

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.004

肿瘤防治专题

血清 CEA、CRP、IL-6 对中晚期直肠癌新辅助放化疗治疗反应的预测价值

哈肖别克·卡斯木, 季学闻, 吐尔逊江·托乎地外力, 白磊, 李涛



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2018D01C430)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院消化血管外科中心肝脏腹腔镜外科(哈肖别克·卡斯木、季学闻、白磊、李涛), 中心胰腺外科(吐尔逊江·托乎地外力)

通信作者: 哈肖别克·卡斯木, E-mail: gallao3@163.com

【摘要】目的 探讨血清癌胚抗原(CEA)、C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)对中晚期直肠癌新辅助放化疗治疗反应的预测价值,并构建相关列线图模型。**方法** 选取2019年1月—2022年1月新疆医科大学第一附属医院消化血管外科中心肝脏腹腔镜外科诊治中晚期直肠癌患者104例作为研究对象,根据不同新辅助化疗治疗反应分为反应好组21例和反应差组83例,比较2组患者临床资料、血清肿瘤标志物及炎症因子表达水平;多因素 Logistic 回归分析中晚期直肠癌新辅助放化疗治疗反应的影响因素,构建预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的列线图模型,绘制列线图模型的校准曲线,并进行受试者工作特征曲线(ROC)分析和决策曲线分析,评价列线图模型的校准能力和预测效能。**结果** 反应差组肿瘤最大直径、低未分化肿瘤分化程度、TNM/T分期为4期及淋巴结转移所占比例明显高于反应好组 [$t(\chi^2)/P=3.536/<0.001, 5.785/0.029, 7.086/0.009, 5.349/0.034$];反应差组血清 CRP、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 CEA、糖类抗原 19-9(CA19-9)、血管内皮生长因子(VEGF)明显高于反应好组 ($t/P=5.232/<0.001, 5.352/<0.001, 2.255/0.022, 4.462/<0.001, 2.145/0.031, 3.859/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,CEA 高、CRP 高及 IL-6 高为影响中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=2.336(1.254\sim 3.875), 2.535(1.534\sim 4.009), 2.687(1.496\sim 4.289)$],构建列线图模型并经校准曲线分析显示,预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应差的风险值与实际观测值符合度良好 ($P>0.05$),ROC 分析结果显示,血清 CEA、CRP、IL-6 三者联合预测的曲线下面积(AUC)为 0.943(95% CI 0.834~0.987),决策曲线分析结果显示,在大多数合理阈值概率范围内,三者联合预测的总体净收益率高于单一指标 ($Z/P=5.879/<0.001, 2.578/0.006, 2.178/0.023$)。 **结论** 血清 CEA、CRP 及 IL-6 为影响中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的独立预测因素,结合 3 个指标构建的列线图模型具有较高的预测效能和准确度。

【关键词】 直肠癌, 中晚期; 癌胚抗原; C 反应蛋白; 白介素-6; 新辅助放化疗; 列线图**【中图分类号】** R735.3^{*7}**【文献标识码】** A

The predictive value of serum CEA, CRP, and IL-6 in response to neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy for advanced rectal cancer Haxiaobieke Kasimu, Ji Xuewen, Tuerxunjiang Tuohudiwaili, Bai Lei, Li Tao. Digestive Vascular Surgery Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Liver Laparoscopic Surgery, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Haxiaobieke Kasimu, E-mail: gallao3@163.com

Funding program: The Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2018D01C430)

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum carcinoembryonic antigen (CEA), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) in response to neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy for advanced rectal cancer, and to construct a related nomogram model. **Methods** From January 2019 to January 2022, 104 patients with advanced rectal cancer diagnosed and treated by liver laparoscopic surgery in the Digestive Vascular surgery Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were selected as the research objects. According to different neoadjuvant chemotherapy treatment reactions, they were divided into a good response group of 21 patients and a poor response group of 83 patients. The clinical data, serum tumor markers and inflammatory factor expression levels of the two groups were compared; Multivariate logistic regression analysis is used to investigate the influencing factors of neoadjuvant radiotherapy and chemothera-

py response in mid to late-stage rectal cancer patients. A column chart model is constructed to predict neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy response in mid to late-stage rectal cancer patients. The calibration curve of the column chart model is plotted, and subject work characteristic curve (ROC) analysis and decision curve analysis are performed to evaluate the calibration ability and predictive effectiveness of the column chart model. **Results** The proportion of maximum tumor diameter, poorly differentiated tumor differentiation, TNM/T stage 4, and lymph node metastasis in the poorly responsive group was significantly higher than that in the well responsive group [$\chi^2/P=3.536/ <0.001, 5.785/0.029, 7.086/0.009, 5.349/0.034$]; Poor response group serum CRP, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) CEA, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), Vascular endothelial growth factor (VEGF) were significantly higher than those in the well responded group ($t/P=5.232/ <0.001, 5.352/ <0.001, 2.255/0.022, 4.462/ <0.001, 2.145/0.031, 3.859/ <0.001$); The results of multivariate logistic regression analysis showed that high CEA, CRP, and IL-6 were independent risk factors affecting the response to neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with advanced rectal cancer [$OR(95\% CI)=2.336(1.254-3.875), 2.535(1.534-4.009), 2.687(1.496-4.289)$]. A column chart model was constructed and analyzed using calibration curves, The predicted risk value of poor response to neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in patients with advanced rectal cancer is in good agreement with the actual observed values ($P>0.05$). ROC analysis results show that the area under the curve (AUC) predicted by the combination of serum CEA, CRP, and IL-6 is 0.943 ($95\% CI 0.834-0.987$). Decision curve analysis results show that within most reasonable threshold probability ranges, The overall net return predicted by the combination of the three indicators is higher than that of a single indicator ($Z/P=5.879/ <0.001, 2.578/0.006, 2.178/0.023$). **Conclusion** Serum CEA, CRP, and IL-6 are independent predictive factors affecting the response to neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with advanced rectal cancer. The column chart model constructed by combining three indicators has high predictive power and accuracy.

【Key words】 Rectal cancer, advanced; Carcinoembryonic antigen; C-reactive protein; Interleukin-6; Neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy; Nomogram

直肠癌是继胃癌、食管癌之后我国中老年人群最常见的消化道恶性肿瘤,其具有发病率高、早期症状不显著、治疗效果差、5 年生存率低等特点,由于大部分的直肠癌患者早期并无明显不适症状,当出现明显症状时已处于中晚期,增加了治疗难度,并且治疗效果也不尽如人意^[1-2]。目前临床上对于中晚期局部进展的直肠癌患者,常采用术前辅助性放疗联合手术治疗。相关文献报道^[3-4],因个体化差异的存在,患者对术前辅助性化疗的敏感程度也存在一定差异,对于达到病理完全缓解或部分缓解的患者,新辅助放疗有助于降低中晚期直肠癌患者肿瘤负荷和临床分期,提高 R0 手术切除率,并且降低术后复发转移风险以及提高术后生存率,但大部分患者对新辅助放疗敏感性较差,因此新辅助放疗并不能使这类患者生存获益。目前相关研究显示^[5-6],血清炎性因子和肿瘤标志物水平与直肠癌患者的预后生存密切相关,现分析术前血清炎性因子和肿瘤标志物表达水平与中晚期直肠癌患者新辅助放疗治疗反应的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月新疆医科大学第一附属医院消化血管外科中心肝胆胰腔镜外科诊治中晚期直肠癌患者 104 例作为研究对象,术前均接受新辅助放疗,男 63 例(60.8%),女 41 例

(39.2%),年龄 37~68 (54.9 ± 5.9) 岁,体质指数 (23.2 ± 1.5) kg/m^2 。根据不同新辅助放疗治疗反应分为反应好组 21 例(20.2%)和反应差组 83 例(79.8%)。反应差组肿瘤最大直径高于反应好组,低未分化肿瘤, TNM/T 分期为 4 期及淋巴结转移所占比例明显高于反应好组($P < 0.05$),而 2 组性别、年龄、体质指数、吸烟、饮酒、高盐高脂饮食、糖尿病、高血压、冠心病、恶性肿瘤家族史、病理类型及距肛缘距离比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(K201812-08),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:首次明确诊断为直肠癌中晚期,临床分期为 II~III 期;所有患者手术前均接受新辅助放疗治疗。(2) 排除标准:术前影像学检查评估伴有广泛的淋巴结转移或远处脏器转移;对放疗治疗过敏者;存在严重肝肾功能障碍和严重的心肺疾病;严重精神疾病;合并急性感染;合并其他恶性肿瘤;合并严重的血液系统疾病和自身免疫性疾病;妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 术前采用三维适形行放射治疗,放疗照射范围包括直肠原发病灶及盆腔内淋巴引流区域。靶区勾画规范统一如下:临床靶区(CTV)包括直肠系膜区、骶前区、髂内血管区,T4 肿瘤侵犯前方结构时需

照射髂外淋巴结,剂量为 50.4 Gy/28 f/38 d;在放射治疗的同时接受化疗:放疗开始时给予卡培他滨(上海罗氏制药有限公司)550 mg/m² 早晚口服,每天 2 次,每周 5 次,直到放射治疗结束,治疗期间给予抑酸、止吐、保护胃黏膜等对症治疗,放疗结束后 6 周进行手术治疗。

表 1 反应差组与反应好组直肠癌患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between patients in the poor response group and those in the good response group

项 目	反应好组 (n=21)	反应差组 (n=83)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	13/8	50/33	0.745	0.425
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.2 ± 5.6	55.3 ± 6.1	0.662	0.369
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.2 ± 1.3	23.3 ± 1.6	0.259	0.793
饮酒[例(%)]	8(38.10)	34(40.96)	0.890	0.351
吸烟[例(%)]	10(47.62)	38(45.78)	0.852	0.392
高盐高脂饮食[例(%)]	10(47.62)	33(39.76)	0.956	0.265
糖尿病[例(%)]	5(23.81)	20(24.10)	0.217	0.834
高血压[例(%)]	7(33.33)	25(30.12)	0.269	0.789
冠心病[例(%)]	5(23.81)	15(18.07)	0.458	0.613
恶性肿瘤家族史[例(%)]	10(47.62)	32(38.55)	0.932	0.274
病理类型(腺癌/黏液癌)	15/6	53/30	1.749	0.075
分化程度(中高分化/低未分化)	13/8	29/54	5.785	0.029
TNM/T 分期(3/4 期)	13/8	24/59	7.086	0.009
淋巴结转移[例(%)]	7(33.33)	45(54.22)	5.349	0.034
肿瘤最大直径($\bar{x} \pm s$, cm)	5.1 ± 1.2	6.5 ± 1.4	3.536	<0.001
距肛缘距离($\bar{x} \pm s$, cm)	5.2 ± 1.2	5.4 ± 1.6	0.497	0.536

1.4 观测指标与方法

1.4.1 炎症因子检测:患者于新辅助放化疗前采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清备用,采用酶联免疫吸附法检测白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(上海科澄维生物科技有限公司),散射比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)和血管内皮生长因子(VEGF)(上海抚生实业有限公司)。检测患者血常规,记录患者中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及血小板计数,计算中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR) = 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,血小板和淋巴细胞比值(PLR) = 血小板计数/淋巴细胞计数,所有操作均按照试剂盒说明书步骤进行。

1.4.2 血清肿瘤标志物检测:上述血清以化学发光法测定肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)(上海韵泰生物科技有限公司),所有操作均按照试剂盒说明书步骤进行。

1.5 放化疗反应标准 对放化疗的反应参照 Dworak'S 肿瘤消退分级(TRG)进行评定^[7]。TRG0:肿瘤无消退;TRG1:肿瘤轻微消退不超过肿瘤的 25%;TRG2:中度消退,纤维化占 26~50%;TRG3:肿瘤消退良好,占 50% 以上;TRG4:肿瘤完全消退。肿瘤消退评估为 TRG 0~2 级属于对放化疗反应差组,TRG 3~4 级属于反应好组。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件和 R 软件(Version 4.2.1)对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 Logistic 回归模型进行多因素分析中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的影响因素,基于独立预测因素构建预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的列线图模型,绘制列线图模型的校准曲线,并进行受试者工作特征曲线(ROC)分析和决策曲线分析,评价列线图模型的校准能力和预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组炎症因子表达水平比较 反应差组血清 CRP、IL-6 及 TNF- α 明显高于反应好组($P < 0.05$),而 2 组 NLR 及 PLR 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 2 组血清肿瘤标志物比较 反应差组血清 CEA、CA19-9、VEGF 水平高于反应好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 影响中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的多因素 Logistic 回归分析 以新辅助放化疗治疗反应(反应差 = 1,反应好 = 0)作为因变量,以上述结果中 $P < 0.05$ 的指标:肿瘤分化程度(中高分化 = 0,低未分 = 1)、肿瘤最大直径(实际值)、TNM/T 分期(4 期 = 1,3 期 = 0)、淋巴结转移(是 = 1,否 = 0)、CEA(实际

表 2 反应差组与反应好组直肠癌患者炎症因子表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of inflammatory factor expression levels between patients in the poor response group and those in the good response group

组 别	例数	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	NLR	PLR
反应好组	21	8.9 ± 1.5	12.4 ± 3.3	36.5 ± 8.7	4.6 ± 0.8	345.1 ± 56.5
反应差组	83	13.7 ± 2.7	18.9 ± 3.7	42.4 ± 9.3	5.0 ± 0.9	355.6 ± 60.2
t 值		5.232	5.352	2.255	1.270	1.232
P 值		<0.001	<0.001	0.022	0.125	0.184

表 3 反应差组与反应好组直肠癌患者血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum tumor marker levels between patients in the poor response group and those in the good response group

组别	例数	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CA19-9 (U/ml)	VEGF (ng/L)
反应好组	21	5.5 \pm 1.2	45.7 \pm 9.3	73.5 \pm 13.2
反应差组	83	7.9 \pm 1.3	49.4 \pm 10.4	81.5 \pm 11.9
<i>t</i> 值		4.462	2.145	3.859
<i>P</i> 值		<0.001	0.031	<0.001

值)、CA19-9 (实际值)、VEGF (实际值)、CRP (实际值)、IL-6 (实际值) 及 TNF- α (实际值) 作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, CEA 高、CRP 高及 IL-6 高为影响中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的独立危险因素 ($P < 0.05$), 其中 CEA 每增加 1 $\mu\text{g/L}$, 中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应差的风险增加 1.336 倍 [$OR(95\% CI) = 2.336(1.254 \sim 3.875)$, $P = 0.017$], CRP 每增加 1 mg/L , 中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应差的风险增加 1.535 倍 [$OR(95\% CI) = 2.535(1.534 \sim 4.009)$, $P = 0.010$], IL-6 每增加 1 ng/L , 中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应差的风险增加 1.687 倍 [$OR(95\% CI) = 2.687(1.496 \sim 4.289)$, $P = 0.011$], 见表 4。

表 4 影响中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis on the response to neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with advanced rectal cancer

变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
肿瘤低未分化	0.332	0.116	2.789	0.089	1.357	0.784 ~ 1.459
肿瘤最大直径大	0.356	0.109	2.534	0.105	1.298	0.895 ~ 1.378
TNM/T 分期 4 期	0.432	0.117	2.879	0.081	1.413	0.965 ~ 1.489
淋巴结转移	0.445	0.089	3.167	0.075	1.479	0.972 ~ 1.527
TNF- α 高	0.187	0.078	2.453	0.137	1.138	0.854 ~ 1.256
CA19-9 高	0.192	0.086	1.894	0.278	1.149	0.863 ~ 1.265
VEGF 高	0.237	0.075	1.178	0.379	1.186	0.896 ~ 1.235
CEA 高	0.724	0.267	6.136	0.017	2.336	1.254 ~ 3.875
CRP 高	0.860	0.246	7.638	0.010	2.535	1.534 ~ 4.009
IL-6 高	0.943	0.303	7.543	0.011	2.687	1.496 ~ 4.289

2.4 预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应列线图模型的构建 以多因素分析中有统计学意义的 3 个独立预测因素 (CEA、CRP、IL-6) 结合其影响权重, 建立预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的列线图模型, 例如: 1 位 CEA 为 7.8 $\mu\text{g/L}$, CRP 为 12 mg/L 以及 IL-6 为 19.5 ng/L 的中晚期直肠癌患者, 其

3 个独立预测因素的得分分别为 22.3 分、51 分及 60 分, 患者的列线图模型总评分为 133.3 分, 其新辅助放化疗治疗反应差的风险为 66.2%, 见图 1。

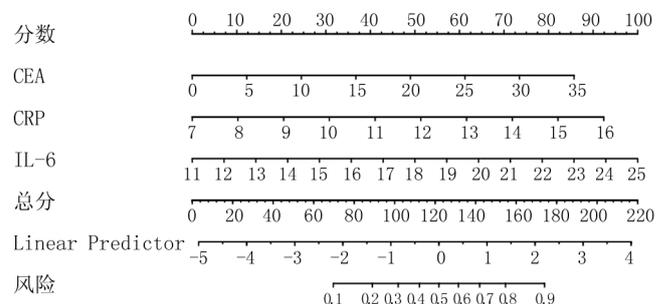


图 1 预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的列线图模型

Fig. 1 Column chart model for predicting response to neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with advanced rectal cancer

2.5 列线图模型预测价值的验证 列线图模型的校准曲线显示, 预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应差的风险值与实际观测值符合度良好 ($P > 0.05$), 见图 2。ROC 分析结果显示, 血清 CEA、CRP 及 IL-6 预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.783 (95% CI 0.754 ~ 0.875)、0.796 (95% CI 0.761 ~ 0.893) 及 0.834 (95% CI 0.789 ~ 0.914), 三者联合预测的 AUC 为 0.943 (95% CI 0.834 ~ 0.987), 见图 3。决策曲线分析结果显示, 在大多数合理阈值概率范围内, 血清 CEA、CRP 及 IL-6 预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应均具有良好的净收益率, 并且联合预测的总体净收益率高于单一指标 ($Z/P = 5.879 / < 0.001$, 2.578/0.006, 2.178/0.023), 见图 4。

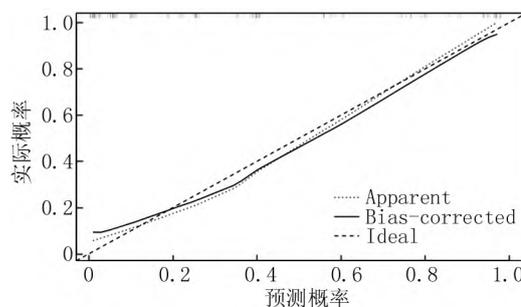


图 2 预测中晚期直肠癌新辅助放化疗治疗反应列线图模型的校准曲线

Fig. 2 Calibration curve of the column chart model

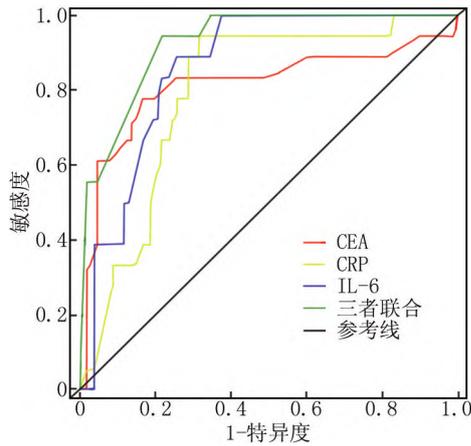


图 3 预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的 ROC 曲线

Fig. 3 Receiver operating characteristic for predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer

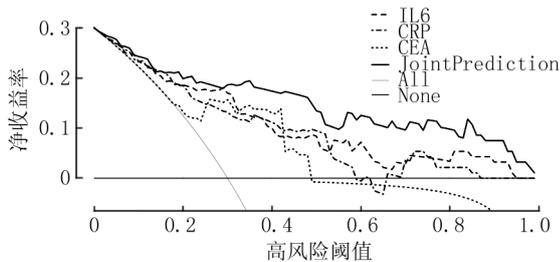


图 4 预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应净收益率的决策曲线

Fig. 4 Decision curve for predicting the net return rate of neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy response in patients with advanced rectal cancer

3 讨论

目前随着我国经济的快速发展,人民生活习惯及饮食结构的改变,我国结肠癌的发病率呈现逐年上升的趋势,由于大部分的直肠癌患者确诊时已处于中晚期,因此术前需要进行辅助性放化疗,而术后病理 TRG 分级是目前公认的评价直肠癌对术前辅助性放化疗治疗反应的金标准,本研究以此作为判断标准,若患者对术前辅助性放化疗治疗反应较好,则患者的肿瘤局部控制率将明显提高,术后肿瘤复发转移的风险也将明显降低^[8]。但目前临床上缺乏简便易行、准确、有效的指标用于预测直肠癌患者对新辅助放化疗的治疗反应,本研究尝试探讨术前血清炎症因子和肿瘤标志物表达水平对直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的预测价值,从而为中晚期直肠癌的个体精细化治

疗提供依据。

相关研究显示^[9],恶性肿瘤组织中存在大量的炎性细胞和炎症因子,肿瘤细胞、肿瘤基质、炎性细胞以及炎症因子共同构建了舒适的肿瘤生存炎症反应微环境,恶性肿瘤患者血清炎症因子表达水平升高往往提示患者预后不良。当机体遭遇创伤、感染时,肝脏在多种炎症因子作用下合成大量 CRP 并释放入血,血清 CRP 表达水平明显升高。目前有相关研究显示^[10],直肠癌患者血清 CRP 表达水平明显升高,并且其表达水平与患者临床分期、淋巴结转移及不良预后密切相关,直肠癌患者 CRP 高表达往往提示患者存在利于肿瘤转移与进展的炎症反应微环境。IL-6 作为机体重要的炎症因子,在多种恶性肿瘤患者血清中也呈现高表达,多种恶性肿瘤细胞如乳腺癌、肝癌及结直肠癌细胞可产生大量 IL-6,IL-6 可通过多种途径促进肿瘤细胞增殖、免疫逃逸、侵袭转移^[11]。王晓林等^[12]的研究发现,IL-6 表达水平与直肠癌患者的临床分期、病情进展相关,IL-6 是影响直肠癌患者术后发生肿瘤复发转移的独立预测因子,其表达水平越高,患者术后肿瘤复发转移的风险越高。本研究多因素分析结果显示,CRP 及 IL-6 为影响中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的独立预测因素,其血清表达水平越高,患者新辅助放化疗治疗反应差的风险越高。

CEA 是一个广谱性肿瘤标志物,在多种恶性肿瘤如肺癌、胃癌、结直肠癌中明显高表达,在恶性肿瘤的诊断、病情监测与预后评估中具有极其重要的价值。Zawadzki 等^[13]的研究回顾性分析了血清 CEA 表达水平在评估局部进展期直肠癌术前新辅助治疗疗效中的价值发现,新辅助治疗后病理完全缓解 (pCR) 组与 Non-pCR 组均出现了不同程度的 CEA 表达水平下降,并且 Non-pCR 组在放化疗前后,CEA 水平明显降低,治疗前血清 CEA 水平正常患者有更好 T 降期和更多的 pCR,新辅助治疗后 CEA 水平正常患者肿瘤退缩率更好。Selvamani 等^[14]的研究证实,新辅助放化疗治疗前血清 CEA 表达水平与肿瘤退缩程度密切相关,是预测直肠癌患者新辅助放化疗治疗后肿瘤病理反应程度的最重要临床因素。而本研究结果也证实,CEA 每增加 1 $\mu\text{g/L}$,中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应差的风险增加 1.336 倍,提示 CEA 高表达可以作为直肠癌术前辅助性放化疗敏感性差的预测指标,通过监测血清 CEA 表达水平,可以较为直观地评估直肠癌新辅助放化疗的疗效,特别是肿瘤病灶的退缩情况,为患者术后个体化治疗方案的制定和预后评估提供依据。

但 CEA、CRP 及 IL-6 作为单一指标预测新辅助放

化疗治疗反应其特异度与敏感度较低,具有一定局限性,因此本研究基于 CEA、CRP 及 IL-6 并结合其影响权重,建立预测中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗的列线图模型,列线图模型的校准曲线和决策曲线均证实,该模型不仅具有较高的准确度和预测效能,并且具有较高的净收益率。

综上所述,血清 CEA、CRP 及 IL-6 为影响中晚期直肠癌患者新辅助放化疗治疗反应的独立预测因素,结合 3 个指标构建的列线图模型具有较高的预测效能和准确度。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

哈肖别克·卡斯木、季学闻:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;吐尔逊江·托乎地外力:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;白磊:进行统计学分析;李涛:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 孙婷婷,王林,陈鹏举,等.新辅助放化疗后直肠癌术后肺转移的多学科诊疗模式决策及结果评价[J].中国肿瘤临床,2019,46(22):1139-1144. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.22.141. Sun TT, Wang L, Chen PJ, et al. Multidisciplinary diagnosis and treatment model decision-making and outcome evaluation of postoperative lung metastasis in rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy [J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 46 (22) : 1139-1144. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.22.141.
- [2] 刘新志,何国礼,李英杰,等.腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术治疗新辅助放化疗后直肠癌的术后近期并发症分析[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(3):255-261. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.03.012. Liu XZ, He GL, Li YJ, et al. Analysis of recent postoperative complications of laparoscopic assisted transanal total mesorectal resection for rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2019, 22 (3) : 255-261. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.03.012.
- [3] 卢琳,赵清叶,宋婷婷,等.老年局部进展期中低位直肠癌新辅助放化疗效果的影响因素[J].中国老年学杂志,2019,39(19):4726-4728. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.19.029. Lu L, Zhao QY, Song TT, et al. Factors influencing the efficacy of neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy for locally advanced middle and low rectal cancer in the elderly [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39 (19) : 4726-4728. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.19.029.
- [4] 李心翔,骆大葵.直肠癌新辅助治疗临床完全缓解后外科处理原则[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(4):342-348. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.006. Li XX, Luo DK. Principles of surgical management after complete remission in neoadjuvant therapy for rectal cancer [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2019, 22 (4) : 342-348. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.006.
- [5] Liu L, Tabung FK, Zhang X, et al. Diets that promote colon inflammation associate with risk of colorectal carcinomas that contain fusobacterium nucleatum [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16 (10) : 1622-1631. DOI:10.1016/j.cgh.2018.04.030.
- [6] Song J, Wei N, Zhang J, et al. Effect of dexmedetomidine combined with oxycodone patient-controlled intravenous analgesia on the levels of inflammatory cytokine in patients with rectal cancer [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32 (3) : 1381-1385. DOI: 10.1097/MD.000000000016810.
- [7] Erlandsson J, Löhrinc E, Ahlberg M, et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer - Results from the randomised Stockholm III trial [J]. Radiother Oncol, 2019, 135 (6) : 178-186. DOI:10.1016/j.radonc.2019.03.016.
- [8] 刘英强,陈浙涓,韩广森,等.中低位局部进展期直肠癌新辅助同步放化疗中癌胚抗原的检测意义[J].中华实验外科杂志,2018,35(9):1750-1752. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.09.052. Liu YQ, Chen XJ, Han GS, et al. The significance of detecting carcinoembryonic antigen in neoadjuvant synchronous radiotherapy and chemotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2018, 35 (9) : 1750-1752. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.09.052.
- [9] Buijssen J, van Stiphout RG, Menheere PP, et al. Blood biomarkers are helpful in the prediction of response to chemoradiation in rectal cancer: a prospective, hypothesis driven study on patients with locally advanced rectal cancer [J]. Radiother Oncol, 2014, 111 (2) : 237-242. DOI:10.1016/j.radonc.2014.03.006.
- [10] Schietroma M, Pessia B, Colozzi S, et al. Septic complications after resection for middle or low rectal cancer: Role of gut barrier function and inflammatory serum markers [J]. Dig Surg, 2017, 34 (6) : 507-517. DOI:10.1159/000475847.
- [11] Leitao C, Matos B, Roque F, et al. The impact of lifestyle on prostate cancer: A road to the discovery of new biomarkers [J]. J Clin Med, 2022, 11 (10) : 2925. DOI:10.3390/jcm11102925.
- [12] 王晓林,王丽丽.腹腔镜手术对结肠直肠癌患者免疫功能及 TNF- α 、CRP、IL-6 水平的影响 [J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24 (4) : 58-61. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2022.09.007. Wang XL, Wang LL. The impact of TNF- α , CRP and IL-6 levels on laparoscopic surgery for immune function in patients with colorectal cancer [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2022, 24 (4) : 58-61. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2022.09.007.
- [13] Zawadzki M, Krzystek-Korpacka M, Gamian A, et al. Serum cytokines in early prediction of anastomotic leakage following low anterior resection [J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2018, 13 (1) : 33-43. DOI:10.5114/wiitm.2018.72785.
- [14] Selvamani TY, Shoukrie SI, Malla J, et al. Predictors that identify complications such as anastomotic leak in colorectal surgery: A systematic review [J]. Cureus, 2022, 14 (9) : e28894. DOI:10.7759/cureus.28894.

(收稿日期:2023-03-07)