

·综述·

直肠癌新辅助放化疗疗效及敏感性的预测研究进展

籍强 李云峰 武涛

昆明医科大学第三附属医院结直肠外科 云南省大肠癌临床研究中心 650118

通信作者:李云峰, Email: liyunfeng@medmail.com.cn, 电话: 0871-68185656



扫码阅读电子版

【摘要】 直肠癌已经成为我国最常见的恶性肿瘤之一,新辅助放化疗(NCRT)后行全直肠系膜切除术(TME)已成为局部进展期直肠癌(LARC)的标准治疗模式。然而,患者对NCRT的反应个体差异较大,对所有患者均行NCRT,带有一定盲目性。若能准确预测NCRT的疗效及敏感性,将有助于及时调整治疗方案,避免延误对NCRT不敏感患者的病情。现有研究已经明确,TNM分期、肿瘤退缩分级(TRG)及肿瘤标志物等临床指标可以有效预测NCRT的疗效及敏感性;各类临床指南也推荐将三者作为NCRT期间直肠癌患者必须监测的常规检查项目。然而,由于“精准医学”概念的提出,上述临床指标已经不能满足临床对直肠癌精准治疗的追求。近年来,随着科研学者对肿瘤免疫治疗的不断深入研究,发现NCRT的敏感性不仅与肿瘤生物学特性有关,还与肿瘤微环境密切相关。以淋巴细胞亚群计数、中性粒细胞/淋巴细胞比(NLR)及程序性死亡配体-1(PD-L1)为代表的肿瘤微环境指标,在预测直肠癌疗效及敏感性方面具有巨大的潜在临床价值。基于肿瘤微环境相关指标的进一步研究,使准确预测NCRT疗效及敏感性有望成为可能,对实现直肠癌的精准化与个体化治疗具有重要临床意义。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助放化疗; 疗效; 敏感性; 预测

基金项目:国家自然科学基金(81560472)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.015

Advances in the prediction of the efficacy and sensitivity of neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer

Ji Qiang, Li Yunfeng, Wu Tao

Department of Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Clinical Research Center of Colorectal Cancer in Yunnan Province, Kunming 650118, China

Corresponding author: Li Yunfeng, Email: liyunfeng@medmail.com.cn, Tel: 0871-68185656

【Abstract】 Rectal cancer has become one of the most common malignant tumors in our country. The treatment of total mesorectal excision after neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT) has become a standard treatment mode for locally advanced rectal cancer. However, the response of patients with rectal cancer to neoadjuvant chemotherapy varies, and treating all patients with NCRT may be suboptimal. Accurately

predicting the efficacy and sensitivity of NCRT can help adjust treatment plan timely and avoid delay of condition in patients who are insensitive to NCRT. Existing research has confirmed that TNM staging, tumor regression grade and tumor markers and other clinical indicators can effectively predict the efficacy and sensitivity of NCRT, all kinds of clinical guidelines also recommend the three as a routine examination of patients with rectal cancer during NCRT. However, with the proposal of the concept of "Precise Medicine", the above clinical indexes cannot meet the clinical need of accurate treatment of rectal cancer. In recent years, with the accumulating studies on tumor immunotherapy, researchers have found that the sensitivity of NCRT is not only related to tumor biological characteristics, but also closely related to tumor microenvironment. Based on the current research, the indicators of tumor microenvironment, such as lymphocyte subsets count, neutrophil-lymphocyte ratio and programmed cell death ligand 1, have great potential clinical value in predicting the efficacy and sensitivity of rectal cancer. Further research based on relevant indicators of tumor microenvironment will enable accurate prediction of NCRT efficacy and sensitivity of NCRT and has important clinical significance for the realization of accurate and individualized treatment of rectal cancer.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Efficacy; Sensitivity; Prediction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81560472)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.015

随着经济的发展和国民生活水平的提高,直肠癌已经成为我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率和病死率逐年呈上升趋势,且以中低位直肠癌居多,并呈现年轻化趋势,多数患者发现时已是局部进展期^[1]。新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT)后行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)已成为局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准治疗模式,NCRT可以有效控制局部复发,提高手术根治性(R₀)切除率,从而进一步提高保肛率^[2]。

不少临床研究发现,直肠癌患者对NCRT的反应个体差

异较大,从病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)到无反应相差甚远,仅有部分患者能从NCRT中获益^[3-4]。多项研究显示,对NCRT敏感的患者可以获得较高的pCR率,pCR患者的5年总体生存率(overall survival, OS)和无病生存率(disease-free survival, DFS)均显著高于未达到pCR的患者,局部复发率也明显降低^[5-6]。因此,对所有LARC患者均行NCRT,带有一定盲目性,可能会延误对NCRT不敏感患者的病情,错失手术等其他治疗时机。现有研究表明,一些临床指标可以有效预测NCRT疗效及敏感性,例如TNM分期、肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)、肿瘤标志物、肿瘤体积、组织学类型等^[7-8]。还有一些研究指出,NCRT的敏感性不仅与肿瘤生物学特性有关,还与肿瘤微环境密切相关^[9]。但到目前为止,仍未发现能够准确预测NCRT疗效及敏感性的可靠指标。本文就预测直肠癌NCRT疗效及敏感性在临床和肿瘤微环境方面的研究进展进行系统阐述。

一、预测新辅助化疗疗效及敏感性的临床指标

(一)肿瘤分期系统

肿瘤分期系统的主要价值在于其对预后结果的精确评估,指导术后治疗和随访。在目前的直肠癌分期系统中,美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)联合发布的第八版TNM分期^[10]和Dworak等^[11]提出的TRG分级是临床中应用最广泛的。在许多研究和试验中,TNM分期和TRG分级已经成为评价NCRT疗效及敏感性的金标准^[10-12]。

1. TNM分期:TNM分期根据肿瘤侵犯深度、淋巴结扩散及远处转移,将患者分为不同预后组,分期越高意味着肿瘤进展程度越高,预后越差^[10]。Wen等^[12]研究发现,接受NCRT直肠癌患者的临床T分期(cT)与5年OS、5年DFS有关,而临床N分期(cN)与5年OS、5年DFS则无显著相关性;用前缀“y”表示患者是否接受过NCRT,病理T分期(y pT)、病理N分期(y pN)均与5年OS、DFS有关;该研究最终认为,术后病理分期y pTNM反映直肠癌患者的预后要优于NCRT前的临床分期cTNM,根据y pTNM选择个体化治疗更为合理。国内学者肖毅等^[13]对直肠癌NCRT后病理分期与预后的关系进行分析后指出,随着y pT和y pTNM分期的进展,DFS均有下降的趋势(均 $P < 0.05$),但却未发现y pN+亚分期期间的生存差异($P = 0.448$)。上述研究一致认为:y pT和y pTNM能够准确反映接受NCRT直肠癌患者的预后。然而对y pN预测预后的价值却存在一定争议,Wen等^[12]甚至明确指出cN与预后结果无关。目前,术前分期检查方法对淋巴结状况的判断不尽如人意,因此,根据术后淋巴结状态评价NCRT的疗效可能更为准确。另有研究显示,NCRT后直肠癌术后淋巴结获取率明显降低^[14]。这可能是Wen等^[12]和肖毅等^[13]研究中y pN预测预后结果不一致的主要原因。

2. 肿瘤退缩分级(TRG):TRG又称病理反应分级,主要根据原发肿瘤中残余肿瘤和纤维化的比例来划分等级,用于评估患者对NCRT的反应及预测预后。与TNM分期相比,

TRG分级可以更好地预测肿瘤复发和长期生存结果^[15]。然而,目前缺乏统一的TRG分级标准,临床应用最广泛的是Dworak标准^[11]和Mandard标准^[16]。Park等^[17]选择Dworak的5级TRG分级系统对108例接受NCRT直肠癌患者的术后标本进行分级,进而分析TRG分级与预后的关系,发现肿瘤退缩良好与较高的生存率和较低的局部复发率具有显著相关性($P = 0.025$; $P = 0.032$),TRG分级是接受NCRT直肠癌患者的重要预后因素。但另有学者基于Mandard的5级TRG分级系统进行了类似的研究,认为NCRT后淋巴结状态和环周切缘状态才是长期生存结果的预测影响因素($P = 0.002$; $P = 0.035$),而并非TRG分级($P = 0.310$)^[18]。两个相似的研究却得出了相反的结果,这可能与采用不同TRG分级标准有关;另一个可能的原因是TRG分级仅能反映肿瘤退缩情况,不能体现肿瘤侵犯深度及淋巴结转移情况,因此不能完全反映出直肠肿瘤的进展程度。最近,国内学者联合肿瘤浸润深度和早期治疗反应评估NCRT反应,与传统TNM分期系统相比,联合TRG分级和y pT的改良T分期系统(M-TTRG分期系统)可以更准确地预测预后,研究发现M-TTRG分期和y pN是预测直肠癌3年DFS的两个独立因素(均 $P < 0.001$)^[19]。联合TRG分级和TNM分期的改良分期系统(y pTRG分期系统)可以将II期LARC患者分为有应答组和无应答组,y pTRG分期系统为精确预测NCRT疗效提供了一种简单有效的方法^[15]。

综上,可以肯定TRG分级和TNM分期对NCRT疗效及敏感性具有重要预测作用,同时也暴露出使用单一系统存在的缺陷。联合TRG分级和TNM分期的改良分期系统为精准分期提供了依据,对实现个体化治疗具有潜在价值。

(二)肿瘤标志物

肿瘤标志物主要存在于肿瘤细胞内或细胞膜表面,由机体对肿瘤发生免疫反应产生并分泌入血液、其他体液及组织中。肿瘤标志物检测技术是发现早期无症状肿瘤的途径之一,可先于X线、超声、CT、MRI或正电子发射计算机断层显像/CT(positron emission tomography/CT, PET/CT)等物理检查发现肿瘤。由于肿瘤标志物具有廉价且容易实施等优点,常将其作为诊断直肠癌和监测病情变化的重要指标^[20]。

1. 癌胚抗原:癌胚抗原(CEA)是免疫球蛋白超家族中的一种大分子糖蛋白,主要存在于胚胎胃肠膜上皮和一些恶性组织的细胞表面,与肿瘤细胞粘附、免疫及凋亡相关。CEA常用于评价和预测肿瘤对NCRT、化疗及靶向治疗的反应,还用于肿瘤复发及转移的早期检测^[20-21]。早期Das等^[22]研究表明,NCRT前患者CEA $< 2.5 \mu\text{g/L}$ 可以获得较高的pCR率和肿瘤降期率。池畔教授团队的研究也指出,NCRT前CEA $\leq 2.5 \mu\text{g/L}$ 与高pCR率有关,CEA水平是影响pCR的独立因素($OR = 2.775$, $P = 0.022$)^[23]。在随后的其他研究中,多采用 $5 \mu\text{g/L}$ 作为CEA水平的临界值^[24-26]。但到目前为止,具有高度灵敏性和特异性的CEA水平临界值仍未被证实。最近,Probst等^[27]研究显示,NCRT前CEA升高与pCR率降低、OS缩短、肿瘤退缩不良及肿瘤降期不佳均显著有关(均 $P < 0.001$)。

近期,其他学者的研究也得出了相似的结论^[24,28-29]。因此,将 CEA 纳入 TNM 分期系统将有助于决定患者术后辅助化疗的必要性^[30]。

2. 糖类抗原-199:糖类抗原-199(CA19-9)是肿瘤相关性糖类抗原的一种,通过胸导管引流进入血液循环,在多种腺癌、尤其是消化道肿瘤中表达含量明显升高,联合 CEA 的检测可以显著提高对直肠癌疗效及敏感性的预测价值^[31]。Yeo 等^[32]研究表明,NCRT 前 CA19-9 呈低水平(≤ 9.0 kU/L)与肿瘤降期显著相关($P=0.01$)。国内也有研究指出,CA19-9 升高(> 35 kU/L)与较差的 OS($P=0.003$)、DFS($P=0.001$)及无远处转移生存率($P=0.039$)明显相关;通过对生存曲线进行分析后发现,与 CA19-9 或 CEA 升高组、CA19-9 和 CEA 均正常组相比,CA19-9 和 CEA 均升高组的 OS($P=0.021$)及 DFS($P=0.006$)最差,但 CA19-9 和 CEA 均升高组的直肠癌患者能够从 NCRT 中明显获益(OS: $P<0.001$;DFS: $P=0.026$)^[33]。然而,任俊丽等^[34]研究却发现,NCRT 前 CA19-9 水平与 NCRT 反应无关,CEA 水平才是影响 NCRT 疗效及敏感性的独立危险因素。

综合目前研究来看,NCRT 期间联合监测 CA19-9、CEA 水平的变化对疗效判断和病情评估具有重要意义。然而,现有研究对能够准确预测 NCRT 疗效及敏感性的 CEA 和 CA19-9 水平临界值尚未达成统一,不同研究选取不同临界值是导致现有研究结果出现差异性的主要原因。因此,探究具有高度灵敏性和特异性的 CEA 和 CA19-9 水平临界值可能成为今后的研究热点。

二、预测新辅助化疗疗效及敏感性的肿瘤微环境指标

肿瘤微环境包括肿瘤局部微环境和全身微环境,主要由宿主免疫反应、肿瘤周围炎症反应和肿瘤相关基质组成^[9]。肿瘤的生长和侵袭可能与机体抗肿瘤免疫反应的缺失或免疫逃逸有关。虽然宿主免疫反应的激活在 NCRT 中起重要作用,但宿主免疫反应激活的同时也激活了免疫抑制途径^[35]。NCRT 可以通过引起免疫源性肿瘤细胞死亡和诱导 T 细胞反应来增强全身抗肿瘤免疫反应。此外,放疗还能够激活肿瘤局部的炎症反应,并诱发肿瘤组织产生多种细胞因子,干预肿瘤细胞的生长、分化和凋亡等过程,进而促进肿瘤发生免疫逃逸^[36]。

1. 淋巴细胞亚群计数:淋巴细胞亚群主要包括 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞),每个亚群具有不同的免疫功能,对 NCRT 的反应也不同^[37]。淋巴细胞在宿主体内的抗肿瘤过程中发挥着重要作用,NCRT 前淋巴细胞总数 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 与 NCRT 后高 pCR 率有关($P=0.042$)^[38]。尽管外周血中的淋巴细胞水平可以显著影响 NCRT 反应,但每个淋巴细胞亚群对 NCRT 的影响不尽相同^[39-40]。2016 年,Heo 等^[39]研究发现,NCRT 开始后第 4 周淋巴细胞比率 ≥ 0.35 组术后 pCR 的直肠癌患者例数明显多于淋巴细胞比率 < 0.35 组($P=0.02$)。同年,Heo 等^[40]还指出,NCRT 开始后第 4 周 NK 细胞计数较 NCRT 前显著降低,且与 N 分期降期有关($P=0.034$),预示肿瘤对 NCRT 反

应敏感。

肿瘤免疫以 T 细胞免疫为主,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)属于 T 细胞中的一种,在肿瘤组织中 TIL 浸润被视为机体对肿瘤的一种局部免疫反应,通过检测 NCRT 前直肠肿瘤活检样本中 TIL 的密度可以预测 NCRT 的疗效及敏感性^[41]。Teng 等^[42]研究显示,NCRT 可以通过增加 TIL 的表达来增强局部免疫反应,NCRT 前 CD3+TIL 与 CD8+TIL 升高的患者均对 NCRT 反应敏感($P=0.033$, $P=0.021$),并且可以获得较好的预后。该学者的另一项研究也证实了 CD4+TIL、CD8+TIL 和 MDSC-TIL 对 NCRT 疗效及敏感性具有独立预测价值^[43]。与 Teng 等^[42]通过视觉评分确定 T 细胞亚群计数的方法不同,McCoy 等^[44]运用图像分析软件检测 T 细胞亚群计数,发现 TIL 计数对 NCRT 反应并没有预测价值。笔者通过对文献进一步分析,发现造成研究结果产生差异的原因一方面可能与检测淋巴细胞亚群计数的方法不同有关;另一方面是不同研究用于评定 NCRT 反应良好的标准存在差异。

2. 中性粒细胞与淋巴细胞比:中性粒细胞与淋巴细胞比(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)既可以反映中性粒细胞计数,又能反映淋巴细胞计数,是评价全身炎症反应的重要指标^[45]。持续的炎症反应状态可诱发肿瘤,肿瘤细胞与炎症细胞之间的相互作用对肿瘤的存活和增殖至关重要^[46]。NLR 升高提示中性粒细胞计数相对升高和淋巴细胞计数相对减少,升高的中性粒细胞向血液中分泌大量的血管内皮生长因子和各种蛋白酶,这种微环境有助于促进肿瘤发生侵袭和转移^[47]。此外,淋巴细胞在肿瘤细胞适应性免疫过程中起促进作用,淋巴细胞计数减少意味着抗肿瘤免疫力减弱^[38]。日本的一项研究指出,NLR 升高与较差的 OS 相关($P=0.012$),但与无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)没有显著相关性($P=0.843$);NLR 升高组(≥ 3.0)和 NLR 降低组(< 3.0)的复发后生存率差异有统计学意义(40.0% 比 49.6%, $P=0.037$);NCRT 前 NLR 升高是预后不良的独立预测因素^[48]。NCRT 前后 NLR 水平在预测疗效方面均有重要价值,NCRT 后 NLR 持续升高可能增加远处转移的风险,NLR 是 DFS 的独立预后因素($P=0.028$)^[49]。2016 年,一项荟萃分析纳入 959 例 LARC 患者资料,最终证实,NLR 升高与 OS、DFS 和 RFS 不良显著相关^[50]。然而,近期国内学者 Shen 等^[51]则指出,NLR 与 OS 及 DFS 等生存结果无相关性。目前,全身炎症反应影响 NCRT 短期作用的机制还没有令人信服的解释。我们推测,NLR 作为全身炎症反应标志物中的一种,可以通过区分肿瘤负荷来影响患者的预后。如果研究中患者肿瘤负荷较大(局部分期为 T₄ 或 N₂),NLR 将是预后的有效预测指标。相反,如果纳入研究的患者肿瘤负荷较小(局部分期为 T₁ 或 N₀),则 NLR 预测预后的能力将会减弱。但是,这个假设仍需要大量研究进一步验证。

3. 程序性死亡配体-1:程序性死亡蛋白-1(programmed cell death 1, PD-1)属于 B7 分子蛋白家族成员,是一种分子量

为 50~55 kDa 的 I 型跨膜糖蛋白,主要表达于活化的 T 淋巴细胞^[52]。PD-1 与程序性死亡配体-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 及程序性死亡配体-2 (PD-L2) 相互作用,诱导肿瘤抗原特异性 T 细胞凋亡,使肿瘤细胞逃逸免疫监视^[53]。PD-1 具有负性调节 T 淋巴细胞反应的作用,通过重新激活被抑制的 T 淋巴细胞可以对抗 PD-1 的抑制作用,以促进抗肿瘤免疫反应^[54]。抑制 PD-1 途径是肿瘤免疫治疗中最有希望的治疗方式,而 PD-L1 的表达水平是 PD-1 抑制剂治疗是否成功的独立预测因素^[55]。已有研究表明,放疗可以通过放射线诱导的生物学效应上调肿瘤细胞 PD-L1 的表达^[54,56]。Hecht 等^[54]研究指出,NCRT 使肿瘤细胞 PD-L1 的表达升高 ($P<0.001$),但肿瘤细胞 PD-L1 表达水平并不能预测预后。然而,有研究发现,PD-L1 高表达患者的血管浸润和肿瘤复发率明显增高,PD-L1 高表达与 RFS 和 OS 不良均显著相关 (均 $P<0.05$),PD-L1 高表达是直肠肿瘤复发的独立危险因素 ($P=0.0374$)^[57]。最近也有研究认为,肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性是直肠肿瘤复发和预后不良的独立预测因素 ($P=0.017$)^[58]。但需要注意的是,仅有少数直肠癌患者的肿瘤细胞中存在 PD-L1 表达^[43]。澳洲学者进行的一项研究在 NCRT 前后的直肠肿瘤细胞中竟然均未检测到 PD-L1 的表达^[59]。在上述各项研究结果中,PD-L1 表达水平与 NCRT 反应及预后的关系不一致,可能归因于一些技术和生物学上的问题,包括肿瘤取材方式的不同、PD-L1 主要抗体的多变性、PD-L1 阳性判定标准的差异性、组织制备和处理方法的差异性、PD-L1 表达的动态性、以及在肿瘤细胞和浸润性免疫细胞中 PD-L1 表达的异质性。

三、小结与展望

现有的研究数据已经证实,TNM 分期、TRG 分级及肿瘤标志物能够作为预测 NCRT 疗效及敏感性的有效指标,各类临床指南也推荐将三者纳入 NCRT 期间直肠癌患者必须监测的常规检查项目。然而,由于“精准医学”概念的提出,上述临床指标难以满足临床对精准医疗的追求,如何更准确地预测直肠癌患者对 NCRT 的反应成为当今的研究热点。近年来,随着肿瘤免疫治疗的应用和不断发展,直肠癌的治疗逐渐从标准化治疗向精准化与个体化治疗转变。肿瘤微环境预测指标的发现,使直肠癌的治疗向精准化与个体化的治疗策略更进了一步。但是,目前对肿瘤微环境相关预测指标的研究尚不成熟,多数为回顾性和单中心研究,存在样本量小、研究时间短等缺陷,且由于研究方法及其研究结果的多样性和不确定性,临床上难以完全采纳。我们期待未来能有更多大样本及多中心的研究进一步证实肿瘤微环境指标在准确预测 NCRT 疗效及敏感性方面的实用性和可靠性,并量化各项指标的临界值,以期为直肠癌的个体化治疗提供指导,让更多直肠癌患者从 NCRT 中获益。

参 考 文 献

[1] 郭天安,谢丽,赵江,等. 中国结直肠癌 1988-2009 年发病率和

死亡率趋势分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 33-40. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.01.007.

- [2] Takiyama H, Kawai K, Ishihara S, et al. Different impacts of preoperative radiotherapy and chemoradiotherapy on oncological outcomes in patients with stages II and III lower rectal cancer: a propensity score analysis [J]. Dig Surg, 2018, 35(3): 212-219. DOI: 10.1159/000477778.
- [3] García-Flórez LJ, Gómez-Álvarez G, Frunza AM, et al. Predictive markers of response to neoadjuvant therapy in rectal cancer [J]. J Surg Res, 2015, 194(1): 120-126. DOI: 10.1016/j.jss.2014.10.005.
- [4] Engineer R, Ostwal V, Arya S, et al. Additional chemotherapy and salvage surgery for poor response to chemoradiotherapy in rectal cancers [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(4): 322-328. DOI: 10.1111/ajco.12660.
- [5] Jalilian M, Davis S, Mohebbi M, et al. Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome [J]. J Gastrointest Oncol, 2016, 7(4): 603-608. DOI: 10.21037/jgo.2016.05.03.
- [6] Wasmuth HH, Rekstad LC, Tranø G. The outcome and the frequency of pathological complete response after neoadjuvant radiotherapy in curative resections for advanced rectal cancer: a population-based study [J]. Colorectal Dis, 2016, 18(1): 67-72. DOI: 10.1111/codi.13072.
- [7] 钮东峰,薛卫成. 直肠癌新辅助治疗后病理评估 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(6): 632-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.06.003.
- [8] Al-Sukhni E, Attwood K, Mattson DM, et al. Predictors of pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(4): 1177-1186. DOI: 10.1245/s10434-015-5017-y.
- [9] van Wyk HC, Park JH, Edwards J, et al. The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2016, 115(2): 156-163. DOI: 10.1038/bjc.2016.173.
- [10] 姚宏伟,吴鸿伟,刘荫华. 美国癌症联合委员会第八版结直肠癌分期更新及其“预后和预测”评价体系 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1): 24-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.006.
- [11] Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy [J]. Int J Colorectal Dis, 1997, 12(1): 19-23.
- [12] Wen B, Zhang L, Wang C, et al. Prognostic significance of clinical and pathological stages on locally advanced rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 124. DOI: 10.1186/s13014-015-0425-5.
- [13] 肖毅,陆君阳,仲光熙,等. 直肠癌新辅助强化治疗后肿瘤降期状况与生存预后 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(6): 547-550. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.007.
- [14] 王保华,张冠南,肖毅,等. 新辅助治疗对进展期直肠癌术后淋巴结获取数目的影响 [J]. 中华外科杂志, 2009, 47(23): 1779-1783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.23.006.

- [15] Suzuki T, Sadahiro S, Tanaka A, et al. A modified classification of prognostic factors based on pathological stage and tumor regression grade in patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy[J]. *Oncology*, 2017, 93(5):287-294. DOI:10.1159/000478266.
- [16] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma clinicopathologic correlations [J]. *Cancer*, 1994, 73(11):2680-2686.
- [17] Park YJ, Oh BR, Lim SW, et al. Clinical significance of tumor regression grade in rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy[J]. *J Korean Soc Coloproctol*, 2010, 26(4):279-286. DOI: 10.3393/jksc.2010.26.4.279.
- [18] Abdul-Jalil KI, Sheehan KM, Kehoe J, et al. The prognostic value of tumour regression grade following neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(1):O16-25. DOI:10.1111/codi.12439.
- [19] Cui J, Yang L, Guo L, et al. The combination of early treatment response and ypT stage is a novel metric to stage rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23):37845-37854. DOI: 10.18632/oncotarg.14708.
- [20] 张大奎, 詹天成, 李明, 等. 血清癌胚抗原水平对直肠癌术前放化疗疗效及预后的预测价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(5):519-523. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.05.09.
- [21] Sung S, Son SH, Kay CS, et al. Prognosis can be predicted more accurately using pre- and postchemoradiotherapy carcinoembryonic antigen levels compared to only prechemoradiotherapy carcinoembryonic antigen level in locally advanced rectal cancer patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10):e2965. DOI: 10.1097/MD.0000000000002965.
- [22] Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(9):1750-1755. DOI: 10.1002/cncr.22625.
- [23] 孙艳武, 池畔, 徐本华, 等. 直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解预测因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(6):556-560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.009.
- [24] Zeng WG, Liang JW, Wang Z, et al. Clinical parameters predicting pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(10):468-474. DOI:10.1186/s40880-015-0033-7.
- [25] Lee JH, Kim DY, Kim SH, et al. Carcinoembryonic antigen has prognostic value for tumor downstaging and recurrence in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and curative surgery: a multi-institutional and case-matched control study of KROG 14-12[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 116(2):202-208. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.049.
- [26] Yeo SG. Association of pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels with chemoradiation-induced downstaging and downsizing of rectal cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(4):631-635. DOI:10.3892/mco.2016.740.
- [27] Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Watch and wait? -- elevated pretreatment CEA is associated with decreased pathological complete response in rectal cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(1):43-52; discussion 52. DOI: 10.1007/s11605-015-2987-9.
- [28] Kim CH, Lee SY, Kim HR, et al. Prognostic effect of pretreatment serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for prediction of distant metastasis in locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and total mesorectalexcision [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(31):e1291. DOI: 10.1097/MD.0000000000001291.
- [29] Song JH, Kim SH, Lee JH, et al. Significance of histologic tumor grade in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy followed by curative surgery: a multi-institutional retrospective study [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(2):387-392. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.028.
- [30] Ozawa H, Kotake K, Hosaka M, et al. Incorporation of serum carcinoembryonic antigen levels into the prognostic grouping system of colon cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(6):821-829. DOI: 10.1007/s00384-017-2772-1.
- [31] 唐旭军, 黄德旺, 李岳桓. 脂代谢指标联合血清 CEA、CA72-4、CA19-9 检测诊断结直肠癌的临床意义 [J]. *中国现代医药杂志*, 2016, 18(5):36-39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2016.05.010.
- [32] Yeo SG, Kim DY, Kim TH, et al. Carbohydrate antigen 19-9 levels associated with pathological responses to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(13):5383-5387.
- [33] Zhang LN, OuYang PY, Xiao WW, et al. Elevated CA19-9 as the most significant prognostic factor in locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(45):e1793. DOI: 10.1097/MD.0000000000001793.
- [34] 任俊丽, 樊卫平, 韩存芝, 等. 局部晚期直肠癌新辅助治疗中 CEA、CA199 的变化及临床意义 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(20):50-53, 56.
- [35] Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):e498-509. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00007-8.
- [36] Bockel S, Antoni D, Deutsch É, et al. Immunotherapy and radiotherapy [J]. *Cancer Radiother*, 2017, 21(3):244-255. DOI: 10.1016/j.canrad.2016.12.005.
- [37] Sage EK, Schmid TE, Sedelmayr M, et al. Comparative analysis of the effects of radiotherapy versus radiotherapy after adjuvant chemotherapy on the composition of lymphocyte subpopulations in breast cancer patients [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(1):176-180. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.016.
- [38] 余涛, 曹祥龙, 吴国举, 等. 直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解的临床预测因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(16):1274-1277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.16.010.

- [39] Heo J, Chun M, Noh OK, et al. Sustaining blood lymphocyte count during preoperative chemoradiotherapy as a predictive marker for pathologic complete response in locally advanced rectal cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48 (1) : 232 -239. DOI: 10.4143/crt.2014.351.
- [40] Heo J, Oh YT, Noh OK, et al. Nodal tumor response according to the count of peripheral blood lymphocyte subpopulations during preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Radiat Oncol J*, 2016, 34 (4) : 305-312. DOI: 10.3857/roj.2016.01914.
- [41] Yasuda K, Nirei T, Sunami E, et al. Density of CD4(+) and CD8 (+) T lymphocytes in biopsy samples can be a predictor of pathological response to chemoradiotherapy (CRT) for rectal cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6:49. DOI:10.1186/1748-717X-6-49.
- [42] Teng F, Mu D, Meng X, et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) before and after neoadjuvant chemoradiotherapy and its clinical utility for rectal cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5 (6) : 2064-2074.
- [43] Teng F, Meng X, Kong L, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes, forkhead box P3, programmed death ligand - 1, and cytotoxic T lymphocyte - associated antigen - 4 expressions before and after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer [J]. *Transl Res*, 2015, 166(6):721-732.e1. DOI:10.1016/j.trsl.2015.06.019.
- [44] McCoy MJ, Hemmings C, Anyaegbu CC, et al. Tumour - infiltrating regulatory T cell density before neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer does not predict treatment response [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (12) : 19803 -19813. DOI: 10.18632/oncotarget.15048.
- [45] Tan TP, Arekapudi A, Metha J, et al. Neutrophil -lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review [J]. *ANZ J Surg*, 2015, 85(6) :414-419. DOI:10.1111/ans.13036.
- [46] Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10 (8) : a028662. DOI: 10.1101/cshperspect.a028662.
- [47] Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor [J]. *Angiogenesis*, 2003, 6 (4) : 283-287. DOI: 10.1023/B:AGEN.000029415.62384.ba.
- [48] Nagasaki T, Akiyoshi T, Fujimoto Y, et al. Prognostic impact of neutrophil - to - lymphocyte ratio in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy [J]. *Dig Surg*, 2015, 32(6):496-503. DOI: 10.1159/000441396.
- [49] Sung S, Son SH, Park EY, et al. Prognosis of locally advanced rectal cancer can be predicted more accurately using pre- and post-chemoradiotherapy neutrophil -lymphocyte ratios in patients who received preoperative chemoradiotherapy [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0173955. DOI:10.1371/journal.pone.0173955.
- [50] Dong YW, Shi YQ, He LW, et al. Prognostic significance of neutrophil -to -lymphocyte ratio in rectal cancer: a meta -analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:3127-3134. DOI: 10.2147/OTT.S103031.
- [51] Shen J, Zhu Y, Wu W, et al. Prognostic role of neutrophil -to -lymphocyte ratio in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:315-324. DOI: 10.12659/MSM.902752.
- [52] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4) :252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [53] Xu-Monette ZY, Zhang M, Li J, et al. PD-1/PD-L1 Blockade: have we found the key to unleash the antitumor immune response? [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1597. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01597.
- [54] Hecht M, Büttner-Herold M, Erlenbach-Wünsch K, et al. PD-L1 is upregulated by radiochemotherapy in rectal adenocarcinoma patients and associated with a favourable prognosis [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 65:52-60. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.06.015.
- [55] Carbognin L, Pilotto S, Milella M, et al. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death - ligand - 1 (PD - L1) : sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6) : e0130142. DOI: 10.1371/journal.pone.0130142.
- [56] Barker HE, Paget JT, Khan AA, et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(7) :409-425. DOI: 10.1038/nrc3958.
- [57] Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, et al. Implication of programmed cell death ligand 1 expression in tumor recurrence and prognosis in rectal cancer with neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21 (5) : 946 -952. DOI: 10.1007/s10147-016-0962-4.
- [58] Shao L, Peng Q, Du K, et al. Tumor cell PD-L1 predicts poor local control for rectal cancer patients following neoadjuvant radiotherapy [J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9:249-258. DOI: 10.2147/CMAR.S139889.
- [59] Jomrich G, Silberhumer GR, Marian B, et al. Programmed death-ligand 1 expression in rectal cancer [J]. *Eur Surg*, 2016, 48 (6) : 352-356. DOI: 10.1007/s10353-016-0447-8.

(收稿日期:2017-09-23)

(本文编辑:万晓梅)