

肝细胞癌患者发生经肝动脉化疗栓塞术抵抗风险列线图模型的构建及验证

梁江平¹, 韦梦辰², 刘顺华³, 郑立刚⁴, 韦雄⁵

1. 大化瑶族自治县人民医院肿瘤科, 广西 河池, 530800; 2. 大化瑶族自治县人民医院心血管内科, 广西 河池, 530800; 3. 河池市人民医院肿瘤科, 广西 河池, 547000; 4. 河池市第三人民医院肿瘤科, 广西 河池, 547000; 5. 河池市中医医院肿瘤科, 广西 河池, 547000

通信作者: 韦梦辰, E-mail: 371375582@qq.com

【摘要】 目的 构建并验证一项基于临床特征的肝细胞癌(HCC)患者发生经肝动脉化疗栓塞术(TACE)抵抗的风险预测列线图模型,为TACE治疗方案优化提供参考依据。方法 回顾性分析河池市人民医院、河池市第三人民医院、河池市中医医院、大化瑶族自治县人民医院收治2023年2月至2025年2月接受TACE治疗的HCC患者218例的一般资料,依据日本肝病学会(JSH)2014年TACE抵抗标准分为抵抗组和非抵抗组。采用7:3比例随机分为训练集($n=152$)和验证集($n=66$)。采用多因素Logistic回归分析HCC患者发生TACE抵抗的独立危险因素,构建列线图预测模型。使用ROC曲线评估模型判别力,绘制校准曲线评价一致性,并通过决策曲线分析(DCA)评估临床净获益并利用验证集数据展开外部验证。结果 多因素Logistic回归分析结果显示,肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤包膜完整性、是否为肝门部肿瘤、双叶浸润、甲胎蛋白(AFP)水平、碱性磷酸酶(ALP)水平为TACE抵抗的独立危险因素(P 均 <0.05)。列线图模型训练集AUC为0.834(95%CI: 0.770~0.898),验证集AUC为0.871(95%CI: 0.781~0.960)。训练集的通过Hosmer-Lemeshow拟合优度检验($\chi^2=4.789, P=0.779$);验证集的校准曲线拟合良好,也通过Hosmer-Lemeshow拟合优度检验($\chi^2=1.808, P=0.986$),表明列线图模型实际发生率与预测发生率具有较好的一致性。训练集、验证集DCA结果均显示列线图模型具有较好的临床获益。结论 基于肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤包膜完整性、是否为肝门部肿瘤、双叶浸润、AFP水平、ALP水平构建的TACE抵抗风险预测模型具有良好的区分度、一致性及临床适用性,可为HCC患者实施TACE前的个体化治疗决策提供依据。

【关键词】 肝细胞癌; 肝动脉化疗栓塞术; 抵抗; 列线图模型

【文章编号】 2095-834X(2026)01-54-07

DOI: 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2026.01.008

本文著录格式: 梁江平, 韦梦辰, 刘顺华, 等. 肝细胞癌患者发生经肝动脉化疗栓塞术抵抗风险列线图模型的构建及验证[J]. 当代介入医学电子杂志, 2026, 3(1): 54-60.

Construction and validation of a nomogram model for predicting the risk of transcatheter arterial chemoembolization resistance in patients with hepatocellular carcinoma

Liang Jiangping¹, Wei Mengchen¹, Liu Shunhua², Zheng Ligang³, Wei Xiong⁴

1. Department of Oncology, People's Hospital of Dahua Yao Autonomous County, Hechi 530800, Guangxi, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Dahua Yao Autonomous County, Hechi 530800, Guangxi, China; 3. Department of Oncology, Hechi People's Hospital, Hechi 547000, Guangxi, China; 4. Department of Oncology, The Third People's Hospital of Hechi, Hechi 547000, Guangxi, China; 5. Department of Oncology, Hechi Traditional Chinese Medicine Hospital, Hechi 547000, Guangxi, China

【Abstract】 Objective To construct and validate a clinical feature-based nomogram model for predicting the

risk of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) resistance in patients with hepatocellular carcinoma (HCC), and to provide reference for optimizing TACE treatment regimens. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 218 HCC patients who underwent TACE in Hechi People's Hospital, the Third People's Hospital of Hechi, Hechi Traditional Chinese Medicine Hospital and People's hospital of Dahua Yao Autonomous Country from February 2023 to February 2025. According to the 2014 TACE resistance criteria of the Japanese Society of Hepatology (JSH), the patients were divided into the resistance group and the non-resistance group. And they were randomly divided into a training set ($n=152$) and a validation set ($n=66$) at a ratio of 7:3. Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for TACE resistance in HCC patients, and a nomogram prediction model was constructed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the discriminatory ability of the model, the calibration curve was plotted to assess the consistency, and the decision curve analysis (DCA) was performed to evaluate the clinical net benefit. External validation was conducted using data from the validation set. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that tumor number, maximum tumor diameter, integrity of tumor capsule, whether a hilar tumor or not, bilobar infiltration, alpha-fetoprotein (AFP) level, and alkaline phosphatase (ALP) level were independent risk factors for TACE resistance (all $P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the nomogram model was 0.834 (95% CI: 0.770–0.898) in the training set and 0.871 (95% CI: 0.781–0.960) in the validation set. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test of the training set showed ($\chi^2=4.789$, $P=0.779$), and the calibration curve of the validation set fitted well, with Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test showing ($\chi^2=1.808$, $P=0.986$), indicating good consistency between the actual incidence rates and predicted incidence rates of the nomogram model. DCA results of both the training set and the validation set showed that the nomogram model had good clinical benefits. **Conclusion** The TACE resistance risk prediction model that is constructed based on tumor number, maximum tumor diameter, integrity of tumor capsule, whether a hilar tumor or not, bilobar infiltration, AFP level, and ALP level has good discrimination, consistency and clinical applicability, and can provide a basis for individualized treatment decision-making before TACE in HCC patients.

【Keywords】 Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Resistance; Nomogram model

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国消化系统高发的恶性肿瘤之一, 具有起病隐匿、诊断率低、进展迅速的特点, 大部分患者确诊疾病时已经为中晚期^[1]。经肝动脉化疗栓塞术 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是当前中晚期 HCC 患者的主要局部治疗手段, 国内外多项指南均将其列为标准治疗方法^[2]。尽管 TACE 在延缓肿瘤进展、改善预后方面发挥了一定作用, 但部分患者在治疗过程中出现对 TACE 反应不佳甚至完全无效的情况, 称为 TACE 抵抗, 其发生标志着肿瘤对局部介入治疗的敏感性下降, 是临床决策的重要转折点^[3]。日本肝病学会 (JSH) 于 2014 年首次提出 TACE 抵抗的客观诊断标准, 但 TACE 抵抗多在 TACE 后确诊, 导致部分患者因延误治疗而失去最佳干预机会^[4]。因此, 临床亟需构建可在首次 TACE 术前即进行风险预判的工具。故本研究构建并验证一项基于临床特征的 HCC 患者发生 TACE 抵抗的风险预测列线图模型, 旨在为临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2023 年 2 月至 2025 年 2 月期间河

池市人民医院、河池市第三人民医院、河池市中医医院、大化瑶族自治县人民医院接受 TACE 治疗的 218 例 HCC 患者的一般资料。本研究样本量依据预测模型构建中事件数/自变量数 (events per variable, EPV) 原则进行评估, Logistic 回归模型中每纳入 1 个自变量至少应包含 10 个结局事件, 以降低模型过拟合风险并保证参数估计的稳定性。本研究最终纳入 7 个预测变量, 训练集中共发生 TACE 抵抗事件 58 例, $EPV \approx 8.3$, 满足模型构建的最小样本量要求。验证集中 TACE 抵抗事件数 20 例, 事件数相对有限, 因此本研究对验证集的模型评估以曲线下面积 (area under curve, AUC) 与决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 为主要参考, 校准结果作为趋势性验证, 用于初步评估模型的泛化性能。

所有患者均符合《2023 年美国肝病学会实践指南: 肝细胞癌预防、诊断和治疗》^[5] 中肝细胞癌诊断标准。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) Child–Pugh 肝功能分级为 A 或 B 级; (3) ECOG 体能状态评分 ≤ 2 分; (4) 无远处转移及门静脉主干癌栓; (5) 接受规范 TACE 治疗, 至少完成两次治疗过程, 并配合定期影像随访。

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤或重度心肺功能障碍;(2)TACE前接受过靶向药物或免疫治疗;(3)合并严重感染、凝血功能障碍或肝功能衰竭者;(4)随访资料不完整或中途失访者。本研究经过医院伦理委员会批准(伦理审批号:快审EC-2025-KY-23号),所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 采用电子病历系统,收集患者性别、年龄、乙型肝炎病毒(Hepatitis B, HBV)感染状态、Child-Pugh分级、巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期、肿瘤个数与最大直径、有无肝硬化、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平、血清生化指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)及白蛋白(albumin, ALB)]、血常规[包括中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYC)、血小板计数(platelet count, PLT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase ALP)]、肿瘤血管侵犯情况、有无肝外转移、肿瘤包膜完整性、是否为肝门部肿瘤、双叶浸润。

1.2.2 TACE抵抗 本研究中TACE抵抗的判定依据参考日本肝癌研究会(JSH)于2014年提出的TACE无效标准^[4],并结合《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)^[6]和相关文献^[7]制定判定原则。具体标准如下:

(1)经2次以上规范TACE治疗后,靶病灶影像学未见明显坏死或持续进展,即增强扫描动态对比成像(CT/MRI)显示肿瘤残留血供持续存在,肿瘤体积不缩小或反而增大;(2)新发肝内病灶持续出现,且经过两次TACE治疗后仍无法控制;(3)肝外转移出现或加重;(4)门静脉癌栓出现或进展;(5)肝功能明显恶化(如Child-Pugh评分升高 ≥ 2 分),不能耐受再次TACE;(6)AFP持续升高,或经两次TACE后下降不足20%。满足上述任意一项即可判定为TACE抵抗。相关影像学由两位影像诊断资深医师独立阅片判断,若存在意见不一致,则由第三位主治医师参与讨论后决定。

1.3 统计学方法

使用R4.3.0和SPSS 26.0统计软件进行数据分析。满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。分类变量以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用多因素Logistic回归模型明确肝细胞癌患者发生TACE抵抗独立危险因素。根据最终模型绘制列线图预测模型,并使用ROC曲线分析评估模型的区分度,通过Bootstrap法(重复1000次)内部验证/随机拆分

验证,绘制校准曲线评价模型的一致性,采用DCA曲线评估模型的临床净获益。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集和验证集一般资料比较

训练集与验证集一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 训练集和验证集一般资料比较

指标	训练集(n=152)	验证集(n=66)	t/χ^2 值	P值
性别[例(%)]			0.371	0.543
男	121(79.61)	50(75.76)		
女	31(20.39)	16(24.24)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.62 \pm 10.24	58.44 \pm 11.03	0.484	0.629
HBV感染[例(%)]	133(87.50)	56(84.85)	0.278	0.598
Child-Pugh分级[例(%)]			0.007	0.935
A	119(78.29)	52(78.79)		
B	33(21.71)	14(21.21)		
BCLC分期[例(%)]			0.003	0.955
A	95(62.50)	41(62.12)		
B	57(37.50)	25(37.88)		
肿瘤个数 ≥ 2 [例(%)]	62(40.79)	28(42.42)	0.049	0.825
最大肿瘤直径($\bar{x} \pm s$, cm)	5.23 \pm 2.46	5.17 \pm 2.61	0.160	0.873
合并肝硬化[例(%)]	105(69.08)	43(65.15)	0.343	0.558
AFP >400 ng/ml[例(%)]	83(54.61)	33(50.00)	0.371	0.543
血管侵犯[例(%)]	49(32.24)	23(34.85)	0.133	0.716
肝外转移[例(%)]	19(12.50)	7(10.61)	0.142	0.706
肿瘤包膜不完整[例(%)]	70(46.05)	29(43.94)	0.080	0.78
肝门部肿瘤[例(%)]	35(23.03)	15(22.73)	0.000	0.96
双叶浸润[例(%)]	53(34.87)	22(33.33)	0.040	0.84
ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)	48.61 \pm 21.84	47.33 \pm 22.01	0.381	0.704
ALP($\bar{x} \pm s$, U/L)	104.30 \pm 31.60	102.80 \pm 30.90	0.320	0.75
AST($\bar{x} \pm s$, U/L)	53.42 \pm 24.06	55.17 \pm 22.83	0.462	0.645
TBIL($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	19.84 \pm 7.91	18.93 \pm 8.27	0.712	0.477
ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	38.25 \pm 4.87	37.94 \pm 5.01	0.402	0.688
NEU($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	3.43 \pm 1.27	3.39 \pm 1.34	0.208	0.836
LYM($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	1.52 \pm 0.58	1.48 \pm 0.61	0.411	0.682
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	148.27 \pm 54.89	144.33 \pm 51.70	0.497	0.620

注:HBV:乙型肝炎病毒;BCLC:巴塞罗那分期;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;ALB:白蛋白;NEU:中性粒细胞计数;LYC:淋巴细胞计数;PLT:血小板计数;AFP:甲胎蛋白;ALP:碱性磷酸酶。

2.2 训练集TACE抵抗与非TACE抵抗一般资料比较

两组Child-Pugh分级、BCLC分期、肿瘤个数、肿瘤包膜完整性、是否为肝门部肿瘤、双叶浸润、AFP水平、AST、ALP、NEU、肿瘤血管侵犯和肝外转移情况比较差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表2。

2.3 肝细胞癌患者发生TACE抵抗多因素Logistic回归分析

以是否发生TACE抵抗为因变量,以Child-Pugh分级、BCLC分期、肿瘤个数、肿瘤包膜完整性、是否为肝门部肿瘤、双叶浸润、AFP水平、AST、ALP、

NEU、肿瘤血管侵犯和肝外转移为自变量展开多因素 Logistic 回归分析,赋值结果见表 3。结果显示,肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤包膜完整性、是否为肝门部肿瘤、双叶浸润、AFP 水平、ALP 水平为 TACE 抵抗的独立危险因素 (P 均 <0.05),见表 4。

表 2 训练集 TACE 抵抗与非 TACE 抵抗一般资料比较

指标	非 TACE 抵抗组 (n=94)	TACE 抵抗组 (n=58)	t/χ^2 值	P 值
性别 [例 (%)]			0.68	0.41
男	78 (82.98)	45 (77.59)		
女	16 (17.02)	13 (22.41)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.10 \pm 9.40	60.50 \pm 10.20	0.83	0.41
HBV 感染 [例 (%)]	76 (80.85)	50 (86.21)	0.77	0.38
Child-Pugh 分级 [例 (%)]			6.21	0.01
A 级	82 (87.23)	41 (70.69)		
B 级	12 (12.77)	17 (29.31)		
BCLC 分期 [例 (%)]			7.01	0.01
A 期	52 (55.32)	19 (32.76)		
B 期	42 (44.68)	39 (67.24)		
肿瘤个数 ≥ 2 [例 (%)]	46 (48.94)	44 (75.86)	10.54	<0.01
最大肿瘤直径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	5.80 \pm 2.40	6.20 \pm 2.90	0.90	0.37
肝硬化 [例 (%)]	66 (70.21)	51 (87.93)	5.96	0.02
肿瘤包膜不完整 [例 (%)]	31 (32.98)	39 (67.24)	16.02	<0.01
肝门部肿瘤 [例 (%)]	14 (14.89)	21 (36.21)	9.87	<0.01
双叶浸润 [例 (%)]	22 (23.40)	31 (53.45)	14.20	<0.01
AFP ≥ 400 ng/mL [例 (%)]	32 (34.04)	34 (58.62)	8.81	<0.01
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	45.60 \pm 20.30	49.80 \pm 22.10	1.09	0.28
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	51.70 \pm 18.90	61.40 \pm 21.30	2.90	<0.01
TBIL ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	21.30 \pm 6.50	22.60 \pm 7.40	1.08	0.28
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	37.80 \pm 4.20	36.90 \pm 4.80	1.17	0.24
ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	96.40 \pm 28.60	118.90 \pm 34.70	4.27	<0.01
NEU ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	3.70 \pm 1.40	4.30 \pm 1.60	2.35	0.02
LYM ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	1.30 \pm 0.50	1.20 \pm 0.40	1.30	0.20
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	133.50 \pm 47.20	128.70 \pm 43.80	0.62	0.54
肿瘤血管侵犯 [例 (%)]	29 (30.85)	32 (55.17)	9.00	<0.01
肝外转移 [例 (%)]	11 (11.70)	16 (27.59)	6.49	0.01

注:TACE:经肝动脉化疗栓塞术;HBV:乙型肝炎病毒;BCLC:巴塞罗那分期;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;ALB:白蛋白;NEU:中性粒细胞计数;LYC:淋巴细胞计数;PLT:血小板计数;AFP:甲胎蛋白;ALP:碱性磷酸酶。

表 3 各变量赋值结果

变量名称	赋值说明
Child-Pugh 分级	A 级 = 0, B 级 = 1
BCLC 分期	A 期 = 0, B 期 = 1
肿瘤个数	单发 = 0, ≥ 2 个 = 1
肿瘤包膜完整性	完整 = 0, 不完整 = 1
肝门部肿瘤	否 = 0, 是 = 1
双叶浸润	否 = 0, 是 = 1
AFP 水平	<400 ng/ml = 0, ≥ 400 ng/ml = 1
AST (U/L)	实测值 (连续纳入)
ALP (U/L)	实测值 (连续纳入)
NEU ($\times 10^9/L$)	实测值 (连续纳入)
肿瘤血管侵犯	无 = 0, 有 = 1
肝外转移	无 = 0, 有 = 1
TACE 抵抗 (因变量)	否 = 0, 是 = 1

注:TACE:经肝动脉化疗栓塞术;BCLC:巴塞罗那分期;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;NEU:中性粒细胞计数;AFP:甲胎蛋白;ALP:碱性磷酸酶。

表 4 肝细胞癌患者发生 TACE 抵抗多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI 值	P 值
肿瘤数目 ≥ 2	1.02	0.40	6.51	2.77	1.27~6.04	0.011
最大肿瘤直径	0.31	0.12	6.66	1.36	1.08~1.72	0.010
肿瘤包膜不完整	1.41	0.38	13.78	4.10	1.94~8.66	<0.001
肝门部肿瘤	1.15	0.43	7.15	3.16	1.37~7.28	0.007
双叶浸润	1.29	0.39	10.96	3.63	1.70~7.77	0.001
AFP ≥ 400 ng/ml	0.87	0.36	5.82	2.39	1.18~4.83	0.016
ALP	0.27	0.08	11.39	1.31	1.12~1.53	<0.001

注:TACE:经肝动脉化疗栓塞术;AFP:甲胎蛋白;ALP:碱性磷酸酶。

2.4 列线图模型的构建

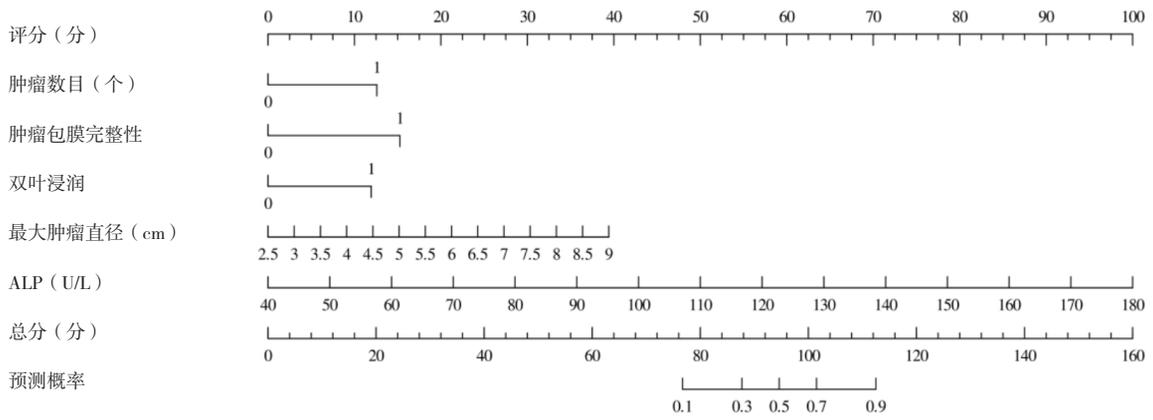
根据多因素 Logistic 回归分析结果构建列线图模型,见图 1。

2.5 列线图模型的验证

列线图模型在训练集中的 AUC 为 0.834 (DeLong 95%CI: 0.770~0.898),见图 2A,在验证集中的 AUC 为 0.871 (DeLong 95%CI: 0.781~0.960),见图 2B,提示模型具有良好的区分度。模型校准曲线显示,训练集与验证集中预测概率与实际发生率总体一致,见图 3A、3B。进一步定量评价显示,训练集校准斜率为 0.96, Brier 分数为 0.18,验证集校准斜率为 1.02, Brier 分数为 0.16,提示模型具有较好的校准性能。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验训练集 $\chi^2=4.789$, $P=0.779$,验证集 $\chi^2=1.808$, $P=0.986$,进一步支持模型预测结果与实际结果之间具有良好一致性。决策曲线分析结果显示,训练集在较宽的风险阈值概率范围内约 0.05~0.85,模型曲线始终位于“全部干预”和“均不干预”策略之上,且保持正向净获益,提示基于该模型进行临床决策可获得更高的净获益,见图 4A。验证集 DCA 曲线同样显示,在风险阈值概率约 0.05~0.85 范围内,模型曲线始终优于两条基准策略,提示在临床常用阈值选择下,该模型具有稳定且有意义的临床应用价值,见图 4B。为进一步提高模型在临床实践中的可操作性,基于训练集 ROC 曲线,Youden 指数最大化原则确定列线图模型预测 TACE 抵抗的最佳高风险截断值。当预测概率截断值设定 0.42 时,模型综合判别效能最佳,列线图模型在训练集中的灵敏度为 79.3%,特异度为 72.3%,阳性预测值为 68.4%,阴性预测值为 82.4%。在验证集中采用截断值 0.42 进行评估,模型灵敏度为 80.0%,特异度为 75.0%,阳性预测率为 70.0%,阴性预测率为 83.3%。

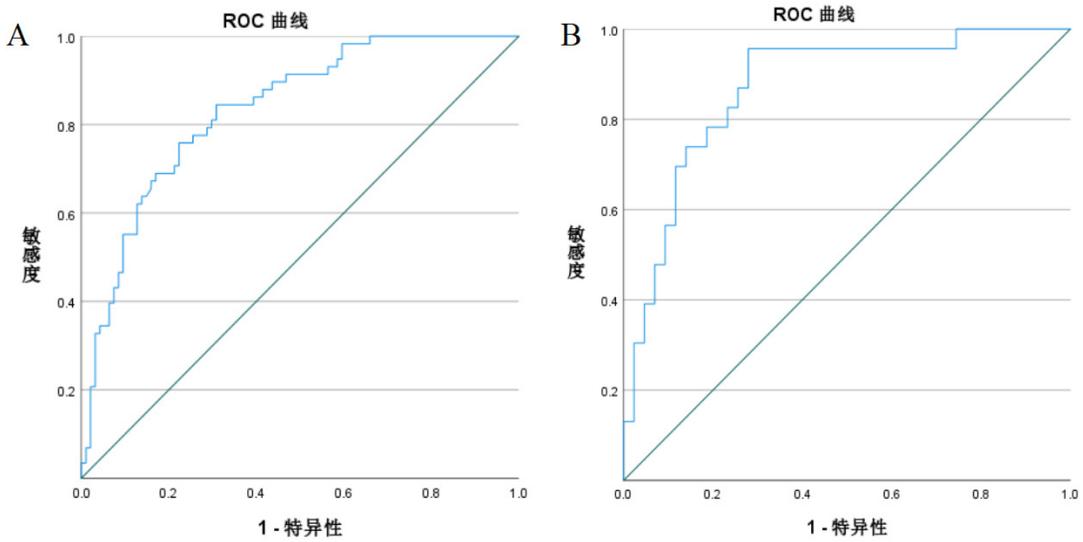
3 讨论

HCC 在我国发病率居恶性肿瘤第四位,病死率高居第二,严重威胁患者生命健康^[8]。TACE 是目前临床常用的局部治疗手段,适用于 BCLC 中期及部分晚期 HCC 患者,可有效延缓肿瘤进展、改善预后。然而,部



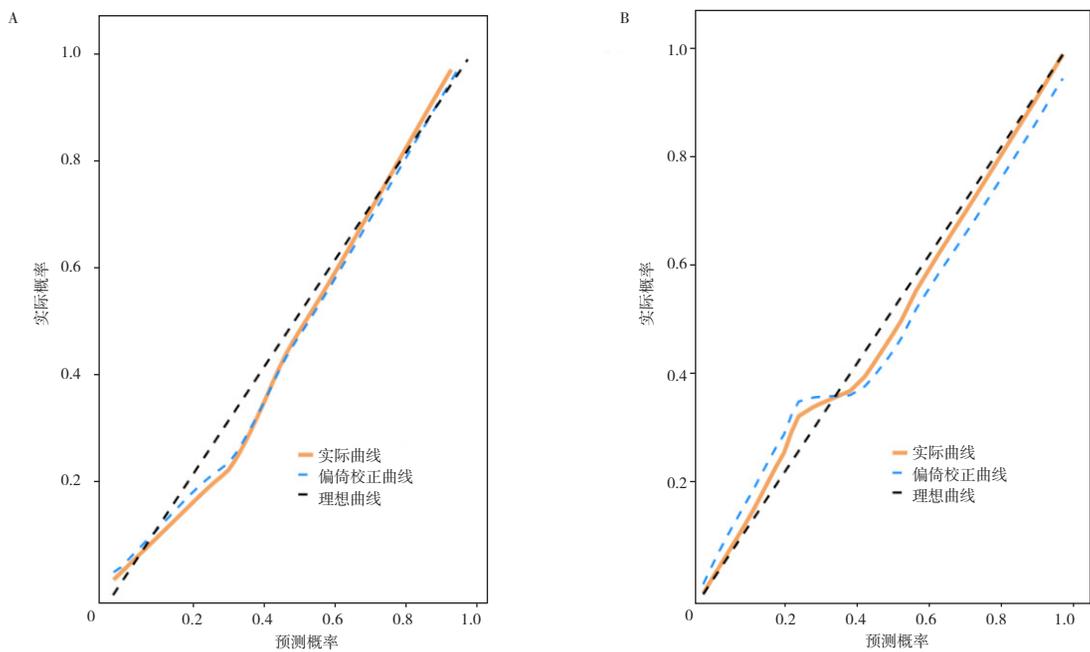
注:TACE: 经肝动脉化疗栓塞术; ALP: 碱性磷酸酶。

图 1 肝细胞癌患者发生TACE抵抗的列线图模型



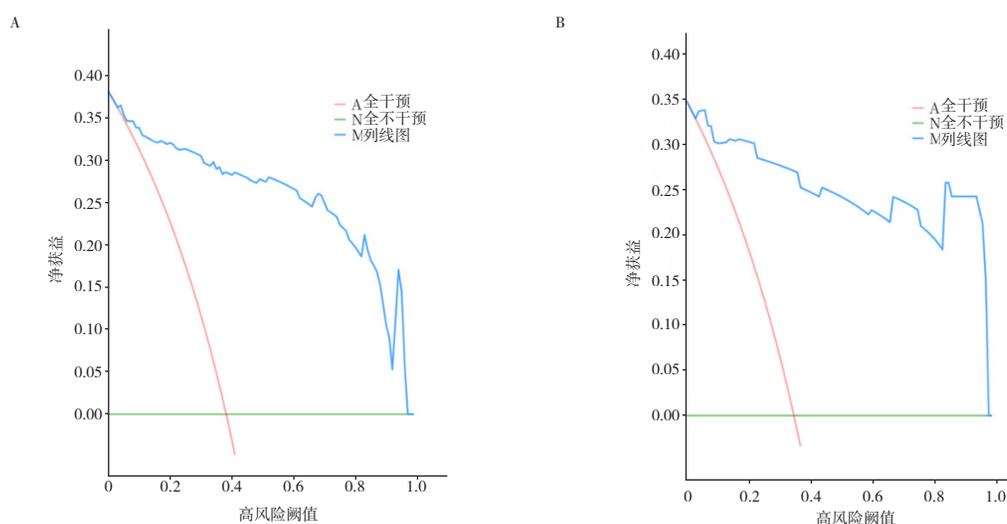
注:A: 训练集; B: 验证集。

图 2 列线图模型训练集、验证集 ROC 曲线



注:A: 训练集; B: 验证集。

图 3 列线图模型训练集、验证集校准曲线



注:A:训练集;B:验证集。

图4 列线图模型训练集、验证集决策曲线

分患者对TACE反应不佳,肿瘤持续进展,且重复无效的TACE治疗可能导致肝功能进一步受损,甚至错失其他治疗窗口。为优化TACE治疗策略,避免盲目重复治疗,亟需建立科学、可靠的TACE抵抗预测模型,实现对潜在无效人群的早期识别,为临床个体化治疗提供决策支持。

本研究基于218例HCC患者构建并验证了TACE抵抗的列线图预测模型,筛选出肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤包膜完整性、是否为肝门部肿瘤、双叶浸润、AFP水平及ALP水平7个临床变量为独立危险因素,模型在训练集和验证集中均表现出良好的判别力、一致性及临床实用性,AUC分别为0.834和0.871,提示其具有稳定的预测效能。Kudo等^[9]构建TACE疗效风险分层的理论框架,为后续模型研究提供了重要依据,模型AUC约0.70~0.78。Lee等^[10]于在大样本TACE治疗人群的基础上构建并优化预后预测模型,模型AUC约为0.75~0.80,进一步验证了多变量在TACE结局评估中的价值。与上述研究相比,本研究以TACE抵抗作为明确结局终点,构建的列线图模型在训练集与验证集中分别获得0.834和0.871的AUC,显示出较高且稳定的区分能力。从模型增益角度看,既往研究多集中于AUC比较,而较少评估风险再分类改善。本研究在传统肿瘤负荷与肝功能指标基础上引入反映肿瘤侵袭性和空间分布特征的变量,有助于提升患者风险分层的准确性,改善净重新分类指数和综合判别改善指数。尽管未在同一数据集中对既往模型进行头对头重建并计算净重新分类指数和综合判别改善指数,但从区分度水平、变量信息量及临床决策适用性来看,本模型在TACE抵抗高风险患者识别方面具有潜在增益。本研究显示,肿瘤数目、最大肿瘤直径为HCC患者TACE抵抗的独立危险因素,提示多发肿瘤

及较大肿瘤负荷是TACE疗效下降的核心原因之一。究其原因,大体积肿瘤血供丰富、异质性强,栓塞后残存灶更易发生再灌注或新生血管形成,导致局部控制失败^[11]。此外,较多病灶可能提示肿瘤为多中心起源或存在潜在肝内转移灶,即使栓塞当前可见病灶,仍难以根除微小病灶,容易发生早期复发^[12]。肿瘤包膜为HCC患者TACE抵抗的独立危险因素,肿瘤包膜是评价HCC边界结构和侵袭性的影像学标志。包膜完整性提示肿瘤边界清晰、局部浸润性弱,而包膜不完整或破裂则多见于高度侵袭性病灶,可能伴随肝内转移、门静脉侵犯或肝外播散,TACE治疗难以有效控制病灶,进而增加TACE抵抗风险。是否为肝门部肿瘤为HCC患者TACE抵抗的独立危险因素,究其原因,门区域结构复杂,肿瘤若累及此区,栓塞时需兼顾肝门主血管及胆管结构,治疗难度显著增加,易出现部分病灶残留,降低疗效。双叶病灶则提示肿瘤已跨越肝叶解剖边界,TACE需实施双侧动脉介入,治疗区域更广,风险更高,易出现“漏栓”。AFP是反映HCC恶性程度和增殖活性的传统标志物,研究表明AFP>400 ng/ml患者TACE治疗反应差、生存期短^[13],与本研究结果类似。ALP升高则可能与肝内胆道梗阻、肝门静脉高压、肝细胞破坏或肝转移灶形成相关,是肿瘤负荷与肝功能受损的间接反映。

本研究为回顾性研究,样本量有限,可能存在选择性偏倚,影响模型的普适性,且未纳入分子标志物及免疫状态指标,研究对象以乙型肝炎病毒相关肝细胞癌患者为主,符合我国HCC流行病学特征,但不同病因背景下肿瘤生物学行为及TACE治疗反应可能存在差异,因此本模型在丙型肝炎病毒、酒精性肝病及非酒精性脂肪性肝病相关HCC人群中的适用性仍有待进一步验证,同时验证集事件数较少,外部验证的稳定性仍

需在更大样本中进一步确认,需在今后通过多中心、大样本、前瞻性研究进一步优化与验证本模型的临床价值。

综上所述,基于肿瘤数目、最大肿瘤直径、肿瘤包膜完整性、是否为肝门部肿瘤、双叶浸润、AFP水平、ALP水平构建的TACE抵抗风险预测模型具有良好的区分度、一致性及临床适用性,可为HCC患者实施TACE前的个体化治疗决策提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张云波,李敬,刘俊启,等.基于监测,流行病学和最终结果数据库的肝癌临床病理特征及预后分析[J].肿瘤基础与临床,2023,36(5):399-404.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2025, 82(2): 315-374.
- [3] 仲斌演,王万胜,张申,等.TACE抵抗的重新认知:一项中国医师协会介入医师分会发起的调查研究[J].介入放射学杂志,2023,32(7):642-646.
- [4] 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.
- [5] Singal AG, Llovet JM, Yarrowan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2023, 78(6): 1922-1965.
- [6] 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2024,10(3):17-68.
- [7] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60.
- [8] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [9] Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-pacific primary liver cancer expert consensus statements[J]. Liver Cancer, 2020, 9(3): 245-260.
- [10] Lee HL, Kim SH, Kim HY, et al. A refined prediction model for survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1354964.
- [11] Safri F, Nguyen R, Zerehpooeshnesfchi S, et al. Heterogeneity of hepatocellular carcinoma: from mechanisms to clinical implications[J]. Cancer Gene Ther, 2024, 31(8): 1105-1112.
- [12] Kasuga R, Taniki N, Chu PS, et al. Multiple asynchronous recurrence as a predictive factor for refractoriness against locoregional and surgical therapy in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 10896.
- [13] Wang DD, Zhang JF, Jiang HJ. Development of predictive biomarkers for transarterial chemoembolization efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. Radiol Infect Dis, 2023, 10(3): 93-103.