

结直肠癌肝转移靶向治疗疗效及预后的影像学评估研究进展

肖仁哲, 王宁, 刘谦, 刘玉林

【摘要】 结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,许多患者在初诊时即伴有结直肠癌肝转移,对于无法手术切除的患者,新辅助化疗联合靶向治疗可以更好的缩小肿瘤,从而将无法切除的转移转化为可切除的转移。然而临床上最常用的基于肿瘤直径的 RECIST 实体瘤疗效评价标准在评价靶向治疗的疗效及预后方面存在局限性,许多学者在不断探索新的评价方法和标准。

【关键词】 结直肠肿瘤; 靶向治疗; 预后分析; 精准治疗

【中图分类号】 R445.2; R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)04-0547-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.04.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,2020 年的全球发病率及病死率均位于第 3 位^[1]。肝脏是 CRC 最常见的转移部位,约 15%~25% 的 CRC 患者在初诊时即伴有肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRCLM)^[2]。尽管手术切除是 CRCLM 的重要治疗手段,适用于原发灶可以或已经切除、肝转移灶可切除且能保留足够的肝功能、全身状况良好且无肝外转移的患者^[3],但仍有部分患者不符合手术条件。新辅助化疗联合靶向治疗为肿瘤缩小带来了新的希望,可将无法切除的转移转化为可切除。基于肿瘤大小的实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)是目前应用最广泛的评估实体肿瘤治疗效果的标准,该标准中通常选择直径最大的病灶作为靶病灶,而且每个器官中最多只能选择两个病灶;此外,从基线测量到第一次随访的最小间隔时间为 6~8 周^[4]。但是该标准中仍存在一些不足之处,如由于肿瘤具有时空异质性,不同的患者可能有不同的治疗反应,仅仅通过肿瘤直径的变化来评估药物治疗的反应和预测无进展生存期(progression-free survival, PFS)或总生存期(overall survival, OS)可能存在局限性^[5],尤其是在以贝伐单抗为代表的抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)靶向药物方面^[6]。贝伐单抗是一种 VEGF 的人源化单克隆抗体,它通过阻止 VEGF 与其受体结合来抑制肿瘤生长,导致现有肿瘤血管系统退化,并阻止新血管的形成。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)可以调控

肿瘤细胞的增殖,还参与肿瘤血管的新生,以促进肿瘤细胞的浸润和转移,以西妥昔单抗为代表的抗 EGFR 药物也是目前临床常用的靶向药物之一。对于 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, KRAS)/神经母细胞瘤病毒癌基因 RAS 同系物(Neuroblastom RAS viral oncogene homolog, NRAS)/丝氨酸/苏氨酸鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 基因(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog, BRAF)基因野生型的患者,贝伐单抗更适用于右半结肠肿瘤,而西妥昔单抗更适用于左半结肠肿瘤^[3]。事实上,基于贝伐单抗或西妥昔单抗的治疗方案在早期使肿瘤血流灌注减少、抑制肿瘤细胞增殖,而不会显著改变肿瘤的大小。另一方面,靶向治疗的费用非常昂贵,还可能产生严重的副作用。因此,有效预测或早期评估疗效是非常必要的,以便准确区分治疗受益和不受益的患者。本文对各种影像学检查在评估 CRC 肝转移靶向治疗效果和预后方面的进展进行综述。

CT 检查

CT 检查具有密度分辨率高、成像快和患者配合度高等优点,可以从肿瘤的大小、形态、密度和强化等方面的变化对靶向治疗疗效做出评估。Mazard 等^[6]在一项回顾性研究中发现,早期肿瘤收缩(early tumor shrinkage, ETS)和反应深度(deepness of response, DpR)等形态学指标可能比 RECIST 能更好地预测 PFS。然而,ETS 常常是根据直径测量值计算的,忽略了肿瘤可能会不对称缩小的特点。所以, Hofmann 等^[7]为了评估体积 ETS 在预测疗效上是否较直径 ETS 更准确,通过分析 253 例接受 FOLFIRI (基于 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙及伊利替康的二联化疗方案)联合西妥昔单抗或贝伐单抗的 CRCLM 患者的

作者单位: 430079 湖北武汉,华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院/湖北省肿瘤医院放射科
作者简介: 肖仁哲(1999-),男,湖北孝感人,硕士研究生,主要从事腹部影像诊断工作。
通讯作者: 刘玉林, E-mail: liuyL26@163.com
基金项目: 2021 年湖北省省级科技创新专项立项项目(第一批);高场多核磁共振成像装备研制及应用示范(2021ACA013)

直径和体积 ETS,发现以体积测量代替标准直径测量并没有提高对 ETS 的预测准确性。肿瘤密度的变化也可能是评估抗血管生成治疗后肿瘤改变的客观方法。Froelich 等^[8]在一项前瞻性研究中对 347 例采用 FOLFIRI 联合西妥昔单抗或贝伐单抗治疗的 CRCLM 患者的基线 CT 增强扫描图像进行分析,发现靶向治疗前肝转移瘤的门静脉期 CT 值 ≥ 61.62 HU 是预测 OS 延长、ETS 和 DpR 增加的最佳临界值,即转移瘤的基线 CT 强化值高可预示治疗反应好。Mazard 等^[9]回顾性分析了分别用贝伐单抗和非贝伐单抗治疗的 CRCLM 患者的基线 CT 图像,为了补偿肝脏对比剂增强的个体内和个体间的异质性,以门静脉期肿瘤密度与肝脏密度的比值(tumour-to-liver density, TTLD)的下降率为评价指标,TTLD 下降率低于 10% 的患者组 PFS 和 OS 更长,中位 PFS 和 OS 较高于 10% 的患者组分别延长了 1.2 和 10.3 个月,但这种相关性仅见于贝伐单抗组中,表明该指标能够更好地识别对贝伐单抗抗肿瘤作用敏感的 CRCLM。此外,有学者发现,在靶向药物治疗过程中,第三腰椎椎体层面骨骼肌质量的损失与 PFS 和 OS 的缩短具有相关性^[10,11],Köstek 等^[10]发现在接受一线和二线抗 EGFR 药物联合化疗方案的 RAS 野生型 CRCLM 患者中,在疾病进展前的 CT 图像上骨骼肌损失 2% 以上与患者的预后显著相关,其中骨骼肌损失组患者的中位 PFS 和中位 OS 较骨骼肌稳定组患者分别减少 4.8 和 4.3 个月。Miyamoto 等^[11]发现对于接受挽救性抗 VEGF 治疗的 CRCLM 患者,低骨骼肌质量与 PFS 和 OS 呈负相关。

MRI 检查

MRI 具有软组织分辨力高、可多平面和多参数成像、且无电离辐射等优点。在一项回顾性研究中 Thuring 等^[12]发现与常规化疗相比,联合贝伐单抗治疗后,转移瘤在 T₂WI 上呈明显低信号改变,表明 T₂WI 可以反映贝伐单抗的治疗作用。对于有 CT 对比剂过敏或者心、肾功能不全的患者而言,动态对比增强 MRI(DCE-MRI)在评估肿瘤血管异质性和早期抗血管生成疗效方面具有独特优势。Khan 等^[13]发现 DCE-MRI 定量参数中容积转运常数(K_{trans})和增强分数(enhancing fraction, EF)的乘积 KEF 能够在瑞格菲尼治疗 2 周后确定具有临床意义的应答者。扩散加权成像(DWI)技术可以无创检测水分子的扩散,并可通过测量表观扩散系数(ADC)值来间接反映组织和器官的微观结构变化。ADC 值可以提供有关肿瘤血管和血管生成药物诱导的残余肿瘤活性的信息。靶向治疗可以诱导细胞凋亡和坏死,从而使得肿瘤结构

完整性丧失和细胞密度降低,最终使得肿瘤间的水分子扩散增加。最近的一项研究中指出治疗后转移瘤的平均 ADC 值的变化可以准确反映贝伐单抗治疗的疗效,并预测患者的生存率^[14]。也有研究结果显示在 CRCLM 中,较低的 ADC 值($\leq 986 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$,病灶最大直径的层面上病灶整体 ROI 的 ADC 值)和 ADC_{mean} 值($\leq 823 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$,以常规 T₂WI、DWI 及增强扫描门脉期图像为参考,确定病灶的实性成分,在实性成分的三个不同部位放置 ROI,计算 3 个 ROI 的平均 ADC 值)与 KRAS 突变存在相关性,这可能与肿瘤细胞结构紧密和血管过多有关^[15]。但是这些研究仅仅局限于测量转移瘤的 ADC 值,并没有关注靶向治疗后残留癌细胞更丰富的周边区域。Wagner 等^[16]研究发现对靶向治疗有明显反应的 CRCLM 患者的周边 ADC 值和真实扩散系数 D 较部分反应者和无反应者明显更高。然而,水分子在组织中的运动不是简单的扩散,而是受到组织屏障和血液灌注产生的非相干运动的限制,体素内不相干运动 DWI(IVIM-DWI)是 Le Bihan 等^[17]于 1986 年首次提出的一种成像技术,Wu 等^[18]利用 IVIM-DWI 参数(灌注分数 f 和真实扩散系数 D)可以早期评估 CAPOX(基于卡培他滨及奥沙利铂的化疗方案)联合贝伐单抗对 CRCLM 患者的治疗效果。等效交叉松弛率成像(equivalent cross relaxation rate imaging, ECR)是一种细胞加权 MRI 技术,可以定量评估蛋白质-水相互作用的变化,量化肿瘤组织结构和细胞密度的变化。ECR 与肿瘤细胞密度相关,ECR 值降低常常提示肿瘤坏死^[19,20],Matsushima 等^[21]发现治疗前 ECR 值和开始化疗 2 周后 ECR 值的变化率是预测接受贝伐单抗治疗的 CRCLM 患者早期疗效的有效参数,贝伐单抗治疗有效组的 ECR 值下降率超过 24.5%,但该研究中样本量太小,需要进一步纳入更多的病例来验证 CRCLM 患者中 ECR 值变化率与贝伐单抗治疗疗效的关系。

PET 检查

PET 采用正电子核素作为示踪剂,通过病灶部位对示踪剂的摄取了解病灶的功能代谢状态,可以全面评估全身各脏器的功能和代谢状况等病理生理特征。¹⁸F-FDG 是目前临床上最常用的糖代谢显像剂,广泛用于肿瘤诊断以及疗效评估。在临床实践中通常采用的评估指标是标准摄取值(standard uptake value, SUV),尤其是 SUV_{max}(感兴趣区域内的最大摄取)或 SUV_{peak}(通过将 1 cm³ 的球形 ROI 移动到示踪剂摄取增加的区域来获得病灶内球形 ROI 的最大平均摄取值,不一定符合精确的肿瘤轮廓),这是因为这项指标

的计算方法相对简单,不需要精确地分割肿瘤^[22]。但是目前在确定 CRCLM 早期治疗反应时,对于 SUV_{max} 值的最佳下降百分比不同文献中的差异较大,普遍认为病变部位治疗后早期 SUV_{max} 下降 15%~50% 是肿瘤反应良好的表现^[23-25]。有研究表明,PET 在预测后续 RECIST-1.1 治疗反应方面的敏感度很高(100%),但特异度较低,仅为 53%~57%^[25,26]。

外周血中循环肿瘤细胞(circulating tumour cell, CTC)的定量也是预测 CRCLM 疗效的生物标记物,但其预测基于 RECIST1.1 的肿瘤治疗反应的敏感度相对较低,仅为 30%^[27]。Ma 等^[28]联合 PET-CT 检查和 CTC 检测对 CRCLM 患者的化疗疗效进行评估,发现联合评估比单独使用其中的一种方法能更好地预测 PFS,但是对 OS 无统计学预测价值。Woff 等^[29]在最近的一项前瞻性研究中指出,无论接受何种治疗,CRCLM 患者的基线肿瘤内代谢活跃区的总体积(whole-body metabolically active tumor volume, WB-MATV)和早期代谢反应(metabolic response, mR)都是 PFS/OS 的强独立预后因子。在许多癌症中,血管化程度与患者生存率呈负相关,可以预测转移的进展和肿瘤的生长,肿瘤血管生成常常与肿瘤缺氧密切相关。用于检测缺氧的最有效的放射性示踪剂是¹⁸F-氟硝基咪唑丙醇(¹⁸F-Fluoromisonidazole, ¹⁸F-FMISO), Lee 等^[30]通过¹⁸F-FMISO PET 扫描来无创性评估结直肠癌转移灶的缺氧状况,发现转移性结直肠癌对 FMISO 的摄取也与糖代谢指标显著相关,并可有效预测 PFS 和 OS,这表明¹⁸F-FMISO 也有望用于 CRCLM 患者抗血管生成治疗的疗效评估。

影像组学

影像组学(radiomics)的概念最早是由 Lambin 等^[31]于 2012 年提出,影像组学可以从各类影像资料中提取大量特征,并将数字医学成像数据转换为用于评估和决策支持的高维数据,通过建立评估模型,对肿瘤的表型和异质性等深层信息进行描述,进而可以预测肿瘤的治疗反应以及预后。Dohan 等^[32]基于影像组学特征与肿瘤基线密度和尺寸标准构建了“SPEC-TRA(survival prediction in patients treated by FOLFIRI and bevacizumab for mCRC using contrast-enhanced CT texture analysis)评分”,用于在治疗后两个月评估 FOLFIRI 联合贝伐单抗的疗效以及预测 OS,结果显示采用上述方法与 6 个月后基于 RECIST1.1 标准评估的准确性一致。Ravanelli 等^[33]从增强 CT 图像中提取纹理特征进行分析,用于预测无法切除的 CRCLM 对含贝伐单抗的化疗的反应和预后。自 2016 年以来,国家综合癌症网络(NCCN)指南

认为转移性结直肠癌有 KRAS/NRAS/BRAF 基因突变的患者,不仅难以从抗 EGFR 药物中获益^[34-36],而且预后较差^[37-40]。影像组学在预测结直肠癌患者基因突变方面具有较高的价值。Yang 等^[36]的研究结果显示 CT 影像组学模型能够预测 KRAS、NRAS 和 BRAF 突变,AUC 分别为 0.829、0.857 和 0.857。Xu 等^[41]发现肝转移灶 MRI 的六种纹理特征(平均值、方差、偏斜度、熵、灰度不均匀性和游程长度不均匀性)的平均值与 KRAS 突变显著相关($P<0.0001$),AUC 范围为 0.703~0.813。Pierre 等^[42]基于¹⁸F-FDG PET-CT 的研究中,发现 5 项组学特征, SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、偏度、 SUV_{SD} ($SUV_{standard deviation}$)和 SUV_{cov} ($SUV_{coefficient of variation}$),与 KRAS 突变显著相关,其中 SUV_{cov} 预测 KRAS 突变的 AUC 最大。近年来,也有学者研究发现将影像组学与临床特征相结合所构建的影像组学-临床联合模型在预测化疗疗效或微卫星不稳定状态时,较单独的影像组学模型或临床模型具有更好的预测效能^[43-45]。但对影像组学预测靶向治疗疗效的效能,尚缺乏前瞻性随机对照研究进行分析和验证。

深度学习技术的应用

深度学习(deep learning, DL)是一种基于人工智能的机器学习方法,它在生物医学成像领域已引起了广泛的关注并取得了显著的成果。用于处理图像数据的深度学习方法的主要架构是卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)。使用 CNN 的深度学习方法尤其擅长视觉分类任务,表现出优异的性能,具有较高的敏感性和特异性。该方法能够从具有多个隐藏层的大量异构和高维原始数据集中进行抽象、识别和放大重要特征,然后对这些特征进行进一步细化,以实现可视化任务。Zhu 等^[46]构建了一个基于 MRI 的 DL 模型,与 RECIST1.1 相比,该模型在判别治疗后反应方面取得了更高的符合率(0.875 vs. 0.578)和 AUC(0.849 vs. 0.615);而且能更好地区分肝转移瘤切除术后的生存结果,在外部验证集(25 例患者共 61 个病灶)中的 AUC 为 0.833。Maaref 等^[47]利用卷积神经网络 DL 方法构建了一种全自动框架,在区分已治疗病灶和新发转移灶时的符合率达 91%,在预测基于 FOLFOX(基于 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙及奥沙利铂的二联化疗方案)的化疗方案的疗效方面也有 78% 的符合率,可以早期检出对化疗无反应的患者。Wei 等^[48]基于治疗前的 CT 图像采用 DL 方法构建的影像组学模型,在训练集和验证集中均表现出较好的对 CRCLM 化疗反应的预测效能,AUC 分别为 0.935 和 0.830。DL 算法自学习定量特征可以补充常规组学特征之外的未揭示的图像特征,从而可提高预测效能。

DL 算法避免了耗时的精确人工分割 ROI,这可能极大地促进影像组学方法在临床环境中的实用性。此外,有研究结果表明^[49],DL 在用于图像重建时,可以在降低 65% 辐射剂量的同时提高 CT 图像质量,肝转移灶的平均对比噪声比由基于标准剂量滤波反投影法时的 (3.5 ± 1.4) 提高到 (3.9 ± 1.7) ,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

展望与小结

靶向治疗为无法手术切除的结直肠癌肝转移患者带来了新的希望,但临床需要在靶向治疗前、后对受益人群进行预测和评估,近年来不断有学者在探索新的基于影像学的生物学标志物能应用于早期预测或评价靶向治疗的疗效,但受限于研究数据量小、扫描设备参数差异以及图像质控标准难统一等原因,目前尚没有一个达成共识的标准能应用于临床实践。但随着人工智能、多模态影像等新技术的不断发展及应用,未来影像学在预测肿瘤基因表型、靶向治疗疗效及判断预后等方面有望更进一步,为结直肠癌肝转移患者的精准治疗提供更多帮助。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Goding-Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA, 2020, 70(3): 145-164.
- [2] Xu J, Fan J, Qin X, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2018)[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(3): 725-736.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2020 年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 1.
- [4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J cancer (Oxford), 2009, 45(2): 228-247.
- [5] Goey KKH, Sørbye H, Glimelius B, et al. Consensus statement on essential patient characteristics in systemic treatment trials for metastatic colorectal cancer: Supported by the ARCAD Group[J/OL]. Eur J cancer (Oxford), 2018, 100: 35-45[2018 Jun 22]. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.05.010.
- [6] Mazard T, Boonsirikamchai P, Overman MJ, et al. Comparison of early radiological predictors of outcome in patients with colorectal cancer with unresectable hepatic metastases treated with bevacizumab[J]. Gut, 2018, 67(6): 1095-1102.
- [7] Hofmann FO, Heinemann V, D'Anastasi M, et al. Standard diametric versus volumetric early tumor shrinkage as a predictor of survival in metastatic colorectal cancer: subgroup findings of the randomized, open-label phase III trial FIRE-3/AIO KRK-0306[J]. Eur Radiol, 2022, 33(2): 1174-1184.
- [8] Froelich MF, Heinemann V, Sommer WH, et al. CT attenuation of liver metastases before targeted therapy is a prognostic factor of overall survival in colorectal cancer patients. Results from the randomised, open-label FIRE-3/AIO KRK0306 trial[J]. Eur Radiol, 2018, 28(12): 5284-5292.

- [9] Mazard T, Assenat E, Dupuy M, et al. Quantitative evaluation of liver metastases density on computed tomography: A new tool to evaluate early response to bevacizumab-containing chemotherapy [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(8): 1185-1191.
- [10] Köstek O, Demircan N C, Gökyer A, et al. Skeletal muscle loss during anti-EGFR combined chemotherapy regimens predicts poor prognosis in patients with RAS wild metastatic colorectal cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(11): 1510-1517.
- [11] Miyamoto Y, Hiyoshi Y, Akiyama T, et al. Low skeletal muscle mass before salvage-line chemotherapy is a poor prognostic factor in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer[J]. Digestion, 2019, 99(1): 79-85.
- [12] Thüring J, Kuhl C K, Barabasch A, et al. Signal changes in T₂-weighted MRI of liver metastases under bevacizumab-A practical imaging biomarker [J/OL]. PloS One, 2020, 15(3): e0230553 [2020 Mar 31]. DOI: 10.1371/journal.pone.0230553.
- [13] Khan K, Rata M, Cunningham D, et al. Functional imaging and circulating biomarkers of response to regorafenib in treatment-refractory metastatic colorectal cancer patients in a prospective phase II study[J]. Gut, 2018, 67(8): 1484-1492.
- [14] Zhu HB, Xu D, Zhang XY, et al. Prediction of therapeutic effect to treatment in patients with colorectal liver metastases using functional magnetic resonance imaging and RECIST criteria: a pilot study in comparison between bevacizumab-containing chemotherapy and standard chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(6): 3938-3949.
- [15] Gültekin M A, Türk H M, Beşiroğlu M, et al. Relationship between KRAS mutation and diffusion weighted imaging in colorectal liver metastases; Preliminary study [J/OL]. Eur J Radiol, 2020, 125: e108895 [2020 Feb 25]. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108895.
- [16] Wagner M, Ronot M, Doblas S, et al. Assessment of the residual tumour of colorectal liver metastases after chemotherapy: diffusion-weighted MR magnetic resonance imaging in the peripheral and entire tumour[J]. Eur Radiol, 2016, 26(1): 206-215.
- [17] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intra-voxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. Radiology, 1986, 161(2): 401-407.
- [18] Wu H, Li B, Yang Z, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for early assessment of combined anti-angiogenic/chemotherapy for colorectal cancer liver metastases[J]. Quant Imaging Med Surg, 2022, 12(9): 4587-4600.
- [19] Okuda H, Matsushima S, Sugiura H, et al. Equivalent cross-relaxation rate imaging positively correlates with pathological grade and cell density of adipocytic tumors[J]. Magn Reson Imaging, 2014, 32(3): 206-210.
- [20] Hamada S, Matsushima S, Sugiura H, et al. Correlation between equivalent cross-relaxation rate and cellular density in soft tissue tumors[J]. Skeletal Radiology, 2014, 43(2): 141-147.
- [21] Matsushima S, Sato T, Nishiofuku H, et al. Equivalent cross-relaxation rate imaging and diffusion weighted imaging for early prediction of response to bevacizumab-containing treatment in colorectal liver metastases-preliminary study [J/OL]. Clin Imaging, 2017, 41: 1-6 [2016 Aug 30]. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.08.013.
- [22] Rahmim A, Bak-Fredslund KP, Ashrafinia S, et al. Prognostic

- modeling for patients with colorectal liver metastases incorporating FDG PET radiomic features[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2019, 113:101-109[2019 Feb 8]. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.02.006.
- [23] Shady W, Kishore S, Gavane S, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after 90Y radioembolization of colorectal liver metastases: a comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(6):1224-1231.
- [24] Lastoria S, Piccirillo M C, Caracò C, et al. Early PET/CT scan is more effective than RECIST in predicting outcome of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with preoperative chemotherapy plus bevacizumab[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(12):2062-2069.
- [25] Hendlitz A, Gofinopoulos V, Garcia C, et al. Serial FDG-PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7):1687-1693.
- [26] Liu FY, Yen TC, Wang JY, et al. Early prediction by ¹⁸F-FDG PET/CT for progression-free survival and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer receiving third-line cetuximab-based therapy[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(3):200-205.
- [27] Huang X, Gao P, Song Y, et al. Relationship between circulating tumor cells and tumor response in colorectal cancer patients treated with chemotherapy: a meta-analysis[J/OL]. *BMC cancer*, 2014, 14:976[2014 Dec 18]. DOI: 10.1186/1471-2407-14-976.
- [28] Ma B, King A D, Leung L, et al. Identifying an early indicator of drug efficacy in patients with metastatic colorectal cancer—a prospective evaluation of circulating tumor cells, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and the RECIST criteria[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7):1576-1581.
- [29] Woff E, Salvatore L, Marmorino F, et al. Combined metabolically active tumor volume and early metabolic response improve outcome prediction in metastatic colorectal cancer[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(4):549-555.
- [30] Lee S T, Muralidharan V, Tebbutt N, et al. Prevalence of hypoxia and correlation with glycolytic metabolism and angiogenic biomarkers in metastatic colorectal carcinoma[J]. *Eur J of Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5):1585-1592.
- [31] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer (Oxford)*, 2012, 48(4):441-446.
- [32] Dohan A, Gallix B, Guiu B, et al. Early evaluation using a radiomic signature of unresectable hepatic metastases to predict outcome in patients with colorectal cancer treated with FOLFIRI and bevacizumab[J]. *Gut*, 2020, 69(3):531-539.
- [33] Ravanelli M, Agazzi G M, Tononcelli E, et al. Texture features of colorectal liver metastases on pretreatment contrast-enhanced CT may predict response and prognosis in patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy: a pilot study including comparison with standard chemotherapy[J]. *Radiol Med*, 2019, 124(9):877-886.
- [34] Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24):5469-5479.
- [35] Barras D, Missiaglia E, Wirapati P, et al. BRAF V600E mutant colorectal cancer subtypes based on gene expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1):104-115.
- [36] Yang L, Dong D, Fang M, et al. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer?[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(5):2058-2067.
- [37] Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(9):1746-1753.
- [38] Schirripa M, Cremolini C, Loupakis F, et al. Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(1):83-90.
- [39] Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Association of BRAF Mutations with survival and recurrence in surgically treated patients with metastatic colorectal liver cancer[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(7):e180996[2018 Jul 18]. DOI: 10.1001/jama-surg.2018.0996.
- [40] Okuno M, Goumard C, Kopetz S, et al. RAS Mutation is associated with unsalvageable recurrence following hepatectomy for colorectal cancer liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(8):2457-2466.
- [41] Xu Y, Xu Q, Ma Y, et al. Characterizing MRI features of rectal cancers with different KRAS status[J/OL]. *BMC cancer*, 2019, 19(1):e1111[2019 Nov 14]. DOI: 10.1186/s12885-019-6341-6.
- [42] Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status[J/OL]. *BJR*, 2016, 89(1063):e20160212[2016 May 5]. DOI: 10.1259/bjr.20160212.
- [43] 王卓, 刘世莉, 丁伟, 等. 基于 CT 影像组学结合临床影像特征预测局部晚期鼻咽癌诱导化疗疗效[J]. *放射学实践*, 2023, 38(1):20-26.
- [44] 官悦, 胡逸凡, 夏茜, 等. CT 影像组学联合炎症指标构建逻辑回归模型预测食管鳞癌新辅助化疗疗效[J]. *放射学实践*, 2022, 37(12):1474-1479.
- [45] Ying M, Pan J, Lu G, et al. Development and validation of a radiomics-based nomogram for the preoperative prediction of microsatellite instability in colorectal cancer[J/OL]. *BMC cancer*, 2022, 22(1):e524[2022 May 9]. DOI: 10.1186/s12885-022-09584-3.
- [46] Zhu HB, Xu D, Ye M, et al. Deep learning-assisted magnetic resonance imaging prediction of tumor response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(7):1717-1730.
- [47] Qi Y, Zhao T, Han M. The application of radiomics in predicting gene mutations in cancer[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(6):4014-4024.
- [48] Wei J, Cheng J, Gu D, et al. Deep learning-based radiomics predicts response to chemotherapy in colorectal liver metastases[J]. *Med Phys*, 2021, 48(1):513-522.
- [49] Jensen CT, Gupta S, Saleh MM, et al. Reduced-dose deep learning reconstruction for abdominal CT of liver metastases[J]. *Radiology*, 2022, 303(1):90-98.