

合并门静脉癌栓的原发性肝癌非手术治疗的研究进展

寇文豪¹, 樊海宁^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月25日

摘要

门静脉癌栓是肝细胞癌中常见的、具有挑战性的并发症,也是决定肝细胞癌预后的重要因素。在许多患有晚期肝细胞癌的门静脉癌栓病例中,选择治疗方案是非常困难的。与没有门静脉癌栓的肝细胞癌患者相比,有门静脉癌栓的肝细胞癌患者表现出更差的肝功能、更低的治疗耐受性和预后,并且具有更高的相关合并症风险。东西方在肝细胞癌合并门静脉癌栓形成的治疗方面存在巨大差异,且目前还没有全球共识和标准指南。近年来,患有门静脉癌栓的肝细胞癌患者有了更多的治疗选择。如手术、经动脉化疗、放射治疗、放射性栓塞、索拉非尼和联合治疗都有在使用。本文就肝癌合并门静脉癌栓的几种常见非手术治疗方式及其不同联合方案进行简要阐述,以期为临床合并门静脉癌栓的肝细胞癌患者的诊疗提供帮助。

关键词

肝细胞癌, 门静脉癌栓, 非手术治疗

Progress in Non-Surgical Treatment of Primary Hepatocellular Carcinoma with Combined Portal Vein Carcinoma Thrombosis

Wenhao Kou¹, Haining Fan^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 25th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 寇文豪, 樊海宁. 合并门静脉癌栓的原发性肝癌非手术治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11779-11784. DOI: 10.12677/acm.2023.1371651

Abstract

Portal vein carcinoma embolism is a common and challenging complication in hepatocellular carcinoma and an important determinant of prognosis in hepatocellular carcinoma. In many cases of portal vein carcinoma embolism with advanced hepatocellular carcinoma, the choice of treatment options is very difficult. Patients with hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis exhibit poorer liver function, lower treatment tolerance and prognosis, and have a higher risk of associated comorbidities than patients with hepatocellular carcinoma without portal vein thrombosis. There are significant differences between the East and West in the treatment of hepatocellular carcinoma combined with portal vein thrombosis, and there is no global consensus or standard guidelines. In recent years, more treatment options have become available for patients with hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. For example, surgery, transarterial chemotherapy, radiation therapy, radioembolization, sorafenib, and combination therapy are in use. This article briefly describes several common non-surgical treatment modalities for hepatocellular carcinoma combined with portal vein carcinoma thrombosis and their different combination regimens, with the aim of providing assistance in the clinical management of patients with hepatocellular carcinoma combined with portal vein carcinoma thrombosis.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Portal Vein Carcinoma Embolism, Non-Surgical Treatment

Copyright © 2023 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)是全球第六大最常见的癌症,也是全球第四大癌症致死原因。每年有超过 840 万肝癌新发病例和 780 万肝癌死亡病例[1]。门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)是肝细胞癌患者常见的并发症,常提示病情晚期、治疗困难、预后差等。HCC 合并 PVTT 的发生率为 44%~62.2%,在未加任何干预的情况下,中位生存期仅为 2.7 个月[2]东西方对于 HCC 合并 PVTT 患者的治疗策略存在很大差异。根据巴塞罗那肝癌分期系统(BCLC 分期),伴有 PVTT 的 HCC 指的是 BCLC C 期,患者唯一抗癌治疗选择是口服索拉非尼,其结果中位生存期为 6.5~10.7 个月[3]。相反,我国和日本等地区的临床实践指南建议对部分 HCC 患者进行积极的抗癌治疗,如我国专家共识[4]建议对于肝癌合并 PVTT I、II 型患者进行手术切除治疗,并在术后行 TACE 等辅助治疗。但不幸的是只有少数患者可以获得治愈性手术,大部分患者只能选择非手术治疗,例如经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、经门静脉灌注化疗、索拉非尼治疗以及放射治疗(radiotherapy, RT)等。我国是一个肝癌大国,国内对 HCC 合并 PVTT 的治疗做了更多的研究和探索。现就我国 HCC 合并 PVTT 的非手术治疗现状及治疗方式的研究进展进行综述。

2. PVTT 的诊断与分型

病理检查是诊断 PVTT 的金标准,但临床上,在动态造影剂增强 CT 或 MRI 中,通过在动脉期使用造影剂观察到门静脉系统内显示出一个低衰减的腔内肿块,通常被认为是 HCC 合并 PVTT。门静脉由肠

系膜上静脉与脾静脉汇合而成, 在肝内又分为左右支。各支进一步的细分供应肝窦。因此, 门静脉癌栓可能累及门静脉远端分支, 或仅累及一段或叶, 也可能累及门静脉主干, 进而累及整个肝脏[5]。门静脉癌栓常用的分型标准主要包括日本的 VP 分型[6]和我国的程氏分型[7]。日本的 VP 分型是基于临床特征、影像学 and 病理学表现以及手术结果, 将 PVTT 分为五个等级: Vp0, 门静脉内无癌栓; Vp1, 在门静脉二级分支远端存在癌栓, 但不在门静脉二级分支内; Vp2, 门静脉二级分支存在癌栓; Vp3, 门静脉一级分支存在癌栓; Vp4, 门静脉主干或门静脉分支对侧主要受累叶(或两者均有)存在癌栓。该分类系统被日本每年的肝癌普查数据引用。例如日本第 19 次肝癌年度普查报告[6]显示: 纳入的 20,850 名原发性肝癌患者 Vp0、Vp1、Vp3、Vp4 的比例分别为 87.1%、3.1%、2.6%、3.9%、3.4%。2007 年, 程树群等[7]根据影像结果提出了更适合我国肝癌患者并被国内许多肝脏中心所接受的程氏分型, 将 PVTT 定义了四种类型: I 型, 涉及节段及以上分支; II 型, 累及左右门静脉; III 型, 累及门静脉主干; IV 型, 累及肠系膜上静脉。一项回顾性研究分析了 441 名合并 PVTT 的 HCC 患者资料显示: 不同程氏分型的 PVTT 发生率为 I 型, 32.7%; II 型, 42.9%; III 型, 19.5%; IV 型 5.0%。

3. 非手术治疗单一疗法

3.1. TACE 治疗

经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE) [8]是合并门静脉癌栓的原发性肝癌非手术治疗最常见的姑息性局部治疗方案。通过动脉注射化疗药物和栓塞剂, 不仅减少了流向肿瘤的血流量, 还诱导肿瘤缺血性坏死。Jun Luo 等[9]对不可切除的 HCC 伴 PVTT 的患者进行了一项前瞻性双臂非随机研究, 结果显示: TACE 组和保守组的平均生存期分别为 7.1 和 4.1 个月。TACE 组和保守组的 3、6、12 和 24 个月总生存率分别为 85.6%、56.4%、30.9%和 9.2%, 以及 63.6%、28%、3.8%和 0%。TACE 组的总生存期明显优于保守组($P < 0.001$)。一项通过倾向评分匹配进行的回顾性研究分析了 1040 例接受 TACE 或 BSC 治疗的 HCC 伴 PVTT 患者的临床资料[10], 并结合 PVTT 分型进行亚组分析。结果提示: TACE 比 BSC 治疗更有效的治疗程氏 PVTT I-III 型的 HCC 患者。接受 TACE 或 BSC 治疗的 IV 型 PVTT 患者的 OS 没有显著差异。OS 发生率随 PVTT 分型的增加而恶化。故而 TACE 作为合并 PVTT 的 HCC 的非手术治疗方案是显著有效的[11] [12]。

3.2. HAIC 治疗

肝动脉灌注化疗(HAIC)是晚期 HCC 非手术治疗的另一种方式[13]。Choi 等[14]在一项前瞻性对照研究中对肝癌合并 PVTT 患者中分别行 HAIC 和索拉菲尼治疗进行比较, 共纳入 58 例患者, HAIC 组 29 例, 索拉菲尼治疗组 29 例, 结果发现, HAIC 组的中位总生存期分别为 14.9 个月和 7.2 个月, HAIC 组明显优于索拉菲尼组。Zhang 等[15]也比较了 HAIC 和索拉菲尼治疗的疗效, HAIC 的效果明显优于索拉菲尼, 也说明 HAIC 对合并 PVTT 的 HCC 治疗有效。

3.3. 放射治疗

由于肝脏是一个对辐射非常敏感的器官, 给肝脏大剂量的辐射可能会诱发肝病。HCC 患者有慢性肝病的背景, 背景肝硬化的存在将导致肝组织对辐射的可耐受性降低。所以, 过去对于合并 PVTT 的 HCC 患者不建议常规行放射治疗, 因为缺乏准确的放射治疗会导致肝损伤甚至肝衰竭。近年来, 随着放疗技术的进步, 三维适形放射治疗(3D-CRT)逐渐为临床所常用[16]。Rim 等[17]回顾性研究探讨了三维适形放射治疗门静脉癌栓形成的 HCC 患者的疗效, 共纳入了 45 例肝癌合并 PVTT 患者, 结果显示: 高剂量三维适形放疗有效率为 62.3%, 是一种安全有效的治疗方法, 可延长肝细胞癌门静脉癌栓形成患者的生存

期。Xi 等[18]研究同样表明放射治疗是 PVTT 患者的一种非常安全有效的治疗选择。因而可以认为: 放疗可以提高合并 PVTT 的 HCC 患者的总生存率, 并且对于 PVTT 患者是安全可行的[19] [20]。

3.4. 索拉非尼治疗

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂, 一项多中心三期双盲试验[21]将 602 名既往未接受过全身治疗的晚期肝细胞癌患者随机分为索拉非尼或安慰剂组。结果显示: 索拉非尼组的中位总生存期为 10.7 个月, 安慰剂组为 7.9 个月。索拉非尼组和安慰剂组的放射学进展期分别为 5.5 个月和 2.8 个月($P < 0.001$)。对确定大血管侵犯的 231 名患者 SHARP 试验的亚分析[22]表明, 索拉非尼组($n = 108$)比接受安慰剂治疗的对照组($n = 123$)获得了更长的中位 OS (8.1 个月 vs 4.9 个月)。并且索拉非尼是巴塞罗那肝癌分期系统 (BCLC 分期), 对于伴有 PVTT 的 HCC 患者唯一抗癌治疗选择[23]。

3.5. 钇-90 放射性栓塞

放射栓塞是一种经动脉的近距离放射治疗形式, 其中将载有钇-90 的微球注射到动脉内, 并在内部产生杀死肿瘤的辐射[24]。Lee 等[25]对 30 例晚期不能手术的 HCC 患者进行回顾性分析, 中位随访 18.3 个月, 有效率为 30.0%, 疾病控制率为 50.0%。中位总无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)分别为 3.3 个月和 13.2 个月。Hilgard 等[24]其它学者同样研究表明: 用钇-90 进行放射性栓塞治疗合并 PVTT 的 HCC 是安全有效的, 可被认为是一种新的治疗选择[26]。

4. 非手术治疗联合疗法

综上所述, 已经对合并 PVTT 的 HCC 患者的非手术治疗进行了各种尝试治疗方案, 但单一疗法的效果并不令人满意。所以, 人们还尝试了各种疗法的组合, 目的是改善疗效。

索拉非尼联合 TACE 的疗效已经得到研究, 因为这两种治疗方案有望起到协同作用。一项联合 TACE 和索拉非尼治疗 HCC 伴 PVTT 患者的回顾性研究[27]表明, TACE 加索拉非尼间断治疗方案对合并 PVTT 的 HCC 患者具有良好的耐受性, 并可能改善 OS, 尤其是对 Child-Pugh A 级、无肝外转移或结节型的 HCC 患者。另外一项关于经动脉化疗栓塞(TACE)联合索拉非尼与 TACE 单一治疗肝细胞癌伴门静脉癌栓比较的 Meta 分析[28], 研究纳入了 1091 名患者, 其中 TACE 联合索拉非尼组(TACE-S) 356 例, 单纯 TACE 组 735 例。结果显示: TACE-S 组显著增加了 6 个月 OS ($OR = 3.47$; 95% CI = 2.47~4.89; $I^2 = 0\%$, $P < 0.00001$) 和 1 年 OS ($OR = 10.10$; 95% CI = 2.22~4.33; $I^2 = 41\%$, $P < 0.00001$)。OS 的危险比(HR) ($HR = 0.62$; 95% CI = 0.51~0.75; $I^2 = 30\%$, $P < 0.001$)同样表明 TACE-S 组优于单纯 TACE 组。

Long 等[29]前瞻性评估了经动脉化疗栓塞(TACE)后联合微波消融(MWA)治疗肝细胞癌伴门静脉癌栓患者的疗效, 并在另一项回顾性研究中, 将结果与 54 例单独接受 TACE 治疗的患者进行了比较。结果显示 TACE 联合微波消融治疗可以减轻肿瘤负担, 从而对 PVTT I 型、II 型和部分 III 型的 Child-Pugh A 级或 B 级 HCC 患者, 带来生存获益。

另外还有许多其它的联合化疗方案如: 分子靶向治疗联合 ICIs[30]、双免疫联合治疗[31]、放射治疗联合局部消融[32]以及 HAIC 联合治疗方案等均在临床中为伴发 PVTT 的肝癌患者带来生存益处。

5. 总结与展望

对于伴有门静脉癌栓的肝细胞癌患者, TACE、HAIC、放射治疗以及多激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂以及各种联合治疗方案等都可以延长患者的无进展生存期, 并提高患者的总体生存率。尽管近些年对于 PVTT 患者的诊疗方案均取得了进展, 但对于 PVTT 仍没有标准的诊疗方案, 因此, 笔者认为应该加大对 HCC 合并 PVTT 的临床研究, 全面收集与回顾不同治疗方案为 PVTT 患者带来的生存获益。进而

可以为个体患者提供全新的、最佳的个性化治疗方案。有望进一步规范与标准合并门静脉癌栓的肝细胞癌患者的诊疗流程与方案。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 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>
- [3] Cheng, A.L., Kang, Y.K., Chen, Z., *et al.* (2009) Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients in the Asia-Pacific Region with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **10**, 25-34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7)
- [4] 程树群, 蔡建强, 陈敏山, 等. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 737-743.
- [5] Hwang, S.Y., Kim, R.G., Choi, C.W., *et al.* (2016) Locoregional Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. *Journal of Liver Cancer*, **16**, 69-81. <https://doi.org/10.17998/jlc.16.2.69>
- [6] Kudo, M., Izumi, N., Ichida, T., *et al.* (2016) Report of the 19th Follow-Up Survey of Primary Liver Cancer in Japan: 19th Follow-Up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatology Research*, **46**, 372-390. <https://doi.org/10.1111/hepr.12697>
- [7] Cheng, S.Q., *et al.* (2007) Tumor Thrombus Types Influence the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma with the Tumor Thrombi in the Portal Vein. *Hepatogastroenterology*, **54**, 499-502.
- [8] Sun, J.J., Wang, K., Zhang, C.Z., *et al.* (2016) Postoperative Adjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization after R0 Hepatectomy Improves Outcomes of Patients Who have Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 1344-1351. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5008-z>
- [9] Luo, J., Guo, R.P., Lai, E., *et al.* (2011) Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: A Prospective Comparative Study. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 413-420. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1321-8>
- [10] 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>
- [11] Lo, C.M., Ngan, H., Tso, W.K., *et al.* (2002) Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **35**, 1164-1171. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33156>
- [12] Llovet, J.M., Real, M.I., Montaña, X., *et al.* (2002) Arterial Embolisation or Chemoembolisation versus Symptomatic Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **359**, 1734-1739. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08649-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08649-X)
- [13] Song, M.J. (2015) Hepatic Artery Infusion Chemotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 3843-3849. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3843>
- [14] 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>
- [15] Zhang, W., Ouyang, D., Huang, Z., *et al.* (2023) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1085166. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1085166>
- [16] Yin, 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. <http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2016.00071>
- [17] Rim, C.H., Yang, D.S., Park, Y.J., *et al.* (2012) Effectiveness of High-Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **42**, 721-729. <https://doi.org/10.1093/jjco/hys082>
- [18] Xi, M., Zhang, L., Zhao, L., *et al.* (2013) Effectiveness of Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein and/or Inferior Vena Cava Tumor Thrombosis. *PLOS ONE*, **8**, e63864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063864>

- [19] Park, H.C., Yu, J.I., Cheng, J.C.H., *et al.* (2016) Consensus for Radiotherapy in Hepatocellular Carcinoma from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014): Current Practice and Future Clinical Trials. *Liver Cancer*, **5**, 162-174. <https://doi.org/10.1159/000367766>
- [20] Oladeru, O.T., Miccio, J.A., Yang, J., *et al.* (2016) Conformal External Beam Radiation or Selective Internal Radiation Therapy—A Comparison of Treatment Outcomes for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **7**, 433-440. <https://doi.org/10.21037/jgo.2015.10.04>
- [21] Llovet, J.M., Hilgard, P., De Oliveira, A.C., *et al.* (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 378-390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>
- [22] Bruix, J., Raoul, J.L., Sherman, M., *et al.* (2012) Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Subanalyses of a Phase III Trial. *Journal of Hepatology*, **57**, 821-829. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.014>
- [23] Forner, A., Reig, M. and Bruix, J. (2018) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **391**, 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
- [24] Hilgard, P., Hamami, M., Fouly, A.E., *et al.* (2010) Radioembolization with Yttrium-90 Glass Microspheres in Hepatocellular Carcinoma: European Experience on Safety and Long-Term Survival. *Hepatology*, **52**, 1741-1749. <https://doi.org/10.1002/hep.23944>
- [25] Lee, V., Leung, D., Luk, M.Y., *et al.* (2015) Yttrium-90 Radioembolization for Advanced Inoperable Hepatocellular Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **8**, 3457-3464. <https://doi.org/10.2147/OTT.S92473>
- [26] Liao, Y.Y., Zhong, J.H., Peng, N.F., *et al.* (2016) Is Radioembolization or Sorafenib the Best Option for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Invasion? *Liver International*, **36**, 1715-1715. <https://doi.org/10.1111/liv.13208>
- [27] Pan, T., Li, X.S., Xie, Q.K., *et al.* (2014) Safety and Efficacy of Transarterial Chemoembolization plus Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma with Portal Venous Tumour Thrombus. *Clinical Radiology*, **69**, e553-e561. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.09.007>
- [28] Zhang, X., Wang, K., Wang, M., *et al.* (2017) Transarterial Chemoembolization (TACE) Combined with Sorafenib versus TACE for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 29416-29427. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15075>
- [29] Long, J., *et al.* (2016) Microwave Ablation of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis after Transarterial Chemoembolization: A Prospective Study. *Hepatology International*, **10**, 175-184. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9673-6>
- [30] Kimura, T., Kato, Y., Ozawa, Y., *et al.* (2018) Immunomodulatory Activity of Lenvatinib Contributes to Antitumor Activity in the Hepa1-6 Hepatocellular Carcinoma Model. *Cancer Science*, **109**, 3993-4002. <https://doi.org/10.1111/cas.13806>
- [31] Nakamoto, N., Cho, H., Shaked, A., *et al.* (2009) Synergistic Reversal of Intrahepatic HCV-Specific CD8 T Cell Exhaustion by Combined PD-1/CTLA-4 Blockade. *PLoS Pathogens*, **5**, e1000313. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000313>
- [32] Duffy, A.G., Ulahannan, S.V., Makorova-Rusher, O., *et al.* (2017) Tremelimumab in Combination with Ablation in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **66**, 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.029>