

多模态影像组学在预测直肠癌免疫治疗相关蛋白表达中的研究进展

翁圣涛¹, 张 颖¹, 卢增新^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院放射科(绍兴文理学院附属第一医院), 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年8月19日; 录用日期: 2025年9月13日; 发布日期: 2025年9月24日

摘 要

近年来, 多模态影像组学在直肠癌精准诊疗中展现出重要潜力, 尤其在预测免疫治疗相关蛋白(如PD-L1、KI-67等)表达方面取得了显著进展。本文综述了基于CT、MRI及PET等多模态影像的组学特征提取与分析方法, 探讨了其与免疫检查点蛋白表达的关联性。研究表明, 影像组学可通过量化肿瘤异质性、功能代谢及灌注特征, 无创预测关键生物标志物状态, 为免疫治疗患者筛选提供新思路。然而, 当前研究仍面临多中心数据标准化不足、模型泛化性有限等挑战。未来需结合深度学习与多组学数据, 以进一步优化预测效能, 推动个体化免疫治疗决策体系的建立。

关键词

多模态影像组学, 直肠癌, 免疫治疗, 蛋白

Research Progress of Multimodal Radiomics in Predicting Protein Expression Associated with Rectal Cancer Immunotherapy

Shengtao Weng¹, Ying Zhang¹, Zengxin Lu^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Radiology, Shaoxing People's Hospital (The First Affiliated Hospital, Shaoxing University), Shaoxing Zhejiang

Received: Aug. 19th, 2025; accepted: Sep. 13th, 2025; published: Sep. 24th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 翁圣涛, 张颖, 卢增新. 多模态影像组学在预测直肠癌免疫治疗相关蛋白表达中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1623-1630. DOI: 10.12677/acm.2025.1592663

Abstract

In recent years, multimodal radiomics has shown important potential in the precise diagnosis and treatment of rectal cancer, especially in predicting the expression of immunotherapy-related proteins (such as PD-L1, KI-67, etc.). In this paper, the omics feature extraction and analysis methods based on multimodal images such as CT, MRI and PET were reviewed, and their association with immune checkpoint protein expression was discussed. Studies have shown that radiomics can non-invasively predict the status of key biomarkers by quantifying tumor heterogeneity, functional metabolism and perfusion characteristics, providing new ideas for immunotherapy patient screening. However, current research still faces challenges such as insufficient standardization of multicenter data and limited generalization of models. In the future, it is necessary to combine deep learning and multi-omics data to further optimize the prediction efficiency and promote the establishment of an individualized immunotherapy decision-making system.

Keywords

Multimodal Imagemics, Rectal Cancer, Immunotherapy, Protein

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

直肠癌是常见消化道恶性肿瘤之一。据报道,2020 年全球直肠癌新发病例 193.16 万人,死亡病例 93.52 万人,在恶性肿瘤排名中分别位于第 3 和第 2 位[1]。近 10 年来,随着我国经济的发展以及国民饮食习惯的改变,肠癌发病率在中青年人群中增高更为明显[2][3]。直肠癌的治疗目前仍是值得讨论和研究的话题,直肠癌的现有疗法包括化学放射疗法(CRT),随后是手术切除。与一般的直肠癌(RC)类似,直肠内发生的肿瘤的生物学是异质的,在分子肿瘤发生、病理、治疗选择和反应方面存在明显差异[4]。目前开放手术仍然是标准的治疗,腹腔镜手术也已越来越多地成为直肠癌的首选治疗方式[5]。近年来,临床研究的重点已转向全新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT),即在术前给予全程放疗和化疗,并显示出良好的耐受性和鼓舞人心的疗效。尽管靶向治疗在新辅助治疗中没有显示出益处,但初步证据表明免疫治疗在错配修复缺陷直肠癌中具有显著疗效[6][7]。靶向治疗的根本前提是要能识别对应的靶向蛋白,因此能够早期预测相关靶向蛋白的表达是非常必要的[8]。

多模态成像技术是将两种或多种不同成像模态用于同一系统,从而获取比单一模态更为精确的临床诊断信息的方法。该技术的核心优势在于不同成像模态之间能够实现功能互补。然而任何单一成像模态都具有局限性,主要表现在检测灵敏度或空间分辨率等关键参数上的不足。这些局限性影响了临床诊断的准确性。但通过多模态融合,能够有效弥补单一成像技术的不足,显著提升对复杂病理特征的识别与表征能力。PET/CT 是第一个临床应用的多模式仪器,由 Siemens Medical 于 1998 年开发[9][10]。多模态成像通常被设计为以更好的空间分辨率融合解剖信息,并以高灵敏度融合分子水平的生物信息[11][12]。

近年以来,影像组学在与直肠癌有关的研究当中使用颇多。放射组学旨在将医学图像转化为定量数据,定义为生物标志物,其可以揭示比肉眼可获得的更深层次的细节,从而量化肿瘤表型,这可以帮助临床决策[13]。值得注意的是,放射组学具有为个体 RC 患者的特定肿瘤生物学定制治疗带来显著贡献的

潜力,可能发现放射成像与特定生物标志物(例如, KRAS 突变状态、微卫星不稳定性),其可用于靶向治疗[14]-[16]。最近的一些研究支持放射组学在直肠癌免疫治疗中的作用,其目的是克服传统成像的局限性并提供额外的成像生物标志物,从而正确管理 RC 患者[17][18]。目前,直肠癌的影像组学特征与免疫治疗之间的相关性已得到证实。基于机器学习等的放射组学模型已经得到广泛应用,影像组学在评估直肠癌免疫治疗相关蛋白的能力在临床实践中发挥重要的作用。本文就多模态影像组学在预测直肠癌相关免疫治疗蛋白的应用现状进行综述,并探讨其应用前景。

2. 免疫检查点抑制剂(PD-1、PD-L1)

PD-L1 存在于基质细胞中,而其相应的受体 PD-1 是一种重要的免疫抑制分子,作为 T 细胞上的跨膜蛋白被发现。PD-1/PD-L1 抑制途径被称为免疫检查点,在调节 T 细胞活化和自身免疫中发挥关键作用[19]。由于 T 细胞表面的 PD-1 受体与其配体(PD-L1)结合阻断 T 细胞活化及随后的免疫应答,使肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击,导致预后较差[20]-[22]。抑制剂和 PD-1/PD-L1 之间的相互作用是免疫治疗的一个关键点。抑制剂旨在阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,增强抗肿瘤免疫应答。不同的抑制剂则具有不同的抑制效果,其一通过抑制 PD-1/PD-L1 通路,其通常下调免疫应答,从而增强免疫系统攻击癌细胞的能力[23],其二通过阻断释放 T 细胞上的抑制信号,使它们保持活性并增强其对癌细胞的细胞毒性活性[24],其三通过阻止通常会抑制 T 细胞功能的抑制信号,有效地释放了对癌细胞免疫反应的制动。研究表明,免疫检查点阻断能够显著增强效应 T 细胞对肿瘤细胞的识别能力,并促进细胞毒性 T 淋巴细胞介导的肿瘤细胞杀伤作用,从而有效激活机体的抗肿瘤免疫应答。PD-1 及 PD-L1 为靶点的单克隆抗体类免疫检查点抑制剂已成为直肠癌系统治疗的重要选择。与此同时,影像组学在无创性预测 PD-L1 表达水平方面展现出重要的临床应用价值,相关研究正在不断深入并取得突破性进展。

PD-L1 的表达与直肠癌患者的预后相关,研究表明 PD-L1 表达阴性(肿瘤比例评分(TPS) < 1%)的患者不适合抗 PD-L1 抗体治疗,而 PD-L1 表达阳性(TPS ≥ 1%)的患者则可以从抗 PD-L1 抗体中获益[25][26]。目前,直肠癌患者 PD-L1 的放射组学研究主要集中于评估 PD-L1 表达和抗 PD-1/PD-L1 治疗反应的预测。Zhang 等人分析了 38 例中低位直肠癌患者的临床病理和 MRI 影像资料,通过收集所有患者的临床、影像学 and 影像组学特征,构建临床特征模型和影像组学模型,然后通过 LASSO 交叉验证,仅保留治疗前基线 DWI 图像的一阶偏度和治疗前基线 T2WI 图像中的体积。应用这两个特征建立的预测模型在训练组和测试组中的曲线下面积、敏感性、特异度、阳性和阴性预测值分别为 0.856 和 0.844、77.8%和 100.0%、88.2%和 75.0%、77.8%和 66.7%、88.2%和 100.0%,该结果说明基于 MRI 影像组学的 PD-1 抗体联合全新辅助放化疗的直肠癌患者 pCR 预测模型具有用于临床筛查或可免于根治性手术的直肠癌患者的良好应用能力[27]。Tian 等人分析了 198 名局部晚期直肠癌患者的 MRI 图像,利用 DWI 和 T2WI 图像中提取的影像组学特征,构建了四个多模态融合模型,最佳模型在训练和验证队列中 AUC 分别为 0.88、0.75,证明了多模态融合可用作局部晚期直肠癌患者个性化治疗的可靠工具[28]。上述研究证实,通过多模态影像组学构建预测模型能够实现对直肠癌患者 PD-L1 表达的个体化评估,从而优化免疫治疗的精准化应用策略,为实施个体化肿瘤免疫治疗提供了新的技术路径。

3. 肿瘤浸润淋巴细胞与 Ki-67

近年来的研究表明,直肠癌免疫治疗的成功关键在于其能够控制肿瘤增殖,并通过引发不可修复的细胞损伤来诱导细胞凋亡,从而导致细胞死亡[29]。Ki-67 是一种核内非组蛋白,是用于测量增殖的最常用指标。迄今为止,许多研究已经调查了 Ki-67 在各种癌症类型中作为预后标志物的作用,这些研究已经表明 Ki-67 阳性是复发风险较高和存活率较差的指标[30][31]。KOZO 等人已通过研究证明 Ki-67 高表

达可作为直肠癌预后不良的预测指标。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)是肿瘤微环境(TME)的关键组成部分,其不仅决定了抗肿瘤监测,而且决定了新辅助治疗的疗效[32][33]。肿瘤浸润淋巴细胞积极控制肿瘤免疫,它们的显著浸润与各种癌症的更好临床结局相关[34][35]。肿瘤内 CD8+的高积累 T 细胞在直肠癌患者中显示出良好的预后[36][37]。而 Ki-67 对 T 细胞的激活,改变肿瘤微环境,从而最终影响直肠癌患者的免疫治疗,一直是近几年的研究热点。Ken 等人通过对 188 例直肠癌患者的肿瘤微环境进行研究,利用随机对照实验,评估了 Ki-67 对 CD8+T 细胞的激活,其通过实验发现,经 Ki-67 活化的高表达 T 细胞在预后良好的直肠癌患者中显著表达,明显高于预后较差的部分,证明了具有 Ki-67 的高表达 T 细胞与直肠癌患者的免疫预后具有显著相关性[38]。尽管其中的机制尚未被完全研究发现,但以上研究间接证明了 Ki-67 对直肠癌的免疫治疗具有不可忽视的影响。为了能够进一步提高直肠癌患者的免疫预后,对直肠癌患者中 Ki-67 的精准预测则成为了重中之重。

近年来,多模态影像组学在评估直肠癌 Ki-67 表达水平方面取得了显著进展。基于此构建的预测模型能够实现对 Ki-67 表达的准确评估,其预测效能已得到多项独立验证研究的证实。Li 等人分析了 124 例直肠癌患者的 MRI 图像,通过 LASSO 算法选择最佳影像特征并因此构建了基于 MRI 的多模态影像组学评分模型,其在训练组和测试组的曲线下面积(AUC)值为 0.91 和 0.81,有效预测了直肠癌中 Ki-67 的表达[39]。Yao 等人通过增强 MRI 及多参数 MRI 分析了 259 例直肠癌患者的图像,提取最佳组学特征,并且选择具有统计学意义的强相关的临床特征,构建个体化的联合预测模型,其在训练组及测试组中的曲线下面积(AUC)值为 0.88 和 0.85,决策曲线说明该模型具有较好的临床表现,证明了多参数 MRI 影像组学模型可以为直肠癌患者评估 Ki-67 表达提供无创、准确的辅助工具,并可以支持临床决策[40]。此外,Meng 等人建立基于多模态 MRI 的影像组学模型预测直肠癌患者的预后,实现了对直肠癌生物学特征的非创预估,并为晚期直肠癌病例提供可利用的预测策略[41]。

多模态影像组学同样为 TIL 的非创评估提供了新思路。基于多模态影像(如 MRI、PET-CT)的放射组学特征(如纹理分析、功能参数)可间接量化 TIL 的丰度及空间异质性。例如,动态增强 MRI 中高灌注区域可能与 CD8+T 细胞浸润相关,而弥散加权成像的 ADC 值变化可反映 TIL 介导的细胞毒性效应。此外,深度学习模型通过融合多模态数据(如 MRI-PET),可进一步预测 TIL 亚群(如 CD4+/CD8+比值)及免疫治疗响应。

现有研究表明,TIL 与 Ki-67 在直肠癌中的动态平衡关系可通过多模态影像组学特征进行非创评估,两者在影像层面有诸多关联。在动态增强 MRI 中,高灌注区域(Ktrans 值升高)往往同时呈现两种对立特征:一方面反映新生血管支持的肿瘤增殖(高 Ki-67),另一方面可能提示免疫细胞浸润(高 TIL)导致的血管正常化。在空间分布方面,Ki-67 高表达区域多呈现“均匀性低、熵值高”的纹理特征,而 TIL 富集区则表现为“局部异质性增强”的特殊模式。故当前研究挑战在于区分 TIL 直接抑制增殖的效应与肿瘤固有异质性,需结合空间转录组或数字病理进行多组学验证。现在对 Ki-67 激活下的 TIL 对直肠癌免疫治疗的影响及其具体机制的相关研究也已经启动,未来方向包括开发动态影像生物标志物模型,提供独特的研究方式,实现增殖活性与免疫微环境的实时监测,为联合治疗策略提供决策依据。

4. 其他免疫治疗相关蛋白的预测研究

近年来,越来越多的直肠癌免疫治疗相关蛋白被研究发现,影像组学也成功运用于这类相关蛋白的预测,成功构建了相关预测模型,为临床提供了可行的预测方法。研究表明,低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(LRP-1)在多种组织中广泛表达;它通过促进细胞周期进入 S 期和减少细胞凋亡来支持肿瘤细胞增殖[42][43],且接受放射治疗的 LRP-1 高表达患者预后不良,这意味着 LRP-1 可能是鉴别放射抗性直肠癌的重要标志物[44]。此外,研究还发现生存素(Survivin)还可以通过调节细胞周期来影响直肠癌的辐射抗

性。生存素是调节细胞周期进程和细胞存活的凋亡蛋白的抑制剂[45]。因此, Li 等人分析了 100 例直肠癌患者的 DCE-MRI 图像, 并计算灌注直方图参数, 并根据组学特征构建预测 LRP-1 和 Survivin 的相关模型, 其在训练组和验证组中的 AUC 值分别为 0.85、0.75 和 0.78、0.80, 表明模型具有良好的稳定性和预测效能[46]。同样, Li 等人也通过 102 例直肠癌患者的 DCE-MRI 图像, 成功构建预测缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的预测模型, 并且其在训练集和验证集中的 AUC 值为 0.91 和 0.92, 这一预测模型能够为直肠癌患者放疗敏感性的评估提供客观依据, 从而为临床医师制定个体化放疗方案提供重要的决策参考, 对改善患者预后具有重要的指导意义[47]。

以上研究充分表明, 多模态影像组学在评估 LRP-1、Survivin 及 HIF-1 α 表达方面具有良好预测结果。证明影像组学具有评价其他免疫治疗相关蛋白的潜力。在未来的研究中, 同样需要扩大研究范围和样本量, 以获得更准确和全面的预测模型。

5. 问题和挑战

多模态影像组学为直肠癌患者预测免疫治疗相关蛋白提供了一种非侵入性评估方法, 有助于提高患者的免疫治疗效果, 但其临床应用仍面临诸多挑战。

首先, 影像组学模型构建的首要问题在于其高度依赖人工勾画肿瘤病灶区域。这一步骤不仅操作耗时, 且存在严重主观差异, 这种人为因素导致的误差严重影响了特征提取的可重复性和模型输出的可靠性。未来通过对尝试自动分割的研究可能会提高临床适用性, 提高分割速度和准确性[48]。

其次, 现有影像组学研究绝大多数采用回顾性队列设计, 样本来源单一, 缺乏种族多样性, 且普遍缺少外部验证, 这直接影响了研究结论的可靠性和临床转化价值。因此需要进行前瞻性多中心研究, 才能确保研究的可靠性, 实现影像组学模型在临床实践中的应用。关于生物基质的机制研究及其与病理基础的关系, 准确性和可解释性提高的 AI 算法将促进更广泛的翻译和临床应用。此外, 针对直肠癌的放射基因组学正在蓬勃发展, 它将弥合 AI 辅助预后与精准医疗之间的差距[49]。总体来说, 再现性仍然是现有影像组学模型的主要障碍, 缺乏明确的生物学解释, 或仅反映技术差异及混杂因素[50] [51]。

多模态影像组学在预测直肠癌免疫治疗相关蛋白方面具有优秀的性能, 显示了其强大的潜力。但是, 其仅仅是预测相关蛋白的存在, 但对于这些蛋白对免疫治疗造成影响的具体机制尚未有所研究, 其具体机制需要进一步的阐述。目前对于具体机制的研究主要依靠基础实验, 例如动物实验以及免疫组化, 对于使用多模态影像组学的方法来评估其具体机制尚未有所尝试, 这对于影像组学来说, 无疑是一种巨大的机遇, 也是一种巨大的挑战。

6. 结论与展望

总而言之, 随着医学影像学的快速发展, 影像组学的研究也越来越精确, 已经逐渐从单方面向多方面迈进, 而多模态影像组学的发展, 为直肠癌免疫治疗相关蛋白的预测提供了一种全新的无创评估方式, 为临床提供了新的思路。目前, 研究表明多模态影像组学具有预测(上述的 PD-1/PD-L1, KI-67, LRP-1, Survivin、HIF-1 α)蛋白的潜力, 并且可以尝试向具体机制方面进行突破, 为未来的研究拓展新方向。通过建立大型数据库和开展多中心合作, 可以进一步推动影像组学的研究, 更好地分析直肠癌免疫治疗, 并最终成为临床认可的无创评估方法。近年来, 随着人工智能技术的崛起, 深度学习成为研究大热门, 胃肠肿瘤的影像诊断技术也取得了显著进步, 因此未来的研究可以整合多模态影像组学与深度学习, 并将其与基础研究, 分子病理学等方面融合, 从而提高胃肠肿瘤的预测价值。在此基础上, 我们同样可以整合多模态影像组学来研究近几年尚未解决但极具潜力的研究假说, 例如“影像组学特征是否可以用于区分原发耐药与获得性耐药的免疫微环境差异?”、“如何构建一个融合了影像组学、病理图像和基因测

序数据的多组学模型来预测新辅助免疫治疗的病理完全缓解(pCR)率？”以及“动态影像组学时序变化是否能够早期预测免疫治疗耐药相关的蛋白表达演化？”等核心问题。这种多学科融合的方法将为临床治疗方案的选择和优化提供科学依据，最终推动个体化精准医疗的实现。

基金项目

浙江省卫生科技计划总体项目(2022KY1296);
绍兴市科学研究发展计划项目(2023SKY035, 2024SKY013)。

参考文献

- [1] 陈晨, 罗冬梅, 葛磊, 等. 结直肠癌肝转移患者预后列线图模型实证研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(22): 1362-1368.
- [2] 申宇光, 王冬阳, 唐坚, 等. 结直肠癌早期筛查的最新进展[J]. 上海医学, 2023, 46(8): 515-518.
- [3] 徐梦圆, 单天昊, 曾红梅. 2020 年全球结肠癌和直肠癌发病死亡分析[J]. 江苏预防医学, 2023, 34(1): 12-16.
- [4] Pennel, K., Dutton, L., Melissourgou-Syka, L., Roxburgh, C., Birch, J. and Edwards, J. (2024) Novel Radiation and Targeted Therapy Combinations for Improving Rectal Cancer Outcomes. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **26**, e14. <https://doi.org/10.1017/erm.2024.15>
- [5] Toda, S. and Kuroyanagi, H. (2013) Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: Current Status and Future Perspective. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, **7**, 2-10. <https://doi.org/10.1111/ases.12074>
- [6] Koukourakis, I.M., Kouloulis, V., Tiniakos, D., Georgakopoulos, I. and Zygogianni, A. (2023) Current Status of Locally Advanced Rectal Cancer Therapy and Future Prospects. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **186**, Article ID: 103992. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103992>
- [7] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [8] Kirkby, C.J., Gala de Pablo, J., Tinkler-Hundal, E., Wood, H.M., Evans, S.D. and West, N.P. (2021) Correction: Developing a Raman Spectroscopy-Based Tool to Stratify Patient Response to Pre-Operative Radiotherapy in Rectal Cancer. *The Analyst*, **146**, 4401-4401. <https://doi.org/10.1039/d1an90056k>
- [9] Ell, P.J. (2006) The Contribution of PET/CT to Improved Patient Management. *The British Journal of Radiology*, **79**, 32-36. <https://doi.org/10.1259/bjr/18454286>
- [10] Tsukamoto, E. and Ochi, S. (2006) PET/CT Today: System and Its Impact on Cancer Diagnosis. *Annals of Nuclear Medicine*, **20**, 255-267. <https://doi.org/10.1007/bf02984642>
- [11] Lee, S.Y., Jeon, S.I., Jung, S., Chung, I.J. and Ahn, C. (2014) Targeted Multimodal Imaging Modalities. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **76**, 60-78. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.009>
- [12] Jennings, L.E. and Long, N.J. (2009) “Two Is Better than One”—Probes for Dual-Modality Molecular Imaging. *Chemical Communications*, No. 24, 3511-3524. <https://doi.org/10.1039/b821903f>
- [13] Coppola, F., Giannini, V., Gabelloni, M., Panic, J., Defeudis, A., Lo Monaco, S., et al. (2021) Radiomics and Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer: From Engineering to Clinical Practice. *Diagnostics*, **11**, Article No. 756. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050756>
- [14] Moreira, J.M., Santiago, I., Santinha, J., Figueiredo, N., Marias, K., Figueiredo, M., et al. (2019) Challenges and Promises of Radiomics for Rectal Cancer. *Current Colorectal Cancer Reports*, **15**, 175-180. <https://doi.org/10.1007/s11888-019-00446-y>
- [15] Liu, Z., Wang, S., Dong, D., Wei, J., Fang, C., Zhou, X., et al. (2019) The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*, **9**, 1303-1322. <https://doi.org/10.7150/thno.30309>
- [16] Romesser, P.B. and Cercek, A. (2024) Optimizing Rectal Cancer Treatment: A Path Towards Personalization. *Annals of Oncology*, **35**, 831-835. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2349>
- [17] Sun, Y., Hu, P., Wang, J., Shen, L., Xia, F., Qing, G., et al. (2018) Radiomic Features of Pretreatment MRI Could Identify T Stage in Patients with Rectal Cancer: Preliminary Findings. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **48**, 615-621. <https://doi.org/10.1002/jmri.26309>
- [18] Li, M., Zhang, J., Dan, Y., Yao, Y., Dai, W., Cai, G., et al. (2020) A Clinical-Radiomics Nomogram for the Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **18**, Article No. 46.

- <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02215-0>
- [19] Han, Y., Liu, D. and Li, L. (2020) PD-1/PD-L1 Pathway: Current Researches in Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 727-742.
 - [20] Incorvaia, L., Fanale, D., Badalamenti, G., Barraco, N., Bono, M., Corsini, L.R., *et al.* (2019) Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) as a Predictive Biomarker for Pembrolizumab Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Advances in Therapy*, **36**, 2600-2617. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01057-7>
 - [21] Chen, L. and Han, X. (2015) Anti-PD-1/PD-L1 Therapy of Human Cancer: Past, Present, and Future. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3384-3391. <https://doi.org/10.1172/jci80011>
 - [22] Riley, J.L. (2009) PD-1 Signaling in Primary T Cells. *Immunological Reviews*, **229**, 114-125. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2009.00767.x>
 - [23] Ribas, A. and Wolchok, J.D. (2018) Cancer Immunotherapy Using Checkpoint Blockade. *Science*, **359**, 1350-1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
 - [24] Chen, D.S. and Mellman, I. (2017) Elements of Cancer Immunity and the Cancer-Immune Set Point. *Nature*, **541**, 321-330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
 - [25] Doroshow, D.B., Bhalla, S., Beasley, M.B., Sholl, L.M., Kerr, K.M., Gnjatic, S., *et al.* (2021) PD-L1 as a Biomarker of Response to Immune-Checkpoint Inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 345-362. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00473-5>
 - [26] Mok, T.S.K., Wu, Y., Kudaba, I., Kowalski, D.M., Cho, B.C., Turna, H.Z., *et al.* (2019) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, Pd-L1-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **393**, 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32409-7)
 - [27] Zhang, X.Y., Zhu, H.T., Li, X.T., *et al.* (2022) A Prediction Model of Pathological Complete Response in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer after PD-1 Antibody Combined with Total Neoadjuvant Chemoradiotherapy Based on MRI Radiomics. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **25**, 228-234.
 - [28] Tian, X., Ma, A., Jia, Z., Ruzeaiti, B., Liang, G., Zeng, H., *et al.* (2025) MRI Radiomics Combined with Delta-Radiomics Model for Predicting Pathological Complete Response in Locally Advanced Rectal Cancer Patients after Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Multi-Institutional Study. *Applied Radiation and Isotopes*, **222**, Article ID: 111842. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2025.111842>
 - [29] Wang, Y., Liu, Y., Guan, X., *et al.* (2025) Immunotherapy and Chemoradiotherapy for Mismatch Repair Proficient Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiotherapy and Oncology*, **211**, 111073. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2025.111073>
 - [30] Hayashi, H., Beppu, T., Sakamoto, Y., Miyamoto, Y., Yokoyama, N., Higashi, T., *et al.* (2015) Prognostic Value of Ki-67 Expression in Conversion Therapy for Colorectal Liver-Limited Metastases. *American Journal of Cancer Research*, **15**, 1225-1233.
 - [31] Okumura, Y., Nishimura, R., Nakatsukasa, K., Yoshida, A., Masuda, N., Tanabe, M., *et al.* (2015) Change in Estrogen Receptor, HER2, and Ki-67 Status between Primary Breast Cancer and Ipsilateral Breast Cancer Tumor Recurrence. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **41**, 548-552. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.01.030>
 - [32] McDonnell, A.M., Nowak, A.K. and Lake, R.A. (2011) Contribution of the Immune System to the Chemotherapeutic Response. *Seminars in Immunopathology*, **33**, 353-367. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0246-z>
 - [33] Zitvogel, L., Galluzzi, L., Smyth, M.J. and Kroemer, G. (2013) Mechanism of Action of Conventional and Targeted Anticancer Therapies: Reinstating Immunosurveillance. *Immunity*, **39**, 74-88. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.014>
 - [34] Hiraoka, K., Miyamoto, M., Cho, Y., Suzuoki, M., Oshikiri, T., Nakakubo, Y., *et al.* (2006) Concurrent Infiltration by CD8+ T Cells and CD4+ T Cells Is a Favourable Prognostic Factor in Non-Small-Cell Lung Carcinoma. *British Journal of Cancer*, **94**, 275-280. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602934>
 - [35] Loi, S., Sirtaine, N., Piette, F., Salgado, R., Viale, G., Van Eenoo, F., *et al.* (2013) Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin with Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 860-867. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.41.0902>
 - [36] Anitei, M., Zeitoun, G., Mlecnik, B., Marliot, F., Haicheur, N., Todosi, A., *et al.* (2014) Prognostic and Predictive Values of the Immunoscore in Patients with Rectal Cancer. *Clinical Cancer Research*, **20**, 1891-1899. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-2830>
 - [37] Shinto, E., Hase, K., Hashiguchi, Y., Sekizawa, A., Ueno, H., Shikina, A., *et al.* (2014) CD8+ and FOXP3+ Tumor-Infiltrating T Cells before and after Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 414-421. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3584-y>

- [38] Imaizumi, K., Suzuki, T., Kojima, M., Shimomura, M., Sakuyama, N., Tsukada, Y., *et al.* (2019) Ki67 Expression and Localization of T Cells after Neoadjuvant Therapies as Reliable Predictive Markers in Rectal Cancer. *Cancer Science*, **111**, 23-35. <https://doi.org/10.1111/cas.14223>
- [39] Li, Q., Liu, J., Li, W., Qiu, M., Zhuo, X., You, Q., *et al.* (2024) Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomics in Predicting the Expression of Ki-67, P53, and Epidermal Growth Factor Receptor in Rectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **15**, 2088-2099. <https://doi.org/10.21037/jgo-24-220>
- [40] Yao, X., Ao, W., Zhu, X., Tian, S., Han, X., Hu, J., *et al.* (2023) A Novel Radiomics Based on Multi-Parametric Magnetic Resonance Imaging for Predicting Ki-67 Expression in Rectal Cancer: A Multicenter Study. *BMC Medical Imaging*, **23**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12880-023-01123-1>
- [41] Meng, X., Xia, W., Xie, P., Zhang, R., Li, W., Wang, M., *et al.* (2018) Preoperative Radiomic Signature Based on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Evaluation of Biological Characteristics in Rectal Cancer. *European Radiology*, **29**, 3200-3209. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5763-x>
- [42] Le, C.C., Bennisroune, A., Collin, G., Hachet, C., Lehrter, V., Rioult, D., *et al.* (2020) LRP-1 Promotes Colon Cancer Cell Proliferation in 3D Collagen Matrices by Mediating DDR1 Endocytosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article No. 412. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00412>
- [43] Schaeue, D. and McBride, W.H. (2015) Opportunities and Challenges of Radiotherapy for Treating Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **12**, 527-540. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.120>
- [44] Lee, K.J., Ko, E.J., Park, Y., Park, S.S., Ju, E.J., Park, J., *et al.* (2020) A Novel Nanoparticle-Based Theranostic Agent Targeting LRP-1 Enhances the Efficacy of Neoadjuvant Radiotherapy in Colorectal Cancer. *Biomaterials*, **255**, Article ID: 120151. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120151>
- [45] Yoshikawa, K., Shimada, M., Higashijima, J., *et al.* (2018) Ki-67 and Survivin as Predictive Factors for Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *Anticancer Research*, **38**, 1735-1739.
- [46] Li, Z., Huang, H., Wang, C., Zhao, Z., Ma, W., Wang, D., *et al.* (2022) DCE-MRI Radiomics Models Predicting the Expression of Radioresistant-Related Factors of LRP-1 and Survivin in Locally Advanced Rectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 881341. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.881341>
- [47] Li, Z., Huang, H., Zhao, Z., Ma, W., Mao, H., Liu, F., *et al.* (2024) Development and Validation of a Nomogram Based on DCE-MRI Radiomics for Predicting Hypoxia-Inducible Factor 1 α Expression in Locally Advanced Rectal Cancer. *Academic Radiology*, **31**, 4923-4933. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.05.015>
- [48] Weisberg, E.M., Chu, L.C., Park, S., Yuille, A.L., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., *et al.* (2020) Deep Lessons Learned: Radiology, Oncology, Pathology, and Computer Science Experts Unite around Artificial Intelligence to Strive for Earlier Pancreatic Cancer Diagnosis. *Diagnostic and Interventional Imaging*, **101**, 111-115. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.09.002>
- [49] Hou, M. and Sun, J. (2021) Emerging Applications of Radiomics in Rectal Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 3802-3814. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3802>
- [50] Kang, J., Rancati, T., Lee, S., Oh, J.H., Kerns, S.L., Scott, J.G., *et al.* (2018) Machine Learning and Radiogenomics: Lessons Learned and Future Directions. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article No. 228. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00228>
- [51] Duron, L., Savatovsky, J., Fournier, L. and Lecler, A. (2021) Can We Use Radiomics in Ultrasound Imaging? Impact of Preprocessing on Feature Repeatability. *Diagnostic and Interventional Imaging*, **102**, 659-667. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2021.10.004>