KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN GIAI ĐOẠN TRUNG GIAN BẰNG LENVATINIB KẾT HỢP NÚT MẠCH HÓA CHẤT QUA ĐỘNG MẠCH (TACE) TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Mạc Kiên Cường[1], Trịnh Lê Huy[2], Trần Đức Linh[1], Nguyễn Ngọc Cương[3]

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào gan là gánh nặng y tế lớn tại Việt Nam với tỷ lệ tử vong cao. Giai đoạn trung gian (BCLC B) có gánh nặng khối u lớn, nút mạch hóa chất qua động mạch (TACE) đơn thuần có hạn chế do tân tạo mạch sau can thiệp và suy giảm chức năng gan.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ phối hợp Lenvatinib và TACE ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian, thông qua đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn mRECIST, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) và các tác dụng không mong muốn.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả trên 40 bệnh nhân tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Lenvatinib được sử dụng tiền tải 14–21 ngày trước TACE đầu tiên và tiếp tục TACE theo nhu cầu. Khối u được đánh giá theo mRECIST qua chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ định kỳ, với các tiêu chí chính gồm tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR), thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) và tác dụng không mong muốn theo tiêu chí CTCAE v5.0.

Kết quả: ORR đạt 62,5%, gồm 7,5% đáp ứng hoàn toàn và 55,0% đáp ứng một phần; DCR đạt 90,0%. Trung vị PFS là 11,6 tháng (KTC 95%: 7,8–15,5). Phác đồ dung nạp tốt, phần lớn tác dụng không mong muốn ở mức độ 1–2, thường gặp nhất là mệt mỏi (45,0%) và tăng huyết áp (42,5%), trong khi độc tính độ ≥ 3 rất thấp.

Kết luận: Lenvatinib kết hợp TACE mang lại hiệu quả kiểm soát khối u tốt và độ an toàn chấp nhận được, là một chiến lược khả thi cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, Lenvatinib, nút mạch hóa chất qua động mạch (TACE), điều trị phối hợp.

[1]Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp
[2]Trường Đại học Y Hà Nội
[3]Bệnh viện Đại học Y Hà Nội
Tác giả chịu trách nhiệm chính: Mạc Kiên Cường
Email: mackiencuong2@gmail.com
Mã bài: N921
Ngày nhận bài: 20/5/2026
Ngày phản biện khoa học: 18/5/2026
Ngày duyệt bài: 1/8/2026

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF INTERMEDIATE-STAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH LENVATINIB COMBINED WITH TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION (TACE) AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) represents a major health burden in Vietnam and is associated with high mortality. In patients with intermediate-stage disease (Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC] stage B) and high tumor burden, transarterial chemoembolization (TACE) alone has limitations due to post-intervention tumor revascularization and cumulative deterioration of liver function.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of combined lenvatinib and TACE in patients with intermediate-stage HCC, based on tumor response according to modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST), progression-free survival (PFS), and treatment-related adverse events.

Methods: This descriptive study included 40 patients treated at Hanoi Medical University Hospital. Lenvatinib was administered as a lead-in therapy for 14–21 days before the first TACE session, followed by repeat TACE as clinically indicated. Tumor response was assessed using mRECIST through serial computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). The primary outcomes included objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), PFS, and adverse events graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0 (CTCAE v5.0).

Results: The ORR was 62.5%, including a complete response rate of 7.5% and a partial response rate of 55.0%; the DCR was 90.0%. The median PFS was 11.6 months (95% confidence interval [CI], 7.8–15.5). The combination regimen was generally well tolerated, with most adverse events being grade 1–2. The most common adverse events were fatigue (45.0%) and hypertension (42.5%), while grade ≥3 toxicities were uncommon.

Conclusion: The combination of lenvatinib and TACE demonstrated favorable tumor control and an acceptable safety profile in patients with intermediate-stage HCC. This treatment strategy may represent a feasible therapeutic option for patients with a high tumor burden.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Lenvatinib; transarterial chemoembolization; combination therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại ung thư gan nguyên phát phổ biến nhất, chiếm từ 80–90% tổng số ca mắc. Theo số liệu của GLOBOCAN 2022, tại Việt Nam, ung thư gan đứng thứ hai về tỷ lệ mắc mới nhưng dẫn đầu về tỷ lệ tử vong do ung thư. Do bệnh diễn tiến âm thầm ở giai đoạn sớm, có tới 70–80% bệnh nhân chỉ được phát hiện khi đã ở giai đoạn muộn, phần lớn do thiếu hụt các chương trình tầm soát hệ thống [6]. Lúc này, các phương pháp điều trị triệt căn như phẫu thuật cắt u hay ghép gan không còn khả thi. Với nhóm bệnh nhân này, nút mạch hóa chất qua động mạch (TACE) là phương pháp điều trị tiêu chuẩn giúp kiểm soát khối u bằng cách đưa hóa chất chọn lọc vào động mạch nuôi u kết hợp nút tắc mạch, gây hoại tử thiếu máu cục bộ [1]. Tuy nhiên, do tình trạng thiếu oxy cục bộ sau can thiệp kích hoạt yếu tố cảm ứng thiếu oxy HIF-1α, làm tăng biểu hiện của các cytokine sinh mạch như VEGF và FGF, thúc đẩy hình thành mạch máu mới, khiến u dễ tái phát và tiến triển tại chỗ [7]. Bên cạnh đó, việc thực hiện lặp lại nhiều chu kỳ TACE liên tiếp còn gây tổn thương tích lũy nhu mô gan lành và làm suy giảm dần chức năng gan dự trữ của người bệnh [3, 4].

Lenvatinib là một thuốc ức chế đa kinase đường uống có khả năng phong tỏa đồng thời các thụ thể VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR-α, RET và KIT [8]. Khi phối hợp với TACE, Lenvatinib không chỉ ngăn chặn phản ứng bùng phát tân tạo mạch sau nút mạch mà còn bình thường hóa hệ thống mạch máu khối u, giúp giảm tính thấm và áp lực dịch kẽ, tạo điều kiện thuận lợi để hóa chất nút mạch phân bố sâu và đồng đều hơn trong tổn thương [10]. Thử nghiệm pha III LAUNCH chứng minh phác đồ phối hợp Lenvatinib và TACE giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển bệnh so với Lenvatinib đơn trị [4, 8]. Đặc biệt, thử nghiệm pha II tiến cứu TACTICS-L tại Nhật Bản ghi nhận thời gian sống thêm không tiến triển đạt mốc vượt trội là 28,0 tháng cùng tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt tới 88,7% [2].

Tại Việt Nam, hiệu quả của phác đồ phối hợp Lenvatinib và TACE trên bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn trung gian chưa được đánh giá đầy đủ, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có gánh nặng khối u lớn vượt tiêu chuẩn Up-to-seven [3, 4]. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá kết quả điều trị (bao gồm hiệu quả đáp ứng khối u theo mRECIST, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh và tác dụng không mong muốn) của phác đồ phối hợp Lenvatinib và TACE trên bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn trung gian.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 40 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian được điều trị bằng phác đồ phối hợp Lenvatinib và TACE tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội bắt đầu điều trị từ 01/2024 đến tháng 01/2025. Được theo dõi đến thời điểm ngừng điều trị phác đồ. Chúng tôi kết thúc quá trình theo dõi vào tháng 8/2026.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu có tuổi ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán xác định UTBMTBG theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam; giai đoạn trung gian (BCLC B) theo phân loại BCLC 2022; có gánh nặng u cao vượt tiêu chuẩn Up-to-seven [1, 3].

Tiêu chuẩn loại trừ: Áp dụng đồng thời các biện pháp can thiệp tại chỗ khác (phẫu thuật cắt gan, RFA, MWA, cấy hạt phóng xạ...) hoặc thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch khác trong thời gian nghiên cứu; đồng mắc các bệnh lý ác tính khác ngoài UTBMTBG; mắc bệnh lý nội khoa cấp/mạn tính nghiêm trọng không kiểm soát; hồ sơ bệnh án không đầy đủ hoặc mất dấu theo dõi.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

- Đánh giá đáp ứng khối u: Tiến hành chụp CT hoặc MRI động học ổ bụng tại thời điểm 4 tuần sau lần can thiệp TACE đầu tiên và định kỳ sau mỗi 8 tuần tiếp theo. Đánh giá đáp ứng tổn thương đích dựa trên thay đổi tổng đường kính vùng u ngấm thuốc thì động mạch theo tiêu chuẩn mRECIST.

Xác định tỷ lệ đáp ứng khách quan và tỷ lệ kiểm soát bệnh. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là tổng tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần, phản ánh khả năng làm thu nhỏ khối u của phương pháp điều trị. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là tổng tỷ lệ của nhóm đạt đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định, cho biết khả năng ngăn chặn bệnh phát triển thêm.

- Đánh giá sống còn không tiến triển bệnh (PFS): Tính từ khi bắt đầu điều trị phối hợp đến khi xác định bệnh tiến triển theo mRECIST hoặc tử vong vì mọi nguyên nhân. Trường hợp mất dấu theo dõi được coi là tiến triển tại thời điểm mất thông tin. Ước tính sống còn bằng phương pháp Kaplan–Meier.

- Đánh giá độc tính: Theo dõi độc tính định kỳ (mỗi 2 tuần trong 2 tháng đầu, sau đó mỗi tháng 1 lần). Phân độ các tác dụng phụ toàn thân và độc tính huyết học theo tiêu chuẩn CTCAE phiên bản 5.0.

2.4. Quy trình điều trị phối hợp Lenvatinib và TACE

- Liệu pháp Lenvatinib tiền tải: Bắt đầu điều trị bằng Lenvatinib đường uống liên tục từ 14 đến 21 ngày trước chu kỳ TACE đầu tiên [2].

- Liều dùng khởi đầu theo cân nặng: 12 mg/ngày (cho người ≥ 60 kg) hoặc 8 mg/ngày (cho người < 60 kg). Cho phép khởi trị liều thấp hơn (8 mg, 6 mg hoặc 4 mg/ngày) nếu thể trạng yếu hoặc chức năng gan cận biên [1].

- Phối hợp thời gian quanh TACE: Chủ động tạm ngừng Lenvatinib 2 ngày trước can thiệp TACE và khôi phục lại từ ngày thứ 3 sau can thiệp khi các triệu chứng của hội chứng sau nút mạch ổn định [1, 2].

- Kỹ thuật can thiệp TACE: Thực hiện siêu chọn lọc bằng kỹ thuật cTACE (bơm nhũ tương hỗn hợp hóa chất diệt u pha dầu cản quang Lipiodol kết hợp tắc mạch cơ học bằng xốp gelatin) [1].

- Tần suất can thiệp: Áp dụng nguyên tắc lặp lại theo yêu cầu (on-demand) khi chẩn đoán hình ảnh kiểm tra định kỳ xác định còn vùng u hoạt động hoặc xuất hiện tổn thương tiến triển mới [1, 3].

- Điều chỉnh liều do độc tính: Khi xuất hiện độc tính liên quan đến Lenvatinib độ ≥ 3 hoặc độ 2 kéo dài không hồi phục, thuốc được tạm ngừng hoặc giảm liều xuống các mức thấp hơn (8 mg/ngày, 4 mg/ngày hoặc 4 mg uống cách ngày).

- Thời điểm ngừng phác đồ: Khi bệnh tiến triển xác định theo tiêu chuẩn mRECIST; chức năng gan dự trữ suy giảm nghiêm trọng chuyển sang Child-Pugh C hoặc khi bệnh nhân gặp độc tính nặng không thể kiểm soát hay dung nạp.

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

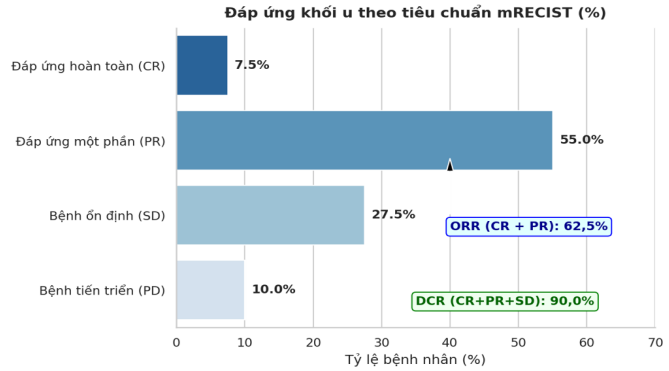
Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 20.0. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng Mean ± SD hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). So sánh các tỷ lệ bằng phép kiểm định Fisher, đánh giá biến động trước/sau điều trị bằng phép kiểm McNemar, Wilcoxon hoặc T-test cặp. Ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 40 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng Lenvatinib kết hợp TACE có tuổi trung bình 64,9 ± 9,6 tuổi (75,0% từ 60 tuổi trở lên), 90,0% là nam giới. Phần lớn bệnh nhân có thể trạng và dự trữ gan tốt (82,5% ECOG 0, 95,0% Child-Pugh A, 67,5% ALBI độ 1). Gánh nặng khối u lớn với kích thước trung bình 58,5 ± 22,4 mm (60,0% u > 50 mm), 75,0% đa ổ, 52,5% ở hai thùy và 100% vượt tiêu chuẩn Up-to-seven, không có huyết khối tĩnh mạch cửa hay di căn xa.

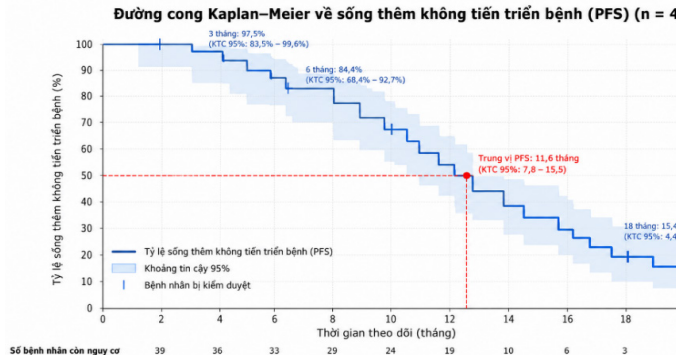
Về điều trị, 62,5% bệnh nhân từng TACE trước nghiên cứu (trung vị 1,2 lần, khoảng cách 12,5 tháng). Trong nghiên cứu, số lần TACE trung vị là 2,0 lần, khoảng cách giữa các lần kéo giãn 3,5 tháng. Thời gian tiền tải Lenvatinib trước TACE đạt trung vị 17,0 ngày (65,0% từ 15–21 ngày). 90,0% bệnh nhân dùng liều khởi đầu chuẩn theo cân nặng (trung bình 9,20 ± 1,84 mg/ngày) với thời gian điều trị Lenvatinib trung vị đạt 11,0 tháng.

Chúng tôi đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn mRECIST cho thấy hiệu quả kiểm soát bệnh khả quan. Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 62,5% (25/40 bệnh nhân), trong đó có 3 bệnh nhân (7,5%) đạt đáp ứng hoàn toàn (CR) và 22 bệnh nhân (55,0%) đạt đáp ứng một phần (PR). Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 90,0% (36/40 bệnh nhân), bao gồm 11 bệnh nhân (27,5%) có bệnh ổn định (SD). Chỉ có 4 bệnh nhân (10,0%) ghi nhận bệnh tiến triển (PD) trong thời gian theo dõi. Biểu đồ 1.



Biểu đồ 1: Đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn mRECIST với Lenvatinib + TACE (n=40)

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (mPFS) ở 40 bệnh nhân trong nghiên cứu là 11,6 tháng (KTC 95%: 7,8–15,5 tháng). Tỷ lệ PFS lũy tích giảm dần theo thời gian, đạt 97,5% tại 3 tháng, 84,4% tại 6 tháng, 48,7% tại 12 tháng và 15,4% tại 18 tháng.



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không tiến triển với Lenvatinib + TACE (n=40)

Bảng 1 cho thấy phần lớn tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ và trung bình (độ 1–2), độc tính nặng (độ ≥ 3) chiếm tỷ lệ rất thấp. Ở nhóm độc tính toàn thân, mệt mỏi phổ biến nhất (45,0%), tiếp theo là tăng huyết áp (42,5%), đồng thời là độc tính có tỷ lệ độ ≥ 3 cao nhất (10,0%); các triệu chứng chán ăn, hội chứng bàn tay–bàn chân, tiêu chảy và sút cân dao động từ 22,5% đến 37,5%. Trong nhóm độc tính huyết học, giảm tiểu cầu thường gặp nhất (27,5%), trong khi thiếu máu (17,5%) và giảm bạch cầu (15,0%) ít hơn, với phần lớn ca bệnh đều ở độ 1–2.

Bảng 1. Độc tính và tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE v5.0 (n=40)

Tác dụng không mong muốn	Tổng số bệnh nhân n (%)	Độ 1–2 n (%)	Độ ≥3 n (%)
Độc tính toàn thân			
Mệt mỏi	18 (45,0)	16 (40,0)	2 (5,0)
Tăng huyết áp	17 (42,5)	13 (32,5)	4 (10,0)
Chán ăn	15 (37,5)	14 (35,0)	1 (2,5)
Hội chứng bàn tay–bàn chân	13 (32,5)	12 (30,0)	1 (2,5)
Tiêu chảy	11 (27,5)	10 (25,0)	1 (2,5)
Sút cân	9 (22,5)	8 (20,0)	1 (2,5)

Tác dụng không mong muốn	Tổng số bệnh nhân n (%)	Độ 1–2 n (%)	Độ ≥3 n (%)
Độc tính huyết học			
Giảm tiểu cầu	11 (27,5)	9 (22,5)	2 (5,0)
Thiếu máu	7 (17,5)	6 (15,0)	1 (2,5)
Giảm bạch cầu	6 (15,0)	5 (12,5)	1 (2,5)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ phối hợp Lenvatinib kết hợp TACE trên 40 bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn trung gian tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Trong bối cảnh UTBMTBG là gánh nặng bệnh tật lớn với phần lớn người bệnh tại Việt Nam được chẩn đoán ở giai đoạn muộn [6], TACE đơn thuần từ lâu đã là tiêu chuẩn điều trị bước một nhưng bộc lộ nhiều hạn chế, đặc biệt là hiện tượng bùng phát tân tạo mạch do thiếu oxy cục bộ và nguy cơ suy giảm chức năng gan do can thiệp lặp lại [3, 7]. Thông qua nghiên cứu này, chúng tôi cung cấp các dữ liệu thực tế về việc áp dụng phác đồ phối hợp trên nhóm đối tượng có gánh nặng u lớn vượt tiêu chuẩn Up-to-seven, phân nhóm vốn có tiên lượng hạn chế và đáp ứng kém với các can thiệp đơn trị liệu truyền thống [3, 4].

Đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn mRECIST cải tiến cho thấy phác đồ phối hợp đạt hiệu quả kiểm soát u rất khả quan với tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 62,5%, bao gồm 7,5% đáp ứng hoàn toàn và 55,0% đáp ứng một phần, cùng tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 90,0%. Kết quả đáp ứng khách quan này vượt trội rõ rệt so với can thiệp TACE đơn thuần trong các dữ liệu lịch sử và cao hơn so với thử nghiệm pha III LAUNCH [4, 8]. Mặc dù vậy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 7,5% thấp hơn đáng kể so với thử nghiệm TACTICS-L tại Nhật Bản (CR đạt tới 67,7%) [2], xuất phát từ sự khác biệt lớn về gánh nặng u với tỷ lệ vượt Up-to-seven cao hơn (100% so với 35,5%), khiến khối u khó đạt trạng thái hoại tử hoàn toàn. Chiến lược tiền tải Lenvatinib còn giúp bình thường hóa hệ mạch u, hỗ trợ hóa chất nút mạch thâm nhập sâu vào lõi u [2, 10].

Phân tích sống còn ghi nhận trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh mPFS đạt 11,6 tháng, với tỷ lệ PFS lũy tích đạt 97,5% tại 3 tháng, 84,4% tại 6 tháng, 48,7% tại 12 tháng và sụt giảm còn 15,4% tại 18 tháng. Dù vậy, mPFS của nghiên cứu vẫn thấp hơn thử nghiệm TACTICS-L tại Nhật Bản (28,0 tháng) [2] và thử nghiệm pha III LEAP-012 (16,6 tháng) sử dụng phác đồ ba thành phần phối hợp thuốc ức chế kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab [5, 9]. Phác đồ phối hợp giúp trì hoãn tiến triển u bền vững nhờ cơ chế hiệp đồng triệt tiêu tân tạo mạch, kết hợp với thể trạng và chức năng gan ban đầu rất tốt giúp người bệnh duy trì điều trị Lenvatinib với thời gian trung vị đạt tới 11,0 tháng. Kết quả mPFS 11,6 tháng khẳng định việc phối hợp sớm Lenvatinib và TACE giúp thay đổi kết quả điều trị cho nhóm vượt Up-to-seven, kéo giãn khoảng cách giữa các lần can thiệp mạch lên trung vị 3,5 tháng để bảo tồn chức năng gan [1, 3].

Nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế nhất định bao gồm cỡ mẫu nhỏ và thiết kế đơn trung tâm, dẫn đến việc chưa đủ điều kiện thực hiện phân tích hồi quy đa biến để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập đối với PFS do số ca tiến triển ít. Nghiên cứu cũng chưa phân tích sâu về thời gian đạt đáp ứng, độ sâu đáp ứng, tỷ lệ chuyển đổi sang phẫu thuật hoặc đốt u triệt căn, đồng thời chưa kết hợp các dấu ấn sinh học hiện đại. Cần các hướng nghiên cứu tiếp theo cần tiến hành các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng đa trung tâm quy mô lớn tại Việt Nam nhằm xác định chính xác các yếu tố tiên lượng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Luu, V. D., Tan, D. D., Thong, P. M., et al.** (2026). Vietnamese expert consensus on the treatment of hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization. *Frontiers in Radiology, 6*, 1763042.
2. **Kudo, M., Ueshima, K., Saeki, I., et al.** (2024). A phase 2, prospective, multicenter, single-arm trial of transarterial chemoembolization therapy in

combination strategy with lenvatinib in patients with unresectable intermediate-stage hepatocellular carcinoma: TACTICS-L trial. *Liver Cancer, 13*(1), 99-112.

3. **Kudo, M., Ueshima, K., Chan, S., et al.** (2019). Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and Child–Pugh A liver function: a proof-of-concept study. *Cancers, 11*(8), 1084.
4. **Zhou, C., Chang, B., Xiang, Z., et al.** (2024). Transarterial chemoembolization (TACE) combined with lenvatinib versus TACE alone in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients beyond up-to-seven criteria: a retrospective, propensity score-matched analysis. *Academic Radiology, 31*(11), 4456-4465.
5. **Kudo, M., Ren, Z., Guo, Y., et al.** (2025). Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet, 405*(10474), 203-215.
6. **Nguyen-Dinh, S. H., Do, A., Pham, T. N. D., Dao, D. Y., Nguy, T. N., & Chen, M. S., Jr.** (2018). High burden of hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Southern and Central Vietnam: Experience of a large tertiary referral center, 2010 to 2016. *World Journal of Hepatology, 10*(1), 116.
7. **Kudo, M.** (2019). A new treatment option for intermediate-stage hepatocellular carcinoma with high tumor burden: initial lenvatinib therapy with subsequent selective TACE. *Liver Cancer, 8*(5), 299-311.
8. **Lei, Y., Liang, X., Zhu, H., et al.** (2025). Efficacy and safety of lenvatinib plus transarterial chemoembolization with or without programmed death-1 inhibitors in the treatment of intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology, 16*, 1586914.
9. **Llovet, J. M., Vogel, A., Madoff, D. C., et al.** (2022). Randomized phase 3 LEAP-012 study: transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment. *Cardiovascular and Interventional Radiology, 45*(4), 405-412.
10. **Taniki, N., Ojiro, K., Kasuga, R., et al.** (2026). Advantage of scheduled upfront lenvatinib administration followed by transarterial chemoembolization therapy over lenvatinib monotherapy in patients with unresectable intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study. *Cancer Medicine, 15*(1), e71503.