

局部晚期直肠癌全程新辅助治疗联合免疫治疗的Meta分析

徐元亮¹, 熊文俊^{2*}, 陈静³, 王伟², 张子敬², 李金², 陈妍²

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第一附属医院 胃肠外科, 广东省中医临床研究院, 广东 广州 510405

3. 广州中医药大学第一附属医院 放射治疗科, 广东省中医临床研究院, 广东 广州 510405

【摘要】目的 探讨全程新辅助治疗联合免疫治疗在局部晚期直肠癌中的疗效与安全性。**方法** 系统检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov 及中国知网数据库, 筛选出 2015 年 1 月至 2025 年 12 月发表的全程新辅助治疗联合免疫治疗用于局部晚期直肠癌的随机对照试验文献。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价纳入文献的质量, 通过 Review Manager 5.4.1 软件进行 Meta 分析, 主要结局指标为病理完全缓解率, 其他结局指标包括临床完全缓解率、R0 切除率、保肛率、3 级及以上不良反应发生率, 同时开展亚组分析[基于放射治疗(简称放疗)策略]、敏感性分析(逐一剔除法)及发表偏倚分析。**结果** 最终纳入 7 篇随机对照试验文献, 共 979 例患者, 其中试验组(全程新辅助治疗+免疫检查点抑制剂)528 例, 对照组(单纯全程新辅助治疗)451 例。Meta 分析结果显示, 试验组病理完全缓解率($OR=2.27, 95\%CI\ 1.67\sim3.08, P<0.000\ 01$)和 R0 切除率($OR=2.66, 95\%CI\ 1.42\sim4.97, P=0.002$)均高于对照组; 两组的临床完全缓解率($OR=1.90, 95\%CI\ 0.81\sim4.47, P=0.14$)、保肛率($OR=1.49, 95\%CI\ 0.75\sim2.98, P=0.26$)、3 级及以上不良反应发生率($OR=1.35, 95\%CI\ 1.00\sim1.83, P=0.05$)差异均无统计学意义。亚组分析和敏感性分析未发现临床完全缓解率的明确异质性来源, 而保肛率的异质性主要来源于 Rahma 等的研究。此外, 长程($OR=1.69, 95\%CI\ 1.12\sim2.56, P=0.01$)与短程放疗($OR=2.77, 95\%CI\ 1.47\sim5.21, P=0.002$)联合免疫检查点抑制剂均能提升病理完全缓解率。敏感性分析显示病理完全缓解率的合并结果稳定, 发表偏倚分析提示无明显发表偏倚。**结论** 全程新辅助治疗联合免疫检查点抑制剂治疗局部晚期直肠癌可提高患者的病理完全缓解率和 R0 切除率, 且不增加严重不良反应发生风险, 安全性良好, 但对临床完全缓解率和保肛率无明显改善; 放疗策略不影响该联合方案的病理完全缓解率获益, 临床可根据患者情况灵活选择。

【关键词】 直肠癌; 全程新辅助治疗; 免疫检查点抑制剂; Meta 分析; 病理完全缓解

Meta-analysis of total neoadjuvant therapy combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer

Xu Yuanliang¹, Xiong Wenjun^{2*}, Chen Jing³, Wang Wei², Zhang Zijing², Li Jin², Chen Yan²

1. The First Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

2. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

3. Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

*Corresponding author: Xiong Wenjun, E-mail: xiongwj1988@163.com

【Abstract】Objective To explore the efficacy and safety of total neoadjuvant therapy (TNT) combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer (LARC). **Method** Randomized controlled trials (RCTs) on TNT combined with immunotherapy for LARC published from January 2015 to December 2025 were

基金项目: 国家自然科学基金(82572984)

* 通信作者: 熊文俊, E-mail: xiongwj1988@163.com

retrieved from PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases. The quality of included studies was evaluated using the Cochrane Risk of Bias tool, and Meta-analysis was performed using Review Manager 5.4.1 software. The primary outcome was pathological complete response (pCR) rate, while other outcomes included clinical complete response (cCR) rate, R0 resection rate, sphincter-preservation rate, and incidence of grade 3 or above adverse events. Subgroup analysis (according to radiotherapy regimens), sensitivity analysis (by leave-one-out method), and publication bias analysis were also conducted. **Result** A total of 7 RCTs involving 979 patients were finally included, with 528 patients in the experimental group (TNT plus immune checkpoint inhibitors) and 451 patients in the control group (TNT alone). Meta-analysis showed that the pCR rate ($OR=2.27$, $95\%CI$ 1.67–3.08, $P<0.000\ 01$) and the R0 resection rate ($OR=2.66$, $95\%CI$ 1.42–4.97, $P=0.002$) in the experimental group were higher than those in the control group. There were no statistically significant differences in the cCR rate ($OR=1.90$, $95\%CI$ 0.81–4.47, $P=0.14$), the sphincter-preservation rate ($OR=1.49$, $95\%CI$ 0.75–2.98, $P=0.26$), or the incidence of grade 3 or above adverse events ($OR=1.35$, $95\%CI$ 1.00–1.83, $P=0.05$) between the two groups. Subgroup and sensitivity analyses identified no clear source of heterogeneity for the cCR rate, and the study by Rahma *et al.* was the main source of heterogeneity for the sphincter-preservation rate. Besides, both long-course ($OR=1.69$, $95\%CI$ 1.12–2.56, $P=0.01$) and short-course ($OR=2.77$, $95\%CI$ 1.47–5.21, $P=0.002$) radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors improved the pCR rate. Sensitivity analysis verified the stability of the combined pCR rate result, and publication bias analysis showed no obvious publication bias. **Conclusion** TNT combined with immune checkpoint inhibitors can improve the pCR rate and R0 resection rate in patients with LARC without increasing the risk of severe adverse events, demonstrating favorable safety. However, it has no significant improvement in cCR rate and sphincter-preservation rate. The radiotherapy course does not affect the pCR rate benefit of the combined regimen, and clinical selection can be flexibly made according to patients' conditions.

【Key words】 Rectal cancer; Total neoadjuvant therapy; Immune checkpoint inhibitors; Meta-analysis; Pathological complete response

直肠癌是全球第三大常见恶性肿瘤,2023年全球新发病例约190万例,其中局部晚期患者占比超过60%^[1]。当前局部晚期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准治疗方案为新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME),随后进行辅助治疗,但总体病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率仅10%~20%,5年无病生存(disease-free survival, DFS)率约65%,远处转移风险高达25%~30%^[2-3]。为突破疗效瓶颈,全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)首先成为核心探索方向,其通过将术后辅助化学治疗(简称化疗)全程前移至术前,形成“诱导化疗+同步放化疗”或“同步放化疗+巩固化疗”的治疗模式,显著提升疗效:RAPIDO与PRODIGE 23两项Ⅲ期研究显示,TNT可使pCR率提升至22%~28%,3年DFS率改善至76%左右,远处转移率降低至15%~20%^[4-5]。与此同时,免疫治疗为LARC治疗提供了新的突破口。

基于程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂在错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)/高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)肿瘤中的显著活性,多项研究证实免疫治疗联合放化疗可进一步提升疗效,如Voltage-A研究显示,nCRT联合纳武利尤单抗治疗错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)/微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)型LARC的pCR率达30%,而在dMMR/MSI-H人群中免疫单药或联合方案的临床完全缓解(clinical complete response, cCR)率更是高达74%~100%^[6]。TNT与免疫治疗的联合成为了前沿探索方向。然而,当前针对该联合治疗方案的临床研究存在样本量偏小、亚组疗效差异尚不明确等局限,因此,本研究采用Meta分析方法,对符合纳入与排除标准的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行定量整合,客观评估TNT联合免疫治疗方案在LARC中的获益与风险,以

期为临床个体化治疗决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

采用主题词与自由词结合的方式检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov 及中国知网数据库,检索时间范围为2015年1月至2025年12月。英文检索词包括“rectal cancer”“total neoadjuvant therapy”“TNT”“immune checkpoint inhibitors”“PD-1”“PD-L1”“randomized controlled trial”;中文检索词包括“直肠癌”“全程新辅助治疗”“免疫检查点抑制剂”“PD-1 抑制剂”“PD-L1 抑制剂”“随机对照试验”。此外,还检索了原始研究和文献综述的参考文献,以确保没有遗漏相关研究。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①研究类型为 RCT;②研究对象为临床 T₃₋₄ 期或 N⁺ 期的 LARC 患者;③试验组主要采用 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 联合 TNT;④报道至少有 1 项结局指标 (pCR 率、cCR 率、R0 切除率、保肛率、不良反应发生率)。

排除标准:①RCT 的随机化方法不规范 (如无盲法、随机分配隐藏缺失,导致偏倚风险极高);②研究对象中混杂非 LARC 患者 (如早期/转移性直肠癌病例占比 >10%);③免疫联合治疗方案不完整 (如 PD-1/PD-L1 抑制剂用药周期不足、放化疗未按全程新辅助规范实施);④结局指标数据存在明显缺失、错误,或无法准确提取;⑤重复发表的研究。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献,首先阅读文献题目、摘要,排除明显不符合标准的文献,再阅读潜在符合标准的文献全文,确定最终纳入文献。资料提取内容如下。①研究基本信息:第一作者、发表年份、国家、样本量 (试验组/对照组)。②患者基线资料:年龄、肿瘤分期、病理类型。③干预措施:TNT 方案 [化疗药物、放射治疗 (简称放疗) 剂量及周期], ICI 类型、给药剂量及周期。④结局指标:各结局指标的发生例数及总例数。⑤偏倚风险评价相关信息:随机方法、分配隐藏、盲法、随访情况等。若存在意见分歧,通过第三方协商解决。

1.4 纳入文献的质量评价

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 文献进行质量评价,评价维度如下:①随机序列的生成;②分配隐藏;③受试者与研究者盲法;④结局评估盲法;⑤结局数据完整性;⑥选择性报告结局;⑦其他偏倚 (如基线不平衡、利益冲突等)。每个维度的评价结果分为“低偏倚风险”“高偏倚风险”“不确定偏倚风险”,最终由 2 名研究者共同达成一致评价结论。

1.5 统计学方法

采用 Review Manager 5.4.1 软件进行 Meta 分析,二分类结局采用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 作为合并效应量。主要结局指标为 pCR 率,其他结局指标包括 cCR 率、R0 切除率、保肛率、3 级及以上不良反应发生率。 I^2 检验评估异质性大小, $I^2 < 50\%$ 提示各研究间异质性较小,采用固定效应模型合并效应量; $I^2 \geq 50\%$ 提示存在中度及以上异质性,采用随机效应模型合并效应量。对于存在中度及以上异质性 ($I^2 \geq 50\%$) 的结局指标,采用基于放疗策略的亚组分析和逐一剔除法,探索异质性来源。对于主要结局指标 pCR 率则开展基于放疗策略的探索性亚组分析,探讨亚组因素对其的影响;同时采用逐一剔除法进行敏感性分析,评估 pCR 率合并结果的稳定性。采用漏斗图直观判断发表偏倚,若漏斗图对称提示发表偏倚较小,反之则可能存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索共获得相关文献 344 篇,去除重复文献后剩余 179 篇,通过阅读题目、摘要排除明显不符合标准的文献 158 篇,再阅读全文排除 14 篇,最终纳入 7 篇 RCT 文献^[7-13],均为英文文献 (图 1)。

2.2 纳入文献的基本特征

本研究纳入的 7 篇 RCT 文献发表于 2021—2025 年,其中 6 篇来自中国,1 篇来自美国。总体样本量为 979 例,其中试验组 528 例,对照组 451 例。ICI 类型均为 PD-1 抑制剂 (信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗)。放疗策略方面,3 篇文献采用长程放疗^[10,12-13],3 篇文献采用短程放疗^[7,9,11],1 篇文献同时采用 2 种放疗策略^[8]。

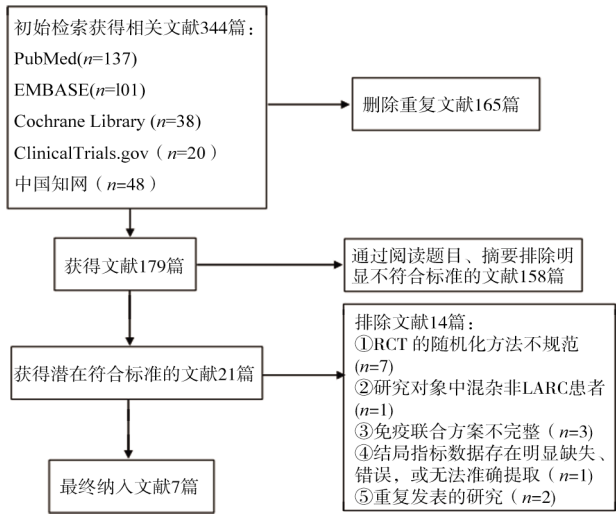


图 1 文献筛选流程

注：LARC, 局部晚期直肠癌；RCT, 随机对照试验。

所有文献均以 pMMR/MSS 患者为主要研究对象，其中 4 篇文献纳入少量 dMMR 患者^[8,10-11,13]，其余 3 篇文献明确仅纳入 pMMR/MSS 患者^[7,9,12](表 1)。

2.3 偏倚风险评估

偏倚风险评估结果显示，在受试者与研究者盲法方面，所有文献均存在高偏倚风险，这主要归因于该类干预措施的特性而难以对受试者和研究者实施有效的盲法。在随机序列生成和分配隐藏环节，部分文献报告的信息不充分，存在一定的选择偏倚风险。在结局评估盲法、结局数据完整性、选择性报告结局及其他偏倚方面，所有文献均为低偏倚风险，表明这些环节的研究质量较为可靠(图 2、图 3)。整体而言，纳入文献的主要偏倚来源为对受试者与研究者施盲不足，这可能对合并效

表 1 纳入文献的主要信息

第一作者	年份 (年)	样本量(例)		治疗方案		研究对象	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组		
Li H ^[7]	2024	54	46	短程放疗+CAPOX/ mFOLFOX+信迪利单抗 →手术/观察等待	短程放疗+CAPOX/ mFOLFOX→手术/ 观察等待	仅 pMMR/MSS 患者	①②⑤
Lin Z ^[8]	2024	113	118	短程放疗→卡瑞利珠单抗 +CAPOX→手术→卡瑞利珠单抗 +CAPOX→卡瑞利珠单抗单药	长程放疗+卡培他滨 →CAPOX→手术→CAPOX	试验组:pMMR 105 例、 dMMR 3 例、5 例未知 对照组:pMMR 112 例、 dMMR 2 例、4 例未知	①③④⑤
Li W ^[9]	2024	41	19	短程放疗+CAPOX+替雷利珠单抗 →手术/观察等待	短程放疗+CAPOX →手术/观察等待	仅 pMMR/MSS 患者	①⑤
Rahma OE ^[10]	2021	90	95	FOLFOX→长程放疗+卡培他滨+帕博利珠单抗 →手术	FOLFOX→长程放疗+卡培他滨 →手术	未明确区分 MMR/MSI 状态, MSS 患者占 95% 以上	①②③④⑤
Tian F ^[11]	2025	49	49	短程放疗+信迪利单抗+CAPOX →手术	短程放疗+CAPOX→手术	试验组:pMMR 41 例、 dMMR 1 例、7 例未知 对照组:pMMR 43 例、 dMMR 1 例、5 例未知	①②③④⑤
Xiao W ^[12]	2024	67	67	长程放疗+CAPOX+信迪利单抗 →手术/观察等待	长程放疗+CAPOX →手术/观察等待	仅 pMMR/MSS 患者	①②⑤
Yang Y ^[13]	2025	试验组 A/试验组 B: 59/55	57	试验组 A:长程放疗+卡培他滨+替雷利珠单抗 (同步)→手术 试验组 B:长程放疗+卡培他滨 →替雷利珠单抗(放化疗后 2 周开始) →手术	长程放疗+卡培他滨 →手术	试验组 A:pMMR 54 例、 dMMR 1 例、4 例未知 试验组 B:pMMR 48 例、 dMMR 2 例、5 例未知 对照组:pMMR 49 例、 dMMR 1 例、7 例未知	①③④⑤

注：①为病理完全缓解率；②为临床完全缓解率；③为 R0 切除率；④为保肛率；⑤为 3 级及以上不良反应发生率。CAPOX, 卡培他滨+奥沙利铂；FOLFOX/mFOLFOX, 奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙；dMMR, 错配修复缺陷；pMMR, 错配修复完整；MMR, 错配修复；MSI, 微卫星不稳定性；MSS, 微卫星稳定。

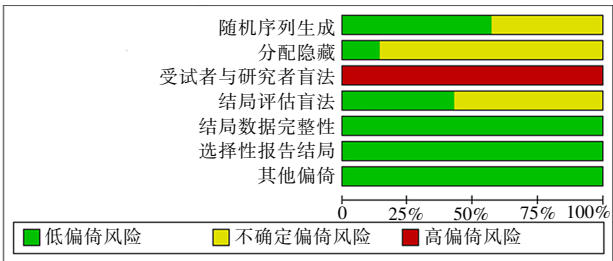


图2 文献偏倚风险汇总条形图

应量的真实性产生一定影响。

2.4 Meta 分析

2.4.1 病理完全缓解率

7 篇文献^[7-13]均报道了 pCR 率,研究间异质性较小($P=13\%$),采用固定效应模型,结果可见试验组 pCR 率高于对照组 ($OR=2.27,95\%CI\ 1.67\sim 3.08,P<0.000\ 01$,图 4)。

2.4.2 临床完全缓解率

4 篇文献^[7,10-12]报道了 cCR 率,研究间存在异质性($P=62\%$),采用随机效应模型,结果可见试验组与对照组的 cCR 率差异无统计学意义 ($OR=1.90,95\%CI\ 0.81\sim 4.47,P=0.14$,图 5)。

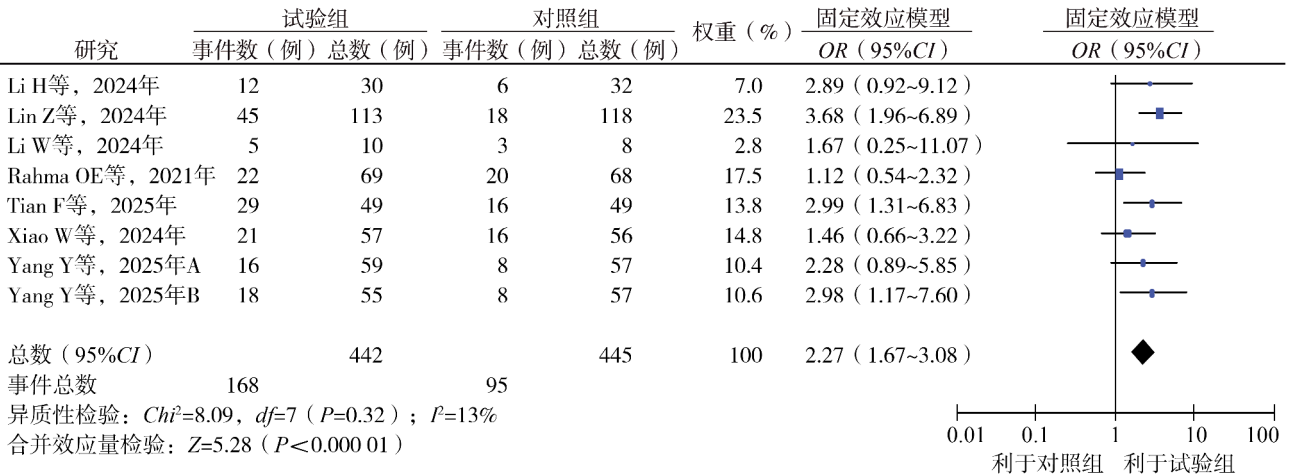


图4 局部晚期直肠癌全程新辅助治疗联合免疫治疗后病理完全缓解率的 Meta 分析

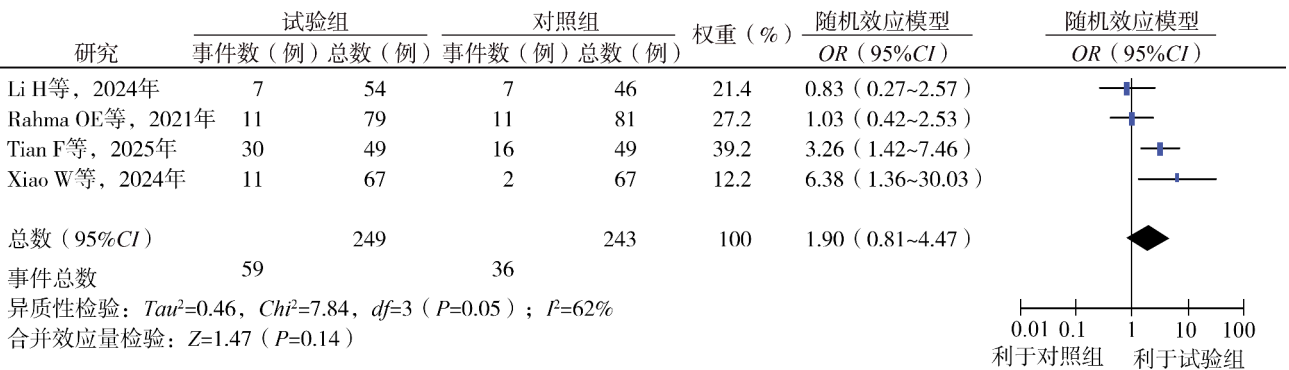


图5 局部晚期直肠癌全程新辅助治疗联合免疫治疗后临床完全缓解率的 Meta 分析

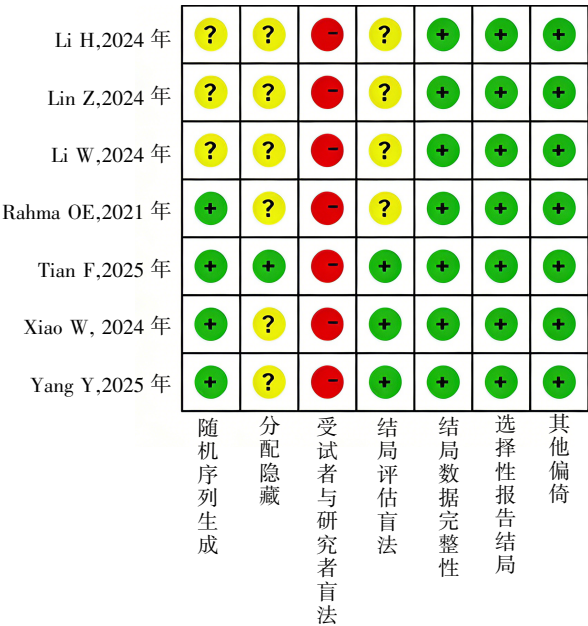


图3 文献偏倚风险汇总表

注:绿色代表低偏倚风险,黄色代表不确定偏倚风险,红色代表高偏倚风险。

2.4.3 R0 切除率

4 篇文献^[8,10-11,13]报道了 R0 切除率,研究间异

质性较小($I^2=40\%$),采用固定效应模型,结果可见试验组的 R0 切除率高于对照组($OR=2.66$, $95\%CI$ 1.42~4.97, $P=0.002$,图 6)。

2.4.4 保肛率

4 篇文献^[8,10-11,13]报道了保肛率,研究间存在异质性($I^2=65\%$),采用随机效应模型,结果可见试验组和对照组的保肛率差异无统计学意义($OR=1.49$, $95\%CI$ 0.75~2.98, $P=0.26$,图 7)。

2.4.5 3 级及以上不良反应发生率

7 篇文献^[7-13]均报道了 3 级及以上不良反应

发生率,研究间无异质性($I^2=0$),采用固定效应模型,结果可见试验组和对照组的 3 级及以上不良反应发生率差异无统计学意义($OR=1.35$, $95\%CI$ 1.00~1.83, $P=0.05$,图 8)。

2.5 异质性来源探索

2.5.1 临床完全缓解率的异质性来源探索

根据不同放疗策略进行亚组分析,长程放疗亚组纳入 2 篇文献^[10,12],短程放疗亚组纳入 2 篇文献^[7,11],亚组内各研究间的异质性均较高($I^2=75\%$ 、 73%)。合并分析结果显示,长程放疗亚组($OR=$

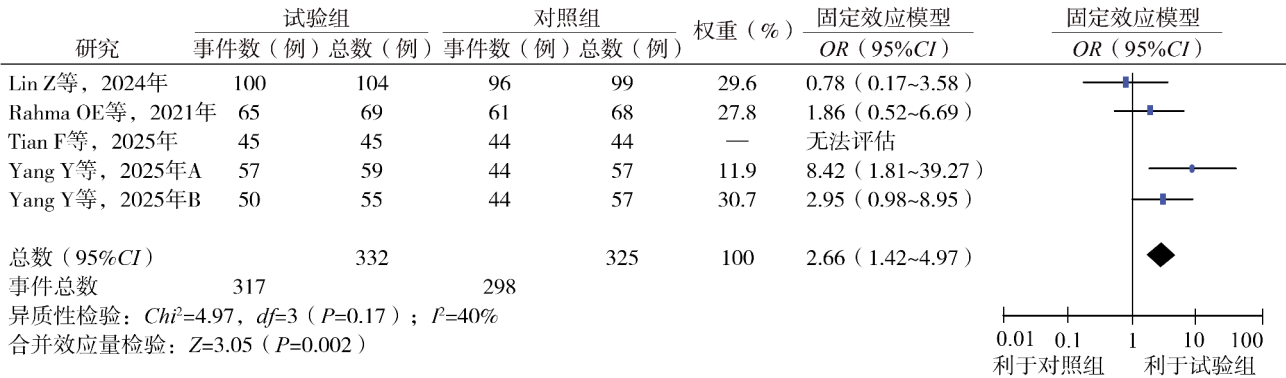


图 6 局部晚期直肠癌全程新辅助治疗联合免疫治疗后 R0 切除率的 Meta 分析

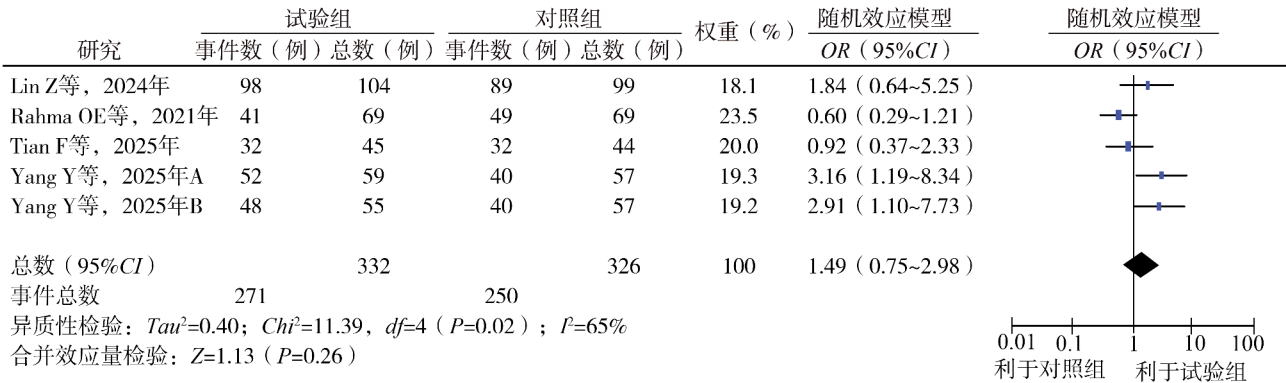


图 7 局部晚期直肠癌全程新辅助治疗联合免疫治疗后保肛率的 Meta 分析

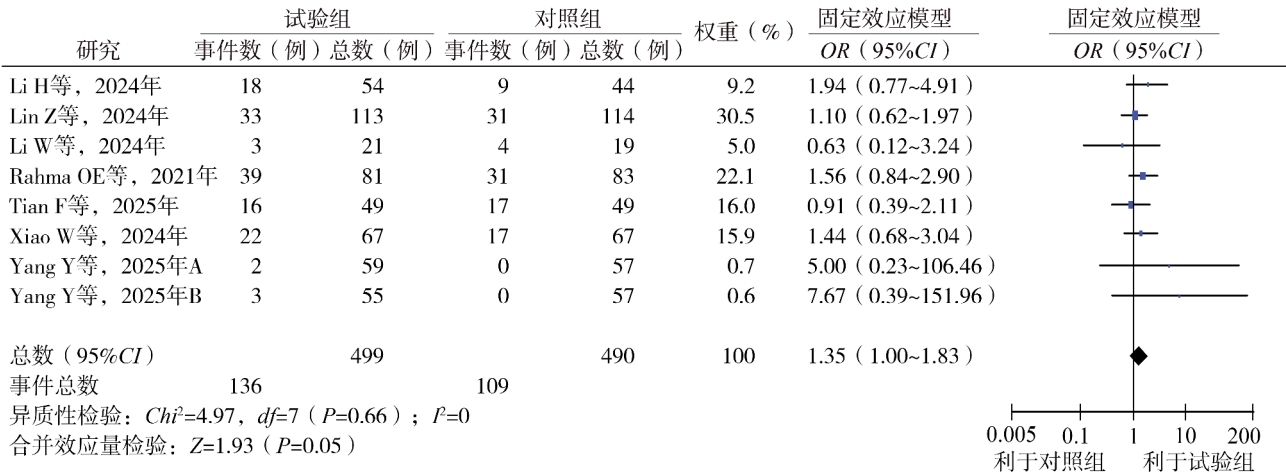


图 8 局部晚期直肠癌全程新辅助治疗联合免疫治疗后 3 级及以上不良反应发生率的 Meta 分析

2.29, 95%CI 0.38~13.82, $P=0.36$)和短程放疗亚组($OR=1.74$, 95%CI 0.46~6.61, $P=0.42$)中试验组与对照组的cCR率差异均无统计学意义。亚组间差异检验结果显示,不同放疗策略对cCR率影响的交互作用无统计学意义($P=0.81$),亚组间异质性 $I^2=0$ 。见图9。

逐一剔除法结果显示,逐一剔除研究后,剩余研究的异质性虽有一定程度下降,但仍维持在中高水平($I^2=60\% \sim 63\%$),合并效应均 $P>0.05$ (表2),未发现对异质性存在主导性贡献的单一研究。

2.5.2 保肛率的异质性来源探索

根据不同放疗策略进行亚组分析,长程放疗亚组纳入2篇文献^[10,13],亚组内各研究间异质性较高($I^2=81\%$)。合并分析结果显示,该亚组中试验组和对照组的保肛率差异无统计学意义($OR=1.69$, 95%CI 0.53~5.40, $P=0.37$,图10)。短程放疗亚组仅纳入1篇文献^[11],无法进行合并分析,该研究结果显示试验组和对照组的保肛率差异无统计学意义($OR=0.92$, 95%CI 0.37~2.33, $P=0.40$)。

逐一剔除法结果显示,在剔除Rahma等^[10]的研

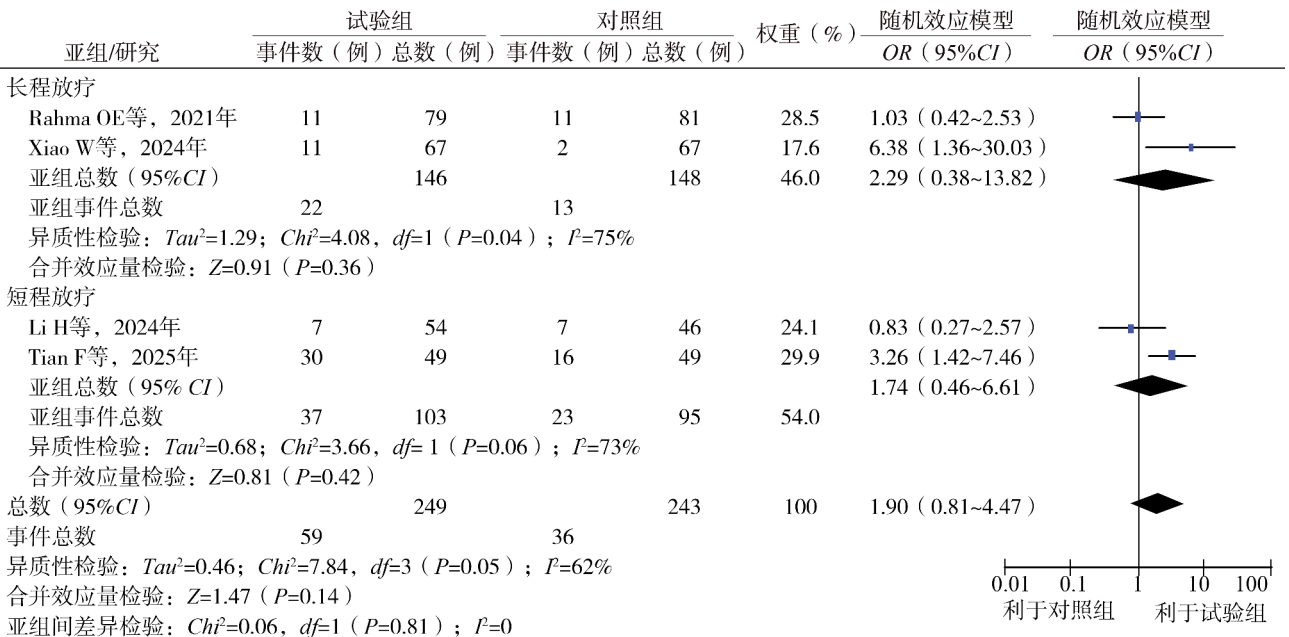


图9 临床完全缓解率基于放疗策略的亚组分析

表2 逐一剔除单项研究后临床完全缓解率的合并效应值及异质性

剔除研究名称	剩余研究合并 OR 值(95%CI)	P 值	I ² (%)
Li H 等, 2024 年	2.48(0.92~6.68)	0.07	63
Rahma OE 等, 2021 年	2.44(0.82~7.22)	0.11	63
Tian F 等, 2025 年	1.53(0.53~4.44)	0.44	60
Xiao W 等, 2024 年	1.48(0.62~3.52)	0.38	60

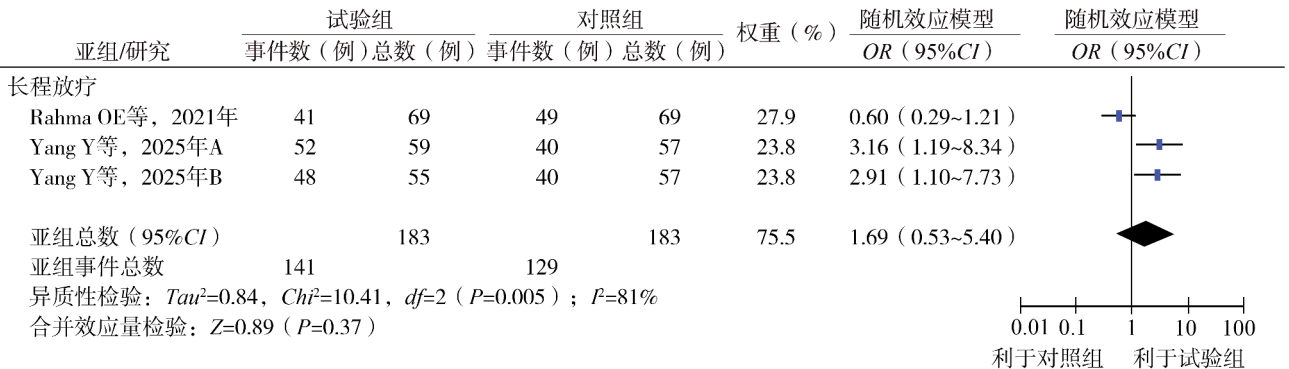


图10 保肛率长程放疗亚组的分析结果

究后,异质性降低($I^2=27\%$),合并 $OR=1.97(95\%CI\ 1.22\sim3.18, P=0.06)$,提示该研究为异质性的主要来源。而剔除其他单项研究后,异质性仍维持在中高水平($I^2=61\%\sim73\%$),合并效应均 $P>0.05$ (表 3)。

2.6 病理完全缓解率基于放疗策略的亚组分析

长程放疗亚组纳入 3 篇文献^[10,12-13],短程放疗亚组纳入 3 篇文献^[7,9,11]。合并分析结果显示,无论采用长程放疗 ($OR=1.69, 95\%CI\ 1.12\sim2.56, P=0.01$)还是短程放疗($OR=2.77, 95\%CI\ 1.47\sim5.21, P=0.002$),试验组的 pCR 率均高于对照组;亚组间差异检验结果显示,不同放疗策略对 pCR 率影响的交互作用无统计学意义($P=0.20$)。见图 11。

2.7 敏感性分析与发表偏倚分析

对纳入研究的 pCR 率进行敏感性分析,结果显示逐一剔除研究后,合并效应值均较接近, OR 值范围为 $1.96\sim2.64$,均 $P<0.05, I^2<50\%$ (表 2),提示本研究 pCR 率的合并结果具有稳健性。

对纳入研究的 pCR 率进行发表偏倚分析,漏斗图显示所有研究的数据点均分布在虚线范围内,无明显远离中心的高影响力研究,提示存在发表偏倚的可能性较小(图 12)。

3 讨论

本 Meta 分析纳入了 7 篇 RCT 文献,系统评价了 TNT 联合 ICI 治疗 LARC 的疗效及安全性,结果显示联合方案可提升患者 pCR 率和 R0 切除率,且不增加 3 级及以上不良反应发生率,安全性良好。值得关注的是,此类短期肿瘤完全退缩的临床获益能否转化为总生存期、DFS 期等长期生存结局,是该方案临床应用中亟待明确的核心问题。现有研究证据提示,在 LARC 患者中,pCR 率的提升与更优的长期预后相关^[14],但该关联的可靠性仍需更大样本量、更长随访周期的前瞻性研究加以验证。

表 3 逐一剔除单项研究后保肛率的合并效应值及异质性

剔除研究名称	剩余研究合并 OR 值(95%CI)		P 值	I ² (%)
Lin Z 等,2024 年	1.44(0.62~3.36)		0.40	73
Rahma OE 等,2021 年	1.97(1.22~3.18)		0.006	27
Tian F 等,2025 年	1.70(0.72~4.04)		0.23	72
Yang Y 等,2025 年 A	1.24(0.60~2.56)		0.56	61
Yang Y 等,2025 年 B	1.27(0.60~2.71)		0.54	64

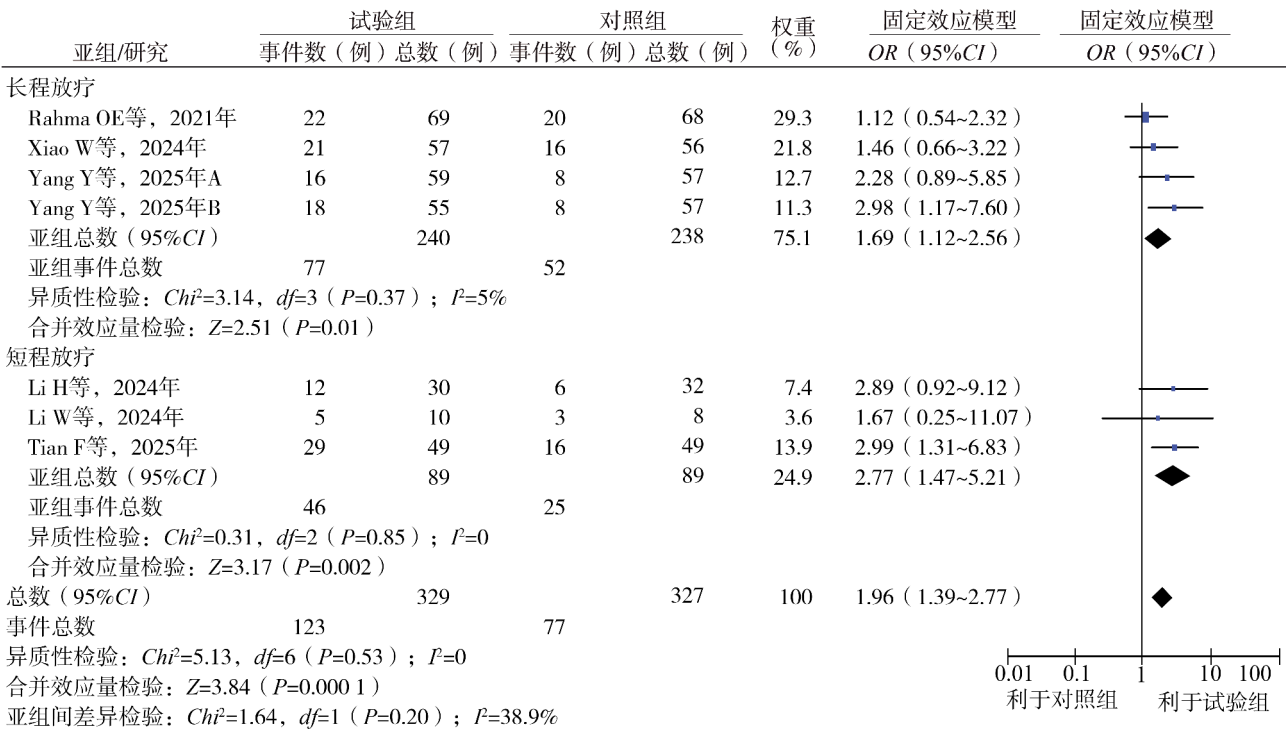


图 11 病理完全缓解率基于放疗策略的亚组分析

表 4 逐一剔除单项研究后病理完全缓解率的合并效应值及异质性

剔除研究	剩余研究合并 OR 值(95%CI)	P 值	I ² (%)
Li H 等, 2024 年	2.23 (1.63~3.06)	<0.000 01	24
Lin Z 等, 2024 年	1.96 (1.38~2.77)	0.002	0
Li W 等, 2024 年	2.29 (1.68~3.12)	<0.000 01	25
Rahma OE 等, 2021 年	2.64 (1.89~3.69)	<0.000 01	0
Tian F 等, 2025 年	2.17 (1.57~3.02)	<0.000 01	21
Xiao W 等, 2024 年	2.45 (1.67~3.41)	<0.000 01	10
Yang Y 等, 2025 年 A	2.27 (1.63~3.13)	<0.000 01	26
Yang Y 等, 2025 年 B	2.20 (1.59~3.03)	<0.000 01	22

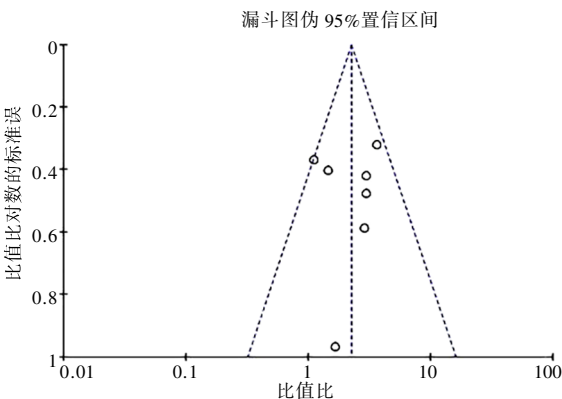


图 12 病理完全缓解率的发表偏倚分析漏斗图

cCR 状态是 LARC 患者经 nCRT 后,选择观察等待 (watch & wait, W&W)或根治性手术的核心决策依据。W&W 方案可实现器官保留,有效规避根治性手术所致的肠造口以及肛门功能损伤、排便障碍等术后并发症,且其长期生存率与根治性手术的差异无统计学意义^[15]。基于此,当前 LARC 领域的术前治疗相关研究,均以提升 cCR 率为核心目标,其关键临床价值在于为经 nCRT 后达到 cCR 状态的患者拓宽个体化治疗策略选择空间,助力临床结合患者个体特征完成获益-风险综合评估,进而在 W&W 与根治性手术 2 种核心方案中制定出科学决策。然而,在本研究中,TNT 联合 ICI 方案与单纯 TNT 方案的 cCR 率差异无统计学意义,这可能与纳入研究的样本量较小及显著异质性有关。且在亚组分析中,按放疗策略分层后,研究间异质性未得到有效降低,提示异质性可能来源于其他未纳入本研究分析的潜在因素(如免疫治疗周期、患者基线特征等),但受限于纳入研究数量较少,检验效能有限。

在保肛率方面,TNT 联合 ICI 方案与单纯 TNT 方案相比,差异无统计学意义,提示在现有证据下,两种干预措施对保肛率的影响相近。亚组分析

结果显示,长程放疗亚组内各研究间的异质性较高,且合并效应量无统计学意义,这可能与纳入研究的样本量较小、治疗方案细节(如放疗剂量、联合化疗方案)存在差异有关。此外,剔除 Rahma 等^[10]的研究后,异质性降低,合并效应量有统计学意义,提示该研究是异质性的主要来源,其患者特征(如肿瘤分期、基线保肛意愿)或治疗方案实施细节可能与其他研究存在较大差异,从而对整体结果产生较大影响。因此,在解读本研究结论时,需充分考虑异质性来源及单项研究的权重。

对 pCR 率的探索性亚组分析发现,长程放疗与短程放疗联合 ICI 均能提升 pCR 率,且亚组间差异无统计学意义,提示放疗策略不影响联合方案的疗效获益。多项研究如 Stockholm III^[16]、TORCH^[17]等,也未发现长程与短程放疗之间的疗效存在差异,与本研究亚组分析结果一致。短程放疗的优势在于严重急性不良反应发生率更低,患者耐受性更好,且大幅缩短整体治疗时间,降低了住院及后续护理成本。长程放疗对局部病灶的降期效果更显著,pCR 率更高,更适合肿瘤负荷高、局部侵犯较深,或追求更彻底局部控制的患者^[18]。

本研究存在一定局限性:①纳入文献数量较少(仅 7 篇),部分亚组样本量较小,可能影响结果的可靠性和稳定性;②纳入文献中部分患者基线特征存在差异,可能引入潜在偏倚;③部分研究对受试者与研究者施盲不足,可能导致结局评估偏倚;④未纳入生存结局指标(如 DFS 期、总生存期),无法全面评价联合方案对患者长期预后的影响。

基于本研究结果,TNT 联合 ICI 可作为 LARC 的优选治疗方案,尤其适用于追求高 pCR 率、希望缩小肿瘤体积以获得更好手术条件的患者。放疗策略可根据实际情况灵活选择,无需过度纠结于长程与短程的差异。

未来研究方向可聚焦于:①开展大样本、多中心 RCT, 验证 TNT 联合 ICI 对患者长期生存的影响;②聚焦 dMMR/MSI-H 人群,探索联合方案的最佳剂量及疗程;③探索生物标志物(如 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷)对联合方案疗效的预测价值,实现精准治疗;④开发新型联合方案(如双药免疫治疗、ICI 联合靶向治疗),进一步提升疗效。

综上,TNT 联合 ICI 可提高 LARC 患者的 pCR 率和 R0 切除率,安全性良好,不增加严重不良反应发生风险,但对 eCR 率和保肛率无明显改善。放疗策略不影响联合方案的疗效获益。期待将来有更多 RCT 出现,以证实 TNT 联合免疫治疗在非转移性结直肠癌中的临床效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐元亮,负责撰写初稿、数据收集和分析;熊文俊、陈静、王伟,负责文章的总体构思和框架设计,参与最终审阅、修改与润色工作;张子敬、李金、陈妍,参与文献的整理及文章格式的調整

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及图表进行处理

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SAUER R, BECKER H, HOHENBERGER W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1731-1740.
- [3] MAAS M, NELEMANS PJ, VALENTINI V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9): 835-844.
- [4] 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.
- [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] YUKI S, BANDO H, TSUKADA Y, et al. Short-term results of VOLTAGE A: Nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability high locally advanced rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15): 4100.
- [7] LI H, TANG Y, ZHOU H, et al. Preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and PD-1 inhibitor administration for locally advanced rectal cancer: the initial results of a randomized phase II/III trial (STELLAR II study)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2024, 120(2): 462.
- [8] 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.
- [9] LI W, YANG H, ZHOU W, et al. Preoperative Short Course Radiotherapy Combined with Chemotherapy and Tislelizumab for Locally Advanced Middle-Low Rectal Cancer: A Randomized Phase I/II Clinical Study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2024, 120(2): 497.
- [10] RAHMA OE, YOTHERS G, HONG T, et al. Use of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results From the Pembrolizumab Arm of a Phase 2 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(8): 1225-1230.
- [11] TIAN F, DAI H, SHA D, et al. Total neoadjuvant treatment with short-course radiotherapy followed by sintilimab plus capecitabine-oxaliplatin versus short-course radiotherapy followed by capecitabine-oxaliplatin in patients with locally advanced rectal cancer (SPRING-01): a single-centre, open-label, phase 2, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2025, 26(8): 1043-1054.
- [12] XIAO W, CHEN G, GAO Y, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy with or without PD-1 antibody sintilimab in pMMR locally advanced rectal cancer: a randomized clinical trial [J]. Cancer Cell, 2024, 42(9): 1570-1581.
- [13] YANG Y, PANG K, LIN G, et al. Neoadjuvant chemoradiation with or without PD-1 blockade in locally advanced rectal cancer: a randomized phase 2 trial[J].

- Nat Med, 2025, 31(2): 449–456.
- [14] CERDÁN-SANTACRUZ C, CANO-VALDERRAMA ó, SANTOS RANCAÑO R, et al. Long-term oncologic outcomes and risk factors for distant recurrence after pathologic complete response following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer. A nationwide, multicentre study [J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(10): 106962.
- [15] HOFHEINZ RD, FOKAS E, BENHAIM L, et al. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2025, 36(9): 1007–1024.
- [16] ERLANDSSON J, HOLM T, PETTERSSON D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): 336–346.
- [17] 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.
- [18] LISCU HD, MIRON AI, RUSEA AR, et al. Short-Course Radiotherapy versus Long-Course Radio-Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer: Meta-Analysis from a Toxicity Perspective [J]. Maedica (Bucur), 2021, 16(3): 382–388.

收到日期:2026-01-29