



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS –
UNIPAC

Thais Nunes Almas

**IMPORTÂNCIA E EFICÁCIA DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO COM
MICROESFERAS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

Juiz de Fora
2023



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS –
UNIPAC

Thais Nunes Almas

**IMPORTÂNCIA E EFICÁCIA DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO COM
MICROESFERAS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no Centro
Universitário Presidente Antônio
Carlos, como exigência parcial
para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.
Orientador: Prof^a Me Aline Corrêa
Ribeiro

Juiz de Fora
2023



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Thais Nunes Almas

**IMPORTÂNCIA E EFICÁCIA DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO COM
MICROESFERAS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Edilene Bolutari Baptista

Prof. Me. Aline Corrêa Ribeiro

Juiz de Fora
2023

IMPORTÂNCIA E EFICÁCIA DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO COM MICROESFERAS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

IMPORTANCE AND EFFICACY OF CHEMOEMBOLIZATION WITH PHARMACOLOGICAL MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

THAIS NUNES ALMAS¹, ALINE CORRÊA RIBEIRO²

Resumo

Introdução: O carcinoma hepatocelular é um tumor hepático maligno primário que se inicia nas células hepáticas e é o câncer mais comum. Ele ocorre geralmente em pessoas que apresentam cicatrização grave no fígado, como cirrose e hepatites. A quimioembolização com microesferas farmacológicas, além de obstruir o fluxo sanguíneo tumoral produz uma liberação de quimioterapia em altas concentrações, na artéria que nutre o tumor, de maneira controlada e sustentada. **Objetivo:** Abordar o tratamento de quimioembolização com microesferas farmacológicas carregadas com agente quimioterápico e sua importância na busca da eficácia no tratamento em pacientes com carcinoma hepatocelular. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa por meio das bases de dados *Scielo* e *Pubmed*, e de busca ativa nas referências de outros estudos publicados nas línguas portuguesa e inglesa, sem restrição de datas de publicação. **Desenvolvimento:** A quimioembolização é uma técnica minimamente invasiva, realizada em ambiente hospitalar, na sala de hemodinâmica, por um médico especializado e ganha cada dia mais importância no tratamento das neoplasias hepáticas. A quimioembolização consiste na injeção com microesferas farmacológicas carregadas com o agente quimioterápico que age obstruindo o fluxo sanguíneo tumoral e produzindo uma liberação do agente quimioterápico em altas concentrações na artéria que nutre o tumor, de uma maneira controlada e sustentada. As microesferas têm duas finalidades, a primeira é levar ao tumor uma alta concentração de quimioterápico, fazendo com que o medicamento atue diretamente no tumor, por um período prolongado. A segunda finalidade é fechar os vasos sanguíneos que nutrem o tumor, ou seja, promover a embolização, não permitindo que o sangue leve nutriente e oxigênio para as células tumorais. Esta nova técnica tem potencial de ser um tratamento com menos efeitos colaterais sistêmicos do quimioterápico, pois o tratamento é local, proporcionando ao paciente melhor qualidade de vida. **Considerações Finais:** O estudo demonstra que a quimioembolização tem extrema importância sob o controle da progressão do tumor ou a sua regressão parcial ou completa. Dessa forma, o paciente pode aguardar o transplante,

¹Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG.

²Farmacêutica, Professora do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG, Mestre.

Descritores: Quimioembolização terapêutica. Carcinoma hepatocelular. Tratamento Farmacológico. Microparticulas.

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma is a primary malignant liver tumor that begins in liver cells and is the most common cancer. It usually occurs in people who have severe liver scarring, such as cirrhosis and hepatitis. Chemoembolization with pharmacological microspheres, in addition to obstructing tumor blood flow, produces a release of chemotherapy in high concentrations, in the artery that nourishes the tumor, in a controlled and sustained manner. **Objective:** Discuss the treatment of chemoembolization with pharmacological microspheres loaded with a chemotherapeutic agent and its importance in the search for effective treatment in patients with hepatocellular carcinoma. **Methods:** A systematic review was carried out using the Scielo and Pubmed databases, and an active search in the references of other studies published in Portuguese and English, without restriction on publication dates. **Development:** Chemoembolization is a minimally invasive technique, carried out in a hospital environment, in the hemodynamics room, by a specialized doctor and is gaining more importance every day in the treatment of liver neoplasms. Chemoembolization consists of the injection with pharmacological microspheres loaded with the chemotherapy agent that acts by obstructing the tumor's blood flow and producing a release of the chemotherapy agent in high concentrations in the artery that nourishes the tumor, in a controlled and sustained manner. The microspheres have two purposes, the first is to deliver a high concentration of chemotherapy to the tumor, causing the medicine to act directly on the tumor for a prolonged period. The second purpose is to close the blood vessels that nourish the tumor, that is, to promote embolization, preventing the blood from carrying nutrients and oxygen to the tumor cells. This new technique has the potential to be a treatment with fewer systemic side effects of chemotherapy, as the treatment is local, providing the patient with a better quality of life. **Final considerations:** The study demonstrated that chemoembolization is extremely important in controlling tumor progression or its partial or complete regression. This way, the patient can wait for the transplant, shrink the tumor for resection surgery and even increase patient survival compared to conventional clinical treatment.

Keywords: Chemoembolization, therapeutic. Carcinoma, hepatocelular. Drug Therapy. Microparticles.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor hepático maligno, derivado das principais células do fígado - os hepatócitos. Assim como os demais carcinomas, são originados por mutações nos genes das células por agentes externos como o vírus da hepatite ou por excesso de multiplicação celular. O CHC é um dos mais comuns ocupando o quinto lugar em tumores globais devido

à prevalência de 0,5 a 1 milhão de pessoas diagnosticadas como pacientes com CHC, com estimativas aumentando a cada ano.¹⁻⁴

Apesar dos avanços nas estratégias terapêuticas, a taxa de mortalidade continua a ser a sexta mais elevada a nível mundial, ocupando o segundo lugar nas mortes causadas por tumores, por ter característica muito agressiva e, na maioria das vezes, é descoberto tardiamente, dificultando os tratamentos curativos.¹⁻⁵

As opções terapêuticas atuais baseiam-se no Sistema de estadiamento do câncer de fígado da Clínica Barcelona - Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) que integra as características e desempenho do tumor com a função hepática. Ressecção cirúrgica e o transplante de fígado são os tratamentos de escolha atualmente aceitos por pacientes com CHC em estágio inicial. No entanto, pacientes com CHC presentes em nível intermediário (BCLC estágio B) da doença são atualmente tratados com quimioembolização transarterial (*transcatheter arterial chemoembolization*, TACE), utilizada atualmente como tratamento paliativo, envolvendo um agente quimioterápico.^{3,6}

TACE, que obstrui seletivamente os vasos tumorais, é convencionalmente realizada por infusão intra-arterial de uma emulsão viscosa contendo um óleo etiodizado, como lipiodol, junto com um agente quimioterápico, seguido por uma injeção de microesferas que embolizam o vaso sanguíneo. A embolização garante a retenção do lipiodol, inibição do crescimento e proliferação de células CHC, melhorando assim a entrega do medicamento e a indução de isquemia tumoral.^{2,5,7}

A quimioembolização transarterial com microesferas farmacológicas (DEB-TACE) é uma biotecnologia avançada e uma nova solução para a administração de medicamentos, que consiste na injeção de medicamentos quimioterápicos em altas doses no tumor através de microesferas carregadas com o medicamento quimioterápico, prolongando a duração e a liberação do fármaco de uma maneira constante e sustentada, reduzindo assim os eventos adversos causados pela rápida entrada dos fármacos na circulação sistêmica e a toxicidade da quimioterapia.⁸

As principais terapias para pacientes com CHC que não são elegíveis para excisão cirúrgica ou com doença metastática que não responde ao tratamento convencional, incluem terapias direcionadas usando medicamentos, como

sorafenibe, lenvatinibe, epirrubicina, hidroxiamptotecina, doxorubicina, platina, lobaplatina e cisplatina, exercendo efeitos definitivos no tratamento de vários tumores.^{1-5,7}

O objetivo desse estudo foi abordar a eficácia da quimioembolização e sua importância para a busca da eficácia no tratamento com microesferas farmacológicas em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular.

MÉTODOS

Esta pesquisa referiu-se a um estudo de revisão bibliográfica narrativa e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados *Scielo* e *Pubmed*, e de uma busca ativa nas referências de outros estudos publicados nas línguas portuguesa e inglesa, sem restrição de datas. Os descritores quimioembolização terapêutica, carcinoma hepatocelular, tratamento farmacológico foram determinados a partir de artigos pré-selecionados, em combinação na pesquisa para realização do estudo. Os critérios de inclusão e exclusão aplicados foram demonstrados no Quadro 1.

Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão aplicado nos artigos selecionados.

Critérios de inclusão
Delineamento: artigos originais, de revisão, clínicos, observacionais e transversais, <i>open access</i> completos. Estudos realizados em humanos.
Bases de dados utilizadas - <i>Scielo</i> e <i>Pubmed</i>
Descritores: quimioembolização terapêutica, carcinoma hepatocelular, tratamento farmacológico.
Artigos publicados sem restrição de datas.
Idioma: língua portuguesa e inglesa.
Critérios de exclusão
Forma de publicação: resumos, estudos pré-clínicos ou realizado em animais.

Foram identificados 34 artigos envolvendo quimioembolização e carcinoma hepatocelular. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 05 artigos excluídos após leitura do título, 03 artigos foram excluídos após leitura do resumo, 06 artigos foram excluídos por não apresentarem a temática proposta neste estudo. A seleção dos artigos analisados está ilustrada na Figura 1, através do fluxograma.

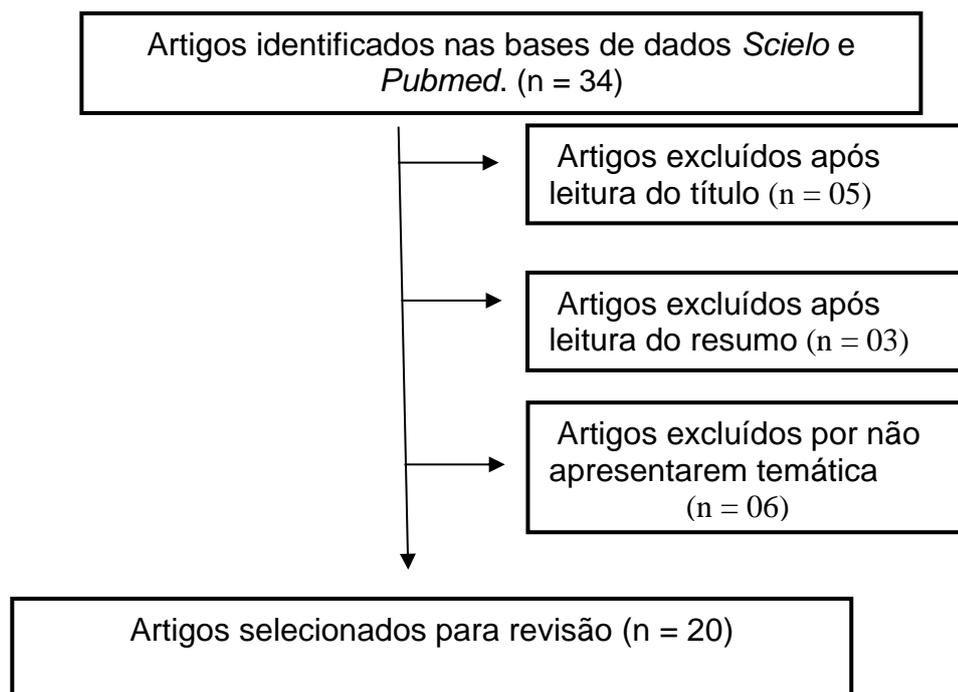


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão narrativa.

REVISÃO DE LITERATURA

O CHC é uma das causas mais comuns de morte relacionada ao câncer, sendo a terceira mais comum no mundo inteiro. O desenvolvimento do CHC no fígado saudável é raro e a maioria dos pacientes que desenvolvem a doença tem histórico de hepatite e abuso de álcool. A causa de morte relacionada ao câncer é um crescente problema relacionado à saúde pública, porque a maioria dos pacientes são diagnosticados tardiamente e já estão em um estágio intermediário ou avançado da doença. Por isso, a exploração por novas opções de tratamento com mais eficácia é a grande necessidade para vários pacientes com câncer de fígado. Geralmente, eles são submetidos a outros tratamentos paliativos como por exemplo a TACE.^{9,10}

Existem diversas modalidades para o tratamento de CHC, dependendo do estágio e da gravidade da doença hepática. A cura completa do CHC e do fígado ainda só pode ser alcançada através do transplante hepático. A TACE é

um tratamento padrão para pacientes com CHC, e é considerado um tratamento de primeira linha com base em vários ensaios clínicos.^{10,11}

A TACE é um procedimento de embolização sem o uso de microesferas farmacológicas muito utilizado em tratamentos de pacientes com CHC em estágio intermediário, e deve ser realizado por radiologista intervencionista, uma subespecialidade médica que utiliza a radiologia não apenas para o diagnóstico, mas para o tratamento de várias doenças através da associação de princípios clínicos e cirúrgicos.⁷ Kloeckner (2015) e colaboradores ressaltaram que a técnica está extensamente disponível no mercado desde 2006 e se tornou um tratamento padrão em diversos centros de saúde mundiais.²

A TACE é um procedimento minimamente invasivo, realizado em ambiente hospitalar, na sala de hemodinâmica que se realiza utilizando equipamentos e materiais específicos como cateteres e injeções de contraste na radiologia cardiovascular. A quimioembolização consiste na introdução de um cateter na artéria femoral, sob anestesia local, que é então avançado, guiado por imagens de Raio-X, até alcançar a artéria hepática. O cateter é delicadamente deslocado pelos ramos da artéria hepática até o lobo do fígado onde o tumor está localizado, e aí é administrado o contraste e a dose de quimioterápicos diretamente no tumor. Ao visualizar o raio-x, é possível identificar os vasos que fazem a nutrição do tumor. Após essa identificação, um microcateter (com diâmetro menor) é passado por dentro do cateter, para navegar dentro dos vasos sanguíneos, alcançando assim a proximidade do tumor. Quando o microcateter está posicionado dentro dos vasos tumorais, as microesferas carregadas com quimioterápicos são injetadas.¹⁰⁻¹³

Segundo Idée e colaboradores, o procedimento padrão envolve o lipiodol, um meio de contraste oleoso que consiste em uma mistura de ésteres etílicos e ácidos graxos da semente de papoula, influenciando a captação do tumor e as perspectivas futuras. O radiologista prepara a emulsão do medicamento e o lipiodol, por meio de uma torneira de três vias entre duas seringas. A injeção da solução é seguida de uma injeção intra-arterial com o agente embólico, o lipiodol que permite dupla embolização do CHC, além disso ele age como um contraste lipídico visivelmente ao raio-x, sinalizando a isquemia mais acentuada do tumor.^{13,14}

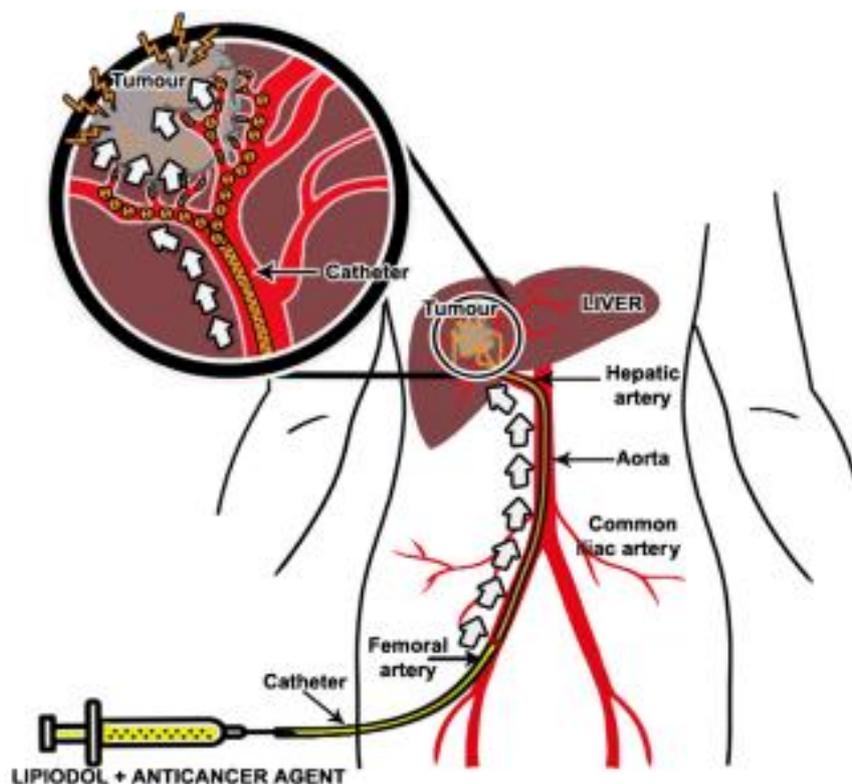


Figura 02: Fonte adaptado de Idée;Guii ¹⁴

Inicialmente, a técnica empregada era a TACE Convencional (cTACE), que envolvia a administração dos agentes quimioterápicos. Mais recentemente, foi introduzida a TACE com o uso de microesferas de liberação controlada de medicamentos (*drug-eluting beads*, a DEB), carregadas com agentes quimioterápicos. A DEB-TACE é uma terapia transarterial importante que seletivamente emboliza as artérias que alimentam o tumor. Ela utiliza microesferas carregadas com agentes quimioterápicos e um agente lipossolúvel como lipiodol, que atua como agente de contraste, veículo para o medicamento e um agente embólico transitório na quimioembolização. A embolização assegura que o lipiodol fique próximo ao tumor, enquanto as microesferas farmacológicas liberam gradualmente o agente quimioterápico, retardando a progressão do tumor e aumentando a sobrevivência do paciente.^{11,15,17}

A técnica atinge seu objetivo por induzir isquemia tumoral devido à ação citotóxica do quimioterápico administrado seletivamente visando retenção intratumoral duradoura. Esse método terapêutico apresenta alta taxa de resposta

positiva, promovendo retardo na progressão tumoral e aumento da sobrevida, é utilizada como tratamento paliativo.^{11,17,18}

A DEB-TACE representa uma tecnologia avançada empregada na terapia intensiva contra o câncer, envolvendo a injeção de medicamentos quimioterápicos em altas doses no tumor, juntamente com microesferas, prolongando a duração e a liberação contínua do medicamento. Isso reduz os efeitos adversos causados pela rápida entrada dos fármacos na corrente sanguínea, diminuindo a toxicidade da quimioterapia.^{8,11,18}

As microesferas embolizantes utilizadas na DEB-TACE estão disponíveis em diversos tamanhos, como 100-300 μm , 300-500 μm e 500-700 μm , e a escolha do tamanho depende de vários fatores relacionados ao tumor e à artéria nutridora. Essas microesferas são injetadas na artéria hepática responsável pela nutrição do carcinoma hepatocelular, onde promovem o processo de embolização, melhorando a entrega do agente quimioterápico para atingir seu alvo, induzindo a isquemia no tumor.^{2,7,16}

A liberação controlada dos medicamentos desempenha um papel fundamental no tratamento. Acredita-se que isso ocorre naturalmente para restringir o fluxo sanguíneo para o tumor, ampliando assim o efeito dos agentes quimioterápicos no local.^{11,13}

A eficácia da DEB-TACE é o resultado da combinação do efeito citotóxico dos agentes quimioterápicos com o efeito isquêmico das microesferas farmacológicas direcionadas para as lesões-alvo, o que retarda a progressão tumoral.^{7,18}

A quimioembolização com microesferas farmacológicas demonstra maior eficácia terapêutica com menos eventos adversos sistêmicos e toxicidade em comparação com o tratamento convencional.^{1,18,19}

Inchingolo et al. observam que vários agentes quimioterápicos têm sido estudados e utilizados na DEB-TACE, mas a doxorubicina é atualmente o mais amplamente empregado e apresenta os melhores resultados terapêuticos. Embora seja recomendado que o tratamento seja repetido em intervalos regulares, ainda não existe um consenso estabelecido quanto ao período entre as sessões.^{1,7}

De acordo com Cerban et al., estudos realizados indicam que a DEB-TACE é uma alternativa de tratamento segura para pacientes com CHC,

proporcionando um significativo benefício e aumento na sobrevida em comparação a outros tratamentos, além de estar associada a uma menor incidência de efeitos colaterais hepáticos e sistêmicos.^{10,11,18}

Em uma perspectiva global, Moraes et al. relatam que aproximadamente metade dos pacientes com CHC, em algum momento de seu tratamento, passam pela TACE, destacando um indiscutível aumento na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes submetidos a esse procedimento em comparação a outras opções terapêuticas.¹⁷⁻¹⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CHC é a forma mais comum de câncer em nível global, frequentemente diagnosticado em estágios avançados da doença, caracterizados por um crescimento tumoral extenso e um impacto significativo, o que dificulta as opções terapêuticas. Atualmente, a Terapia de Quimioembolização Transarterial com Microesferas Farmacológicas (DEB-TACE) representa a terapia de primeira linha para o tratamento do CHC. Este procedimento minimamente invasivo está ganhando importância crescente no combate às neoplasias hepáticas e é recomendado para pacientes nos estágios intermediários e avançados da doença.

O objetivo principal da DEB-TACE é reduzir o tamanho dos tumores hepáticos ou conter seu crescimento, proporcionando assim uma melhoria na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes e reduzindo os sintomas associados à doença. Em resumo, este estudo demonstra a eficácia e segurança da quimioembolização com microesferas farmacológicas no controle local da doença hepática em pacientes com CHC.

REFERÊNCIAS

1. Bessar AA; Farag A; Monem SMA; Wadea FM; Shaker SE; Ebada MA; Bessar MA. Transarterial chemoembolisation in patients with hepatocellular carcinoma: low-dose doxorubicin reduces post-embolisation syndrome without affecting survival—prospective interventional study. *European Radiology Experimental*. 2021;5:10.
2. Kloeckner R; Weinmann A; Prinz F; Santos DP; Ruckes C; Dueber C; Pitton MB. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Kloeckner et al. *BMC Cancer* 2015;15:465.
3. Wang N; Lv YZ; Xu AH; Huang YR; Peng L; Li JR. Application of lobaplatin in trans-catheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):647-50.
4. Zhao YQ; Hu HT; Zhao Y; Li HI; Guo C; Yao Q; Geng X; Cheng HT; Jiang L; Yuan H. Gastroesophageal junction cancer with hepatic metastasis: Effective Treatment using microsphere embolization combined with transarterial infusion chemotherapy. *Dig Liver Dis*. 2021;53(11):1499-1505.
5. Yang X; Feng Y; Liu Y; Ye X; Ji X; Sun L; Gao F; Zhang Q; Li Y; Zhu B; Wang X. Formulation inhibits hepatocellular carcinoma progression in patients by targeting the AKT/CyclinD1/p21/p27 pathway. *Phytomedicine*. 2021;87:153575.
6. Baca EL; Ferrer JD. HAP score as prognostic factor of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization in a Latin American center. Department of the Digestive System, Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, EsSalud. Lima, Peru. 2018;38(2):164-8.
7. Inchingolo R; Spiliopoulos S; Posa A; Tibana TK; Nunes TF; Memeo R. New frontiers in endovascular therapies for locally advanced hepatocellular carcinoma. *Radiol Bras*. 2021;54(2):130–135.
8. Yang X; Li H; Liu J; Du C; He T; Luo X; Liao Q; Yu N. The short-term efficacy of DEB-TACE loaded with epirubicin and raltitrexed in the treatment of intermediate and advanced primary hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res* 2021;13(8):9562-9569.
9. Arizumi T; Ueshima K; Minami T; Kono M; Chishina H; Takita M; Kitai S; Inoue T; Yada N; Hagiwara S; Minami Y; Sakurai T; Nishida N; Kudo M. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2015;4(4):253-62.
10. Cerban R; Ester C; Iacob S; Grasu M; Pâslaru L; Dumitru R; Lupescu I; Constantin G; Croitoru A; Gheorghe L. Predictive Factors of Tumor Recurrence

and Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma treated with Transarterial Chemoembolization. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(4):409-417.

11. Junxiao W; Yaoqin X; Rui L; Zhenyu W; Zhenhu M; Xiang Y; Lingxiang Y; Bin Y; Hui X. DEB-TACE with irinotecan versus C-TACE for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a prospective clinical study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;12;10:1112500.

12. Chen C; Li FK; Guo CY; Xiao JC; Hu HT; Cheng HT; Zheng L; Zong DW; Ma JL; Jiang L; Li HL. Tumor vascularity and lipiodol deposition as early radiological markers for predicting risk of disease progression in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *Oncotarget.* 2016; 9;7(6):7241-52.

13. Bzeizi KI; Arabi M; Jamshidi N; Albenmoussa A; Sanai FM; Al-Hamoudi W, Alghamdi S, Broering D, Alqahtani SA. Conventional Transarterial Chemoembolization Versus Drug-Eluting Beads in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 7;13(24):6172.

14. Idée JM; Guiu B. Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(3):530-49.

15. Moraes AO; Nascimento EA; Zubiolo TFM; Paula MFM; Brito AFB; Petta BFV; Perini GM; Martins DR. Quimioembolização arterial transcatheter de carcinoma hepatocelular em paciente com oclusão de tronco celíaco: um desafio terapêutico. *J Vasc Bras.* 2019;18: e20180090.

16. Zhiyi P; Guohong C; Qinming H; et al. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 2020; 249-271(23).

17. Ryder SD; Rizzi PM; Metivier E; Karani J; Williams R. Chemoembolisation with lipiodol and doxorubicin: applicability in British patients with hepatocellular carcinoma. *Gut* 1996;38(1):125-8

18. Lehnert T; Hearfarth C. Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma What, when, and for whom *Annals of Surgery* 1996; 224 (1): 1-3.

19. Grosso M; et al. Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma with Drug-Eluting Microspheres: Preliminary Results from an Italian Multicentre Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31(6):1141-9.

20. Harada TMD; et al. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma *Ann Surg.* 1996;224(1):4-9.