

# 肝癌合并门静脉癌栓的外科治疗进展

李 玮<sup>1\*</sup>, 王海久<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月15日; 发布日期: 2022年11月23日

## 摘 要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一。门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)是与HCC相关的最常见的大血管侵犯形式, 发生率为10%~60%。如果仅给予支持性治疗, 合并PVTT的HCC患者的中位生存期约为2.7个月。过去, 索拉非尼是指南唯一推荐的治疗方法, 但其疗效有限。这篇叙述性综述旨在总结目前HCC合并PVTT的治疗方案及研究进展。

## 关键词

肝细胞癌, 门静脉癌栓, 外科, 治疗进展

# Progress in Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma Complicated with Portal Vein Tumor Thrombus

Wei Li<sup>1\*</sup>, Haijiu Wang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Nov. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the leading causes of cancer-related death. Portal vein tumor thrombus is the most common form of macrovascular invasion associated with hepatocellular car-

\*第一作者。

#通讯作者。

cinoma, with an incidence of 10%~60%. The median survival of HCC patients with PVTT is approximately 2.7 months if supportive care alone is given. In the past, sorafenib was the only treatment recommended by guidelines, with limited efficacy. This narrative review aims to summarize the current treatment options and research progress of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus formation.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Portal Vein Tumor Thrombus, Surgery, Progress in Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的 75%~85%, 是每年全球癌症相关死亡的第四大原因[1]。由于各种危险因素的影响, 如慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病以及黄曲霉毒素等, 肝癌的发病率在全球不断上升[2]。到 2025 年, 全球每年新增 HCC 患者人数将超过 100 万人, 因此 HCC 对于人类健康而言是一个重大挑战[3]。

HCC 具有早期向肝内血管侵犯特点, 已被证明是决定 HCC 复发和预后的不良因素之一, 门静脉癌栓(Portal vein tumor thrombus, PVTT)是其侵犯血管的主要形式。HCC 合并 PVTT 患者的发病率为 10%~60% [4]。大约 70%的 HCC 患者被诊断为晚期[5]。合并 PVTT 的 HCC 患者通常被归类为巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) C 期。BCLC 分期系统推荐索拉菲尼是其唯一有效的治疗方式, 但使用索拉菲尼的 VP4 型 PVTT 合并 HCC 患者发生肝功能失代偿的比例(37%)明显高于 VP3 型患者(18.2%,  $P = 0.028$ ) [6]。随着抗肿瘤药物的不断研发与临床试验, 乐伐替尼、瑞格非尼以及卡博替尼被推荐用于治疗晚期肝癌的一线药物。各国指南建议对 HCC 合并 PVTT 的患者进行全身系统治疗[7] [8] [9]。

近年来, 不同治疗方法对于 PVTT 合并 HCC 患者的研究取得了良好的效果。因此, 一些选定的患者可能从积极的治疗方法中获得生存益处[10]。因此, 对于 HCC 合并 PVTT 患者采用多学科方法进行个性化治疗是非常重要的。本文综述了目前 HCC 合并 PVTT 的治疗方案, 并为未来的研究提供了可能的方向。

## 2. PVTT 的诊断及分型

PVTT 于各种指南中都有其定义, 病理学作为其诊断的金标准无可厚非[7] [8] [9]。但无论东方还是西方, PVTT 的诊断标准尚无明确界定。在中国的临床实践中, 若 CT/MRI 各期可见门静脉内实性占位且门静脉期可见充盈缺损, 则认为在 HCC 患者中出现 PVTT, 则 PVTT 诊断成立[11]。尽管 CT/MRI 在 PVTT 的影像学诊断中起着重要的作用, 但其辨别良恶性血栓是困难的。18F-氟代脱氧葡萄糖(18F-FDG)正电子发射断层扫描(PET/CT)作为一种新的影像学诊断技术, 被 Wu 等人证实在 HCC 合并 PVTT 的患者中存在其应用价值; 该研究表明: 18F-FDG PET/CT 对 PVTT 诊断的敏感性为 62.3%, 特异性为 97.0%, 准确率为 85.1%, 阳性预测值为 91.7%, 阴性预测值为 83.1% [12]。

目前, 临床上常见的 PVTT 分型有两种, 分别是: The Liver Cancer Study Group of Japan、程氏分型。在 The Liver Cancer Study Group of Japan 的 Vp 分型中: Vp0: PV 内无肿瘤; Vp1: PV 二级分支远侧的肿瘤; Vp2: PV 二级分支内的肿瘤; Vp3: PV 一级分支内的肿瘤; Vp4: PV 主干内的肿瘤[13]。在程式

分型中: 微血管癌栓为 IO 型; I 型: 癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支; II 型: 癌栓侵犯至门静脉左支或右支; III 型: 癌栓侵犯至门静脉主干; IV 型: 癌栓侵犯至肠系膜上静脉[14]。

中国和日本之所以针对 PVTT 提出各自的分型系统, 是由于指南均提出建议手术治疗 HCC 合并 PVTT, 为其提供精准的、有效的以及安全的管理策略。

### 3. 治疗方式

#### 3.1. 经动脉化疗栓塞术(Transarterial Chemoembolization, TACE)

虽然门静脉是肝脏的主要供应血管, 当肝脏出现恶性肿瘤时, 由于恶性肿瘤新生血管的生成, 肝动脉就成为其主要血液供应[15]。这一生理基础奠定了导管定向局部治疗的应用。TACE 是指将导管插入肿瘤供血动脉后, 将栓塞剂注入其中, 使肿瘤组织的缺血坏死。

在 HCC 合并 PVTT 的背景下, TACE 的生存期研究数据有限。一项回顾性研究显示 TACE 组较保守组的总生存期提高(8.67 个月 vs 1.4 个月) [16]。另外一项多中心回顾性研究显示 TACE 组比保守组有着更高的生存率(1, 3, 5 年生存率分别为 35.2%比 26.9%, 15.9%比 14.3%, 11.8%比 10.2%) [17]。但这两项研究都包含共同的缺点: 缺乏与标准治疗以及系统治疗的比较。TACE 联合索拉菲尼与单独 TACE 治疗 PVTT 患者的治疗比较中, 回顾性研究及荟萃分析都显示可提高患者的生存期及安全性。[18] [19]。另外 TACE 治疗 HCC 合并 PVTT 患者最有说服力的证据来自一项荟萃分析, 这项研究纳入 25 项试验, 其中有 11 项随机对照试验。TACE + ERBT 可显著提高患者的 1 年总生存率, 对 2, 3 年的生存益处持续增加(分别为: OR, 1.38 [95% CI, 1.16~1.65]; OR, 1.63 [95% CI, 1.27~2.11]; OR, 2.22 [95% CI, 1.62~3.03] [20]。这项研究使用了三维放射技术对靶向病变的体积、放射位置以及放射剂量进行了评估及计算, 精准的将辐射传输至 PVTT 及临近肿瘤而不是整个肝脏脏器或者肝段。避免因肝脏对放射的高敏感型而造成其他不必要的损伤。

目前, 中国正在研究 TACE 联合其他治疗方法以治疗 HCC 合并 PVTT 患者的潜在新出路。例如: 最近 Hu 等人一项前瞻性研究显示经 CT 引导下向门静脉内置入 125I 后联合 TACE 治疗, 中位 OS 为 13.8 个月[21]。总而言之, 目前的研究证据及部分指南都支持 TACE 作为 HCC 合并 PVTT 患者的治疗方案, 且是安全有效的。

#### 3.2. 经动脉放射栓塞术(Transarterial Radiation Embolization, TARE)

TARE 是指向动脉内注射含有放射性的微球进行内放射治疗。这种微球具有密闭且微小的特点, 并应用辐射同位素  $^{90}\text{Y}$ , 并最终放置在病变部位。辐射同位素  $^{90}\text{Y}$  具有  $\beta$  衰变的特点, 参与细胞修复的 DNA 受其照射, 造成其细胞修复机制的损伤, 最终诱导细胞死亡。因其微球尺寸为 25~45 微米, 最大限度的减少对肝动脉内血流的改变, 因此并不会导致血管内的栓塞效应以及明显缺血反应, 这也为治疗的安全性及有效性奠定了基础[22] [23]。

目前而言, TARE 在 HCC 患者中的疗效并不确切, 而一些作者认为, TARE 的治疗效果与 TACE 相比有相似的有效性, 甚至超过其疗效, 使患者获得最大的临床获益。Kooby 等人研究发现 TARE 与 TACE 相比(中位 OS: 6 个月 vs 6 个月)在不可切除的 HCC 患者中具有相似的有效性[24]。Salem 等人基于前瞻性数据和 BCLC 分层结果的研究显示其中 BCLC A 有 263 名患者, BCLC B 有 152 名患者, BCLC C 有 541 名患者, BCLC D 患者有 44 人(中位 OS 分别为 CPA 47 个月、CPA 25 个月、CPA 15 个月、CPC 4.6 个月)。与 TACE 相比较 TARE 在疾病进展时间(TTP)方面显示出了更大的优势, 且患者经 TARE 治疗的生存期令人满意, 该机构将 TARE 用作 HCC 患者的主要 LRT [25]。一项 TARE 治疗中晚期 HCC 的临床 2 期研究显示, 患者的中位 OS 为 15 个月[26]。

美国国家癌症数据库显示,从 2010 年至 2017 年接受 TARE 治疗的合并大血管侵犯的 HCC 患者比例从 13% 上升至 37% [27]。随着 RCT 试验、回顾性研究以及前瞻性研究的不断深入、个性化剂量测定新方法的出现、术者熟练程度的不断提高,证明 TARE 提高 HCC 合并 PVTT 患者的生存率指日可待。

### 3.3. 消融术(Ablation)

消融术是指应用各种物理及化学方法直接对靶向病变进行局部毁损的治疗方。目前没有相关临床实践指南提出,消融术可以作为 HCC 合并 PVTT 患者的治疗方法。Lu 等人证实了其在 VP3-4 型 PVTT 中的疗效,1、2、3 年 OS 率分别为 55.56%、33.58%、22.38%;还可以缓解门静脉高压症相关症状[28]。电化学治疗可以通过电穿孔增加细胞膜的通透性,促进化疗药物的进入。Tarantino 等人证实,对于 VP3-4 型 PVTT 患者,电化学是安全可行的,6 名患者中有 2 名实现了 PV 再通[29]。总之,还需要进一步的研究来阐明消融术在 PVTT 患者中的潜在作用。

### 3.4. 放射疗法(Radiotherapy, RT)

RT 被认为不适合于 HCC,因为肝脏是一个对辐射敏感的器官,高剂量辐射会引起严重的肝脏毒性[12];而缺乏对靶区的精确照射通常涉及周围的正常肝组织,可能会增加放射性肝病的发生。然而,随着三维适形放射治疗(3D conformational radiation therapy, 3DCRT)、立体定向体部放射治疗(stereotactic body radiation, SBRT)、质子束治疗等新的放射治疗技术的出现,它们可以通过精准的靶向技术直接辐射至病变部位而使其余正常肝脏组织不受其照射,从而达到尝试治疗 HCC 的目的。此外,质子束因其射束特性应用于放射治疗,通过增加靶点剂量增强局部肿瘤控制,或保证正常组织不受其辐射引起副反应从而危及局部肿瘤控制。最终使患者通过其两方面优势获得临床获益[19]。这意味着 HCC 合并 PVTT 的患者可以通过上述方法治疗,且可能获得临床获益。两项临床随机试验显示,无论是使用光子束或质子束的 SBRT 治疗方法,都证明对不可切除的 HCC 患者是安全的,且肿瘤反应及控制率是令人满意的[30] [31]。个体化剂量 SBRT 治疗方法可能是潜在的治疗 HCC 合并 PVTT 患者的新模式。与传统的分割放射治疗方法(FRT)相比,SBRT 治疗 HCC 合并 PVTT 患者的临床疗效更好[32]。放射疗法在晚期 HCC 患者中(合并 PVTT)的临床疗效是否能达到指南公认的 TACE 及消融的治疗效果或相当,还需进一步深入研究。

### 3.5. 肝动脉灌注化疗(Hepatic Intra-Arterial Infusion Chemotherapy, HAIC)

HAIC 可以直接将化疗药物输送到肿瘤部位,从而提高疗效并限制全身 AEs 的发生率[10]。日本两项临床 2 期和 3 期试验研究表明索拉菲尼 + HAIC 与单用索拉菲尼相比并不能提高晚期 HCC 患者的生存效益[33] [34]。而中国一项临床三期研究显示,与单独使用索拉菲尼相比较,索拉菲尼联合奥沙利铂、5-FU 和亚叶酸钙的 HAIC 治疗伴有门静脉侵犯的 HCC 患者的总生存率提高(中位 OS: 13.37 个月 vs 7.13 个月)[35]。韩国一项前瞻性随机对照研究比较了 HAIC 与索拉菲尼治疗晚期 HCC 合并 PVTT 患者,研究结果显示 HAIC 中位 OS 显著长于索拉菲尼组(14.9 个月 vs 7.2 个月),具有更好的临床疗效[36]。中国最新一项生物分子三期试验表明,其中 65.6% 的患者存在大血管侵犯,VP4 型 PVTT 患者占 49.2%,与单独使用索拉菲尼相比较,应用奥沙利铂、5-FU 和亚叶酸钙的 HAIC 治疗提高了患者的生存时间(中位 OS: 13.9 个月 vs 8.2 个月),取得了更好的生存结果[37]。西方国家应用 HAIC 治疗晚期 HCC 并不常见,我们发现 HAIC 治疗 HCC 合并 PVTT 患者的研究数据大多来自东方国家。

### 3.6. 外科治疗(Surgical Treatments)

根据中国 HCC 指南,Ia 期、Ib 期和 IIa 期的 HCC 患者手术切除作为首选治疗。对于合并有 PVTT I、II 型的 HCC 患者来说,中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南指出首选治疗为手术切除。中国与日本建

议伴有 PVTT 的患者可行手术切除治疗,然而在西方国家 HCC 合并大血管侵犯被认为是手术切除的禁忌症。日本一项多中心、全国性研究共纳入 6474 名 HCC 合并 PVTT 患者,分为手术组与非手术组(TACE、放射治疗、索拉菲尼全身治疗、保守治疗),研究结果显示手术治疗提高了患者的生存时间(中位 OS: 2.87 年 vs 1.10 年)。倾向性评分匹配后,手术组比非手术组患者的中位总生存期延长 0.88 年,当 PVTT 侵犯主干或对侧分支时无生存益处[38]。中国一项大型、多中心研究表明,Child Pugh A 级、经过选择的 Child Pugh B 级 HCC 合并程氏 I、II 型 PVTT 患者,手术切除为最佳治疗方案。而程氏 III 型 PVTT 患者应用 TACE 联合 RT 可延长患者的生存期[39]。Liu 等人研究表明,术后辅助性 TACE 可提高 HCC 合并 PVTT 患者的生存期[40]。术前新辅助治疗与术后辅助治疗成为研究者改善 HCC 合并 PVTT 患者临床获益的新出路,且已被证明是可行的。

#### 4. 展望与小结

PVTT 的出现意味着疾病进展,常与预后不良相关。在过去的几十年中,HCC 合并 PVTT 的治疗方案取得了极大的进步与创新。虽然 BCLC 指南指出,此类患者的一线治疗方案为:索拉菲尼。近年来越来越多的证据表明,局部治疗可以提高患者的生存率,改善患者的临床获益。有证据表明,单用 TACE 或 TACE 联合索拉菲尼的治疗方案是安全有效的,可能延长患者的生存期。对于 TARE 而言,个性化剂量测定方法的出现,技术、方法的成熟与改进,使其安全性提高,患者生存获益的改善成为可能。当消融术与索拉菲尼或其他局部治疗方法联合应用时,也可改善 HCC 合并 PVTT 患者的预后。我们相信,随着局部治疗方案的发展同时与手术治疗和全身系统治疗的联合应用,将会进一步提高 HCC 合并 PVTT 患者的生存率,改善患者的临床获益。

#### 参考文献

- [1] Gordan, J.D., Kennedy, E.B., Abou-Alfa, G.K., *et al.* (2020) Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4317-4345. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02672>
- [2] Yang, J.D., Hainaut, P., Gores, G.J., *et al.* (2019) A Global View of Hepatocellular Carcinoma: Trends, Risk, Prevention and Management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 589-604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>
- [3] Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00245-6>
- [4] Yin, J., Bo, W.T., Sun, J., *et al.* (2017) New Evidence and Perspectives on the Management of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **5**, 169-176.
- [5] Yang, Z., Zou, R., Zheng, Y., *et al.* (2019) Lipiodol Deposition in Portal Vein Tumour Thrombus Predicts Treatment Outcome in HCC Patients after Transarterial Chemoembolisation. *European Radiology*, **29**, 5752-5762. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06157-0>
- [6] Kuo, Y.-H., Wu, I.P., Wang, J.-H., *et al.* (2017) The Outcome of Sorafenib Monotherapy on Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Investigational New Drugs*, **36**, 307-314. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0468-6>
- [7] Su, G.L., Altayar, O., O'Shea, R., *et al.* (2022) AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **162**, 920-934. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.276>
- [8] Bruix, J., Chan, S.L., Galle, P.R., Rimassa, L. and Sangro, B. (2021) Systemic Treatment of Hepatocellular Carcinoma: An EASL Position Paper. *Journal of Hepatology*, **75**, 960-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.004>
- [9] Kudo, M., Kawamura, Y., Hasegawa, K., *et al.* (2021) Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer*, **10**, 181-223. <https://doi.org/10.1159/000514174>
- [10] Cerrito, L., Annicchiarico, B.E., Iezzi, R., *et al.* (2019) Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Portal Vein Tumor Thrombosis: Beyond the Known Frontiers. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 4360-4382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4360>

- [11] 中国医师协会肝癌专业委员会. 中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021 年版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(4): 243-254.
- [12] Wu, B., Zhang, Y., Tan, H. and Shi, H. (2019) Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the Diagnosis of Portal Vein Tumor Thrombus in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Abdominal Radiology*, **44**, 2430-2435. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01997-2>
- [13] Kudo, M., Izumi, N., Kubo, S., et al. (2020) Report of the 20th Nationwide Follow-Up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatology Research*, **50**, 15-46. <https://doi.org/10.1111/hepr.13438>
- [14] Shi, J., Lai, E.C., Li, N., et al. (2011) A New Classification for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **18**, 74-80. <https://doi.org/10.1007/s00534-010-0314-0>
- [15] West, H.J. and Jin, J.O. (2015) Transarterial Chemoembolization. *JAMA Oncology*, **1**, 1178. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3702>
- [16] Niu, Z.J., Ma, Y.L., Kang, P., et al. (2012) Transarterial Chemoembolization Compared with Conservative Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: Using a New Classification. *Medical Oncology*, **29**, 2992-2997. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0145-0>
- [17] Xiang, X., Lau, W.Y., Wu, Z.Y., et al. (2019) Transarterial Chemoembolization versus Best Supportive Care for Patients with Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Multicenter Study. *European Journal of Surgical Oncology*, **45**, 1460-1467. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.042>
- [18] Ni, J.Y., Sun, H.L., Luo, J.H., et al. (2019) Transarterial Chemoembolization and Sorafenib Combined with Microwave Ablation for Advanced Primary Hepatocellular Carcinoma: A Preliminary Investigation of Safety and Efficacy. *Cancer Management and Research*, **11**, 9939-9950. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S224532>
- [19] Langendijk, J.A., Boersma, L.J., Rasch, C.R.N., et al. (2018) Clinical Trial Strategies to Compare Protons with Photons. *Seminars in Radiation Oncology*, **28**, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.11.008>
- [20] Huo, Y.R. and Eslick, G.D. (2015) Transcatheter Arterial Chemoembolization plus Radiotherapy Compared with Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*, **1**, 756-765. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2189>
- [21] Hu, H.T., Luo, J.P., Cao, G.S., et al. (2021) Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus Treated With Transarterial Chemoembolization and Sorafenib vs.  $^{125}\text{I}$  Iodine Implantation. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 806907. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.806907>
- [22] Sangro, B. and Salem, R. (2014) Transarterial Chemoembolization and Radioembolization. *Seminars in Liver Disease*, **34**, 435-443. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1394142>
- [23] Mikell, J.K., Dewaraja, Y.K. and Owen, D. (2020) Transarterial Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Metastases: Clinical Aspects and Dosimetry Models. *Seminars in Radiation Oncology*, **30**, 68-76. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.08.005>
- [24] Kooby, D.A., Egnatashvili, V., Srinivasan, S., et al. (2010) Comparison of Yttrium-90 Radioembolization and Transcatheter Arterial Chemoembolization for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **21**, 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.10.013>
- [25] Salem, R., Gabr, A., Riaz, A., et al. (2018) Institutional Decision to Adopt Y90 as Primary Treatment for Hepatocellular Carcinoma Informed by a 1,000-Patient 15-Year Experience. *Hepatology*, **68**, 1429-1440. <https://doi.org/10.1002/hep.29691>
- [26] Mazzaferro, V., Sposito, C., Bhoori, S., et al. (2013) Yttrium-90 Radioembolization for Intermediate-Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase 2 Study. *Hepatology*, **57**, 1826-1837. <https://doi.org/10.1002/hep.26014>
- [27] Ahn, J.C., Lauzon, M., Luu, M., et al. (2021) Transarterial Radioembolization versus Systemic Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion: Analysis of the US National Cancer Database. *Journal of Nuclear Medicine*, **62**, 1692-1701. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.261954>
- [28] Lu, Z.H., Shen, F., Yan, Z.L., et al. (2009) Treatment of Portal Vein Tumor Thrombus of Hepatocellular Carcinoma with Percutaneous Laser Ablation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **135**, 783-789. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0513-0>
- [29] Tarantino, L., Busto, G., Nasto, A., et al. (2017) Percutaneous Electrochemotherapy in the Treatment of Portal Vein Tumor Thrombosis at Hepatic Hilum in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: A Feasibility Study. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 906-918. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.906>
- [30] Hong, T.S., Wo, J.Y., Yeap, B.Y., et al. (2016) Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 460-468. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2710>
- [31] Tse, R.V., Hawkins, M., Lockwood, G., et al. (2008) Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy

- for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 657-664. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3529>
- [32] Zhang, S., He, L., Bo, C., *et al.* (2021) Comparison of Stereotactic Body Radiation Therapy versus Fractionated Radiation Therapy for Primary Liver Cancer with Portal Vein Tumor Thrombus. *Radiation Oncology*, **16**, Article No. 149. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01874-7>
- [33] Kondo, M., Morimoto, M., Kobayashi, S., *et al.* (2019) Randomized, Phase II Trial of Sequential Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib versus Sorafenib Alone as Initial Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: SCOOP-2 Trial. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 954. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6198-8>
- [34] Kudo, M., Ueshima, K., Yokosuka, O., *et al.* (2018) Sorafenib plus Low-Dose Cisplatin and Fluorouracil Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Sorafenib Alone in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (SILIUS): A Randomised, Open Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 424-432. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30078-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30078-5)
- [35] He, M., Li, Q., Zou, R., *et al.* (2019) Sorafenib plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, 953-960. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0250>
- [36] Choi, J.H., Chung, W.J., Bae, S.H., *et al.* (2018) Randomized, Prospective, Comparative Study on the Effects and Safety of Sorafenib vs. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **82**, 469-478. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3638-0>
- [37] Lyu, N., Wang, X., *et al.* (2022) Arterial Chemotherapy of Oxaliplatin plus Fluorouracil versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Biomolecular Exploratory, Randomized, Phase III Trial (FOHAIC-1). *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 468-480. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01963>
- [38] Kokudo, T., Hasegawa, K., Matsuyama, Y., *et al.* (2016) Survival Benefit of Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma Associated with Portal Vein Invasion. *Journal of Hepatology*, **65**, 938-943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.044>
- [39] Wang, K., Guo, W.X., Chen, M.S., *et al.* (2016) Multimodality Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Large-Scale, Multicenter, Propensity Matching Score Analysis. *Medicine*, **95**, e3015. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003015>
- [40] Liu, S., Guo, L., Li, H., *et al.* (2018) Postoperative Adjuvant Trans-Arterial Chemoembolization for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Tumor Thrombus. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 2098-2104. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6438-1>