

·综述 General review·

TACE 治疗肝癌后总生存期的替代终点研究进展

史逸恺, 倪才方

【摘要】 在临床研究中,总生存期(OS)已作为评价肝癌疗效的指标。但 OS 的观察时间长,且受到后续治疗的影响,一些相关替代终点应运而生。经导管动脉化疗栓塞(TACE)与靶向药物在治疗肝细胞癌(HCC)患者时,其适用人群、治疗周期及疗效方面都存在较大差异,因此有必要针对 TACE 相关研究选择合适的替代终点。本文对 TACE 治疗肝癌后各替代终点进行归纳和分析,为替代终点的选择提供参考。

【关键词】 经导管动脉化疗栓塞;替代终点;肝细胞癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-07-0728-05

Research advances in the surrogate endpoints for overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after receiving TACE SHI Yikai, NI Caifang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

Corresponding author: NI Caifang, E-mail: cjr.nicaifang@vip.163.com

【Abstract】 In clinical studies, the overall survival(OS) has been used as an index for evaluating the curative efficacy of hepatocellular carcinoma(HCC). However, the observation time of OS is long and it is easily affected by subsequent treatments, because of which several relevant surrogate endpoints have been emerged. In treating patients with HCC, the applicable population, treatment cycle and curative efficacy of transcatheter arterial chemoembolization(TACE) and targeted immunotherapy drugs are greatly different, so it is necessary to choose appropriate surrogate endpoints for TACE-related studies. This paper summarizes and analyzes each surrogate endpoint after TACE treatment of HCC so as to provide a reference for the selection of surrogate endpoints. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 728-732)

【Key words】 transcatheter arterial chemoembolization; surrogate endpoint; hepatocellular carcinoma

所有临床研究的疗效及安全性评估均基于观察终点,但设立观察终点不同往往会给试验带来不同的结果,甚至决定了试验的成功或失败。延长患者生存期的同时改善生存质量是肿瘤治疗的理想目标,但患者的生存质量尚缺乏统一标准和可靠的评估方式,被建议作为辅助评估指标。目前总生存期(overall survival,OS)作为评估肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)相关临床结果的金标准,也被推荐为经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)相关临床试验和临床观察研究的终点^[1]。然而,OS的观察时间长,且受后续治疗的影响,为满足现代临床试验的需求,近年来涌现了一些 OS 替代终点的相关研究。在肿瘤药物临床试验中,OS 常见的替代

终点包括进展时间(time to progression,TTP)、无进展生存时间(progression-free survival,PFS)、无病生存时间(disease-free survival,DFS)、客观缓解率(objective response rate,ORR)等。

由于肝癌 TACE 试验与药物试验在适用人群、治疗周期及疗效等诸多方面存在差异,TACE 研究中的替代终点应慎重选择。本研究归纳了肝癌 TACE 临床研究中各替代终点的作用与特点,并分析了各替代终点的可靠性。

1 TTP 和 PFS

TTP 定义为从随机化开始至患者出现肿瘤进展的时间,不包含任何原因导致的患者死亡。在肿瘤学中,进展一般被认为治疗失败。2008 年,美国肝病

研究协会提出将 TTP 作为最佳的次级终点^[1]。Celsa 等^[2]对 TACE、TACE 联合系统治疗或单纯系统治疗不可切除 HCC 的研究进行 Meta 分析,发现 TTP 的危险比(hazard rate,HR)和 OS 的 HR 相关性良好,而中位 TTP 和中位 OS 的相关性较差。Wang 等^[3]研究发现,经 TACE 治疗 HCC 患者的 TTP 与 OS 的相关系数为 0.559($P<0.01$),进一步回归分析后发现 TTP 并非 OS 的预后影响因素。

PFS 定义为由随机至第 1 次发生疾病进展或任何原因死亡的时间,是评估疾病是否进展和患者是否存活的复合终点。PFS 克服了 TTP 不能捕捉死亡信息的缺点,并且能反映疾病进展^[4]。Finn^[5]指出,若 PFS 满足某些最小阈值(即 PFS 的 HR <0.6 或 PFS ≥ 6 个月)时,推荐将其作为 HCC 一线临床试验的主要终点。相比于 TTP,PFS 的评估依赖于病情进展或死亡,从而提供了更多的可测量事件,可减少统计要求所需的患者数量。当存在相互竞争的死亡原因(如存在潜在或相关疾病)时,TTP 比 PFS 和 OS 在疗效评估方面更有优势。部分肝癌患者在肿瘤进展前都有可能因潜在的或相关的肝脏疾病而死亡,在这些情况下使用 TTP 可以更好地区分某种抗肿瘤疗效和与肿瘤进展无关的病死率^[1]。

虽然 TTP 或 PFS 作为 TACE 研究中 OS 的替代终点具有终点事件易达到、评估较为简便的优势,但仍存在一些共同问题。在临床上,大部分经 TACE 治疗的中晚期 HCC 患者虽不能达到完全缓解,但可有效减轻肿瘤负荷、降低肿瘤分期,若因为个别肝癌结节栓塞效果不佳,或在未治疗区域出现新发病灶而认为 TACE 治疗失败,显然是不合理的^[6]。即使在 1、2 次 TACE 后局部肿瘤进展,仍可以从再次 TACE 或者改变 TACE 方法后获益。考虑到 TACE 治疗目标的异质性^[7],对于以完全缓解为目标的 TACE 治疗,TTP 或 PFS 作为疗效观察终点较有临床意义;而对于以病灶大部分坏死或控制疾病为目标的 TACE 治疗,TTP 或 PFS 作为终点不能科学地评估 TACE 疗效。

2 无分期进展生存期(stage progression-free survival,SPFS)和肝外转移或血管侵犯时间(time to extrahepatic spread or vascular invasion,TTES/VI)

SPFS 定义为从治疗开始到出现肝外转移或大血管侵犯的生存时间。Kim 等^[8]根据随访期中行 TACE 治疗 HCC 患者的疾病进展与分期进展发生情况进行分组,发现早期出现分期进展对 OS 的影响更大,

提示 SPFS 可以作为预测 TACE 抵抗的终点。TTES/VI 定义为从首次 TACE 至出现肝外转移或血管侵犯的时间。为探究 Brivanib 作为辅助治疗在 TACE 中的作用,Kudo 等^[9]在 Brivanib 三期试验中将 TTES/VI 作为次要终点,结果发现 Brivanib 组相比于安慰剂组延长了 TTES/VI,但两组 OS 无明显差异。在 SPACE 试验中也将 TTES/VI 作为次要终点,发现索拉非尼联合 DEB-TACE 组与安慰剂联合 DEB-TACE 组患者之间的 TTES/VI 无明显差异^[10]。

出现门静脉癌栓或肝外转移的患者病情发展迅速,患者的中位生存时间明显缩短,且不同类型的门静脉癌栓或肝外转移患者的预后存在差异^[11-12],因此 SPFS 或 TTES/VI 与 OS 之间存在一定相关性。TACE 治疗后出现靶病灶或非靶病灶的进展后仍可继续接受 TACE 治疗,而若出现肝外转移或血管侵犯相关的进展,则应转为其他治疗^[13-14]。因此,SPFS 或 TTES/VI 对后续治疗的指导意义可能超过 TTP 或 PFS。对于出现肝外转移或血管侵犯后是否应停止 TACE 治疗,仍存在争议。在 JSH 和 BCLC 标准中,TACE 不适用于出现肝外扩散或血管侵犯的 HCC 患者,但越来越多的证据表明,TACE 在这类患者中的作用不可替代^[15-17]。国内一项 TACE 调查认为,对于发生门静脉癌栓或肝外转移的肝功能保留的 HCC 患者,应进行反复 TACE 以控制肝内病变^[18]。虽然 SPFS 或 TTES/VI 与 OS 有一定相关性,但其对后续治疗的指导意义有待商榷,其作为替代终点的意义受到一定影响。另外,受检查范围的限制会出现肝外转移病灶漏诊的情况,因此分期进展的评估往往存在滞后性,从而影响 SPFS 或 TTES/VI 评估的准确性。

3 ORR 和疾病控制率(disease control rate,DCR)

ORR 定义为肿瘤缩小达到一定量并且维持一定时间的患者比例,包括完全缓解和部分缓解。继 2010 年 mRECIST 标准提出后,部分研究表明在接受系统性靶向治疗的晚期 HCC 病例中,基于 mRECIST 的 ORR 对预后具有预测价值^[19-21],而基于 mRECIST 的 ORR 与接受 TACE 治疗的患者的生存期之间存在相关性^[22]。

然而,由于在评估肿瘤应答的时间点选择方面存在争议,增加了 ORR 作为替代终点应用时的复杂性。Kim 等^[23]研究发现,首次 TACE 后的肿瘤应答和多次 TACE 治疗期间肿瘤的最佳应答都可以独立有效地预测 OS,早期获得治疗应答是良好预后的

可靠预测指标。在初始 TACE 后疗效不佳或治疗期间肿瘤进展的情况下,患者仍有可能从后续 TACE 治疗中获益。多项研究结果表明,2 次或 3 次 TACE 治疗后再评估疗效以决定是否放弃 TACE 治疗更为科学^[24-26]。

DCR 定义为治疗干预后达到完全缓解、部分缓解和疾病稳定的患者比例。DCR 在一些 TACE 相关临床研究也被用作次要终点^[10,27]。然而,DCR 中的疾病控制概念也仅是在某个时间点上的控制,没有考虑持续效果^[28]。相较于 ORR,DCR 概念中包含了疾病稳定的患者,对 TACE 疗效较好的情况区分能力较弱,可能导致其预测 OS 的能力下降。

4 TACE 无效或抵抗相关替代终点

由于 HCC 患者在肿瘤负荷和肝功能方面异质性较大,并非所有患者都能从 TACE 获益。为了在发挥 TACE 治疗优势的同时,尽可能减少因反复或无效治疗造成的肝功能损伤,提高疗效并改善长期预后,相继出现了治疗失败时间(time to treatment failure,TTTF)、TACE 治疗无效进展时间(time to untreatable/unTACEable progression,TTUP)和 TACE 治疗后进展时间(time to TACE progression,TTTP)等一些新的临床研究终点。

TTTF 是一个反映疗效和治疗毒性的复合终点,其被定义为从第 1 次 TACE 至因任何原因停止 TACE 的时间,其原因包括疾病进展、治疗毒性、患者治疗选择和死亡。早在 2007 年经导管治疗肝癌的终点和报告规范标准中,TTTF 便被推荐作为可接受的生存期替代终点^[29]。Guiu 等^[30]在验证血清谷氨酰转氨酶预测 TACE 预后的能力的试验中,使用 TTTF 作为次要终点,发现血清谷氨酰转氨酶水平与 HCC 患者 TACE 术后的 TTTF 和 OS 独立相关。TTTF 在 ORIENTAL 试验中也被作为次要终点进行疗效评估^[31]。

2010 年 JSH 共识中正式提出了 TACE 抵抗/失败的定义^[32]。巴塞罗那临床肝癌研究组也于 2011 年提出 TACE 治疗无效进展(unTACEable progression,UTP)的概念^[13],其中治疗无效进展定义为较大进展(肿瘤肝内占比过大、肝外转移或血管侵犯)及伴有肝功能损伤或身体状态影响的肝内进展,并将开始随访至发生治疗无效进展的时间定义为 TTUP。2014 年 JSH 改进的 TACE 抵抗的概念获得较广泛认可,并沿用至今^[33]。TTUP 被定义为从第 1 次 TACE 治疗至确认 TACE 抵抗或肝功能发展至 Child-Pugh

C 级的时间。

Labeur 等^[34]的研究证明 TTUP 与 OS 之间存在高度相关性,相关系数达到了 0.816。Wang 等^[3]的研究结果与之相似,TTUP 与 OS 的相关系数和偏相关系数分别为 0.789 和 0.697,认为 TTUP 有望作为未来 TACE 相关临床试验的替代终点,且 TTUP 比 TTP 更适合作为 OS 的替代终点。从上述两个临床试验中可得知 TTUP 与 OS 关系密切,另一些有关 TTUP 的研究则体现了其临床意义。Kinki 标准是对 BCLC-B 期的补充和细化,其中 B1 定义为 Child-Pugh 评分不超过 7 分且在 up-to-7 标准之内,B2 定义为 Child-Pugh 评分不超过 7 分且超出 up-to-7 标准,各亚分期的治疗及预后存在差异。Arizumi 等^[35]对 B1 期和 B2 期 HCC 患者的 TTUP 进行比较,发现 B2 期患者的中位 TTUP 明显更短,说明较短的 TTUP 可能预示着患者较差的生存期。Kudo^[36]分析 TACTICS 试验取得相对成功的主要原因是在 TACTICS 试验中肝内新发病灶不被认为是肿瘤进展,以及将 TTUP 作为试验终点。虽然在 SPACE 试验中 TTUP 也被作为次要终点^[10],但由于对 TTUP 的定义过于严格,很多患者尚未经历两次 TACE 就达到了 TTUP 的评估标准,导致索拉非尼联合 DEB-TACE 组的治疗早早停止,是 SPACE 试验失败的重大原因。

然而,不同的中心和国家对 TACE 抵抗概念的内容尚存在一些争议,相应的 TTTF 和 TTUP 概念也存在偏差。TACE 抵抗的定义主要取决于 TACE 治疗的目标^[6]。如果认为 TACE 是一种姑息性治疗,则可以认为疾病稳定是一个良好的预期结果。相反,如果为求肿瘤根治而选择 TACE 治疗,那么疾病稳定将被认为是一个不良的预期结果,这种情况便被认为是 TACE 抵抗。另外,对于日本 TACE 抵抗的概念,张申等^[37]指出了其中存在的局限性、模糊及矛盾之处。因此 TTTF 或 TTUP 能否成为 TACE 临床试验中 OS 可靠的替代终点仍有待商榷。

Arizumi 等^[38]在 2017 年继 TTUP 之后又提出了 TTTP,即从 TACE 治疗后至评估时与基线图像相比发生肿瘤进展的时间间隔,这里的肿瘤进展被定义为 5 个直径最大的肿瘤直径总和增大 $\geq 20\%$,或出现大血管侵犯、肝外转移;其研究结果显示,在 BCLC B 期 HCC 患者中 OS 和 TTTP 的相关性良好,相关系数为 0.6590。其后,Izumoto 等^[39]对 192 例 BCLC B 期 HCC 患者进行 TTTP 作为替代终点可靠性的验证,结果显示 TTTP 和 OS 的相关性良好,根据 TTTP

的时间长短将患者分组后,发现组间的 OS 均存在明显差异。Kudo^[36]认为 TTTP 是 OS 良好的替代指标,可用于临床试验的主要终点。然而,TTTP 作为合适的替代终点仍存在问题,如其最主要的观察对象是 5 个直径最大的肿瘤,但在实际情况肝内存在 5 个及以上肿瘤并非常见,5 个最大肿瘤在随访中直径总和增大 $\geq 20\%$ 更难观察到,这种现象出现非常晚,与死亡时间间隔较短。虽然理论上 TTTP 与 OS 相关性良好,但出现 TTTP 的观察终点时为时已晚。TACE 临床研究中 OS 各替代终点的特点见表 1。

表 1 TACE 临床研究中 OS 各替代终点的特点

替代终点	随访时间	与 OS 相关性	TACE 疗效评估的科学性	对后续 TACE 治疗的指导意义
TTTP 和 PFS	较短	较弱	较弱	意义不大
SPFS 和 TTES/VI	较长	较强	较强	存在争议
ORR 和 DCR	较短	较为复杂	较弱	意义不大
TACE 无效或抵抗相关替代终点	较长	较强	较强	较大意义

5 结语

OS 仍是目前评估 TACE 疗效的金标准。众多 OS 的替代终点普遍与 OS 的相关性良好,各有特点。对于以病灶大部分坏死或控制疾病为目标的 TACE 治疗,与 TACE 无效或抵抗相关的替代终点可能更为可靠。然而,在肝癌 TACE 临床研究中需根据具体情况谨慎地选择合适的替代终点。

【参考文献】

- [1] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix JA, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100: 698-711.
- [2] Celsa C, Cabibbo G, Enea M, et al. Are radiological endpoints surrogate outcomes of overall survival in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization?[J]. Liver Int, 2021, 41: 1105-1116.
- [3] Wang H, Li B, Wang Y, et al. Time to untreatable progression is an appropriate surrogate endpoint for overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16: 301-308.
- [4] Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference[J]. Hepatology, 2021, 73(Suppl 1):158-191.
- [5] Finn RS. Progression-free survival: starting point or endpoint in advanced HCC trial design?[J]. J Hepatol, 2019, 70: 1062-1064.
- [6] Raoul JL, Gilibert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective[J]. Liver Cancer, 2014, 3: 119-124.
- [7] 张雯,周永杰,颜志平.再论精细 TACE[J].介入放射学杂志, 2021, 30:971-975.
- [8] Kim HY, Park JW, Joo J, et al. Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27: 1051-1056.
- [9] Kudo M, Han G, Finn RS, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. Hepatology, 2014, 60: 1697-1707.
- [10] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin - eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial[J]. J Hepatol, 2016, 64: 1090-1098.
- [11] 贾中芝,顾晓诚,蒋国民.门静脉癌栓分型对肝细胞性肝癌治疗方法的选择及患者预后的影响[J].介入放射学杂志, 2017, 26:944-947.
- [12] 李果,吴黎雳,宦宏波,等.肝细胞癌肝外转移对患者生存预后的影响[J].中华解剖与临床杂志, 2014, 19:307-309.
- [13] Bruix J, Reig M, Rimola J, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques[J]. Hepatology, 2011, 54: 2238-2244.
- [14] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76: 681-693.
- [15] Choi JW, Kim HC, Lee JH, et al. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with segmental portal vein tumour thrombus[J]. Eur Radiol, 2017, 27: 1448-1458.
- [16] Xiang X, Lau WY, Wu ZY, et al. Transarterial chemoembolization versus best supportive care for patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a multicenter study[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45: 1460-1467.
- [17] Lee IC, Huo T, Huang YH, et al. Transarterial chemoembolization can prolong survival for patients with metastatic hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. Hepatol Int, 2012, 6: 753-762.
- [18] Zhong BY, Wang WS, Zhang S, et al. Re-evaluating transarterial chemoembolization failure/refractoriness: a survey by Chinese college of interventionalists[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9: 521-527.
- [19] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118: 147-156.
- [20] Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, et al. Alternative Response Criteria(Choi,European association for the study of the liver,and modified response evaluation criteria in solid tumors[RECIST]) versus RECIST 1.1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. Oncologist, 2014, 19: 394-402.
- [21] Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, et al. Modified response

- evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 609.
- [22] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization[J]. J Hepatol, 2011, 55: 1309-1316.
- [23] Kim BK, Kim SU, Kim KA, et al. Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2015, 62: 1304-1310.
- [24] Georgiades C, Geschwind JF, Harrison N, et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? [J]. Radiology, 2012, 265: 115-123.
- [25] Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed “on demand”[J]. J Hepatol, 2012, 57: 1258-1267.
- [26] Chen S, Peng Z, Zhang Y, et al. Lack of response to transarterial chemoembolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: abandon or repeat?[J]. Radiology, 2021, 298: 680-692.
- [27] Zhang W, Chen L, Cao Y, et al. Efficacy of drug-eluting beads transarterial chemoembolization plus apatinib compared with conventional transarterial chemoembolization plus apatinib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 5391-5402.
- [28] Sznol M. Reporting disease control rates or clinical benefit rates in early clinical trials of anticancer agents: useful endpoint or hype?[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2010, 11: 1340-1341.
- [29] Brown DB, Gould JE, Gervais DA, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: S425-S434.
- [30] Guiu B, Deschamps F, Boulin M, et al. Serum gamma-glutamyl-transferase independently predicts outcome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: external validation [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35: 1102-1108.
- [31] Hidaka H, Izumi N, Aramaki T, et al. Subgroup analysis of efficacy and safety of orantinib in combination with TACE in Japanese HCC patients in a randomized phase III trial (ORIENTAL)[J]. Med Oncol, 2019, 36: 52.
- [32] Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version[J]. Dig Dis, 2011, 29: 339-364.
- [33] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update[J]. Oncology, 2014, 87(Suppl 1): 22-31.
- [34] Labeur T, Takkenberg RB, Klumpen HJ, et al. Reason of discontinuation after transarterial chemoembolization influences survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019, 42: 230-238.
- [35] Arizumi T, Minami T, Chishina H, et al. Time to transcatheter arterial chemoembolization refractoriness in patients with hepatocellular carcinoma in Kinki criteria stages B1 and B2[J]. Dig Dis, 2017, 35: 589-597.
- [36] Kudo M. Proposal of primary endpoints for TACE combination trials with systemic therapy: lessons learned from 5 negative trials and the positive TACTICS trial[J]. Liver Cancer, 2018, 7: 225-234.
- [37] 张申, 张磊, 仲斌演, 等. “TACE 抵抗/失败”——需要全面认识[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 743-747.
- [38] Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M, et al. The overall survival of patients with hepatocellular carcinoma correlates with the newly defined time to progression after transarterial chemoembolization[J]. Liver Cancer, 2017, 6: 227-235.
- [39] Izumoto H, Hiraoka A, Ishimaru Y, et al. Validation of newly proposed time to transarterial chemoembolization progression in intermediate-stage hepatocellular carcinoma cases[J]. Oncology, 2017, 93(Suppl 1): 120-126.

(收稿日期: 2022-04-01)

(本文编辑: 新宇)