

# 晚期肝细胞癌临床试验终点 技术指导原则

2020 年 11 月

# 目录

一、背景.....	2
二、晚期肝细胞癌常用终点指标.....	4
三、探索性试验设计及终点考虑.....	9
四、关键注册试验设计及终点考虑.....	14
五、结语.....	18

## 一、背景

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是全球第六大常见癌症，为癌症相关死亡原因的第四位。中国 HCC 病例占全球病例的 55%，为我国致死率第三位的高发肿瘤，由于 HCC 发病隐匿<sup>[1]</sup>，高达 80% 的患者在首次诊断时已属不可切除或发生转移的晚期阶段，总体上晚期 HCC 患者疾病进展迅速、预后较差，5 年生存率仅 12.1%<sup>[2]</sup>，我国晚期 HCC 的中位生存时间不到 1 年<sup>[3,4,5,6]</sup>，改善生存状态一直是晚期 HCC 重要的治疗目标，因此，在治疗晚期 HCC 新药研发中，总生存期（overall survival, OS）一直是最常用的主要研究终点，为临床获益的金标准。

伴随新药研发进展，部分新药在早期研发阶段显示出了突破性的疗效，晚期 HCC 患者的 OS 不断延长，对晚期 HCC 的临床试验设计和终点选择带来了挑战。研究者和申办方都希望通过合理的替代指标和创新的试验设计来支持新药注册，包括替代终点、中间临床终点和采用其他创新终点的试验设计。

现有的指导原则内容尚不能涵盖和专门针对晚期 HCC 的临床试验终点的选择与考虑，本文旨在阐述当前晚期肝细胞癌临床试验终点的一般性设计与审评考虑，期望为抗肿瘤药物研发人员在晚期 HCC 临床试验设计和终点选择方面提

供参考，提高研发效率，使患者早日获益。

本指导原则适用于支持晚期 HCC 适应症注册的临床试验设计及其终点选择。本指导原则所涉及的抗肿瘤药物试验设计同样应遵循临床试验设计的一般原则，包括但不限于人用药品注册技术要求国际协调会议（international conference for harmonization, ICH）所发布的 E8<sup>1</sup>、E9<sup>2</sup>、E10<sup>3</sup>和 E17<sup>4</sup>等指导原则，以及国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）已发布的《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》和《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》等相关内容。

本指导原则所涉及的观点代表当前 NMPA 对晚期 HCC 临床试验设计和终点选择的审评认识，不能涵盖在抗肿瘤新药研发中遇到的所有情况，鼓励研发人员探索科学创新的终点和试验设计，并及时与 NMPA 的审评部门沟通和交流。

## 二、晚期肝细胞癌常用终点指标

目前晚期 HCC 临床试验中广泛应用的研究终点主要包括三类，基于死亡事件的终点，如 OS 和 OS 率；基于肿瘤测量的终点，如客观缓解率（objective response, ORR）、疾病控制率（disease control rate, DCR）、缓解持续时间（duration

---

1 E8 《General Considerations for Clinical Trials》

2 E9 《Statistical Considerations in the Design of Clinical Trials》

3 E10 《Choice of Control Group in Clinical Trials》

4 E17 《General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials》

of response, DOR)、至进展时间 (time to progression, TTP)、无进展生存期 (progression free survival, PFS)、至治疗失败时间 (time to treatment failure, TTF) 等；基于症状评估的终点，如患者报告的终点 (patient report outcome, PRO) 和生活质量评分 (quality of life, QoL) 等。上述终点的定义可参考 NMPA 已发布的《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》和《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》。

### (一) 基于死亡事件的终点

OS 定义为从随机化至任何原因导致患者死亡的时间。OS 的判定精准可靠，不易偏倚，是当前晚期恶性肿瘤疗效评价的金标准。既往晚期初治 HCC 患者的中位 OS 较短，常不足 1 年，因此 OS 是国际公认的晚期 HCC 关键注册临床试验的主要研究终点。

OS 率定义为自随机化至指定时间点同一试验组内生存的受试者所占比例，为 OS 的中间临床终点。在晚期 HCC 临床试验中，通常做为次要终点。OS 率对风险效应评估的敏感性受到时间点的影响，稳健性低于时间事件终点。但随着当前免疫治疗的进展和对其作用特点认识的不断深入，发现某些免疫治疗的有效性在 ORR 方面并不突出，但部分获益患者可能长期生存，因此，1 年或 2 年 OS 率已经逐渐成为重要的研究终点，以综合评价晚期 HCC 的长期生存获益。

## （二）基于肿瘤测量的终点

### 1. 实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST）

由于 HCC 治疗药物和病灶影像学评估的特殊性，在传统 RECIST 标准上，部分改良的 RECIST 标准被用于晚期 HCC 的疗效评估，如 mRECIST 或 iRECIST 等，结合 HCC 的疗效评估和访视，衍生出 ORR、DCR、PFS、TTP 和 TTF 等替代终点。

1.1 实体瘤 RECIST 标准（目前为 1.1 版本）：该标准是基于细胞毒类药物对肿瘤疗效的评价而建立的，通过测量肿瘤的大小变化评估疗效，是目前广泛应用于实体瘤的疗效评价标准。

1.2 mRECIST 标准（改良 RECIST 标准）：在抗血管生成类新药研究中发现药物可以使肿瘤内部发生液化坏死，但肿瘤的体积并没有发生显著变化，因此采用传统的 RECIST 标准难以全面、精准地反映肿瘤组织对治疗的反应。在 2000 年 EASL 和 AASLD 专家组共同制订了改良的疗效评价标准<sup>[7]</sup>，将功能成像技术与解剖学成像技术结合，采用动态 CT 或 MRI 时动脉期显示造影剂摄取病灶，以存活肝脏肿瘤作为主要评估对象，排除坏死肿瘤的干扰，从而更加精准识别肿瘤的反应。目前此标准在晚期 HCC 以抗血管生成为主要作

用的多靶点新药疗效评估中，已经逐渐推广应用。

**1.3 iRECIST 标准（免疫治疗疗效评价标准）：**由于免疫检查点抑制剂的使用起效缓慢而持久，采用传统 RECIST 标准可能低估免疫治疗的获益，不能客观评价其药物治疗的反应，从而引入的特定反映免疫治疗的疗效评价标准，尤其通过肿瘤负荷的变化反映肿瘤缓解或进展的关键问题。由于 iRECIST 标准尚需更大样本和更长期的研究数据确证，加之可能会单药对比标准治疗和/或联合其他治疗，以及随机研究中对照组往往为现有的标准治疗，因此 iRECIST 标准多用于免疫治疗组中对假性进展的判定。随着目前免疫治疗的研发进展，在实体瘤的免疫治疗评价中，以 RECIST1.1 的评价标准为基础，开发了免疫改良的疗效评价标准（imRECIST），将新病灶合并到总肿瘤负荷中进行评估，以允许在后续评估时确认影像学进展。

**2.客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）和缓解持续时间（DOR）**

由于 ORR 不包括疾病稳定（stable disease, SD）的病例，排除了疾病自然病程的影响，可以较为可靠地反映药物的近期抗肿瘤活性。

目前晚期 HCC 治疗手段仍以抗血管靶向药、免疫治疗和化疗为主，多项大型随机对照临床试验结果表明，由于现

有治疗的 ORR 多数较低（常低于 30%），与 OS 的相关性不高，因此，ORR 通常仅用在早期研究中评价疗效，通常不作为支持注册的关键临床研究的主要研究终点或者独立的主要研究终点。

### 3. 无进展生存时间（PFS）和至疾病进展时间（TTP）

无进展生存时间（PFS）与 TTP 相比，包括了任何原因导致的死亡，与 OS 的相关性较高，且不受后续治疗影响，是其他实体瘤随机对照设计临床试验的常用替代终点。既往晚期 HCC 患者的总生存期不到 1 年<sup>[3,4,5,6]</sup>，PFS 仅为 3-6 个月，新药对 PFS 有限的改善往往难以预测能否转化为可靠的总生存获益；另外，晚期 HCC 患者可以因为药物毒性、基础肝病或疾病进展等因素引起的肝功能恶化或相关并发症等导致死亡，因此，在早期研究中未显示出十分显著的 PFS 获益前提下，较少采用 PFS 作为支持提前申报注册的关键研究的主要研究终点<sup>[8]</sup>。

### 4. 至疾病进展时间（TTP）

晚期 HCC 患者可以因为药物毒性、基础肝病或疾病进展等因素引起的肝功能恶化或相关并发症等导致死亡，虽然 TTP 可能比较精准地反映治疗的近期获益，但是由于 TTP 排除了死亡，与生存获益的相关性较低，因此不是晚期 HCC 常用的主要研究终点，但在早期临床研究、中期或局部晚期



HCC 局部治疗，如经肝动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）的临床试验，以局部疗效为主要临床获益时，TTP 也可作为重要的研究终点。

#### 5. 至治疗失败时间（TTF）

至治疗失败时间（TTF）包括了全因治疗失败，虽然包括了死亡，但因晚期 HCC 患者存在基础肝病和可能一般状况较差，患者自身因素和药物作用等会共同影响 TTF，降低了 TTF 与生存获益的相关性，因此，TTF 通常不作为晚期 HCC 的主要研究终点。

#### （三）基于症状评估的终点

患者的症状改善是直接的临床获益，肝细胞癌常用的生活质量量表，包括 EORTC QLQ-C30、HCC 专属问卷（QLQ-HCC18）和 EQ-5D-3L/5L 等，可对患者的症状改善进行评估；但是受到晚期 HCC 的基础肝病、疾病进展、治疗药物的毒性、量表的设计以及访视数据删失等多种因素的影响，因此，当前情况下，采用症状改善评估作为唯一主要研究终点，其结果的可靠性和稳健性尚不足以支持确证新药的有效性，可以作为次要研究终点。

### 三、探索性试验设计及终点考虑

早期临床试验在新药临床研发过程中起着十分重要的作用，通过对晚期 HCC 肿瘤生物学特征和病理生理过程的深

入研究，结合药物的作用机制以及非临床研究结果，借鉴同类靶点药物的临床研发经验，选定适合的人群和最能体现新药作用特点的有效性研究终点进行探索性试验。一方面为后续的关键试验的研究设计和终点选择提供重要依据，另一方面也能通过早期试验数据的有效性和安全性结果，决定加速临床试验或及时终止研发。

### （一）人群选择

关于诊断和基线肝功能方面，应选择经过病理组织学/细胞学检查确诊，或符合国家卫生健康委员会制定的《原发性肝癌诊断治疗规范》、《美国肝病学会(AASLD)2018 肝癌诊断治疗指南》、《欧洲肝病学会 EASL 肝癌诊断治疗指南》和《中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌诊疗指南》等权威临床实践指南的临床诊断标准的 HCC 患者。由于不同肝功能状态的患者的预后差异较大，且对新药的耐受性可能明显不同，因此，肝功能是晚期 HCC 临床试验重要的入排标准和疾病预后因素<sup>[9]</sup>。出于受试者保护的考虑，结合中国晚期肝癌患者的现状，新药早期临床试验通常纳入肝功能状态较好（Child-Pugh A 级和 Child-Pugh B 级 6-7 分）的患者，获得足够的安全有效性数据后，可在后续开展的确证性试验中谨慎考虑是否纳入 Child-Pugh B 级 7 分以上的患者。

虽然现有治疗效果尚不理想，但近年来临床研究进展较

快，已有多个药物依据随机对照试验的生存获益结果获批用于晚期 HCC 患者治疗，因而，从受试者保护的角度考虑，单药的早期探索性试验应在标准治疗失败的患者中开展；在获得相对充分的、较现有治疗疗效更好的有效性证据之后，可考虑在同一线受试者中进入关键研究，或者进一步在初治患者中开展单药或联合的探索性研究。

## （二）生物标志物的考虑

病毒感染、酒精、毒素、脂肪性变等多种慢性炎症损伤均可导致肝脏病变，从肝炎、肝纤维化逐渐演变为肝癌，因此，晚期 HCC 患者的肝脏病变复杂，肿瘤细胞生长、肝细胞功能障碍、免疫细胞功能异常、组织纤维化等多种物理、化学和生物的致病因素紊乱交织，导致难以确定优势的致病归因，使得晚期 HCC 的治疗进展远远落后于能发现明确驱动基因和发生机制的其他瘤种。

鉴于上述原因，更需要结合新药的作用机制，在早期研究中开展与药物作用机制相关的、与肿瘤细胞反应疗效相关的生物标记物的研究，尽可能从肿瘤细胞突变、肿瘤相关蛋白表达和肿瘤微环境等多个方面，在组织、细胞、蛋白和基因、临床特征等多个维度进行全面的 research，为后续采用单个或复合的疗效预测生物标志物富集人群开展临床研究提供依据。

在剂量探索方面，推荐应用与药效相关的生物标志物，进行剂量-暴露量-效应（PD 相关生物标志物）分析，合理确定 II 期试验推荐剂量（recommended phase II dose, RP2D）。对于靶点明确的创新药，建议在探索性试验时进行疗效预测生物标志物的分析，纳入标志物阳性以及阴性患者进行概念验证。如概念验证试验提示出某标志物具有较强的疗效预测潜力，建议在早期探索性试验中考虑伴随诊断的同步研发。

### （三）创新设计的考虑

鼓励在晚期 HCC 的探索性试验中采用创新的试验设计，如采用适应性设计优化爬坡设计和剂量选择，可以采用贝叶斯的方法进行无缝试验设计；也可考虑采用伞式设计或平台设计在同一试验中纳入不同的研究队列，结合生物标志物研究，更高效率地探索药物疗效,并可早期发现有效药物并尽早终止无效或治疗效果不理想的药物。

### （四）联合用药设计考虑

如果按照 ICH S9<sup>5</sup>的要求完成的研究结果表明，新药研究从作用机制上支持联合给药的，在开展探索性联合治疗前，应具备拟联合药物的相对充分的单药临床试验的证据，当前考虑应具备相对充分的单药 PK、安全性和耐受性证据，并且获得单药 II 期研究推荐剂量 (Recommended Phase II

---

5 E8 《General Considerations for Clinical Trials》

Dose,RP2D)。

在联合用药的探索性设计中，建议有疗效析因设计考虑，以提供联合用药优于单药的初步证据。例如，当新药联合标准治疗（standard of care, Soc）时，建议探索 A+Soc 的疗效，并与 Soc 的数据进行比对，以获得优效证据；当开展 A+B+Soc 或 A+B 等多药联合的探索时，建议在探索性试验进行科学的析因研究，确定所选组合的合理性，包括合理的药物组合、剂量选择和给药方式等。对于罕见的 HCC 亚型，将综合联合治疗的疗效考虑析因设计的可行性。

#### （五）终点考虑

探索性试验的目的通常为探索剂量、探索生物标记或者目标人群，为确证性试验积累有效性证据，并且通过探索性试验的获益特征，为确证性试验的终点选择和统计假设提供依据。推荐在 ORR、DOR 和 PFS 等替代终点基础上，结合一定时间的 OS 率，综合分析药物的近期疗效。

通常抗肿瘤药物在探索性试验中更加关注 ORR、DOR 和 PFS 等替代研究终点的获益情况，对于晚期 HCC 既往化疗方案的 ORR 多数较低，DOR、TTP 和 PFS 均较短，ORR/PFS 与 OS 的相关性不高，即使在早期研究中也难以采用 ORR/PFS 评价获益。小分子抗血管药物单用的 ORR 仍较低，但是具有相对与化疗更长的疾病控制时间，PFS 可作为探索

性试验的主要疗效终点，并结合 OS 率评估疗效终点；部分免疫检查点抑制剂的 ORR 较低但 DOR 较长，部分患者可以获益而长期存活，OS 及 OS 率也可作为早期试验相对敏感的疗效终点。大分子抗血管治疗药物单药用于晚期 HCC 的疗效有限，但在联合免疫治疗时，可能会协同增效，显著提高 ORR 和 PFS，并且有可能转化为 OS 获益。当新药在特定人群的 ORR/PFS 显著提高时，同类新药在早期研究即可以采用更为敏感的终点，如 ORR 作为有效性评估和剂量选择的指标。

联合用药的析因设计试验等对照设计的探索性试验，由于具有对照组，均建议关注 PFS 等生存终点获益，除非 ORR 的提高具有十分显著的区分度。

#### **四、关键注册试验设计及研究终点考虑**

在开展晚期 HCC 的关键注册试验前，应全面评估前期临床试验数据的充分性，其核心为当前的有效性结果是否具备临床优势、支持关键注册试验或确证性试验。对于联合治疗，应具备联合增效或者减毒的确切依据。

##### **（一）人群选择**

应选择经过病理组织学/细胞学检查确诊或符合国家卫生健康委员会制定的《原发性肝癌诊断治疗规范》、《美国肝病学会（AASLD）2018 肝癌诊断治疗指南》、《欧洲肝病学

会(EASL)肝癌诊断治疗指南》和《中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌诊疗指南》等权威临床实践指南规定的临床诊断标准的HCC患者,还可依据探索性试验的结果确定选择全人群或者富集人群,同时应关注肝功能分级等因素。如入选人群为不能耐受化疗或者某些具有特定安全性风险的药物,应对不能耐受的情况予以具体明确的规定。

对于采用生物标志物筛选治疗人群的新药,建议申请人在关键试验开展前,与药审中心讨论是否需要伴随诊断试剂;如需要开发的,应与器械审评中心沟通伴随诊断的同步开发事宜。

## (二) 随机化分层因素

应将影响患者预后的最主要指标作为随机化分层因素。巴塞罗那(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期是一种肝癌临床分期系统,这种系统的引入将有助于评估HCC患者的病情,提供合适的治疗方案和预测预后。BCLC分期是晚期HCC常用的分期方法并与预后相关,通常将不同的BCLC分期作为分层因素;另外,国家卫生健康委员会制定的《原发性肝癌诊断治疗规范》和《中国临床肿瘤学会CSCO肝癌诊疗指南》中已积极推荐“中国肝癌分期(Chinese Liver Cancer Staging, CNLC)”。除此之外,还可考虑将不同的病因、ECOG评分、肿瘤负荷(如肝外器官转移、大血管侵犯)、

Child-Pugh 分级、流行病学情况不同的地域、具有明确预后特征的生物标记物（如甲胎蛋白水平）等作为随机化因素。不同研究可根据入选患者人群的疾病状态选择合理的分层因素，一般建议分层因素不超过 3 个。在大型研究中，可采用超过 3 个的重要预后因素以确保在不同预后因素中的保持均衡，如需要，均衡亦可通过采用动态协变量适应性随机方法（Dynamic covariate-adaptive randomization）以实现。

### （三）对照组的设置

对于随机对照设计的临床试验，对照组的选择应为各线晚期 HCC 的标准治疗或者现有治疗。对于当前无标准治疗的复发难治晚期 HCC 患者，如果采用安慰剂对照，也应同时联合最佳支持治疗（Best support care, BSC）以保障患者的利益。

联合治疗在提高潜在获益的同时，通常也可能增加患者的安全性风险，因此，需要通过对照研究确定联合治疗对患者的临床获益。在早期阶段开展充分的析因研究基础上，确定联合治疗的对照选择。如联合治疗的各方均有治疗作用且与标准治疗相当，则研究中应分别设立不同的单方以及标准治疗进行对照研究；如果联合治疗中某一方的有效性显著低于标准治疗，则仅需要设立有效的一方以及标准治疗进行对照研究；如联合的各方有效性均显著低于标准治疗，则可仅



设立标准治疗作为对照。

#### （四）研究终点的考虑

当前晚期 HCC 患者的生存时间仍然有限，OS 仍然是随机对照设计的关键注册试验最常采用的主要研究终点。

随着新药的不断问世和治疗手段的日益丰富，患者的 PFS 和 OS 正在不断延长，特别是针对一线初治晚期 HCC 患者的随机对照临床试验，中位 OS 已逐渐超过 1 年。因此，开展纳入初治患者的临床试验，如果治疗组的 ORR 显著提高并能够显著延长 PFS，可以将 ORR 和/或 PFS 作为 OS 的共同主要研究终点，以更早地评价疗效，支持提前申报并获得附条件批准，在后续确证 OS 获益后转为常规批准。

对于纳入二线及以上晚期 HCC 患者的随机对照设计的临床试验，目前仅接受 OS 作为支持注册的主要研究终点。对于复发难治且无标准治疗的晚期 HCC 患者，如果新药单药显示出了突破性的 ORR 和持久的 DOR，也可以考虑以单臂试验（single arm trail, SAT）作为关键注册临床试验，此时应选择 IRC 评价的 ORR 作为主要研究终点并结合 DOR 和 1 年 OS 率综合评价其临床获益，具体是否能够以单臂试验开展关键临床试验，申请人应参考已发布的《计划以单臂研究支持注册的抗肿瘤药进入关键研究前临床方面沟通交流技术指导原则》，充分评估前期研究数据，并且与技术审评

部门积极沟通交流。

### （五）联合治疗的考虑

对于联合的确证性试验，应在前期探索性研究中经过充分的析因分析之后，选择合理的联合方案开展与标准治疗的对照研究，确证联合治疗与标准治疗相比，在生存终点或其替代终点方面具有临床意义的治疗优效，例如 A+Soc vs. Soc 具有显著临床优势。已有多种药物获批为标准治疗的情况下，鼓励申请人与监管机构就对照药物的选择进行沟通。

对于 A+B+Soc 的多药联合，需在前期充分分析因数据的基础上，确定合理的对照组设计；在前期析因证据充分的情况下，即 A 或 B 单药疗效均不理想且不适合设置为对照组，但联合治疗显著增效的情况下，考虑以 A+B vs. Soc 的优效结果支持联合治疗适应症申请。建议参照已发布的《抗肿瘤药联合治疗相关技术指导原则》<sup>6</sup>，考虑晚期肝细胞癌联合用药的试验设计。

## 五、结语

由于肝癌高发难治，严重威胁我国人民的生命和健康，需要高度重视和积极攻克。晚期 HCC 是抗肿瘤药物的研发热点，伴随新药研发，有关治疗的证据链日益丰富，药物临床试验的设计和终点选择趋于复杂。在现阶段，延长生存时

---

<sup>6</sup> 《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》

间和提高生活质量仍是晚期 HCC 治疗的核心目标，临床试验的终点选择均以能够客观、高效反映肿瘤治疗的临床获益为原则。科学的进步必将推动抗肿瘤产品，包括 HCC 治疗药物的研发，鼓励申请人、临床专家与监管机构积极沟通，并且探索创新的试验设计和研究终点。本指导原则将基于晚期 HCC 的诊疗进步和临床试验的研究进展情况适时进行更新。

## 参考文献

- [1] 陈万青，中国恶性肿瘤流行情况及防控分析，中国肿瘤临床.2019.46（14）：749-750
- [2] Ferenci P, Fried M, Labrecque D, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global

- perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(4):239–245.
- [3] Raoul JL, Bruix J, Greten TF, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function:SHARP trial subanalyses. *J Hepatol*. 2012; 56(5):1080–1088.
- [4] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016; 150(4):835–853.
- [5] Ann-Lii Cheng, Yoon-Koo Kang, Zhendong Chen, et al. 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, *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34
- [6] Cheng AL, Finn RS, Qin S, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol*. 2017; 34(suppl): abstr4001
- [7] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(3): 205–216
- [8] Masatoshi Kudo. A new era in systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Atezolizumab plus Bevacizumab combination therapy. *Liver Cancer*. 2020;9(2):119-137
- [9] D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006; 44(1): 217–231