

Dissection 031 – Décembre 2023, écrite par :
Kevin Hakkakian et Nicolas Golse (Villejuif)

Ann Surg. 2023 Nov 1;278(5):756-762. doi: 10.1097/SLA.0000000000006061.

Epub 2023 Aug 4. PMID: 37539588.

Journal : Annals of Surgery,
IF 10.1

Resection post-radio-embolization in patients with single large hepatocellular carcinoma

Auteurs: Tzedakis S, Sebai A, Jeddou H, Garin E, Rolland Y, Bourien H, Uguen T, Sulpice L, Robin F, Edeline J, Boudjema K.

Résumé de l'article

Nous avons lu avec intérêt cet article original de Tzedakis et al. évaluant les résultats de la radio-embolisation (TARE) dans la prise en charge des gros (≥ 5 cm) carcinomes hépato-cellulaires (CHC) initialement non résécables (1). Il s'agit d'une étude rétrospective ayant pour objectif de comparer les résultats de la résection d'emblée (gros CHC unique et résécable) à la résection précédée de TARE (gros CHC unique initialement non résécable).

Les auteurs ont ainsi colligé rétrospectivement les 216 patients pris en charge avec un CHC unique de plus de 5 cm, entre 2015 et 2020 dans leur centre. Les patients ont été répartis en deux groupes : chirurgie d'emblée (« Upfront-surgery », n=144, 66,7%) ou TARE si considérés comme non résécables d'emblée (n=72, 33,3%). Puis, parmi ceux ayant eu la TARE, une nouvelle dichotomie a été faite entre ceux opérés dans un second temps (« TARE-surgery », n=20, 9%) et ceux n'ayant pas reçu de chirurgie (« TARE-only », n=52, 24%).

La TARE a permis de réséquer 27.8% des patients initialement non résécables (20/72). Après une médiane de suivi de 41 mois, le groupe TARE-surgery avait une survie globale et une survie sans récurrence comparables aux patients opérés d'emblée, tandis que le groupe n'ayant reçu que la TARE (sans chirurgie) avait une survie globale significativement inférieure. Il n'y avait pas de différence concernant le taux de complications entre les deux groupes réséqués. Aucun patient du groupe TARE-surgery n'a nécessité d'embolisation portale préopératoire ; ce groupe présentait une nécrose tumorale plus importante.

Un score de propension a ensuite été réalisé entre les groupes Upfront-surgery et TARE-surgery avec un ratio de 2:1 (30 patients réséqués d'emblée vs 15 TARE-surgery). Cet appariement a permis d'observer une meilleure survie globale à 5 ans dans le groupe TARE-surgery par rapport au groupe Upfront-surgery (40% vs 33%, p=0,021), avec une survie sans récurrence identique (p=0,29).

Cette étude conclut que la radio-embolisation pourrait avoir une place importante dans la prise en charge du gros CHC unique initialement non résécable, et permettrait de proposer la chirurgie dans un second temps à des patients autrement candidats à un traitement palliatif exclusif.

Commentaires

INTERPRETATION DES DONNEES DE L'ARTICLE

Le CHC est la tumeur primitive du foie la plus fréquente et dont la prévalence ne cesse d'augmenter (2,3). La prise en charge curative comporte deux options thérapeutiques, la résection et la transplantation, réservées à une minorité de patients au diagnostic (<25%) (4). Tous les efforts doivent donc être faits pour amener les patients porteurs de CHC vers l'un de ces traitements. C'est dans cette optique que ce travail rennais s'inscrit, au sein d'une équipe ayant une forte expérience en chirurgie hépato-biliaire et ayant été pionnière dans l'utilisation de la TARE (5,6).

Cette étude permet de mettre en avant l'intérêt de la radio-embolisation en traitement d'induction avec pour objectif de rendre un volumineux CHC unique résécable. Certaines faiblesses, habituelles dans l'évaluation de stratégies innovantes, limitent la portée de l'étude : effectif limité (216 patients dont seulement 20 réséqués après TARE), étude monocentrique et rétrospective, groupes contrôle et traitements inhomogènes en termes de co-traitement médical ou radiologique (immunothérapie, inhibiteur de tyrosine kinase, chimio-embolisation artérielle...) reçu.

Plusieurs caractéristiques notables des populations rapportées ici méritent un commentaire spécifique :

- Le groupe Upfront-surgery présentait des caractéristiques générales et oncologiques significativement plus favorables que le groupe TARE (avec ou sans chirurgie secondaire) : moins de cirrhotiques, fonction hépatique mieux préservée, taux d'AFP moins élevé et moindre invasion vasculaire (portale/sus-hépatique) ... justifiant d'ailleurs la non-résécabilité première du groupe TARE.
- Plus intéressante, la comparaison des groupes Upfront-surgery et TARE-surgery montrait des données hépatologiques et oncologiques plus avancées pour le groupe traité par TARE première, en particulier plus de cirrhotiques, AFP supérieur et plus d'invasion macro-vasculaire. Malgré ces caractéristiques péjoratives, le groupe TARE-surgery atteignait la même survie globale et sans récurrence que le groupe opéré d'emblée, suggérant ainsi l'impact positif du traitement combiné radio-chirurgical chez les (rares) patients répondeurs. Les auteurs suggèrent que le downstaging TARE-induit permet de ramener les patients initialement non résécables au même pronostic que ceux d'emblée résécables. Le taux de nécrose tumorale >50%, 12 fois plus fréquent dans le groupe TARE-surgery explique possiblement ces bons résultats, associé au délai rallongé de 20 semaines (diagnostic – chirurgie) permettant une meilleure sélection des candidats.
- Après score de propension permettant d'obtenir, a posteriori, des groupes Upfront-surgery et TARE-surgery comparables, le bénéfice de la TARE se confirmait puisque la survie globale à 5 ans était supérieure (40% vs 33%, $p=0.02$). En revanche, il est difficile de conclure formellement sur l'explication de cette survie améliorée dans la mesure où 1/ la survie sans récurrence ne différait pas entre les deux groupes ($p=0.29$), et que 2/ la survie globale des patients porteurs de CHC est la résultante de multiples thérapies successives, et non pas uniquement de la première ligne reçue.

Un biais peu explicité par les auteurs est l'utilisation d'autres traitements péri-opératoires associées à la chirurgie et/ou à la TARE. En effet, 15% des patients du groupe TARE-surgery avaient reçu un autre traitement néoadjuvant (chimio-embolisation intra-artérielle ou inhibiteur de tyrosine kinase [TKI]), contre moins de 1% dans le groupe Upfront-surgery ($p=0.2$). A l'inverse, seuls les patients du groupe Upfront-surgery avaient reçu un traitement adjuvant (immunothérapie ou TKI, 13.8% vs 0%, $p=0.08$). Cette inhomogénéité de répartition des traitements systémiques ou régionaux associés complique l'interprétation du rôle propre de la TARE.

A noter enfin que la TARE n'était pas comparable entre les patients ayant été secondairement réséqués, et ceux restés non résécables, avec une dosimétrie tumorale plus faible dans le groupe TARE-only (129Gy vs 211Gy, $p<0.001$) en lien avec l'inclusion de patients dans l'étude de phase II DOSISPHERE-01 (7). Les résultats de cette étude mettent en avant que la dosimétrie personnalisée avec une dose-cible intra-tumorale supérieure à 205 Gy permet, sans surrisque, une augmentation du taux de réponse objective selon RECIST. La dosimétrie personnalisée est donc bien un facteur de meilleure réponse à la TARE et, en cas de résection secondaire, d'amélioration de la survie.

INTERPRETATION AU REGARD DE LA LITTÉRATURE

Une fois rapportées ces données assez convaincantes pour une utilisation peut-être plus large de la TARE, il convient de rappeler dans quel contexte s'inscrit cette stratégie thérapeutique. En effet, le downstaging de CHC, notamment

via l'utilisation de la TARE, a été rapporté depuis plusieurs années et des recommandations franco-américaines ont même été récemment rapportées (8). Pourtant, les détracteurs de la TARE sont nombreux depuis les publications de trois essais n'ayant pas montré de supériorité de ce traitement versus Sorafenib (9–11). Précision importante, ces essais utilisaient des microsphères de résine sans dosimétrie personnalisée (7), à l'inverse du travail analysé ici (microsphères de verre + dosimétrie personnalisée). L'équipe de Chicago, également experte, a aussi montré que les microsphères de verre étaient efficaces, notamment plus efficace que la chimio-embolisation (12), et ceci a récemment été confirmé dans une étude prospective randomisée (13). L'équipe de Mazzaferro avait aussi rapporté l'efficacité des sphères en verre dans le contrôle tumoral de CHC (n=52), même en présence de thrombose porte tumorale grade 3-4, de patients Child B7 ou de stade BCLC-C (14).

L'article de Tzedakis et al. a inclus des patients classés BCLC-A pour lesquels la TARE est actuellement seulement une option thérapeutique de downstaging pour les CHC ≤ 8 cm (15), sur la base de l'étude Legacy (2021) ayant inclus des CHC uniques ≤ 8 cm non résécable (16). Cette dernière étude avait en effet rapporté un taux de résection ou de transplantation secondaires respectivement de 6.8% et 21%, avec d'excellentes survies postopératoires. Le travail commenté ici élargit donc les candidats à la TARE puisque 50% des patients du groupe TARE-surgery avaient une tumeur ≥ 10 cm. Avec une expérience plus importante (n=72 vs n=21), cette série rennaise confirme les données publiées il y a plus de 10 ans par Inarrairaegui et al. qui montraient un taux de conversion à la chirurgie de 28.5% après TARE (vs 27.8% pour Tzedakis et al.) (17). Ils montrent également la faisabilité d'une hépatectomie après TARE, sans sur-morbidité notable, comme déjà rapporté aussi par Labgaa et al. (18).

Un autre aspect soulevé par cette série rennaise est la place de la chirurgie en contexte de thrombose porte tumorale (PVT). Il a été bien rapporté que la chirurgie ne permet d'atteindre des résultats oncologiques satisfaisants en cas de PVT grade 3 (tronc porte) ou 4 (veine mésentérique supérieure) (19–21). Si Tzedakis et al. rapportent effectivement seulement des PVT grade 1 ou 2 dans le groupe Upfront-surgery, il est à noter 20% de grade 3 dans le groupe TARE-surgery, sans que cela ne semble avoir affecté négativement les survies. S'il n'est pas possible de déterminer ici, rétrospectivement, les scores proposés par Spreafico et al. (survie après TARE selon grade PVT, volume tumoral et bilirubine dans une population non réséquée) (22) ou Zhang et al. (survie après hépatectomie en cas de PVT grade ≤ 3) (23), il semble clair que la TARE présente une efficacité certaine en cas de PVT et cela méritera une confirmation à plus grande échelle.

Mais la TARE n'est pas la seule approche au contrôle tumoral dans l'optique d'un éventuel downstaging pour résécabilité secondaire. Depuis plusieurs années, l'immunothérapie (24) a acquis une place grandissante dans l'arsenal thérapeutique, que ce soit comme traitement palliatif (supériorité prouvée par rapport au Sorafenib (25)) ou adjuvant puisqu'il a été récemment rapporté une supériorité de l'Atézolizumab plus Bévacicumab vs surveillance active après résection de CHC à haut risque de récurrence (26). Concernant l'immunothérapie avec indication néoadjuvante (ou d'induction), il a été décrit des succès de conversion pour un traitement chirurgical compris entre 5% et 35%, variables selon les situations cliniques (27,28). Le taux rapporté ici par Tzedakis et al. de 27.8% pour la TARE est donc comparable, bien que les indications ne soient pas strictement superposables (1). En particulier, l'équipe rennaise a inclus des patients Child B dans cette étude, alors que les résultats de l'immunothérapie dans la littérature n'intéressaient quasi-exclusivement que des Child A. Il apparaît évident que l'immunothérapie et la TARE apparaissent comme des traitements d'induction réellement efficaces, en rupture complète avec les résultats antérieurement obtenus avec les TKI (Sorafenib, Lenvatinib), les chimiothérapies conventionnelles (Gemcitabine, Oxaliplatine) ou chimio-embolisation rapportées jusqu'alors, au très faible taux de conversion (29). Si la place de la radiothérapie externe néoadjuvante reste par ailleurs marginale (30,31), principalement en cas de lésion initialement résécable, elle mériterait aussi d'être comparée à la TARE dans les mêmes indications.

Finalement, plutôt que d'opposer les traitements, on s'oriente actuellement plutôt vers une combinaison de thérapies loco-régionales et systémiques, à la carte, afin d'obtenir un meilleur contrôle tumoral et une addition des effets

antitumoraux (32). Les patients rapportés par Tzedakis et al. s'inscrivent progressivement dans cette stratégie multimodale, puisque 14% des patients réséqués ont reçu un traitement (autre que la TARE). Plusieurs essais récents ont montré la supériorité d'associations telles qu'immunothérapie + TKI + chimio-embolisation (33), immunothérapie + TKI (34) ou double immunothérapie (35). Ces résultats encourageants restent à confirmer, tout comme l'association TARE + immunothérapie qui est actuellement testée dans plusieurs essais en cours.

Enfin, d'un point de vue purement chirurgical, ce travail rennais montre que la TARE permet de réaliser des hépatectomies majeures (80% des patients) sans embolisation portale préalable (aucune procédure rapportée), et ceci malgré une hypertrophie parenchymateuse classiquement moindre qu'après une embolisation portale traditionnelle (36).

Conclusion

Il faut tout d'abord souligner l'excellence des résultats oncologiques présentés ici, quel que soit le groupe réséqué (avec ou sans TARE), chez des patients porteurs de gros CHC. Cette étude, malgré un faible niveau de preuve (niveau 4), apporte des éléments supplémentaires pour proposer la TARE (sphère en verre + dosimétrie personnalisée) à des patients porteurs de gros CHC non résécables. Ces résultats sont concordants avec la littérature moderne sur le sujet et devront être confirmés sur de plus grandes cohortes. La place de l'immunothérapie en induction, seule ou associée à la TARE, doit désormais être précisée même si un faisceau d'arguments laisse à penser que des thérapies multimodales amélioreraient encore les résultats oncologiques et le taux de résection secondaire.

Points faibles :

- Étude rétrospective monocentrique
- Faible effectif
- Biais de sélection, dosimétrie non homogène dans le groupe TARE
- Critères de non-résécabilité et de gros CHC non codifiés dans la littérature

Forces :

- Équipe experte en chirurgie et médecine nucléaire/radiologie interventionnelle
- Score de propension
- Résultats cohérents avec la littérature récente
- Données cliniques, radiologiques et histologiques bien détaillées

Lecture recommandée / Références

1. Tzedakis S, Sebai A, Jeddou H, Garin E, Rolland Y, Bourien H, et al. Resection Postradioembolization in Patients With Single Large Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2023;278(5):756–62. DOI: 10.1097/sla.0000000000006061
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660

4. Goutte N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *JOURNAL OF HEPATOLOGY*. 2017;66(3):537–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.015
5. Garin E, Rolland Y, Boucher E, Ardisson V, Laffont S, Boudjema K, et al. First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(3):453–61. DOI: 10.1007/s00259-009-1279-6
6. Edeline J, Lenoir L, Boudjema K, Rolland Y, Boulic A, Du FL, et al. Volumetric Changes after 90Y Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: An Option to Portal Vein Embolization in a Preoperative Setting? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2518–25. DOI: 10.1245/s10434-013-2906-9
7. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, Baere T de, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(1):17–29. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30290-9
8. Baker T, Tabrizian P, Zendejas I, Gamblin TC, Kazimi M, Boudjema K, et al. Conversion to resection post radioembolization in patients with HCC: recommendations from a multidisciplinary working group. *HPB*. 2022;24(7):1007–18. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.12.013
9. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, Toni EN de, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;71(6):1164–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.006
10. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1624–36. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30683-6
11. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol : Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(19):1913–21. DOI: 10.1200/jco.2017.76.0892
12. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155–1163.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.029
13. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90 Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022;303(3):699–710. DOI: 10.1148/radiol.211806
14. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57(5):1826–37. DOI: 10.1002/hep.26014
15. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system. The 2022 update. *J Hepatol*. 2021;76(3):681–93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
16. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology Baltim Md*. 2021;74(5):2342–52. DOI: 10.1002/hep.31819
17. Iñarrairaegui M, Pardo F, Bilbao JI, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *European J Surg Oncol Ejs*. 2012;38(7):594–601. DOI: 10.1016/j.ejs.2012.02.189
18. Labgaa I, Tabrizian P, Titano J, Kim E, Thung SN, Florman S, et al. Feasibility and safety of liver transplantation or resection after transarterial radioembolization with Yttrium-90 for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hpb*. 2019;21(11):1497–504. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.03.360

19. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *Journal Of Hepatology*. 2016;65(5):938–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.044
20. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Kloeckner R, Schotten S, Hahn F, Schmidtman I, et al. The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study. *Plos One*. 2021;16(5):e0249426. DOI: 10.1371/journal.pone.0249426
21. Gavriilidis P, Pawlik TM, Azoulay D. Comprehensive review of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: State of art and future perspectives. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2023; DOI: 10.1016/j.hbpd.2023.10.009
22. Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, Cascella T, Bhoori S, Morosi C, et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *JOURNAL OF HEPATOLOGY*. 2018;68(4):724–32. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.026
23. Zhang XP, Gao YZ, Chen ZH, Chen M-S, Li L-Q, Wen T-F, et al. An Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital/Portal Vein Tumor Thrombus Scoring System as an Aid to Decision Making on Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Patients With Portal Vein Tumor Thrombus: A Multicenter Study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2019;69(5):2076–90. DOI: 10.1002/hep.30490
24. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, Maini MK, Mazzaferro V, Pinato DJ, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(3):151–72. DOI: 10.1038/s41571-021-00573-2
25. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New Engl J Med*. 2020;382(20):1894–905. DOI: 10.1056/nejmoa1915745
26. Qin S, Chen M, Cheng A-L, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01796-8
27. Tomonari T, Tani J, Sato Y, Tanaka H, Tanaka T, Taniguchi T, et al. Clinical Features and Outcomes of Conversion Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2023;15(21):5221. DOI: 10.3390/cancers15215221
28. Kudo M. Atezolizumab plus Bevacizumab Followed by Curative Conversion (ABC Conversion) in Patients with Unresectable, TACE-Unsuitable Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2022;11(5):399–406. DOI: 10.1159/000526163
29. Arita J, Ichida A, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, et al. Conversion surgery after preoperative therapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of molecular targeted therapy and immune checkpoint inhibitors. *J Hepato Biliary Pancreat Sci*. 2022; DOI: 10.1002/jhbp.1135
30. Wu F, Chen B, Dong D, Rong W, Wang H, Wang L, et al. Phase 2 Evaluation of Neoadjuvant Intensity-Modulated Radiotherapy in Centrally Located Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2022;157(12):1089–96. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.4702
31. Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2141–51. DOI: 10.1200/jco.18.02184
32. Salem R, Greten TF. Interventional radiology meets immuno-oncology for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022; DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.003
33. Qu W-F, Ding Z-B, Qu X-D, Tang Z, Zhu G-Q, Fu X-T, et al. Conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma using a combination of toripalimab, lenvatinib plus TACE: real-world study. *BJS Open*. 2022;6(5):zrac114. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac114
34. Zhu X-D, Huang C, Shen Y-H, Xu B, Ge N-L, Ji Y, et al. Hepatectomy After Conversion Therapy Using Tyrosine Kinase Inhibitors Plus Anti-PD-1 Antibody Therapy for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(5):2782–90. DOI: 10.1245/s10434-022-12530-z

35. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, Xiao L, Vauthey J-N, Lee SS, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(3):208–18. DOI: [10.1016/s2468-1253\(21\)00427-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00427-1)
36. Garlipp B, Baere T, Damm R, Irmischer R, Buskirk M, Stübs P, et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology.* 2014;59(5):1864–73. DOI: [10.1002/hep.26947](https://doi.org/10.1002/hep.26947)

