

# YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HỘI CHỨNG SAU NÚT MẠCH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN BẰNG LIPIODOL

Phạm Hữu Khuyên<sup>1</sup>, Hoàng Đình Doãn<sup>2</sup>, Nguyễn Duy Huê<sup>1,3</sup>

Lê Thanh Dũng<sup>1,4</sup> và Ngô Vĩnh Hoài<sup>5,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Sơn La

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>4</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

<sup>5</sup>Bệnh viện Đa khoa Đức Giang

Nút mạch điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng lipiodol là phương pháp điều trị được áp dụng phổ biến hiện nay với tỷ lệ biến chứng nặng thấp. Hội chứng sau nút mạch là tác dụng không mong muốn hay gặp và thường là nguyên nhân gây kéo dài thời gian điều trị của bệnh nhân. Nghiên cứu tiến cứu mô tả thực hiện đánh giá trên 663 ca can thiệp tại Bệnh viện Việt Đức từ tháng 08/2022 đến tháng 07/2023. Kết quả cho thấy: tiền sử xuất hiện hội chứng sau nút mạch ở các lần điều trị trước, và các yếu tố liên quan trong quá trình can thiệp bao gồm: số lượng u, các nhánh mạch cấp máu cho u, kích thước u, mức độ chọn lọc tổn thương và liều lượng lipiodol sử dụng là các yếu tố có ảnh hưởng đến hội chứng sau nút mạch của bệnh nhân.

**Từ khóa:** Hội chứng sau nút mạch, can thiệp nội mạch, ung thư biểu mô tế bào gan, lipiodol.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nói chung và ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) nói riêng đang là bệnh lý ung thư đứng hàng đầu ở Việt Nam về cả tỷ lệ hiện mắc, tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong hàng năm.<sup>1</sup> Hiện nay, can thiệp nội mạch (CTNM) là phương pháp điều trị được áp dụng rộng rãi để điều trị UTBMTBG với hiệu quả đã được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu ở cả Việt Nam và trên thế giới. Đây là phương pháp điều trị an toàn với tỷ lệ biến chứng nặng thấp chỉ gặp trong khoảng 1 - 2% các ca điều trị.<sup>2,3</sup> Hội chứng sau nút mạch (HCSNM) (gồm 4 triệu chứng lâm sàng chính: đau hạ sườn phải, sốt, buồn nôn, nôn) là một tác dụng không mong muốn hay gặp của CTNM và thường là nguyên

nhân chính gây kéo dài thời gian nằm viện sau can thiệp cũng như ảnh hưởng đến lựa chọn tiếp tục điều trị của các bệnh nhân.<sup>2,4</sup> Các triệu chứng này thường xuất hiện trong vòng 3 ngày sau thủ thuật và kéo dài khoảng 7 ngày.<sup>4</sup> Cơ chế của HCSNM hiện tại chưa thực sự được giải thích rõ ràng, tuy nhiên hầu hết các tác giả đều đưa ra giả thiết rằng đây là hệ quả của việc các tế bào gan lành bị viêm và nhiễm độc trong quá trình điều trị.<sup>4</sup> Những năm gần đây, nhằm nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân cũng như giảm các gánh nặng về kinh tế, cũng như gánh nặng và giường bệnh, các tác giả trên thế giới đã bắt đầu có các nghiên cứu tập trung chuyên sâu về HCSNM.<sup>3-6</sup> Với những yêu cầu ngày càng cao về chất lượng dịch vụ y tế tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá mức độ ảnh hưởng của một số yếu tố trước và trong quá trình can thiệp lên HCSNM đối với các bệnh nhân được nút mạch điều trị

Tác giả liên hệ: Ngô Vĩnh Hoài

Bệnh viện Đa khoa Đức Giang

Email: radnvh@gmail.com

Ngày nhận: 29/11/2023

Ngày được chấp nhận: 19/12/2023

UTBMTBG sử dụng Lipiodol tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

Tất cả các ca được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tế bào gan theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế Việt Nam và được điều trị CTNM bằng Lipiodol.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Các bệnh nhân được điều trị kèm các phương pháp khác ngoài CTNM trong vòng 7 ngày.

- Các bệnh nhân được điều trị bằng CTNM bằng các vật liệu nút mạch khác ngoài Lipiodol: các hạt nút mạch tải thuốc (DC Bead, Tandem, Hepasphere), coil kim loại.

### 2. Phương pháp

#### **Thiết kế nghiên cứu**

Quan sát mô tả tiến cứu cắt ngang.

#### **Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu tiến hành tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 08/2022 đến tháng 07/2023.

#### **Cỡ mẫu và chọn mẫu**

Cỡ mẫu thuận tiện.

#### **Các biến số nghiên cứu**

- Về đặc điểm nhân khẩu học:

+ Tuổi: chia làm các nhóm: dưới 40 tuổi, từ 40 - 60 tuổi, trên 60 tuổi.

+ Giới tính: nam/nữ.

- Các biến số trước CTNM:

+ Số lần điều trị CTNM chia 2 nhóm: các bệnh nhân điều trị lần đầu tiên/ Các bệnh nhân điều trị từ lần thứ 2 trở lên.

+ Tiền sử xuất hiện HCSNM: đối với các bệnh nhân điều trị từ lần thứ 2 trở lên được đánh giá thêm trong các lần can thiệp trước có xuất hiện HCSNM hay không qua hỏi, khai thác tiền sử hoặc dựa vào hồ sơ bệnh án đã có.

+ Phân độ chức năng gan theo bảng điểm

Child-Pugh.<sup>7</sup>

- Các biến số trong quá trình CTNM:

+ Số lượng tổn thương can thiệp: được đánh giá trên phim chụp mạch, lựa chọn tổn thương đích can thiệp chia làm 2 loại: một khối duy nhất, hoặc đa ổ (có từ 2 khối - nốt tăng sinh mạch trở lên).

+ Kích thước khối u: tính theo cm, đo trên lát cắt ngang lớn nhất trên phim chụp cắt lớp vi tính trước can thiệp.

+ Nhánh mạch nuôi u: được chia thành các nhóm: một nhánh mạch gan đơn thuần (động mạch gan phải hoặc gan trái); từ động mạch gan cả hai bên; có kèm nhánh mạch bàng hệ từ các mạch máu ngoài gan.

+ Mức độ chọn lọc các nhánh mạch: chia làm 3 mức độ theo mức độ lắng đọng Lipiodol ngoài khối u: không chọn lọc (lắng đọng ngoài khối u trên mức một phân thùy); chọn lọc (lắng đọng ngoài khối u dưới mức một phân thùy); siêu chọn lọc (không có lắng đọng ngoài khối u).

+ Liều lượng Lipiodol sử dụng: tính theo ml.

- Có hay không xuất hiện HCSNM:

+ Có: khi có bất cứ triệu chứng nào của HCSNM xuất hiện trong vòng 3 ngày sau can thiệp (bao các triệu chứng sốt trên 37,5°C; đau hạ sườn phải; buồn nôn hoặc nôn ít nhất một lần).

+ Không: khi không có triệu chứng nào của HCSNM xuất hiện trong vòng 3 ngày sau can thiệp.

#### **Thu thập và xử lý số liệu**

Các biến số nghiên cứu được thu thập theo bệnh án mẫu nghiên cứu. Số liệu được xử lý bằng phần mềm xử lý số liệu SPSS 23.0. So sánh đánh giá mối liên quan của các biến số đối với việc xuất hiện HCSNM bằng kiểm định Chi-square và phân tích hồi quy logistic, tính OR (odd ratio), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện dựa trên quan sát đánh giá phương pháp điều trị đã được chấp nhận và sử dụng rộng rãi, đảm bảo không làm thay đổi quá trình điều trị của bệnh nhân. Chúng tôi không sử dụng nguồn kinh phí

tài trợ từ các hãng dược phẩm, vật tư thiết bị y tế đảm bảo không có sự ảnh hưởng về quyền lợi kinh tế của người làm nghiên cứu với kết quả nghiên cứu cũng như quyền lợi của bệnh nhân. Các thông tin về bệnh tật của bệnh nhân được giữ bí mật.

## III. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Ảnh hưởng của một số yếu tố trước can thiệp đối với HCSNM**

Yếu tố	HCSNM	Có (n = 298)	Không (n = 365)	p	OR (CI 95%)
<i>Tuổi</i>					
Dưới 40		15	24	0,13	1,22 (0,94 - 1,57)
Từ 40 - 60		125	168		
Trên 60		158	173		
<i>Giới tính</i>					
Nam		252	320	0,24	0,77 (0,49 - 1,20)
Nữ		46	45		
<i>Lần CTNM</i>					
Lần đầu		129	134	0,085	0,76 (0,56 - 10,4)
≥ 2		169	231		
<i>Child-Pugh</i>					
A		260	304	0,154	1,37 (0,89 - 2,13)
B		38	61		

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi có tổng cộng 663 ca can thiệp phù hợp với tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Trong đó, 298 ca xuất hiện HCSNM chiếm tỷ lệ 44,95% tổng số ca can thiệp. Đối với các yếu tố trước can thiệp được đánh giá, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh nhân đối với các yếu tố tuổi, giới tính, số lần can thiệp, mức độ xơ gan theo Child-Pugh với  $p > 0,05$  (bảng 1). Trong 663 ca, có 400 ca có tiền sử đã từng điều trị bằng CTNM ít nhất một lần trước đó, so sánh trong nhóm này thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh nhân

từng có tiền sử xuất hiện HCSNM ở các lần điều trị bằng CTNM trước đó và các bệnh nhân không có tiền sử xuất hiện HCSNM ở các lần điều trị trước với  $p < 0,05$ , nhóm có tiền sử xuất hiện HCSNM ở các lần điều trị trước có nguy cơ xuất hiện HCSNM ở lần can thiệp này cao hơn 1,56 lần (bảng 2).

Các yếu tố khác trong quá trình can thiệp bao gồm số lượng tổn thương, các nhánh mạch nuôi u, mức độ chọn lọc tổn thương và liều lượng Lipiodol sử dụng đều có ảnh hưởng đến HCSNM với  $p < 0,05$  (bảng 3). Trong đó, các ca có nhiều khối tổn thương có nguy cơ xuất hiện

**Bảng 2. Mối liên quan giữa tiền sử xuất hiện HCSNM và kích thước khối u đối với HCSNM**

Yếu tố	HCSNM		p	OR (CI 95%)
	Có	Không		
<i>Tiền sử HCSNM (n = 400)</i>				
Có	92	100	0,027	1,56 (1,04 - 2,33)
Không	77	131		
<i>Kích thước khối u (n = 283)</i>				
Trên 5cm	51	54	0,02	1,81 (1,11 - 2,96)
≤ 5cm	61	117		

HCSNM cao hơn các bệnh nhân chỉ có một khối 1,46 lần; các ca sử dụng liều lượng lipiodol trên 7ml có nguy cơ gặp HCSNM cao hơn các ca dùng dưới 7ml 2,35 lần. Mức độ chọn lọc tổn thương tăng lên một mức làm giảm nguy cơ xuất hiện HCSNM còn 0,58 lần. Các ca có nhánh mạch nuôi u từ động mạch gan cả hai

bên có nguy cơ gặp HCSNM cao hơn các ca còn lại 1,71 lần. Sử dụng hồi quy đa biến các yếu tố tiền sử xuất hiện HCSNM, mức độ chọn lọc tổn thương và liều lượng Lipiodol sử dụng là các biến số có ảnh hưởng đến HCSNM với p lần lượt là 0,048; 0,013 và 0,003, hệ số hồi quy lần lượt là 0,097, 0,145 và 0,158.

**Bảng 3. Ảnh hưởng của các yếu tố trong quá trình can thiệp đối với HCSNM**

Yếu tố	HCSNM		p	OR (CI 95%)
	Có (n = 298)	Không (n = 365)		
<i>Số tổn thương</i>				
Đa ổ	186	194	0,02	1,46 (1,07 - 2,00)
Một khối	112	171		
<i>Nhánh mạch nuôi</i>				
Gan phải	159	220	0,07	0,75 (0,55 - 1,03)
Gan trái	33	58	0,07	0,66 (0,42 - 1,04)
Hai bên	86	70	< 0,01	1,71 (1,19 - 2,45)
Có ngoài gan	20	17	0,25	1,47 (0,76 - 2,87)
<i>Mức độ chọn lọc</i>				
Không chọn lọc	120	99	< 0,01	0,58 (0,46 - 0,73)
Chọn lọc	147	184		
Siêu chọn lọc	31	82		
<i>Liều Lipiodol</i>				
> 7ml	214	190	< 0,01	2,35 (1,69 - 3,25)
≤ 7ml	84	175		

#### IV. BÀN LUẬN

Điều trị UTBMTBG bằng CTNM là phương pháp điều trị ít xâm lấn an toàn và hiệu quả. Trong đó, CTNM sử dụng Lipiodol là phương pháp thường được áp dụng nhất tại Việt Nam với chi phí thấp hơn cũng như rút ngắn được thời gian thủ thuật so với sử dụng các loại hạt tải thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các yếu tố về tuổi, giới, số lần điều trị bằng CTNM cũng như chức năng gan của BN ít có mối liên quan với HCSNM, kết quả này tương đồng với kết quả của các tác giả khác.<sup>6,8</sup> Trong các yếu tố đánh giá trước can thiệp chỉ có yếu tố liên quan đến tiền sử từng xuất hiện HCSNM ở các lần điều trị trước là yếu tố nguy cơ đối với HCSNM ở lần điều trị này. Trong các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới hiện nay, chỉ có Khalaf đánh giá về vấn đề này và cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.<sup>6</sup> Vì vậy, việc hỏi tiền sử của bệnh nhân trong các lần điều trị trước nên được thực hiện nhằm đánh giá mức độ nguy cơ của bệnh nhân từ đó có phương hướng điều trị phù hợp.

Đối với các yếu tố liên quan đến quá trình can thiệp yếu tố về mức độ chọn lọc tổn thương và liều lượng Lipiodol sử dụng là hai yếu tố có ảnh hưởng chính đến HCSNM, liều lượng Lipiodol có mức độ ảnh hưởng cao hơn so với mức độ chọn lọc tổn thương. Trong khi đó, các yếu tố liên quan bao gồm số lượng tổn thương, nhánh mạch nuôi u, kích thước khối u, mức độ chọn lọc tổn thương tuy không thể hiện mối liên quan rõ ràng đến HCSNM khi đánh giá bằng hồi quy đa biến, nhưng lại là các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng chọn lọc tổn thương trong quá trình can thiệp cũng như quyết định liều lượng Lipiodol phù hợp. Việc nút mạch càng chọn lọc, giảm thiểu tổn thương cho nhu mô gan lành càng giúp giảm được nguy cơ gặp HCSNM ở các bệnh nhân; điều này cũng được chỉ ra trong kết quả nghiên cứu của một số tác

giả khác.<sup>3,5,6</sup> Chính vì vậy, việc xác định chính xác vị trí tổn thương cũng như lựa chọn các dụng cụ can thiệp thích hợp (microcatheter có kích thước đủ nhỏ và linh hoạt) nhằm tiếp cận càng sâu với các khối u là việc làm cần thiết. Các yếu tố như tổn thương đa ổ, có nhánh cấp máu từ động mạch gan cả hai bên cũng đồng thời là các yếu tố gây ra sự khó khăn trong chọn lọc tổn thương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, để đảm bảo sự thống nhất về cách đo kích thước các khối u lựa chọn đích điều trị chúng tôi chỉ lựa chọn đánh giá về sự ảnh hưởng của kích thước khối u đối với các bệnh nhân chỉ có 01 khối u duy nhất. Kết quả cho thấy các bệnh nhân có khối u lớn hơn 5cm (nằm ngoài tiêu chuẩn Milan) có nguy cơ gặp HCSNM cao hơn so với các bệnh nhân có khối u nhỏ. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất cũng như một số nghiên cứu trước đây đưa ra liều lượng sử dụng Lipiodol trong mỗi ca can thiệp không nên quá 15ml. Nhóm nghiên cứu sử dụng mồi 7ml tương đương với nửa liều khuyến cáo để phân nhóm sử dụng liều lượng Lipiodol thấp và cao; kết quả cho thấy nhóm sử dụng liều lượng Lipiodol cao có nguy cơ gặp HCSNM cao hơn. Kết quả nghiên cứu của các tác giả Arslan và He cũng cho thấy các BN có khối u kích thước lớn khi được điều trị sử dụng liều lượng lớn hóa chất và vật liệu nút mạch là yếu tố nguy cơ với HCSNM ngay cả trong các trường hợp bệnh nhân chỉ có một khối u duy nhất.<sup>8,9</sup> Vì vậy, việc lựa chọn liều lượng lipiodol ở mức phù hợp trong quá trình can thiệp cũng là việc nên làm của các bác sĩ. Trong một nghiên cứu của Nakao và cộng sự đã đưa ra liều lượng lipiodol tối ưu được tính bằng khoảng 1 - 1,5 lần đường kính lớn nhất của khối u (đo bằng cm) có thể giảm thiểu nguy cơ đối với các biến chứng do Lipiodol trong khi đó vẫn có tác dụng điều trị tối đa; đây có thể được sử dụng như một tiêu chuẩn tham chiếu

khi các bác sĩ lựa chọn liều lượng lipiodol phù hợp trong quá trình can thiệp.<sup>10</sup>

## V. KẾT LUẬN

Với các kết quả trên cho thấy các yếu tố về tiền sử xuất hiện HCSNM, mức độ chọn lọc tổn thương và liều lượng lipiodol sử dụng trong quá trình can thiệp là các yếu tố ảnh hưởng đối với HCSNM. Nút mạch càng chọn lọc tổn thương với liều lượng Lipiodol phù hợp có thể giúp giảm HCSNM cho bệnh nhân trong khi vẫn đạt được kết quả điều trị tốt đặc biệt các trường hợp bệnh nhân đã có tiền sử gặp HCSNM ở các lần can thiệp trước.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-116. doi:10.1002/hep.28453
3. Prajapati HJ, Rafi S, El-Rayes BF, et al. Safety and feasibility of same-day discharge of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with doxorubicin drug-eluting bead transcatheter chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2012;23(10):1286-1293. doi:10.1016/j.jvir.2012.07.003
4. Blackburn H, West S. Management of Postembolization Syndrome Following Hepatic Transarterial Chemoembolization for Primary or Metastatic Liver Cancer. *Cancer Nurs*. 2016;39(5):E1-E18. doi:10.1097/NCC.0000000000000302
5. Nasser F, Cavalcante RN, Galastri FL, et al. Safety and feasibility of same-day discharge of patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in a liver transplantation program. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2014;25(7):1012-1017. doi:10.1016/j.jvir.2014.02.025
6. Khalaf MH, Sundaram V, AbdelRazek Mohammed MA, et al. A Predictive Model for Postembolization Syndrome after Transarterial Hepatic Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2019;290(1):254-261. doi:10.1148/radiol.2018180257
7. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817
8. He JJ, Yin XX, Wang T, et al. Factors influencing postembolization syndrome in patients with hepatocellular carcinoma undergoing first transcatheter arterial chemoembolization. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(3):777-783. doi:10.4103/jcrt.jcrt\_132\_21
9. Arslan M, Degirmencioglu S. Risk Factors for Postembolization Syndrome After Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Curr Med Imaging Former Curr Med Imaging Rev*. 2019;15(4):380-385. doi:10.2174/1573405615666181122145330
10. Nakao N, Uchida H, Kamino K, et al. Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1994;17(2):76-80. doi:10.1007/BF00193921

## Summary

# FACTORS INFLUENCING POST-EMBOLIZATION SYNDROME IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATMENT USING LIPIODOL

Transarterial chemoembolization (TACE) is a widely used method for treatment of hepatocellular carcinoma nowadays with safety and efficacy. Postembolization syndrome (PES) is a frequently side effect of TACE, and often is the cause of protracted recovery of patients. Our prospective study was performed on 663 TACE procedures at Viet Duc Hospital from 08/2022 to 07/2023. The result showed that previous history of PES, and other related factors influencing PES treatment were the number of tumors, the feeding arteries of the tumor, the tumor size, the level of selective injury and the level of lipiodol selected.

**Keywords:** Postembolization syndrome, Transarterial chemoembolization, hepatocellular carcinoma, lipiodol.