



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250674
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250674
China Journal of General Surgery, 2026, 35(7):1336-1345.

· 专题研究 ·

基于LASSO-Logistic回归的原发性肝癌靶向治疗患者预后不良风险预测模型构建与验证

田涛¹, 郭伟², 孙晓刚¹, 张双卫¹, 李宁¹

(1. 山西省晋城市人民医院 肝胆外科, 山西 晋城 048400; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院 肝胆外科, 北京 100050)

摘要

背景与目的: 原发性肝癌 (PLC) 患者接受靶向治疗后的临床结局存在明显异质性, 准确识别预后不良高危人群对于优化治疗决策具有重要意义。本研究分析 PLC 靶向治疗患者预后不良的危险因素, 并构建风险预测模型。

方法: 回顾性收集 2016 年 6 月—2019 年 6 月接受靶向治疗的 160 例 PLC 患者临床资料, 并进行 5 年随访。依据 RECIST 1.1 将患者分为预后良好组 (112 例) 和预后不良组 (48 例)。比较两组临床病理特征及实验室指标差异, 采用最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归筛选候选变量, 并进行多因素 Logistic 回归分析确定独立危险因素。在此基础上构建风险预测模型, 通过校准曲线、Hosmer-Lemeshow 检验及受试者工作特征 (ROC) 曲线评价模型性能。

结果: 160 例患者中 48 例 (30.0%) 出现预后不良。LASSO 回归筛选出 10 个候选变量。多因素 Logistic 回归分析显示, 肿瘤直径 >5 cm ($OR=3.216$, 95% $CI=1.582\sim6.537$)、巴塞罗那肝癌临床分期 (BCLC) C 期 ($OR=2.779$, 95% $CI=1.367\sim5.649$)、门静脉癌栓程氏分型 II~IV 型 ($OR=4.573$, 95% $CI=2.191\sim9.545$)、包膜不完整 ($OR=3.099$, 95% $CI=1.524\sim6.300$)、肿瘤边缘连续多结节 ($OR=4.121$, 95% $CI=2.027\sim8.377$) 及甲胎蛋白 (AFP) 升高 ($OR=2.380$, 95% $CI=1.171\sim4.838$) 为预后不良的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。基于上述因素构建预测模型, 其一致性指数为 0.784, Hosmer-Lemeshow 检验显示模型拟合良好 ($P=0.359$), ROC 曲线分析显示模型曲线下面积为 0.851 (95% $CI=0.764\sim0.938$), 敏感度为 0.846, 特异度为 0.894。

结论: 肿瘤直径增大、BCLC 分期进展、门静脉癌栓侵犯范围扩大、包膜不完整、肿瘤边缘连续多结节及 AFP 升高是 PLC 靶向治疗患者预后不良的独立危险因素。基于上述因素构建的 LASSO-Logistic 风险预测模型具有良好的校准度和区分度, 可为临床风险分层和个体化治疗提供参考。

关键词

肝肿瘤; 靶向治疗; 预后; 危险因素

中图分类号: R735.7

基金项目: 山西省晋城市重点科技研发基金资助项目 (20210105)。

收稿日期: 2025-11-28; **修订日期:** 2026-07-06。

作者简介: 田涛, 山西省晋城市人民医院副主任医师, 主要从事肝癌方面的研究。

通信作者: 郭伟, Email: bugon710@163.com

Development and validation of a LASSO-Logistic regression-based risk prediction model for poor prognosis in patients with primary liver cancer receiving targeted therapy

TIAN Tao¹, GUO Wei², SUN Xiaogang¹, ZHANG Shuangwei¹, LI Ning¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Jincheng People's Hospital, Jincheng, Shanxi 048400, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract

Background and Aims: Clinical outcomes after targeted therapy vary substantially among patients with primary liver cancer (PLC). Early identification of patients at high risk of poor prognosis is essential for individualized treatment and prognostic assessment. This study aimed to identify risk factors associated with poor prognosis and develop a risk prediction model for PLC patients receiving targeted therapy.

Methods: Clinical data from 160 PLC patients who underwent targeted therapy between June 2016 and June 2019 were retrospectively collected and followed for 5 years. According to RECIST 1.1, patients were classified into a favorable prognosis group ($n=112$) and an unfavorable prognosis group ($n=48$). LASSO regression was used for variable selection, followed by multivariate Logistic regression to identify independent prognostic factors. A risk prediction model was established and evaluated using calibration analysis, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Poor prognosis occurred in 48 patients (30.0%). Ten candidate variables were selected by LASSO regression. Multivariate Logistic regression identified tumor diameter >5 cm ($OR=3.216$, 95% $CI=1.582-6.537$), BCLC stage C ($OR=2.779$, 95% $CI=1.367-5.649$), Cheng's classification type II-IV portal vein tumor thrombus ($OR=4.573$, 95% $CI=2.191-9.545$), incomplete tumor capsule ($OR=3.099$, 95% $CI=1.524-6.300$), multinodular confluent tumor margin ($OR=4.121$, 95% $CI=2.027-8.377$), and elevated AFP level ($OR=2.380$, 95% $CI=1.171-4.838$) as independent predictors of poor prognosis (all $P<0.05$). The model demonstrated satisfactory performance, with a C-index of 0.784 and good calibration (Hosmer-Lemeshow test, $P=0.359$). The AUC was 0.851 (95% $CI=0.764-0.938$), with a sensitivity of 0.846 and a specificity of 0.894.

Conclusion: Large tumor size, advanced BCLC stage, extensive portal vein tumor thrombus, incomplete capsule, multinodular confluent tumor margin, and elevated AFP level are independent risk factors for poor prognosis in PLC patients receiving targeted therapy. The LASSO-Logistic regression-based model shows good discrimination and calibration and may facilitate risk stratification and individualized clinical management.

Key words

Liver Neoplasms; Targeted Therapy; Prognosis; Risk Factors

CLC number: R735.7

原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是全球高发的恶性肿瘤, 具有隐匿性强、侵袭性高、预后差等特点, 其早期症状不显著, 病情进展隐匿, 晚期可出现肝区疼痛、肝脏进行性增大、全身及消化道症状等典型表现, 且转移速度快, 5年

生存率 $<15\%$ ^[1-2]。随着对肿瘤分子生物学研究的深入, 靶向治疗已成为临床治疗中晚期 PLC 的重要手段^[3], 其通过在细胞分子水平上针对明确致癌位点设计特异性治疗药物, 可实现肿瘤细胞精准杀伤, 且对肿瘤周围正常组织细胞损伤较小。但由

于PLC异质性强、侵袭性高，部分患者接受靶向治疗后仍存在复发率高、预后不佳等问题，因此早期精准识别预后不良危险因素并建立量化预测工具，对优化治疗策略、改善患者预后具有重要临床价值。风险预测模型以多因素回归分析为基础，整合多个预测指标，能够直观量化临床事件发生风险，且解释性强、便于临床应用，已在多种恶性肿瘤预后评估中发挥重要作用^[4]。最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）作为一种兼具变量选择与参数估计的算法，可有效解决多重共线性问题，提升模型稳定性与外推能力，近年来被广泛应用于生物信息学、临床医学等领域的风险模型构建^[5-6]。本研究通过系统分析PLC靶向治疗患者的临床病理特征与实验室指标，筛选预后不良的核心危险因素，构建基于LASSO-Logistic回归的可视化风险预测模型，并通过多维度验证其效能，为临床精准预后评估及个体化治疗决策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月—2019年6月于山西省晋城市人民医院及首都医科大学附属北京友谊医院接受靶向治疗的160例PLC患者，其中男112例，女48例；年龄41~70岁，平均 (57.45 ± 7.68) 岁。纳入标准：符合《原发性肝癌诊疗指南（2024年版）》^[7]中的诊断标准，并经病理组织学检查确诊为PLC；均接受索拉非尼或仑伐替尼靶向治疗；肝功能Child-Pugh分级为A、B级；美国东部肿瘤协作组体能状态（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分为0~1；巴塞罗那肝癌临床分期（Barcelona Clinical Liver Cancer, BCLC）为B、C期；临床资料完整，患者签署知情同意书。排除标准：既往接受过肝移植、放化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗；合并心、脑、肺、肾等重要脏器功能衰竭；合并其他部位恶性肿瘤（包括转移性肝癌）；预计生存期不超过6个月；合并活动性全身感染性疾病；合并自身免疫系统疾病；合并血液系统疾病；妊娠期或哺乳期女性。本研究为初步探索性研究，未进行事前样本量功效计算。本研究已获得医院伦理委员会的批准（批号：JCPH.NO20221 1810, BFH20221018010），所有操作符合《赫尔辛基宣

言》伦理要求。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有患者均接受靶向治疗：(1) 甲苯磺酸索拉非尼片（Bayer AG，德国，国药准字HJ20160201，规格0.2 g/片），0.4 g口服，2次/d；(2) 仑伐替尼（Eisai Co., Ltd.，日本，国药准字HJ20200044，规格4 mg），根据患者体质量调整剂量：体质量<60 kg者给予8 mg/d口服，体质量>60 kg者给予12 mg/d口服。持续治疗至疾病进展、出现不可耐受的毒性反应或患者自愿退出治疗。治疗期间定期监测血常规、肝肾功能、凝血功能等指标，及时处理药物不良反应。入组患者在靶向治疗期间及随访期间如出现疾病进展，部分患者后续接受了经导管动脉化疗栓塞、放疗或二线靶向药物等治疗，二线治疗情况已纳入基线资料收集。

1.2.2 资料收集 入院后采用标准化数据采集表收集患者临床资料，包括：(1) 人口学特征：性别、年龄、体质量指数（body mass index, BMI）、吸烟史、饮酒史；(2) 肿瘤相关指标：肿瘤直径、位置、分化程度、BCLC分期、门静脉癌栓情况^[8-9]（按程氏分型评估：I₀型为术后病理诊断微血管癌栓，I型为癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支，II型为癌栓侵犯至门静脉左支或右支，III型为癌栓侵犯至门静脉主干，IV型为癌栓侵犯至肠系膜上静脉）、包膜完整性、肿瘤边缘形态[“肿瘤边缘连续多结节”^[10]定义为术前增强计算机断层扫描（CT）/磁共振成像（MRI）影像学显示肿瘤边缘呈连续多结节状浸润生长，区别于单结节不伴结外生长或单结节型]；(3) 肝功能相关指标：肝功能Child-Pugh分级、白蛋白（albumin, ALB）；(4) 实验室检查结果：甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）、胆碱酯酶（cholinesterase, ChE）、直接胆红素（direct bilirubin, DBIL）、丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase, ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）；(5) 治疗相关指标：二线治疗情况。

1.2.3 随访 采用电话随访联合门诊复查的方式进行为期5年的随访，随访起始时间为患者开始靶向治疗的第1天，末次随访时间为2024年6月30日。随访期间每3~6个月进行影像学复查（增强CT或MRI）及血清学肿瘤标志物检测。如复查发现影像学进展[依据实体瘤疗效评价（RECIST 1.1）标准判定^[11]]，由多学科团队综合评估患者肝功能储备、

体能状态及既往治疗耐受情况后,决定后续治疗方案,可选择经导管动脉化疗栓塞、放疗或二线靶向药物等,后续治疗的类型和时机均详细记录于随访数据库。根据 RECIST 1.1,将随访期间肝内靶病灶消散或缩小 $\geq 30\%$ 且持续4周以上,或稳定且扩大 $< 20\%$ 者纳入预后良好组;将靶病灶复发、扩大 $\geq 20\%$ (疾病进展)或患者死亡者纳入预后不良组。随访过程中详细记录患者疾病进展时间、死亡原因及生存状态,确保结局指标判定准确率。

1.2.4 模型构建与验证 以患者预后状态(良好=0,不良=1)为因变量,单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量(其中分类变量采用哑变量编码,门静脉癌栓程氏分型以I₀型为参照设置哑变量),连续变量如AFP直接纳入,并在敏感性分析中按临床常用截断值(400 ng/mL)进行分组验证以评估其非线性效应。首先采用LASSO回归分析进行变量筛选,通过10倍交叉验证确定最优 λ 值($\lambda=0.067$),剔除冗余变量,筛选核心预测因子;随后将核心因子纳入多因素Logistic回归模型,构建PLC靶向治疗患者预后不良风险预测模型,采用回归系数加权计算个体风险评分。模型效能验证采用多维度评价体系:(1)校准度:通过校准曲线评估模型预测概率与实际预后发生概率的一致性,一致性指数(C-index)越接近1表示校准度越好;(2)拟合优度:采用Hosmer-Lemeshow检验, $P>0.05$ 提示模型拟合良好;(3)区分度:通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析计算曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度、特异度及Youden指数(敏感度+特异度-1),AUC > 0.8 提示模型具有良好区分度;(4)临床实用性:结合临床实际设定风险阈值,分析模型在高、低风险人群中的预后分层能力。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行数据分析,检验水准 $\alpha=0.05$,显著性差异为 $P<0.05$ 。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用例数(百分比)[n (%)]描述,采用 χ^2 检验。采用LASSO-Logistic回归模型进行变量筛选与模型构建,并通过多维度验证模型效能。

2 结果

2.1 预后良好组和预后不良组的临床资料对比

随访5年,160例PLC患者中有48例(30.00%)预后不良(其中预后不良组疾病进展32例,死亡16例)。单因素分析显示,预后良好组和预后不良组在性别、平均年龄、平均BMI、吸烟史、饮酒史、肿瘤位置、分化程度、肝功能Child-Pugh分级、ALB水平及二线治疗情况等指标上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);而在肿瘤直径、BCLC分期、门静脉癌栓程氏分型、包膜完整性、肿瘤边缘、AFP、ChE、DBIL、ALT、AST等指标上的差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。其中预后不良组中肿瘤直径 > 5 cm、BCLC C期、门静脉癌栓程氏分型II~IV型、包膜不完整、肿瘤边缘连续多结节的患者占比高于预后良好组,且AFP、ChE、DBIL、ALT、AST水平均高于预后良好组(表1)。

2.2 PLC靶向治疗患者预后不良因素的LASSO-Logistic回归分析

以患者的预后状态为因变量,将单因素分析差异有统计学意义的10项指标纳入LASSO回归分析,通过10倍交叉验证确定最优 $\lambda=0.067$ (图1A),此时模型性能最优且影响因素最少,筛查出肿瘤直径、BCLC分期、门静脉癌栓程氏分型、包膜完整性、肿瘤边缘、AFP、ChE、DBIL、ALT、AST等10个预测因素(图1B)。进一步将上述因素纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,肿瘤直径 > 5 cm($OR=3.216$, 95% $CI=1.582\sim 6.537$, $P=0.001$)、BCLC分期C期($OR=2.779$, 95% $CI=1.367\sim 5.649$, $P=0.005$)、门静脉癌栓程氏分型II~IV型($OR=4.573$, 95% $CI=2.191\sim 9.545$, $P<0.001$)、包膜不完整($OR=3.099$, 95% $CI=1.524\sim 6.300$, $P=0.002$)、肿瘤边缘连续多结节($OR=4.121$, 95% $CI=2.027\sim 8.377$, $P<0.001$)、AFP水平升高($OR=2.380$, 95% $CI=1.171\sim 4.838$, $P=0.017$)是影响PLC靶向治疗患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$);而ChE、DBIL、ALT、AST并非独立预测因素(均 $P>0.05$)。在将AFP按400 ng/mL截断值进行分组验证的敏感性分析中,AFP ≥ 400 ng/mL仍为独立危险因素($OR=2.512$, 95% $CI=1.204\sim 5.241$, $P=0.014$),提示AFP的预测效应稳健(表2)。

表 1 预后良好组和预后不良组的临床资料对比

Table 1 Comparison of clinical characteristics between the favorable prognosis group and the unfavorable prognosis group

指标	预后良好组(n=112)	预后不良组(n=48)	χ^2	P
性别[n(%)]				
男	74(66.07)	38(79.17)	2.744	0.098
女	38(33.93)	10(20.83)		
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.68±6.47	58.14±6.35	1.315	0.190
平均BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.59±1.81	23.67±1.86	0.254	0.800
吸烟史[n(%)]				
无	66(58.93)	34(70.83)	2.032	0.154
有	46(41.07)	14(29.17)		
饮酒史[n(%)]				
无	70(62.50)	36(75.00)	2.348	0.125
有	42(37.50)	12(25.00)		
肿瘤直径[cm, n(%)]				
≤5	74(66.07)	18(37.50)	11.224	0.001
>5	38(33.93)	30(62.50)		
肿瘤位置[n(%)]				
左	28(25.00)	14(29.17)	0.301	0.583
右	84(75.00)	34(70.83)		
分化程度[n(%)]				
低	18(16.07)	6(12.50)	0.522	0.770
中	50(44.64)	24(50.00)		
高	44(39.29)	18(37.50)		
肝功能 Child-Pugh 分级[n(%)]				
A	70(62.50)	32(66.67)	0.252	0.615
B	42(37.50)	16(33.33)		
BCLC 分期[n(%)]				
B	76(70.37)	20(41.67)	11.568	0.001
C	32(29.63)	28(58.33)		
门静脉癌栓程氏分型[n(%)]				
I ₀ ~I	62(55.36)	12(25.00)	12.456	<0.001
II~IV	50(44.64)	36(75.00)		
包膜完整性[n(%)]				
不完整	20(17.86)	27(56.25)	23.873	<0.001
完整	92(82.14)	21(43.75)		
肿瘤边缘[n(%)]				
连续多结节	39(34.82)	27(56.25)	6.366	0.012
单结节不伴结外生长或单结节型	73(65.18)	21(43.75)		
AFP(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	371.24±38.67	430.63±41.28	8.723	<0.001
ChE(U/L, $\bar{x} \pm s$)	3 048.19±179.43	3 213.24±180.48	5.323	<0.001
DBIL(μm/L, $\bar{x} \pm s$)	16.12±2.28	18.35±2.31	5.647	<0.001
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	44.59±4.63	45.37±4.49	0.985	0.326
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	45.62±6.75	49.86±6.48	3.684	<0.001
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	39.25±5.26	42.37±5.14	3.462	0.001
二线治疗[n(%)]				
否	74(66.07)	24(50.00)	3.657	0.056
是	38(33.93)	24(50.00)		

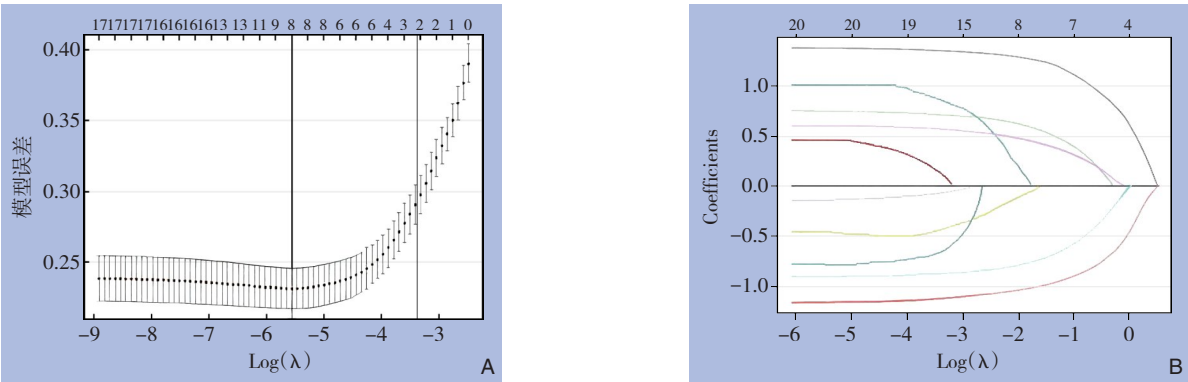


图1 LASSO回归筛选预后不良风险预测变量 A: LASSO回归筛选变量的10倍交叉验证图; B: LASSO回归筛选变量的收缩系数图

Figure 1 Selection of candidate predictors for poor prognosis using LASSO regression A: Ten-fold cross-validation for optimal λ selection in LASSO regression; B: Coefficient profile plot of candidate variables in LASSO regression

表2 多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with poor prognosis

指标	β	S.E.	Wald/ χ^2	OR(95% CI)	P
肿瘤直径(>5 cm)	1.168	0.553	10.410	3.216(1.582~6.537)	0.001
BCLC C期	1.022	0.518	7.970	2.779(1.367~5.649)	0.005
门静脉癌栓程氏分型(II~IV型)	1.520	0.375	16.397	4.573(2.191~9.545)	<0.001
包膜完整性(不完整)	1.131	0.528	9.761	3.099(1.524~6.300)	0.002
肿瘤边缘(连续多结节)	1.416	0.597	15.301	4.121(2.027~8.377)	<0.001
AFP	0.867	0.432	5.736	2.380(1.171~4.838)	0.017
ChE	0.614	0.362	2.287	1.848(0.909~3.757)	0.091
DBIL	0.587	0.321	2.629	1.799(0.885~3.657)	0.106
ALT	0.598	0.334	2.729	1.818(0.894~3.697)	0.099
AST	0.591	0.327	2.665	1.806(0.888~3.671)	0.103

2.3 预后不良风险预测模型的构建和验证

根据多因素 Logistic 回归分析结果,将肿瘤直径、BCLC 分期、门静脉癌栓程氏分型、包膜完整性、肿瘤边缘、AFP 6 项独立危险因素作为预测变量,构建 PLC 靶向治疗患者预后不良风险预测模型(图 2),模型表达式为: $\text{Logit}(P) = -3.246 + 1.168 \times \text{肿瘤直径}(>5\text{ cm}=1, \leq 5\text{ cm}=0) + 1.022 \times \text{BCLC 分期}(C\text{ 期}=1, B\text{ 期}=0) + 1.520 \times \text{门静脉癌栓程氏分型}(II\sim IV\text{ 型}=1, I_0\sim I\text{ 型}=0) + 1.131 \times \text{包膜完整性}(\text{不完整}=1, \text{完整}=0) + 1.416 \times \text{肿瘤边缘}(\text{连续多结节}=1, \text{单结节}=0) + 0.867 \times \text{AFP}(\text{连续变量, ng/mL})$ 。根据模型回归系数权重,AFP 是最强预测因子,其次为门静脉癌栓程氏分型、BCLC 分期、肿瘤边缘、肿瘤直径、包膜完整性。模型验

证结果显示:(1)校准曲线与理想曲线贴合度良好,一致性指数为 0.784,提示模型预测概率与实际预后发生概率具有较好的一致性(图 3A);(2) Hosmer-Lemeshow 检验结果表明模型拟合良好,无明显偏差($\chi^2=1.897, P=0.359$);(3) AUC 为 0.851(95% CI=0.764~0.938, $P<0.05$),敏感度为 0.846,特异度为 0.894, Youden 指数为 0.740(图 3B),提示模型在建模集与验证集中均具有良好区分度;(4)以模型预测概率 0.3 为临界值,将患者分为高风险组(预测概率 ≥ 0.3)和低风险组(预测概率 <0.3),高风险组预后不良发生率(68.75%)显著高于低风险组(12.50%),差异有统计学意义($\chi^2=42.368, P<0.001$),表明模型可有效实现临床预后分层。

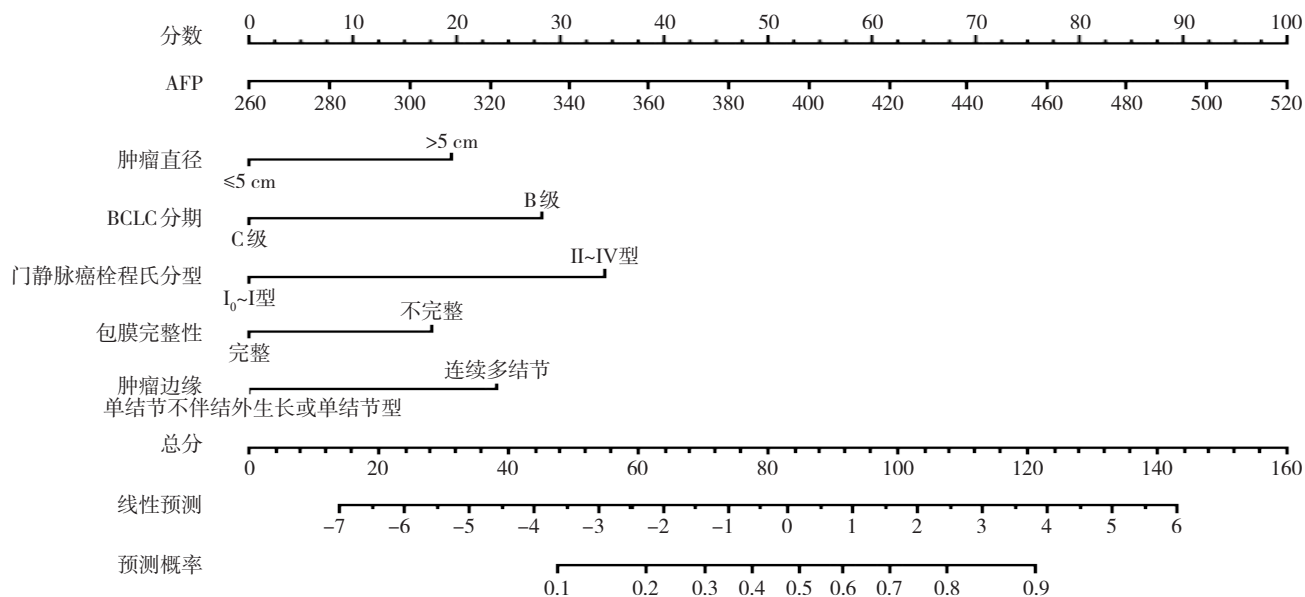


图2 PLC靶向治疗患者预后不良的风险预测模型

Figure 2 Risk prediction model for poor prognosis in PLC patients receiving targeted therapy

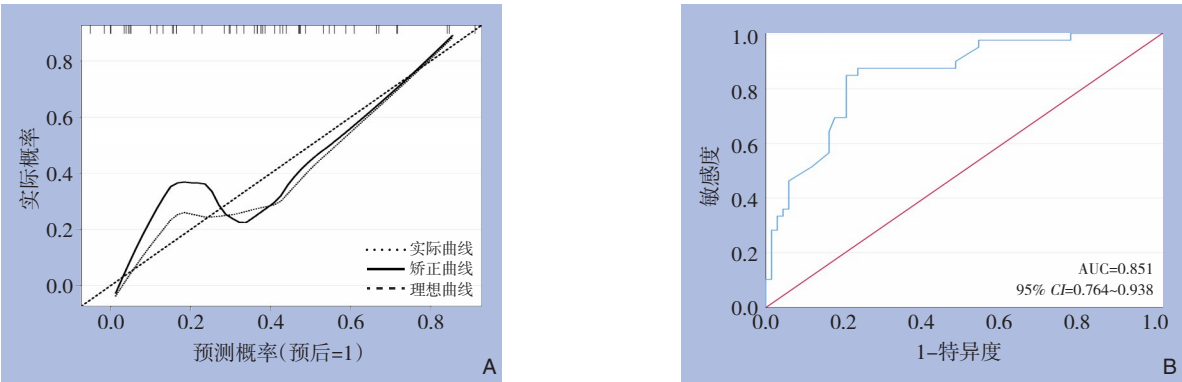


图3 预后不良风险预测模型的性能验证 A: 风险预测模型的校正曲线; B: 建模集ROC曲线

Figure 3 Performance validation of the risk prediction model for poor prognosis A: Calibration curve of the risk prediction model; B: ROC curve of the risk prediction model

3 讨论

PLC 靶向治疗的疗效个体差异显著，精准识别预后不良的危险因素并建立可靠的预测模型，是实现个体化治疗的关键。LASSO-Logistic 回归模型通过惩罚项筛选核心变量，可有效解决多重共线性问题，提升模型的稳定性与解释性^[12-13]。本研究整合临床病理与实验室指标，采用 LASSO-Logistic 回归筛选出 6 项独立危险因素，构建可视化风险预测模型，经多维度验证证实模型具有良好的校准度、拟合优度与区分度，为临床预后评估提供了量化工具。

本研究结果显示，肿瘤直径>5 cm 是预后不良

的独立危险因素（ $OR=3.216$ ），与 Shinkawa 等^[14]研究结论一致。肿瘤直径较大通常提示肿瘤生长迅速、侵袭性强，不仅对肝脏组织破坏明显，还易侵犯血管、淋巴结，增加远处转移风险，进而影响靶向治疗效果^[15-16]。BCLC 分期作为 PLC 临床分期的金标准，综合考虑了肿瘤负荷、肝功能储备及患者体力状态，本研究证实 BCLC C 期患者预后不良风险显著升高（ $OR=2.779$ ），与 Reig 等^[17]研究结果相符，提示 BCLC 分期可有效反映疾病进展程度，为治疗方案选择提供重要参考。

门静脉癌栓是 PLC 进展的重要标志，国际 BCLC 分期将 PLC 合并门静脉癌栓归为 C 期^[18]。为进一步细化 BCLC C 期患者的异质性，本研究采用

中国程氏分型对门静脉癌栓进行评估。结果显示,门静脉癌栓程氏分型II~IV型均为预后不良的独立危险因素,提示癌栓侵犯范围越广泛、越接近主干,对预后的影响越大。这一发现与Zou等^[19]研究结论一致。门静脉癌栓可阻塞门静脉血流,导致门静脉高压、腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血等严重并发症,同时促进肿瘤细胞肝内播散,显著降低患者生存获益^[20]。程氏分型能够更精细地反映门静脉癌栓的解剖学进展程度,为临床制定个体化治疗策略提供更精准的参考依据。包膜完整性作为肿瘤侵袭性的重要病理特征,完整包膜可限制肿瘤细胞扩散,提升靶向药物作用效率,而包膜不完整患者肿瘤细胞易浸润周围肝组织,复发风险升高^[21-22],本研究证实包膜不完整患者预后不良风险增加3.099倍,与临床认知一致。

肿瘤边缘连续多结节患者的预后不良风险最高($OR=4.121$),此类肿瘤通常具有更强的侵袭性和异质性,靶向治疗过程中可能出现部分结节退缩而其余结节进展的情况,导致疗效评估困难、治疗方案调整不及时,进而影响预后^[10,23]。AFP作为PLC经典肿瘤标志物,本研究证实其水平升高是最强独立预测因子($OR=2.380$),这与Guo等^[24]研究结果相符。近期高佳丽等^[25]针对中晚期PLC靶向免疫治疗的研究同样证实BCLC C期($OR=4.171$)和 $AFP\geq 400$ ng/mL($OR=3.228$)是预后不良的独立危险因素,与本研究结果相互印证。AFP不仅可反映肿瘤负荷,还具有免疫抑制、促进肿瘤细胞增殖及耐药等生物学功能,其高表达可降低靶向治疗敏感性,增加疾病进展风险。

靶向治疗过程中,药物剂量调整和不良反应处理是影响疗效与预后的重要临床因素。索拉非尼和仑伐替尼常见的不良反应包括高血压、手足皮肤反应、腹泻、肝功能损伤等,严重不良反应可能导致剂量减量、治疗中断甚至永久停药,从而影响药物暴露剂量和治疗持续时间,最终影响预后。此外,本研究中部分患者在靶向治疗期间或随访期间出现疾病进展后,由多学科团队评估后接受了经导管动脉化疗栓塞、放疗或二线靶向药物等后续治疗,这些后续治疗可能对患者的长期预后产生一定影响。本研究为单中心回顾性队列研究结合前瞻性随访设计,虽已收集二线治疗情况并证实两组间差异无统计学意义,但未能系统收集药物剂量调整、不良反应分级及处理等动

态信息,这是本研究的不足之处。未来前瞻性研究应纳入治疗过程中药物暴露剂量、相对剂量强度、不良反应分级及处理方案等动态变量,以更全面地评估靶向治疗预后的影响因素。

本研究的创新点在于:(1)采用前瞻性随访设计,回顾性收集基线临床资料,严格按照RECIST 1.1判定结局指标,确保数据的真实性和可靠性;(2)通过LASSO回归有效筛选核心变量,避免多重共线性影响,提升模型稳定性;(3)在国内率先采用程氏分型细化门静脉癌栓对PLC靶向治疗预后的影响,揭示了门静脉癌栓侵犯范围与预后的分级效应;(4)构建可视化风险预测模型,量化个体预后风险,便于临床快速应用;(5)采用多维度验证体系,全面评估模型效能,证实其具有良好的临床实用性。

在临床转化应用方面,本研究所构建的风险预测模型具有良好的临床应用前景。首先,模型预测变量均为临床常规可获得的指标(肿瘤直径、BCLC分期、门静脉癌栓程氏分型、包膜完整性、肿瘤边缘形态、AFP),无需额外增加检查费用,可在各级医疗机构便捷应用。其次,模型以列线图形式呈现,临床医师可通过各预测变量对应的评分轴快速计算个体风险总分,进而获得预后不良的预测概率。未来可进一步将模型开发为基于网页的在线计算器或手机端应用程序,实现智能化、便捷化的临床决策支持;亦可探索将模型整合至医院电子病历系统的临床决策支持模块,在患者入院时自动计算风险评分并提示高危预警,辅助临床医师制订个体化治疗方案和随访策略。此外,模型的风险分层功能(高风险组预后不良发生率68.75% vs. 低风险组12.50%)可为临床试验的受试者筛选、医疗资源的分级配置提供量化依据。

但本研究仍存在一定局限性:第一,为单中心回顾性收集基线资料、前瞻性随访研究,样本量相对有限(160例,预后不良48例),按照变量的事件数(events per variable, EPV)准则,最终模型纳入6个预测变量,EPV约为8,略低于推荐的10~20标准,可能影响参数估计的稳定性;第二,本研究为初步探索性分析,未进行事前样本量功效计算,可能存在选择偏倚;第三,未纳入基因检测等分子生物学指标,以及治疗过程中药物剂量调整、不良反应分级与处理、后续联合治疗的

具体方案和时机等动态变量,模型预测效能仍有提升空间;第四,未进行外部大样本多中心验证,模型泛化能力需进一步证实;第五,“肿瘤边缘连续多结节”的定义虽基于影像学标准,但不同影像科医师的判读可能存在一定主观性,未来可引入人工智能辅助影像判读以提高一致性。未来将开展多中心、大样本前瞻性研究,纳入更多潜在预测指标及治疗过程动态变量,进行外部独立队列验证,进一步优化模型,提升其临床应用价值。

综上所述,肿瘤直径>5 cm、BCLC C期、门静脉癌栓程氏分型II~IV型、包膜不完整、肿瘤边缘连续多结节、AFP水平升高是PLC靶向治疗患者预后不良的独立危险因素。基于LASSO-Logistic回归构建的风险预测模型拟合度好、可靠性高,可有效实现预后风险分层,为临床个体化治疗决策提供科学依据。

作者贡献声明:田涛负责设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅;郭伟负责起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析、获取研究经费、行政、技术或材料支持、指导、支持性贡献;张双卫、孙晓刚、李宁负责收集和整理数据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Inchingolo R, Cortese F, Pisani AR, et al. Selective internal radiation therapy segmentectomy: a new minimally invasive curative option for primary liver malignancies? [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(18): 2379–2386. doi: 10.3748/wjg.v30.i18.2379.
- [2] Kondili LA, Lazarus JV, Jepsen P, et al. Inequities in primary liver cancer in Europe: The state of play[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(4):645–660. doi:10.1016/j.jhep.2023.12.031.
- [3] 赵素贤,刘世恒,南月敏.肝癌靶向治疗导致肝损伤的应对策略[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(11): 1129–1132. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20230905-00090.
Zhao SX, Liu SH, Nan YM. Strategies for liver injury caused by hepatocellular carcinoma targeted therapy[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2023, 31(11): 1129–1132. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20230905-00090.
- [4] Yang F, Gao L, Wang Q, et al. Development and validation of prognostic nomograms for lung squamous cell carcinoma with brain metastasis in patients aged 45 years or older: a population-based study[J]. *Cancer Control*, 2023, 30:10732748231202953. doi: 10.1177/10732748231202953.
- [5] Zhu K, Lin H, Yang X, et al. An in-hospital mortality risk model for elderly patients undergoing cardiac valvular surgery based on LASSO-logistic regression and machine learning[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(2):87. doi:10.3390/jcdd10020087.
- [6] 谢小莲,杜涛,乔静. LASSO-logistic回归模型在高尿酸血症影响因素分析中的应用[J]. *武警医学*, 2023, 34(3): 185–189. doi: 10.3969/j.issn.1004-3594.2023.03.001.
Xie XL, Du T, Qiao J. Application of LASSO-logistic regression model in the analysis of influencing factors for hyperuricemia[J]. *Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Forces*, 2023, 34(3):185–189. doi:10.3969/j.issn.1004-3594.2023.03.001.
- [7] 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]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4):475–530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(4): 475–530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [8] 苏庭世,梁世雄,黎建绪,等.基于倾向性匹配对比外科手术与肝动脉化疗栓塞联合放疗治疗肝癌合并门静脉癌栓效果研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(7): 786–790. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.07.12.
Su TS, Liang SX, Li JX, et al. Transarterial chemoembolization plus radiotherapy vs. surgery for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2021, 41(7): 786–790. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.07.12.
- [9] Li ZY, Xie C, Cai HQ. Pre-transplant downstaging strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: Current therapies and future challenges[J]. *World J Hepatol*, 2025, 17(11): 110614. doi:10.4254/wjh.v17.i11.110614.
- [10] Zhang L, Hu D, Peng X, et al. Interrogating subclonal heterogeneity of liver cancer with single-cell multi-omics analysis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 39021. doi: 10.1038/s41598-025-24732-y.
- [11] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228–247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [12] Liao Y, Chen T. A commentary on "Evaluation and analysis of incidence and risk factors of lower extremity venous thrombosis after urologic surgeries: a prospective two-center cohort study

- using LASSO-logistic regression" (Int. J. Surg. 2021 (89) 105948) [J]. Int J Surg, 2021, 95: 106139. doi: 10.1016/j.ijssu.2021.106139.
- [13] Sun S, Wang J, Yang B, et al. A nomogram for evaluation and analysis of difficulty in retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy: a single-center study with prospective validation using LASSO-logistic regression[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1004112. doi:10.3389/fendo.2022.1004112.
- [14] Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, et al. Tumor size drives the prognosis after hepatic resection of solitary hepatocellular carcinoma without vascular invasion[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(5):1040-1048. doi:10.1007/s11605-019-04273-2.
- [15] 尹袁英, 刘伟, 张铭光. 影响肝癌破裂出血患者预后生存期的危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(9): 1508-1511. doi: 10.3969/j.issn.1001-5930.2020.09.031.
- Yin YY, Liu W, Zhang MG. Analysis of risk factors affecting prognosis survival time in patients with rupture and hemorrhage of hepatocellular carcinoma[J]. The Practical Journal of Cancer, 2020, 35(9):1508-1511. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2020.09.031.
- [16] 马欣, 梅展展, 王光霞. 原发性肝细胞肝癌破裂出血手术治疗的临床特点、影响以及预后的相关因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(10): 1663-1665. doi: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.10.026.
- Ma X, Mei ZZ, Wang GX. Clinical characteristics, influence and prognostic factors of surgical treatment of pri-Mary hepatocellular carcinoma with ruptured hemorrhage[J]. The Practical Journal of Cancer, 2021, 36(10): 1663-1665. doi: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.10.026.
- [17] 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. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- [18] Kim TS, Yang K, Choi GH, et al. Surgical outcome and risk scoring to predict survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2024, 28(2):134-143. doi:10.14701/ahbps.24-048.
- [19] Zou X, Xu Q, You R, et al. Evaluating the benefits of TACE combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Adv Ther, 2023, 40(4):1686-1704. doi:10.1007/s12325-023-02449-6.
- [20] Liu Z, Lyu T, Yang J, et al. Fully covered stent-TIPS for advanced HCC patients with portal vein tumor thrombus-related severe symptomatic portal hypertension[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2025, 12:29-41. doi:10.2147/jhc.s491153.
- [21] 张雷, 赵秀雷, 孔德帅, 等. 基于列线图构建和验证肝细胞癌伴门静脉癌栓患者肝切除术后预后评估模型[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(5): 518-523. doi: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.05.12.
- Zhang L, Zhao XL, Kong DS, et al. Construction and verification of the prognosis evaluation model for patients in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus after hepatectomy based on the nomogram[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2021, 13(5): 518-523. doi: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.05.12.
- [22] Pang Y, Zhao X, et al. An early relapse prediction model based on pathological features following neoadjuvant immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Oncologist, 2025, 31: oyaf368. doi: 10.1093/oncolo/oyaf368.
- [23] Hung YW, Lee IC, Chi CT, et al. Radiologic patterns determine the outcomes of initial and subsequent transarterial chemoembolization in intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2024, 13(1):29-40. doi:10.1159/000530950.
- [24] Guo C, Liang H, Yuan W, et al. Analysis on the value of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), alpha fetoprotein (AFP), and aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI) in predicting the prognostic survival of patients with primary liver cancer after radiofrequency ablation[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(4):4760-4767. doi:10.21037/apm-21-749.
- [25] 高佳丽, 张晓鑫, 刘艳. 中晚期肝癌靶向免疫治疗病人预后风险预测模型的构建与验证[J]. 全科护理, 2026, 24(10):1824-1830. doi:10.12104/j.issn.1674-4748.2026.10.004.
- Gao JL, Zhang XX, Liu Y. Construction and validation of a prognostic risk prediction model for patients with advanced liver cancer receiving targeted-immunotherapy[J]. Chinese General Practice Nursing, 2026, 24(10): 1824-1830. doi: 10.12104/j.issn.1674-4748.2026.10.004.
- (本文编辑 姜晖)
- 本文引用格式:**田涛, 郭伟, 孙晓刚, 等. 基于LASSO-Logistic回归的原发性肝癌靶向治疗患者预后不良风险预测模型构建与验证[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(7):1336-1345. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250674
- Cite this article as:** Tian T, Guo W, Sun XG, et al. Development and validation of a LASSO-Logistic regression-based risk prediction model for poor prognosis in patients with primary liver cancer receiving targeted therapy[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(7): 1336-1345. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250674