

Kết quả sống thêm lâu dài ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng tắc mạch hoá chất qua đường động mạch

Long-term survival outcomes of transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma

Nguyễn Văn Thái, Nguyễn Văn Mạnh,
Trần Thị Ánh Tuyết, Đinh Trường Giang,
Nguyễn Anh Tuấn, Đoàn Mai Loan,
Nguyễn Thị Huyền Trang, Mai Thanh Bình,
Trần Văn Thanh, Mai Thu Hoài,
Nguyễn Thị Phương Liên, Nguyễn Văn Hoá,
**Vũ Quang Hưng, Trịnh Xuân Hùng, Nguyễn
Tiến Thịnh**

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị tắc mạch hoá chất qua đường động mạch và các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống còn ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu hồi cứu trên 477 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng tắc mạch hoá chất qua đường động mạch. Thời gian sống thêm được tính bằng phương pháp Kaplan-Meier, đánh giá các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ dựa vào kiểm định Log-rank và mô hình Cox. *Kết quả:* Tổng số có 477 bệnh nhân (437 nam, 40 nữ, tuổi trung bình $61,1 \pm 11,7$ năm), trung vị thời gian theo dõi 25,3 (1-63) tháng. Đáp ứng khối u theo mRECIST thời điểm 6 tháng gồm đáp ứng hoàn toàn 41 bệnh nhân (8,7%), đáp ứng một phần 352 (74,9%), bệnh ổn định/tiến triển 77 (16,1%). Trung vị sống thêm toàn bộ $53 \pm 1,1$ tháng. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ gồm ECOG ≤ 1 , điểm Child-Pugh A, giai đoạn BCLC A/B, có đáp ứng điều trị khối u, điểm ALBI độ I. Trong phân tích đa biến, đáp ứng khối u và điểm Child-Pugh A là yếu tố có ý nghĩa tiên lượng sống thêm toàn bộ dài hơn. *Kết luận:* Tắc mạch hoá chất qua đường động mạch là phương pháp điều trị hiệu quả ở bệnh nhân ung thư gan. Chức năng gan Child-Pugh A và có đáp ứng khối u là yếu tố tiên lượng tốt đối với sống thêm toàn bộ.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, tắc mạch hoá chất qua đường động mạch, tiên lượng sống, đáp ứng khối u.

Summary

Objective: To investigate the efficacy of transarterial chemoembolization and determined prognostic factors affecting patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

Ngày nhận bài: 28/7/2022, *ngày chấp nhận đăng:* 2/9/2022

Người phản hồi: Nguyễn Văn Thái, Email: thaisalem0203@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Subject and method: A total of 477 patients diagnosed with HCC underwent transarterial chemoembolization (TACE). Patient survival was assessed using the Kaplan-Meier method, and prognostic factors affecting survival were assessed using log-rank tests and Cox proportional hazards regression. *Result:* Among the 477 patients (437 males, mean age 61.1 ± 11.7 years) who underwent TACE, the median clinical follow-up was 25.3 (1-63) months. Tumor response according to the Modified RECIST in patients followed up beyond 6 months included a complete response (CR) to treatment in 41 patients (8.7%), partial response (PR) in 352 (74.9%), stable disease (SD) and progressive disease (PD) in 77 (16.1%). The median overall survival (OS) was 53 ± 1.1 months. Factors associated with longer OS included ECOG ≤ 1 , Child-Pugh A, BCLC stage A/B, ALBI grade I, and tumor response (CR/PR). In multivariate analysis, Child-Pugh A and objective tumor response (CR/PR) were predictors of longer OS. *Conclusion:* TACE was an effective treatment for HCC. Child-Pugh A before TACE and tumor response (CR/PR) were positive prognostic factors.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, long-term survival, tumor response.

1. Đặt vấn đề

Ung thư gan là một trong năm loại ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong chủ yếu do ung thư ở châu Á, chiếm 72,5% số ca mắc ung thư gan trên thế giới. Trong đó ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG) là loại ung thư gan nguyên phát hay gặp nhất [2]. Nguyên nhân hàng đầu dẫn đến ung thư biểu mô tế bào gan ở châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng là do viêm gan vi rút B và viêm gan vi rút C. Do đó sàng lọc UB TG hai năm một lần ở bệnh nhân có xơ gan và có viêm gan vi rút cho phép phát hiện sớm và điều trị đem lại kết quả lâu dài tốt hơn [3]. Trong thực hành lâm sàng, hệ thống phân loại giai đoạn ung thư gan Barcelona (BCLC) được sử dụng rộng rãi nhất. Phân loại này giúp đánh giá các yếu tố tiên lượng gồm gánh nặng khối u, chức năng gan, tình trạng toàn thân, và phân tầng sống sót theo giai đoạn để áp dụng trong lâm sàng [4]. Gần đây, tiêu chí uptoseven được đưa vào sử dụng trong các hướng dẫn, tổng số lượng u và kích thước u lớn nhất (tính bằng cm) không vượt quá 7, được xem như tiêu chuẩn Milan mở rộng. Khối u gan goài tiêu chí uptoseven được định nghĩa là BCLC giai đoạn B, vẫn chưa có một phương pháp riêng biệt nào điều trị tối ưu [5].

Tắc mạch hoá chất là phương pháp điều trị rộng rãi nhất cho UB TG không phù hợp điều trị triệt căn và là lựa chọn đầu tiên ở nhóm UB TG giai đoạn BCLC B. Tắc mạch hoá chất bao gồm tắc mạch hoá chất truyền thống sử dụng lipiodol và tắc mạch hoá chất sử dụng hạt vi cầu tải thuốc. Cả hai kỹ thuật tắc mạch này đều được chứng minh đem lại hiệu quả và an toàn, lợi ích sống thêm cho bệnh nhân qua các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng và các phân tích gộp [6, 7, 8]. Nghiên cứu này của chúng tôi nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả thực tế điều trị ung thư gan bằng tắc mạch hoá chất sử dụng hạt vi cầu tải thuốc (DEB-TACE) theo dõi trong 5 năm tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 477 bệnh nhân UB TG điều trị bằng tắc mạch hoá chất đường động mạch sử dụng hạt vi cầu tải thuốc (DEB-TACE) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2017 đến tháng 4/2022.

Tiêu chuẩn chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán UBTG theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế 2020 [8].

Được điều trị đầu tiên bằng DEB-TACE.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân ung thư khác được điều trị bằng DEB-TACE.

Không phải điều trị đầu tiên bằng DEB-TACE.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu hồ sơ bệnh án tại kho lưu trữ và trên phần mềm VIMES (bệnh án điện tử) của những bệnh nhân được chẩn đoán UBTG được điều trị lần đầu bằng DEB-TACE từ tháng 1/2017 đến tháng 4/2022.

Nội dung nghiên cứu: Thu thập các biến số về tuổi, giới, tiền sử, các yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng gồm chức năng gan Child-Pugh, thang điểm albumin-bilirubin (ALBI), thận, u gan theo giai đoạn BCLC, AFP trước khi can thiệp, sau can thiệp lần đầu 3 tháng, 6 tháng; theo dõi sống thêm đến khi kết thúc nghiên cứu hoặc bệnh nhân tử vong.

Kết quả chính của nghiên cứu là thời gian sống toàn bộ (OS: Overall survival), đáp ứng u gan sau điều trị DEB-TACE theo mRECIST [9], các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ.

2.3. Phân tích số liệu

Thực hiện trên phần mềm SPSS 20.0. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

Kết quả sàng lọc từ 1690 bệnh nhân UBTG điều trị nội trú, có 674 bệnh nhân được điều trị DEB-TACE cả điều trị lần đầu và không phải chẩn đoán lần đầu. Trong số đó có 477 bệnh nhân UBTG điều trị đầu tiên bằng DEB-TACE trong thời gian nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

Có 477 bệnh nhân UBTG điều trị lần đầu bằng DEB-TACE trong vòng 5 năm tháng 1/2017 đến tháng 4/2022. Tuổi trung bình $61,1 \pm 11,7$ năm (32-89 tuổi); nam giới chiếm chủ yếu (91,6%); phần lớn bệnh nhân có viêm gan B (84,1%); điểm toàn trạng hầu hết là ECOG 0, 1 (92,3%); bệnh nhân có xơ gan chiếm hơn một nửa (59,7%). Điểm Child-Pugh A chiếm đa số (80,3%); giai đoạn A và B theo BCLC (77,1%) cao hơn gấp 3 lần giai đoạn C và D; thang ALBI độ I là 35,2%, độ II 54,2%. Kích thước u trung bình là $7,1 \pm 3,9$ cm trong đó $u < 7$ cm chiếm hơn một nửa (58%). Tỷ lệ bệnh nhân có AFP > 200 ng/ml là 51,5% (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân trước can thiệp

Biến số (n = 477) (%)		
Tuổi (năm)	< 65	256 (56,4)
	≥ 65	198 (43,6)
Giới	Nam	437 (91,6)
	Nữ	40 (8,4)
Yếu tố nguy cơ	Viêm gan B	401 (84,1)
	Viêm gan C	31 (6,5)
	Lạm dụng rượu	24 (5)
	Xơ gan	285 (59,7)
Điểm tổng trạng ECOG	0	307 (64,4)
	1	133 (27,9)

	2	12 (12,4)
	3	28 (5,9)
	4	3 (0,6)
Kích thước u (cm)	≤ 7	257 (58)
	> 7	186 (42)
AFP	< 200	196 (48,5)
	≥ 200	208 (51,5)
ALBI	Độ I	160 (35,2)
	Độ II	246 (54,2)
	Độ III	48 (10,6)
Child-Pugh	A	383 (80,3)
	B	75 (15,7)
	C	19 (4)
Giai đoạn BCLC	A	104 (21,8)
	B	264 (55,3)
	C	85 (17,8)
	D	24 (5)

3.2. Đáp ứng điều trị sau DEB-TACE

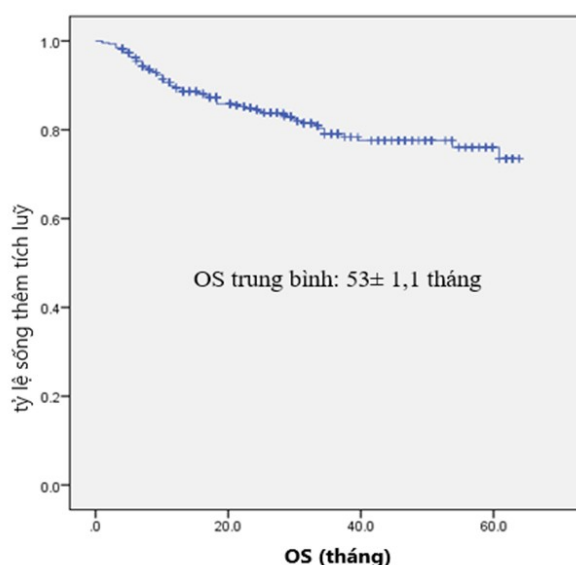
Có 470 bệnh nhân được theo dõi đáp ứng điều trị khối u tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng. Tại thời điểm 6 tháng, tỷ lệ đáp ứng khối u hoàn toàn (CR) đạt 41 bệnh nhân (8,7%), tỷ lệ đáp ứng một phần (PR) 352 bệnh nhân (74,9%), bệnh ổn định (SD) 43 bệnh nhân (9,1%) và tiến triển (PD) ở 34 bệnh nhân (7,2%).

Bảng 2. Đáp ứng khối u theo mRECIST

Thời gian	Số bệnh nhân (n = 477)	mRECIST, n (%)			
		CR	PR	SD	PD
Trước điều trị	477	-	-	-	-
3 tháng	470	26 (5,5)	378 (80,4)	28 (5,9)	38 (8,1)
6 tháng	470	41 (8,7)	352 (74,9)	43 (9,1)	34 (7,2)

3.3. Kết quả sống thêm lâu dài sau điều trị

Trung vị thời gian theo dõi sau can thiệp là 25,3 tháng (1-63 tháng), có 22 bệnh nhân mất theo dõi và 77 bệnh nhân tử vong. Thời gian sống toàn bộ trung bình $53 \pm 1,1$ tháng (95%CI: 51,1-55,4). Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 1 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 82%, 78% và 69%.



Hình 1. Thời gian sống thêm trung bình bệnh nhân điều trị DEB-TACE

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ

Biến số		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		HR (95% CI)*	p	HR (95% CI)	p
Tuổi	< 65	1,37 (0,86-2,1)	0,17	1,67 (0,87-3,18)	0,12
	≥ 65	1			
Giới	Nam	1,4 (0,67-2,9)	0,36	0,68 (0,21-2,27)	0,54
	Nữ	1			
ECOG	0, 1	0,23 (0,14-0,39)	0,000	2,75 (0,71-10,62)	0,142
	≥ 2	1			

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ (Tiếp theo)

Biến số		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		HR (95% CI)*	p	HR (95% CI)	p
Kích thước u (cm)	≤ 7	0,64 (0,41-1,02)	0,058	0,60 (0,33-1,08)	0,09
	> 7	1			
Độ ALBI	Độ I	0,40 (0,23-0,72)	0,002	0,85 (0,42-1,74)	0,65
	Độ II, III	1			
AFP	< 200	1	0,58	0,85 (0,47-1,55)	0,59
	≥ 200	1,15 (0,68-1,95)			
Child-Pugh	Child A	0,23 (0,15-0,37)	0,000	0,37 (0,19-0,73)	0,004
	Child B, C	1			
BCLC	A,B	0,47 (0,29-0,74)	0,001	1,52 (0,75-3,04)	0,24
	C, D	1			
Đáp ứng khối u	CR/PR	0,05 (0,03-0,08)	0,000	0,04 (0,02-0,08)	0,000

(mRECIST)	SD/PD	1			
-----------	-------	---	--	--	--

Trong phân tích đơn biến, thời gian sống toàn bộ trung bình cao hơn ở nhóm có điểm tổng trạng ECOG ≤ 1 ($55,1 \pm 1,1$ tháng) so với ECOG ≥ 2 ($34,9 \pm 4,4$ tháng) ($p < 0,001$); ở BN có chỉ số ALBI độ I ($58,1 \pm 1,5$ tháng) so với ALBI độ II, III ($49,9 \pm 1,5$ tháng) ($p = 0,002$); chức năng gan Child-Pugh A ($56,9 \pm 1$ tháng) với Child-Pugh B/C ($40,2 \pm 1,1$ tháng) ($p < 0,001$); Giai đoạn BCLC A/B ($55,2 \pm 1,1$ tháng) với giai đoạn BCLC C/D ($46,9 \pm 2,6$ tháng) ($p = 0,001$); đáp ứng khối u ($58,7 \pm 0,9$ tháng) so với ổn định/tiến triển ($21,6 \pm 2,9$ tháng) ($p < 0,001$). Trong phân tích đa biến, các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm là: Chức năng gan Child-Pugh A và Child-Pugh B/C (HR = 0,37, df = 1, 95% CI: 0,19-0,73, $p = 0,004$). Đáp ứng khối u CR/PR với SD/PD (HR = 0,04, df = 1, 95% CI: 0,02-0,08, $p < 0,001$).

4. Bàn luận

Hiện nay, tắc mạch hoá chất qua đường động mạch (TACE) được khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân UBTG giai đoạn trung gian, khối u không thể cắt bỏ hoặc không thực hiện bằng phá huỷ khối u qua da. TACE cũng có thể chỉ định chọn lọc ở những bệnh nhân UBTG có xâm lấn mạch. Ngoài ra, đây còn là phương pháp điều trị giảm giai đoạn hoặc bắc cầu cho ghép gan trong thời gian chờ ghép [10]. TACE có thể thực hiện bằng 2 kỹ thuật: TACE truyền thống (cTACE) và TACE sử dụng hạt vi cầu tải thuốc (DEB-TACE: Drug-eluting beads TACE). Hiệu quả tiêu diệt khối u và sống thêm ở 2 kỹ thuật là tương đương nhau [11]. Tuy nhiên, nguy cơ tổn thương mạch máu và đường mật cũng như hội chứng sau can thiệp của DEB-TACE thấp hơn cTACE, đặc biệt là những u có kích thước lớn. Xuất

phát từ vật liệu tắc mạch hạt vi cầu tải thuốc không những gây tắc mạch nuôi u mà còn giải phóng theo thời gian hoá chất gây tổn thương kéo dài các tế bào u, giảm được nồng độ thuốc vào tuần hoàn chung. Tại các nước châu Á, TACE được chỉ định rộng rãi hơn trong nhiều tình huống lâm sàng phụ thuộc vào các hệ thống phân giai đoạn khác nhau [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 477 bệnh nhân, DEB-TACE được áp dụng cho hầu hết các giai đoạn theo BCLC. Các bệnh nhân giai đoạn BCLC C và BCLC D thường được chỉ định trong trường hợp dự phòng vỡ khối u do kích thước u quá lớn hoặc bắc cầu cho ghép gan. Tỷ lệ đáp ứng khối u tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng trong nghiên cứu này là 85,9% và 83,6%. Kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu khác trên thế giới. Tác giả Li và cộng sự [13] phân tích trên 172 bệnh nhân UBTG điều trị DEB-TACE, tỷ lệ đáp ứng sau 6 tháng 63,2%. Một số nghiên cứu khác cho kết quả đáp ứng sau 6 tháng 51,6-73,2% [14]. Giải thích cho sự khác biệt này có thể xuất phát từ tiêu chuẩn chọn bệnh nhân của từng nghiên cứu, sự phối hợp đa chuyên khoa, đa mô thức trong điều trị UBTG.

Phân tích OS trên 477 bệnh nhân, thời gian sống toàn bộ trung bình $53 \pm 1,1$ tháng (95%CI: 51,1 - 55,4). Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 1 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 89%, 78% và 69%. Một nghiên cứu thực hiện ở 200 bệnh nhân UBTG điều trị DEB-TACE giảm giai đoạn trước ghép và bắc cầu, lần lượt trung vị sống thêm toàn bộ đạt 3,15 năm, tỷ lệ sống sót sau 1 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt 95%, 88,2%, 73,5% và 82,8%, 76,5%, 72,3% [15]. So sánh kết quả với một số tác giả khác thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4. Tỷ lệ sống sót trong các nghiên cứu điều trị bằng DEB-TACE

Nghiên cứu, năm	n	Trung vị OS (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%)		
			1 năm	2 năm	3 năm
Malagari và cộng sự, 2012 [17]	173	43,8	93,6	83,8	62
Song và cộng sự, 2012 [18]	60	32,2	88	-	
Golfieri và cộng sự, 2014 [19]	89	29	86,2	56,8	
Mukund và cộng sự, 2021 [16]	25	28	92	57	
Nghiên cứu của chúng tôi	477	53	89		78

Như vậy, có sự khác biệt về lợi ích sống còn giữa các nghiên cứu, do đó, cần tìm các yếu tố tiên lượng có thể dự đoán đến khả năng sống sót của bệnh nhân điều trị bằng DEB-TACE. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có điểm tổng trạng tốt ECOG 0,1 và thang ALBI độ I liên quan đến kết quả sống sót tốt hơn. Gần đây, các nghiên cứu sử dụng thang ALBI để đánh giá chức năng gan giúp các nhà lâm sàng đưa ra quyết định điều trị. Chỉ số này cũng là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống sót, suy gan sau can thiệp ở bệnh nhân được điều trị bằng TACE, tắc mạch xạ trị, xạ trị chiếu ngoài và điều trị toàn thân [20]. Chức năng gan Child-Pugh, giai đoạn BCLC và đáp ứng khối u cũng là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng lên OS của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới [21, 22]. Trong phân tích đa biến, phân loại Child-Pugh và đáp ứng điều trị của khối u là hai yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ của bệnh nhân. Đây là hai yếu tố được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác nhau. Tác giả Dhanasekaran và cộng sự [21] nghiên cứu trên 50 bệnh nhân UBTG không còn chỉ định phẫu thuật điều trị TACE, phân loại Child-Pugh A là yếu tố tiên lượng độc lập kéo dài thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân với $p=0,002$ (HR 6,1 CI: 1,7-

22,3), tương tự trong nghiên cứu của Lee và cộng sự [14] với $p=0,03$.

Nghiên cứu này vẫn còn nhiều hạn chế, là nghiên cứu hồi cứu, không có nhóm chứng so sánh kết quả điều trị, sau điều trị DEB-TACE, các bệnh nhân có thể điều trị các phương pháp khác kết hợp như phẫu thuật, ghép gan, đốt nhiệt sóng cao tần, điều trị đích, có thể ảnh hưởng đến kết quả.

5. Kết luận

Qua phân tích hồi cứu trên số lượng lớn gồm 477 bệnh nhân UBTG điều trị bằng DEB-TACE, cho thấy: DEB-TACE có hiệu quả và mang lại lợi ích sống còn lâu dài cho bệnh nhân, đặc biệt ở những bệnh nhân có điểm tổng trạng tốt, chỉ số ALBI thấp (độ I), u gan giai đoạn sớm hoặc trung gian. Trong phân tích đa biến, chức năng gan tốt Child-Pugh A và đáp ứng của khối u với điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập kéo dài thời gian sống toàn bộ.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*. Quyết định số 3129/QĐ-BYT.
2. Zhang CH, Cheng Y, Zhang S, Fan J, Gao Q (2022) *Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. Liver international: Official journal of the International Association for the Study of*

- the Liver*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/liv.15251>.
- Yang JD, Heimbach JK (2020) *New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma*. BMJ (Clinical research ed.) 371: 3544. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3544>.
 - Shi Q, Liu J, Li T, Zhou C, Wang Y, Huang S, Yang C, Chen Y, Xiong B (2022) *Comparison of DEB-TACE and cTACE for the initial treatment of unresectable hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria: A single-center propensity score matching analysis*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology 46(5): 101893. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101893>.
 - Wang YY, Zhong JH, Xu HF, Xu G, Wang LJ, Xu D, Wang HW, Wang K, Xiang BD, Mao YL, Li LQ, & Xing BC (2019) *A modified staging of early and intermediate hepatocellular carcinoma based on single tumour > 7 cm and multiple tumours beyond up-to-seven criteria*. Alimentary pharmacology & therapeutics 49(2): 202-210. <https://doi.org/10.1111/apt.15074>.
 - Lo CM, Ngan H, Tso WK et al (2002) *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatology 35: 1164-1171.
 - Llovet JM, Real MI, Montaña X et al (2002) *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial*. Lancet 359: 1734-1739.
 - Cammà C, Schepis F, Orlando A et al (2002) *Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of randomized controlled trials*. Radiology 224: 47-54.
 - Lencioni R, Llovet J (2010) *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. Seminars in Liver Disease 30(01): 52-60.
 - Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, & Jae Kim Y (2020) *Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma*. International journal of molecular sciences 21(21): 8165. <https://doi.org/10.3390/ijms21218165>
 - Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N (2016) *Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis*. Dig. Liver Dis. 48: 571-577. doi: 10.1016/j.dld.2016.02.005.
 - Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT (2014) *Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology 146: 1691-1700. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.032.
 - Li J, Wang N, Shi C, Liu Q, Song J, Ye X (2021) *Short-term efficacy and safety of callispheres drug-loaded microsphere embolization in primary hepatocellular carcinoma*. Journal of cancer research and therapeutics 17(3): 733-739. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1848_20.
 - Lee M, Chung JW, Lee KH, Won JY, Chun HJ, Lee H C, Kim JH, Lee IJ, Hur S, Kim HC, Kim YJ, Kim GM, Joo SM, Oh JS (2017) *Korean Multicenter Registry of transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting embolic agents for nodular hepatocellular carcinomas: Six-month outcome analysis*. Journal of vascular and interventional radiology: JVIR 28(4): 502-512. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.08.017>.

15. Affonso BB, Galastri FL, da Motta Leal Filho JM, Nasser F, Falsarella PM, Cavalcante RN, de Almeida MD, Felga G, Valle L, Wolosker N (2019) *Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging*. World journal of gastroenterology 25(37): 5687-5701. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5687>.
16. Mukund A, Bhardwaj K, Choudhury A, Sarin SK (2021) *Survival and outcome in patients receiving drug-eluting beads transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma (> 5cm)*. Journal of clinical and experimental hepatology 11(6): 674-681. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.02.003>.
17. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefaniotou A, Marinis A, Kelekis A, Alexopoulou E, Chatziioannou A, Chatzimichael K, Dourakis S, Kelekis N, Rizos S, Kelekis D (2012) *Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis*. Cardiovascular and interventional radiology 35(5): 1119-1128. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0394-0>.
18. Song MJ, Chun HJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Park, CH, Bae SH, Choi, JY, Chang UI, Yang JM, Lee HG, Yoon SK (2012) *Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma*. Journal of hepatology: 57(6): 1244-1250. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.017>.
19. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, Breatta AD, Gandini G, Nani R, Gasparini D, Cucchetti A, Bolondi L, Trevisani F and Precision Italia Study Group (2014) *Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma*. British journal of cancer 111(2): 255-264. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.199>.
20. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, & Pinato DJ (2021) *ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma*. JHEP reports: Innovation in hepatology 3(5): 100347. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100347>.
21. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V & Kim HS (2010) *Prognostic factors for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization with doxorubicin drug-eluting beads: A preliminary study*. HPB : The official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 12(3): 174-180. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00138.x>.
22. Kalva SP, Pectasides M, Yeddula K, Ganguli S, Blaszkowsky LS & Zhu AX (2013) *Factors affecting survival following chemoembolization with doxorubicin-eluting microspheres for inoperable hepatocellular carcinoma*. Journal of vascular and interventional radiology: JVIR 24(2): 257-265. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.10.021>.