

· 综述 ·

## 免疫评分系统在结直肠癌中应用的研究进展

沈璞, 韩振国\*, 张玉龙, 霍宇琪

(山西医科大学第三医院·山西白求恩医院·山西医学科学院·同济山西医院结直肠肛门外科, 太原 030032)

**【摘要】** 结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤,发病率和死亡率呈逐年上升趋势。TNM分期系统是目前国际上最为通用的肿瘤分期系统,但其分期标准仅基于肿瘤细胞本身特征,未能纳入患者整体免疫情况,在对患者预后的指导中逐渐显露不足。因此,在量化分析肿瘤微环境中免疫细胞的基础上,提出了免疫评分系统。近年多项研究证实,免疫评分系统能够更精准地评估结直肠癌患者的临床预后,且效果优于TNM分期。此外,免疫评分系统在辅助放化疗、评估免疫治疗疗效等方面也发挥重要作用,可进一步优化TNM分期系统及风险分层,有利于制定肿瘤患者的个体化治疗方案。本文就免疫评分系统在结直肠癌患者预后及疗效评估方面的研究进展进行综述。

**【关键词】** 结直肠癌;免疫评分;预后指标

**【中图分类号】** R735

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.01.015

## Research progress of application of immunoscore system in colorectal cancer

SHEN Pu, HAN Zhen-Guo\*, ZHANG Yu-Long, HUO Yu-Qi

(Department of Colorectal and Anal Surgery, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China)

**【Abstract】** Colorectal cancer is a common malignant tumor of digestive system, and its incidence rate and mortality are increasing year by year. TNM staging system is the most commonly used tumor staging system in the world at present, but its staging standard is only based on the characteristics of tumor cells themselves, which cannot be included in the overall immune situation of patients, and the system has gradually showed insufficient guidance for the prognosis of patients. Therefore, based on the quantitative analysis of immune cells in tumor microenvironment, an immunoscore system was proposed. In recent years, many studies have confirmed that the immunoscore system can more accurately evaluate the clinical prognosis of colorectal cancer patients, and shows better effect than TNM staging. In addition, the immunoscore system also plays an important role in adjuvant radiotherapy and chemotherapy and in evaluation of efficacy of immunotherapy, etc. It can further optimize the TNM staging system and risk stratification, which is conducive to the development of individualized treatment plans for cancer patients. This article reviews the research progress of immunoscore system in the prognosis and efficacy evaluation of colorectal cancer patients.

**【Key words】** colorectal cancer; immunoscore; prognostic indicator

*This work was supported by the 136 Revitalization Medical Project of Shanxi Province (2021YZ07, 2021YZ08).*

*Corresponding author: HAN Zhen-Guo, E-mail: 1286619415@qq.com*

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见消化系统恶性肿瘤之一,根据全球肿瘤流行病学统计数据显示,2020年全球CRC新发病例占全部癌症新发病例的10.0%,死亡病例占9.4%,分别位于所有恶性肿瘤的第三位和第二位<sup>[1]</sup>。目前,临床对CRC的预后及相关治疗策略主要依据美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟发布的TNM分期系统,然而长期临床实践发现,尽管处于相同的肿瘤组织学分期,患者

的临床结果仍可能出现显著差异<sup>[2]</sup>。一些晚期癌症患者可以保持病情稳定多年,而大约25%的TNM I~II期CRC患者尽管进行根治性手术切除且无残留肿瘤负荷或远处转移,仍会出现快速的肿瘤进展及死亡。这是由于传统分期系统主要通过肿瘤细胞本身预测疾病进展,忽略了宿主整体的免疫状况及肿瘤组织微环境特征的影响<sup>[3]</sup>。研究证实,肿瘤的免疫环境(即免疫细胞的类型、功能定位、密度和

收稿日期:2022-01-17;接受日期:2022-04-26

基金项目:山西省136兴医工程项目(2021YZ07, 2021YZ08)

通信作者:韩振国;E-mail:1286619415@qq.com

位置)可能是临床结果的决定性因素<sup>[4]</sup>。基于此,有学者提出了免疫评分(immunoscore, IS)系统,即通过免疫组化技术对肿瘤微环境中的免疫细胞进行量化分析,从而预测患者的生存周期<sup>[5]</sup>。目前,国内外多项研究证实,IS系统对CRC患者预后的预测及疗效评估有重要作用。本文将重点阐述IS系统在CRC中的研究进展。

## 1 IS 系统

目前认为,肿瘤的进展是侵袭性过程和宿主防御系统之间动态作用的结果,临床上所表现出的癌症均提示免疫系统无法单独消除或控制肿瘤细胞,并进入到“免疫逃逸”阶段。因此,为了控制肿瘤的继续进展和扩散,免疫细胞在肿瘤腺体、周围基质、肿瘤浸润边缘和肿瘤附近形成的第三级淋巴结构进行免疫过滤<sup>[3]</sup>。早在1986年Jass<sup>[6]</sup>便首次提出,直肠肿瘤高淋巴细胞浸润是独立于TNM分期的良好预后因素。随后这一结果在更多的实体瘤中得到证实,且随着簇分化抗原识别技术的发展与革新,进一步被用于鉴别和计数肿瘤部位的淋巴细胞亚群<sup>[7]</sup>。研究发现,由于肿瘤内免疫浸润的异质性,CRC中肿瘤中心(tumor center, CT)和肿瘤浸润边缘(invasive margin, IM)区域的免疫细胞群密度与患者的无病生存率(disease-free survival, DFS)和总生存率(overall survival, OS)呈显著相关性,且将这两个肿瘤区域免疫细胞密度相结合,可进一步提高预后准确性<sup>[8]</sup>。因此,有学者将与肿瘤患者DFS和OS相关的各种获得性免疫因素统称为“免疫结构”,即获得性免疫细胞在不同肿瘤区域的类型、功能定位、密度和位置<sup>[4]</sup>。免疫结构主要由CT及IM中的CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞和记忆T细胞、第三级淋巴结构、辅助T细胞相关因子(干扰素 $\gamma$ 重组蛋白、T盒转录因子、干扰素调节因子1、白细胞介素12)以及趋化因子等构成<sup>[5]</sup>。在此基础上,Mlecnik等<sup>[9]</sup>提出了IS这一概念,即通过量化肿瘤免疫结构中的T细胞和细胞毒T细胞密度来预测患者预后情况。

一项纳入602例CRC患者的大型回顾性队列研究对肿瘤区域(CT和IM)中CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>和CD45RO<sup>+</sup>进行染色分析后发现,高免疫浸润及低免疫浸润患者5年复发率(4.8%和75%, $P<0.0001$ )及死亡率(13.8%和72.5%, $P<0.0001$ )有显著差异<sup>[10]</sup>。其中,CD45RO<sup>+</sup>记忆T细胞密度与CD3<sup>+</sup>T细胞密度高度重叠,但由于CD45RO<sup>+</sup>肿瘤切片背景染色和抗原性极易丢失,其被排除在分析之外。

最终,IS系统主要通过CT和IM区域中CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>淋巴细胞群体的计数进行评分。随后,为促进IS系统应用于临床,Page<sup>s</sup>等<sup>[11]</sup>建立了标准化的检验方法:将相关CRC组织制作成石蜡组织切片,用免疫组织化学法对CD3<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>进行染色,并使用专用图像分析软件(Immunoscore<sup>®</sup> Analyzer)对CT和IM中的CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>细胞密度进行检测和量化,根据平均密度百分位数对IS进行分类,IS=0~1分为低CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>淋巴细胞浸润(0~25%);IS=2分为中度CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>淋巴细胞浸润(25%~75%);IS=3~4分为高度CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>淋巴细胞浸润(75%~100%)。

## 2 IS 系统在 CRC 中应用的研究进展

### 2.1 对不同分期 CRC 预后的指导作用

2.1.1 局限性CRC 为进一步验证IS系统在临床中的可行性及其评估预后的具体效能,由美国癌症免疫治疗学会(society for immunotherapy of cancer, SITC)牵头组成的国际联盟对TNM I~III期(即未发生远处转移)的局限性结肠癌患者的IS进行的回顾性研究发现:(1)IS对患者DFS和OS的预测价值明显优于现有的肿瘤预后风险参数,如TNM分期、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)状态、血管淋巴神经侵犯及肿瘤分化程度等;(2)IS可作为预测局限性结肠癌复发时间的独立预测因子,高IS的患者5年复发风险最低(高、中和低IS组患者的5年复发率分别为8%、19%和32%, $P<0.0001$ );(3)IS能有效预测II期局限性结肠癌高危及低危患者,进一步证实了将免疫参数纳入当前TNM分期的可能性,可作为后续结肠癌患者预后的一个强有力的分层工具<sup>[11]</sup>。随后,多项多中心国际研究均证实了IS系统在预测局限性结肠癌患者复发风险、DFS和OS等方面的可行性、可重复性、有效性和稳定性<sup>[12-14]</sup>。Zeitoun等<sup>[15]</sup>及Anitei等<sup>[16]</sup>对局限性直肠癌患者预后的研究表明,IS与DFS和OS显著相关(均 $P<0.005$ ),且在预测复发率及生存率方面明显优于TNM分期。2019年突尼斯医院对106例局限性CRC患者预后标志物的研究表明,IS同样适用于非洲及阿拉伯CRC人群<sup>[17]</sup>。

2.1.2 转移性CRC CRC肝转移瘤的切除会显著提高患者长期存活率,并提供了治愈的可能性。然而,经切除转移治疗的患者肿瘤复发率为70%,其中一半复发将是致命的<sup>[18]</sup>。对转移瘤标本的分子病理表现和免疫参数的分析或可为肿瘤的侵袭性及治疗效果评估提供重要信息。一项针对105例接受

完全根治性转移切除的IV期CRC患者所有转移瘤的研究发现,同一患者的转移瘤均为异质性浸润,且对治疗的反应各不相同,其中获得病理和放射学应答的转移灶发生免疫高浸润频率明显更高。浸润最少的转移瘤的IS与患者预后的相关性最强,且IS具有高特异性,能正确识别 $\geq 90\%$ 低免疫浸润患者<sup>[19]</sup>。尽管如此,由于肿瘤的高转移异质性,要准确识别高度浸润的患者仍需要评估多个活检<sup>[20]</sup>。在涉及转移性切除术后相关临床病理因素的多变量分析中,IS仍是影响DFS和OS的唯一有统计学意义的参数( $P < 0.001$ ),且效果优于当前肿瘤回归分级等临床病理因素。最新一项针对CRC肝转移瘤的研究表明,IS是影响复发时间和OS的主要预后因素,同时证实了适应性免疫反应在预防转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)肿瘤复发中的重要作用<sup>[21]</sup>。自然免疫和记忆T细胞的持久能力以及免疫编辑的作用可能对患者的生存起着核心作用,这也为后续免疫治疗提供进一步支持,即把调节原有的免疫状况作为癌症治疗的基础。

总之,无论是在局限性或转移性肿瘤中,还是在完全切除的肿瘤标本或肿瘤活检中,对免疫浸润的评估都提供了大量的预后信息。临床可通过IS预测CRC患者的预后,对患者进行个性化管理。为了将IS的应用扩展到其他实体肿瘤中,目前正在对一些泛癌症研究(临床试验NCT01688232和NCT02274753),以评估IS在多种实体恶性肿瘤中的预后价值。

## 2.2 IS系统对免疫治疗的指导作用

IS不仅能有效指导CRC患者预后,还可识别从免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗中获益的患者。在对接受奥沙利铂、氟尿嘧啶加贝伐珠单抗和不加贝伐珠单抗治疗的mCRC患者的两项随机III期试验的回顾性分析中发现,微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)肿瘤患者的IS显著高于其他人群( $P \leq 0.0001$ ),IS可作为错配修复功能缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)mCRC的生物标志物<sup>[22]</sup>。然而只有5%的mCRC患者是dMMR/MSI-H,由于缺乏足够的临床益处,目前暂无免疫疗法被批准用于错配修复功能完整(proficient mismatch repair, pMMR)或微卫星稳定性(microsatellite stable, MSS)的肿瘤。单一ICI对pMMR mCRC尚未显示出临床获益,然而目前多项临床试验均证明通过使用不同类型免疫疗法

进行组合(癌症疫苗、双特异性抗体、抗淋巴细胞活化基因-3单抗、抗转化生长因子 $\beta$ 等)可打破肿瘤耐药性<sup>[22]</sup>,因此迫切需要一个精确可靠的生物标志物来预测患者对这些特定治疗的反应。Mlecik等<sup>[23]</sup>研究发现,MSI早期肿瘤患者可从T细胞免疫激活疗法中获益最多,并且更频繁地出现与程序性死亡受体1表达增强相关的高IS,且高IS的MSI及MSS患者可从T细胞疗法中受益。随后,一项对40例dMMR CRC和pMMR CRC患者(I~III期)疗效评价的研究表明,治疗后dMMR肿瘤均出现显著肿瘤退缩,而只有少数pMMR肿瘤出现肿瘤退缩,且无病理反应患者的IS明显较低<sup>[24]</sup>。IS可对免疫疗法获益患者进行预测和分层,并通过指导新辅助免疫治疗进一步改善早期CRC患者预后。

## 2.3 IS系统对辅助放化疗的指导作用

SITC一项针对763例III期结肠癌患者IS的研究表明,只有中或高IS的患者对化疗有反应,且相较于未接受化疗的患者拥有更长的生存期( $P = 0.001$ )。相反,低IS的患者无论处于低危组(T1-3和/或N1)还是高危组(T4和/或N2),均未从化疗中明显受益<sup>[15]</sup>。随后一项3期临床试验评估了接受FOLFOX(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)或卡培他滨+奥沙利铂辅助治疗3或6个月的III期结肠癌患者的非劣效性<sup>[25]</sup>,发现无论是在低危组还是高危组,中或高IS的患者均能从6个月治疗中明显受益( $HR = 0.53$ , 95%  $CI$  0.37 ~ 0.75;  $P = 0.0004$ ),而低IS的患者不但未能从FOLFOX治疗中受益,且同时面临复发风险增高的危险。

直肠癌目前主要通过全直肠系膜切除手术及新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)等联合治疗策略减少局部复发及远处转移。大约20%的局部进展期直肠癌(locally advanced colon cancer, LARC)患者在nCRT后获得完全的病理反应(即无残留肿瘤),这种状态与远处和局部复发的低风险相关<sup>[26]</sup>。因此, Jones等<sup>[27]</sup>提出一种“观察等待”的保守治疗策略,以避免根治性手术、术后并发症和术后短期较差的生活质量。尽管有专家提出部分肿瘤组织或血液中的分子生物标记物可作为nCRT疗效的预测指标,但均未进入临床阶段<sup>[28]</sup>。考虑到nCRT引起的结构和组织学变化不能通过经典IS进行评估,有学者提出在nCRT前对组织进行诊断性活检免疫评分(immunoscoring in initial diagnostic biopsies, IS<sub>B</sub>),以评价初始免疫浸润情况。一项纳入249例接受nCRT治疗下行根治性手术的LARC患



者的多中心队列研究表明,IS<sub>B</sub>水平与nCRT的组织学反应程度相关( $P < 0.001$ ),80%~90%低水平IS<sub>B</sub>患者的nCRT治疗效果差。IS<sub>B</sub>结合放疗后的T分期,可提高对病理组织学良好反应者(TNM 0-I)预测的准确性。并且在nCRT后临床完全缓解(TNM 0)的“观察等待患者”(n=73)队列中,证实了复合生物标记物的临床实用性。在随访期间,IS<sub>B</sub>高的患者未观察到复发<sup>[29]</sup>。因此,IS<sub>B</sub>可能作为一种新的标志物用于临床筛选符合观察和等待策略的患者。此外,IS<sub>B</sub>同样还可用于预测LARC患者对其他治疗方法的反应,如辅助化疗、完全新辅助治疗或大剂量CRT<sup>[30,31]</sup>。

### 3 总结与展望

最新的第5版世界卫生组织消化系统肿瘤分类中首次提出“免疫反应可作为CRC基本和理想的诊断标准”,并支持将IS引入到传统TNM分期,即TNM-I分期<sup>[32]</sup>,这是第一个基于患者免疫状况的标准化癌症分类方法。IS不但可以为CRC患者提供更准确的预后信息,还可对从辅助化疗中受益的患者进行分层,在活检的IS基础上识别可能对新辅助治疗有反应并符合非侵入性治疗策略的直肠癌患者。同时,IS也可以作为评估免疫疗法反应的强有力工具。未来,有必要在更多肿瘤中验证IS的预测效能,增强其作为生物标志物进入临床的可能性。

#### 【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Wiltberger G, Krenzien F, Benzing C, *et al.* Prognostic accuracy of the seventh edition of the TNM classification compared with the fifth and sixth edition for distal cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4): 1320-1326. DOI: 10.1245/s10434-015-4999-9.
- [3] Galon J, Bruni D. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 55-81. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
- [4] Galon J, Fridman WH, Pagès F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1883-1886. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4806.
- [5] Angell H, Galon J. From the immune contexture to the immunoscore: the role of prognostic and predictive immune markers in cancer[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(2): 261-267. DOI: 10.1016/j.coi.2013.03.004.
- [6] Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer[J]. *J Clin Pathol*, 1986, 39(6): 585-589. DOI: 10.1136/jcp.39.6.585.
- [7] Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11): 662-680. DOI: 10.1038/s41568-020-0285-7.
- [8] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, *et al.* Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome[J]. *Science*, 2006, 313(5795): 1960-1964. DOI: 10.1126/science.1129139.
- [9] Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, *et al.* Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6): 610-618. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5425.
- [10] Galon J, Pagès F, Marincola FM, *et al.* Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 205. DOI: 10.1186/1479-5876-10-205.
- [11] Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, *et al.* International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10135): 2128-2139. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
- [12] Sinicrope FA, Shi Q, Hermitte F, *et al.* Contribution of immunoscore and molecular features to survival prediction in stage III colon cancer[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(3): pkaa023. DOI: 10.1093/jncics/pkaa023.
- [13] Galon J, Hermitte F, Mlecnik B, *et al.* Immunoscore as a parameter predicting time to recurrence and disease-free survival in T4N0 stage II colon cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): 4105. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4105.
- [14] Haasnoot KJC, Backes Y, Moons LMG, *et al.* Associations of non-pedunculated T1 colorectal adenocarcinoma outcome with consensus molecular subtypes, immunoscore, and microsatellite status: a multicenter case-cohort study[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(12): 2626-2636. DOI: 10.1038/s41379-020-0598-9.
- [15] Zeitoun G, Sissy CE, Kirilovsky A, *et al.* The immunoscore in the clinical practice of patients with colon and rectal cancers[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2019, 14(2): 152-161. DOI: 10.21614/chirurgia.114.2.152.
- [16] Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B, *et al.* Prognostic and predictive values of the immunoscore in patients with rectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7): 1891-1899. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2830.
- [17] Trabelsi M, Farah F, Zouari B, *et al.* An immunoscore system based on CD3(+) and CD8(+) infiltrating lymphocytes densities to predict the outcome of patients with colorectal adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8663-8673. DOI: 10.2147/OTT.S211048.

- [18] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96. DOI: 10.3322/CA.2007.0010.
- [19] Mlecnik B, Bindea G, Van den Eynde M, *et al.* Metastasis immune-based scores predict patient survival[J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1806000. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1806000.
- [20] Van den Eynde M, Mlecnik B, Bindea G, *et al.* The link between the multiverse of immune microenvironments in metastases and the survival of colorectal cancer patients[J]. Cancer Cell, 2018, 34(6): 1012-1926, e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.11.003.
- [21] Baldin P, Van den Eynde M, Mlecnik B, *et al.* Immunity to live: an immunopathoscore using the consensus immunoscore to best define the risk of recurrence and death in stage IV metastatic patients[J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1826133. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1826133.
- [22] Noepel-Duennebacke S, Juette H, Schulmann K, *et al.* Microsatellite instability (MSI-H) is associated with a high immunoscore but not with PD-L1 expression or increased survival in patients (pts.) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with oxaliplatin (ox) and fluoropyrimidine (FP) with and without bevacizumab (bev): a pooled analysis of the AIO KRK 0207 and RO91 trials[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(10): 3063-3072. DOI: 10.1007/s00432-021-03559-w.
- [23] Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, *et al.* Integrative analyses of colorectal cancer show immunoscore is a stronger predictor of patient survival than microsatellite instability[J]. Immunity, 2016, 44(3): 698-711. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.025.
- [24] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. Nat Med, 2020, 26(4): 566-576. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
- [25] Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, *et al.* Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1177-1188. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709.
- [26] Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, *et al.* Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes[J]. Ann Surg, 2020, 271(3): 440-448. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003471.
- [27] Jones HJS, Al-Najami I, Cunningham C. Quality of life after rectal-preserving treatment of rectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(11): 2050-2056. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.07.018.
- [28] Dayde D, Tanaka I, Jain R, *et al.* Predictive and prognostic molecular biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 573. DOI: 10.3390/ijms18030573.
- [29] El Sissy C, Kirilovsky A, Van den Eynde M, *et al.* A diagnostic biopsy-adapted immunoscore predicts response to neoadjuvant treatment and selects patients with rectal cancer eligible for a watch-and-wait strategy[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(19): 5198-5207. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0337.
- [30] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, *et al.* NCCN guidelines insights: rectal cancer, version 6.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(7): 806-815. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0032.
- [31] Buckley H, Wilson C, Ajithkumar T. High-dose-rate brachytherapy in the management of operable rectal cancer: a systematic review[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(1): 111-127. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.023.
- [32] Quezada-Marín JJ, Lam AK, Ochiai A, *et al.* Gastrointestinal tissue-based molecular biomarkers: a practical categorisation based on the 2019 World Health Organization classification of epithelial digestive tumours[J]. Histopathology, 2020, 77(3): 340-350. DOI: 10.1111/his.14120.

(编辑: 和雨璇)