

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.004154

cTACE、DEB-TACE 与 HAIC 治疗肝切除术后 肝内复发 HCC 比较研究

邓小稳¹, 肖华玲², 罗小平¹

(1.重庆医科大学第二临床学院放射科, 重庆 400010; 2.重庆大学附属涪陵医院肝病科, 重庆 408999)

【摘要】目的:比较常规经动脉化疗栓塞(conventional transarterial chemoembolization, cTACE)、载药微球经动脉化疗栓塞(drug-eluting bead transarterial chemoembolization, DEB-TACE)与肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)治疗肝切除术后肝内复发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的疗效与安全性。**方法:**回顾性纳入 228 例(cTACE 96 例、DEB-TACE 62 例、HAIC 70 例),采用多分类广义倾向评分逆处理概率加权法(inverse probability of treatment weighting, IPTW)平衡基线,比较客观缓解率(objective response rate, ORR)、总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)及 ≥ 3 级不良事件。**结果:**经 IPTW 校正后协变量均衡性良好。HAIC 组 ORR 42.9%, 高于 cTACE 组 21.9% 与 DEB-TACE 组 27.4%;加权后 HAIC 组中位 OS 20.5 个月、PFS 9.9 个月,均优于其余 2 组; ≥ 3 级不良事件发生率相近。**结论:**HAIC 可能提高缓解率并改善生存;尽管 3 组 ≥ 3 级不良事件发生率差异无统计学意义,但 HAIC 组发生率数值较高,提示临床实施 HAIC 时需加强监测与支持治疗。

【关键词】肝细胞癌;术后肝内复发;经动脉化疗栓塞;肝动脉灌注化疗;广义倾向评分

【中图分类号】R735.7

【文献标志码】A

Value of conventional transcatheter arterial chemoembolization, drug-eluting bead transarterial chemoembolization, and hepatic arterial infusion chemotherapy in treatment of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy

Deng Xiaowen¹, Xiao Hualing², Luo Xiaoping¹(1.Department of Radiology, The Second Clinical College of Chongqing Medical University;
2.Department of Hepatology, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy and safety of conventional transarterial chemoembolization (cTACE), drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE), and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) in the treatment of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. **Methods:** A retrospective analysis was performed for 228 patients, among whom 96 underwent cTACE, 62 underwent DEB-TACE, and 70 underwent HAIC. A multinomial generalized propensity score-based inverse probability of treatment weighting (IPTW) was used to balance baseline covariates, and a comparative analysis was performed for objective response rate (ORR), overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and grade ≥ 3 adverse events (AEs). **Results:** Covariate balance was acceptable after IPTW. The HAIC group achieved a higher ORR than the cTACE group and the DEB-TACE group (42.9% vs. 21.9% and 27.4%). The HAIC group had a weighted median OS of 20.5 months and a weighted median PFS of 9.9 months, which were significantly better than those in the other two groups. The incidence rate of grade ≥ 3 AEs was comparable between groups. **Conclusions:** HAIC may increase remission rate and improve survival. Although there is no significant difference in the incidence rate of grade ≥ 3 AEs between groups, the HAIC group tends to have a numerically higher incidence rate, suggesting that monitoring and supportive management should be enhanced during HAIC.

作者介绍: 邓小稳, Email: CStemdeng@163.com,

研究方向: 胸腹部影像。

通信作者: 罗小平, Email: 13808324054@126.com。

基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目(编号: CSTB2022NSCQ-MSX0846)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260708.1344.002>
(2026-07-09)

ence in the incidence rate of grade ≥ 3 AEs between groups, the HAIC group tends to have a numerically higher incidence rate, suggesting that monitoring and supportive management should be enhanced during HAIC.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; postoperative intrahepatic recurrence; transarterial chemoembolization; hepatic arterial infusion chemotherapy; generalized propensity score

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国常见恶性肿瘤之一, 疾病负担持续加重^[1-2]。根治性肝切除仍是早中期 HCC 的重要治疗方式, 但术后复发率较高, 且以肝内复发最为常见^[3-4]。对于不适合再次切除或消融的肝内复发患者, 如何选择安全有效的局部区域治疗策略, 是当前临床管理的关键问题^[5]。

经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 兼具局部高浓度化疗与肿瘤供血阻断优势, 被国内外多部指南推荐用于中期 HCC 及部分复发患者的局部治疗^[6-7]。传统 TACE (conventional transarterial chemoembolization, cTACE) 以碘化油乳剂为载体, 药物释放速度快且栓塞效果受操作者与乳化质量影响; 载药微球 TACE (drug-eluting bead transarterial chemoembolization, DEB-TACE) 可实现更稳定的药物负载与缓释, 在部分研究与荟萃分析中显示出更高的肿瘤应答或更好的耐受性^[8]。

近年来, 肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC) 在 HCC 治疗中备受关注。HAIC 可在较低全身暴露下向肿瘤及其微小病灶持续输注化疗药物, 其中以奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙 (oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin regimen, FOLFOX) 为代表的方案在大体积或不可切除 HCC 中显示出潜在生存获益^[9-10]。然而, 在肝切除术后肝内复发场景下, cTACE、DEB-TACE 与 HAIC 三者的疗效与安全性对比证据仍有限, 且治疗选择可能受肿瘤负荷、肝功能等基线差异影响。因此, 本研究采用广义倾向评分-逆概率加权方法, 对 3 种介入策略在术后肝内复发 HCC 患者中的真实世界结局进行比较, 为临床决策提供参考。同时, 复发 HCC 中的 TACE 难治/不敏感状态及其预后影响亦受到关注^[11]; 有关 TACE 技术进展与相关不良反应谱的综述提示, 不同经动脉治疗策略之间可能存在疗效与耐受性差异^[12]。此外, 相关指南解读提示, 随着局部区域治疗证据的积累, HAIC 在特定 HCC 人群中的应用正逐步受到重视^[13]。

1 资料与方法

1.1 研究设计与伦理

本研究为单中心回顾性队列研究, 研究方案经重庆市长寿区中医院伦理委员会批准 (伦理号: 2024-轮审-9 号), 因回顾性研究且使用去标识化数据, 免除知情同意。研究报

告遵循加强流行病学观察性研究报告声明^[14]。

1.2 研究对象

检索 2016 年 1 月至 2024 年 12 月于本院行根治性肝切除且术后首次肝内复发 HCC 的患者。纳入标准: ①年龄 18~80 岁; ②原发灶病理证实为 HCC; ③影像学 [动态增强计算机断层扫描/磁共振成像 (computed tomography/magnetic resonance imaging, CT/MRI)] 确诊首次肝内复发; ④复发时 Child-Pugh A 或 B 级, 美国东部肿瘤协作组体力状况 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status score, ECOG) 评分 0~1 分; ⑤复发后首选局部介入治疗为 cTACE、DEB-TACE 或 HAIC。排除标准: ①合并肝外转移; ②主干门静脉癌栓或巴塞罗那临床肝癌分期 (Barcelona Clinic Liver Cancer staging system, BCLC) C 期需优先系统治疗; ③复发后接受再次切除/消融等根治性治疗; ④关键临床变量或随访资料缺失; ⑤随访不足 1 个月。患者筛选流程图见图 1。患者按首次复发后首选局部介入策略分组; 研究期间未因早期治疗中止而另行剔除, 仅随访不足 1 个月者按预设排除标准排除。

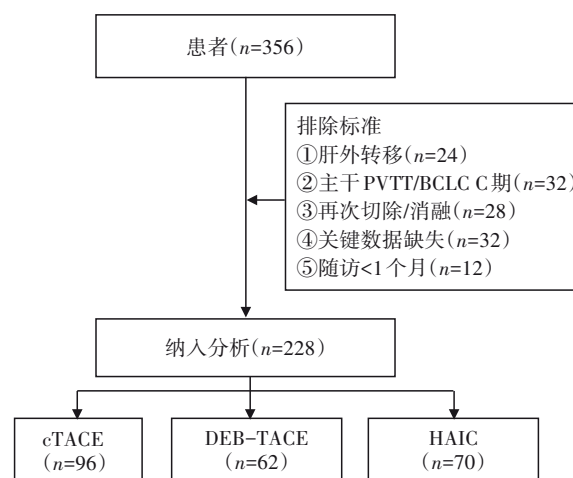


图 1 患者纳入与分组流程图

1.3 治疗方案

本研究为非随机、真实世界回顾性研究, 治疗方案由临床团队依据上述综合评估制定。为降低治疗选择偏倚对结局比较的影响, 本研究采用多分类广义倾向评分加权法平衡 3 组基线协变量, 并在加权 Cox 模型中估计效应。

①cTACE: 采用 Seldinger 技术经股动脉置入导管, 选择性或超选择性插管至肿瘤供血动脉, 常用化疗方案为表柔比星 (30~50 mg)/洛铂 (30 mg) 或顺铂 (60~80 mg), 与碘化油 (5~15 mL) 乳化后缓慢注入, 继以明胶海绵颗粒或聚乙烯醇颗粒栓塞至肿瘤供血动脉血流明显减慢或停滞。②DEB-TACE: 采用可载药微球 (粒径 100~300 μm 或 300~500 μm), 负载阿霉素 (50~80 mg) 或表柔比星 (30~50 mg), 在超选择性插管后缓慢注入直至肿瘤染色消失或血流停滞。③HAIC: 采用 FOLFOX 方案经肝动脉灌注化疗, 常规给药为奥沙利铂 85 mg/m^2 (第 1 天), 亚叶酸钙 400 mg/m^2 (第 1 天), 5-氟尿嘧啶

400 mg/m²静脉推注,后续以 2 400 mg/m²持续泵入(46 h),每 3 周为 1 个周期。治疗次数根据肿瘤反应、肝功能及不良事件综合评估决定。cTACE 组与 DEB-TACE 组内化疗药物的选择遵循同期本院标准操作流程,并结合肝功能、既往蒽环类暴露/耐受性及药物可及性进行个体化调整;该组内差异可能引入一定治疗异质性,故在结果解释中作为潜在未测量混杂予以审慎讨论。

1.4 观察指标与定义

严重不良事件的比较参照 CTCAE v5.0 进行统一分级^[15];同时,鉴于既往系统评价提示 HAIC 的疗效与安全性可能随人群构成而存在异质性^[16],本研究同步比较 3 种局部区域治疗策略的肿瘤应答与≥3 级不良事件。

主要终点为总生存期(overall survival, OS),定义为从首次介入治疗至死亡或末次随访的时间。次要终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS)(首次介入治疗至影像学进展或死亡)、肿瘤客观缓解率[按改良版实体瘤疗效评价标准(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST)评价^[17]、客观缓解率(objective response rate, ORR)=完全缓解(complete response, CR)+部分缓解(partial response, PR),疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+疾病稳定(stable disease, SD)]及不良事件。按不良事件常用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)分级^[15],≥3 级定义为严重不良事件。为保证不同年份病历记录的可比性,对早期按旧版本记录的不良事件条目,研究者依据 CTCAE v5.0 进行再判定与统一分级。

1.5 随访

治疗后每 6~8 周复查增强 CT/MRI 评估肿瘤反应;其后每 2~3 个月随访 1 次,记录影像学进展、后续治疗及生存状态。本队列随访截至 2025 年 3 月 31 日,存活患者中位随访时间为 23.5(18.0~30.2)个月。

1.6 统计学方法

分析采用 R(v4.3.0)与 SPSS(v26.0)软件完成。计量资料经正态性检验后,正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示并采用单因素方差分析;非正态分布以中位数(四分位间距)[$M_d(P_{25}, P_{75})$]表示并采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。为控制 3 组间基线差异,采用多项 logistic 回归估计广义倾向评分(generalized propensity score, GPS),计算稳定化逆处理概率加权法(inverse probability of treatment weighting, IPTW)权重,并在 1%与 99%分位进行截尾处理^[18]。协变量均衡性采用最大两两标准化差异(standardized mean difference, SMD)评价。生存分析采用 IPTW 加权 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并以加权 Cox 比例风险模型估计风险比(hazard ratio, HR)及 95% 置信区间。同时构建加权多变量 Cox 模型(双重稳健)以调整残余混杂。统计学检验均为双侧,检验水准 $\alpha=0.05$ 。为控制纳入跨度较长可能带来的“年代效

应”,将首次复发介入治疗年份作为协变量纳入 GPS 模型与加权 Cox 模型进行调整(按 2016–2019、2020–2022、2023–2024 分层),并作为敏感性分析检验主要结论的稳健性。

1.7 人工智能建模分析

1.7.1 机器学习增强的 GPS 敏感性分析 为检验倾向评分模型设定对加权结果的影响,在主分析的多项 logistic 回归 GPS 之外,进一步采用机器学习分类器(如正则化多项 logistic 回归、梯度提升树等)估计三分类治疗分配概率,以捕捉潜在非线性与交互项。基于稳定化 IPTW 并进行分位数截尾(1%与 99%)后,采用最大两两 SMD 评估协变量均衡性,并与主分析的平衡程度及加权效应量(OS/PFS 的 HR)进行一致性比较。该步骤作为敏感性分析,不改变主分析结论。机器学习 GPS 估计采用 R 语言相关工具包(如 glmnet、xgboost 及 caret/rsample 等)实现;在训练过程中采用交叉验证与正则化/早停等策略以降低过拟合风险,并报告加权后协变量均衡性与效应量的一致性作为稳健性证据。

1.7.2 基于机器学习的 1 年生存预测模型 以基线临床变量[年龄、肝功能、肿瘤负荷、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)、ECOG 评分等]及治疗策略为输入,构建 1 年 OS 的二分类预测模型。采用训练/测试集划分与交叉验证,评估判别能力[曲线下面积(area under the curve, AUC)、整体误差(Brier score)与校准度(分箱校准曲线/校准斜率)。为增强模型可解释性,计算特征重要性(系数绝对值或置换重要性),并绘制特征贡献图。具体而言,按 7:3 随机划分训练集与测试集;在训练集中采用 5 折交叉验证(必要时重复)进行超参数选择与模型调参,并以测试集评估 AUC、Brier score 与校准度。本研究未设置独立外部验证集,因此相关结果定位为内部验证的探索性分析。

1.7.3 个体化治疗获益评估 在预测模型基础上,通过“设定治疗策略并保持其余特征不变”的反事实预测,分别得到每位患者在 cTACE、DEB-TACE 与 HAIC 策略下的 1 年生存概率,计算 HAIC 相对 cTACE(或相对 DEB-TACE)的预测获益 ΔP ,并按获益分层(例如三分位:低/中/高获益)。比较不同获益层的基线特征分布与观察到的结局趋势,提出“哪些人更可能获益于 HAIC”的假设,为后续前瞻性验证提供依据。需要指出,反事实预测基于内部训练获得的模型参数,尚需在独立外部队列及前瞻性研究中验证。

2 结 果

2.1 基线特征与协变量平衡

共筛查 356 例术后肝内复发患者,根据纳入与排除标准最终纳入 228 例,其中 cTACE 组 96 例、DEB-TACE 组 62 例、HAIC 组 70 例(图 1)。未加权分析显示,3 组在肿瘤负荷(最大肿瘤径、多发病灶)、复发分期(BCLC 分期)及 AFP 水平等

方面存在差异(表 1)。经 GPS-IPTW 加权后,大部分协变量达到良好平衡(最大 SMD 由 0.750 降至 0.144),均衡情况见图 2。

2.2 治疗次数与肿瘤学应答

3 组治疗次数中位数分别为 3(2,4)、3(2,4)和 4(3,5)次($H=13.816, P<0.001$)。HAIC 组 ORR 为 42.9%, 高于 cTACE 组(21.9%)与 DEB-TACE 组(27.4%)($\chi^2=8.751, P=0.013$)。3 组 DCR 分别为 68.8%、74.2% 和 82.9%($\chi^2=4.254, P=0.119$)。

见表 2。

2.3 安全性

≥ 3 级不良事件发生率在 3 组间差异无统计学意义(cTACE 10.4%, DEB-TACE 12.9%, HAIC 18.6%, $P=0.312$)。严重不良事件以肝功能损伤[丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase, ALT/AST)升高、胆红素升高]与骨髓抑制为主;HAIC 组以中性粒细胞减少更为常见(7/13),而 TACE 相关腹痛、发

表 1 3 组患者基线特征及 IPTW 加权前后协变量平衡情况($\bar{x} \pm s; n, \%$)

项目	cTACE($n=96$)	DEB-TACE($n=62$)	HAIC($n=70$)	F/χ^2 值	P 值	SMD(未加权)	SMD(IPTW)
年龄(岁)	56.6 $\pm$ 10.1	54.9 $\pm$ 9.5	56.4 $\pm$ 7.8	0.660	0.518	0.182	0.036
男性	83(86.5)	51(82.3)	63(90.0)	1.678	0.432	0.225	0.113
HBV 感染	66(68.8)	54(87.1)	59(84.3)	9.513	0.009	0.454	0.087
肝硬化	55(57.3)	36(58.1)	42(60.0)	0.125	0.940	0.055	0.037
Child-Pugh A	85(88.5)	50(80.6)	62(88.6)	2.404	0.301	0.221	0.131
AFP ≥ 400 ng/mL	29(30.2)	27(43.5)	33(47.1)	5.607	0.061	0.353	0.144
早期复发(<12 个月)	42(43.8)	26(41.9)	31(44.3)	0.081	0.960	0.047	0.030
多发(≥ 2 个)	36(37.5)	26(41.9)	34(48.6)	2.037	0.361	0.225	0.141
最大肿瘤径(cm)	3.2 $\pm$ 1.3	4.0 $\pm$ 1.3	4.1 $\pm$ 1.3	12.063	<0.001	0.750	0.094
BCLC B 期	43(44.8)	36(58.1)	39(55.7)	3.292	0.193	0.268	0.022
原发灶微血管侵犯	45(46.9)	25(40.3)	30(42.9)	0.698	0.705	0.132	0.064
复发时 PVT	8(8.3)	10(16.1)	7(10.0)	2.441	0.295	0.240	0.097
ECOG 1	26(27.1)	10(16.1)	13(18.6)	3.190	0.203	0.269	0.070
既往辅助治疗史	11(11.5)	8(12.9)	8(11.4)	0.092	0.955	0.045	0.137

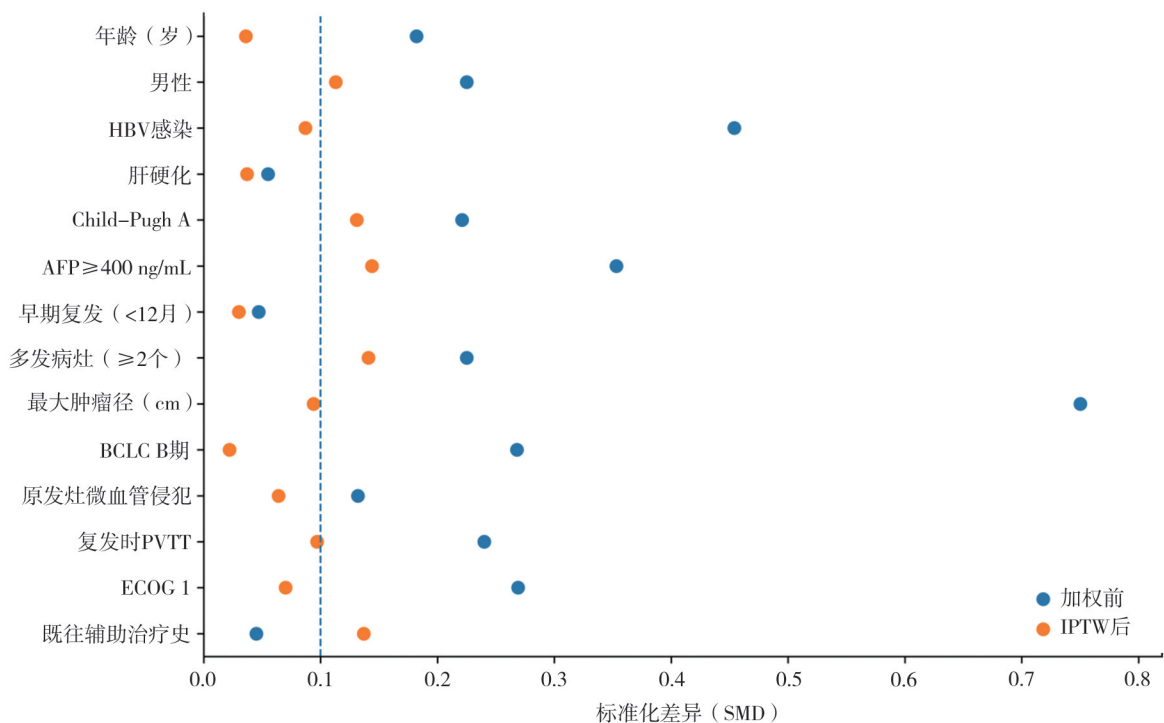


图 2 协变量平衡图(Love plot,最大两两 SMD)

表2 治疗相关信息、肿瘤学应答与安全性 $[M_d(P_{25}, P_{75}); n, %]$

指标	cTACE($n=96$)	DEB-TACE($n=62$)	HAIC($n=70$)	H/χ^2 值	P 值
治疗次数(次)	3(2,4)	3(2,4)	4(3,5)	>13.816	<0.001
联合系统治疗	15(15.6)	15(24.2)	17(24.3)	2.522	0.283
CR	5(5.2)	4(6.5)	6(8.6)	—	—
PR	16(16.7)	13(21.0)	24(34.3)	—	—
SD	45(46.9)	29(46.8)	28(40.0)	—	—
PD	30(31.2)	16(25.8)	12(17.1)	—	—
ORR(CR+PR)	21(21.9)	17(27.4)	30(42.9)	8.751	0.013
DCR(CR+PR+SD)	66(68.8)	46(74.2)	58(82.9)	4.254	0.119
≥ 3 级不良事件	10(10.4)	8(12.9)	13(18.6)	2.326	0.312

热相对多见。经对症支持治疗后均可缓解,无治疗相关死亡。值得注意的是,HAIC组严重不良事件发生率数值高于cTACE组(18.6% vs. 10.4%,约为1.8倍);虽然差异未达统计学意义,但提示HAIC临床实施中仍需严格把握适应证,加强血象与肝功能监测,并完善预防性支持治疗。

2.4 生存结局

加权Kaplan-Meier曲线提示3组OS存在差异(总体 $P=0.025$,图3)。中位OS:cTACE组11.6个月,DEB-TACE组18.0个月,HAIC组20.5个月。与cTACE相比,DEB-TACE与HAIC均与OS改善相关(加权Cox:DEB-TACE $HR=0.66$, $P=0.040$;HAIC $HR=0.61$, $P=0.016$)(表3)。

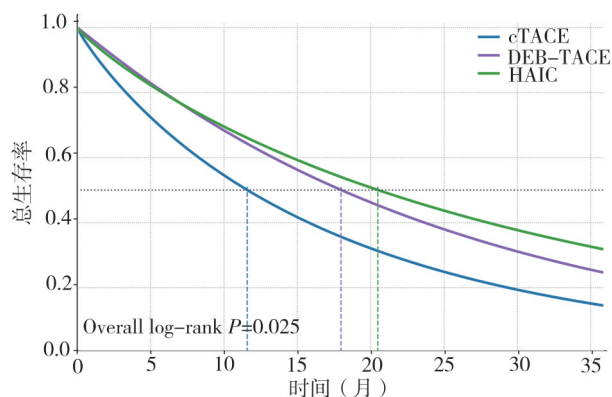


图3 3组IPTW加权OS曲线

在PFS方面,3组差异亦有统计学意义($P=0.007$,图4),HAIC组中位PFS为9.9个月,优于cTACE组(5.8个月)与DEB-TACE组(5.7个月)。加权Cox提示HAIC可降低进展/死亡风险($HR=0.58$, $P=0.004$),而DEB-TACE与cTACE差异无统计学意义($HR=0.99$, $P=0.964$)(表4)。此外,本研究观察到DEB-TACE与cTACE的PFS相近而OS存在差异。鉴于OS更易受进展后治疗(如后续再次介入、系统治疗或支持治疗强度)、肝功能保留情况及评估间隔差异影响,该结果可能反映复发后治疗序列与残余混杂的综合作用,而非单纯由初始介入方式所致。见表4。

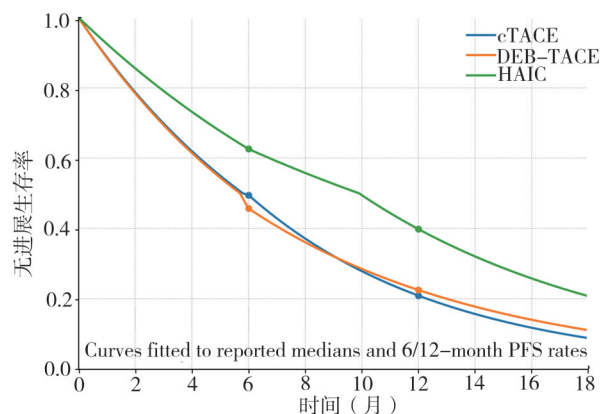


图4 3组IPTW加权PFS曲线

表3 IPTW加权OS及风险比

组别	中位OS(月)	1年OS(%)	2年OS(%)	HR(95%CI)	P 值
cTACE组	11.6	46.7	26.2	1.00	
DEB-TACE组	18.0	64.3	40.6	0.66(0.44~0.98)	0.040
HAIC组	20.5	65.4	45.6	0.61(0.41~0.91)	0.016

表4 IPTW加权PFS及风险比

组别	中位PFS(月)	6个月PFS(%)	12个月PFS(%)	HR(95%CI)	P 值
cTACE组	5.8	49.5	20.9	1.00	
DEB-TACE组	5.7	45.7	22.5	0.99(0.69~1.42)	0.964
HAIC组	9.9	62.6	39.8	0.58(0.40~0.84)	0.004

2.5 预后因素分析

加权多变量 Cox 模型中,治疗方式仍与 OS 独立相关。除治疗方式外,Child-Pugh A 级为保护因素,AFP $\geq$ 400 ng/mL、BCLC B 期、复发时存在 PVTT 以及多发病灶为不良预后因素(表 5)。

表 5 IPTW 加权多变量 Cox 模型(OS)的独立预后因素

变量	HR(95%CI)	P 值
DEB-TACE vs. cTACE	0.66(0.44~0.98)	0.040
HAIC vs. cTACE	0.61(0.41~0.91)	0.016
Child-Pugh A 级 (vs. B 级)	0.54(0.35~0.84)	0.006
AFP $\geq$ 400 ng/mL (vs. <400)	1.47(1.05~2.07)	0.027
BCLC B 期 (vs. A 期)	1.51(1.08~2.10)	0.017
PVTT(有 vs. 无)	2.44(1.45~4.10)	0.001
多发肿瘤 ($\geq$ 2 个 vs. 1 个)	1.35(0.97~1.89)	0.075

2.6 人工智能建模与敏感性分析结果

机器学习增强 GPS 的敏感性分析中,加权后协变量均衡性总体不劣于主分析模型,提示治疗效应估计对 GPS 模型设定具有一定稳健性。1 年 OS 预测方面,机器学习模型在测试集中表现出良好判别能力(AUC 约 0.78~0.82),Brier score 提示总体误差可接受,校准曲线显示预测概率与实际结局一致性较好。特征重要性分析显示,PVTT、AFP 水平、BCLC 分期、最大肿瘤径与 Child-Pugh 分级为最主要的预后贡献因素,治疗策略亦具有独立贡献(图 5、6)。个体化获益评估显示,预测 HAIC 相对 cTACE 的获益 Δ P 在不同患者间存在异质性:在肿瘤负荷较高(如多发、最大径较大)、AFP 升高或合并 PVTT 等高危人群中,模型更倾向提示 HAIC 具有更明显的潜在获益。上述发现为“术后肝内复发场景下 HAIC 优选人群”的进一步验证研究提供了可检验假设。

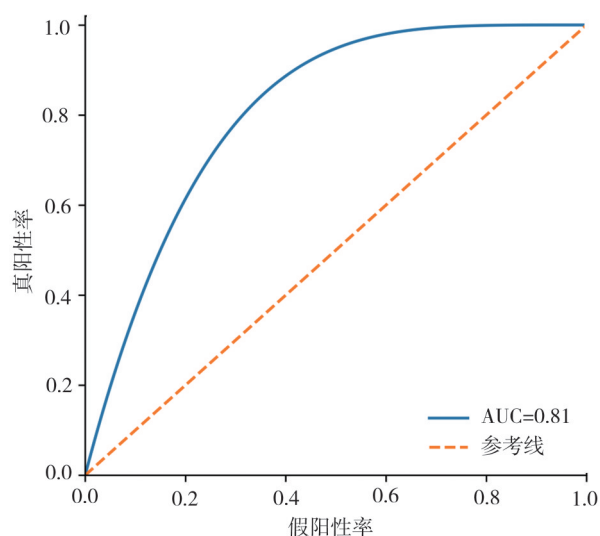


图 5 1 年 OS 预测 ROC 曲线(AUC=0.81)

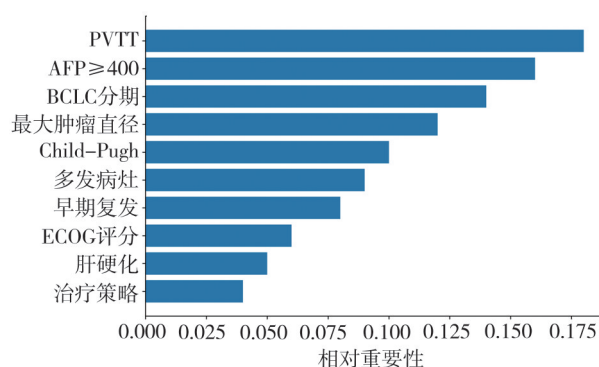


图 6 机器学习模型特征重要性(Top 10)

3 讨论

本研究基于真实世界回顾性队列,采用广义倾向评分-IPTW 方法比较了 3 种常用介入策略在肝切除术后肝内复发 HCC 患者中的结局。主要发现包括:①在 IPTW 加权后,DEB-TACE 与 HAIC 均与 OS 改善相关;②HAIC 在 PFS 及肿瘤学应答方面表现出更明显优势;③3 组严重不良事件发生率相近,整体安全性可控。上述结果提示,在复发后以局部介入为主的治疗格局中,HAIC 可能为肿瘤负荷较高或需强化局部控制的患者提供更大获益。

本研究进一步引入机器学习框架,以补强证据链:其一,利用机器学习增强的 GPS 进行敏感性分析,验证主分析加权结论对模型设定的稳健性;其二,构建 1 年生存预测与个体化获益评估,用于识别潜在的“治疗获益异质性”。该模块为探索性内部验证分析,仍需外部验证与校准,但其方法学意义在于将真实世界因果推断与可解释预测模型相结合:前者用于群体水平疗效比较,后者用于患者层面的风险分层与策略选择。未来应在多中心真实世界上进行外部验证、校准迁移与临床可用性评估(如决策曲线/净获益分析),并以前瞻性研究验证模型提示的获益分层规律。鉴于本研究样本量有限且变量维度较多,即便采用训练/测试集划分与交叉验证,仍存在过拟合与外推性不足的风险;因此,机器学习部分结论已降级为探索性发现,并在“研究局限性”中明确提出需开展多中心外部验证与模型校准。

HAIC 的潜在优势在于可在肿瘤供血动脉内维持较高的药物暴露并覆盖微小病灶,从而提高局部

控制率并延缓进展^[13,16]。既往随机对照研究显示, FOLFOX-HAIC 在大体积不可切除 HCC 中可较 TACE 获得更高的缓解率与生存获益^[10];同时, 多项系统评价亦提示 HAIC 在部分人群中可能改善长期结局^[16]。在术后肝内复发场景下, 虽然肿瘤生物学与肝功能储备存在异质性, 但本研究加权分析仍观察到 HAIC 对 PFS 与 OS 的积极影响, 与指南及专家共识对 HAIC 适应证的逐步拓展趋势相符^[19]。近期亦有针对肝切除术后复发人群的回顾性研究提示, HAIC(单用或联合靶向/免疫治疗)在复发 HCC 中具有可行性并呈现一定抗肿瘤活性^[9], 但仍需更高质量研究验证其在不同复发模式下的真实获益。

关于 DEB-TACE, 药物缓释与较均一的微球栓塞被认为可降低全身暴露并提高局部药物浓度。既往荟萃分析提示 DEB-TACE 与 cTACE 在总生存或客观缓解方面可能存在差异, 但结论受研究设计、栓塞材料及治疗线别影响^[8]。本研究中 DEB-TACE 在 OS 方面优于 cTACE, 而 PFS 差异无统计学意义, 可能与复发 HCC 后续治疗序列、影像评估间隔以及肿瘤负荷差异有关。此外, TACE 治疗反应及“难治/不敏感”状态与复发患者预后密切相关^[11], 提示需要在疗效评估后及时调整治疗策略。近年来更新的荟萃分析显示, DEB-TACE 相较 cTACE 在肿瘤应答方面可能具有优势, 但对 OS 及不良事件的影响结论不一, 提示其疗效仍受人选与选择与研究异质性影响^[20]。针对“PFS 不改善而 OS 延长”的现象, 可能的解释包括: ①DEB-TACE 在部分患者中对肿瘤负荷的控制更均一且全身毒性相对较低, 从而更可能保留肝功能并为后续治疗创造条件; ②PFS 受影像评估频率、mRECIST 判定及“进展后仍继续介入”策略影响, 存在测量偏倚; ③样本量与残余混杂亦可能造成效应不一致。鉴于本研究未能对进展后治疗序列进行完全量化与模型化调整, 上述推断仅用于解释观察结果, 需在更大样本与前瞻性设计中验证。

安全性方面, 3 组 ≥ 3 级不良事件发生率均较低且可控。TACE 相关不良事件以肝功能损害、腹痛与发热为主, 符合既往临床观察^[12]; HAIC 组骨髓抑制相对更多, 提示需要加强血象监测与支持治疗。值得注意的是, 复发患者常存在不同程度肝硬化与肝功能受损, 治疗强度需要在肿瘤控制与肝功能保

护之间取得平衡^[1,5,13]。需要强调的是, 尽管统计学比较未显示显著差异, 但 HAIC 组 ≥ 3 级不良事件发生率呈数值上升趋势, 临床决策时应综合患者肝功能储备与骨髓储备, 充分告知风险并制定监测与干预路径。

本研究仍存在若干局限性: ①单中心回顾性设计, 治疗方式非随机分配, 尽管采用 GPS-IPTW 与双重稳健模型平衡已测混杂, 仍可能存在指征混杂与未测量混杂; ②纳入时间跨度长(2016 年至 2024 年), 介入器械、围手术期管理及系统治疗格局可能随年份演进而影响结局, 年代效应难以完全消除; ③cTACE/DEB-TACE 组内化疗药物与栓塞材料存在一定异质性, 且进展后治疗序列与支持治疗强度未能完全量化纳入模型, 可能影响 OS 解释; ④影像学评估间隔固定但仍可能存在信息偏倚; ⑤机器学习模型仅进行内部验证, 小样本下存在过拟合与外推风险, 反事实预测结论应视为探索性假设。未来需开展多中心、前瞻性研究, 并系统收集进展后治疗与时间变化因素, 以验证并细化不同介入策略的最适用人群。

4 结 论

在肝切除术后肝内复发 HCC 患者中, 基于 GPS-IPTW 的比较显示: 与 cTACE 相比, DEB-TACE 与 HAIC 均与 OS 获益相关, 且 HAIC 在 PFS 与 ORR 方面优势更为明显, 3 种方案安全性总体可控。但 HAIC 组严重不良事件发生率呈数值上升趋势, 临床应用需加强监测与支持治疗。鉴于研究的回顾性设计、时间跨度及进展后治疗等潜在混杂因素, 上述结论仍需多中心前瞻性研究验证; 机器学习提示的个体化获益分层仅用于假设生成。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 邓小稳: 研究设计、数据整理、统计分析、论文撰写与修订; 肖华玲: 病例筛选、数据收集与随访整理; 罗小平: 研究构思、方法学指导、结果解释、论文审校与基金支持

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(3): 532-558.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Clinical practice guideline for primary

liver cancer (2024 edition)[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2024, 15(3):532-558.

[2] 卢瑞芳,林欣欣,王 昱,等. 2023 年美国肝病研究学会肝细胞癌筛查指南的验证研究[J/OL]. 中华医学超声杂志(电子版), 2025, 22(11):1046-1054.

Lu RF, Lin XX, Wang Y, et al. Validation of the 2023 AASLD guidance for hepatocellular carcinoma surveillance[J/OL]. Chin J Med Ultrasound Electron Ed, 2025, 22(11):1046-1054.

[3] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76(3):681-693.

[4] Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol, 2022, 77(6):1598-1606.

[5] 国家科技部传染病防治重大专项课题《病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究》专家组. 肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗中国专家共识(2020 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(1):20-30.

Expert Group of the Major Infectious Diseases Prevention and Control Program, Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Chinese expert consensus on the prevention and management of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection (2020 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(1):20-30.

[6] 赵永乐,陈虹霖,张 涵,等. 钇 90 微球选择性内放射治疗在肝细胞癌治疗中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(8):1035-1041.

Zhao YL, Chen HL, Zhang H, et al. Research advances in yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Chongqing Med Univ, 2025, 50(8):1035-1041.

[7] 中国介入医师分会临床诊疗指南委员会. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗临床实践指南(2021 版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7):599-614.

Clinical Practice Guidelines Committee, Chinese College of Interventionalists. Clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2021, 60(7):599-614.

[8] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(6):571-577.

[9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7):754-759.

China Anti-Cancer Association Liver Cancer Committee. Chinese expert consensus on hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. Chin J Dig Surg, 2021, 20(7):754-

759.

[10] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2):150-160.

[11] Jeon MY, Kim HS, Lim TS, et al. Refractoriness to transarterial chemoembolization in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. PLoS One, 2019, 14(4):e0214613.

[12] 谷 涛,于经瀛. 肝动脉化疗栓塞术治疗原发性进展性肝细胞癌新进展[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(3):380-385.

Gu T, Yu JY. New progress in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial chemoembolization[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2021, 12(3):380-385.

[13] 陶一明,王志明. 欧洲肝脏研究学会肝细胞癌临床实践指南(2018)更新要点解读[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7):813-817. Tao YM, Wang ZM. Interpretation of essential points of the updates of EASL clinical practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma (2018)[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(7):813-817.

[14] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. Ann Intern Med, 2007, 147(8):573-577.

[15] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0[S]. USA: National Cancer Institute, 2017.

[16] Kim HJ, Lee SH, Shim HJ, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2023, 13:1265240.

[17] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1):52-60.

[18] Li F, Morgan KL, Zaslavsky AM. Balancing covariates via propensity score weighting[J]. J Am Stat Assoc, 2018, 113(521):390-400.

[19] Zheng X, Qian K. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined apatinib/camrelizumab for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2025, 12:1205-1215.

[20] Wang ZY, Xie CF, Feng KL, et al. Drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Medicine, 2023, 102(34):e34527.

(收稿:2026-02-05;修回:2026-03-22;录用:2026-03-24)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

邓小稳,肖华玲,罗小平. cTACE、DEB-TACE 与 HAIC 治疗肝切除术后肝内复发 HCC 比较研究[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(9):1282-1289.