

肝细胞癌合并门静脉癌栓的治疗进展

马佳敏*, 樊海宁#

青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月28日

摘要

肝细胞癌为临床常见的恶性肿瘤, 其高度恶性及易于侵犯和转移的生物学特性, 致使患者生存率极低, 其中最常见也是临床最棘手的一种情况是肝细胞癌合并门静脉癌栓, 通常这类患者病情进展迅速, 其治愈率极低, 因此这类患者死亡率极高, 而生存率极低。现阶段随着医疗水平和科学技术进步, 肝细胞癌的相关治疗取得了显著进展, 对于肝细胞癌的治疗也是采用多学科综合治疗模式, 对于各期肝癌患者制定个体化治疗方案, 采用联合治疗疗法, 最大化改善患者的生活治疗 and 生存率。本文将从现有的治疗方法论述其在肝细胞癌治疗过程中的应用。

关键词

肝细胞癌, 门静脉癌栓, 多学科治疗

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

Jiamin Ma*, Haining Fan#

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 23rd, 2021; accepted: Dec. 13th, 2021; published: Dec. 28th, 2021

Abstract

Hepatocellular carcinoma is a common clinical malignant tumor. Its highly malignant and prone to invasion and metastasis biological characteristics result in extremely low patient survival rates.

*第一作者。

#通讯作者。

One of the most common and clinically difficult conditions is hepatocellular carcinoma complicated with portal vein cancer. Suppository usually progresses rapidly in such patients, and its cure rate is extremely low. Therefore, the mortality rate of such patients is extremely high, and the survival rate is extremely low. At this stage, with the advancement of medical level and science and technology, significant progress has been made in the treatment of hepatocellular carcinoma. The treatment of hepatocellular carcinoma also adopts a multidisciplinary comprehensive treatment model. Individualized treatment plans are developed for patients with liver cancer at various stages, and combined therapy is adopted to maximize the improvement of patients' life treatment and survival rate. This article will discuss its application in the treatment of hepatocellular carcinoma from the existing treatment methods.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Portal Vein Tumor Thrombus, Multimodality Treatment

Copyright © 2021 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. 前言

肝细胞癌是临床常见恶性肿瘤, 由于其高度恶性, 易于转移和侵犯的特点, 及缺乏特异性临床表现, 就诊时患者多为中晚期, 因此多数患者早已错过最佳手术时机, 故远期治疗疗效很不乐观[1] [2]。但近几年, 医疗水平的大幅提升和相关检测设备的改进, 使肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)患者的预后较前有改善, 其中包括外科技术/放射治疗/介入治疗/局部治疗/全身药物的进展[3]。然而, 肝细胞癌中较为棘手的问题是患者出现门静脉血栓时, 对于患者的治疗和生存预后都有非常大的威胁。如何恰当地实施治疗对于成功治疗 HCC 和门静脉癌栓患者(Hepatocellular carcinoma with portal vein thrombus, PVTT)是至关重要的, 国内外学者进行多项科学研究制定出相关的诊疗方案[4] [5], 但其治愈率和患者生存率未能得到明显改善。其中的原因是由癌栓引起的门静脉阻塞致使门静脉压力增高, 从而导致肝功能严重恶化和损害、顽固性腹水、急性食管静脉曲张出血和相关死亡[6] [7]。此外, 肿瘤细胞通常也可通过门静脉系统扩散, 导致肝内隐形转移。因此, 肝细胞癌合并 PVTT 患者临床诊疗效果直接影响患者以后生存状况。现对于肝细胞癌合并 PVTT 的治疗方案专家共识推荐以肝切除术为基础的治疗模式并且大量临床研究表明[8] [9] [10], 通过手术切除为主导的多学科综合治疗(multimodality treatment, MDT), 不少患者可延长其生存期, 其治疗效果及生存质量有了很大改善。本文概述肝癌合并 PVTT 的多学科综合治疗方法, 旨在为肝细胞癌合并 PVTT 患者的临床治疗中提供诊疗依据。

2. PVTT 的诊断

PVTT 的诊断, 必须依赖于肝细胞癌明确诊断基础前提下, 出现 PVTT 的相关影像学表现时(动脉期可见有部分强化, 门静脉期有充盈缺损的影像学改变) [11] [12]才能诊断为肝癌合并 PVTT。于此同时在临床治疗过程中, 该疾病需与门静脉血栓相鉴别, 其关键点在于有无动脉灌注[13]。

3. 治疗方法

3.1. 手术治疗

肝细胞癌手术切除治疗由于其治疗效果确切, 治疗疗效持久成为现阶段肝癌的首选方法。尤其适用

于 PVTTI 型和 II 型患者, 并有治愈的可能[14]。肝切除术治疗原则为在保留正常肝脏组织前提下尽可能切净病灶部位, 最大限度保护肝脏正常组织, 并且减少术后并发症发生及围手术期患者死亡率发生[15]。肝细胞癌研究团队最新研究结果显示, 行外科手术切除的肝癌患者术后生存期均较其他治疗方法有明显差异, 成为肝癌治疗最有效的治疗选择, 与其他手术方式相比, 对于癌细胞的控制及患者总体生存情况均有明显优势。在行肝切除术时, 准确掌握手术的适应症和禁忌症及肝癌患者相关术前准备, 能有效避免肝切除术后并发症的发生, 从而降低疾病进展或复发。对于部分 III 型 PVTT 患者原发病灶可行手术切除的进行评估后也可行肝切除术治疗[15]。

尽管在医疗技术进步的今天, 手术切除并非能完全清除隐匿性转移的病灶, 致术后复发率也是常见, 且患者远期生存预后还需要考虑 PVTT 分型、AFP 水平、Child-Pugh 肝功能分级、患者全身情况及术者因素等[16], 因此就如何避免扩散因素的发生及提高患者远期生存是目前肝癌合并 PVTT 治疗的核心问题。但目前我国专家共识[17]所提倡的多学科治疗模式为肝癌患者提供多样化的治疗方式, 通过相关回顾性研究肝癌患者治疗效果明显改善, 也为其远期生存获取了最大利益[18]。

3.2. 外放射治疗

肝细胞癌外放射治疗主要包括三维适形放疗、调强放疗和立体定向放疗, 相关研究也证实肝癌合并 PVTT 患者放疗反应率较好[19] [20]。外放射治疗主要适用于 Child-Pugh 分级 A、B 级, 肝癌病灶无法切除的 PVTT 患者。有相关研究报道了[21]肝细胞癌合并 PVTT 患者行三维适形放射治疗时, 其中 II、III 型 PVTT 患者治愈率及其远期生存都有明显的改善, 1 年, 3 年及 5 年生存率均较手术治疗患者高, 这提示三维适形放疗在 II/III 型 PVTT 患者中的疗效不亚于手术治疗。调强放疗的独特优势在于当肿瘤组织出现不均一或者其解剖结构较复杂时, 便可选用该种个性化治疗。相关研究利用这种放疗技术对肝癌合并 PVTT 不能行手术治疗及不适宜 TACE 治疗患者行此治疗时, 放疗病人的客观反应率可达 50% [22]。立体定向放疗其特点能够精准对应病灶而对周围正常肝脏组织损伤较小, 有研究结果显示运用 SBRT 治疗肝细胞癌患者, 肿瘤完全应答率结果令人欣慰。外放射治疗作为一种无创伤的治疗方案, 使患者更易接受, 且治疗效果显著。目前多采用联合疗法, 控制肿瘤生长, 提高病人生活质量[23]。

3.3. 介入治疗

肝动脉栓塞化疗(TACE)是肝癌患者不能行手术治疗的一种治疗手段。由于肝脏特殊血供原因, 行 TACE 治疗的前提必须是, 患者肝功能尚可, 且门静脉栓塞区域有侧枝循环即可。若门静脉已有明显栓塞现象暂不考虑行该治疗, 因为可能会造成肝段缺血性坏死, 出现严重的并发症肝衰竭。程树群及其研究团队对肝癌合并 PVTT 患者及其治疗疗效进行了研究[24]。其结果显示: 对于 I、II 型患者手术疗效最好, III 型最适用于 TACE 联合其他治疗。Ye 等[25]报道了一项包括 418 例肝细胞癌合并 PVTT III 型患者的其治疗疗效均较其他治疗方法有明显的优势。因此对于 PVTT III 型患者, 肝功能尚可前提下优先考虑肝动脉栓塞治疗。由于 TACE 不能完全使病灶本身坏死, 现多与其他治疗模式一起联合应用, 成为中晚期肝癌治疗的患者的标准治疗模式。

3.4. 射频消融治疗

射频消融治疗采用物理或化学方法杀死肿瘤细胞, 该治疗方法的优点在于直接作用于肿瘤病灶部位, 能够快速高效发挥作用, 并对周围组织损伤较小[26]。射频消融技术在近年来的医学技术的进步发展中, 成为又一肝癌治疗手段, 其独特治疗效果在小肝癌中尤为明显, 因此成为小肝癌根治性治疗的手段之一。现阶段也有研究结果显示: 射频消融治疗联合其他治疗一同应用于肝细胞癌的治疗方面, 其治疗效果也较单一治疗好。

3.5. 分子靶向药物治疗

分子靶向药物作为一种新型治疗原发性肝癌的药物, 在治疗肝细胞癌合并 PVTT 的综合治疗中出现。索拉非尼是作为一线药物, 其在临床上的治疗效果也是十分显著。因为肝癌患者在行相关治疗时, 例如行 TACE 治疗时, 为了控制肿瘤进展需多次行相关治疗, 造成肝细胞缺氧, 使其肝功能恶化, 激活 VEGF, 进而导致病情进一步发展[27]。此时应用靶向治疗索拉非尼时, 能有效抑制相关信号通路, 降低 VEGFR 和 PDGF 等多种受体的酪氨酸激酶活性, 从而抑制肿瘤细胞增殖和新生血管的形成。因此在 Zhang 等[28] 将 320 例肝癌合并 PVTT 患者分为两组, 单纯手术组 205 例, 联合组 115 例, 先进行 TACE 治疗, 后进行手术治疗, 结果表明, 联合治疗组患者的中位生存期为 28.3 个月, 优于单纯手术组(11.2 个月), $P < 0.05$ 。在临床治疗使用过程中要注意不良反应的发生, 并积极做好不良反应的预防处理措施。此后, 阿帕替尼也已通过相关临床试验, 能够安全应用于肝癌患者的治疗中。其联合 TACE 治疗对于病情的控制率和患者客观反映率均优于单一治疗模式。因药物均有不良反应, 但经过相关研究表明, 其不良反应与一般口服药物相一致包括: 疲劳, 皮肤反应或胃肠道反应。患者多可耐受, 经过治疗患者多可接受[29]。

4. 联合治疗

现如今随着医疗技术的改进, HCC 合并 PVTT 患者的治疗由传统的单一治疗向综合治疗模式转变, 并成为未来癌症治疗的一种标准治疗模式。其中相关研究也已证实多学科综合治疗疗效确实大于单一治疗效果。例如 HCC 相关研究内容为放疗联合 TACE 治疗 HCC 伴 PVTT 的临床效果[30], 结果表明, 联合治疗组有效率高于单一 TACE 治疗组; 而两组 1 年生存率也有明显差异, 说明联合治疗较单一治疗对于肝细胞癌合并 PVTT 患者可显著提高其生存率。王启明等利用回顾性研究比较了 TACE 和 TACE 联合放疗两种治疗方案的疗效, 结果发现, TACE 联合放疗具有更好的临床疗效。Wei 等[31] 一项相关对照研究中, 术前放疗联合外科手术治疗组其 6、12、18、24 个月的总生存率明显高于单纯外科手术组。

对于 HCC 合并 PVTT 的患者, 经严格评估后可考虑手术治疗, 但手术治疗后, 患者多往有术后肿瘤复发的可能。复发的主要原因是术中仅是清除肉眼可见的病灶部位及其周边区域, 并不能辨别一些隐匿性的病灶[32]。此时, 应用联合治疗可发挥其主要优势, 例如 TACE 可以提高远期疗效和改善患者生存预后[32]。此外, 还可结合三维适形放疗等药物进行综合治疗。但临床所遇患者并非有明确手术指征, 可对患者先进行 TACE 治疗、支架植入或放疗, 使肿瘤缩小或肝功能有所改善后达到手术治疗的指征后再进行手术。总之, 相关循证医学证据证明, 肝细胞癌合并 PVTT 患者行手术治疗是首选治疗方法, 其治疗效果也是最有效, 最明显的; 若患者无法行手术治疗或暂时无手术指征时, 予以 TACE 为主导的综合治疗方法。

TACE 独特治疗优势, 可以通过注射药物直接杀灭肿瘤细胞, 也可以通过抑制肿瘤的滋养血管从而抑制肿瘤生长。除了传统优势外, 其治疗过程中释放的化疗药物可以持续有效的对肿瘤细胞造成杀伤作用, 从而抑制肿瘤细胞的生长, 以此提高治疗效果。超选择性介入治疗进一步缩小了栓塞和化疗的范围, 使治疗更加精准, 减少药物用量, 从而有效降低并发症的发生, 提高疗效。在 TACE 治疗过程中, 还可以在癌栓狭窄处放置支架, 改善肝功能, 延长患者生存期, 或以此方法降期行其他治疗。TACE 联合靶向治疗可进一步提高治疗效果。当 TACE 和 RFA 联合使用时, RFA 可以完全消融局部直径 < 3 cm 的肝内肿瘤, 也可用于消融肝内段的癌栓。更重要的是, RFA 治疗的创伤性较小, 且仅限于局部消融部位, 如果患者病情允许, 可以间歇性重复治疗, 有效控制肿瘤的发展, 尤其是多发病灶。此外, TACE 联合局部三维适形放疗联合 PVTT 治疗肝癌的效果也很显著。TACE 和 PVC 的协同作用也很显著。理论上肝癌一般主要由肝动脉(90%)和门静脉(10%)供血, 在 TACE 治疗中肿瘤供血动脉栓塞后, 门静脉供血状态

增加, 此时进行 PVC 治疗可取得较好效果[33]。

5. 小结

在肝癌的相关治疗中, 临床医生需兼顾患者的生存质量及生存率, 应制定一个全面的治疗计划, 以最大限度地提高病人的生存率同时也提高病人的生存质量。尤其对于晚期患者不能一味追求治疗效果而忽略患者生活质量。其次在治疗阶段要注意综合治疗带来的不良反应, 及时解决并处理, 以提高患者生存治疗[34]; 除了多学科的治疗模式外, 还需要为患者提供个性化的治疗方案, 以达到更高的生存率。对肝癌个体生物学特征的研究, 以及在肿瘤异质性的前提下对肝癌患者进行个体化治疗的多学科治疗模式, 已成为现阶段肝癌治疗的发展方向。临床医生切实为患者的长远利益出发, 提高患者的生存率降低肿瘤的复发率, 使患者获取最大利益[33]。多学科的治疗模式, 对于肝癌合并 PVTT 患者有了更多样化的治疗方式的选择, 也让患者愿意配合临床医生积极进行相关治疗。在肝癌的治疗过程中, 中医中药也发挥强大作用, 帮助改善患者一些不良反应症状有独特优势, 改善患者生存质量, 在未来多学科综合治疗模式中有不可或缺的作用。

参考文献

- [1] Bi, F., Qin, S., Gu, S., *et al.* (2020) Donafenib versus Sorafenib as First-Line Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Open-Label, Randomized, Multicenter Phase II/III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4506. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4506
- [2] He, M.K., Li, Q.J., Zou, R.H., *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>
- [3] El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *The Lancet*, **389**, 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(2): 55-85.
- [5] Zhu, A.X., Finn, R.S., Edeline, J., *et al.* (2018) Pembrolizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib (KEYNOTE-224): A Non-Randomised, Open-Label Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 940-952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6)
- [6] Fan, W.Z., Yuan, G.S., Fan, H.S., *et al.* (2019) Apatinib Combined with Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Tumor Thrombus: A Multicenter Retrospective Study. *Clinical Therapeutics*, **41**, 1463-1476. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.036>
- [7] (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- [8] Cheng, S.Q., Chen, M.S., Cai, J.J., *et al.* (2020) Chinese Expert Consensus on Multidisciplinary Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus (2018 Edition). *Liver Cancer*, **9**, 28-40. <https://doi.org/10.1159/000503685>
- [9] 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>
- [10] Choi, J.W., Kim, H.C., Lee, J.H., *et al.* (2017) Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Segmental Portal vein Tumour Thrombus. *European Radiology*, **27**, 1448-1458. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4511-3>
- [11] Silva, J.P., Berger, N.G., Tsai, S., *et al.* (2017) Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *HPB (Oxford)*, **19**, 659-666. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.016>
- [12] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34.
- [13] 程树群, 陈敏山, 蔡建强, 等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2016年版) [J]. 肝癌电子杂志,

- 2018, 5(2): 1-7.
- [14] Lv, W.F., Liu, K.C., Lu, D., *et al.* (2018) Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Combined with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Cancer Management and Research*, **10**, 4719-4726. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S166527>
- [15] Hoi, J.W., Kim, H.C., Lee, J.H., *et al.* (2017) Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Segmental Portal vein Tumor Thrombus. *European Radiology*, **27**, 1448-1458. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4511-3>
- [16] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886-895.
- [17] 杨敏, 王延凤, 徐海燕, 等. 中晚期原发性肝癌住院患者死亡危险因素分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(6): 438-441.
- [18] 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>
- [19] 张修平, 王康, 钟承千, 等. 浅谈肝细胞癌合并门静脉癌栓的手术治疗[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(1): 14-17.
- [20] 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>
- [21] Lee, J.M., Jang, B.K., Lee, Y.J., *et al.* (2016) Survival Outcomes of Hepatic Resection Compared with Transarterial Chemoembolization or Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **22**, 160-167. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.22.1.160>
- [22] Inoue, Y., Hasegawa, K., Ishizawa, T., *et al.* (2009) Is There Any Difference in Survival According to the Portal Tumor Thrombectomy Method in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Surgery*, **145**, 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.09.005>
- [23] Qin, S. (2012) Primary Liver Cancer Diagnosis and Treatment Expert Panel of the Chinese Ministry of Health. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (2011 Edition). *Chinese Clinical Oncology*, **1**, 10.
- [24] Hennemig, T. and Venkatesh, S.K. (2016) Advances in Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Hepato-Cellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 205-220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.205>
- [25] Grandhi, M.S., Kim, A.K., Ronnekleiv-Kelly, S.M., *et al.* (2016) Hepatocellular Carcinoma: From Diagnosis to Treatment. *Surgical Oncology*, **25**, 74-85. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.03.002>
- [26] Ye, J.Z., Zhang, Y.Q., Ye, H.H., *et al.* (2014) Appropriate Treatment Strategies Improve Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Tumor Thrombus. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 17141-17147. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17141>
- [27] Cheng, S., Chen, M., Cai, J., *et al.* (2017) Chinese Expert Consensus on Multidisciplinary Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portalvein Tumor Thrombus: 2016 Edition. *Oncotarget*, **8**, 8867-8876. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12817>
- [28] Itoh, S., Shirabe, K., Taketomi, A., *et al.* (2012) Zero Mortality in More than 300 Hepatic Resections: Validity of Preoperative Volumetric Analysis. *Surgery Today*, **42**, 435-440. <https://doi.org/10.1007/s00595-011-0108-2>
- [29] Zhang, Z.M., Lai, E.C., Zhang, C., *et al.* (2015) The Strategies for Treating Primary Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *International Journal of Surgery*, **20**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.05.009>
- [30] Zang, X.P., Wang, K., Li, N., *et al.* (2017) Survival Benefit of Hepatic Resection versus Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 902. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3895-z>
- [31] 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>
- [32] Wei, X.B., Jiang, Y.B., Zhang, X.P., *et al.* (2019) Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2141-2151. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.02.184>
- [33] European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236.
- [34] Tai, W.M.D., Loke, K.S.H., Gogna, A., *et al.* (2020) A Phase II Open-Label, Single-Center, Nonrandomized Trial of Y90-Radioembolization in Combination with Nivolumab in Asian Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: CA 209-678. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4590. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4590