

结直肠癌术后早期预测复发研究进展

余超,王瑜茹,聂宇魁,郭勤平,何若冲*

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)胃肠外科,山西太原030032

【摘要】 结直肠癌发病率呈逐年上升趋势,即使采取根治性手术切除后仍有30%~50%的患者出现复发,一旦复发,患者的生存状况直线下降。若术后能早期预测复发并及时采取干预治疗措施,可显著改善患者的预后和生活质量。本文就当前预测结直肠癌术后早期复发的不同检测方法进行总结讨论,以期为临床医生诊治术后复发患者提供帮助。

【关键词】 结直肠癌; 术后早期复发; 标志物; 液体活检

Research progress in early prediction of postoperative recurrence of colorectal cancer

Yu Chao, Wang Yuru, Nie Yukui, Guo Qinqing, He Ruochong*

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

*Corresponding author: He Ruochong, E-mail: bill0415@sohu.com

【Abstract】 The incidence rate of colorectal cancer is increasing year by year. Even after radical surgery, 30%–50% of patients still have recurrence. Once recurrence occurs, the survival condition of patients declines linearly. Early postoperative prediction of recurrence and timely intervention and treatment measures can significantly improve the prognosis and quality of life of patients. This article discusses the advantages and disadvantages of different detection methods for predicting early postoperative recurrence of colorectal cancer, in order to provide assistance for clinical physicians in diagnosing and treating patients with postoperative recurrence.

【Key words】 Colorectal cancer; Early postoperative recurrence; Marker; Liquid biopsy

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率在全球范围内呈上升趋势,目前在全球癌症发病率中排名第三,在癌症相关死亡率中排名第三,5年死亡率约为40%,每年有近90万人因CRC死亡^[1-2]。CRC的治疗包括内镜和手术切除、放化疗、局部和转移性疾病的广泛手术、靶向治疗及免疫治疗等^[3]。手术切除是目前局部区域CRC的主要治疗方法。约有2/3的实体瘤患者表现为局部区域疾病,适合根治性治疗^[4]。

然而,即使在根治性治疗后,仍有30%~50%的患者出现复发,复发转移的CRC患者生存率可

降至10%^[5]。这就非常需要确定新的、可靠的生物标志物,用于生存评估和复发预测,越早预测复发,就可越早对患者治疗进行干预,患者就越早受益。本文就CRC术后早期复发预测方法的研究进展进行综述。

1 术后病理及影像学检查

1.1 TNM分期

TNM分期是国际抗癌协会提出的专门用于肿瘤治疗过程中确定肿瘤病变范围的分类方法,主要为患者的治疗决策和预后提供信息。术前TNM分期被认为是确定CRC患者预后的最准确因素^[6]。

CRC术后复发率与TNM分期密切相关,分期越早复发率也相应地越低。有数据表明,与IV期相

基金项目:山西科技厅自然科学研究面上项目(202203021221239)

*通信作者:何若冲, E-mail: bill0415@sohu.com

比, I~III期患者预后较好,整体复发率处于较低水平,其中, I期、II期、III期患者的5年无病生存率分别为92.6%、81.9%、73.5%,5年总生存率分别为94.2%、85.0%、79.9%,而IV期患者的5年总生存率低于10%^[7-9]。

非晚期CRC患者整体治愈率比较高,但是仍然不可避免地有部分患者术后出现复发转移。CRC转移主要是通过直接浸润以及血液、淋巴管、种植转移几个重要途径。不同位置转移其生存率差别也较大。其中,最常见的转移部位是肝,肝转移发生率是50%,未经治疗的肝转移患者中位生存期仅为6.9个月,无手术机会的患者5年生存率低于5%。肺转移发生率为20%~30%,多发肺转移患者相对预后较差,单纯肺转移具备手术条件并切除转移瘤的患者5年生存率为35%~70%。腹膜转移发生率为25%,目前相对有效的治疗手段比较缺乏,主要以全身化疗、腹腔热灌注化疗、肿瘤细胞减灭术为主,总体预后较差。脑转移较少见,发生率0.6%~3.2%,由于血脑屏障的存在,放疗和手术常常是脑转移患者重要的治疗手段^[10-12]。

由于肿瘤异质性导致的分期内差异,当前TNM分期对于术后复发预测有明显的局限性,即同一分期的患者会具有不同的临床结局,这可能是由于肿瘤浸润深度、肿瘤病理分型等不同因素引起,导致该系统对同一分期患者的适用性不一致,常常会引起潜在的治疗不足或过度治疗。

1.2 放射基因组学

放射组学不同于传统的影像学检查,旨在从医学图像中自动提取定量特征,从而提供有关肿瘤表型的大量信息。放射组学分析过程包括4个步骤:①图像采集和重建;②区域分割;③特征提取和量化;④建立预测和预后模型。它已被广泛用于癌症患者的鉴别诊断、转移预测和疗效评估。这种放射特征不仅反映宏观特征,还反映组织的细胞和分子特性。最近的研究报道了放射组学在基因组学中的应用,被称为“放射基因组学”^[13]。这些放射组学特征可以预测特定基因突变的存在,从而影响患者的管理和疾病结局。

为了验证放射组学对CRC患者复发的预测性能,Liu等^[14]建立基于放射组及基因组的Lasso预测模型。在主要队列和验证队列中,单纯放射组学模型的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.945和0.754。随后收集所有患者的肿瘤组织

进行RNA测序,建立了1个结合基因组学与放射组学特征的多尺度预测模型,主要队列和验证队列中多尺度模型的AUC分别为0.981和0.822,高于放射组学模型,表明多尺度模型具有更好的性能。这些结果给了我们一些启示,放射组学联合基因组学对于疾病的预测和诊断将更有价值。此外,放射基因组学作为非侵入性成像生物标志物,能够对医学图像进行定量评估,患者接受程度更高。

2 血液标志物检测

2.1 肿瘤标志物

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一种广泛用于CRC患者术后的生物标志物,许多研究显示,术后CEA水平对CRC患者的预后具有重要的预测作用。

Hiromichi等^[15]的研究中,以术后4~8周CEA>5 μg/L定义为CEA升高,随访5年后发现,术后CEA升高的患者中,有48.8%的患者癌症复发,并且这些患者中61.9%在1年内复发。相反,术后CEA未升高的患者中,只有20.0%发生癌症复发,而且术后CEA升高的患者的5年无复发生存(relapse-free survival, RFS)期显著短于CEA正常的患者。此外,Konishi等^[16]以术后12周CEA>5 μg/L定义为CEA升高,结果发现,术后CEA升高的患者3年RFS率比术后CEA正常的患者低14.9%。由此可见,术后CEA对于CRC患者复发有较好的预测作用。

Verberne等^[17]为了研究CEA检测的最佳时间,设计了一项随机对照试验,患者分别接受常规随访方案(前3年每3个月测量1次CEA,后2年每年测量1次),以及强化随访方案(前3年每2个月测量1次CEA,后2年每3个月测量1次,如果较上一次CEA测量结果上升20%,则在1个月后再测量1次,如果观察到连续上升,则进行影像学检查)。研究结果表明,与常规随访方案相比,接受强化随访方案的患者可更早检测到复发,具有更高的可治愈率(42%比30%)和更高的最终治疗结果率(35%比22%)。

2.2 低密度粒细胞

众所周知,中性粒细胞是最丰富的白细胞群体,作为抵御病原体的第一道防线。其细胞亚群“低密度粒细胞(low density granulocytes, LDG)”的表型和功能却不同于中性粒细胞,它具有促炎性

和致病性功能,常被认为与自身免疫性疾病、癌症、感染、皮肤病等相关。LDG分为两个不同的亚群,包括具有多叶细胞核的成熟粒细胞和具有较少节段细胞核的相对未成熟的中性粒细胞。研究表明,炎症性疾病患者,如系统性红斑狼疮、哮喘和败血症以及癌症患者的外周血中LDG显著增加^[18]。然而,LDG对每种疾病状态的病理生理学影响尚未完全阐明。

Futoh等^[19]一项关于LDG与CRC患者术后复发关系的研究发现,术前血液中LDG在白细胞中的比例在复发和未复发的患者中没有差异。然而,术后复发患者血液中LDG在白细胞中的比例明显高于未复发的患者,说明术后LDG在白细胞中的比例是一种有用的生物标志物,机制可能是LDG可局部或全身抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫,使残余肿瘤细胞在宿主体内存活,从而促进术后患者的复发。此外,Tohme等^[20]证实,术后应激状态会加速LDG产生中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET),NET可以通过增强转移灶的建立或促进现有微转移性疾病的生长来促进转移性肿瘤的生长,在围手术期阻断LDG可能有效改善CRC患者的预后。另有研究表明,减少术中出血量及预防术后感染均可降低术后LDG水平,但其对于CRC患者预后的具体疗效有待研究^[21-22]。

2.3 中性粒细胞淋巴细胞比值

CRC是一种由炎症引起的癌症,越来越多的证据表明,宿主炎症反应与癌症进展和患者生存有关,炎症相关标志物是预测术后复发的重要指标^[23]。

全身炎症作为肿瘤发生过程中的主导因素,积极参与恶性肿瘤的发生和发展^[24]。研究表明,高中性粒细胞计数通过增殖、侵袭和微血管形成诱导肿瘤微环境,促进肿瘤中性粒细胞分泌细胞因子和趋化因子,从而创造出适合肿瘤细胞发展和进展的条件,而相对淋巴细胞减少则会导致机体对肿瘤反应不足^[25]。

最近,新开发的中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)是一种很有前途的预测癌症复发的生物标志物。Erdur等^[26]发现,NLR ≥ 3.12 是预测CRC复发的有效指标($P=0.007$)。Hayama等^[27]研究了术后第7天NLR与复发的关系,结果发现,术后第7天NLR正常者的3年RFS率为87.1%,NLR增高者的3年RFS率为

70.3%。此外,Verter等^[28]发现NLR对于CRC复发,尤其是肝外复发有重要意义。NLR值越高,复发风险越高($P=0.05$),尤其是肝外复发($P=0.03$)。

NLR可用于预测CRC患者预后和复发,并以此制定个体化治疗干预措施,因其简单、廉价、无创等优点,在CRC的预后和复发评估中可发挥重要作用。

2.4 肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)具有动态组成,包括各种细胞类型,例如癌症相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)、调节性T细胞和髓源性抑制细胞,这些基质细胞构成了主要的肿瘤生态位,它们的相互作用对肿瘤生长和转移至关重要^[29]。研究表明,CRC细胞与周围TME之间存在动态相互作用,TME可以刺激CRC的发展和肿瘤细胞转移,从而显著影响肿瘤进展^[30]。

巨噬细胞是TME中的主要细胞亚型,预测切除CRC预后的一种候选方法是评估浸润性巨噬细胞,通常称为TAM,TAM是肿瘤进展和转移的关键^[31]。通常,TAM可以分为2种不同的极化状态:一种为经典激活的促炎性M1巨噬细胞,另一种为交替激活的抗炎和免疫抑制性M2巨噬细胞^[32]。M1 TAM表达CD86和CD169水平升高,在肿瘤进展和转移中发挥耐药作用。相反,M2 TAM表达CD163、CD206和CD204水平升高,在抑制肿瘤相关免疫应答以及增强肿瘤侵袭和转移方面发挥重要作用,2种极化状态代表2种完全相反的结果^[33]。

Xu等^[34]的一项涉及II/III期CRC患者的研究发现,CD86/CD163的比值对于CRC患者RFS有较高的预测价值,不论II期还是III期患者,随着CD86/CD163比值的增加,患者的肿瘤复发率可能会降低。此外,在接受化疗的患者和未接受化疗的患者中,均得到了相同的结果,即不论是否接受化疗,CD86/CD163比值低的患者较比值高的患者其RFS期和总生存期更短。Yang等^[35]纳入81例行根治性切除术的CRC患者,高CD163/CD68比值与不良RFS显著相关,其中,CD163为增强肿瘤侵袭和转移的M2 TAM,CD68为不区分M1和M2的一般TAM,研究证明了TAM对于患者术后复发预测的有效性。

不同的M1和M2 TAM均可用于对肿瘤患者

术后的监测,不同的组合对CRC术后监测的有效性仍需进一步探讨。使用免疫组织化学方法检测不同TAM表达产物既便宜又快速,几乎在每家医院的病理科都可以轻松实现。而且,结合肿瘤分期,不同TAM比值可作为临床上有用的工具,能够提高对肿瘤复发的预测,并能指导针对不同风险亚组选用更合适的治疗方案。

3 液体活检

微小残留病(minimal residual disease, MRD)又称分子残留病或可测残留病,是指肿瘤患者治疗后残留的未知量的肿瘤。MRD的检测和监测最早开始于血液恶性肿瘤患者,现已在多种实体瘤中广泛使用,其主要生物标志物是循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC),即从肿瘤原发部位进入血液的肿瘤细胞,被认为是肿瘤转移的前体^[36]。通过体内不同细胞的分泌和死亡,DNA片段不断释放到血浆或体液中,大量的游离DNA片段在血浆或体液中循环,这些DNA片段被称为细胞游离DNA(cellular free DNA, cfDNA)。循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是cfDNA的一个子集,特指来源于肿瘤细胞的DNA片段,在外周血或其他体液的血浆中构成cfDNA的一小部分(<0.01%)^[37]。实体瘤中CTC分布极不均匀,难以对低浓度的CTC或癌细胞释放到血流中的因子进行采样,因此也难以应用于临床^[38]。

随着ctDNA检测分析技术的发展,特别是液滴数字聚合酶链反应和基因组测序已经达到了足以用于检测实体肿瘤MRD的敏感度水平^[39],使MRD在实体肿瘤中的研究和应用变得可行和常规。ctDNA是目前用于实体肿瘤MRD检测的主要标志物,因为它在肿瘤的所有阶段持续释放,并且与肿瘤动力学高度相关^[40]。ctDNA基于各种基因组特征进行检测,包括癌症特异性突变、甲基化、拷贝数变异,各种检测方法的有效性均已在CRC检测中得到证实。Parikh等^[41]将体细胞突变和DNA甲基化结合起来,使接受根治性治疗的CRC患者术后纵向MRD检测的敏感度从72.7%(单独ctDNA)和63.6%(单独甲基化)提高到91%(组合)。对于MRD的检测,分子生物学揭示ctDNA是MRD中检测血液恶性肿瘤和实体肿瘤有前途的生物标志物^[42]。另外,由于高通量测序和生物信息学的进展,将肿瘤遗传和基因组特征转化为临床应用的

预后基因特征已成为生存预测的实用工具^[43]。

ctDNA不仅被证实是术后复发监测的可靠指标,而且相较于传统监测方式,可更早检测到肿瘤复发。Gong等^[44]的一项为期3年关于预测术后II/III期CRC患者生存状态的研究指出,从ctDNA检测到影像学证实复发的平均提前期为5.01个月。Reinert等^[45]也证明术后ctDNA检测是早期复发预测的有力指标,与影像学检查(如计算机断层扫描)和血浆衍生生物标志物(如CEA)等传统方式相比,ctDNA可提前2~15个月检测到复发(平均10个月)。ctDNA检测的另一个优点是易于重复,且相较于基于组织的取样程序,侵入性小得多。2014年德国的一项研究发现,不愿意接受结肠镜检查的患者更喜欢血液检查,而不是其他无创筛查工具,如粪便隐血试验,这说明ctDNA在人群中接受度较高^[46]。此外,ctDNA也可与其他指标联合用于预测复发,Gao等^[47]将ctDNA与临床病理危险因素相结合,使预测I~III期CRC患者2年RFS的敏感度由49.6%(单独ctDNA)提高到87.5%(联合)。

基于ctDNA监测MRD,对术后CRC患者具有很高的预后价值,不仅可以确定CRC对治疗的反应及复发风险,还可用于调整化疗方案^[48]。然而,这种方法在临床工作中的应用并不方便。一是由于ctDNA在外周血中的半衰期较短(<1h),二是因为患者个性化差异,针对每个个体原发肿瘤中的突变需定制个性化引物,且涉及高昂的测序成本,其在临床实践中的应用有待进一步研究。

CRC是一种高度异质性的肿瘤,具有复杂的生物学过程,在CRC患者的临床管理中,需要为患者量身定制个性化术后监测和治疗方案,以取得最好的临床结果。相较于传统的影像学检查,本文提及的放射基因组学、肿瘤微环境、ctDNA均属于精准医疗领域,均能够从分子及基因组特征层面更早、更有效地评估患者术后复发情况并及早予以干预,其中,ctDNA技术更具有临床适用性,大量文献已经证明其在CRC术后复发早期预测中的准确性及特异性,有望早期落地临床,指导临床医生进行个体化随访和治疗决策。

参考文献

- [1] LADABAUM U, DOMINITZ JA, KAHN C, et al. Strategies for Colorectal Cancer Screening [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 418-432.

- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17–48.
- [3] BILLER LH, SCHRAG D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review[J]. *Jama*, 2021, 325(7): 669–685.
- [4] 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023版) [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(3): 177–206.
- [5] HAYASHI T, YOSHIDA Y, YAMADA T, et al. Relationship between perioperative oncological evaluation and recurrence using circulating tumor DNA with KRAS mutation in patients with colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(16): 3126–3135.
- [6] DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J LA, et al. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467–1480.
- [7] TANG S, CHEN Y, TIAN S, et al. Predictive Nomogram for the Prediction of Early Recurrence of Colorectal Cancer [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 4857–4866.
- [8] VERMEER NC, SNIJDERS HS, HOLMAN FA, et al. Colorectal cancer screening: Systematic review of screen-related morbidity and mortality [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 87–98.
- [9] WANG J, LI S, LIU Y, et al. Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(1): 361–373.
- [10] 崔书中, 雷子颖. 中国肿瘤整合诊治指南: 腹膜肿瘤(胃肠肿瘤部分)[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(2): 100–108.
- [11] 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.
- [12] HE K, WANG Z, LUO M, et al. Metastasis organotropism in colorectal cancer: advancing toward innovative therapies [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 612.
- [13] QI Y, ZHAO T, HAN M. The application of radiomics in predicting gene mutations in cancer [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(6): 4014–4024.
- [14] LIU Q, LI J, XU L, et al. Individualized Prediction of Colorectal Cancer Metastasis Using a Radiogenomics Approach [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 620945.
- [15] SONODA H, YAMADA T, MATSUDA A, et al. Elevated serum carcinoembryonic antigen level after curative surgery is a prognostic biomarker of stage II–III colorectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(11): 2880–2887.
- [16] KONISHI T, SHIMADA Y, HSU M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 309–315.
- [17] VERBERNE CJ, ZHAN Z, VAN DEN HEUVEL E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(9): 1188–1196.
- [18] JONES JM, SMITH F, LITTLEJOHN E, et al. Lack of Association Between Sex Hormones, MDSCs, LDGs and pDCs in Males and Females With Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888501.
- [19] FUTOH Y, KUMAGAI Y, MIYATO H, et al. Peripheral low-density granulocytes after colorectal cancer surgery in predicting recurrence[J]. *BJS Open*, 2023, 7(1): zrac154.
- [20] TOHME S, YAZDANI HO, AL-KHAFAJI AB, et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote the Development and Progression of Liver Metastases after Surgical Stress [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1367–1380.
- [21] COHEN TS, TAKAHASHI V, BONNELL J, et al. Staphylococcus aureus drives expansion of low-density neutrophils in diabetic mice[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2133–2144.
- [22] KUMAGAI Y, OHZAWA H, MIYATO H, et al. Surgical Stress Increases Circulating Low-Density Neutrophils Which May Promote Tumor Recurrence [J]. *J Surg Res*, 2020, 246: 52–61.
- [23] YING H, LIAO Y, SUN F, et al. The Role of Cancer-Elicited Inflammatory Biomarkers in Predicting Early Recurrence Within Stage II–III Colorectal Cancer Patients After Curable Resection[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 115–129.
- [24] GRETEN FR, GRIVENNIKOV SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences [J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27–41.
- [25] AMICARELLA F, MURARO MG, HIRT C, et al. Dual role of tumour-infiltrating T helper 17 cells in human colorectal cancer [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 692–704.
- [26] ERDUR E, YILDIRIM OA, POYRAZ K, et al. The role of inflammatory parameters in predicting disease recurrence in patients with stage IIA colon cancer with no high-risk features[J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(6): 694–700.
- [27] HAYAMA T, HASHIGUCHI Y, OKADA Y, et al. Significance of the 7th postoperative day neutrophil-to-

- lymphocyte ratio in colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(1): 119–124.
- [28] VERTER E, BERGER Y, PERL G, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Recurrence Pattern in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(8): 4320–4329.
- [29] QUAIL DF, JOYCE JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423–1437.
- [30] BARKLEY D, MONCADA R, POUR M, et al. Cancer cell states recur across tumor types and form specific interactions with the tumor microenvironment [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(8): 1192–1201.
- [31] SCHMIEDER A, MICHEL J, SCHÖNHAAR K, et al. Differentiation and gene expression profile of tumor-associated macrophages [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(4): 289–297.
- [32] MARTINEZ F O, HELMING L, GORDON S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 451–483.
- [33] OLSSON A, NAKHLÉ J, SUNDSTEDT A, et al. Tasquinimod triggers an early change in the polarization of tumor associated macrophages in the tumor microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 53.
- [34] XU G, JIANG L, YE C, et al. The Ratio of CD86+/CD163+ Macrophages Predicts Postoperative Recurrence in Stage II–III Colorectal Cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 724429.
- [35] YANG C, WEI C, WANG S, et al. Elevated CD163 (+)/CD68 (+) Ratio at Tumor Invasive Front is Closely Associated with Aggressive Phenotype and Poor Prognosis in Colorectal Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5): 984–998.
- [36] PLAKS V, KOOPMAN CD, WERB Z. Cancer. Circulating tumor cells [J]. *Science*, 2013, 341(6151): 1186–1188.
- [37] STROUN M, ANKER P, MAURICE P, et al. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients [J]. *Oncology*, 1989, 46(5): 318–322.
- [38] PANTEL K, ALIX-PANABIÈRES C. Liquid biopsy and minimal residual disease—latest advances and implications for cure[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(7): 409–424.
- [39] MODING EJ, NABET BY, ALIZADEH AA, et al. Detecting Liquid Remnants of Solid Tumors: Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(12): 2968–2986.
- [40] PHALLEN J, SAUSEN M, ADLEFF V, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(403): eaan2415.
- [41] PARIKH AR, VAN SEVENTER EE, SIRAVEGNA G, et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(20): 5586–5594.
- [42] OGAWA M, YOKOYAMA K, IMOTO S, et al. Role of Circulating Tumor DNA in Hematological Malignancy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2078.
- [43] KONCINA E, HAAN S, RAUH S, et al. Prognostic and Predictive Molecular Biomarkers for Colorectal Cancer: Updates and Challenges [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 319.
- [44] CHEN G, PENG J, XIAO Q, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 80.
- [45] REINERT T, SCHØLER L V, THOMSEN R, et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery [J]. *Gut*, 2016, 65(4): 625–634.
- [46] ADLER A, GEIGER S, KEIL A, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14(1):183.
- [47] GAO Z, HUANG D, CHEN H, et al. Development and validation of postoperative circulating tumor DNA combined with clinicopathological risk factors for recurrence prediction in patients with stage I–III colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 63.
- [48] 林健梅, 韦丽丽, 王豪华. 循环肿瘤 DNA 在早期结肠癌诊疗中的临床应用 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 258–261.

收稿日期:2024-04-07