

# Establishment and Validation of a Predictive Model for Efficacy of DEB-TACE Combined with Small Molecule Targeted Drugs in Treating Unresectable Hepatocarcinoma

Yanliang Wang<sup>1</sup> Wei Song<sup>1</sup> Ming Pan<sup>1</sup> Fazhong Li<sup>1</sup> Jun Cui<sup>3</sup>

1. Interventional Department of Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan, 471000, China

2. Imaging Department of the Fifth People's Hospital of Luoyang City, Henan Province, Luoyang, Henan, 471000, China

## Abstract

**Objective:** Assess the prognosis of unresectable hepatocarcinoma treated with the combination of DEB-TACE and small molecule targeted drugs, and develop a risk prediction model. **Methods:** The basic data and survival of 385 patients with unresectable hepatocarcinoma treated with DEB-TACE and small molecule targeted drugs were retrospectively analyzed. The Cox proportional hazards regression model was used to screen out the risk factors independently affecting the prognosis to establishment the nomogram model. The efficacy of the model was evaluated in the training and validation sets using the C index, ROC curve and calibration curves. Decision curve analysis evaluates the potential clinical utility of the model. **Results:** Five factors, including albumin-bilirubin (ALBI) score and vascular invasion, were included in the nomogram by Cox multivariate regression analysis. Through nomogram, ROC and decision curve analysis, this model has large predictive power and net benefit interval, which is helpful for clinical decision-making. **Conclusion:** This prediction model can accurately predict the prognosis of unresectable hepatocarcinoma treated with the combination of DEB-TACE and small molecule targeted drugs.

## Keywords

hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization (TACE); clinical efficacy; predictive model; nomogram

# DEB-TACE 联合小分子靶向药治疗不可切除肝癌预后预测模型构建与验证

王砚亮<sup>1</sup> 宋威<sup>1</sup> 潘明<sup>1</sup> 李发中<sup>1</sup> 崔君<sup>2\*</sup>

1. 郑州大学附属洛阳中心医院介入科, 中国·河南 洛阳 471000

2. 河南省洛阳市第五人民医院影像科, 中国·河南 洛阳 471000

## 摘要

**目的:** 探讨药物洗脱微球经动脉化疗栓塞 (DEB-TACE) 联合小分子靶向药物治疗不可切除肝癌患者的预后并构建其风险预测模型。**方法:** 回顾性分析我院收治的DEB-TACE联合小分子靶向药物治疗的385例不可切除肝癌患者基本资料及生存期。分析患者生存率, 采用Cox比例风险回归模型筛选出独立影响预后的风险因素, 并构建列线图模型。使用C指数、ROC曲线和校准曲线在训练集和验证集中对模型的效能进行评价。决策曲线分析评估模型的临床潜在应用价值。**结果:** 经Cox多因素回归分析, 将白蛋白-胆红素 (ALBI) 评分、血管侵犯等5个因素作为影响预后的独立因素纳入列线图。通过列线图、受试者工作特征曲线下面积、决策曲线分析显示本模型有较大的预测能力及净获益区间, 有助于临床决策。**结论:** 该模型能较准确地预测DEB-TACE联合小分子靶向药治疗不可切除肝癌患者的预后。

## 关键词

肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 临床疗效; 预测模型; 列线图

【基金项目】河南省医学科技攻关计划项目 (项目编号: LHGJ20210865)。

【作者简介】王砚亮 (1981-), 男, 中国河南洛阳人, 副主任医师, 从事影像诊断与介入治疗研究。

【通讯作者】崔君 (1983-), 女, 中国河南洛阳人, 主治医师, 从事神经影像与肿瘤影像研究。

## 1 引言

经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 联合靶向药物的综合治疗现已经成为中晚期肝癌不能手术切除的非根治性治疗中的重要方法<sup>[1]</sup>。近些年新的栓塞材料药物洗脱微球 (drug-eluting bead, DEB) TACE 相比传统 TACE 具有更好的疾病缓解率和控制率<sup>[2]</sup>。当前纳入该研究的肝癌群体异质性较大, 预后评估系统或预

后相关风险因素目前仍不清楚，无法指导治疗决策及改善患者预后。因此单独预测这部分患者的预后是一个重要挑战。既往的研究<sup>[3,4]</sup>多集中在单纯传统 TACE 治疗或联合靶向治疗后的生存风险预测，针对 DEB-TACE 联合靶向治疗的生存预测研究目前还未见报道。本研究旨在开发一种新的生存预测模型，确定不可手术切除肝癌患者 DEB-TACE 联合靶向治疗预后相关的危险因素，以帮助选择在治疗中潜在受益的患者。

## 2 资料与方法

### 2.1 一般资料

回顾性分析 2017 年 1 月至 2021 年 6 月在我院接受 DEB-TACE 联合靶向药物治疗的中晚期肝癌患者 385 例的临床资料。

患者诊断及分期标准采用《原发性肝癌诊疗规范（2022 年版）》纳入标准如下：①诊断为 II a- III b 期首诊首治肝癌患者；②接受 DEB-TACE 并联合靶向治疗患者。③体力状况评分 (ECOGPS) 为 0~2 分的患者。预期寿命大于 3 个月。

排除标准：①接受过其他治疗如消融、免疫治疗；② DEB-TACE 术后切除、肝移植患者；③伴有其他恶性肿瘤；④合并严重的心脑肺肾疾病；⑤失访的患者。

### 2.2 方法

#### 2.2.1 DEB-TACE

经右股动脉或桡动脉入路，分别插管至肠系膜上动脉及腹腔干动脉，行间接门静脉造影和肝动脉造影，可疑肝外血供者行双侧膈下动脉、相邻肋间动脉等造影。确认肿瘤供血血管后，将同轴微导管超选插管至责任动脉行 DEB-TACE 治疗，栓塞剂选择 CalliSpheres 载药微球（江苏恒瑞医药），规格为 100~300 $\mu$ m，或均一粒径 100 $\mu$ m，250 $\mu$ m 规格，用量 1~2 支，加载表柔吡星 40~80mg。必要追加 300~500 $\mu$ m，或 400 $\mu$ m 规格补充栓塞。

#### 2.2.2 靶向治疗

DEB-TACE 术后 5~10 天开始，治疗周期不少于 4 周。口服药物包括索拉非尼，每次 200~400mg/次，每日 2 次。阿帕替尼，每次 500~750mg，每日 1 次。仑法替尼 8~12mg，每日 1 次。瑞戈非尼 80~16mg，每日 1 次。治疗持续到患者耐药或出现无法耐受为止。

#### 2.2.3 随访及复查

随访截止日期 2024 年 6 月 1 日或患者死亡为止。常规 TACE 术后 3 天行肝肾功能及血常规复查，术后 1 个月行增强 CT 或者 MRI 及甲胎蛋白复查。根据影像学的评价、患者的一般情况及肝肾功能决定患者是否再次行 TACE 治疗。

#### 2.2.4 疗效评价

以术前 1 周影像资料 (MRI 或 CT) 作为基准，对照 DEB-TACE 治疗后 1 个月的患者进行 CT 或 MRI 评价。依据改良的实体肿瘤疗效评价标准 (mRECIST1.1) 观察肿瘤反应情况。

### 2.3 统计学方法

应用 SPSS25.0 软件和 R 软件 (4.2.2) 进行数据分析。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，使用 Log-rank 检验生存率差异。使用 Cox 多因素分析识别影响生存的独立预后因素，整合并构建出列线图 (Nomogram) 模型。计算 C 指数一致性，以评估模型的预测能力。采用受试者工作特征曲线 (ROC)、校准曲线及决策曲线 (DCA) 分析评价预测模型效果并验证模型净收益率。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 患者基本特征

共 385 例无法手术切除的肝癌患者纳入本研究。随机抽取 70% 患者作为训练集，30% 患者作为测试集。纳入患者的基本特征见 (表 1)。

表 1 纳入患者的基本特征

变量	训练集 (n=268)	测试集 (n=117)
性别: 男/女	207/61	98/19
年龄: (岁) < 60/ $\geq$ 60	161/107	64/53
ALBI 评分: 1/2/3	117/135/16	42/67/8
Child-Pugh 分级: A 级/B 级	191/77	81/36
CNLC 分期:		
I b/ II a/ II b/ III a/ III b	21/38/90/82/37	11/21/39/32/14
血管侵犯:	112	86
AFP ( $\mu$ g/L ): < 400/ $\geq$ 400	64/204	36/81
up-to-7 标准: ( In/out )	184/84	87/30
靶向治疗: ( 主要用药 )		
索拉非尼 / 阿帕替尼 / 仑法替尼 / 瑞戈非尼	88/57/93/30	38/26/42/11

注: 白蛋白-胆红素评分 (Albumin-Bilirubin Grade, ALBI grade) 计算公式为:  $ALBI = (\log_{10} \text{胆红素} \times 0.66) + (\text{白蛋白} \times -0.085)$ ; CNLC: 中国肝癌分期; 新米兰标准: up-to-7 标准: 癌灶数量 + 最大癌灶直径 (cm) 数值  $\leq 7$ 。

### 3.2 患者生存分析

随访时间为 1.0 至 36.0 个月，平均 22.6 个月。在随访期间，共有 291 名患者死亡。中位 OS 时间为 17.6 个月。训练集和测试集患者的 1 年、3 年总生存率分别为 75.2%、36.3% 和 77.6%、38.5%。两组生存曲线差异无统计学意义 ( $P=0.785$ )。

### 3.3 训练集的相关风险因素分析

使用 Cox 回归单因素分析显示 ALBI 评分、Child-Pugh 分级、血管侵犯、超 up to 7 标准、联合治疗时间、AFP、病灶直径、首次 D-TACE 肿瘤反应均与预后相关 ( $P < 0.05$ )。多因素分析显示 ALBI 评分、血管侵犯、超 up to 7 标准、联

合治疗时间、首次 DEB-TACE 肿瘤反应是影响患者预后的独立预后因素 (表 2)。

### 3.4 预测模型的构建与验证

将训练集多因素分析中 5 个独立危险因素整合并构建 Nomogram 图预测模型，各个指标获得的总得分可对应得到 1 年、3 年 OS 生存概率。图 1 通过 bootstrap (重采样) 进行内部验证，并行 C 一致性统计分析，验证结果显示在训练集、验证集 C-index 分别为 0.765 (95%CI: 0.575~0.814)，为 0.743 (95%CI: 0.659~0.821)。绘制校准曲线 (Calibration Curves) 预测模型 1 年、3 年和实际观察到的总生存期之间的差异，显示列线图模型与实际观察结果具有良好的 consistency (图 2)。

表 2 影响患者预后的单因素和多因素分析

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	风险比 (95% 置信区间)	P	风险比 (置信区间)	P
ALBI 评分:	2.321 (1.143~3.521)	0.036	2.131 (1.232~3.356)	0.008
Child-Pugh 分级:	2.824 (1.021~6.542)	0.045		
血管侵犯:	2.346 (1.623~3.456)	< 0.001	2.462 (1.461~3.492)	< 0.001
超 up to 7 标准:	3.765 (2.172~6.513)	0.027	2.092 (1.824~2.115)	0.037
联合治疗时间:	0.706 (0.562~0.976)	0.011	0.541 (0.254~0.901)	0.027
AFP > 400 ng/mL:	2.653 (1.216~5.176)	< 0.001		
病灶直径:	2.171 (1.170~2.213)	0.032		
首次肿瘤反应: ORR	0.418 (0.335~0.638)	0.013	0.673 (0.236~0.894)	0.026

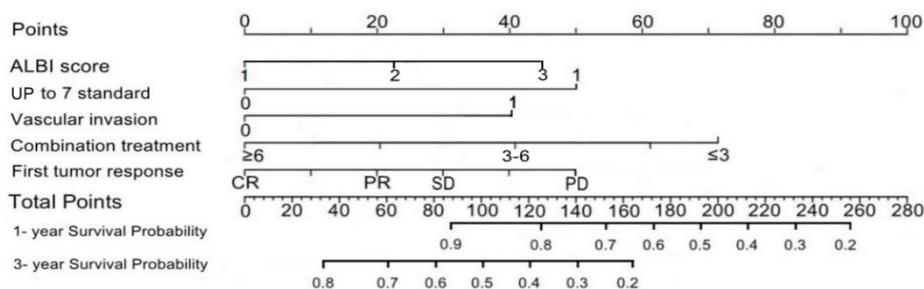


图 1 基于风险因素构建的 Nomogram 模型

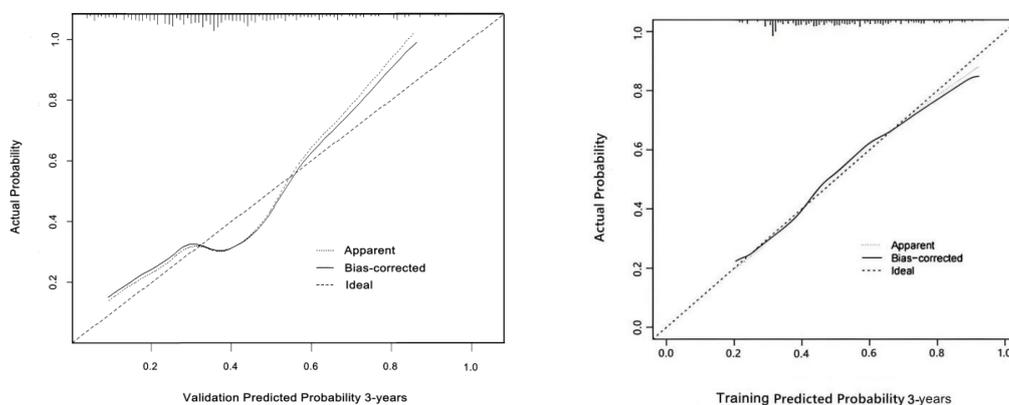


图 2 训练集、验证集 3 年总生存期校准曲线

绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线判断模型预测值与实际值之间区分度, 结果显示训练集 1 年、3 年 OS 曲线下面积 (Area under Curve, AUC) AUC 值为 0.792, 0.749。敏感性为 85.9%, 特异性为 78.3%; 验证集 1 年、3 年 OS 曲线下面积 AUC 为 0.753 和 0.738。敏感性为 83.6%, 特异性为 77.3%, 提示该诊断预测模型的区分度良好。通过决策曲线分析 (Decision Curve Analysis, DCA) 评估列线图临床潜在应用价值。显示预测模型预测净获益区间较大, 有助于临床决策 (图 3)。

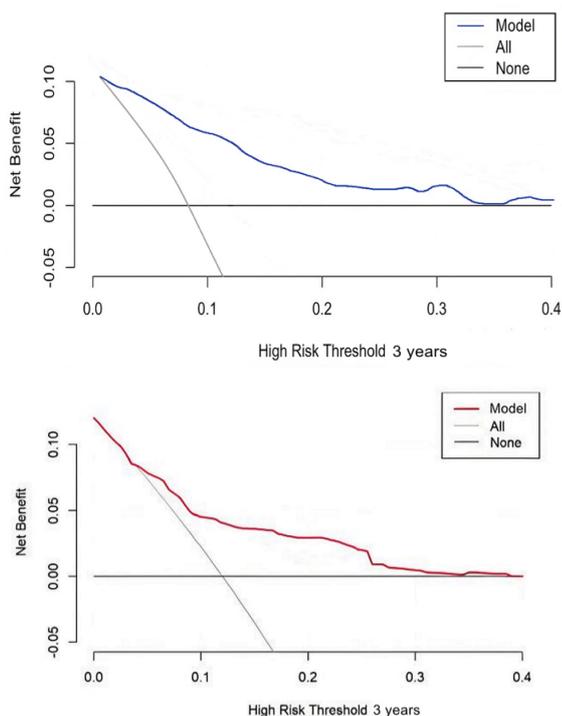


图 3 决策曲线图

## 4 讨论

TACE 治疗肝癌可进一步诱导血管生成因子 (VEGF) 表达并促进新生血管形成。而酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 分子靶向药可有效抑制血管再生, 减少肿瘤复发转移<sup>[5]</sup>。载药微球 (Drug-eluting Bead, DEB) 与传统 C-TACE 相比, 具有永久栓塞肿瘤血管和维持肿瘤内药物浓度的优势。其与分子靶向药的联合治疗, 将可能进一步提升肝癌患者的治疗效果<sup>[6]</sup>。目前尚无公认的能够在 HCC 患者中提供准确预测预后的模型, 主要原因是纳入联合治疗的肝癌群体异质性较大, 临床中多有超出指南或规范的联合治疗。这对判断患者预后, 变更治疗手段时机的把握, 体现 D-TACE 联合靶向治疗疗效价值, 具有现实意义。本研究采用 COX 回归分析初步筛选影响肝癌联合治疗生存预后的因素, 以生存结局和生存时间为因变量, 可同时分析众多因素对生存期的影响, 并将患者生存的预后风险因素整合为模型系统, 从而通过实现危险因素分层和个体化预测来对患者进行预后评估。

本研究结果显示, 患者 36 个月中位 OS 时间为 17.6 个月, 与 Liu S<sup>[2]</sup>, 张晓东<sup>[7]</sup> 等研究结果中位 OS 18.8 个月和 18 个月, 较为接近。较文献<sup>[8]</sup> 中报道的单独 D-TACE 疗效, 中位 OS 15 个月, 有优势。说明 D-TACE 联合分子靶向药可有效延长肝癌患者的生存时间, 有较好的临床应用前景。本研究纳入了近些年学术界普遍关注的新的风险因素如 ALBI 评分、Up to 7 标准, 具有一定的前瞻性。本研究显示 ALBI 评分是影响预后的独立风险因素, 而 Child-Pugh 分级是影响预后的相关风险因素, 这与文献<sup>[9]</sup> 中报道的一致。ALBI 评分相对于 Child-Pugh 分级, 可以更加客观地反映肝功能, 说明 ALBI 评分有更高的预测价值。由此可知, 对影响肝癌患者生存期的肝功能影响因素进行有效干预, 有助于延长肝癌患者生存时间<sup>[10]</sup>。关于肿瘤大小对患者预后的影响, 学术界仍存在一定的争议<sup>[11]</sup>。而被认可的“Up to 7”“Up to 11”及国内学者提出了“Six-and-Twelve”的预后模型通过肿瘤的最大直径和肿瘤数目相加的代数和来预测 TACE 治疗的疗效, 证实了在肝功能良好的患者中, 肿瘤负荷与预后的关系更加密切<sup>[3]</sup>。本研究结果显示, 肿瘤大小并不是 HCC 患者联合治疗的预后不良的独立风险因素, 而超 Up to 7 标准仍是风险较高独立预测因素, 与 Kim DS<sup>[12]</sup> 等人的研究结果相同。本研究中肿瘤大小对预后的影响, 可能被 Up to 7 标准预测风险因素所掩盖; 也有可能与选择性肿瘤直径大小的截断点有关。因此肿瘤直径可能仍然是一个重要风险因素<sup>[5]</sup>。

AFP 被认为是肝癌预后的独立危险因素<sup>[8,13]</sup>, 可作为挽救治疗前总生存期的独立预测指标。而本研究显示, AFP 是联合治疗的相关危险因素而非独立危险因素。这或许与 AFP 的取值分层、未动态观察术前、术后指标变化及纳入的患者样本量有关, 还需要进一步研究。mRECIST 评分被是肝癌患者生存期的强保护因素<sup>[3,14]</sup>。本研究显示首次 D-TACE 术后首次肿瘤反应: 是患者预后的独立危险因素。Hao M 等<sup>[15]</sup> 人的研究也显示肿瘤负荷下降明显的患者组远期疗效较好, 说明肿瘤负荷的变化对于联合治疗预后至关重要。血管侵犯, 门静脉癌栓形成被认为是影响 HCC 预后相关的独立危险因素<sup>[16,17]</sup>, 已被学术界广泛认可, 本研究结果也支持此结论。目前早期评估微血管侵犯 (MVI) 的存在及其进展, 成为近些年肝癌研究的热点, 研究显示 MVI 的检出率与肿瘤体积的大小呈正相关关系, 未来有必要对微血管侵犯风险因素进行进一步的验证。本研究结果还表明, D-TACE 联合靶向治疗时间是肝癌预后的保护性因素, 联合治疗时间越长, 能进一步延长生存时间, 对患者预后有重要意义。与文献<sup>[11,16]</sup> 报道结果一致。本研究中使用了多种靶向药物, 包括二线药物瑞戈非尼, 可通过抗肿瘤血管生成、抗肿瘤细胞增殖、抗肿瘤转移及抗免疫逃逸多维度治疗肿瘤。给患者带来了更大的生存获益。

本研究构建的预测模型, 所纳入的预测风险因素均可通过临床常规检查获得。同时, 以列线图的形式表现, 使用

者通过该列线图可计算出每例肝癌患者接受联合治疗的风险值,极大地提高了工作效能,具有一定的临床实用性。本研究还通过 ROC 曲线、校准曲线、决策曲线分析(DCA)曲线,对模型在训练集、内部验证集中的区分度和临床获益指标进行了评价。所构建列线图的训练组和验证组 C-index 分别为 0.765 (95%CI: 0.575-0.814), 为 0.743 (95%CI: 0.659-0.821), 表明具有一定的准确度。校准图形中标准曲线与预测校准曲线贴合良好,表明模型具有较高的区分性和一致性。通过决策曲线分析(Decision Curve Analysis DCA)评估列线图的临床潜在应用价值。显示预测模型预测净获益区间较大,有助于临床决策。

本研究也有一些局限性:①首先本研究属于单中心的回顾性研究,患者地域性局限。②患者靶向药物治疗未单独分组研究。③另外可能还忽略了一些风险因素,例如血小板计数、腹水、静脉曲张等,未整合到模型中。④本预测模型需要对患者进一步分层,同时未行外部验证。这些都可导致模型的预测能力有限,结果出现偏倚。这是今后本预测模型的开发和完善的重点。总之,D-TACE 联合小分子靶向药治疗不可切除肝癌具有良好的临床效果,基于多种风险因素构建的预测模型对预测患者生存具有较高的预测价值。以上是本研究初步得出的结论。

## 参考文献

- [1] Jun Ji, Zhi HZ, Zi QH, et al. Efficacy and safety of drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) combined with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A systematic review and meta-analysis[J]. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*,2024;102313,1-10.
- [2] Liu S, Yu G, Wang Q, et al. CalliSpheres microspheres drug-eluting bead transhepatic artery chemoembolization with or without sorafenib for the treatment of large liver cancer: a multi-center retrospective study[J]. *American journal of translational research*,2021(15):13931-13940.
- [3] 张磊,侯忠衡,王祁,等.经肝动脉化疗栓塞治疗中期肝癌预后的预测模型的建立和验证[J].*介入放射学杂志*,2021,30(12):1236-1242.
- [4] Chen RX, Gan YH, Ge NL, et al. A new prediction model for prognosis of patients with intermediate-stage HCC after conventional transarterial chemoembolization: an internally validated study[J]. *Journal of Cancer*,2019,10(26):6535-6542.
- [5] Long J, Chen B, Liu Z, et al. Comparative efficacy and safety of molecular targeted agents combined with transarterial chemoembolization in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis[J]. *Frontiers in Oncology*,2023,5(13):1-11.
- [6] Wang F, Chen L, Bin C, et al. Drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic therapy versus systemic therapy alone as firstline treatment for unresectable colorectal liver metastases[J]. *Frontiers in Oncology*,2024(14):1-13.
- [7] 张晓东,易根发,赵卫,等. DEB-TACE联合仑伐替尼与联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌的对比研究[J].*临床放射学杂志*,2023,42(11):1800-1805.
- [8] Gomes A S, Monteleone P A, Sayre J W, et al. Comparison of triple-drug transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with single-drug TACE using doxorubicin-eluting beads: long-term survival in 313 patients[J]. *American Journal of Roentgenology*,2017,209(4):722-732.
- [9] Ho SY, Hsu CY, Liu PH, et al. Albumin-bilirubin (ALBI) grade-based nomogram for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. *Digestive Diseases and Sciences*,2021(66):1730-1738.
- [10] Kim JH, Sinn DH, Lee JH, et al. Novel albumin-bilirubin grade-based risk prediction model for patients with hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization[J]. *Digestive Diseases and Sciences*,2018(63):1062-1071.
- [11] Lee HL, Kim SH, Kim HY, et al. A refined prediction model for survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization[J]. *Frontiers in Oncology*,2024,28(14):1354964.
- [12] Kim DS, Kim BK, Lee JS, et al. Validation of pre-/post-TACE-predict models among patients with hepatocellular carcinoma receiving transarterial chemoembolization[J]. *Cancers*,2021,14(1):67-75.
- [13] Tao J, Shi X, Feng X, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Algorithm for Evaluating the Efficacy of Postoperative Adjuvant TACE Therapy for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2024,27(8):1111-1118.
- [14] Zhong JW, Nie DD, Huang JL, et al. Prediction model of no-response before the first transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: TACF score[J]. *Discover Oncology*,2023,14(1):184-192.
- [15] Hao ML, Bin L, Fang YP, et al. The efficacy of transarterial chemoembolization in downstaging unresectable hepatocellular carcinoma to curative therapy: a predicted regression model[J]. *Investigational New Drugs*,2022,40(5):1146-1152.
- [16] Sun A, Chen S, Lin M, et al. Efficacy of TACE+ Radiofrequency Ablation+ Sorafenib in the Treatment of Patients with Recurrent Liver Cancer and Construction of Prediction Model[J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*,2022(1):6879035:1-7.
- [17] Chu HH, Chun SY, Kim JH, et al. A prediction model for overall survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the hepatic vein or inferior vena cava[J]. *European Radiology*,2021(31):4232-4242.