

HBsAg对肝切除术后结直肠癌肝转移患者 预后的预测价值及预测模型构建

谭 迪,龙夏薇,李永强,黎 倩,刘 钰,廖小莉

(广西医科大学附属肿瘤医院化疗一科,南宁 530021)

摘要 目的:探讨乙肝表面抗原(HBsAg)对肝切除术后结直肠癌肝转移(CRLM)患者预后的预测价值,并建立预后预测模型。**方法:**收集2013年1月至2023年12月在广西医科大学附属肿瘤医院接受肝切除术的178例CRLM患者的临床资料,分为HBsAg阴性组($n=160$)和HBsAg阳性组($n=18$)。使用单因素和多因素Cox回归分析筛选影响CRLM患者无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)的独立危险因素,并构建列线图模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和决策分析(DCA)曲线评价模型的预测效能。根据列线图计算风险评分,用X-tile将患者分为低风险组和高风险组,绘制Kaplan-Meier曲线,采用log-rank检验比较两组患者的生存差异。**结果:**HBsAg阳性组肝切除术后发生肝外转移风险高于HBsAg阴性组($P<0.05$),HBsAg阳性与术后发生肝内转移无显著关系($P>0.05$)。HBsAg阴性组的中位PFS长于HBsAg阳性组($P<0.05$),但两组中位OS比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Cox回归分析结果显示,HBsAg阳性是行肝切除术后的CRLM患者PFS的独立危险因素($HR=1.793$, 95% $CI: 1.041\sim 3.088$, $P=0.035$),并不影响OS($P>0.05$)。ROC曲线、校准曲线和DCA图均说明基于HBsAg构建的预测PFS的列线图模型具有良好的鉴别能力、校准能力及临床实用性。Log-rank检验显示,低风险组的PFS长于高风险组($P<0.0001$)。**结论:**HBsAg阳性是肝切除术后CRLM患者PFS的独立危险因素,并不影响OS;HBsAg阳性的CRLM患者肝切除术后发生肝外转移的风险增加,HBsAg阳性与术后发生肝内转移没有显著关系;基于HBsAg构建的列线图模型可协助预测行肝切除术后的CRLM患者的PFS。

关键词 结直肠癌肝转移;肝切除术;HBsAg;列线图;预后

中图分类号:R735.34 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2025)01-0114-10

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.015

Prognostic value of HBsAg in patients with colorectal cancer liver metastases after hepatectomy and construction of a prediction model

TAN Di, LONG Xiawei, LI Yongqiang, LI Qian, LIU Yu, LIAO Xiaoli. (Department of First Chemotherapy, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To investigate the prognostic value of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) in patients with colorectal cancer liver metastases (CRLM) after hepatectomy and establish a prediction model. **Methods:** In this retrospective study, the clinical data of 178 patients with CRLM who underwent hepatectomy at the Guangxi Medical University Cancer Hospital from January 2013 to December 2023 were collected and divided into HBsAg-negative group ($n=160$) and HBsAg-positive group ($n=18$). Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to screen independent risk factors affecting progress-free survival (PFS) and overall survival (OS) in CRLM patients, and the nomogram model was constructed. The performance of nomogram was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curves and decision curve analysis (DCA). Based on the nomogram, the risk scores of each patient were calculated. X-tile software was used to divide the patients into the low-risk group and the high-risk group. Kaplan-Meier curve was plotted, and log-rank test was performed to compare the survival differences between the two groups. **Results:** The risk of extrahepatic

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82060545);广西自然科学基金项目(No.2022JJA140192);广西医疗卫生重点学科建设项目(No. 2022-1号);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(No. S2021015)

[通信作者] 廖小莉, E-mail: nllxl@163.com

[收稿日期] 2024-10-18

metastasis after hepatectomy was higher in the HBsAg-positive group than that in the HBsAg-negative group ($P < 0.05$), and there was no significant relationship between HBsAg positivity and the development of postoperative intrahepatic metastasis ($P > 0.05$). The median PFS in the HBsAg-negative group was longer than that in the HBsAg-positive group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the median OS between the two groups ($P > 0.05$). Cox regression analysis results showed that HBsAg positivity was an independent risk factor for PFS in CRLM patients after hepatectomy ($HR=1.793$, 95% CI : 1.041-3.088, $P=0.035$) and did not affect OS ($P > 0.05$). ROC curve, calibration curve and DCA all suggested that the nomogram model constructed based on HBsAg for predicting PFS indicated good discriminative ability, calibration ability and clinical practicability. The log-rank test showed that the PFS of the low-risk group was longer than that of the high-risk group ($P < 0.0001$). **Conclusion:** HBsAg positivity is an independent risk factor for PFS in CRLM patients after hepatectomy and does not affect OS. RLM patients with HBsAg positivity have a higher risk of extrahepatic metastases after hepatectomy, and there is no significant relationship between HBsAg positivity and the development of postoperative intrahepatic metastasis. The nomogram model constructed based on HBsAg can assist in predicting PFS in patients with CRLM after hepatectomy.

Keywords colorectal cancer liver metastases; hepatectomy; hepatitis B virus surface antigen; nomogram; prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)已成为全球第三大常见癌症和癌症相关死亡的第二大原因^[1]。高达50%的CRC患者会发生肝转移^[2]。肝转移是CRC患者的主要死亡原因^[3]。肝切除术被认为是治疗结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM)患者的最佳方式,但肝转移灶能完全切除的患者中位生存期为35个月,5年生存率为30%~57%^[3]。因此,探讨影响肝切除术后的CRLM患者预后的因素是极其必要的。

中国是全球乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染率最高的国家之一,也是全球病毒性肝炎负担最重的国家之一^[4]。有研究表明,HBV感染的CRC患者发生肝转移的概率较低^[5-6],而一项分析了4 033例CRC患者临床资料的回顾性研究发现,乙肝表面抗原(HBsAg)阳性患者发生同时性CRLM的患病率明显高于HBsAg阴性患者,合并慢性HBV感染显著增加CRLM的风险^[7]。HBV感染在CRLM患者的预后影响方面存有争议。Liu等^[5]认为,HBV感染不影响CRLM患者预后。而Au等^[6]报道,HBV感染可改善接受肝切除术后的CRLM患者预后。Li等^[8]发现,HBV感染的CRC患者发生肝转移风险较高,预后更差。因此,HBV感染是否影响肝转移瘤切除术后的CRLM患者预后,仍需进一步研究证实。本研究将HBsAg作为HBV感染的标志物,探讨HBsAg与肝转移瘤切除术后的CRLM患者的无进展生存(progress-free survival, PFS)期和总

生存(overall survival, OS)期之间的关系,并基于HBsAg联合其他危险因素建立列线图来预测患者的预后,为临床治疗决策提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2013年1月至2023年12月在广西医科大学附属肿瘤医院接受肝切除术的178例CRLM患者的临床资料。病例纳入标准:(1)肿瘤原发于结直肠,病理诊断为腺癌;(2)术前经CT或MRI检查或术后经肝脏病理学确诊肝转移;(3)已接受肝切除术及肠癌根治术。排除标准:(1)合并其他原发性肿瘤;(2)合并其他器官转移;(3)肝切缘阳性、肝转移瘤未达到R0切除的患者;(4)临床资料不完整的患者;(5)除乙型病毒肝炎外的其他肝炎患者。本研究已取得本院伦理委员会批准(审批号:LW2024134)。通过查阅病历、医院随访办公室以及电话随访等方式获取患者的进展情况和生存情况。PFS定义为患者从接受肝转移瘤切除术至复查超声或CT或MRI等检查出现进展、死亡、失访或随访结束的时间间隔。OS为患者从肝转移瘤切除术至死亡、失访或随访结束的时间间隔。随访时间至2024年5月31日。

1.2 数据收集 收集患者的一般资料及临床特征,包括性别、年龄、肝转移瘤切除术前的检验指标(血常规、肝功能、肿瘤标志物、乙肝两对半)、是否为同期肝转移(同期肝转移定义为结直肠癌确诊前或确

诊时发现肝转移)、同时或异时肝转移瘤切除、肝转移瘤治疗方式(肝切除术或肝切除术联合射频消融术)、原发肿瘤部位、原发肿瘤T分期、淋巴结转移情况(根据原发肿瘤N分期分组)、原发肿瘤分化程度、肝转移瘤最大直径、肝转移瘤数目(1个转移瘤为单发,2个转移瘤以上为多发)和是否为肝转移瘤双叶侵犯(肝左、右叶均有转移瘤为双叶侵犯)、肝切除术后有无化疗等。计算中性粒细胞与白蛋白比值(neutrophil/albumin ratio, NAR)、血小板与白蛋白比值(platelet/albumin ratio, PAR),其中NAR=中性粒细胞计数/白蛋白,PAR=血小板计数/白蛋白。以PFS为因变量,用X-tile软件(version 3.6.1, Yale)计算NAR、PAR的最佳截断值,根据最佳截断值转换为二分类变量,NAR、PAR的最佳截断值分别为0.16、8.4。癌胚抗原(CEA)根据临床实验室检查常用的正常值范围进行分组,CEA的截断值为5 ng/mL。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0和R 4.4.0软件进行统计分析。分类变量以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用寿命表法计算出相应的PFS率和OS率。根据HBsAg分为HBsAg阳性组、HBsAg阴性组,绘制Kaplan-Meier生存曲线,并通过log-rank检验比较两组生存差异。采用单因素Cox回归分析,将 $P<0.05$ 的因素纳入多因素Cox回归分析,用前进法筛选变量,用哑变量对分类变量进行赋值,以 $P<0.05$ 的因素为患者PFS、OS的独立影响因素,计算风险比(HR)和95%

可信区间(95% CI)。将多因素分析中有统计学意义的因素纳入预测模型中。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和校准曲线,评估模型的预测性能。采用决策分析(decision curve analysis, DCA)曲线,通过量化不同阈值概率下的净收益来确定临床实用性。根据列线图模型,计算每一个患者的风险评分,并通过X-tile软件将患者分为低风险组和高风险组,绘制生存曲线,并用log-rank检验比较两组患者的生存的差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象一般情况 178例CRLM患者中,HBsAg阴性组160例,HBsAg阳性组18例;男116例,女62例;同期肝转移122例,同时肝转移瘤切除108例;原发肿瘤多位于左半(74.72%),位于右半(25.28%);最后1次随访中有131例进展,86例死亡,有12例(6.74%)失访,中位PFS为11个月,中位OS为40个月。3个、6个、12个月PFS率分别为94%、71%、47%,1年、3年、5年OS率分别为95%、55%、36%。HBsAg阴性组与HBsAg阳性组CEA比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其余临床病理特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。HBsAg阳性组CRLM患者在行肝切除术后肝外转移发生率较HBsAg阴性组高($P<0.05$),两组发生术后肝内转移情况比较,差异没有统计学意义($P>0.05$),见表2。

表1 两组CRLM患者相关因素比较

变量	总例数 (n=178)	HBsAg 阴性 组(n=160)	HBsAg 阳性 组(n=18)	n(%)	
				χ^2	P
性别				0.020	0.888
男	116(65.17)	104(65.00)	12(66.67)		
女	62(34.83)	56(35.00)	6(33.33)		
年龄/岁				3.576	0.059
≤60	112(62.92)	97(60.62)	15(83.33)		
>60	66(37.08)	63(39.38)	3(16.67)		
同期肝转移				0.793	0.373
否	56(31.46)	52(32.50)	4(22.22)		
是	122(68.54)	108(67.50)	14(77.78)		
肝转移瘤切除				0.956	0.328
异时	70(39.33)	61(38.12)	9(50.00)		
同时	108(60.67)	99(61.88)	9(50.00)		

续表 1

变量	总例数 (<i>n</i> =178)	HBsAg 阴性 组(<i>n</i> =160)	HBsAg 阳性 组(<i>n</i> =18)	χ^2	<i>P</i>
治疗方式				0.217	0.642
肝切除术	169(94.94)	151(94.38)	18(100.00)		
肝切除术+射频消融	9(5.06)	9(5.62)	0(0.00)		
原发肿瘤部位				0.295	0.587
右半	45(25.28)	39(24.38)	6(33.33)		
左半	133(74.72)	121(75.62)	12(66.67)		
原发肿瘤 T 分期/期				0.137	0.711
T0~T2	8(4.49)	8(5.00)	0(0.00)		
T3~T4	170(95.51)	152(95.00)	18(100.00)		
淋巴结转移				0.466	0.495
N0 期	66(37.08)	58(36.25)	8(44.44)		
N1~N2 期	112(62.92)	102(63.75)	10(55.56)		
原发肿瘤分化				3.303	0.416
高分化	6(3.37)	6(3.75)	0(0.00)		
高一中分化	7(3.93)	7(4.38)	0(0.00)		
中分化	150(84.27)	135(84.38)	15(83.33)		
中一低分化	8(4.49)	7(4.38)	1(5.56)		
低分化	7(3.93)	5(3.12)	2(11.11)		
肝转移瘤最大直径/cm				0.000	1.000
≤5	143(80.34)	129(80.62)	14(77.78)		
>5	35(19.66)	31(19.38)	4(22.22)		
肝转移瘤数目				1.303	0.254
单发	111(62.36)	102(63.75)	9(50.00)		
多发	67(37.64)	58(36.25)	9(50.00)		
肝转移瘤最大直径/cm				0.000	1.000
≤5	143(80.34)	129(80.62)	14(77.78)		
>5	35(19.66)	31(19.38)	4(22.22)		
肝转移瘤数目				1.303	0.254
单发	111(62.36)	102(63.75)	9(50.00)		
多发	67(37.64)	58(36.25)	9(50.00)		
肝转移瘤双叶侵犯				0.008	0.931
否	142(79.78)	127(79.38)	15(83.33)		
是	36(20.22)	33(20.62)	3(16.67)		
术后化疗				2.682	0.102
否	29(16.29)	29(18.12)	0(0.00)		
是	149(83.71)	131(81.88)	18(100.00)		
CEA/(ng/mL)				4.119	0.042
≤5	69(38.76)	66(41.25)	3(16.67)		
>5	109(61.24)	94(58.75)	15(83.33)		
NAR				0.070	0.792
≤0.16	160(89.89)	143(89.38)	17(94.44)		
>0.16	18(10.11)	17(10.62)	1(5.56)		
PAR				0.025	0.873
≤8.4	151(84.83)	135(84.38)	16(88.89)		
>8.4	27(15.17)	25(15.62)	2(11.11)		

表2 两组CRLM患者在行肝切除术后发生转移的比较

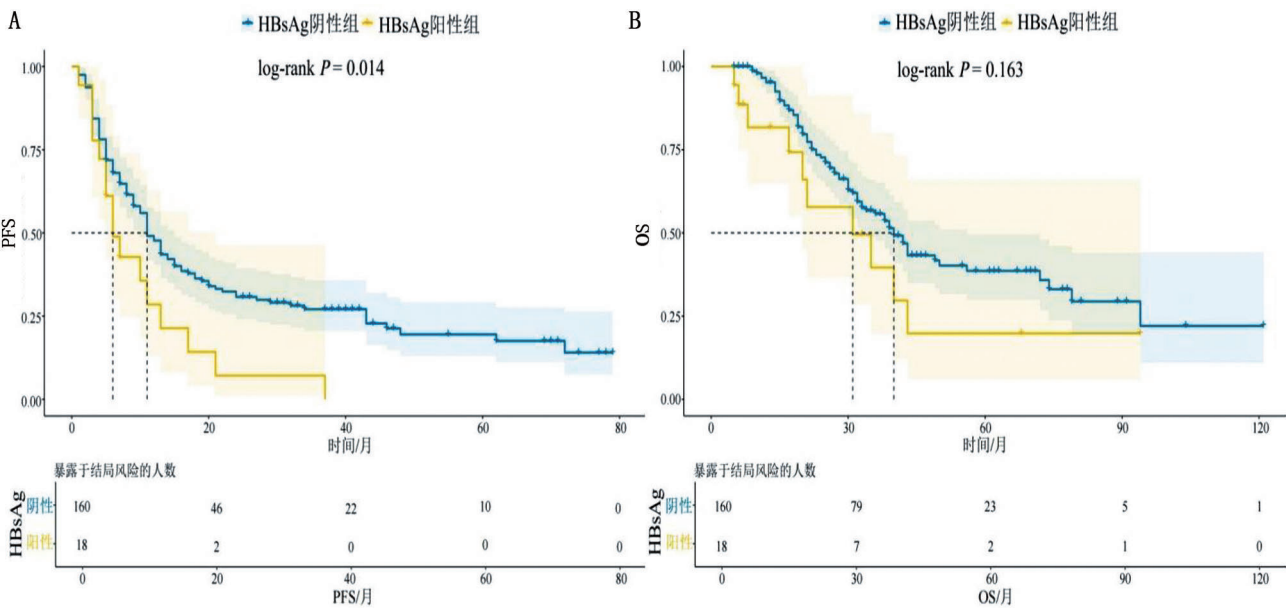
术后转移情况	总例数 (n=178)	HBsAg 阴性 组(n=160)	HBsAg 阳性 组(n=18)	n(%)	
				χ^2	P
肝内转移				0.989	0.320
否	89(50.00)	82(51.25)	7(38.89)		
是	89(50.00)	78(48.75)	11(61.11)		
肝外转移				7.852	0.005
否	113(63.48)	107(66.88)	6(33.33)		
是	65(36.52)	53(33.12)	12(66.67)		

2.2 两组患者中位PFS及中位OS比较 HBsAg阳性组的中位PFS为6个月,HBsAg阴性组为11个月,差异有统计学意义($\chi^2=5.987,P=0.014$),见图1A。HBsAg阳性组的中位OS为31个月,HBsAg阴性组为40个月,两组患者中位OS比较,差异没有统计学意义($\chi^2=1.946,P=0.163$),见图1B。

2.3 PFS的单因素和多因素Cox回归分析 PFS的单因素Cox回归结果显示,HBsAg、CEA、NAR、PAR、肝转移瘤数目和肝转移瘤双叶侵犯与PFS相关($P<0.05$),将这些因素纳入多因素Cox回归分析。HBsAg阳性($HR=1.793,95\%CI:1.041\sim3.088,P=0.035$)、CEA $>5\text{ ng/mL}$ ($HR=1.495,95\%CI:1.030\sim2.170,P=0.035$)、NAR >0.16 ($HR=2.136,95\%CI:$

$1.259\sim3.625,P=0.005$)、PAR >8.4 ($HR=1.979,95\%CI:1.240\sim3.158,P=0.004$)和多发肝转移瘤($HR=1.693,95\%CI:1.178\sim2.432,P=0.004$)是行肝切除术后的CRLM患者PFS的独立危险因素,见表3、表4。

2.4 OS的单因素和多因素Cox回归分析 OS的单因素Cox回归分析结果显示,肝转移瘤治疗方式、肝转移瘤数目、PAR与OS相关($P<0.05$),HBsAg状态不影响CRLM患者的OS($P>0.05$)。OS的多因素Cox回归分析结果显示,多发肝转移瘤($HR=1.788,95\%CI:1.161\sim2.753,P=0.008$)、PAR >8.4 ($HR=3.820,95\%CI:2.296\sim6.357,P<0.001$)是行肝切除术后的CRLM患者OS的独立危险因素。见表5、表6。



A:PFS的Kaplan-Meier曲线;B:OS的Kaplan-Meier曲线。
图1 不同HBsAg分组下患者PFS和OS的Kaplan-Meier曲线

表3 PFS的单因素Cox回归分析结果

变量	β	<i>SE</i>	<i>Walds</i>	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
性别(男)	-0.021	0.184	0.013	0.909	0.979(0.683~1.405)
年龄>60岁	0.057	0.182	0.097	0.755	1.058(0.741~1.512)
同期肝转移(是)	0.235	0.192	1.500	0.221	1.265(0.868~1.842)
同期肝切除(是)	-0.002	0.179	0.000	0.992	0.998(0.703~1.417)
治疗方式(肝切除术)	-0.573	0.391	2.154	0.142	0.564(0.262~1.212)
T3~T4期	0.841	0.511	2.710	0.100	2.318(0.852~6.305)
淋巴结转移(N1~N2期)	-0.048	0.181	0.070	0.791	0.953(0.669~1.359)
原发肿瘤部位(左半)	-0.148	0.196	0.567	0.451	0.863(0.587~1.267)
原发肿瘤分化					
高分化	-	-	2.026	0.731	-
高一中分化	0.159	0.731	0.047	0.828	1.172(0.280~4.913)
中分化	0.381	0.586	0.422	0.516	1.463(0.464~4.612)
中一低分化	0.690	0.691	0.996	0.318	1.994(0.514~7.729)
低分化	0.727	0.708	1.055	0.304	2.070(0.517~8.292)
肝转移瘤最大直径>5 cm	0.301	0.211	2.040	0.153	1.351(0.894~2.042)
肝转移瘤数目(多发)	0.536	0.180	8.889	0.003	1.710(1.202~2.432)
肝转移瘤双叶侵犯(是)	0.568	0.214	7.063	0.008	1.765(1.161~2.683)
HBsAg阳性	0.628	0.270	5.422	0.020	1.874(1.104~3.179)
CEA>5 ng/mL	0.395	0.185	4.567	0.033	1.484(1.033~2.131)
NAR>8.4	0.723	0.262	7.593	0.006	2.060(1.232~3.446)
PAR>0.16	0.589	0.231	6.477	0.011	1.802(1.145~2.836)
术后化疗(是)	0.008	0.234	0.001	0.972	1.008(0.637~1.595)

表4 PFS的多因素Cox回归分析结果

变量	β	<i>SE</i>	<i>Walds</i>	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
肝转移瘤数目(多发)	0.526	0.185	8.096	0.004	1.693(1.178~2.432)
HBsAg阳性	0.584	0.277	4.436	0.035	1.793(1.041~3.088)
CEA>5 ng/mL	0.402	0.190	4.469	0.035	1.495(1.030~2.170)
NAR>8.4	0.759	0.270	7.916	0.005	2.136(1.259~3.625)
PAR>0.16	0.683	0.238	8.196	0.004	1.979(1.240~3.158)

表5 OS的单因素Cox回归分析结果

变量	β	<i>SE</i>	<i>Walds</i>	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
性别(男)	0.217	0.231	0.884	0.347	1.243(0.790~1.954)
年龄>60岁	0.159	0.223	0.508	0.476	1.173(0.757~1.817)
同期肝转移(是)	0.347	0.242	2.051	0.152	1.414(0.880~2.273)
同期肝切除(是)	0.111	0.222	0.251	0.616	1.118(0.723~1.728)
治疗方式(肝切除术)	-0.946	0.469	4.070	0.044	0.388(0.155~0.973)
T3~T4期	0.648	0.590	1.208	0.272	1.912(0.602~6.074)
淋巴结转移(N1~N2期)	-0.263	0.220	1.432	0.231	0.769(0.500~1.183)
原发肿瘤部位(左半)	-0.175	0.238	0.542	0.462	0.839(0.526~1.339)
原发肿瘤分化					
高分化	-	-	4.829	0.305	-
高一中分化	0.216	0.868	0.062	0.803	1.242(0.226~6.811)
中分化	0.353	0.719	0.242	0.623	1.424(0.348~5.824)
中一低分化	1.115	0.802	1.931	0.165	3.049(0.633~14.690)
低分化	0.785	0.838	0.877	0.349	2.192(0.424~11.337)
肝转移瘤最大直径>5 cm	-0.001	0.256	0.000	0.996	0.999(0.604~1.651)
肝转移瘤数目(多发)	0.532	0.217	6.006	0.014	1.702(1.112~2.604)
肝转移瘤双叶侵犯(是)	0.448	0.244	3.378	0.066	1.566(0.971~2.526)
HBsAg阳性	0.462	0.337	1.877	0.171	1.587(0.820~3.073)
CEA>5 ng/mL	0.313	0.231	1.837	0.175	1.368(0.870~2.152)
NAR>8.4	0.424	0.314	1.830	0.176	1.529(0.827~2.826)
PAR>0.16	1.238	0.258	23.093	<0.001	3.448(2.081~5.713)
术后化疗(是)	-0.211	0.279	0.574	0.449	0.809(0.468~1.399)

表6 OS的多因素Cox回归分析结果

变量	β	SE	Walds	P	HR(95% CI)
治疗方式(肝切除术)	-0.914	0.475	3.696	0.055	0.401(0.158~1.018)
肝转移瘤数目(多发)	0.581	0.220	6.957	0.008	1.788(1.161~2.753)
PAR>0.16	1.340	0.260	26.618	<0.001	3.820(2.296~6.357)

2.5 列线图模型的构建和验证

基于PFS的多因素Cox回归分析得到的5个独立危险因素,构建列线图模型来预测CRLM患者在行肝切除术后的3个、6个、12个月的PFS(图2)。绘制ROC曲线来评估模型的区分度。PFS列线图模型在数据集中3个、6个、12个月的曲线下面积(AUC)分别为0.781、0.712、0.703(图3)。PFS的校

准曲线显示列线图预测的3个、6个、12个月PFS和实际观测值之间有良好的 consistency(图4)。通过DCA曲线评估列线图模型的净收益,3个、6个月、12个月的DCA曲线均在合理阈值概率范围内,12个月的DCA曲线大部分也在合理阈值概率范围内,表明列线图模型具有较高的总体净收益(图5)。

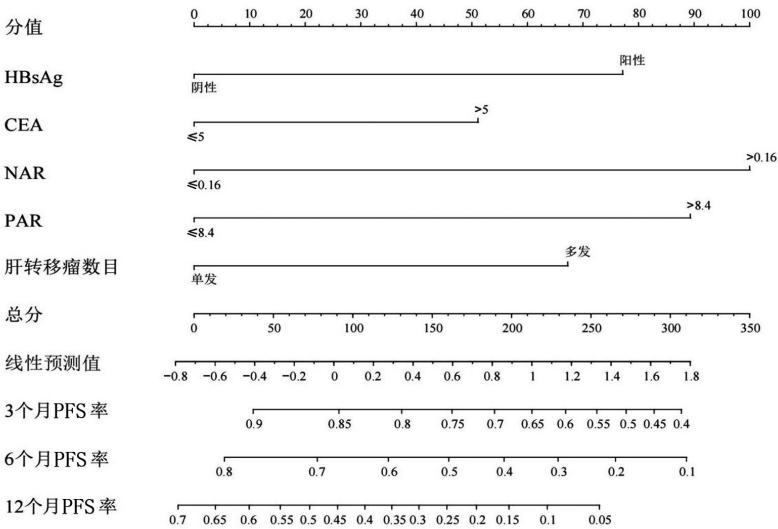


图2 预测行肝切除术后的CRLM患者PFS的列线图

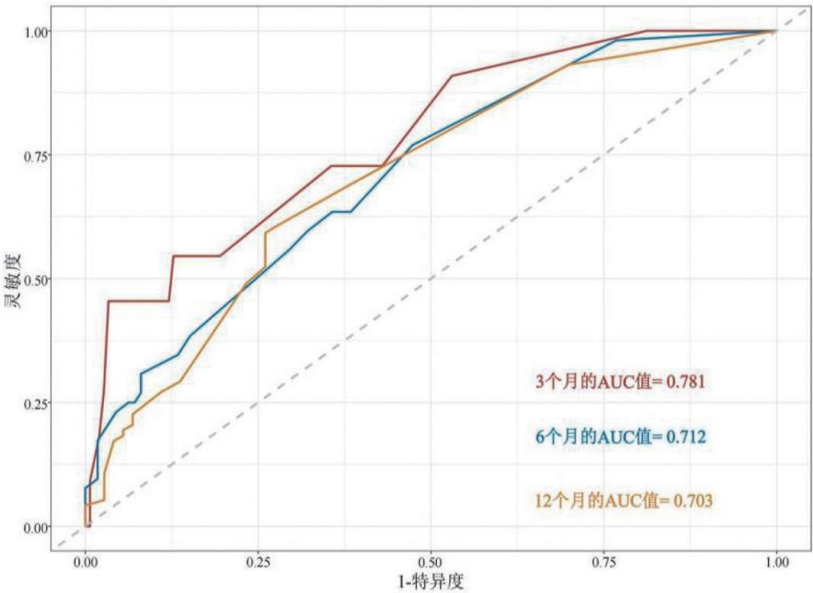


图3 列线图模型中数据集3个、6个、12个月PFS的ROC曲线

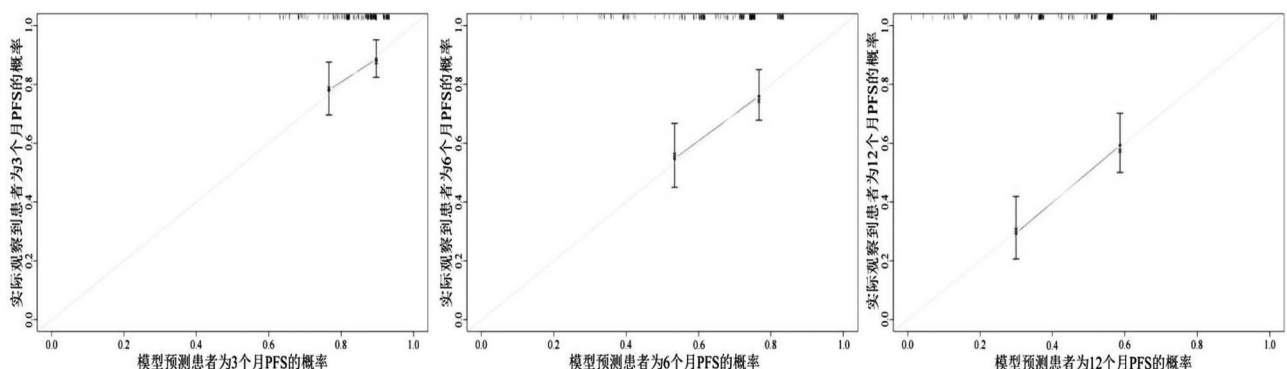


图4 列线图模型中数据集3个、6个、12个月PFS的校准曲线

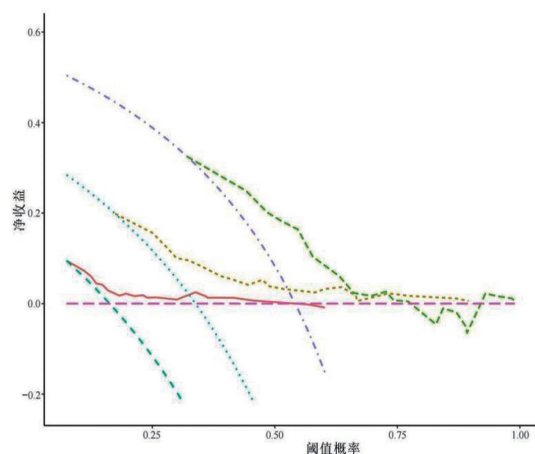


图5 列线图模型中数据集3个、6个、12个月PFS的DCA曲线

2.6 基于列线图模型的风险分层中位PFS比较

根据PFS列线图模型计算每个CRLM患者的风险评分,通过X-tile软件确定患者PFS的最佳截断值为140.41分,将CRLM患者分为低风险组和高风险组。绘制Kaplan-Meier曲线,低风险组中位PFS为13个月,高风险组中位PFS为4个月,低风险组PFS长于高风险组($\chi^2=22.191, P<0.0001$),见图6。

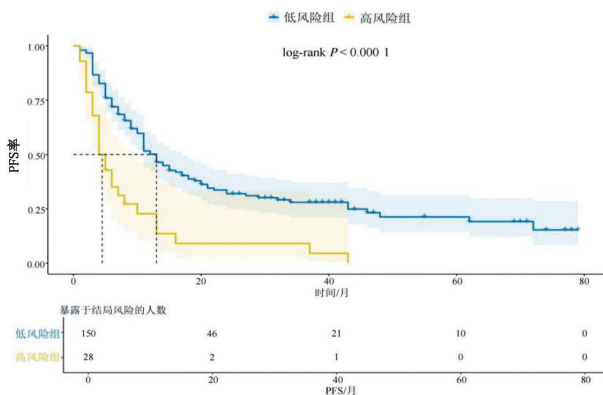


图6 基于列线图模型患者PFS的Kaplan-Meier曲线

3 讨论

本研究分析了178例肝切除术后CRLM患者的预后情况,发现HBsAg阳性是肝切除术后CRLM患者PFS的独立危险因素,并不影响患者OS。本研究还发现,HBsAg阳性与CRLM患者肝切除术后肝内转移的发生无关,但HBsAg阳性患者术后发生肝外转移的风险高于HBsAg阴性患者。此外,本研究构建了列线图模型来预测肝切除术后CRLM患者PFS,有助于临床工作的决策。

目前,HBV感染对CRLM患者的预后影响仍存在争议。有研究认为,HBV感染是CRLM患者接受肝切除术后的保护因素^[9]。Zhou等^[10]提出,慢性HBV感染可能增加了同时性结直肠癌肝转移的风险,导致预后不良。另一项研究发现,HBV感染与CRLM的发生无关,但HBV感染的CRC患者异时性肝外转移高于无HBV感染者^[11]。同样,本研究表明了HBsAg阳性与CRLM患者肝切除术后肝内转移的发生无关,HBsAg阳性患者术后发生肝外转移的概率高于HBsAg阴性患者。

HBV感染与CRLM之间的关系错综复杂,两者间的机制仍不清楚。最初的“种子土壤”假说表明,HBV感染的肝脏可能不太利于CRC的转移扩散^[12]。有趣的是,Zhao等^[13]报道了HBV感染可能通过上调单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),与CC趋化因子受体2(C-C chemokine receptor type 2, CCR2)结合,形成MCP-1/CCR2,募集一个髓系细胞亚群促进CRLM的发生。研究表明,MCP1和CCR2多态性可能构成CRC和CRLM发生的独立因素^[14]。MCP-1/CCR2轴是主要

的趋化因子信号通路之一,参与触发多种肿瘤进展机制^[15-16],如增加免疫抑制细胞的招募,促进肿瘤细胞增殖和侵袭。据报道,在多种细胞类型中检测到HBV,如内皮细胞、黏膜上皮细胞、巨噬细胞/单核细胞等^[17]。长期的HBV感染可能引起细胞免疫改变,导致肿瘤发生和进展^[18]。综上,HBV感染与CRLM之间的机制尚不清楚,需要更多关于临床资料和实验室机制的研究。

此外,其他纳入列线图的指标也被证明与肿瘤的预后相关。本研究发现NAR是肝切除术后的CRLM患者PFS的独立危险因素,PAR是CRLM患者预后的独立危险因素。Xie等^[19]发现,高NAR是CRC患者术后发生并发症及预后的独立危险因素。刘秀玲等^[20]发现,PAR是CRC患者预后的独立危险因素。本研究再次证实了CEA、多发肝转移瘤与CRLM患者的预后有关,这与先前的研究^[21-22]结论是相一致的。

近年来,列线图被广泛应用于预测许多恶性肿瘤的预后^[23-25],可针对不同肿瘤及不同风险的人群进行有效预测。因此,本研究基于HBsAg联合其他危险因素构建了预测PFS的列线图模型,并采用ROC曲线、校准曲线、DCA图验证了模型有较好的预测性能,可为临床医生对预测肝切除术后的CRLM患者PFS提供帮助。

本研究存在一些局限性:(1)本研究是一项回顾性研究,选择偏倚造成的系统误差不可避免;(2)样本量相对较小,后期需要增加样本量;(3)所有患者均来自一个机构,缺乏外部验证来评估模型的准确性。未来需进行多中心、大样本、前瞻性的临床研究来验证模型的长期效能和外部适用性。

综上,HBsAg阳性CRLM患者在肝切除术后发生肝外转移风险高于HBsAg阴性患者。HBsAg阳性是肝切除术后的CRLM患者PFS的独立危险因素,并不影响患者OS。本研究基于HBsAg联合其他危险因素构建了一个可对CRLM患者在肝转移瘤切除术后3个、6个、12个月PFS进行有效个体化预测的列线图模型。

参考文献:

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global can-

cer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2024, 74(3): 229-263.

[2] SHEU M J, LIANG F W, LIN C Y, et al. Changes in liver-related mortality by etiology and sequelae: underlying versus multiple causes of death[J]. Population health metrics, 2021, 19(1): 22.

[3] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2023)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(1): 1-15.

[4] COOKE G S, FLOWER B, CUNNINGHAM E, et al. Progress towards elimination of viral hepatitis: a lancet gastroenterology & hepatology commission update[J]. The lancet gastroenterology & hepatology, 2024, 9(4): 346-365.

[5] LIU R Q, KONG W H, DENG M B, et al. Association between hepatitis B virus infection and colorectal liver metastasis: a meta-analysis[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 736-744.

[6] AU K P, CHOK K S H, CHAN A C Y, et al. Impact of hepatitis B carrier status on the outcomes of surgical treatment of colorectal liver metastases[J]. World journal of surgery, 2018, 42(8): 2642-2650.

[7] HUO T T, CAO J Y, TIAN Y W, et al. Effect of concomitant positive hepatitis B surface antigen on the risk of liver metastasis: a retrospective clinical study of 4033 consecutive cases of newly diagnosed colorectal cancer[J]. Clinical infectious diseases, 2018, 66(12): 1948-1952.

[8] LI Z Y, LI S F, TAO H B, et al. Higher titer hepatitis B core antibody predicts a higher risk of liver metastases and worse survival in patients with colorectal cancer[J]. World journal of surgical oncology, 2021, 19(1): 251.

[9] ZHAO Y J, LIN J Z, PENG J H, et al. Hepatitis B virus infection predicts better survival in patients with colorectal liver-only metastases undergoing liver resection[J]. Journal of cancer, 2018, 9(9): 1560-1567.

[10] ZHOU J M, GUO X Y, HUANG P Z, et al. HBV infection status indicates different risks of synchronous and metachronous liver metastasis in colorectal cancer: a retrospective study of 3132 patients with a 5-year follow-up[J]. Cancer management and research, 2022, 14: 1581-1594.

[11] LE C, LIU C, LU B, et al. Association between Hepatitis B virus infection and liver metastasis in colorectal cancer

- [J]. *Medicine, research & experimental communications*, 2024, 5(7): e584.
- [12] FIDLER I J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. *Nature reviews cancer*, 2003, 3(6): 453-458.
- [13] ZHAO L, LIM S Y, GORDON-WEEKS A N, et al. Recruitment of a myeloid cell subset (CD11b/Gr1 mid) via CCL2/CCR2 promotes the development of colorectal cancer liver metastasis[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 829-839.
- [14] BOUGHRIBA R, SAHRAOUI G, CHAAR I, et al. Significant association of MCP1 rs1024611 and CCR2 rs1799864 polymorphisms with colorectal cancer and liver metastases susceptibility and aggressiveness: a case-control study[J]. *Cytokine*, 2023, 167: 156193.
- [15] HE S Y, ZHANG X Z. The rs1024611 in the CCL2 gene and risk of gynecological cancer in Asians:a meta-analysis [J]. *World journal of surgical oncology*,2018,16(1): 34.
- [16] LIU J F, CHEN P C, CHANG T M, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes cancer cell migration via c-Raf/MAPK/AP-1 pathway and MMP-9 production in osteosarcoma[J]. *Journal of experimental & clinical cancer research*, 2020, 39(1): 254.
- [17] MASON A, WICK M, WHITE H, et al. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 1993, 18(4): 781-789.
- [18] DE MITRI M S, CASSINI R, BERNARDI M. Hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis: molecular oncogenic potential of clear or occult infections[J]. *European journal of cancer*, 2010, 46(12): 2178-2186.
- [19] XIE H L, WEI L S, LIU M X, et al. Neutrophil-albumin ratio as a biomarker for postoperative complications and long-term prognosis in patients with colorectal cancer undergoing surgical treatment[J]. *Frontiers in nutrition*, 2022, 9: 976216.
- [20] 刘秀玲, 于华裔, 祁国萍, 等. 基于术前 Fbg、PAR 与 CA199 构建结直肠癌患者预后预测的列线图模型[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(24): 1874-1880.
- [21] PELTONEN R, GRAMKOW M H, DEHLENDORFF C, et al. Elevated serum YKL-40, IL-6, CRP, CEA, and CA19-9 combined as a prognostic biomarker panel after resection of colorectal liver metastases[J]. *PLoS one*, 2020, 15(8): e0236569.
- [22] CHEN F L, WANG Y Y, LIU W, et al. Prognostic factors in colorectal liver metastases patients with various tumor numbers treated by liver resection: a single-center, retrospective study[J]. *World journal of surgical oncology*, 2022, 20(1): 237.
- [23] ZHOU Y H, HE W W, GUO P, et al. Development and validation of a recurrence-free survival prediction model for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Annals of surgical oncology*, 2024, 31(1): 178-191.
- [24] YANG R N, WU Y H, QI Y N, et al. A nomogram for predicting breast cancer specific survival in elderly patients with breast cancer: a SEER population-based analysis[J]. *BMC geriatrics*, 2023, 23(1): 594.
- [25] ZHANG W, JI L C, ZHONG X G, et al. Two novel nomograms predicting the risk and prognosis of pancreatic cancer patients with lung metastases: a population-based study [J]. *Frontiers in public health*, 2022, 10: 884349.
- 本文引用格式:
谭 迪,龙夏薇,李永强,等.HBsAg对肝切除术后结直肠癌肝转移患者预后的预测价值及预测模型构建[J].*广西医科大学学报*,2025,42(1): 114-123.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.015
TAN D, LONG X W, LI Y Q, et al. Prognostic value of HBsAg in patients with colorectal cancer liver metastases after hepatectomy and construction of a prediction model [J].*Journal of Guangxi medical university*,2025,42(1): 114-123.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.015