – 8 meses postratamiento: ictericia y ascitis)</p>	<p>Hepatomegalia con realce parenquimatoso heterogéneo</p> <p>Ascitis</p>	 <p>Resto tumoral que muestra realce tras la administración de contraste y restricción en difusión.</p>

2. Revisión del tema: Evaluación radiológica después del tratamiento

CRITERIOS DE RESPUESTA TUMORAL

- Los **cambios** post radioembolización transarterial dificultan la **valoración** de la respuesta tumoral mediante **criterios RECIST**, utilizados ampliamente en la valoración del tratamiento con fármacos citotóxicos convencionales. Esto sucede porque los criterios se basan en el **diámetro tumoral máximo** y, en el período inicial, aproximadamente un tercio de las lesiones experimentan un aumento de tamaño (**pseudoprogresión**) por la presencia de **edema, necrosis y hemorragia**.
- A parte del tamaño, hay que tener otros factores en cuenta, como por ejemplo la valoración del componente que muestra **realce de contraste**, el **tipo de tumor** y los hallazgos en estudios de RM con **difusión y perfusión**.
- Se dispone también de los criterios RECIST modificados (**mRECIST**), que valoran el **diámetro** de las **porciones tumorales viables**.

Tumores y patrones de realce de contraste	
LESIONES HIPERVASCULARES	LESIONES HIPOVASCULARES
Carcinoma hepatocelular (HCC)	Colangiocarcinoma
Metástasis de tumores neuroendocrinos	Metástasis de neoplasia colorrectal

Criterios mRECIST	
Respuesta completa	Ausencia de captación tumoral
Respuesta parcial	Disminución > 30% de la suma de los diámetros de las lesiones viables
Progresión	Aumento > 20% de la suma de los diámetros de las lesiones viables
Enfermedad estable	No se aprecian cambios en la captación tumoral

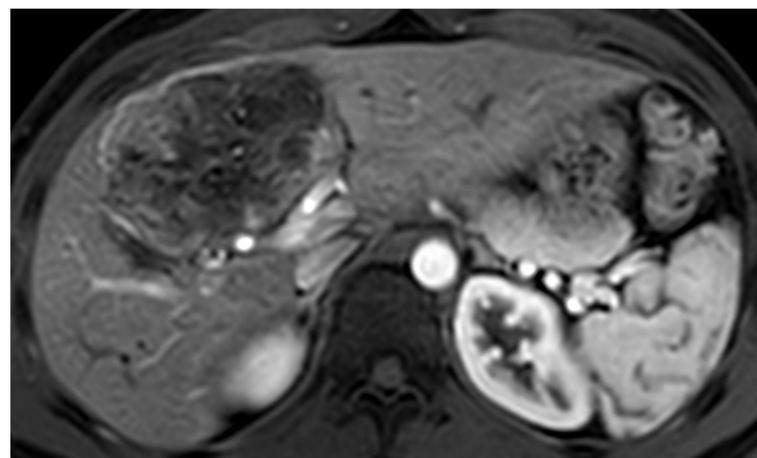


Figura 2. RM antes y después de la TARE en un paciente con hepatocarcinoma. Estudio de RM en secuencias potenciadas en T1 después de la administración de contraste. Se aprecia disminución del tamaño del área que capta contraste.

2. Revisión del tema: Evaluación radiológica después del tratamiento

CRITERIOS DE RESPUESTA TUMORAL

- También hay que valorar los **cambios morfológicos**, valorando la aparición de necrosis en el lecho tumoral (indicativo de respuesta). Se puede evidenciar en RM como un área hipodensa en TC y de hiperseñal en RM (secuencias potenciadas en T2), y sin edema ni realce de contraste asociados.
- Secuencias de RM como la **difusión** y la **perfusión** nos pueden dar información importante al respecto de forma precoz.
- El **TC dual** también es una técnica de imagen que puede ser útil en la detección precoz de la **recidiva tumoral**.
- También se podría utilizar el **PET-TC**, donde se podría apreciar una **disminución de la actividad metabólica** en el lecho tumoral.

Secuencias RM	
Difusión	<p>Disminución de la restricción en difusión (\uparrow ADC): respuesta tumoral (\downarrow celularidad)</p> <p>\uparrow ADC 30% (3 meses) predice respuesta + (S 90% y E 100%) (5)</p> <p>-----</p> <p>Evaluación precoz de la respuesta Baja reproducibilidad (parámetros adquisición, localización y tamaño tumoral)</p>

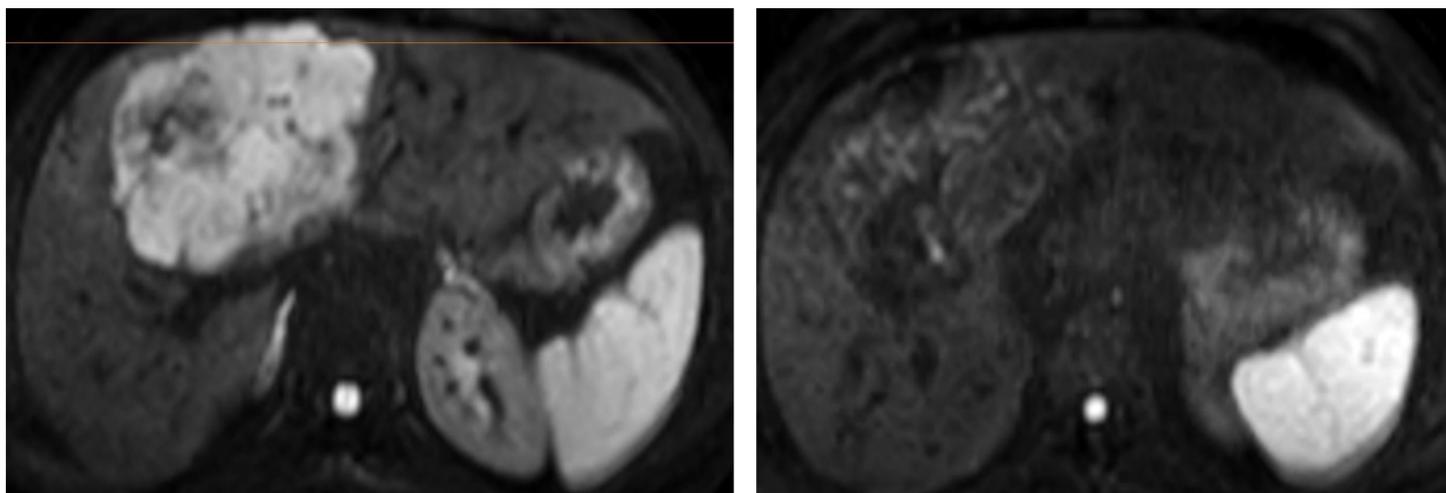


Figura 3. RM antes y después de la TARE en un paciente con hepatocarcinoma. Estudio de RM en secuencias de difusión. Se aprecia una disminución de la hiperseñal en difusión, con disminución del valor de ADC.

2. Revisión del tema: Ejemplos de casos clínicos

CASO 1

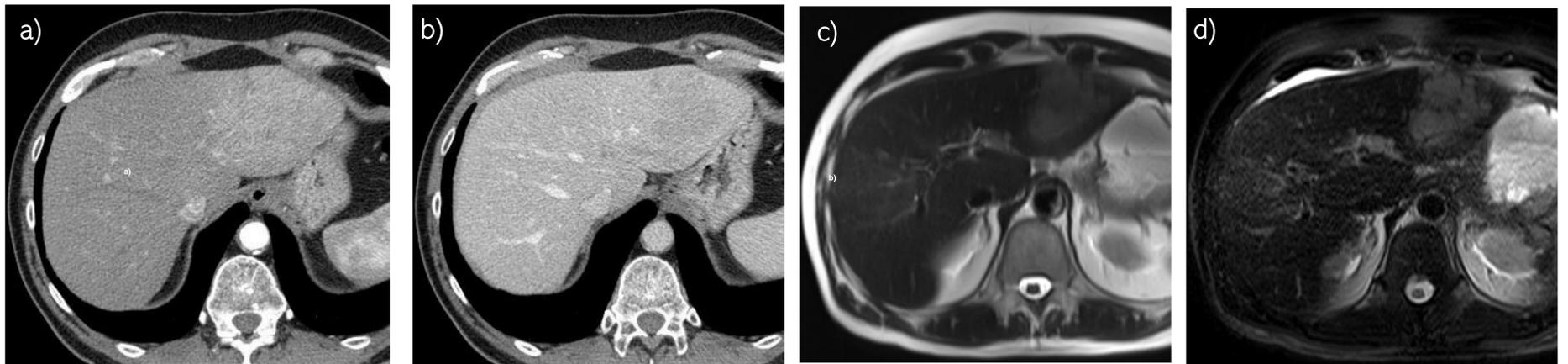


Figura 4. Estudio pretratamiento de un paciente con carcinoma hepatocelular (CHC). a) y b) TC de abdomen, secciones axiales, fase arterial y portal. Hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo y del lóbulo caudado. Masa heterogénea en segmento II, de bordes mal delimitados, que presenta realce en fase arterial y lavado en fase portal compatible con CHC. c y d) Estudio de la masa mediante secuencias potenciadas en T2 – HASTE y T2 – FATSAT.

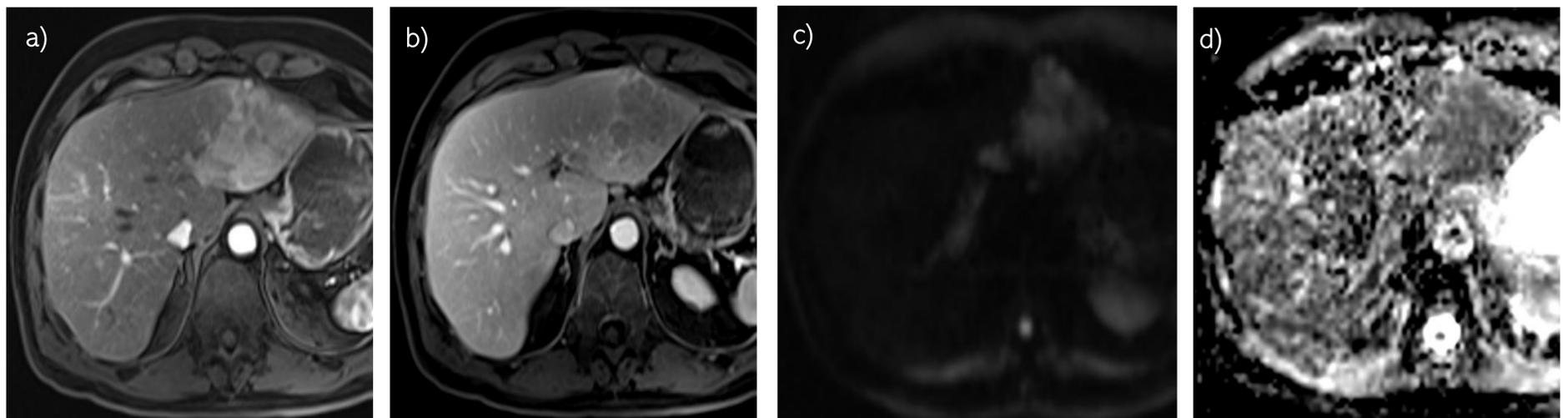


Figura 5. Estudio pretratamiento de un paciente con carcinoma hepatocelular (CHC). a) y b) Secuencias T1 * FATSAT tras la administración de gadolinio (Gd) en fase arterial y portal. Se aprecia el realce de la masa en fase arterial y el lavado en fase portal. Secuencias de difusión (c) y ADC (d). La masa muestra áreas de restricción en difusión.

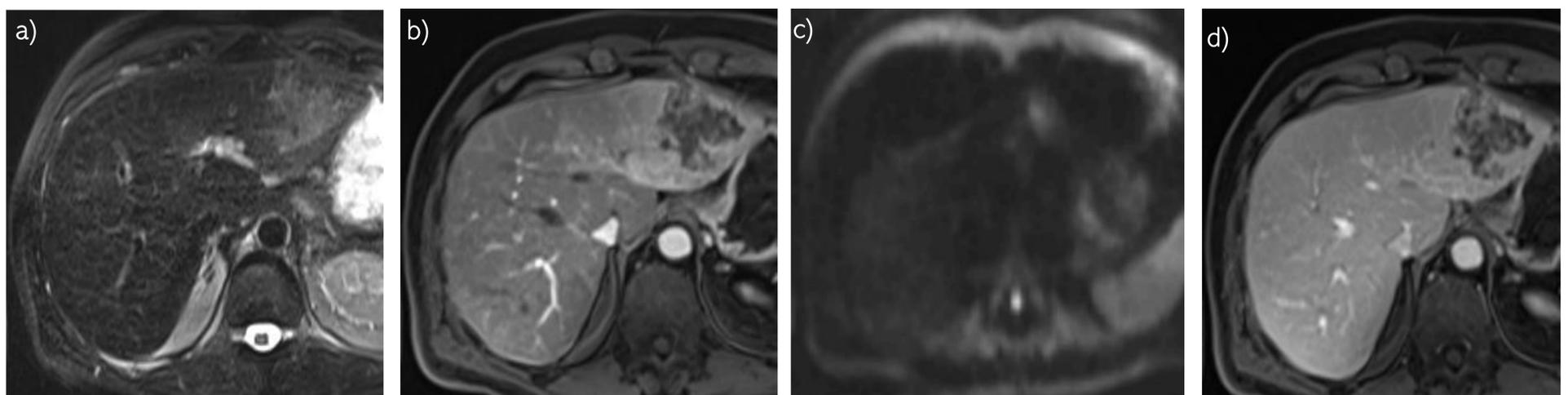


Figura 6. Estudio postratamiento inicial (a los 15 días post – TARE) de un paciente con carcinoma hepatocelular (CHC). a) Secuencia potenciada en T2 – FATSAT. b) y d) estudios postcontraste en fases arterial y portal, dónde no se aprecian captaciones patológicas de contraste. c) Secuencia de difusión: leve restricción en difusión en el aspecto más craneal del lecho tumoral, indeterminado en el momento actual.

2. Revisión del tema: Ejemplos de casos clínicos

CASO 2

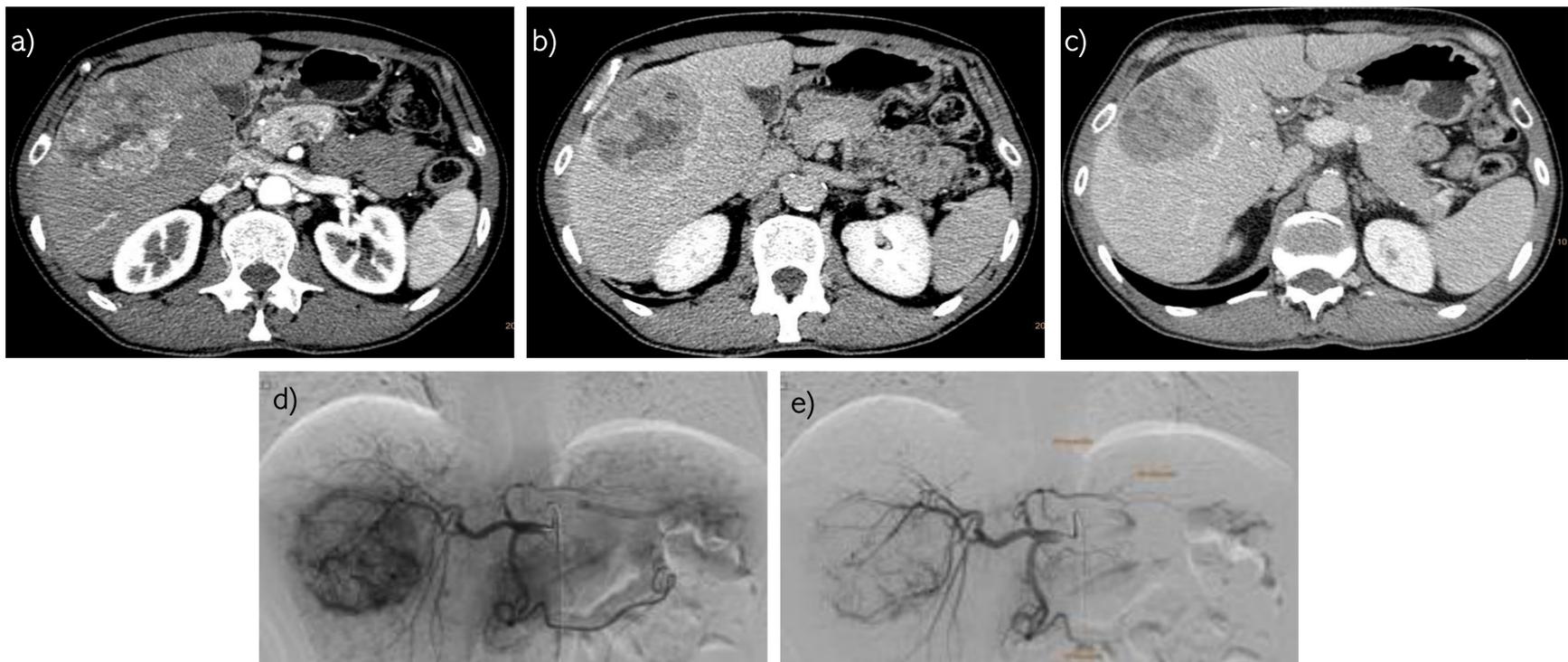


Figura 7. a), b) y c) Masa hepática en el segmento V – VIII, de aspecto heterogéneo, que muestra áreas de hipercaptación en fase arterial, con lavado en fase portal y tardía compatible con **hepatocarcinoma**. d) y e) Procedimiento de radioembolización (TARE). Cateterismo del tronco celíaco y de la arteria hepática, con identificación y embolización selectiva de las ramas nutricias del tumor.

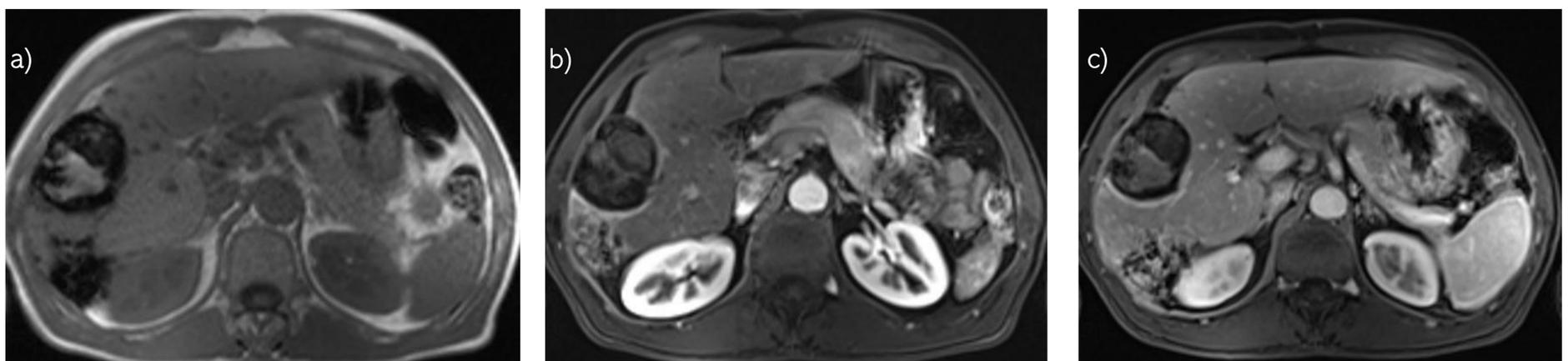


Figura 8. a), b) y c) Estudio de RM de control a los 3 meses postratamiento. Disminución del tamaño de la masa, que presenta una señal heterogénea y un realce anular periférico de grosor inferior a 5 mm. No se aprecian focos de realce arterial con lavado en fase portal sugestivos de recidiva.

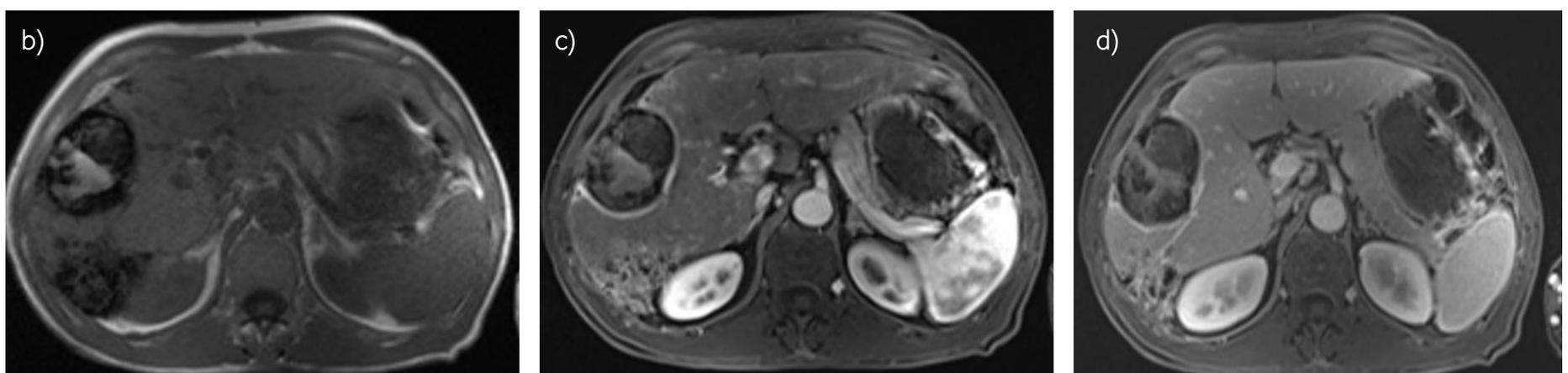


Figura 9. a), b) y c) Estudio de RM de control a los 6 meses postratamiento. Leve disminución del tamaño de la masa respecto al control previo, persistiendo el aspecto heterogéneo y el realce anular periférico de grosor inferior a 5 mm. No se aprecian focos de realce arterial con lavado en fase portal sugestivos de recidiva.

2. Revisión del tema: Ejemplos de casos clínicos

CASO 3



Figura 10. a) y b) TC con contraste en fases arterial y portal. Se aprecia una lesión de bajo coeficiente de atenuación de bordes irregulares y mal delimitados que muestra captación irregular de predominio periférico en fase arterial y portal compatible con **colangiocarcinoma intrahepático**.

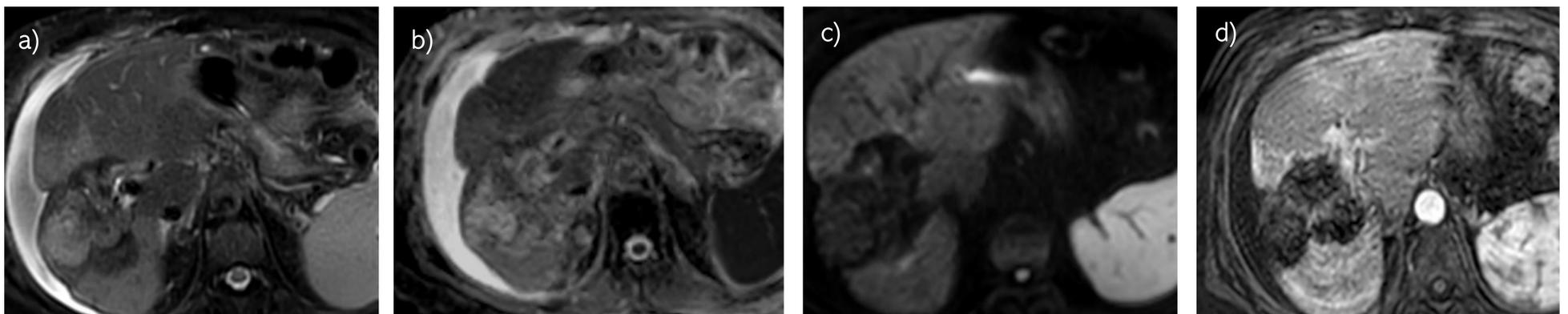


Figura 11. Cambios postratamiento en RM realizada 3 meses después del procedimiento. a) y b) Secuencias potenciadas en T2 – HASTE y T2 – STIR. Se aprecia una disminución del tamaño de la masa, asociando retracción capsular atribuible a los cambios postratamiento. c) y d) No se identifican áreas de hiperseñal en la secuencia de difusión (b 1000) ni focos de captación en el estudio dinámico.

CASO 4

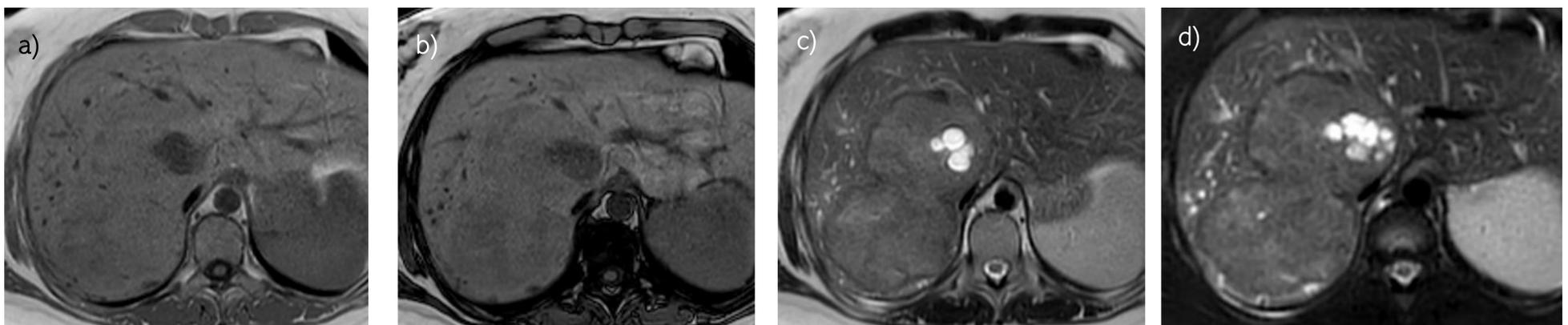


Figura 12. Paciente con **adenoma hepático** de gran tamaño en segmentos VII – VIII. Masa isointensa en la secuencia potenciada en T1, con leve caída de señal en la secuencia potenciada en T1 en fase opuesta (imágenes a y b). Presenta áreas hiperintensas en la secuencias potenciadas en T2 sugestivas de zonas de degeneración quística o necrosis (c y d).

2. Revisión del tema: Ejemplos de casos clínicos

CASO 4

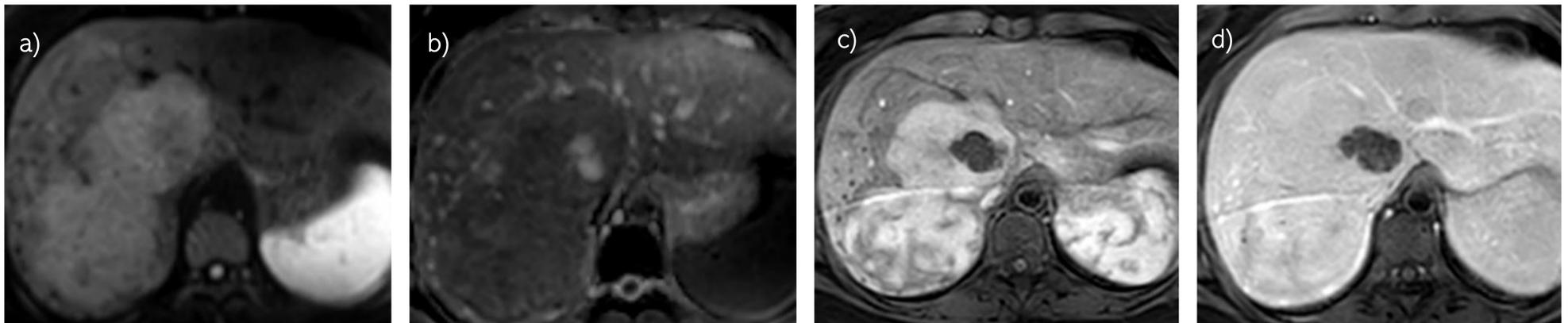


Figura 12 (continuación). La lesión descrita muestra leve restricción en difusión (ADC 1.2 y 1.4) y tras la administración de contraste presenta realce en fase arterial y se hace isointensa en fase de equilibrio.



Figura 13. Embolización arterial con microesferas (a y b. estudios angiográficos. c. estudio de Cone Beam CT). Se realiza el procedimiento de radiología vascular intervencionista como tratamiento puente a la cirugía (para disminuir el tamaño de la lesión). Se cateterizan la arteria frénica derecha y las arterias hepáticas medias, todas ellas nutricias del tumor. Se emboliza la arteria frénica con tres microcoils y las ramas hepáticas con microesferas con holmio.

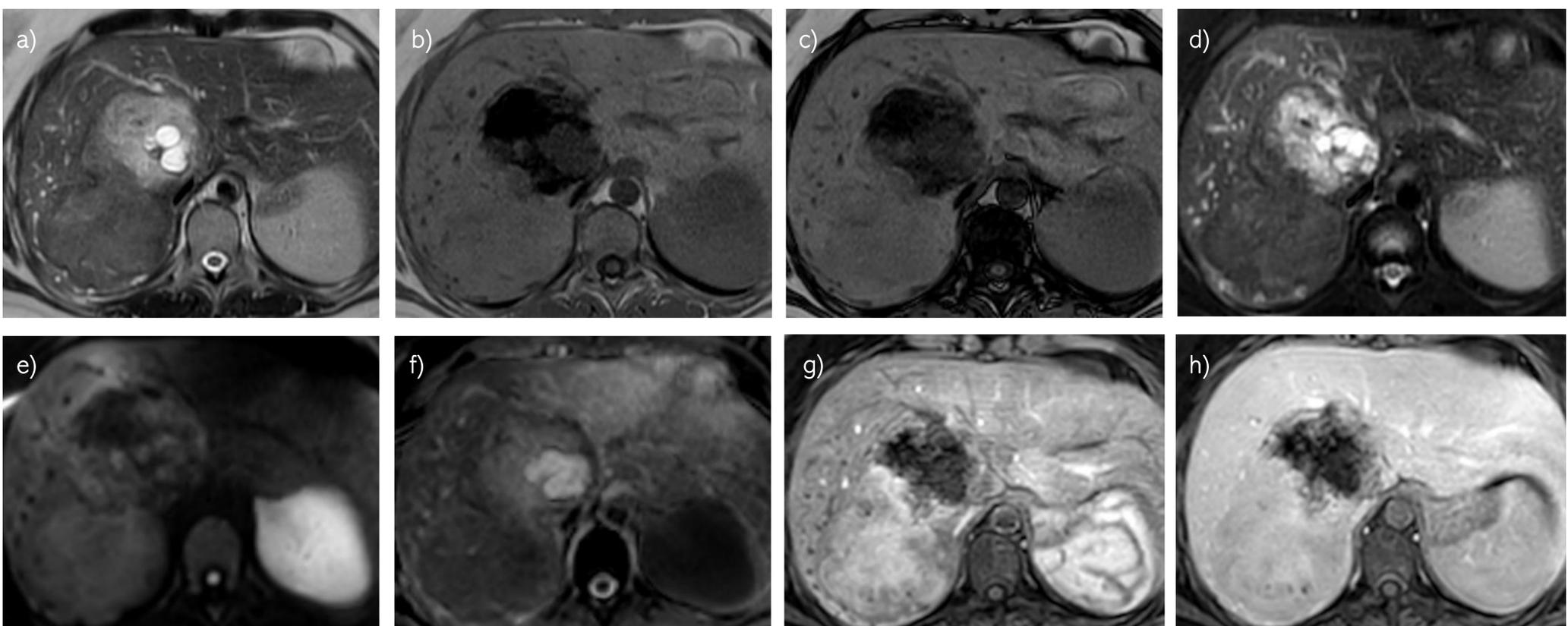


Figura 14. Control mediante RM a los 3 meses después del tratamiento. Se aprecia una muy leve disminución del tamaño de la masa compatible con adenoma. Su aspecto anterior muestra una hipersignal en las secuencias potenciadas en T2 (a y d), es hipointenso en T1 (b y c) y no presenta realce tras la administración de contraste (g y h), hallazgos compatibles con necrosis. También se aprecia un aumento del valor del ADC respecto al estudio previo (1.9 - 2).

2. Revisión del tema: Ejemplos de casos clínicos

CASO 5

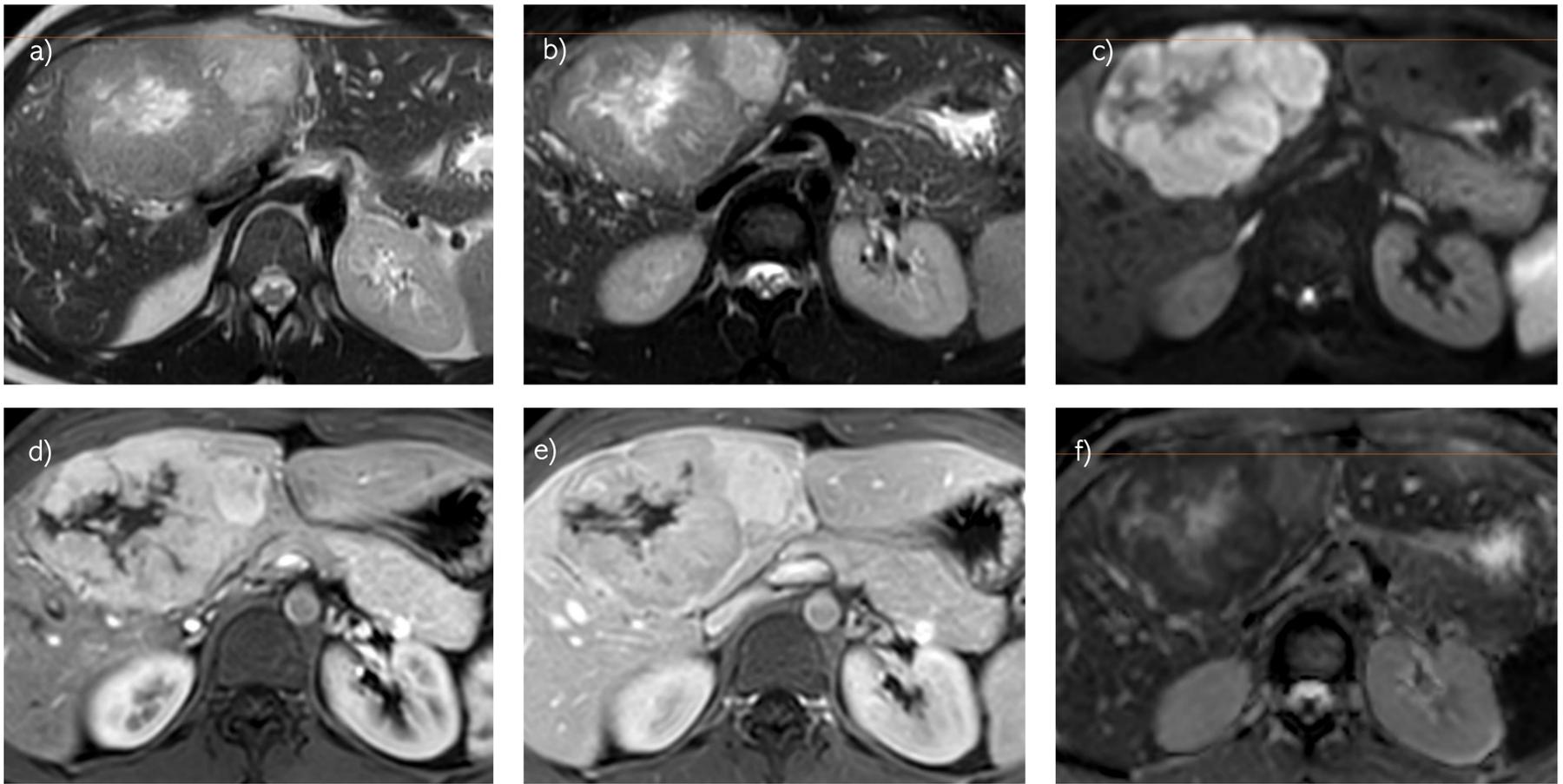


Figura 15. RM pre TARE en paciente afecto de hepatocarcinoma. Se aprecia una extensa masa en segmentos IV V y VIII de aspecto heterogéneo en las secuencias potenciadas en T2 – HASTE y T2 – SPIR (a y b). Muestra restricción en difusión (ADC de 1.1) (c y f) y realce precoz con un área necrótica central (d y e).

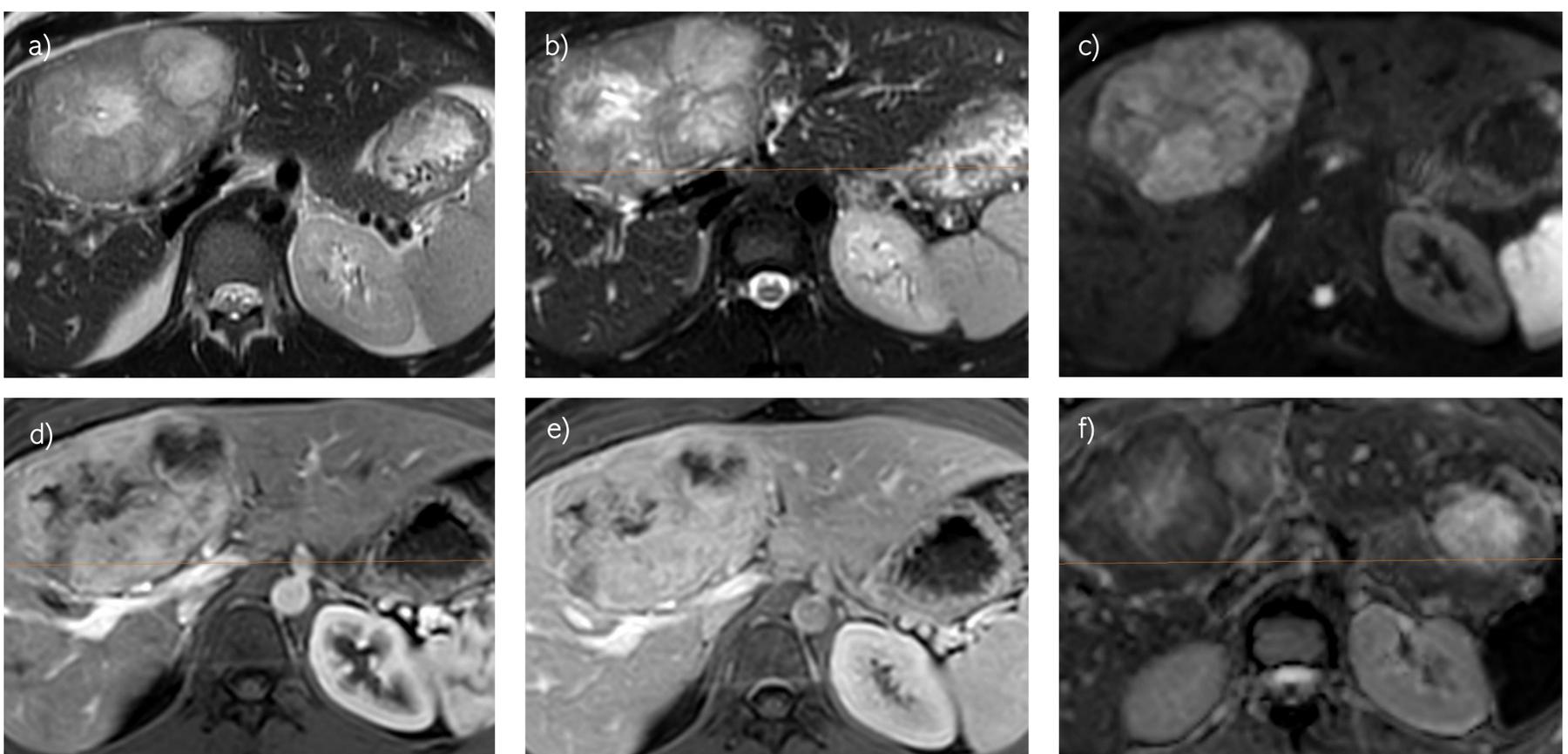


Figura 16. RM de control a los 3 meses post TARE. La lesión presenta un tamaño y aspecto similar a la RM pretratamiento en las secuencias potenciadas en T2 (a y b). c) y f) Se aprecia una menor restricción en difusión (aumento del valor del ADC, de 1.2 – 1.3), persistiendo el patrón de realce de contraste en el estudio dinámico, hallazgos que pueden corresponder a cambios postratamiento incipientes. No se aprecian nuevos focos de captación que cumplan criterios de HCC.

2. Revisión del tema: Ejemplos de casos clínicos

CASO 6

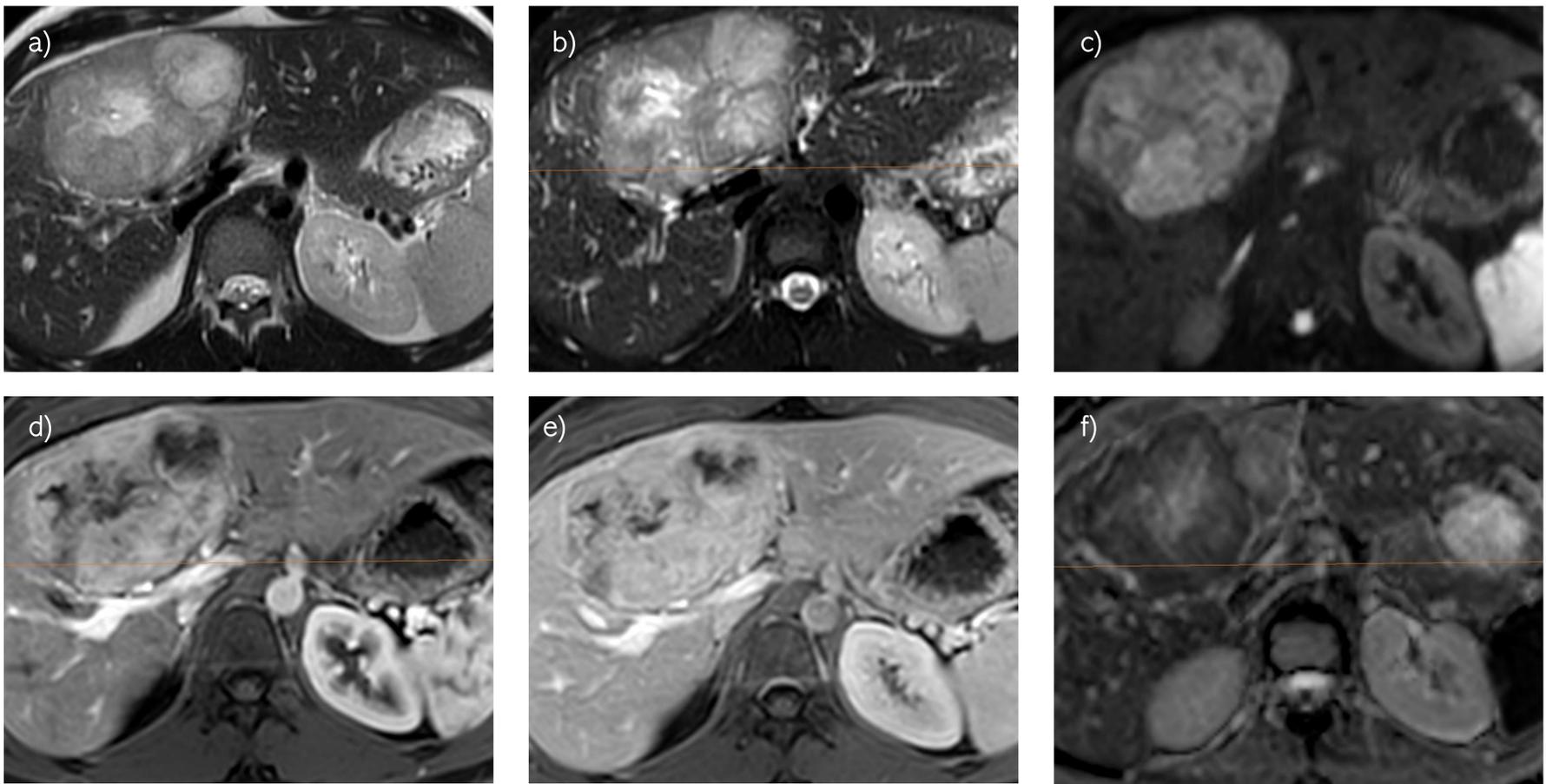


Figura 17. RM de control a los 6 meses post TARE. Se aprecia una leve disminución del tamaño de la masa de aspecto heterogéneo en las secuencias potenciadas en T2 (a y b). Se aprecia una marcada disminución de las áreas de restricción en difusión así como de las áreas hipercaptantes tras la administración de contraste, hallazgos compatibles con respuesta subtotal al tratamiento.

CASO 7

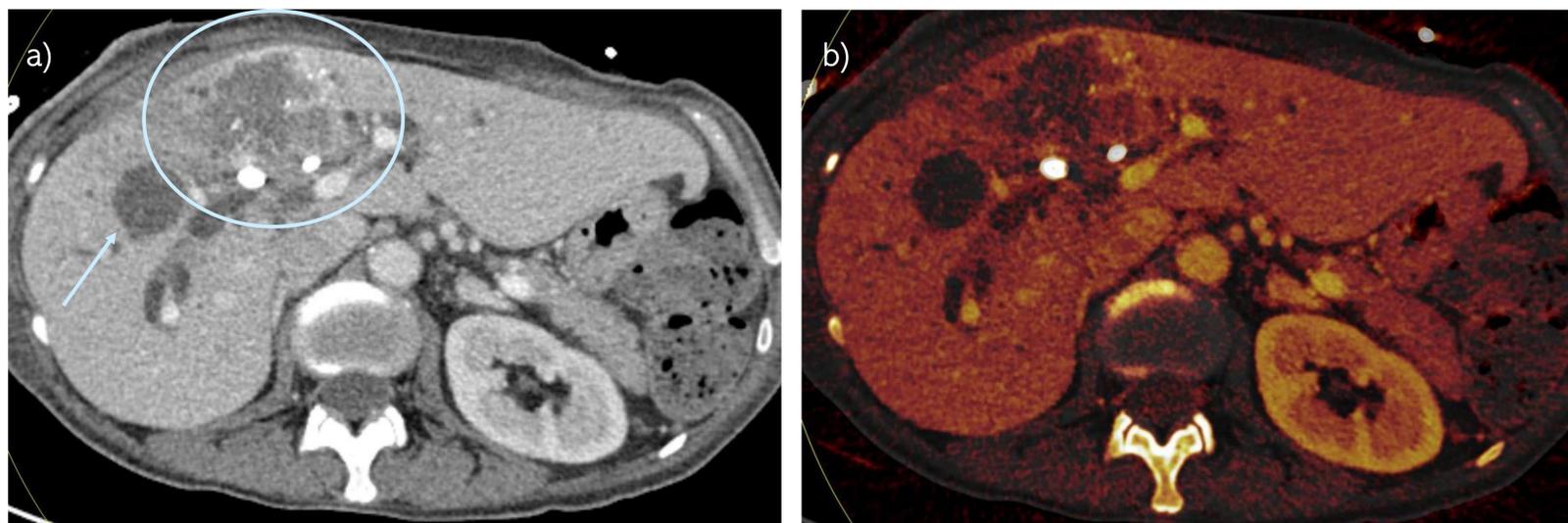


Figura 18. TC de abdomen en fase portal adquirido con energía dual. Paciente de 56 años con colangiocarcinoma intrahepático tratado mediante TARE que presentó abscesos hepáticos en el período postratamiento inicial. En el TC en fase portal (a) se aprecia el lecho quirúrgico de la TARE (círculo) y un absceso hepático (flecha). En el mapa de yodo se puede apreciar que el lecho quirúrgico presenta un realce heterogéneo (cambios postratamiento iniciales, sin poder descartar restos tumorales en el momento actual) y que el absceso no muestra realce significativo.

3. Conclusiones

- La **radioembolización transarterial (TARE)** es una técnica de radiología vascular intervencionista que consiste en administrar **micropartículas con ⁹⁰Y radioactivo** de forma selectiva para el tratamiento de lesiones hepáticas.
- Aunque inicialmente se planteó su uso para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC), actualmente se utiliza cada vez más en el **tratamiento** de otras **lesiones hepáticas malignas** (como por ejemplo las metástasis o el colangiocarcinoma) y **benignas** (como puente previo a la cirugía).
- La **evaluación** de la **respuesta** al **tratamiento** de los **tumores hepáticos** con **radioembolización arterial** supone un reto para el radiólogo ya que la radiación induce múltiples **cambios** en el lecho tumoral y en los tejidos adyacentes que **dificultan** la **interpretación** mediante **pruebas de imagen**.
- Es imprescindible conocer bien las **características del tumor**, el funcionamiento de la **técnica** y los **cambios** que se producen para poder **evaluar** la **respuesta** al **tratamiento**.
- La **valoración postratamiento** debe realizarse teniendo en cuenta **criterios morfológicos** (tamaño, necrosis y captación), **funcionales** (difusión +/- perfusión) y **analíticos** (marcadores tumorales).
- Dado que la TARE puede condicionar **cambios** en el **lecho tumoral** que son de **difícil interpretación**, la valoración de **respuesta** y/o **necesidad de retratamiento** deben realizarse a partir de los **3 – 6 meses postratamiento**.
- Los nuevos avances en **resonancia magnética** y el desarrollo de secuencias como la **difusión** y la **perfusión** aportan información sobre el comportamiento biológico del tumor que es útil para valorar la respuesta precoz al tratamiento.

4. Bibliografía

- (1) Alem Z., Murray T., Egri C., Chung J., Liu D., Elsayes K., Chang S., Harris A., Treatment response assessment following transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiology*. 2021. [24 Jan 2022]; Available on: doi.org/10.1007/s00261-021-03095-8.
- (2) Spina J., Hume I., Pelaez A., Peralta O., Quadrelli M., Garcia R., Expected and Unexpected Imaging Findings after 90Y Transarterial Radioembolization for Liver Tumors. *Radiographics*. 2019. [24 Jan 2022]; 39, 578 – 595; Available on: doi.org/10.1148/rg.2019180095.
- (3) Gonzalez F., Botelho M., Harmath C., Sandrasegaran K., Miller F., Salem R., Yaghmai V., Assessment of Liver Tumor Response to Therapy: Role of Quantitative Imaging. *Radiographics*. 2013. [21 Jan 2022]; 33:1781–1800; Available on: doi.org/10.1148/rg.336135511.
- (4) Semaan S., Makkar J., Lewis S., Chatterji M., Kim E., Taouli B., Imaging of Hepatocellular Carcinoma Response After 90Y Radioembolization. *American Journal of Roentgenology*. 2017. [13 Feb 2022]; 209:263–276; Available on: DOI:10.2214/AJR.17.17993.
- (5) Miller F., Lopes C., Gabr A., Horowitz J., Kelahan L., Salem R., Lewandowski R., Evolution of Radioembolization in Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Pictorial Review. *Radiographics*. 2021. [16 Feb 2022]; 41:1802–1818; Available on: doi.org/10.1148/rg.2021210014.
- (6) Maas M., Beets R., Gaubert J., Gomez F., Habert P., Klompenhower L., Vilares P., Schaefer N., Cornelis F., Solomon S., Van Der Reijid D., Bilbao J., Follow-up after radiological intervention in oncology: ECIO-ESOI evidence and consensus-based recommendations for clinical practice. *Insights into Imaging*. 2020. [28 Feb 2022]; 11:83; Available on: <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00884-5>