

·述评·

从“三明治”到“全程新辅助治疗”再到 “全程新辅助联合免疫治疗” ——浅谈局部进展期直肠癌治疗模式的逐步演变

孙凯*

南方医科大学南方医院 普外科, 广东 广州 510515

【摘要】 术前同步放化疗序贯根治性全直肠系膜切除术及术后辅助化疗的“三明治”模式仍是目前指南推荐的中低位局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准治疗方案。然而,此种模式在带来局部复发率显著下降的同时,仍存在未被满足的临床需求,其中根治性手术导致的肛门功能障碍及器官毁损问题尤为突出。如何在确保新辅助治疗疗效的同时尽可能保留器官功能,已成为 LARC 临床实践亟待解决的关键问题。全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)是指将术后辅助治疗提前至术前,即所有治疗均在术前完成,既可以提高患者治疗依从性,亦可以最大程度地缩小肿瘤病灶、消除潜在微转移灶,从而提高手术根治率,改善患者长期生存。而在此基础上以免疫检查点抑制剂为主要代表的免疫治疗的联合,即全程新辅助联合免疫治疗(immunotherapy-based total neoadjuvant therapy, iTNT)模式,更带来了完全缓解率的提升,有望实现更多的器官保留,甚至避免外科手术;但仍需格外关注联合治疗模式的安全性问题,尤其是免疫相关不良事件的全程管理和对手术并发症的潜在影响。本文旨在阐述近年来 LARC 新辅助治疗方案的理念更新和演进优化,以期为目前的临床实践提供参考。

【关键词】 局部进展期直肠癌; 新辅助治疗; 免疫检查点抑制剂

From "sandwich" to "total neoadjuvant therapy" to "immunotherapy-based total neoadjuvant therapy" —A brief discussion on the progressive evolution of treatment modalities for locally advanced rectal cancer

Sun Kai*

Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

*Corresponding author: Sun Kai, E-mail: sunkai9602@sina.com

【Abstract】 The "sandwich" regimen—preoperative concurrent chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision (TME) and adjuvant chemotherapy—remains the standard-of-care for mid-to-low locally advanced rectal cancer (LARC). While effective in reducing local recurrence, this strategy is associated with significant functional sequelae, including anal dysfunction and organ impairment after radical surgery, highlighting an unmet need for organ-preserving strategies. Total neoadjuvant therapy (TNT), which delivers all chemotherapy prior to surgery, has emerged to enhance treatment compliance, tumor regression, and micrometastasis eradication, thereby improving surgical outcomes and survival. More recently, the incorporation of immune checkpoint inhibitors, termed immunotherapy-based total neoadjuvant therapy (iTNT), has shown potential to further increase complete response rates, enabling non-operative management in selected patients. However, the safety profile of combination therapies, particularly immune-related adverse events and their implications for surgical complications, warrants careful consideration. This review outlines recent advances

* 通信作者: 孙凯, E-mail: sunkai9602@sina.com

and evolving paradigms in neoadjuvant therapy for LARC, providing insights for contemporary clinical practice.

【Key words】 Locally advanced rectal cancer; Neoadjuvant treatment; Immune checkpoint inhibitors

局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 是指肿瘤侵犯直肠系膜(T_3 期以上)和/或伴有局部多发淋巴结转移(N_{1-2} 期)、具有一定复发风险的直肠癌。LARC 治疗需要多学科诊疗 (multidisciplinary treatment, MDT) 讨论, 完善各项基线检查后, 全面考虑患者的生理年龄、身体状况、治疗目标和个人意愿等制定个体化治疗方案。在当前日益强调肿瘤根治和功能保护同等重要的治疗理念下, 相关研究领域仍然充满探索。本文拟针对近年来 LARC 新辅助治疗模式的演变展开述评, 以期临床实践提供参考。

1 传统“三明治”模式的兴起与弊端

直肠位于狭窄的盆腔内, 毗邻泌尿生殖器官, 该部位的肿瘤起病隐匿, 发现时往往已侵犯肠壁全层继而侵及直肠系膜或有淋巴结转移, 此时即定义为 LARC。LARC 即使勉强行手术切除, 仍面临着术后较高的局部复发率和复发后更难处置的困难局面。20 世纪 90 年代以来, 欧美一系列临床研究证实术前放射治疗 (简称放疗) 或术前同步放化疗优于术后辅助放疗, 新辅助治疗理念应运而生。时至今日, 术前新辅助放化疗序贯全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 和术后辅助化疗 (简称化疗) 的“三明治”模式业已成为 LARC 的标准治疗方案^[1]。虽然传统模式确实提高了直肠癌根治性手术切除率继而降低了局部复发率, 但整体来说其病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 率仍然较低 (仅 10%~15%), 保肛率并无实质提升, 根治性手术带来的肛门功能障碍和轻重不等的低位前切除综合征 (low anterior resection syndrome, LARS) 以及器官毁损仍是严重影响患者生存质量最突出的问题; 而手术前后间隔时间较长, 无法及时接续全身治疗进而增加远处转移风险, 以及患者常常因手术并发症等问题无法足量完成术后辅助化疗疗程等, 导致其长期生存并未获得显著改善, 且所有 T_3 期以上和/或 $N(+)$ 的 LARC 均采用同一种治疗模式也未能体现细致分层的个体化差异^[2]。因此, 探索 LARC 新辅助治疗新模式以实现疗效突破同时兼顾功能保存, 成为了 LARC 临床治疗亟待解决的

关键问题。

2 全程新辅助治疗模式的优缺点和适宜人群

在此背景下, 一种全新的治疗模式——全程新辅助治疗 (total neoadjuvant therapy, TNT) 进入了我们的视野。TNT 是指将术后辅助治疗提前至术前, 即所有治疗均在术前完成, 既可以提高患者治疗依从性, 亦可以最大程度地缩小肿瘤病灶、消除潜在微转移灶, 从而提高手术根治率, 改善患者长期生存。TNT 与传统“三明治”模式相比, 具有独特的优势: ①在术前患者体力状态最佳时完成所有的放化疗流程, 其毒性更小、风险可控、患者依从性更好、治疗完成率更高; ②不进行术后化疗, 避免术后患者延迟化疗的相关风险, 缩短患者造口还纳等待时间, 提升生活质量; ③早期强化治疗可在较早阶段即消除潜在的全身微转移灶, 进而减少远处转移, 延长无病生存时间甚至长期生存时间; ④更长时间的术前治疗可以显著提高临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 率和保肛率, 实现更多的器官保留, 甚至避免外科手术而采取等待观察 (wait and watch, W&W) 策略^[3]。

然而, TNT 临床应用亦存在一定的局限性: ①术前治疗时间延长, 对治疗无反应或反应不佳的患者可能延误根治性手术的时机; ②对低危或中危直肠癌患者可能存在过度治疗的风险并增加相应毒性。有鉴于此, 2024 版美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 指南推荐, 仅对于低位局部晚期直肠癌患者, 和/或具有较高局部和/或远处转移风险的患者, 包括以下一种或多种风险因素: T_4 期、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查提示血管壁外侵犯和/或肿瘤沉积、直肠系膜筋膜侵犯或括约肌间平面侵犯, 建议将 TNT 作为初始治疗。此方面内容亦与《中国结直肠癌诊疗规范 (2023 版)》内容 (仅极高危和部分高危患者推荐 TNT) 基本一致^[4]。

由此, 亦衍生出诱导化疗在前和巩固化疗在后的 2 种 TNT 模式。诱导化疗在前 (诱导化疗+新辅助放化疗+手术, 代表研究为 PRODIGE 23) 是指将术后辅助化疗提前至新辅助放化疗之前, 旨在早期消除潜在的全身微转移灶, 使患者获得更高

的完全缓解(complete response, CR)率,实现肛门器官及功能保留的治疗模式。同时,诱导化疗具有可为后续同步放化疗提供化疗敏感性体内评估的潜在优势,有助于调整后继方案,并为豁免同步放化疗及避免放疗损伤提供了更多选择可能^[5]。巩固化疗在后(新辅助放化疗+巩固化疗+手术,代表研究为RAPIDO)是指将术后辅助化疗完全提前至新辅助放化疗与手术之间,旨在利用放疗的晚期反应和增加全身化疗来提高治疗效果,术前最大程度缩小肿瘤体积、降低肿瘤分期、消除微转移灶。巩固化疗TNT可在同步放化疗治疗后及时评估肿瘤退缩情况,积极调整治疗方案,决定是否继续巩固化疗及其相应次数。此外,随着巩固化疗周期的延长,患者pCR率亦逐步增高,对于器官保全优先的患者,推荐优选巩固化疗TNT^[6]。

多项研究证实2种治疗模式均可明显提高CR率、降低局部复发率、保留器官功能和延长无病生存期,两者之间并无显著差异;而在具体选择方面,可根据患者综合病情及治疗意愿酌情考虑。对于远处转移风险高、尝试避免放疗损伤以及期待早期还纳造口的患者,更建议诱导化疗;而对于保肛意愿强烈,或拟行W&W策略的患者,巩固化疗可能更为有利(代表研究为OPRA)^[7]。此外,对于直肠癌盆腔症状严重的患者,如顽固性出血、疼痛显著和里急后重等,早期放疗可以更快更好地控制局部症状,此时短程放疗联合巩固化疗可能对于此类患者更具潜在优势。

3 全程新辅助联合免疫治疗的探索与思考

近年来,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为主要代表的免疫治疗在多种肿瘤尤其是错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)/高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)结直肠癌中取得显著疗效。纪念斯隆-凯特琳癌症中心一项前瞻性II期临床研究纳入了16例II/III期dMMR直肠腺癌患者,探讨在传统治疗模式前先予以多塔利单抗单药治疗6个月的新辅助效果,其中共12例完成计划疗程,所有患者均达到cCR,在平均12个月的随访期间内完全豁免放化疗和手术且无肿瘤复发转移,继而开启了根据术前错配修复(mismatch repair, MMR)分子特征决定治疗路径的新理念^[8]。

尽管免疫治疗在dMMR/MSI-H患者中取得

显著疗效,但占结直肠癌绝大多数的错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)/微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)患者却对单药免疫治疗并不敏感,反应率仅为0~10%,故而被冠之以“冷肿瘤”称谓。而免疫治疗联合其他治疗(尤其是放疗)可能是提高pMMR/MSS型结直肠癌免疫治疗应答的有效手段,相关研究方兴未艾,其中结合放疗以提高肿瘤免疫治疗敏感性是近来的研究热点。

在UNION研究(新辅助短程放疗序贯卡瑞利珠单抗联合化疗对比长程放化疗序贯化疗治疗LARC的随机对照多中心III期研究)的主要终点pCR率上,短程放疗序贯卡瑞利珠单抗联合CAPOX(奥沙利铂+卡培他滨)治疗组(简称CAM+CAPOX组)患者的pCR率高达39.8%,显著高于长程放化疗序贯CAPOX治疗组(简称CAPOX组)的15.3%($P<0.001$);而次要终点同样提示了CAM+CAPOX可有效控制疾病进展,且有可控的安全性^[9]。在手术人群中,CAM+CAPOX组的R0切除率为96.2%(100/104),CAPOX组为97.0%(96/99),肛门保留率分别为94.2%(98/104)和89.9%(89/99)。在原发肿瘤病理退缩方面,CAM+CAPOX组的中位肿瘤退缩率为98%,CAPOX组则为85%。而在安全性方面,两组在所有不良事件(adverse event, AE)以及治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)、并发症发生率上差异均无统计学意义。在新辅助治疗期间,CAM+CAPOX组85.8%的患者和CAPOX组78.9%的患者发生了任何原因TRAE,其中 ≥ 3 级TRAE的发生率分别为16.8%和17.5%。在CAM+CAPOX组和CAPOX组中,最常见的 ≥ 3 级TRAE亦相似,包括白细胞计数下降(2.7%比7.0%)、中性粒细胞计数降低(5.3%比2.6%)和淋巴细胞计数下降(3.5%比7.0%)。CAM+CAPOX组有24.8%的患者出现任何级别的放疗相关AE,CAPOX组有48.2%的患者出现此类AE,而0.9%和10.5%的患者分别表现为 ≥ 3 级AE。在手术并发症方面,CAM+CAPOX组与CAPOX组的发生率分别是40.0%和40.8%。以上表明,短程放疗序贯卡瑞利珠单抗联合CAPOX的治疗方案在LARC患者中安全可控,其与CAPOX组相比,并没有观察到意外的毒性增加。而该研究的3年无事件生存率和总生存期数据尚未成熟,随访仍在进行中,其结果值得期待^[9]。

而TORCH研究(短程放疗联合CAPOX和特

瑞普利单抗用于 LARC 全程新辅助治疗的随机 II 期临床研究)则是首个报告全程新辅助放化疗联合免疫治疗(immunotherapy-based total neoadjuvant therapy, iTNT)及选择性 W&W 策略用于 pMMR/MSS 型 LARC 的临床研究,其探索了不同联合治疗模式 iTNT(巩固或诱导)的疗效和安全性;A 组先进行短程放疗再进行 6 个周期特瑞普利单抗联合 CAPOX 方案巩固治疗,B 组则先进行 2 个周期特瑞普利单抗联合 CAPOX 诱导治疗后再行短程放疗和 4 个周期免疫联合化疗治疗^[10]。该研究同样达到主要终点,总体 CR 率超 50%,其中 A 组患者 CR 率达 56.5%(15 例 cCR+20 例 pCR),B 组患者 CR 率达 54.2%(15 例 cCR+17 例 pCR),两组 CR 率差异无统计学意义($P=0.807$);但 A 组患者在新辅助治疗结束时 cCR 率更高(43.5%比 35.6%),而两组接受手术治疗的患者肿瘤病理退缩情况均较好,A 组和 B 组分别有 67.5%和 70.6%的患者获得主要病理学缓解(残留肿瘤细胞少于 10%)。而在新辅助治疗期间,同样整体安全性良好,主要的 3~4 级 AE 为血小板减少(A 组 24.2%,B 组 33.9%)和中性粒细胞减少(A 组 11.3%,B 组 5.1%)。在术后并发症方面,A 组和 B 组分别仅有 2 例和 1 例患者发生 3~4 级并发症。截至随访结束时,A 组有 82.3%(51 例)、B 组有 86.4%(51 例)的患者实现肛门括约肌保留。以上结果有望为 pMMR/MSS 型 LARC 患者器官功能保留和豁免手术提供治疗新选择。

可以说,上述研究的积极结果为新辅助短程放疗序贯 iTNT 治疗 LARC 提供了强有力的证据支持,亦为患者的长期生存获益奠定了坚实基础。总体上,在新辅助治疗模式下联合免疫治疗具有较高的安全性,但少部分患者仍可能出现严重免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)而影响后续治疗甚至威胁生命。虽然 UNION 和 TORCH 研究的安全性数据可谓优异,但可能存在入组患者相对年轻、一般状态较好等有利因素,且研究中心及时发现和全程管理 irAE 的有益经验亦需要认真学习;而对于部分特殊人群,如高龄或合并自身免疫性疾病的患者,还需进一步证实其安全性尤其是对术中和术后并发症的可能影响。正是因为关于 irAE 的发生机制、预测和诊疗等方面的研究仍存在诸多不足,而 LARC 新辅助免疫治疗通常需联合放化疗等其他治疗,使得

irAE 的诊断和管理更加复杂,故亟需制定 LARC 新辅助免疫治疗 AE 的诊治指南,以针对不同类型的患者选择个体化的精准治疗方案,从而在保证治疗效果的同时最大限度减少 AE 的发生。

4 小结

TNT 目前已成为 LARC 的优选治疗,并得到国内外指南一致推荐。但目前研究更多地是关注短期疗效,如 pCR 率、R0 切除以及器官功能保留等,其远期疗效仍有待进一步观察^[11]。此外,TNT 最佳适宜人群、化疗方案的选择、治疗效果评估、放化疗的排列组合等多个关键问题尚无统一定论;特别是在免疫治疗突飞猛进的当下,iTNT 模式如何进一步优化组合仍是未来的研究重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] BENSON AB, VENOOK AP, ADAM M, et al. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 3.2024 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(6): 366–375.
- [2] BREUGOM AJ, SWETS M, BOSSET JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 200–207.
- [3] LI Y, PAN C, GAO Y, et al. Total Neoadjuvant Therapy With PD-1 Blockade for High-Risk Proficient Mismatch Repair Rectal Cancer [J]. JAMA Surg, 2024, 159 (5): 529–537.
- [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] CONROY T, BOSSET JF, ETIENNE PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 702–715.
- [6] BAHADOER RR, DIJKSTRA EA, VAN ETTEN B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant

- chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 29–42.
- [7] GARCIA-AGUILAR J, PATIL S, GOLLUB MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(23): 2546–2556.
- [8] CERCEK A, LUMISH M, SINOPOLI J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2363–2376.
- [9] LIN Z, ZHANG P, CHI P, et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by camrelizumab and chemotherapy in locally advanced rectal cancer (UNION): early outcomes of a multicenter randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(10): 882–891.
- [10] XIA F, WANG Y, WANG H, et al. Randomized Phase II Trial of Immunotherapy-Based Total Neoadjuvant Therapy for Proficient Mismatch Repair or Microsatellite Stable Locally Advanced Rectal Cancer (TORCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(28): 3308–3318.
- [11] SUGUMAR K, LIE JJ, STUCKY CC, et al. Pathologic Complete Response and Survival in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(7): e2521197.

收稿日期:2025-09-06