



# 精准医学检测在结直肠癌肝转移临床应用的研究进展

彭健宏, 何嘉华, 廖乐恩, 李伟豪, 王炜锋, 潘志忠\*

中山大学肿瘤防治中心结直肠科, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 广州 510060

\* 联系人, E-mail: [panzhzh@sysucc.org.cn](mailto:panzhzh@sysucc.org.cn)

2024-01-04 收稿, 2024-04-05 修回, 2024-07-12 接受, 2024-08-27 网络版发表

**摘要** 结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)异质性是全身治疗反应差异的主要原因之一。利用精准医学检测评估CRLM肿瘤异质性将有助于突破CRLM的治疗瓶颈。影像组学综合众多影像学特征量化CRLM的异质性, 从而预测CRLM的发生率, 生物学行为, 分子分型以及预后。组织病理学则综合CRLM组织核分型等病理参数进一步提高临床预后预测能力。液体活检通过监测CRLM围术期循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)水平, 可有效预测CRLM患者的预后, 并进一步指导全身治疗。新兴的单细胞测序技术能够以单细胞分辨率解析CRLM微环境图景, 在预测免疫治疗疗效方面有着显著优势。此外, CRLM肿瘤类器官也可有效捕捉药物疗效的异质性, 为药物治疗筛选提供依据。总之, 精准医学检测为推动CRLM的科学研究以及优化治疗布局提供了强大的动力。

**关键词** 精准医学, 结直肠癌肝转移, 临床应用, 研究进展

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前发病率上升最快的消化道恶性肿瘤之一, 严重威胁全球人类生命健康<sup>[1]</sup>。远处转移是CRC致死的主要原因之一。其中肝转移是最常见的远处转移模式。大约有25%的CRC患者初诊时已发现肝转移, 在疾病发展的过程中超过半数的患者最终发生肝转移<sup>[2]</sup>。目前结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)治疗形势依然严峻, 初诊时符合手术切除条件的患者比例仅为20%<sup>[3]</sup>, 而CRLM完全切除后, 仍有超过半数的患者出现肿瘤复发<sup>[3,4]</sup>。尽管现有的靶向药物使得CRLM患者的中位生存时间由不足1年提高到30个月, 仍有约30%的患者接受一线治疗期间出现肿瘤进展<sup>[5]</sup>。CRLM是一个涉及多基因异常、多阶段、多步骤渐进演化的复杂过程<sup>[6]</sup>, 因此肿瘤的异质性以及全身治疗的反应性差异是客观存在的。若在初始治疗前或治疗过程中通过精准医学检测评估CRLM肿瘤的异质性以及药物的敏感性有

利于制定或调整个体化治疗方案, 以进一步提高临床疗效。近年来, 精准医学检测在肿瘤综合治疗领域取得了突飞猛进的发展, 因而本文聚焦精准医学检测的热点技术, 包括影像组学、组织病理学、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、单细胞测序、类器官检测在CRLM领域疗效评估应用的最新进展展开综述(图1), 旨在为CRLM精准化治疗提供借鉴和参考。

## 1 CRLM的影像组学

影像组学通过使用非侵入性的方法来深度挖掘图像的纹理特征和量化转移性肿瘤的异质性, 进而来评估肿瘤的生物学特性, 这种综合模型有望使我们能够在宏观条件下预测肿瘤的分子分型, 药物疗效以及预后。同时, 由于影像学检测的非侵入性和易推广性, 以及与AI技术结合的发展性, 使得影像组学在早期诊断、疗效预测和预后评估有着独特优势。

**引用格式:** 彭健宏, 何嘉华, 廖乐恩, 等. 精准医学检测在结直肠癌肝转移临床应用的研究进展. 科学通报, 2024

Peng J H, He J H, Liao L E, et al. Research advances on precision medicine testing in clinical application in colorectal liver metastasis (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, doi: [10.1360/TB-2024-0018](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0018)

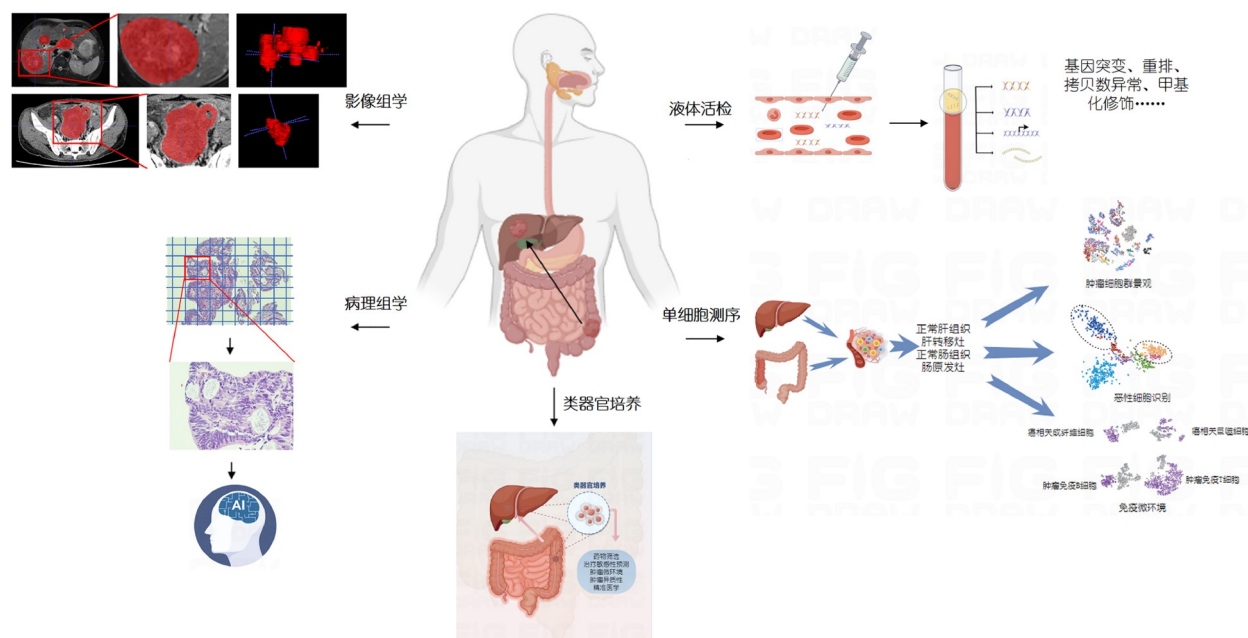


图1 影像组学、病理组学、液体活检、单细胞测序、类器官培养在精准医学检测评估结直肠癌肝转移中的应用

Figure 1 Application of imaging, pathology, liquid biopsy, single cell sequencing and organoid culture in accurate medical detection and evaluation of colorectal liver metastasis

## 1.1 影像组学在CRLM早期诊断中的作用

传统影像成像方法可以有效地检测出大而典型的CRLM病灶,然而由于肝血流动力学的复杂性和肝实质背景在影像学上的差异,不同的影像学方式在诊断非典型或微小肝转移病灶的准确性差异非常大。利用现有的影像学方法很难发现微小或隐匿的肝转移病灶,然而这些病变的早期识别对疾病管理和预后的改善起到至关重要的作用。目前,影像组学主要有以下几大特征类型,包括熵(指定图像中的不确定性/随机性)、纹理比、均匀性等,已逐步有效地应用于CRLM的诊断。Rao等人应用肝实质CT成像纹理分析对同时性肝转移( $n=10$ )、初诊后18个月内异时性肝转移( $n=4$ )或无肝转移( $n=15$ )的CRC患者中进行差异分析,结果发现同时性肝转移患者的全肝平均熵显著高于无肝转移患者( $P<0.05$ ),全肝平均均匀性显著低于无肝转移患者( $P<0.05$ )<sup>[7]</sup>。该研究表明,熵和均匀性的成像纹理相比于其他成像特征,更有利于早期诊断CRLM。随着算法的提升,卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)已经能够从成像数据中产生多种特征,并已被证明在肿瘤诊断方面具有很高的应用价值。Lee等人对I~III期CRC患者使用CNN生成肝实质的影像学特征,基于术前腹部CT成像预测异时性肝转移<sup>[8]</sup>。该研究发

现,与单一的临床特征模型相比,结合临床特征和影像组学特征的综合模型在预测5年异时性肝转移方面具有最大的诊断效能(平均AUC=0.747)。因此使用CNN的影像组学特征可以有效预测可能出现的异时性肝转移病灶,有利于辅助治疗的选择,并对疾病管理和预后的改善起到至关重要的作用。

## 1.2 影像组学在评估CRLM组织病理学生长模式的作用

组织病理学生长模式(histopathological growth pattern, HGP)是一种基于定义转移灶与邻近非肿瘤肝脏组织交界面的组织学特征<sup>[9]</sup>。目前,CRLM中主要有两种HGP:置换型和结缔组织增生型,其他少见的有混合型 and 推挤型<sup>[10]</sup>。既往研究提示,利用基于CT的影像组学和基于MRI的影像组学可以有效区分CRLM的HGP。Cheng等人<sup>[11]</sup>纳入了126例接受部分肝切除术的CRLM患者,经术后组织病理学证实HGP分型,其中68例为结缔组织增生HGP, 58例为置换型HGP。研究发现融合影像组学特征在区分置换型HGP和结缔组织增生型HGP方面具有最佳的预测性能(训练集和验证集的AUC分别为0.926和0.939)。同时, Han等人<sup>[12]</sup>研究了182例初诊的CRLM患者的病灶MRI数据,结果提示肿瘤和瘤周影

像组学融合模型优于任何单一序列或临床模型对于HGP的预测效能。同时, CRLM的组织病理学生长方式与患者的预后相关, 不同的HGP具有不同的免疫表型<sup>[13,14]</sup>。其中, 结缔组织增生型HGP在致密层中经常被大量淋巴细胞包围, 预后较好<sup>[15]</sup>。因此, 使用基于CT的影像组学和基于MRI的影像组学区分HGP的类型有利于评估肿瘤微环境及预测患者的预后。

### 1.3 影像学在评估CRLM基因型的应用

CRLM基因突变的状态可以有效地为临床治疗和预后预测提供重要决策信息, 以指导后续的个体化的全身治疗方案和术后随访策略<sup>[16,17]</sup>。影像组学可以通过非侵入性和传统的成像方法来反映基因表达或多态性的影像组学特征, 从而进一步了解疾病的进展<sup>[18,19]</sup>。RAS/RAF/MEK/胞外信号调节激酶信号级联被称为丝裂原活化蛋白激酶通路, 控制细胞分化、增殖、血管生成、迁移和存活, 该通路的失调构成了肿瘤发生的基础<sup>[20]</sup>。据报道, KRAS突变发生在45%转移性CRC<sup>[21]</sup>, NRAS突变发生在2%-7%的转移性CRC患者<sup>[22]</sup>, BRAF突变发生在8%-12%的转移性CRC患者<sup>[23]</sup>。Yang等对117例CRC原发灶的门静脉期CT影像中提取的346个放射学特征和KRAS/NRAS/BRAF基因突变进行了研究, 结果发现, 影像组学特征与KRAS/NRAS/BRAF突变显著相关( $P<0.001$ ), 预测KRAS/NRAS/BRAF突变的AUC、敏感性和特异性在测试集分别为0.869、0.757和0.833, 验证集分别为0.829、0.686和0.857<sup>[24]</sup>。微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)可以驱动CRC发生和发展, 发生在4%的转移性CRC患者中。微卫星不稳定性预示这类患者能从免疫治疗中获益<sup>[25]</sup>。Golia Pernicka等通过结合198例患者(134例微卫星稳定肿瘤和64例MSI肿瘤)的临床特征, 从原发灶CT影像中提取254个影像组学强度特征, 建立了仅含临床特征、仅含影像组学特征和影像组学与临床特征相结合的3种预测模型。联合影像组学模型在预测MSI方面优于其他两种模型, 训练集和测试集的AUC分别为0.80和0.79(特异性分别为96.8%和92.5%)<sup>[26]</sup>。因此, 影像基因组学有望通过无创的常规影像学检查了解疾病的基因表达谱, 并为CRLM的分子分型提供快速诊断。

### 1.4 影像组学在CRLM预后预测中的应用

影像组学可以评估不同图像上细微的肝脏质地差异, 已被用于预测接受化疗或肝脏手术的CRLM患者的

生存<sup>[27-29]</sup>。据报道, CRLM影像组学的均匀性和熵与患者的预后相关, 其中CRLM的熵与总生存率呈正相关( $HR=0.16\sim0.63$ <sup>[30]</sup>, 和  $HR=0.44\sim0.95$ <sup>[31]</sup>)。Dohan等通过研究230例CRLM患者化疗前后2个月的CT门静脉期图像上的肿瘤和肝脏质地, 建立了化疗6个月后疗效的预测模型, 该模型的效能与RECIST1.1评价标准相仿<sup>[32]</sup>。同时, 结合靶肝病数量减少、基线时肝病变的密度以及2个月CT成像数据的放射学特征, 可以更有效地预测总生存期, 并能筛选出FOLFIRI联合贝伐单抗作为一线治疗敏感的CRLM患者。除了上述影像组学特征外, CT图像上的CRLM密度、ShapeSI4(影像组学特征)、标准偏差、熵以及PET-CT体积等作为单一线性预测因子也被报道与总生存率相关<sup>[27,28,33]</sup>。

深度学习的模型在包括影像组学在内的多种组学中的应用已经取得了显著的进展。这些模型能够通过学习大量的医学数据, 自动提取复杂的特征, 并用于分类、分割和预测等任务。然而, 深度学习模型的可解释性一直是一个挑战。由于其复杂的结构和参数数量, 很难理解模型对于特定预测的依据。因此, 研究人员正在积极探索各种方法来提高模型的可解释性, 例如使用注意力机制、解释性的神经网络结构等。这些方法可以帮助医生和研究人员更好地理解模型的预测结果, 并提高其在临床实践中的可信度和可接受性。另外, 深度学习模型的泛用性也是一个重要的考虑因素。尽管这些模型在特定数据集上表现出色, 但它们在数据集或不同临床场景中的性能可能会有所下降。因此, 为了提高模型的泛化能力, 研究人员需要不断优化模型的结构和训练方法, 并进行跨数据集的验证和测试。但值得肯定的是, 深度学习模型在临床应用中具有巨大的潜力。通过结合不同组学和深度学习技术, 可以实现对疾病的早期诊断、预后评估和治疗方案个性化等方面的支持。例如, 可以利用深度学习模型自动识别医学影像中的异常结构, 并辅助医生进行诊断和治疗决策。因此, 深度学习模型在未来的临床实践中将发挥越来越重要的作用, 是实现精准医学和疾病管理的关键技术。

## 2 CRLM的组织病理学评估

组织病理学评估仍是CRC的诊断和分期的金标准, 组织学亚型是治疗选择的重要参考依据。组织病理学评估有着准确和易及性的优势。利用数字病理技术及人工智能方法评估组织病理切片, 结合其他临床因素,

有望为CRLM患者个性化治疗方案的选择及预后评估提供重要信息。

## 2.1 病理组学预测CRLM的关键分子分型

确定CRLM分子通路和关键突变的状态对于最佳治疗决策至关重要。Rajpoot团队<sup>[34]</sup>使用癌症基因组图谱结肠和直肠癌(TCGA-CRC-DX)队列中499例患者的502张原发性CRC诊断切片开发了一种新的深度学习模型,从HE染色的CRC切片图像中预测关键分子途径和突变的状态。超突变、微卫星不稳定性、染色体不稳定性、BRAF突变状态和TP53突变状态可以从常规HE染色载玻片的数字化图像中预测,此算法比以前发表的计算算法具有更高的准确性,且此研究表明高比例的肿瘤浸润淋巴细胞和坏死肿瘤细胞与微卫星不稳定性相关,高比例的肿瘤浸润淋巴细胞和低比例的坏死肿瘤细胞与高突变相关。此回顾性研究提出的用于预测CRC中临床重要突变和分子途径(如MSI)的算法可用于对患者进行分层,与基于测序或基于免疫组织化学的方法相比,成本可能更低,周转时间更快。

## 2.2 组织病理评分系统在CRLM预后和疗效预测的应用

对于CRLM病灶,一些重要的临床病理因素已被整合到CRLM接受根治性肝切除术患者的预后评分系统中,如Nordlinger评分<sup>[35]</sup>和临床风险评分<sup>[36]</sup>。近年来,越来越多的研究报道,基于肿瘤大小和肝转移数量制定的“肿瘤负担评分”(tumor burden score, TBS)对CRLM患者的预后判别能力优于传统的临床风险评分<sup>[37,38]</sup>。然而,这些评分系统只是基于肿瘤的大体水平,并没有具体考虑肿瘤细胞的结构。结合肿瘤生长特征和细胞结构特征,有望更准确地评估CRLM复发风险。

在组织学形态上,CRLM可以通过HGP来区分不同亚型<sup>[10,39]</sup>。在一项HGP研究中,术前6个月内未接受化疗的纤维增生型患者,在肝转移灶切除术后5年存活率达78%,而其他类型转移灶患者的这一比例仅为37%。而在接受化疗的患者中,纤维增生型患者在转移灶切除后5年存活率达53%,而其他类型转移灶的存活率为40%。在一项780例患者的多中心队列研究中证实,纤维增生型的患者与非纤维增生型的患者相比,具有更好的生存结果<sup>[40]</sup>。此外,联合HGP和适应性免疫特征评估可以帮助识别早期复发风险的CRLM患者<sup>[41]</sup>。肿瘤间质比定义为在苏木精和伊红(HE)染色的组织切片中,

癌细胞占据的面积与基质细胞和癌细胞占据的总面积之比。既往研究报道,高肿瘤间质比与CRC患者预后不良相关<sup>[42,43]</sup>。

在亚细胞结构方面,肿瘤细胞结构的几个病理参数已被证明在CRC中具有预后价值。染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)是基因组不稳定的主要类型之一,被认为是CRC的另一种潜在机制,存在于大约65%~70%的患者当中,通常可从DNA倍体推断<sup>[44,45]</sup>。非二倍体DNA倍性也被认为促进CRC的发展,甚至可能与CRC患者预后不良有关<sup>[46-49]</sup>。染色质组织,包括染色体的结构、位置和数量,可能影响核苷酸多态性和基因组排列,调节细胞分化过程中基因的表达和变化<sup>[50]</sup>。核分型是将机器学习图像分析方法应用于描绘细胞核染色质组织的图像,已被证明是一种泛癌症预后因素<sup>[51]</sup>。我们团队曾回顾2006年4月至2018年10月我中心139例初始可切除的CRLM患者的临床数据,分析肝转移灶中肿瘤组织DNA倍性、肿瘤间质比和核分型<sup>[52]</sup>。研究表明,肝转移灶中DNA倍性是CRLM患者肝切除术后的独立预后因素,且与TBS联合能够更好地帮助临床进行预后分层;肝转移瘤DNA倍性联合TBS分层后的高风险患者能够从辅助化疗中获益,而低、中风险不能从传统辅助化疗中获益;根据不同复发风险,对于可切除CRLM患者进行个体化的术后辅助治疗:高复发风险的患者应更加积极接受辅助治疗,以最大限度地降低复发风险;而对于低中复发风险患者,辅助化疗的疗程或可缩减或避免过度治疗,以提高患者的生活质量。然而,尽管病理组学在CRLM研究中取得了一定的进展,仍面临一些困境与挑战。首先是样本获取和处理的挑战。获取足够数量和质量的肿瘤样本是病理组学的研究基础,样本缺乏时便难以进行深入分析。其次是技术平台的限制。病理组学研究依赖于高通量测序、质谱分析等技术平台,虽然这些技术在不断进步,但在灵敏度、特异性和成本效益等方面仍有限制。此外,数据分析和解释的复杂性也病理组学应用到临床面临的问题。病理组学产生的数据量巨大,需要复杂的生物信息学和统计学方法进行分析,且数据的解读需要跨学科的知识 and 技能,这对于研究团队提出了较高的要求。

## 3 ctDNA检测在CRLM的应用

随着液体活检技术的快速发展,循环肿瘤DNA(ctDNA)检测也逐步体现其临床价值,比如在肿瘤的

筛查、监测复发、治疗耐药、预后等多个方面<sup>[53~55]</sup>。作为非侵入性检测, ctDNA可以结合肿瘤患者的遗传信息, 持续监测患者的肿瘤负荷情况, 具有一定的优越性<sup>[56]</sup>。对于CRLM, 最新指南<sup>[57]</sup>提出考虑将ctDNA用作评估患者接受治疗后的治愈情况, 有助于判断预后及制定下一步治疗策略。

### 3.1 ctDNA在可切除CRLM的应用

ctDNA检测在可切除性CRLM中的运用与非转移性CRC较为一致, 最主要是微小残留病灶(minimal residual disease, MRD) 的检测并以此指导术后辅助治疗。多项研究已在CRLM多个治疗阶段(包括新辅助治疗、辅助治疗、潜在可切除CRLM的全身治疗等)针对ctDNA检测的潜在应用价值进行了探索。

国内学者探索了术前ctDNA状态与CRLM术后生存关系<sup>[58]</sup>。研究发现, 术前ctDNA水平与肿瘤负荷显著正相关, 对复发有预测作用。日本学者研究纳入212例于该中心接受手术的单发肝转移患者, 其中40人术前接受血浆ctDNA检测, 在血浆中检测出任何突变均认为术前ctDNA阳性<sup>[59]</sup>。其中有80%(32例)检测结果为阳性。57.5%(20/32)ctDNA阳性患者出现术后复发, 而阴性组仅1例(12.5%)出现复发。ctDNA阳性患者中位RFS明显短于阴性患者。值得注意的是, ctDNA阳性组患者中有两名患者临床风险评分(clinical risk score, CRS)评分为0分, 但这两名患者均在术后出现转移。

此外, 来自MD Anderson的一项研究<sup>[60]</sup>将对ctDNA检测的扩展到了整个围术期, 旨在评估围手术期ctDNA的动态变化与体细胞突变和CRLM术后生存之间的关系。在肝切除术前可检测ctDNA的34例患者中, 19例(56%)术后ctDNA转阴(ctDNA+/-), 另外15例(44%)仍然为阳性(ctDNA+/+), 术后ctDNA阴性患者的中位无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)是ctDNA阳性患者的3倍以上, 且复发大都发生在术后1年内。这一研究也表明根治性手术可以清除患者的血浆ctDNA从而改善长期生存, 因而不能仅单纯检测评估术前的ctDNA来对患者进行预后分层, 而应充分考虑术后ctDNA的状态。Tie等人<sup>[61]</sup>的研究发现治疗前85%的CRLM患者可以检测到ctDNA, 而手术后仍有24%可以检测到。术后可检测到ctDNA的患者与未检测到ctDNA的患者相比, 具有更短的无复发生存率和总生存率。Loupakis等人<sup>[62]</sup>分析了112名接受根治性手术的CRLM患者, 在61名患者中检测ctDNA阳性, 其中59名

(97%)最终出现进展。显然, 术后是否仍有ctDNA残余才是影响预后的关键。我们中心对于围术期ctDNA监测的研究<sup>[63]</sup>发现基线ctDNA变异等位基因频率水平较高的患者有更高的肿瘤负荷, 术前化疗期间ctDNA降低能够预测更好的肿瘤治疗反应。术后或者辅助治疗后仍能检测到ctDNA的患者与显著较短的无复发生存期相关。动态的ctDNA分析不仅可以用来反映MRD, 还可以用来辅助制定CRLM切除术后合理的个性化辅助治疗方案。

### 3.2 ctDNA在不可切除CRLM的应用

晚期CRC的全身治疗策略根据患者的分子分层精准制定, 而肿瘤内分子异质性可能是治疗失败的原因之一<sup>[64,65]</sup>。随着分子特征检测技术的发展, 通过ctDNA监测体细胞基因突变状态指导治疗决策的制定发挥了越来越显著的作用。例如, 通过检测体细胞的RAS基因突变状态可作为实时的EGFR单抗治疗的原发性耐药指标<sup>[66]</sup>; 体细胞的BRAF<sup>V600E</sup>突变状态也是三联治疗(Encorafenib, Binimetinib, Cetuximab)的适应证指标及不良预后指标<sup>[67]</sup>。显然, 反复的组织活检并不符合临床应用的需要, 而液体活检的可操作性和实用性更加适用于临床。此外, 液体活检可反应肿瘤基因的时空异质性。

例如, Manca等人<sup>[68]</sup>基于Valentino研究数据, 探索了通过ctDNA检测反应肿瘤组织遗传信息的准确性以及在前线使用抗EGFR疗法中的获益情况。对纳入的患者基线血浆样本中的14个基因进行测序, 结果与超深度的组织样本测序结果进行对比。发现在经抗EGFR治疗过程中的转移性CRC患者中, 检测到RAS和PIK3CA继发性突变。并且证实采用FOLFOX及帕尼单抗治疗的转移性左半结肠癌患者, ctDNA检测如发现RAS/PIK3CA突变的患者预后较差, VAF $\geq$ 5%预后更差。这表明ctDNA基因图谱在补充组织样本的时空限制上的临床应用价值, 可以更为精准地筛选靶向治疗获益人群。我们中心于同年也发表相关研究<sup>[69]</sup>, 发现转移性CRC患者血浆ctDNA中的RAS和BRAF清除率分别为42.6%和50.0%, 获得率分别为3.6%和0.7%。研究证实了肿瘤的基因突变状态会因为全身治疗用药而发生突变状态的转换, 即基因组的时间动态性和异质性, 这种变化将引起临床预后的急剧改变, 从RAS/BRAF突变型转变为野生型的患者的疗效和生存得到显著提高。

众所周知, 右半结肠及RAS/BRAF突变的转移性

CRC患者对于抗EGFR治疗的获益有限. 多数患者产生耐药性的原因仍然不明, 对获得性耐药机制的探索有助于提高mCRC患者预后. Topham团队<sup>[70]</sup>通过动态ctDNA分析详细绘制了多个时间点暴露于抗EGFR治疗的mCRC体细胞突变图谱. 鉴定出与抗EGFR治疗相关的多个新突变(12个基因)、拷贝增益(29个基因)与基因融合(13个基因), 并最终证实抗EGFR抗体的获得性耐药是通过多重并发的亚克隆改变发生. 因此, 根据动态ctDNA分析结果, 也有助于延缓或克服治疗耐药性提出更加精准的治疗策略.

综上, ctDNA在CRLM研究中具有巨大潜力. 但仍需克服一些技术和实践上的问题. 例如, 目前市面上存在多种ctDNA检测技术, 包括二代测序, 数字聚合酶链反应和质谱技术等, 不同技术的敏感性、特异性和检测范围存在差异, 导致结果的一致性和可比性受到影响. 再者, ctDNA在不同患者之间存在显著差异, 且受多种因素影响, 如肿瘤的生物学特性、治疗方式、患者基因背景等, 这些因素可能影响ctDNA检测的准确性和可靠性. 因此, 实现ctDNA在CRLM中的全面应用, 仍需研究者们进一步探究和努力.

## 4 单细胞测序和类器官检测在CRLM的应用

### 4.1 单细胞测序在CRLM的应用

单细胞测序技术作为一种新型测序技术, 可以实现单细胞分辨率的测序和分析, 揭示细胞群体的异质性, 获得单细胞水平的基因组、转录组和蛋白质组等多种信息, 在评估CRLM疗效预后尤其是免疫治疗疗效方面有着显著优势.

目前单细胞测序技术在CRC研究领域的应用主要在于解析肿瘤微环境的细胞类群图景, 多集中于微环境免疫细胞, 对比肿瘤与正常组织、肿瘤治疗前后或疗效高低组织各细胞亚群比例, 转录组变化等, 从而研究肿瘤进展机制、评估肿瘤治疗疗效<sup>[71]</sup>. 清华生命科学中心沈晓骅教授团队在单细胞水平对结肠癌浸润髓系细胞类群首次进行了系统性的刻画, 建立了结合肿瘤患者及小鼠模型的单细胞转录组来研究肿瘤免疫治疗的范例, 揭示了Anti-CSF1R免疫治疗耐受的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)细胞亚群与CRC患者中的SPP1+ TAM的相似性, 可作为Anti-CSF1R疗效的提示指标<sup>[72]</sup>. 另一项来自复旦大学的研究使用了高通量单细胞RNA测序和空间转录组

学分析了CRLM的免疫景观, 发现肝转移的免疫微环境经历了广泛的重塑, 免疫抑制性细胞得到了富集. MRC1+ CCL18+表型的巨噬细胞处于终末分化和代谢活跃状态, 但其代谢在化疗后减慢. 研究还观察到新辅助化疗重新编程了巨噬细胞的细胞状态, 并在对化疗敏感的患者中恢复了肿瘤内免疫平衡. 研究结果表明, 靶向治疗肿瘤的代谢途径可能是抑制转移的潜在策略<sup>[73]</sup>. 由于目前PD-1检查点抑制和过继细胞治疗在微卫星稳定型(MSS)CRLM患者中的疗效有限, 一项来自美国的研究利用单细胞测序评估了IL-10阻断对内源性T细胞和CAR-T细胞治疗MSS型CRLM疗效的影响. 研究分析了CRLM中产生和响应IL-10的细胞类群, 比较了IL-10治疗与否CRLM微环境免疫细胞类群的时间依赖性变化. 结果显示IL-10治疗后显著提高CD8+ T细胞比例, 增加巨噬细胞HLA-DR的表达, 并增强了过继性CAR-T细胞的功能, 有望增强MSS型CRLM疗效<sup>[74]</sup>. 中山大学附属第一医院团队则聚焦于CRLM微环境B细胞谱, 比较了原发性肝癌和CRLM微环境浆细胞谱系的差异, 为CRLM疗效评估提供了浆细胞层面标志物<sup>[75]</sup>. 此外, 既往研究表明肿瘤相关成纤维细胞(CAF)与肿瘤免疫抑制微环境高度相关, 为更好地理解CRLM微环境成纤维细胞与所浸润的免疫细胞亚群的联系. 一项新近的研究全面检测了CRC原发灶和匹配良好的CRLM的单细胞数据, 结果显示在肝转移肿瘤中富集的MCAM+ CAF可能通过Notch信号通路促进了CD8<sup>+</sup>CXCL13细胞的生成<sup>[76]</sup>.

近年来, 越来越多的研究应用单细胞测序技术识别CRC细胞内部的异质性, 试图更进一步理解肿瘤的转移行为, 识别高转移倾向的肿瘤干细胞和治疗后介导复发转移的肿瘤细胞亚群, 为包括CRLM在内的CRC转移模式的治疗疗效评估提供单细胞层面的分子标志物. 一项最新发表在*Nature*的研究利用单细胞测序技术定义了CRC患者接受原发肿瘤根治性切除术后复发情境中导致CRC复发转移的残留肿瘤细胞的身份和特征, 称“高复发细胞(high-relapse cells, HRCs)”. 研究构建了原发肿瘤术后发生转移性复发的MSS型CRC的类人小鼠模型, 发现复发时小鼠肝脏中残留的HRCs随着时间的推移产生多种细胞类型, 其中Emp1+细胞是介导复发转移的罪魁祸首, 基因消融Emp1高表达细胞可预防疾病复发<sup>[77]</sup>. 本中心研究团队则聚焦于CRC器官特异性转移中的异质癌干细胞样细胞, 发现高表达PTPRO和ASCL2的干细胞簇是转移的罪魁祸首, 其中

高表达TOMM6、CXCL14、ATP6V0C、PSMA6、CALML4等的P3细胞与胆管细胞具有相同的表达模式,被鉴定为可能是发生CRC肝脏特异性转移的细胞亚群<sup>[78]</sup>。

目前单细胞测序技术手段已经较为成熟,广泛应用于肿瘤的基础研究,产生了庞大的单细胞层面的测序数据。目前单细胞测序在CRLM等肿瘤研究中面临的主要困境在于数据分析和解释的复杂性和多组学整合的挑战。同时由于成本昂贵,限制了其在临床情境中的使用。

## 4.2 类器官培养技术在CRLM的应用

近年来,越来越多文章报道利用患者源性类器官(patient-derived organoid, PDO)培养作为临床前模型预测患者对治疗的反应。作为一种新型技术,类器官培养可从患者个体获得,培养周期短,扩增无限制,可高度再现原发肿瘤的生理特征,适用于CRLM药物治疗的疗效评估<sup>[79,80]</sup>。

英国剑桥大学研究首次探索了CRLM肝转移灶类器官培养的可行性。研究人员通过人类CRLM标本成功培养了类器官。这些类器官表现出与原始肿瘤类似的特征,包括CRC具有的干细胞表面标记物。同时,这些类器官对药物干预表现出不同敏感性,使它们成为药物测试的模型<sup>[81]</sup>。挪威奥斯陆大学研究首次探索了CRLM肝转移灶类器官培养对多种抗癌药物药敏预测的可行性。他们根据类器官对EGFR和MDM2抑制剂的敏感性或耐药性确定了三个主要的反应组。研究人员根据患者的药物敏感性谱提出可能有效的治疗方案<sup>[82]</sup>。复旦大学蔡国响教授团队<sup>[83]</sup>在国内首次探索了肠癌原发灶和肝转移灶类器官培养的可行性。研究利

用源自患者的配对原发灶和肝转移灶类器官组织来模拟CRC转移,进一步证明SOX2与CRC进展相关,可作为CRC的潜在预后生物标志物和治疗靶点<sup>[83]</sup>。其团队进一步构建50个CRC原发灶和肝转移灶CRLM类器官库,从组织病理、基因组、转录组和单细胞测序等多水平分析了类器官库的多组学特征,并联合类器官的药敏测试,成功预测了FOLFOX/FOLFIRI联合化疗方案的敏感性。研究表明体外构建肿瘤类器官的成功率高于建立稳定的癌细胞系。构建的CRLM类器官生物库显示了与相应肿瘤一致的组织病理学和分子特征,并成功捕捉到了患者内部和患者间的异质性。研究表明肿瘤类器官可有效应用于预测CRLM患者对全身治疗的疗效反应<sup>[84]</sup>。

## 5 总结

肝转移作为CRC远处转移的主要模式,虽然近年来在新型靶向药以及强烈的转化治疗使用下其短期疗效有进一步的提高,但长期预后结局不容乐观。主要原因之一在于CRLM患者的异质性以及全身治疗的反应性差异和伴随其后的获得性耐药。通过包括放射组学,病理组学,ctDNA检测,类器官培养,单细胞测序在内的精准医学检测在系统治疗初始阶段可精准预测肿瘤的分子分型,特定治疗的反应性,预后结局,从而精准化制定和调整患者治疗方案,合理推进手术、放化疗、靶向治疗和免疫治疗等多种治疗方式的综合应用,实现最大化的治疗获益<sup>[85]</sup>。精准医学检测从放射组学到单细胞测序的由表及里,由浅入深地让我们更深入了解肿瘤发生发展的本质及生物学行为,为推进肿瘤医学研究发展提供强大的前进动力。

## 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394–424
- 2 O'Reilly D A, Poston G J. Colorectal liver metastases: Current and future perspectives. *Future Oncol*, 2006, 2: 525–531
- 3 Adam R, Wicherts D A, de Haas R J, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1829–1835
- 4 Lam V W T, Spiro C, Laurence J M, et al. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 1292–1301
- 5 Imai K, Allard M A, Benitez C C, et al. Early recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases: What optimal definition and what predictive factors? *Oncologist*, 2016, 21: 887–894
- 6 Van Cutsem E, Köhne C H, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2011–2019
- 7 Rao S X, Lambregts D M, Schnerr R S, et al. Whole-liver CT texture analysis in colorectal cancer: Does the presence of liver metastases affect the

- texture of the remaining liver? *UEG J*, 2014, 2: 530–538
- 8 Lee S, Choe E K, Kim S Y, et al. Liver imaging features by convolutional neural network to predict the metachronous liver metastasis in stage I-III colorectal cancer patients based on preoperative abdominal CT scan. *BMC BioInf*, 2020, 21: 382
  - 9 Latacz E, van Dam P J, Vanhove C, et al. Can medical imaging identify the histopathological growth patterns of liver metastases? *Semin Cancer Biol*, 2021, 71: 33–41
  - 10 Vermeulen P B, Colpaert C, Salgado R, et al. Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia. *J Pathol*, 2001, 195: 336–342
  - 11 Cheng J, Wei J, Tong T, et al. Prediction of histopathologic growth patterns of colorectal liver metastases with a noninvasive imaging method. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26: 4587–4598
  - 12 Han Y, Chai F, Wei J, et al. Identification of Predominant Histopathological Growth Patterns of Colorectal Liver Metastasis by Multi-Habitat and Multi-Sequence Based Radiomics Analysis. *Front Oncol*, 2020, 10: 1363
  - 13 Höppener D J, Nierop P M H, Hof J, et al. Enrichment of the tumour immune microenvironment in patients with desmoplastic colorectal liver metastasis. *Br J Cancer*, 2020, 123: 196–206
  - 14 van Dam P J, Daelemans S, Ross E, et al. Histopathological growth patterns as a candidate biomarker for immunomodulatory therapy. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52: 86–93
  - 15 Kanno H, Hisaka T, Fujiyoshi K, et al. Prognostic significance of the histopathological growth pattern and tumor-infiltrating lymphocytes in stratifying survival after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30: 3139–3147
  - 16 Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 2011, 117: 4623–4632
  - 17 Wang W, Xie G, Ren Z, et al. Gene selection for the discrimination of colorectal cancer. *Curr Med Med*, 2020, 20: 415–428
  - 18 Bodalal Z, Trebeschi S, Nguyen-Kim T D L, et al. Radiogenomics: Bridging imaging and genomics. *Abdom Radiol*, 2019, 44: 1960–1984
  - 19 Segal E, Sirlin C B, Ooi C, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 675–680
  - 20 Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, et al. BRAF mutant colorectal cancer: Prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*, 2017, 28: 2648–2657
  - 21 Janakiraman M, Vakiani E, Zeng Z, et al. Genomic and biological characterization of Exon 4 KRAS mutations in human cancer. *Cancer Res*, 2010, 70: 5901–5911
  - 22 Cercek A, Braghiroli M I, Chou J F, et al. Clinical features and outcomes of patients with colorectal cancers harboring NRAS mutations. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 4753–4760
  - 23 Lea I A, Jackson M A, Li X, et al. Genetic pathways and mutation profiles of human cancers: Site- and exposure-specific patterns. *Carcinogenesis*, 2007, 28: 1851–1858
  - 24 Yang L, Dong D, Fang M, et al. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer? *Eur Radiol*, 2018, 28: 2058–2067
  - 25 Le D T, Uram J N, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2509–2520
  - 26 Golia Pernicka J S, Gagniere J, Chakraborty J, et al. Radiomics-based prediction of microsatellite instability in colorectal cancer at initial computed tomography evaluation. *Abdom Radiol*, 2019, 44: 3755–3763
  - 27 van Helden E J, Vacher Y J L, van Wieringen W N, et al. Radiomics analysis of pre-treatment [18F]FDG PET/CT for patients with metastatic colorectal cancer undergoing palliative systemic treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2018, 45: 2307–2317
  - 28 Dercle L, Lu L, Schwartz L H, et al. Radiomics response signature for identification of metastatic colorectal cancer sensitive to therapies targeting EGFR pathway. *JNCI-J Natl Cancer Institute*, 2020, 112: 902–912
  - 29 Ahn S J, Kim J H, Park S J, et al. Prediction of the therapeutic response after FOLFOX and FOLFIRI treatment for patients with liver metastasis from colorectal cancer using computerized CT texture analysis. *Eur J Radiol*, 2016, 85: 1867–1874
  - 30 Andersen I R, Thorup K, Andersen M B, et al. Texture in the monitoring of regorafenib therapy in patients with colorectal liver metastases. *Acta Radiol*, 2019, 60: 1084–1093
  - 31 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. *Radiol med*, 2019, 124: 877–886
  - 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. *Gut*, 2020, 69: 531–539
  - 33 Simpson A L, Doussot A, Creasy J M, et al. Computed tomography image texture: A noninvasive prognostic marker of hepatic recurrence after hepatectomy for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24: 2482–2490

- 34 Bilal M, Raza S E A, Azam A, et al. Development and validation of a weakly supervised deep learning framework to predict the status of molecular pathways and key mutations in colorectal cancer from routine histology images: A retrospective study. *Lancet Digital Health*, 2021, 3: e763–e772
- 35 Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J C, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer*, 1996, 77: 1254–1262
- 36 Fong Y, Fortner J, Sun R L, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*, 1999, 230: 309–318. discussion 318–321
- 37 Sasaki K, Morioka D, Conci S, et al. The tumor burden score. *Ann Surg*, 2018, 267: 132–141
- 38 Oshi M, Margonis G A, Sawada Y, et al. Higher tumor burden neutralizes negative margin status in hepatectomy for colorectal cancer liver metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26: 593–603
- 39 Van den Eynden G G, Majeed A W, Illemann M, et al. The multifaceted role of the microenvironment in liver metastasis: biology and clinical implications. *Cancer Res*, 2013, 73: 2031–2043
- 40 Höppener D J, Galjart B, Nierop P M H, et al. Histopathological growth patterns and survival after resection of colorectal liver metastasis: An external validation study. *JNCI Cancer Spectrum*, 2021, 5: pkab026
- 41 Messaoudi N, Henault D, Stephen D, et al. Prognostic implications of adaptive immune features in MMR-proficient colorectal liver metastases classified by histopathological growth patterns. *Br J Cancer*, 2022, 126: 1329–1338
- 42 Mesker W E, Junggeburt J M C, Szuhai K, et al. The carcinoma–stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage. *Anal Cell Pathol*, 2007, 29: 387–398
- 43 Huijbers A, Tollenaar R A E M, v Pelt G W, et al. The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: Validation in the VICTOR trial. *Ann Oncol*, 2013, 24: 179–185
- 44 Miyazaki M, Furuya T, Shiraki A, et al. The relationship of DNA ploidy to chromosomal instability in primary human colorectal cancers. *Cancer Res*, 1999, 59: 5283–5285
- 45 Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: A meta-analysis. *Gut*, 2008, 57: 941–950
- 46 Ben-David U, Amon A. Context is everything: Aneuploidy in cancer. *Nat Rev Genet*, 2020, 21: 44–62
- 47 Mouradov D, Domingo E, Gibbs P, et al. Survival in stage II/III colorectal cancer is independently predicted by chromosomal and microsatellite instability, but not by specific driver mutations. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 1785–1793
- 48 Bielski C M, Zehir A, Penson A V, et al. Genome doubling shapes the evolution and prognosis of advanced cancers. *Nat Genet*, 2018, 50: 1189–1195
- 49 Wangsa D, Quintanilla I, Torabi K, et al. Near-tetraploid cancer cells show chromosome instability triggered by replication stress and exhibit enhanced invasiveness. *FASEB J*, 2018, 32: 3502–3517
- 50 Schuster-Böckler B, Lehner B. Chromatin organization is a major influence on regional mutation rates in human cancer cells. *Nature*, 2012, 488: 504–507
- 51 Kleppe A, Albrechtsen F, Vlatkovic L, et al. Chromatin organisation and cancer prognosis: A pan-cancer study. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 356–369
- 52 Peng J, Li W, Fan W, et al. Prognostic value of a novel biomarker combining DNA ploidy and tumor burden score for initially resectable liver metastases from patients with colorectal cancer. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 554
- 53 Wan J C M, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 223–238
- 54 Dasari A, Morris V K, Allegra C J, et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal–Anal Task Forces whitepaper. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17: 757–770
- 55 Li J, Chen J, Sun X, et al. Uncovering chromatin accessibility and cancer diagnostic potential via cell-free DNA utilization. *Sci Bull*, 2024, ,
- 56 Loft M, To Y H, Gibbs P, et al. Clinical application of circulating tumour DNA in colorectal cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8: 837–852
- 57 Anti-Cancer Association;Colorectal Cancer Expert Committee;Chinese Society of Clinical Oncology;Chinese Society of Colon and Rectal Surgeons;Metastasis Research Committee;Anorectal Branch of Chinese Medical Doctor Association;Section of Colorectal Oncology;Chinese Society of Oncology;Metastatic Tumor Therapeutics Branch;China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care;Colorectal Disease Branch CCoSCMDACSoGSCSoSCMACSoCSCCPC. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases(2023 edition). *China J Gener Surgery*, 2023, 26: 1005–6947
- 58 He Y, Ma X, Chen K, et al. Perioperative circulating tumor DNA in colorectal liver metastases: Concordance with metastatic tissue and predictive value for tumor burden and prognosis. *Cancer Manag Res*, 2020, Volume 12: 1621–1630
- 59 Kobayashi S, Nakamura Y, Taniguchi H, et al. Impact of preoperative circulating tumor DNA status on survival outcomes after hepatectomy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28: 4744–4755
- 60 Newhook T E, Overman M J, Chun Y S, et al. Prospective study of perioperative circulating tumor DNA dynamics in patients undergoing

- hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2023, 277: 813–820
- 61 Tie J, Wang Y, Cohen J, et al. Circulating tumor DNA dynamics and recurrence risk in patients undergoing curative intent resection of colorectal cancer liver metastases: A prospective cohort study. *PLoS Med*, 2021, 18: e1003620
- 62 Loupakis F, Sharma S, Derouazi M, et al. Detection of molecular residual disease using personalized circulating tumor DNA assay in patients with colorectal cancer undergoing resection of metastases. *JCO Precision Oncol*, 2021, 9: 1166–1177
- 63 Wang D S, Yang H, Liu X Y, et al. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA to predict prognosis and efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases. *Theranostics*, 2021, 11: 7018–7028
- 64 Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 79–92
- 65 Misale S, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, et al. Resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: From heterogeneity to convergent evolution. *Cancer Discov*, 2014, 4: 1269–1280
- 66 Innocenti F, Ou F S, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 1217–1227
- 67 Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2019, 381: 1632–1643
- 68 Manca P, Corallo S, Busico A, et al. The added value of baseline circulating tumor DNA profiling in patients with molecularly hyperselected, left-sided metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 2505–2514
- 69 Wang F, Huang Y S, Wu H X, et al. Genomic temporal heterogeneity of circulating tumour DNA in unresectable metastatic colorectal cancer under first-line treatment. *Gut*, 2022, 71: 1340–1349
- 70 Topham J T, O'Callaghan C J, Feilotter H, et al. Circulating tumor DNA identifies diverse landscape of acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 485–496
- 71 Papalexli E, Satija R. Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 35–45
- 72 Zhang L, Li Z, Skrzypczynska K M, et al. Single-cell analyses inform mechanisms of myeloid-targeted therapies in colon cancer. *Cell*, 2020, 181: 442–459.e29
- 73 Wu Y, Yang S, Ma J, et al. Spatiotemporal immune landscape of colorectal cancer liver metastasis at single-cell level. *Cancer Discov*, 2022, 12: 134–153
- 74 Sullivan K M, Jiang X, Guha P, et al. Blockade of interleukin 10 potentiates antitumour immune function in human colorectal cancer liver metastases. *Gut*, 2023, 72: 325–337
- 75 Chen Z, Zhang G, Ren X, et al. Cross-talk between myeloid and B cells shapes the distinct microenvironments of primary and secondary liver cancer. *Cancer Res*, 2023, 83: 3544–3561
- 76 Wang F, Long J, Li L, et al. Single-cell and spatial transcriptome analysis reveals the cellular heterogeneity of liver metastatic colorectal cancer. *Sci Adv*, 2023, 9: eadf5464
- 77 Cañellas-Socias A, Cortina C, Hernando-Momblona X, et al. Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1+ cells. *Nature*, 2022, 611: 603–613
- 78 Li R, Liu X, Huang X, et al. Single-cell transcriptomic analysis deciphers heterogenous cancer stem-like cells in colorectal cancer and their organ-specific metastasis. *Gut*, 2023, 73: 470–484
- 79 Lau H C H, Kranenburg O, Xiao H, et al. Organoid models of gastrointestinal cancers in basic and translational research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17: 203–222
- 80 Ganesh K, Wu C, O'Rourke K P, et al. A rectal cancer organoid platform to study individual responses to chemoradiation. *Nat Med*, 2019, 25: 1607–1614
- 81 Buzzelli J N, Ouaret D, Brown G, et al. Colorectal cancer liver metastases organoids retain characteristics of original tumor and acquire chemotherapy resistance. *Stem Cell Res*, 2018, 27: 109–120
- 82 Bruun J, Kryeziu K, Eide P W, et al. Patient-derived organoids from multiple colorectal cancer liver metastases reveal moderate intra-patient pharmacotranscriptomic heterogeneity. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 4107–4119
- 83 Li H, Dai W, Xia X, et al. Modeling tumor development and metastasis using paired organoids derived from patients with colorectal cancer liver metastases. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 119
- 84 Mo S, Tang P, Luo W, et al. Patient-derived organoids from colorectal cancer with paired liver metastasis reveal tumor heterogeneity and predict response to chemotherapy. *Adv Sci*, 2022, 9: e2204097
- 85 Yuan M, Bao P, Yuan J, et al. Large language models illuminate a progressive pathway to artificial intelligent healthcare assistant. *Med Plus*, 2024, 1: 100030

Summary for “精准医学检测在结直肠癌肝转移临床应用的研究进展”

## Research advances on precision medicine testing in clinical application in colorectal liver metastasis

Jianhong Peng, Jiahua He, Leen Liao, Weihao Li, Weifeng Wang & Zhizhong Pan\*

State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

\* Corresponding author, E-mail: [panzhzh@sysucc.org.cn](mailto:panzhzh@sysucc.org.cn)

Heterogeneity of Colorectal Liver Metastasis (CRLM) is a key determinant of variable responses to systemic therapies, and precision medicine diagnostics have shown great potential in assessing this heterogeneity, offering the possibility to overcome current therapeutic limitations for CRLM.

The integration of radiomics with artificial intelligence (AI) allows for an in-depth analysis of imaging texture features to evaluate tumor biological characteristics, and predict molecular typing, drug responses, and prognosis. Particularly in the early diagnosis of CRLM, radiomic features such as entropy and uniformity are essential for identifying minute lesions. Deep learning models, including Convolutional Neural Networks (CNNs), have significantly enhanced diagnostic capabilities and demonstrated substantial value in distinguishing histopathological growth patterns of CRLM, predicting genotypes, and assessing prognosis. The ongoing optimization of model interpretability and generalizability continues to drive the advancement of precision medicine.

Histopathology, the gold standard for the diagnosis and staging of Colorectal Cancer (CRC), has been enriched by the combination of digital pathology and AI technologies, offering new perspectives for personalized treatment and prognostic assessment. Pathomics, which predicts the molecular typing of CRLM, and histopathological scoring systems such as Tumor Burden Score (TBS), play a crucial role in prognosis assessment. Moreover, subcellular structural parameters like the tumor stroma ratio, DNA ploidy, and nuclear typing have been confirmed to have significant prognostic value. However, pathomics still faces challenges in sample acquisition, limitations of technical platforms, and the complexity of data analysis.

Circulating Tumor DNA (ctDNA) detection, as an emerging non-invasive diagnostic approach, has demonstrated its clinical value in screening for CRLM, monitoring recurrence, assessing therapeutic resistance, and prognosis. ctDNA can be utilized for the detection of minimal residual disease (MRD), guiding postoperative adjuvant therapy, reflecting tumor burden and treatment responses, and thus predicting recurrence. The dynamics of ctDNA are closely related to patient prognosis and contribute to the realization of personalized treatment. Nevertheless, due to the diversity of detection technologies and challenges in accuracy and reliability, ctDNA detection techniques require further optimization and standardization.

Single-cell sequencing technology, by thoroughly analyzing the heterogeneity of CRLM cell populations, provides a novel perspective for immunotherapy and efficacy evaluation. This technology reveals changes in the tumor microenvironment cell groups and explores immune therapy tolerance, as well as metabolic pathways, offering a scientific basis for the development of new treatment strategies. Although single-cell sequencing technology is relatively mature, it still faces challenges in the complexity of data analysis and cost issues.

Organoid culture technology, as a novel preclinical model, can predict patient responses to treatment and closely replicate the physiological characteristics of the primary tumor, which is significant for drug efficacy evaluation. However, this technology also faces certain challenges in practical application.

In summary, precision medicine diagnostics have provided a powerful impetus for scientific research and the optimization of treatment strategies for CRLM. Despite certain challenges in technological development and clinical application, they hold immeasurable potential for future oncology treatment.

**precision medicine, colorectal liver metastasis, clinical application, research advances**

doi: [10.1360/TB-2024-0018](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0018)