

ĐỒNG THUẬN CHUYÊN GIA VỀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG PHƯƠNG PHÁP TẮC MẠCH HÓA CHẤT ĐƯỜNG ĐỘNG MẠCH

Phạm Minh Thông¹, Vũ Đăng Lưu¹, Nguyễn Tiến Thịnh², Lê Thanh Dũng³, Lê Trọng Bình⁴,
Võ Duy Thông⁹, Phạm Cẩm Phương¹⁰, Lê Văn Khăng¹, Nguyễn Ngọc Tráng⁵,
Nguyễn Ngọc Cương⁶, Nguyễn Đình Luân⁷, Ngô Lê Lâm⁸, Trịnh Hà Châu⁵, Hồ Tấn Phát¹¹,
Phan Thị Hồng Đức¹², Đỗ Đăng Tân⁵, Thân Văn Sỹ³, Nguyễn Duy Anh⁸, Lê Đức Thọ⁵,
Trần Đức Huy⁵, Phạm Quang Sơn⁵, Lê Doãn Trí⁵

¹Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

³Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Việt Đức

⁴Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh Trường Đại học Y Dược Huế

⁵Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch Mai

⁶Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

⁷Bệnh viện Nhân dân Gia Định TP.HCM

⁸Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện K

⁹Khoa nội tiêu hóa, Bệnh viện Y Dược TP.HCM

¹⁰Trung tâm YHHN và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

¹¹Khoa nội tiêu hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy

¹²Khoa nội tiêu hóa, tuyến vú, tiết niệu, Bệnh viện Ung bướu TP.HCM

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

UTBMTBG	Ung thư biểu mô tế bào gan	DEB-TACE	Drug-Eluting Beads Transarterial Chemoembolization
TACE	Transarterial Chemoembolization		
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer	cTACE	Convention Transarterial Chemoembolization
BN	Bệnh nhân		
CLVT	Cắt lớp vi tính	mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
CHT	Cộng hưởng từ	LIRADS	Liver Imaging Reporting and Data System
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	MTA	Molecular Targeted Agents
ESMO	European Society for Medical Oncology	RFA	Radiofrequency Ablation
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	OS	Overall Survival
DSA	Digital Subtraction Angiography	PFS	Progression-free survival

Giới thiệu

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) đứng thứ 6 về tỷ lệ mắc và đứng thứ 3 về tỷ lệ tử vong trên thế giới theo báo cáo của GLOBOCAN năm 2022 (Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế). Tại Việt Nam số ca mắc mới ung thư gan là 24.502, tỷ lệ mắc đứng thứ 2 ở cả 2 giới và đứng đầu ở nam giới, tỷ lệ tử vong do ung thư gan đứng đầu ở cả 2 giới [1]. Có nhiều phương pháp điều trị sử dụng trong UTBMTBG từ triệt căn như phẫu thuật, phá hủy u tại chỗ cho đến các phương pháp điều trị tại chỗ tại vùng như tắc mạch hóa chất, xạ trị trong chọn lọc, xạ trị ngoài, truyền hóa chất đường động mạch hoặc các phương pháp điều trị toàn thân như sử dụng các thuốc điều trị đích và miễn dịch. Tắc mạch hóa chất qua đường động mạch - Transarterial Chemoembolization (TACE) được Yamada và cộng sự phát triển từ năm 1977, từ đó đến nay đã được sử dụng như phương pháp hàng đầu cho các ung thư gan không có chỉ định điều trị phẫu thuật [2]. TACE giúp đưa hóa chất cũng như các vật liệu tắc mạch theo đường động mạch vào khối u, gây hoại tử u nhờ tác dụng của hóa chất cũng như thiếu nguồn nuôi dưỡng do tắc mạch. Với sự đa dạng về vật liệu tắc mạch và kỹ thuật sử dụng, TACE có vai trò ở hầu hết các giai đoạn khối u như: điều trị đạt đáp ứng hoàn toàn ở giai đoạn sớm BCLC 0-A, điều trị kéo dài thời gian sống, hạ bậc khối u hỗ trợ ghép gan, phẫu thuật ở giai đoạn BCLC B hoặc kết hợp với điều trị toàn thân ở giai đoạn C. Hiện nay trên thế giới có nhiều hướng dẫn về điều trị UTBMTBG liên quan đến lựa chọn BN và chỉ định TACE. Tuy nhiên chưa có sự thống nhất cũng như chuẩn hóa chung về chỉ định, kỹ thuật giữa các hướng dẫn điều trị trên thế giới, có sự khác biệt giữa các nước phương Tây, các nước châu Á. Tại Việt Nam, việc diễn giải hoặc áp dụng các hướng dẫn điều trị, các thử nghiệm lâm sàng trong thực hiện TACE còn nhiều khó khăn, không có hệ thống và sự thống nhất.

Phương pháp

Được sự tạo điều kiện của Hội diện quang và Chi hội diện quang can thiệp chúng tôi đã tổ chức các phiên hội thảo về điều trị UTBMTBG với sự tham gia của các chuyên gia về diện quang can thiệp tại các bệnh viện, trung tâm lớn cũng như các bác sĩ diện quang can thiệp tại các bệnh viện tuyến tỉnh trong cả nước. Trước mỗi phiên hội thảo, ban thư ký tham khảo các nghiên cứu, hướng dẫn điều trị trên thế giới để đưa ra các khuyến cáo về TACE phù hợp với tình hình thực tiễn tại Việt Nam. Trong mỗi phiên, từng khuyến cáo được trình bày và lấy

ý kiến của các chuyên gia và các bác sĩ tham dự, đi đến kết luận cuối cùng. Các khuyến cáo đề cập đến tất cả các khía cạnh liên quan đến TACE như các phương pháp chẩn đoán hình ảnh sử dụng đánh giá trước TACE; lựa chọn BN TACE; kỹ thuật TACE; vật liệu nút mạch, hóa chất sử dụng trong TACE; theo dõi trong và sau điều trị; các phương pháp điều trị khác kết hợp với TACE. Trong thời gian từ tháng 8/2024 đến tháng 12/2024 với 3 phiên hội thảo tổ chức tại Đà Nẵng, An Giang và Cần Thơ, chúng tôi đưa ra một loạt các khuyến cáo với nội dung chi tiết của từng vấn đề được mô tả dưới đây.

Nội dung các khuyến cáo về điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng TACE

1. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh sử dụng trước TACE

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) và cộng hưởng từ (CHT) đóng vai trò chính trong chẩn đoán UTBMTBG thông qua đánh giá động học khối u. CLVT và CHT được khuyến cáo là các phương thức đầu tay để chẩn đoán và phân loại UTBMTBG. Hình ảnh CLVT và CHT cho phép đánh giá số lượng, kích thước và vị trí của khối u gan. CLVT hoặc CHT đánh giá động học u gan và phải thực hiện ít nhất ba thì, bao gồm thì trước tiêm, thì động mạch và thì tĩnh mạch cửa. Tốc độ tiêm thuốc cản quang phù hợp và thời điểm quét của từng thì là rất cần thiết để tỷ lệ phát hiện UTBMTBG cao nhất có thể. Giai đoạn động mạch muộn được đề xuất trong chẩn đoán UTBMTBG. Đối với các khối u gan tăng sinh mạch ít, hình ảnh thì động mạch muộn và thì tĩnh mạch cửa đã được chứng minh là có sự khác biệt lớn hơn giữa khối u và nhu mô gan lành xung quanh so với hình ảnh thì động mạch sớm. Đối với các khối u tăng sinh mạch nhiều, thì động mạch muộn cũng được cung cấp khả năng nhìn thấy khối u tốt hơn so với hình ảnh thì động mạch sớm. UTBMTBG điển hình là các khối u có hình ảnh ngấm thuốc mạnh thì động mạch, thải thuốc thì tĩnh mạch [3], [4], [5]. UTBMTBG giai đoạn sớm được cấp máu từ tĩnh mạch cửa và động mạch. UTBMTBG sớm giảm các nhánh tĩnh mạch trong mô ung thư (khoảng 25% so với mô gan bình thường) và động mạch nuôi u chưa trưởng thành, nên nguồn cung cấp từ tĩnh mạch cửa và động mạch không đủ nên khối u có ít mạch hơn nhu mô gan bình thường. Vì những lý do này, UTBMTBG giai đoạn sớm thường không cho thấy tình trạng tăng sinh mạch máu trên chụp mạch máu hoặc CLVT cản quang. UTBMTBG nhỏ, giai đoạn đầu thường là các nốt tăng âm trên siêu âm bụng do các tế bào ung thư đã trải qua quá trình thoái hóa mỡ. Thay đổi mỡ ở

UTBMTBG xảy ra thường xuyên nhất ở các khối u có đường kính từ 10–15 mm (khoảng 40%). Do đó, thoái hóa mỡ được coi là một đặc điểm hình thái của UTBMTBG giai đoạn sớm. CHT với chuỗi xung inphase-outphase giúp phát hiện các nốt UTBMTBG giai đoạn sớm [3], [6].

UTBMTBG giai đoạn sớm thường ít tăng sinh mạch máu. Chụp CHT với chất đối quang đặc hiệu tế bào gan giúp đánh giá chức năng tế bào gan và có thể xác định UTBMTBG là khối u không ngấm thuốc đối quang ở giai đoạn gan mật. Chụp CHT với chất đối quang đặc hiệu tế bào gan cũng giúp phân biệt UTBMTBG với khối u gan lành tính ngấm thuốc mạnh nhưng không có hình ảnh thải thuốc với CHT thông thường [3], [7], [8].

Siêu âm với chất cản âm chẩn đoán được thực hiện bằng cách đánh giá các kiểu tăng cường trong 2 giai đoạn: giai đoạn mạch máu kéo dài tới 3 phút sau khi truyền tĩnh mạch và giai đoạn sau mạch máu (giai đoạn Kupffer) sau 10 phút. Trong UTBMTBG tăng sinh mạch, toàn bộ khối u được tăng cường mạnh ở giai đoạn động mạch, bị rửa trôi ở giai đoạn tĩnh mạch cửa. Mức độ biệt hóa càng thấp thì quá trình rửa trôi càng nhanh. Hình ảnh trong giai đoạn Kupffer được nhìn thấy do thuốc cản âm bị thực bào bởi các tế bào Kupffer. Do đó, các UTBMTBG điển hình tăng sinh mạch, giảm/không có tế bào Kupffer, cho hình ảnh giảm hoặc không tăng cường, trong khi các UTBMTBG biệt hóa tốt, chứa tế bào Kupffer, có hình ảnh đồng âm hoặc hơi giảm âm so với gan nền. Siêu âm cản âm được đặc trưng bởi độ phân giải thời gian và không gian cao và khả năng đánh giá nhiều thông số cùng lúc: huyết động học khối u gan, cấu trúc mạch máu, sự có hoặc không có tế bào Kupffer và hình thái khối u. Do đó, phương thức này hữu ích hơn cho chẩn đoán phân biệt so với các phương thức khác [9], [10], [11]. Hình ảnh mạch máu khối u và Kupffer của siêu âm cản âm phản ánh mức độ biệt hóa mô học; khi mức độ biệt hóa mô học giảm, tăng sinh mạch máu không đều trên hình ảnh pha mạch máu chuyển từ “mịn” thành “không đều”, và tỷ lệ hồi âm của vùng ung thư so với vùng không phải ung thư trong pha Kupffer giảm. Cần đặc biệt chú ý đến các nốt có hình ảnh mạch máu không đều vì những tổn thương này có nhiều khả năng là UTBMTBG kém biệt hóa và có nguy cơ xâm lấn tĩnh mạch cửa cao. Hình ảnh pha Kupffer của siêu âm cản âm hữu ích trong việc chẩn đoán sự hiện diện của các nốt không nhìn thấy rõ trên siêu âm chế độ B. Kỹ thuật này đáng tin cậy xác định các tổn thương còn sót lại và tái phát, giúp nó trở thành một công cụ hữu ích để hướng dẫn điều trị [12], [13].

Khoảng thời gian giữa chụp CLVT/CHT trước khi điều trị và TACE không nên quá dài, xét đến khả năng khối u phát triển trong khoảng thời gian đó và được sử dụng làm cơ sở để đánh giá đáp ứng của khối u trong tương lai. Trong một cuộc họp hội đồng quốc tế về chuẩn hóa cTACE năm 2014, khoảng thời gian này được khuyến nghị là lý tưởng nhất là dưới 1 tháng và không quá 2 tháng [14], [15].

Hình ảnh CLVT trước can thiệp có vai trò quan trọng với các bác sĩ can thiệp trước TACE, giúp đánh giá hình thái và các biến thể giải phẫu, xác định được các nhánh mạch chính nuôi u, các nhánh mạch trong và ngoài gan, giúp bác sĩ can thiệp xác định được các khó khăn có thể gặp, và định hướng, đưa ra chiến lược phù hợp giảm thời gian phơi nhiễm tia X và tăng hiệu quả can thiệp [16], [17], [18].

Các khuyến cáo

1.1. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) và cộng hưởng từ (CHT) đóng vai trò chính trong chẩn đoán UTBMTBG thông qua đánh giá động học.

1.2. Chụp CHT với thuốc đối quang đặc hiệu tế bào gan phát hiện các tổn thương UTBMTBG sớm, phân biệt với một số tổn thương ngấm thuốc có tính chất lành tính.

1.3. Siêu âm với chất cản âm giúp đánh giá động học khối u, cấu trúc mạch máu và hình thái khối u, có thể đánh giá tái phát sau nút mạch

1.4. Thời gian chụp CLVT và, hoặc CHT trước can thiệp tốt nhất không quá 1 tháng

1.5. Bản đồ mạch máu trên CLVT đa dãy trước can thiệp cho hình ảnh chi tiết về hình thái và các biến thể giải phẫu các nhánh ĐM chính: ĐM thân tạng, mạc treo tràng trên, ĐM gan chung..., xác định các nhánh mạch ngoài gan nuôi u.

2. Lựa chọn bệnh nhân điều trị tắc mạch hóa chất đường động mạch (TACE)

Lựa chọn đúng BN TACE giúp mang lại lợi ích khi điều trị, giảm thiểu các tác hại liên quan đến chức năng gan, tránh lạm dụng chỉ định TACE. Theo các hướng dẫn điều trị trên thế giới như châu Âu, Hoa Kỳ, hiệp hội gan mật châu Á Thái Bình Dương việc lựa chọn BN TACE cần cân nhắc đến chức năng gan, chỉ số toàn trạng, tình trạng xâm lấn mạch máu, di căn ngoài gan, số lượng u, kích thước u [19], [20], [21], [22]. Đối với nhóm BN UTBMTBG không còn chỉ định phẫu thuật, từ những năm 2000 một loạt các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên

và các nghiên cứu phân tích gộp đã cho thấy TACE giúp kéo dài thời gian sống thêm so với điều trị bảo tồn [23], [24], [25], [26]. Tuy nhiên trong giai đoạn hiện nay nhiều phương pháp điều trị mới xuất hiện như phá hủy u tại chỗ, xạ trị trong chọn lọc, điều trị đích và miễn dịch, chỉ định TACE cần chặt chẽ hơn. Theo hệ thống phân giai đoạn ung thư gan Barcelona - Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) năm 2022, cũng như các hướng dẫn điều trị của châu Âu, Hoa Kỳ và hiệp hội gan mật châu Á Thái Bình Dương chỉ định TACE nên ưu tiên đối với nhóm BN không phù hợp phẫu thuật, chức năng gan còn bảo tồn (Child-Pugh ≤ 7 điểm), thể trạng tốt chưa có xâm lấn mạch máu lớn, u có số lượng >3 nốt, đường kính mỗi nốt ≥ 3 cm. Cũng theo các hướng dẫn này, trong các trường hợp các phương pháp điều trị ưu tiên như phẫu thuật, phá hủy u tại chỗ không phù hợp thì TACE là chỉ định thay thế [19], [20], [21], [22]. Ngoài số lượng, kích thước u cần lưu ý rằng chức năng gan kém (điểm ALBI độ 2 hoặc Child-Pugh B) là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm toàn bộ có thể gây suy giảm chức năng gan sau TACE và giảm cơ hội điều trị toàn thân của BN [27], [28], [29], [30].

Trong thực hành lâm sàng, điều trị UTBMTBG cần cân nhắc nhiều vấn đề liên quan đến chức năng gan, cũng như có nhiều phương pháp điều trị, hướng dẫn điều trị khác nhau do đó vai trò của hội đồng đa chuyên khoa là không thể thiếu. Hướng dẫn điều trị của AASLD, ESMO và NCCN cho thấy vai trò của hội đồng đa chuyên khoa đối với việc tiếp cận điều trị TACE [20], [27]. Chỉ định TACE ngoài căn cứ vào chức năng gan, điểm toàn trạng số lượng, đường kính khối u (>3 nốt, đường kính mỗi nốt ≥ 3 cm) còn nên cân nhắc đến các yếu tố khác như bờ ranh giới khối u, sự phân bố tại nhiều thùy gan, tiêu chí up-to-7, thậm chí các dưới nhóm của UTBMTBG. Đây là các yếu tố tiên lượng nguy cơ TACE không đáp ứng, thất bại sau TACE. Các tác giả Nhật Bản đã đưa ra các khái niệm về TACE không phù hợp, TACE thất bại/kháng trị trong đồng thuận điều trị UTBMTBG năm 2021 [3].

TACE thất bại/kháng trị được định nghĩa gồm 1 trong các tiêu chí

- Tổn thương trong gan Sau ≥ 2 TACE không hiệu quả (phần u hoạt động $> 50\%$), kể cả sau khi thay đổi về vật liệu nút và đánh giá lại các động mạch nuôi u. Đánh giá bằng CT hoặc CHT sau 1 – 3 tháng. U vẫn tiếp tục tiến triển sau ≥ 2 lần TACE và chụp lại (kích thước và số lượng) so với lần TACE ngay trước.

- Chỉ số u: Tiếp tục tăng ngay sau TACE, thậm chí có giảm tạm thời ít sau đó tăng lại
- U xâm lấn mạch máu
- U di căn ngoài gan

TACE không phù hợp gồm các trường hợp

- Hầu như sẽ kháng TACE: Vượt qua “up to 7 criteria”
- Hầu như sẽ chuyển sang Child Pugh C sau TACE: Vượt qua “up to 7 criteria” (đặc biệt là nhiều nốt hai thùy), mALBI 2b.
- Hầu như không đáp ứng với TACE: Thể nhiều nốt tập trung lại, thể thâm nhiễm, nốt đơn độc có phát triển ra ngoài nốt, nhiều nốt lan tỏa, chuyển dạng sarcoma sau TACE.

Đối với nhóm BN có xâm lấn mạch máu lớn tương ứng với giai đoạn BCLC C, có sự không thống nhất về chỉ định TACE giữa các hướng dẫn điều trị trên thế giới, các nước châu Á khuyến cáo TACE vẫn có thể sử dụng trong giai đoạn này, trong khi đó các nước phương Tây lại chống chỉ định. Theo tác giả Peng và cộng sự năm 2023 thực hiện thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên điều trị nhóm BN UTBMTBG giai đoạn tiến triển so sánh lenvatinib đơn trị và Lenvatinib kết hợp với TACE cho thấy TACE giúp tăng hiệu quả điều trị của Lenvatinib [31].

Các khuyến cáo

2.1. Lựa chọn BN TACE dựa vào chỉ số toàn trạng, chức năng gan, xâm lấn mạch máu, di căn ngoài gan, số lượng u, kích thước u và sự phân bố của khối u trong gan.

2.2. UTBMTBG không phù hợp phẫu thuật, chưa có xâm lấn mạch máu lớn, chức năng gan còn bảo tồn, số lượng >3 nốt, đường kính mỗi nốt ≥ 3 cm thì nút mạch hóa chất (TACE) là lựa chọn hàng đầu

2.3. UTBMTBG có chỉ định phẫu thuật, hoặc phá hủy u tại chỗ nhưng không thể thực hiện được, TACE là phương pháp thay thế

2.4. UTBMTBG có xâm lấn mạch máu lớn, chức năng gan còn bảo tồn, TACE có thể sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị toàn thân, chỉ định TACE nên được quyết định bởi hội đồng đa chuyên khoa

2.5. Đối với các trường hợp có nguy cơ TACE thất bại, kháng TACE, nên xem xét điều trị toàn thân thay thế TACE hoặc kết hợp cùng với TACE, chỉ định TACE nên được quyết định bởi hội đồng đa chuyên khoa

3. Đường tiếp cận, các công cụ hỗ trợ, kỹ thuật TACE

Phương pháp truyền thống để can thiệp nút hoá chất động mạch gan (TACE) là qua đường động mạch đùi, đây là hướng tiếp cận có lịch sử lâu đời [32] và quen thuộc đối với hầu hết các bác sĩ điện quang can thiệp. Thời gian gần đây, nhờ những tiến bộ trong kỹ thuật và dụng cụ can thiệp, đường tiếp cận qua động mạch quay dần được áp dụng rộng rãi cho nhiều can thiệp nội mạch khác nhau, khởi đầu từ các can thiệp mạch vành [33]. Một vài nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng can thiệp qua đường động mạch quay trong TACE có thể giúp giảm tỷ lệ biến chứng mạch máu tại chỗ cũng như thời gian nằm viện theo dõi của bệnh nhân [34], tuy nhiên đường tiếp cận này đòi hỏi kỹ năng can thiệp cao hơn cũng như tỷ lệ thành công thấp hơn so với đường tiếp cận qua động mạch đùi [35].

Có nhiều biến thể giải phẫu khác nhau về các động mạch cấp máu cho gan, trong đó các động mạch gan có thể tách ra từ động mạch thân tạng, động mạch mạc treo tràng trên hoặc trực tiếp từ động mạch chủ [36]. Chính vì vậy, việc bộc lộ toàn bộ các nhánh động mạch gan giúp xác định đầy đủ và chính xác động mạch nuôi u, tránh bỏ sót các nhánh mạch do biến thể giải phẫu. Hẹp động mạch thân tạng do xơ vữa, do hội chứng dây chằng cung giữa hoặc do can thiệp cũng là một biến cố thường gặp trong can thiệp mạch gan [37], trong trường hợp này tùy vào nguyên nhân gây hẹp mà có thể lựa chọn các kỹ thuật can thiệp để tiếp cận trực tiếp vào động mạch thân tạng hoặc gián tiếp qua tuần hoàn bàng hệ giữa động mạch thân tạng và mạc treo tràng trên [38].

Có một số động mạch thường chung gốc với động mạch gan nhưng cấp máu cho các cơ quan khác như động mạch vị phải, động mạch dây chằng liềm, động mạch túi mật... [36]. Cần xác định đầy đủ các nhánh động mạch này để tránh gây những biến chứng ngoài gan như viêm dạ dày, hoại tử da hay viêm túi mật sau TACE. Ngoài ra, một số động mạch ngoài gan có thể cấp máu cho UTBMTBG như động mạch dưới hoành, động mạch liên sườn, động mạch vú trong, động mạch thận hoặc thượng thận phải,... [39], cần nhận diện chính xác các trường hợp này để có phương án điều trị thích hợp, tránh bỏ sót làm tổn thương tái phát sau can thiệp.

Có thể sử dụng chụp CLVT hình nón (Conebeam CT), các hệ thống hybrid giúp chụp CLVT động mạch (AngioCT), các phần mềm hỗ trợ dẫn đường để tăng cường tính chính xác trong phát hiện và chẩn đoán

UTBMTBG, cũng như xác định đúng và đầy đủ các nhánh động mạch nuôi u để lên kế hoạch điều trị [40], [3]. Một số nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng chụp CLVT và sử dụng phần mềm dẫn đường trong TACE có thể giúp giảm thiểu thời gian can thiệp cũng như liều chiếu trên bệnh nhân [41], cũng như tăng mức độ chính xác trong chẩn đoán mạch nuôi u so với chụp DSA thường quy [42].

Nút mạch chọn lọc giúp giảm tổng liều hoá chất và vật liệu nút mạch, giảm mức độ tổn thương gan do TACE cũng như tăng hiệu quả điều trị khối u [43]. Nút mạch siêu chọn lọc được định nghĩa là TACE ở nhánh hạ phân thùy gan. Việc nút mạch siêu chọn lọc, sử dụng các vi ống thông có kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 2Fr có thể giúp đạt hiệu quả triệt căn đối với cTACE, cũng như tối ưu hoá hiệu quả điều trị đối với Deb - TACE [43], [44]. Trong trường hợp khả thi về mặt kỹ thuật, nên ưu tiên cách tiếp cận nút mạch chọn lọc hơn là không chọn lọc.

Các khuyến cáo:

3.1. *Có thể can thiệp nút hoá chất động mạch gan từ đường động mạch đùi hoặc các động mạch khác*

3.2. *Cần đánh giá toàn bộ các động mạch nuôi u: Gốc xuất phát, các biến thể giải phẫu, các nguồn cấp máu ngoài gan cũng như tuần hoàn bàng hệ.*

3.3. *Các phần mềm hỗ trợ có thể được sử dụng trong can thiệp TACE: Conebeam CT, Angio- CT, các phần mềm hỗ trợ dẫn đường*

3.4. *Ưu tiên nút mạch siêu chọn lọc với vi ống thông có kích thước $\leq 2.0\text{Fr}$ để tối ưu hóa hiệu quả điều trị*

4. Vật liệu nút mạch và các hóa chất sử dụng

Các nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu gần đây của Hàn Quốc và Nhật Bản đã đưa ra các bằng chứng về hiệu quả vượt trội của cTACE siêu chọn lọc so với nút mạch không hóa chất [45], [46]. Nghiên cứu tiến cứu đa trung tâm ở Hàn Quốc cho thấy DEB-TACE có hiệu quả tốt nhất ở kích thước 2-5cm, với các u kích thước $< 2\text{cm}$, hiệu quả của cTACE cao hơn DEB-TACE [47]. Các nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm ở Hàn Quốc cùng thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở Nhật Bản cho kết quả tương tự, hiệu quả của cTACE tốt hơn DEB-TACE ở kích thước khối u $< 3\text{cm}$ [45], [46].

Các hóa chất thường được sử dụng trong cTACE là doxorubicin, famorubicin, cisplatin với liều lượng tối đa cho mỗi lần cTACE là 75mg với doxorubicin và famorubicin, 2mg/kg (tối đa 200mg) đối với cisplatin. Sự khác biệt về các loại hóa chất lên đáp ứng khối u là không

rõ ràng. Dạng điều chế dạng bột nên được ưu tiên chọn, pha với thuốc cản quang với tỷ lệ 10mg hóa chất/0.5ml thuốc cản quang. Đối với Cisplatin với chế phẩm dạng dung dịch là duy nhất, khuyến cáo bơm qua vi ống thông vào động mạch gan, sau đó tiến hành TACE [48], [49]. Cisplatin nên được giảm liều hoặc hạn chế sử dụng trên đối tượng bệnh nhân suy thận.

Lượng lipiodol sử dụng tối đa theo khuyến cáo chuyên gia là 15ml. Sử dụng lipiodol với lượng >20ml có thể gây tắc mạch phổi, khó thở [50]. “Water - in - oil” được sử dụng trong pha hóa chất với lipiodol. Nguyên nhân là do máu ưa nước, khi pha hóa chất theo “water - in - oil”, hóa chất sẽ được ổn định hơn hỗn dịch với lipiodol, được đưa vào giường mạch nuôi u theo lipiodol. Thuốc cản quang nên được lựa chọn để pha với hóa chất thay vì nước muối sinh lý, giúp tăng trọng lượng riêng của dung dịch hóa chất.

Tắc động mạch nuôi với Gelatin spongel được khuyến cáo sử dụng [51], [52]. Khác so với các nước phương Tây, Gelatin spongel được sử dụng rộng rãi ở Hàn Quốc. Các chế phẩm spongel kích thước nhỏ hơn và hình cầu có thể được đưa đến các động mạch xa hơn, có khả năng tăng cường hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, các hạt nhỏ và hình cầu có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường mật, tổn thương nhu mô gan và tắc mạch hệ thống, đặc biệt trong trường hợp khi khối u kích thước lớn. Các chuyên gia thống nhất khi sử dụng vật liệu tắc mạch tạm thời cần đánh giá cẩn thận về kích thước khối u, kích thước động mạch nuôi khối u và vị trí của vi ống thông.

DEB-TACE sử dụng các hạt vi cầu mang hóa chất gây tắc giường mạch khối, giải phóng hóa chất từ từ, giảm nồng độ hóa chất trong huyết thanh. Mặc dù vậy, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy không có sự khác biệt giữa DEB-TACE và cTACE về đáp ứng khối u, thời gian sống đến khi u tiến triển và độc tính gan [53], [54]. Tuy nhiên, những bệnh nhân được điều trị với DEB-TACE có mức độ đau nhẹ hơn, ít các triệu chứng và mức độ của hội chứng sau nút mạch và thời gian nằm viện ngắn hơn [54]. Nút mạch không chọn lọc sử dụng hạt vi cầu ngậm hóa chất có thể gây ra tổn thương đường mật. Nghiên cứu chỉ ra rằng DEB-TACE ít khác biệt về độc tính đối với gan và tổn thương đường mật so với cTACE khi được tiến hành theo siêu chọn lọc [46]. Sự lựa chọn kích thước hạt phụ thuộc vào kích thước khối u và đường kính mạch nuôi u. Các hạt vi cầu kích thước 100-300 μm cho hiệu quả đáp ứng khối u tốt hơn các hạt có kích thước lớn hơn, được khuyến cáo sử dụng [55],

[56]. Trong một nghiên cứu đa trung của Hàn Quốc, DEB-TACE mang lại đáp ứng tốt nhất ở UTBMTBG 2–5 cm và đáp ứng kém hơn ở UTBMTBG ≤ 2 cm [47]. Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm từ Hàn Quốc và một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng từ Nhật Bản cho thấy DEB-TACE cho thấy tỷ lệ đáp ứng kém hơn so với cTACE ở UTBMTBG ≤ 3 cm [45], [46]. Điều này có thể là do UTBMTBG nhỏ có động mạch nuôi khối u nhỏ và việc đưa các vi cầu tương đối lớn vào trong khối u bị hạn chế so với các vật liệu dạng lỏng (ví dụ Lipiodol). Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các nghiên cứu nêu trên sử dụng DEB 100–300 μm và cần nghiên cứu thêm đối với các vi cầu mới với kích thước ≤ 150 μm . Theo ý kiến của các chuyên gia, cTACE nên được lựa chọn đối với các trường hợp khối u nằm trong tiêu chí “up - to - 7” (đường kính u 3-6cm, số lượng dưới 4 nốt), trong khi đó DEB-TACE nên được sử dụng với các khối u nằm ngoài tiêu chí “up - to - 7”, chức năng gan kém. Trong thực hành lâm sàng có thể kết hợp giữa DEB-TACE và cTACE, nên được đánh giá cụ thể tùy theo từng trường hợp.

Đối với các trường hợp UTBMTBG tiến triển, xâm lấn tĩnh mạch cửa, “out of up-to 7”, nút mạch với hạt vi cầu phóng xạ sử dụng đồng vị phóng xạ Y90 có hiệu quả đáp ứng và sống thêm tốt hơn so với TACE hay sorafenib đơn trị [57], [58]. Các hạt vi cầu phóng xạ sẽ đi theo các nhánh động mạch nhỏ và phân bố khắp trong khối u, làm tắc các mạch máu nuôi khối u gan. Ngoài ra, bức xạ với mức năng lượng thấp do Y-90 phát ra sẽ tiêu diệt các tế bào ung thư, làm xơ hóa các mạch máu nuôi khối u. Kết quả, làm giảm thể tích khối u hoặc tiêu diệt khối u trong gan mà ảnh hưởng rất ít đến tổ chức lành chung quanh. Ưu điểm nổi bật của kỹ thuật này là tạo ra liều chiếu xạ cao tại khối u, trong khi các tổ chức mô lành chung quanh chỉ chịu liều chiếu xạ thấp, rất ít bị ảnh hưởng, ít gây tác dụng phụ, giảm được biến chứng khi điều trị.

Các khuyến cáo:

4.1. Lựa chọn cTACE hay DebTACE hoặc phối hợp phụ thuộc vị trí, kích thước mạch máu từng khối u, từng bệnh nhân riêng biệt và điều kiện tại cơ sở thực hiện:

- Chỉ định cTACE: ưu thế trong các trường hợp khối u nằm trong tiêu chí up-to-7 (đường kính u 3-6cm, số lượng dưới 4 nốt)
- Chỉ định DEBTACE: ưu thế trong các trường hợp khối u nằm ngoài tiêu chí up-to-7 (đường kính u 3-6cm, số lượng dưới 4 nốt) hoặc chức năng gan kém (child-pugh B8, B9)

- Kết hợp cTACE + DEBTACE: tùy từng tình huống cụ thể

4.2. Các hóa chất thường được sử dụng là Doxorubicin, Epirubicin, Farmorubicin, Cisplatin, 5-FU, còn tuyệt đối, ... với liều lượng tùy thuộc cân nặng và diện tích da; dạng bột nên được ưu tiên lựa chọn

4.3. Nút tắc động mạch nuôi khối u với các vật liệu tắc mạch tạm thời được sử dụng sau cTACE

4.4. Lipiodol được dùng trong cTACE với liều tối đa 15ml trên mỗi lần TACE, pha với hóa chất với tỷ lệ từ 2:1 – 4:1, pha đúng kỹ thuật

4.5. Nút mạch với hạt vi cầu phóng xạ áp dụng cho nhiều giai đoạn ung thư gan, có thể sử dụng cho trường hợp u giai đoạn tiến triển, xâm lấn tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan

4.6. Đối với kỹ thuật DEB-TACE bổ sung các khuyến cáo:

- Lựa chọn cỡ hạt nút mạch dựa vào kích thước khối u, mức độ chọn lọc và kích thước vi ống thông; hạt có kích thước 100-300micromet mang lại hiệu quả tốt

- Lựa chọn hóa chất phù hợp với hạt tải thuốc, Doxorubicin là hóa chất phổ biến được sử dụng.

- Lựa chọn kích thước vi ống thông phụ thuộc vào mức độ chọn lọc mạch nuôi u và kích thước hạt tải thuốc định hướng sử dụng (loại vi ống thông cỡ 1.7Fr-2.4Fr thường được sử dụng)

- Ưu tiên tiếp cận chọn lọc nhánh động mạch hạ phân thùy gan khi sử dụng kỹ thuật DEB-TACE

- Động mạch nuôi u ngoài gan vẫn có thể sử dụng DEB-TACE nếu tiếp cận được siêu chọn lọc động mạch nuôi u

- Thông động tĩnh mạch gan vẫn có thể sử dụng DEB-TACE sau khi kiểm soát luồng thông

- Chuẩn bị hạt tải hóa chất trước can thiệp theo khuyến cáo của nhà sản xuất

- Khi bơm hạt nên trộn cùng thuốc cản quang, kiểm soát quá trình bơm không để trào ngược (thường 1ml/phút)

- Dừng bơm hạt khi đạt đến mức độ gần tắc (mạch nuôi u không tái thông sau 5 nhịp tim), chụp kiểm tra lại sau 5 phút và cân nhắc bơm thêm (đối với các loại hạt có thể thay đổi hình dạng)

- Có thể phối hợp cTACE khi sử dụng DEB-TACE

- Khi xảy ra hiện tượng vỡ mạch trong u khi bơm hạt, ngừng bơm hạt và xử lý tùy theo mức độ tiến triển của hồ mạch, có thể nút tắc nhánh vỡ với các vật liệu tắc mạch tạm thời (lipiodol, Gelfoam,...) hoặc vĩnh viễn (keo sinh học, vòng xoắn kim loại...), chuyển sang điều trị nhánh động mạch khác nếu chảy máu đã được kiểm soát

5. Theo dõi trong và sau can thiệp, đánh giá đáp ứng, kháng TACE và quyết định dừng TACE

- Trước và trong can thiệp:

Mặc dù kháng sinh không nên được dùng thường quy ở các bệnh nhân TACE, tuy nhiên các trường hợp có nguy cơ nhiễm trùng cao nên được cân nhắc dùng kháng sinh dự phòng trước khi thực hiện thủ thuật bao gồm: suy giảm miễn dịch, đái tháo đường, giãn đường mật, sau đặt stent đường mật, nối mật – ruột, cắt cơ thắt Oddi... [59], [60,61], [62]. Những bệnh nhân có tiền sử can thiệp đường mật hoặc phẫu thuật đường mật có nhiều nguy cơ nhiễm trùng sau TACE nên cần điều trị dự phòng và theo dõi, quản lý chặt chẽ hơn [61], [62].

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy, việc bơm lidocaine qua đường động mạch trước khi thực hiện TACE giúp giảm tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của đau trong và sau thủ thuật, qua đó hạn chế liều thuốc giảm đau cần sử dụng trong và sau thủ thuật [63], [64], [65]. Hơn nữa, đau sau thủ thuật có thể xuất hiện ngay cả ở những bệnh nhân không cảm thấy đau trong quá trình thực hiện TACE, việc tiêm lidocaine nên được thực hiện thường quy trước khi thực hiện TACE [64].

Các triệu chứng sốt, đau, buồn nôn và nôn, là tác dụng phụ phổ biến nhất sau TACE [66]. Trong thực hành lâm sàng, các thuốc chống nôn, kháng viêm thường được sử dụng dự phòng để giảm tỷ lệ mắc và mức độ biểu hiện triệu chứng không mong muốn và hội chứng sau nút mạch. Một số thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy thuốc chống viêm không steroid như parecoxib có thể làm giảm cường độ đau, rút ngắn thời gian đau và giảm nhu cầu sử dụng thuốc giảm đau nhóm opioid [67], [68]. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng thuốc chống viêm vì chúng có thể làm tăng nguy cơ suy thận, đặc biệt ở những bệnh nhân UTBMTBG thường có xơ gan nền. Các thuốc steroids cũng có thể được dùng với mục đích trên, nhưng cần cân nhắc tới các tác dụng không mong muốn của nhóm thuốc này [69], [70].

Các khuyến cáo:

5.1. Kháng sinh dự phòng trước TACE nên được cân nhắc sử dụng ở các đối tượng nguy cơ cao (suy giảm

miễn dịch, đái tháo đường, giãn đường mật, sau đặt stent đường mật, nối mật – ruột, cắt cơ thắt Oddi...).

5.2. Có thể sử dụng lidocaine chọn lọc đường động mạch trong quá trình nút mạch để giúp giảm tỷ lệ và mức độ biểu hiện hội chứng sau nút mạch.

5.3. Việc sử dụng thuốc chống nôn, kháng viêm giúp cải thiện triệu chứng trong và sau can thiệp và mức độ biểu hiện hội chứng sau nút mạch.

Sau can thiệp:

Sau TACE, người bệnh có thể biểu hiện với các triệu chứng thoáng qua do sự tác động của hoá chất và sự tắc mạch tại khối u, nhu mô gan lân cận, và do hoá chất đi vào hệ tuần hoàn. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất bao gồm: tăng men gan (18,1%), sốt (17,2%), nhiễm độc tủy xương (13,5%), đau (11%) và nôn (6%), mặc dù tỷ lệ tử vong rất thấp. Tùy theo mức độ nặng, các tác dụng không mong muốn này có thể được chia làm 2 nhóm:

Mức độ nhẹ: buồn nôn, nôn, đau, nóng rát vùng gan, nóng vùng ngực, đau nhức vùng vai phải, tăng huyết áp thoáng qua, sốt, hội chứng sau nút mạch... Hầu hết các triệu chứng này thường xuất hiện thoáng qua trong một vài giờ hoặc một vài ngày sau TACE. Tăng men gan và đôi khi cùng với tăng bilirubin máu, do tổn thương tế bào gan có thể gặp và thường trở về giá trị tương đương trước can thiệp trong vòng 1 - 2 tuần [66].

Mức độ nặng (tần suất < 10%): hoại tử, áp xe gan, các biến chứng đường mật (viêm túi mật, rò mật, hẹp đường mật), viêm loét ống tiêu hoá, các biến chứng mạch máu (tắc mạch, tách thành mạch máu, hẹp động mạch) [71]. Suy gan xảy ra ở 3–5% bệnh nhân, với tỷ lệ tử vong khoảng 0–4% trong vòng 30 ngày sau thủ thuật [72]. Đánh giá chức năng gan cơ bản sau TACE giúp phát hiện và điều trị sớm suy gan và giảm thiểu nguy cơ tử vong. Hẹp đường mật ở các nhánh ngoại vi thường không gây ra các vấn đề lâm sàng. Tuy nhiên, hẹp đường mật trung tâm có thể gây ra những hậu quả nặng nề như tổn thương gan lan rộng, suy gan, nhiễm trùng đường mật tái diễn...

* *Hội chứng sau nút mạch*: Hội chứng sau nút mạch được định nghĩa là hội chứng xảy ra 1-3 ngày sau TACE với bệnh nhân biểu hiện ít nhất một trong các triệu chứng sau: sốt >38,5°C, buồn nôn và/hoặc nôn, và đau bụng cần dùng thuốc giảm đau kèm tăng transaminase gan. Đây là phản ứng phụ không mong muốn thường gặp nhất sau TACE (chiếm 40-80% bệnh nhân trải qua

cTACE). Các triệu chứng này thường cải thiện trong vòng 3-4 ngày nên hầu hết các trường hợp chỉ cần theo dõi dấu hiệu sinh tồn và điều trị triệu chứng là đủ [66], [73]. Việc giải phóng các chất trung gian viêm do hiện tượng thiếu máu cục bộ và/hoặc hoại tử mô sau nút mạch cũng như các tác động toàn thân của hoá chất được cho là góp phần vào sự phát triển của hội chứng này. Chính vì vậy, hội chứng sau nút mạch thường gặp hơn và với mức độ nặng hơn sau cTACE hơn là Deb-TACE do tỷ lệ hoá chất nút mạch bị rửa trôi vào hệ đại tuần hoàn cao hơn.

Điều trị: Hội chứng sau nút mạch thường đáp ứng tốt với điều trị nội khoa: bao gồm giảm đau, hạ sốt, chống nôn, bảo vệ niêm mạc ống tiêu hóa đường uống và truyền dịch, thường có thể xuất viện trong vòng 1-3 ngày.

Các khuyến cáo:

5.4. Theo dõi và phát hiện sớm các biến chứng tại chỗ và toàn thân sau can thiệp

5.5. Hội chứng sau nút mạch nên được điều trị dựa trên mức độ các triệu chứng biểu hiện (hạ sốt, giảm đau, chống nôn...).

Đánh giá đáp ứng sau TACE

Đánh giá hình ảnh sau TACE, có sự khác nhau giữa các hướng dẫn khác nhau trên thế giới. Hướng dẫn của Đài Loan [74] khuyến cáo thực hiện CLVT/CHT sau 8-10 tuần từ khi TACE, trong khi Đồng thuận của Hàn Quốc [14] khuyến cáo khoảng thời gian này là 4-8 tuần. Chúng tôi khuyến nghị khoảng thời gian này là 4-8 tuần để đánh giá mức độ đáp ứng và lựa chọn kế hoạch điều trị tiếp theo cho UTBMTBG. Song song với việc đánh giá về hình ảnh, đánh giá các chỉ số marker ung thư (AFP, PIVKA-II) cũng là yếu tố cần thiết để đánh giá mức độ đáp ứng của khối u, đặc biệt là trong các trường hợp khó lượng giá về hình ảnh.

Để lượng giá mức độ đáp ứng sau điều trị, bằng việc đánh giá có hay không phần khối u còn tăng sinh mạch sau TACE, các tiêu chí mRECIST, LI-RADS là phương pháp đáng tin cậy để đánh giá kết quả điều trị, các tiêu chí này cũng liên quan chặt chẽ với việc dự đoán thời gian bệnh không tiến triển và thời gian sống chung của bệnh nhân [75], [76]. Với các trường hợp đáp ứng hoàn toàn sau TACE, việc theo dõi định kỳ hình ảnh và marker ung thư được khuyến nghị mỗi ba tháng.

Về định nghĩa TACE thất bại/kháng trị gồm một trong các tiêu chí sau xảy ra trong vòng sau tháng với ít nhất 2 lần TACE:

- Tổn thương trong gan Sau ≥ 2 TACE không hiệu quả (phần u hoạt động $> 50\%$), kể cả sau khi thay đổi về vật liệu nút và đánh giá lại các động mạch nuôi u. Đánh giá bằng CT hoặc CHT sau 1 - 3 tháng. U vẫn tiếp tục tiến triển sau ≥ 2 lần TACE và chụp lại (kích thước và số lượng) so với lần TACE ngay trước.

- Chỉ số u: Tiếp tục tăng ngay sau TACE, thậm chí có giảm tạm thời ít sau đó tăng lại

- U xâm lấn mạch máu

- U di căn ngoài gan

Chúng tôi khuyến nghị thực hiện tối thiểu 2 lần TACE liên tiếp trong mỗi chu kỳ điều trị để đánh giá đáp ứng của UTBMTBG với TACE. Việc lặp lại TACE được biết là giúp kéo dài thời gian sống của bệnh nhân, nhưng nếu TACE quá nhiều lần cũng dẫn đến nguy cơ suy giảm chức năng gan, và chính điều này ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của người bệnh [77]. Ngoài ra, cũng có nguy cơ thay đổi ác tính hơn như chuyển dạng sarcoma hoặc dạng hỗn hợp UTBMTBG và u đường mật, làm cho việc điều trị trở nên khó điều trị hơn ở những trường hợp được TACE nhiều lần [44]. Hơn nữa, đã có những bằng chứng cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa nhóm không đáp ứng TACE và nhóm không được điều trị, nên việc lặp lại TACE không được khuyến nghị nếu không đạt đáp ứng khách quan [23].

Đối với các trường hợp UTBMTBG kháng TACE, nếu không đạt được đáp ứng khách quan sau ít nhất 2 lần TACE, cần cân nhắc các phương pháp điều trị thay thế. Tuy nhiên kết quả này cần được đánh giá chi tiết về mặt kỹ thuật (các cuống mạch nuôi u đã thực sự được kiểm soát hết hay chưa, loại hoá chất, liều lượng và nồng độ hoá chất được sử dụng), tình trạng chức năng gan, và tình trạng chung của người bệnh trước khi quyết định dừng TACE.³ Các yếu tố tiên lượng như kích thước khối u, đáp ứng hình ảnh, markers ung thư, thay đổi điểm số Child-Pugh, cần được cân nhắc khi quyết định điều trị thêm.

Các khuyến cáo:

5.6. Việc đánh giá đáp ứng khối u nên được thực hiện sau 4-8 tuần sau TACE bằng CLVT và, hoặc CHT đa pha có tiêm thuốc.

5.7. Đánh giá đáp ứng sau TACE có thể sử dụng theo tiêu chí mRECIST hoặc LIRADS Treatment Respond; nên phối hợp với sự thay đổi chất chỉ điểm u.

5.8. Đánh giá TACE thất bại/TACE kháng trị gồm

một trong các tiêu chí sau xảy ra trong vòng sau tháng với ít nhất 2 lần TACE:

- Tổn thương trong gan Sau ≥ 2 TACE không hiệu quả (phần u hoạt động $> 50\%$), kể cả sau khi thay đổi về vật liệu nút và đánh giá lại các động mạch nuôi u. Đánh giá bằng CT hoặc CHT sau 1 - 3 tháng. U vẫn tiếp tục tiến triển sau ≥ 2 lần TACE và chụp lại (kích thước và số lượng) so với lần TACE ngay trước.

- Chỉ số u: Tiếp tục tăng ngay sau TACE, thậm chí có giảm tạm thời ít sau đó tăng lại

- U xâm lấn mạch máu

- U di căn ngoài gan

5.9. Quyết định dừng TACE trong các trường hợp: TACE thất bại/TACE kháng trị hoặc TACE không còn thích hợp. Việc dừng TACE nên được quyết định bởi hội đồng đa chuyên khoa.

6. Điều trị TACE kết hợp với các phương pháp khác

Phẫu thuật là một trong những phương pháp điều trị triệt căn ung thư biểu mô tế bào gan. Tuy nhiên việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho phẫu thuật là một vấn đề khó khăn đòi hỏi nhiều yếu tố như giai đoạn u, tình trạng chức năng gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa...Chỉ định của phẫu thuật cần có sự thống nhất từ hội chẩn đa chuyên khoa để giảm tỷ lệ tái phát và hạn chế biến chứng sau phẫu thuật. Việc phối hợp giữa TACE và phẫu thuật cắt gan đã được nhiều nghiên cứu chứng minh giúp nâng cao hiệu quả điều trị triệt căn, giảm nguy cơ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm. Một nghiên cứu trên 488 bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn BCLC B so sánh hiệu quả điều trị phẫu thuật đơn thuần và TACE kết hợp phẫu thuật cho thấy thời gian sống thêm sau 5 năm ở nhóm điều trị phối hợp (52,9%) so với điều trị phẫu thuật đơn thuần (33,8%) [78].

Hủy u tại chỗ là một phương pháp điều trị triệt căn chỉ định cho những khối u ≤ 3 cm và ≤ 3 khối u, phương pháp này được đánh giá là an toàn trên những bệnh nhân không đủ đáp ứng tiêu chí phẫu thuật như tiểu cầu thấp, rối loạn đông máu, chức năng gan kém Child-Pugh B, u gan nằm trên hai thùy gan. Do tính an toàn và khả năng điều trị triệt căn nên việc mở rộng chỉ định điều trị RFA đang được nghiên cứu, trong đó việc phối hợp TACE và hủy u tại chỗ được cho là làm mở rộng điều trị RFA đặc biệt trên những khối u kích thước > 3 cm. Một nghiên cứu trên 201 bệnh nhân UTBMTBG có kích thước

u từ 3-10cm và có ≤ 3 khối u, so sánh giữa TACE đơn thuần và kết hợp TACE + RFA cho kết quả thời gian sống thêm và thời gian bệnh không tiến triển của nhóm TACE +RFA nhiều hơn nhóm TACE đơn thuần với OS là 27,57 tháng và 12 tháng, PFS là 12 tháng và 9,12 tháng [79].

Điều trị toàn thân với các thuốc điều trị nhắm đích - Molecular Targeted Agents (MTAs) là xu hướng mới hiện tại đặc biệt với các khối u gan giai đoạn tiến triển. Cơ sở lý thuyết của việc kết hợp TACE với MTA dựa trên những điểm sau:

- Tác dụng chống khối u của bản thân MTA: MTA phát huy tác dụng chống khối u (ức chế hình thành mạch và tăng trưởng u) trên các khối u không được điều trị bởi TACE, bằng cách ngăn chặn sự tiến triển của các khối u còn sót lại và sự phát triển của các tổn thương mới trong gan, xâm lấn mạch máu, và di căn xa.

- Tác dụng của MTAs trên hệ mạch của khối u: MTAs tác động lên hệ mạch của khối u để cải thiện tính thấm thành mạch, do đó làm giảm áp lực mô kẽ trong khối u, cải thiện sự phân phối thuốc và tăng cường tác dụng điều trị của TACE [80]

- Ức chế cơn bão cytokine và sự tiến triển liên quan: Ngay sau TACE, tình trạng thiếu oxy và sự kích hoạt tiếp theo của HIF-1 α gây ra sự gia tăng mức độ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, có thể góp phần vào sự tiến triển của khối u .

Việc sử dụng MTAs trước hoặc ngay sau khi TACE ngăn chặn sự gia tăng này và ngăn chặn sự tiến triển của khối u. Các cơ chế này được đề xuất để làm nền tảng cho vai trò của MTAs kết hợp với TACE. Sử dụng đồng thời MTA có thể nâng cao hiệu quả của TACE và ngăn chặn sự tiến triển của các khối u còn sót lại và sự xuất hiện của các tổn thương mới trong gan, do đó kéo dài khoảng thời gian giữa các đợt điều trị TACE [81]. Nó cũng có thể làm giảm tổng số buổi TACE mà một bệnh nhân nhận được trong suốt cuộc đời của họ, do đó làm giảm sự suy giảm chức năng gan. Sử dụng đồng thời MTA với TACE cũng có thể kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân bằng cách ngăn chặn sự phát triển của xâm lấn mạch máu, lan rộng ngoài gan. Kết quả của thử nghiệm TACTICS Nhiều thử nghiệm lâm sàng khác nhau đã được tiến hành dựa trên các khái niệm trên [82], [83], [84], [85]. Một ngoại lệ là thử nghiệm TACTICS được thực hiện ở Nhật Bản [81]. Các kết quả tích cực thu được trong nghiên cứu này là bằng chứng tích cực duy nhất hỗ trợ hiệu quả của TACE kết hợp với MTAs [81]. Thử nghiệm TACTICS là một thử

nghiệm ngẫu nhiên, giai đoạn 2 so sánh sorafenib cộng với cTACE với riêng TACE. Thời điểm kết thúc nghiên cứu, PFS trung bình là 25,2 tháng ở nhóm dùng TACE cộng với sorafenib và 13,5 tháng ở nhóm dùng TACE đơn độc (tỷ lệ nguy cơ [HR]: 0,59; KTC 95%: 0,41–0,87; $p = 0,006$), cho thấy sự cải thiện đáng kể của PFS khi sử dụng đồng thời sorafenib so với riêng TACE. Thời gian trung bình để lan rộng hoặc trong mạch ngoài gan là 22,5 tháng ở nhóm dùng TACE cộng với sorafenib và 6,3 tháng ở nhóm dùng TACE đơn thuần (HR: 0,31; KTC 95%: 0,15–0,63; $p = 0,001$), cho thấy rằng sorafenib làm giảm đáng kể tỷ lệ lan rộng ngoài gan hoặc xâm lấn mạch máu. Giá trị trung bình giữa các phiên TACE là 21,1 tuần ở nhóm TACE cộng với sorafenib và 16,9 tuần ở nhóm chỉ dùng TACE ($p = 0,018$), chứng tỏ rằng sorafenib kéo dài đáng kể khoảng thời gian giữa các lần TACE [81]. Kết quả điều trị Lenvatinib-TACE, liệu pháp ở những bệnh nhân không thích hợp điều trị TACE. Lenvatinib trước TACE có thể cho thời gian sống thêm tốt hơn với nhiều khối u hai thùy hơn TACE hoặc lenvatinib đơn độc. Một nghiên cứu chứng minh khái niệm gần đây cho thấy rằng việc điều trị trước bằng lenvatinib sau đó là TACE ở những bệnh nhân không đáp ứng các tiêu chí up to seven và không thể TACE đã dẫn đến kết quả thuận lợi [86].

Việc kết hợp TACE với thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (immune checkpoints inhibitors) durvalumab và thuốc kháng sinh mạch bevacizumab cho thấy kết quả hứa hẹn. Nghiên cứu EMERALD-1 (NCT03778957) [87] là nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm đầu tiên đánh giá đánh giá TACE phối hợp với durvalumab có hoặc không có bevacizumab (anti-VEGF) ở những bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan quá chỉ định phẫu thuật và vẫn đủ điều kiện để nút mạch. Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia vào nghiên cứu được phân ngẫu nhiên 1:1:1 vào nhóm durvalumab + bevacizumab + TACE, durvalumab + TACE hoặc TACE. Kết quả PFS được cải thiện đáng kể đối với durvalumab + bevacizumab + TACE so với TACE (trung vị PFS 15,0 so với 8,2 tháng; tỷ lệ nguy cơ [HR] là 0,77; khoảng tin cậy 95% [CI], 0,61–0,98; $p = 0,032$). Kết quả nhất quán trên hầu hết các phân nhóm được chỉ định trước. ORR là 43,6%, 41,0% và 29,6%, và mTTP là 22,0, 11,5 và 10,0 tháng đối với durvalumab + bevacizumab + TACE, durvalumab + TACE và TACE. durvalumab + bevacizumab + TACE là phác đồ dựa trên chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đầu tiên trong thử nghiệm pha 3 toàn cầu cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê và lâm sàng đáng kể về PFS so với TACE, ở những bệnh

nhân ung thư biểu mô tế bào gan quá chỉ định phẫu thuật có đủ điều kiện thuyên tắc mạch.

Các khuyến cáo:

- TACE kết hợp phẫu thuật:

6.1. TACE trước phẫu thuật với UTBMTBG giai đoạn trung gian các khối u nằm khu trú ở thùy gan hoặc phân thùy gan với điều kiện chức năng gan và thể tích gan cho phép; được quyết định bởi hội đồng đa chuyên khoa

6.2. TACE sau phẫu thuật với những khối u giai đoạn trung gian tái phát sau phẫu thuật không còn phù hợp cho RFA hoặc phẫu thuật

6.3. UTBMTG có chỉ định phẫu thuật, TACE có thể sử dụng trước giúp tăng hiệu quả điều trị

6.4. Nút tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch gan sau TACE làm phì đại nhu mô gan còn lại giúp mở rộng chỉ định phẫu thuật cắt gan.

- TACE kết hợp phá hủy u tại chỗ:

6.5. UTBMTBG giai đoạn trung gian kích thước u >3cm; số lượng u ≤3 có thể thực hiện TACE trước phá hủy u tại chỗ và được quyết định bởi hội đồng đa chuyên khoa

6.6. TACE thực sau phá hủy u tại chỗ với những khối u giai đoạn trung gian tái phát không phù hợp cho hủy u tại chỗ hoặc phẫu thuật.

6.7. TACE thực hiện trước đốt nhằm mục đích giảm kích thước và khu trú khối u, giúp kỹ thuật hủy u tại chỗ đạt hiệu quả tối ưu, giảm tái phát sau đốt.

6.8. TACE giúp tăng tương phản hình ảnh khối u trên siêu âm, CLVT giúp kỹ thuật hủy u tại chỗ thực hiện thuận lợi hơn

- TACE kết hợp điều trị toàn thân

6.9. TACE kết hợp điều trị toàn thân được chỉ định với những khối UTBMTBG giai đoạn trung gian có nguy cơ kháng TACE hoặc khối UTBMTBG giai đoạn tiến triển còn khu trú ở trong 2 phân thùy gan, chức năng gan Childpugh A và được quyết định bởi hội đồng đa chuyên khoa.

6.10. Sự kết hợp của TACE và điều trị toàn thân có thể giảm tiến triển của u sau khi TACE và kéo dài khoảng TACE do đó bảo tồn chức năng gan.

6.11. Điều trị toàn thân được chỉ định sau TACE đối với những trường hợp TACE thất bại, không thể TACE

- HAIC sử dụng khi nào

6.12. TACE có thể được cân nhắc áp dụng trên những BN đã có đáp ứng tốt với truyền hoá chất động mạch gan (HAIC), với mục tiêu đạt được đáp ứng hoàn toàn.

6.13. TACE có thể được áp dụng kết hợp với HAIC trong trường hợp có xuất hiện thêm các nhánh động mạch nuôi u từ tuần hoàn ngoài gan, nguy cơ làm giảm hiệu quả điều trị riêng rẽ của HAIC.

6.14. Truyền hoá chất động mạch gan (HAIC) không qua hệ thống buồng truyền có thể áp dụng trực tiếp cùng với TACE trong những trường hợp tổn thương có gánh nặng u lớn, hoặc huyết khối tĩnh mạch cửa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology.* 1983;148(2):397-401. doi:10.1148/radiology.148.2.6306721
3. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer.* 2021;10(3):181-223. doi:10.1159/000514174
4. Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, et al. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014;60(5):995-1001. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.006
5. Murakami T, Kim T, Takamura M, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology.* 2001;218(3):763-767. doi:10.1148/radiology.218.3.r01mr39763

6. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology*. 1992;183(3):819-825. doi:10.1148/radiology.183.3.1316622
7. Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2011;261(3):834-844. doi:10.1148/radiol.11101840
8. Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, et al. Hepatic hemangioma and metastasis: differentiation with gadoxetate disodium-enhanced 3-T CHT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(4):941-946. doi:10.2214/AJR.09.3730
9. Shunichi S, Hiroko I, Fuminori M, Waki H. Definition of contrast enhancement phases of the liver using a perfluoro-based microbubble agent, perflubutane microbubbles. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(11):1819-1827. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2009.05.013
10. Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):86-95. doi:10.2214/AJR.08.1618
11. Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):368-370. doi:10.1038/ajg.2010.432
12. Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, et al. Differential diagnosis of hepatic tumors: value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent, Sonazoid. *Intervirolgy*. 2008;51 Suppl 1:61-69. doi:10.1159/000122600
13. Hatanaka K, Minami Y, Kudo M, Inoue T, Chung H, Haji S. The gross classification of hepatocellular carcinoma: usefulness of contrast-enhanced US. *J Clin Ultrasound JCU*. 2014;42(1):1-8. doi:10.1002/jcu.22080
14. Cho Y, Choi JW, Kwon H, et al. Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: 2023 Expert Consensus-Based Practical Recommendations of the Korean Liver Cancer Association. *Korean J Radiol*. 2023;24(7):606. doi:10.3348/kjr.2023.0385
15. De Baere T, Arai Y, Lencioni R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(3):334-343. doi:10.1007/s00270-015-1208-y
16. Huang JH, Fan WJ, Li CJ, et al. Application of multislice spiral CT angiography on transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer*. 2009;28(2):159-163.
17. Luo M yue, Shan H, Jiang Z bo, Li L fang, Huang H qing, Zhang J sheng. [Diagnostic capability of multidetector CT for arterioportal shunt in hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2004;26(4):231-233.
18. Luo MY, Shan H, Jiang ZB, Liang WW, Zhang JS, Li LF. Capability of multidetector CT to diagnose hepatocellular carcinoma-associated arterioportal shunt. *World J Gastroenterol*. 2005;11(17):2666-2669. doi:10.3748/wjg.v11.i17.2666
19. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
20. Singal AG, Llovet JM, Yarrowan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. 2023;78(6):1922-1965. doi:10.1097/HEP.0000000000000466
21. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-943. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001
22. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017;11(4):317-370. doi:10.1007/s12072-017-9799-9

23. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2002;359(9319):1734-1739. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X
24. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology Baltim Md.* 2002;35(5):1164-1171. doi:10.1053/jhep.2002.33156
25. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology Baltim Md.* 2003;37(2):429-442. doi:10.1053/jhep.2003.50047
26. Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2002;224(1):47-54. doi:10.1148/radiol.2241011262
27. Vogel A, Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (UTBMTBG) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2021;32(6):801-805. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.014
28. Kudo M. Changing the Treatment Paradigm for Hepatocellular Carcinoma Using Atezolizumab plus Bevacizumab Combination Therapy. *Cancers.* 2021;13(21). doi:10.3390/cancers13215475
29. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, et al. Hepatic Function during Repeated TACE Procedures and Prognosis after Introducing Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Analysis. *Dig Dis Basel Switz.* 2017;35(6):602-610. doi:10.1159/000480256
30. Ueshima K, Nishida N, Hagiwara S, et al. Impact of Baseline ALBI Grade on the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Lenvatinib: A Multicenter Study. *Cancers.* 2019;11(7). doi:10.3390/cancers11070952
31. Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2023;41(1):117-127. doi:10.1200/JCO.22.00392
32. SELDINGER SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol.* 1953;39(5):368-376. doi:10.3109/00016925309136722
33. *Anatomic Basis and Physiological Rationale of Distal Radial Artery Access for Percutaneous Coronary and Endovascular Procedures.* Vol 11.; 2018. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.045
34. You K, Guo T, Sun D, Song H, Liu Z. Transradial versus transfemoral approach for TACE: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):11. doi:10.1186/s12876-023-02646-1
35. Agostoni P, Biondi-Zoccai GGL, de Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):349-356. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.034
36. Favelier S, Germain T, Genson PY, et al. Anatomy of liver arteries for interventional radiology. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(6):537-546. doi:10.1016/j.diii.2013.12.001
37. Park CM, Chung JW, Kim HB, Shin SJ, Park JH. Celiac axis stenosis: incidence and etiologies in asymptomatic individuals. *Korean J Radiol.* 2001;2(1):8-13. doi:10.3348/kjr.2001.2.1.8
38. Kwon JW, Chung JW, Song SY, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas in patients with celiac axis occlusion. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2002;13(7):689-694. doi:10.1016/s1051-0443(07)61845-4

39. Kim HC, Chung JW, Lee W, Jae HJ, Park JH. Recognizing extrahepatic collateral vessels that supply hepatocellular carcinoma to avoid complications of transcatheter arterial chemoembolization. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2005;25 Suppl 1:S25-39. doi:10.1148/rg.25si055508
40. Tacher V, Radaelli A, Lin M, Geschwind JF. How I do it: Cone-beam CT during transarterial chemoembolization for liver cancer. *Radiology.* 2015;274(2):320-334. doi:10.1148/radiol.14131925
41. Kothary N, Abdelmaksoud MHK, Tognolini A, et al. Imaging guidance with C-arm CT: prospective evaluation of its impact on patient radiation exposure during transhepatic arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2011;22(11):1535-1543. doi:10.1016/j.jvir.2011.07.008
42. Abdelsalam H, Emara DM, Hassouna EM. The efficacy of TACE; how can automated feeder software help? *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2022;53(1):43. doi:10.1186/s43055-022-00720-4
43. Miyayama S, Matsui O. Applying Superselective Conventional TACE. In: ; 2017. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:2899470>
44. Miyayama S. Treatment strategy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Appl Sci.* 2020;10(20):7337.
45. Ikeda M, Arai Y, Inaba Y, et al. Conventional or Drug-Eluting Beads? Randomized Controlled Study of Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: JIVROSG-1302. *Liver Cancer.* 2022;11(5):440-450. doi:10.1159/000525500
46. Lee IJ, Lee JH, Lee YB, et al. Effectiveness of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus conventional transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class A patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919866072. doi:10.1177/1758835919866072
47. Lee M, Chung JW, Lee KH, et al. Prospective Multi-Center Korean Registry of Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-Eluting Embolics for Nodular Hepatocellular Carcinoma: A Two-Year Outcome Analysis. *Korean J Radiol.* 2021;22(10):1658-1670. doi:10.3348/kjr.2020.1117
48. Yoon HM, Kim JH, Kim EJ, Gwon DI, Ko GY, Ko HK. Modified cisplatin-based transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: multivariate analysis of predictive factors for tumor response and survival in a 163-patient cohort. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2013;24(11):1639-1646. doi:10.1016/j.jvir.2013.06.017
49. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):661-669. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5847
50. Chung JW, Park JH, Im JG, Han JK, Han MC. Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 1993;187(3):689-693. doi:10.1148/radiology.187.3.8388567
51. Craig P, Young S, Golzarian J. Current Trends in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Transarterial Embolization: Variability in Technical Aspects. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(9):1322-1328. doi:10.1007/s00270-019-02232-7
52. Louail B, Sapoval M, Bonneau M, Wasseff M, Senechal Q, Gaux JC. A new porcine sponge material for temporary embolization: an experimental short-term pilot study in swine. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(5):826-831. doi:10.1007/s00270-004-0299-7
53. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(1):41-52. doi:10.1007/s00270-009-9711-7

54. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):255-264. doi:10.1038/bjc.2014.199
55. Prajapati HJ, Xing M, Spivey JR, et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable UTBMTBG. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(6):W706-714. doi:10.2214/AJR.13.12308
56. Spreafico C, Cascella T, Facciorusso A, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with a new generation of beads: clinical-radiological outcomes and safety profile. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(1):129-134. doi:10.1007/s00270-014-0907-0
57. Fidelman N, Kerlan RKJ. Transarterial Chemoembolization and (90)Y Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: Review of Current Applications Beyond Intermediate-Stage Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(4):742-752. doi:10.2214/AJR.15.14802
58. Brown AM, Kassab I, Massani M, et al. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis. *Cancer Med*. 2023;12(3):2590-2599. doi:10.1002/cam4.5125
59. Yoshihara S, Yamana H, Akahane M, et al. Association between prophylactic antibiotic use for transarterial chemoembolization and occurrence of liver abscess: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;27(10):1514.e5-1514.e10. doi:10.1016/j.cmi.2021.01.014
60. Ebisutani C, Sato S, Nishi K, Inoue H, Yoshie T, Kinoshita Y. Antibiotic prophylaxis in transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma: an open randomized prospective study of oral versus intravenous administration. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(12):1059-1065. doi:10.2169/internalmedicine.49.3173
61. Patel S, Tuite CM, Mondschein JI, Soulen MC. Effectiveness of an aggressive antibiotic regimen for chemoembolization in patients with previous biliary intervention. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2006;17(12):1931-1934. doi:10.1097/01.RVI.0000244854.79604.C1
62. Khan W, Sullivan KL, McCann JW, et al. Moxifloxacin prophylaxis for chemoembolization or embolization in patients with previous biliary interventions: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(2):W343-345. doi:10.2214/AJR.10.6019
63. Molgaard CP, Teitelbaum GP, Pentecost MJ, et al. Intraarterial administration of lidocaine for analgesia in hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 1990;1(1):81-85. doi:10.1016/s1051-0443(90)72508-0
64. Lee SH, Hahn ST, Park SH. Intraarterial lidocaine administration for relief of pain resulting from transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: its effectiveness and optimal timing of administration. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24(6):368-371. doi:10.1007/s00270-001-0073-z
65. Benzakoun J, Ronot M, Lagadec M, et al. Risks factors for severe pain after selective liver transarterial chemoembolization. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017;37(4):583-591. doi:10.1111/liv.13235
66. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2001;12(3):321-326. doi:10.1016/s1051-0443(07)61911-3
67. Lyu N, Kong Y, Li X, et al. Effect and Safety of Prophylactic Parecoxib for Pain Control of Transarterial Chemoembolization in Liver Cancer: A Single-Center, Parallel-Group, Randomized Trial. *J Am Coll Radiol JACR*. 2022;19(1 Pt A):61-70. doi:10.1016/j.jacr.2021.09.029
68. Lv N, Kong Y, Mu L, Pan T, Xie Q, Zhao M. Effect of perioperative parecoxib sodium on postoperative pain control for transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Eur Radiol*. 2016;26(10):3492-3499. doi:10.1007/s00330-016-4207-8

69. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. A randomized placebo-controlled trial of prophylactic dexamethasone for transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatol Baltim Md*. 2018;67(2):575-585. doi:10.1002/hep.29403
70. Sainamthip P, Kongphanich C, Prasongsook N, Chirapongsathorn S. Single dose dexamethasone prophylaxis of postembolisation syndrome after chemoembolisation in hepatocellular carcinoma patient: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *World J Clin Cases*. 2021;9(30):9059-9069. doi:10.12998/wjcc.v9.i30.9059
71. Brown DB, Nikolic B, Covey AM, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2012;23(3):287-294. doi:10.1016/j.jvir.2011.11.029
72. Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, et al. Quality Improvement Guidelines for Transarterial Chemoembolization and Embolization of Hepatic Malignancy. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2017;28(9):1210-1223.e3. doi:10.1016/j.jvir.2017.04.025
73. Ganguli S, Faintuch S, Salazar GM, Rabkin DJ. Postembolization syndrome: changes in white blood cell counts immediately after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2008;19(3):443-445. doi:10.1016/j.jvir.2007.11.021
74. Chang PY, Lee RC, Liang PC, et al. Multidisciplinary Taiwan consensus for the use of conventional TACE in hepatocellular carcinoma treatment. *Front Oncol*. 2023;13:1186674. doi:10.3389/fonc.2023.1186674
75. Raoul JL, Gilibert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective. *Liver Cancer*. 2014;3(2):119-124. doi:10.1159/000343867
76. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60. doi:10.1055/s-0030-1247132
77. Arizumi T, Ueshima K, Chishina H, et al. Validation of the criteria of transcatheter arterial chemoembolization failure or refractoriness in patients with advanced hepatocellular carcinoma proposed by the LCSGJ. *Oncology*. 2014;87 Suppl 1:32-36. doi:10.1159/000368143
78. Liu X, Li H, Wang F, et al. Transhepatectomy combined with arterial chemoembolization and transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a clinical prognostic analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):299. doi:10.1186/s12876-023-02886-1
79. Liu W, Xu H, Ying X, et al. Radiofrequency Ablation (RFA) Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) for Patients with Medium-to-Large Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Analysis of Long-Term Outcome. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2020;26:e923263. doi:10.12659/MSM.923263
80. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med*. 2004;10(2):145-147. doi:10.1038/nm988
81. Yuan F, Chen Y, Dellian M, Safabakhsh N, Ferrara N, Jain RK. Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(25):14765-14770. doi:10.1073/pnas.93.25.14765
82. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005;307(5706):58-62. doi:10.1126/science.1104819
83. Kano MR, Komuta Y, Iwata C, et al. Comparison of the effects of the kinase inhibitors imatinib, sorafenib, and transforming growth factor-beta receptor inhibitor on extravasation of nanoparticles from neovasculature. *Cancer Sci*. 2009;100(1):173-180. doi:10.1111/j.1349-7006.2008.01003.x

84. Jia Z zhi, Jiang G min, Feng Y liang. Serum HIF-1alpha and VEGF levels pre- and post-TACE in patients with primary liver cancer. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih.* 2011;26(3):158-162. doi:10.1016/s1001-9294(11)60041-2
85. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut.* 2020;69(8):1492-1501. doi:10.1136/gutjnl-2019-318934
86. Kudo M, Ueshima K, Chan S, et al. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers.* 2019;11(8). doi:10.3390/cancers11081084
87. Lencioni R, Kudo M, Erinjeri J, et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization. *J Clin Oncol.* 2024;42(3_suppl):LBA432-LBA432. doi:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA432