

·指南与共识·

结直肠癌中国改良三药 FOLFOXIRI 方案临床应用专家共识(2026 版)

中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会

【摘要】 化学治疗(简称化疗)是治疗结直肠癌的基石,尤其对于微卫星稳定/错配修复完整的结直肠癌。FOLFOXIRI 三药方案(氟尿嘧啶/亚叶酸钙、奥沙利铂和伊立替康)是治疗结直肠癌的高强度化疗方案,具有疗效显著、但毒性较大等特点。2021 年,为了推动我国临床工作者对 FOLFOXIRI 方案的规范化和合理化应用,由中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会牵头,组织相关领域的专家,基于中国人群特点、3 种化疗药物的作用机制以及既往研究数据,制定了《结直肠癌改良三药 cmFOLFOXIRI 方案临床应用中国专家共识》,首次提出了中国版改良 FOLFOXIRI 方案(Chinese-modified FOLFOXIRI, cmFOLFOXIRI)的剂量用法和相关不良反应的管理,使改良三药 cmFOLFOXIRI 方案的治疗策略得到了广泛认可与推广应用。首版共识发布 5 年来,多项关键研究结果持续更新,全球范围内也开展了多项以 FOLFOXIRI 方案为基础的新临床试验,且结直肠癌患者群体日趋年轻化,改良三药 cmFOLFOXIRI 方案将会在更多的临床场景中应用。为此,中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会再次牵头,对 2021 版《结直肠癌改良三药 cmFOLFOXIRI 方案临床应用中国专家共识》进行了更新。2026 版重点更新了其在晚期一线姑息治疗、转化治疗及新辅助治疗领域的临床应用证据数据;新增了采用卡培他滨替代氟尿嘧啶组成三药方案的专家建议以及三药方案在挽救性治疗中的最新进展;同时补充了更多关于 cmFOLFOXIRI 方案耐受性和不良反应管理方面的信息;使 cmFOLFOXIRI 方案疗效与安全性的循证依据更加充实。从而,进一步推动该方案更加规范化、精准化与个体化的临床应用。

【关键词】 结直肠肿瘤; 化学治疗; FOLFOXIRI 方案; 专家共识

Expert consensus on the clinical application of the Chinese – modified triplet combination with irinotecan, oxaliplatin and continuous infusional 5–fluorouracil/leucovorin for colorectal cancer (2026 edition)

The Committee of Colorectal Cancer, China Southwest Oncology Group

Corresponding author: Deng Yanhong, E-mail: dengyanh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Chemotherapy is the cornerstone of colorectal cancer treatment, especially for microsatellite stable/proficient mismatch repair (MSS/pMMR) colorectal cancer. The FOLFOXIRI triplet regimen (fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan) is an intensive chemotherapy regimen for colorectal cancer, characterized by remarkable efficacy but relatively high toxicity. In 2021, to promote the standardized and rational clinical use of the FOLFOXIRI regimen among Chinese clinicians, the Colorectal Cancer Committee of the China Southwest Oncology Group led a panel of experts in relevant fields. Based on the characteristics of the Chinese population, the mechanisms of the three chemotherapeutic agents, and previous research data, they formulated the *Chinese expert consensus on the clinical application of the Chinese modified triplet combination with irinotecan, oxaliplatin and continuous infusional 5–fluorouracil/leucovorin for colorectal cancer*. This consensus proposed the first time the dosage, administration, and

本文首次发表在《中华胃肠外科杂志》2026 年第 29 卷第 5 期第 573–584 页, DOI:10.3760/cma.j.cn441530–20260227–00099。征得《中华胃肠外科杂志》同意后在本刊二次发表。

基金项目: 国家杰出青年科学基金(82425045)

通信作者: 邓艳红, E-mail: dengyanh@mail.sysu.edu.cn

adverse event management of the Chinese-modified FOLFOXIRI (cmFOLFOXIRI) regimen, leading to its wide recognition and clinical implementation. Over the five years since the initial consensus was published, multiple key studies have been updated, and numerous new clinical trials based on the FOLFOXIRI regimen have been conducted globally. Meanwhile, the population of patients with colorectal cancer has become increasingly younger, indicating that the cmFOLFOXIRI triplet regimen will be applied in more clinical scenarios. Accordingly, the Colorectal Cancer Committee of the China Southwest Oncology Group has led an update of the 2021 *Chinese expert consensus on the clinical application of the Chinese modified triplet combination with irinotecan, oxaliplatin and continuous infusional 5-fluorouracil/leucovorin for colorectal cancer*. The 2026 edition highlights updated evidence for first-line palliative therapy, conversion therapy, and neoadjuvant therapy; adds expert recommendations on using capecitabine to replace 5-fluorouracil in the triplet regimen and recent advances in the use of the triplet regimen for salvage therapy; and provides further information on the tolerability and adverse event management of cmFOLFOXIRI. These updates strengthen the evidence base for the efficacy and safety of the cmFOLFOXIRI regimen and further promote its standardized, precise, and personalized clinical application.

[Key words] Colorectal neoplasms; Chemotherapy; FOLFOXIRI regimen; Expert consensus

根据国家癌症中心数据,2022年中国新发结直肠癌病例约52万,是我国第二常见恶性肿瘤;死亡病例24万,死亡率位列第4位^[1]。尽管自20世纪90年代后期起,多种分子靶向药物陆续上市,靶向治疗与化学治疗(简称化疗)的联合应用得到发展。此外,免疫治疗已成为高微卫星不稳定/错配修复缺陷(microsatellite instability-high/mismatch repair deficient, MSI-H/dMMR)患者的首选方案^[2]。但对于微卫星稳定/错配修复完整(microsatellite stability/mismatch repair proficient, MSS/pMMR)的患者群体,化疗仍是药物治疗的基石。目前,用于晚期结直肠癌的化疗药物主要包括氟尿嘧啶类(氟尿嘧啶和卡培他滨)、奥沙利铂和伊立替康三大类。如何有效运用并合理组合这些药物,对改善患者预后及生活质量至关重要。

由氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)/亚叶酸钙(leucovorin, LV)、奥沙利铂和伊立替康组合的三药FOLFOXIRI方案是一种高强度化疗方案。多项Ⅲ期随机对照临床试验证实,相较于传统的FOLFIRI(伊立替康+5-FU/LV)或FOLFOX(奥沙利铂+5-FU/LV)双药方案,FOLFOXIRI方案能显著提高晚期结直肠癌患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)、延长无进展生存(progression-free survival, PFS)期和总生存(overall survival, OS)期。目前,该方案已被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for

Medical Oncology, ESMO)指南及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南推荐用于晚期结直肠癌的治疗。

然而,FOLFOXIRI方案的不良反应发生率高、患者耐受性较差,尤其在亚洲人群中更为突出,限制了其在临床的广泛应用。此外,相关临床研究数据多基于欧美人群,药物用法和剂量尚未形成统一标准。因此,针对中国患者,在适用人群选择、用药剂量确定、不良反应管理及剂量调整等方面亟需统一认识。为指导我国临床工作者规范应用FOLFOXIRI方案,中国南方肿瘤临床研究协会(China Southwest Oncology Group, CSWOG)组织相关专家,在系统回顾国内外文献、客观分析研究数据、结合专家临床经验并充分考虑中国患者特点的基础上,达成共识并制定了第一版《结直肠癌改良三药cmFOLFOXIRI方案临床应用中国专家共识》并于2021年6月问世^[3]。该共识发布后,基于改良三药cmFOLFOXIRI方案的治疗策略得到了广泛推广与认可。近5年来,多项关键研究结果持续更新,全球范围内也开展了多项以FOLFOXIRI方案为基础的新临床试验。此外,据统计,我国早发性结直肠癌的年龄标准化发病率自1990年以来已升高逾3倍。全球预测显示,到2030年,约11%的结肠癌和23%的直肠癌将发生在50岁以下人群中^[4-5]。这表明未来患者群体将趋于年轻化,该群体通常体力状态更佳,对治疗获益也抱有更高期待。同时,随着临床医生对不良反应管理的日

益规范化以及治疗目标的动态变化,改良三药cmFOLFOXIRI方案将在更多临床场景中应用。

为此,CSWOG的结直肠癌专业委员会再次牵头,在2021版共识基础上,更新形成了《结直肠癌中国改良三药FOLFOXIRI方案临床应用专家共识(2026版)》(以下简称共识)。

一、共识制定方法

(1)共识编审组的构成:本共识由CSWOG发起,并成立了来自全国的多学科工作组,主要涵盖肿瘤内科、结直肠外科、肿瘤外科和普通外科等学科的专家。

(2)证据的检索:共识编审组按照人群、干预、对照和结局原则,在PubMed、Web of Science、MEDLINE、Clinical trial、Cochrane Library、中国知网、维普资讯网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献数据库进行了检索。此外,也对国内外高水平肿瘤学术会议,包括美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)、ESMO以及CSCO的大会内容进行检索。证据检索截止日期为2026年2月2日。

(3)共识使用者与应用的目标人群:本共识适用于各级医疗机构开展结直肠癌的治疗过程。共识的使用者为各级医疗机构的医务工作者,包括肿瘤内科、结直肠外科、肿瘤外科、普通外科等与结直肠癌治疗相关学科的医师及工作人员。共识推荐意见的应用目标人群为结直肠癌患者。

(4)证据的评价与分级:利用系统评价偏倚风险评价工具(assessing methodological quality of systematic reviews, AMSTAR)对系统评价及Meta分析进行质量评价^[6];使用Cochrane偏倚风险评价工具对随机对照研究进行偏倚评价^[7];采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对观察性研究进行评价^[8]。评价过程由2人独立完成;若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐分级的评价、制定与评估(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法对质量和推荐意见进行分级(表1)^[9]。

(5)推荐意见的形成:编审组基于证据检索的国内外研究结果进行汇总,形成证据总结表,同时考虑我国医务工作者的临床经验、患者的偏好与价值观、干预措施的成本与利弊后,提出了符合我国

表1 证据质量和推荐强度分级系统GRADE标准^[9]

分级	定义
证据质量	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有较大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
专家建议	基于专家意见或经验的推荐意见

临床诊疗实践的推荐意见,于2026年2月进行一轮德尔菲调查,共邀请50名专家参与,收到来自48名专家的61条反馈意见,所有推荐意见均达成共识(共识标准:每条推荐意见共识率均>85%)。

(6)共识的传播与实施:本共识编审组将在共识发布后,主要通过以下方式对本次共识的更新内容进行传播和推广。①在相关学术会议中对共识进行全面解读;②有计划地在我国部分省份组织指南推广专场,确保各级医疗机构的临床医师及其他医务工作者充分了解并正确应用该共识;③通过媒体等进行推广。

(7)共识的更新:计划在2~3年内对本共识的推荐意见进行更新,并按照国际共识更新要求的方法进行。

二、改良三药方案的适用人群

(一)在晚期姑息治疗中的应用

推荐意见1:对于右半结肠癌和/或RAS或BRAF突变型,既往未接受过系统性治疗的、不可切除局部晚期或转移性、MSS/pMMR的患者,且其美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分为0~1分(≤70岁)或0分(71~75岁),推荐cmFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗方案作为一线姑息治疗的选择。其间每4周期进行疗效评估;8周期后未出现疾病进展的患者进入维持治疗(5-FU/LV或卡培他滨+贝伐珠单抗)。维持治疗期间,出现疾病进展的患者进入再引入或二线治疗。若奥沙利铂相关外

周神经毒性<2级,可推荐 cmFOLFOXIRI+贝伐珠单抗再引入治疗。(证据级别:高,推荐强度:强)

推荐意见 2: 对于左半结直肠癌且 *RAS* 和 *BRAF* 野生型,既往未接受过系统性治疗的、不可切除局部晚期或转移性、MSS/pMMR 型患者,其 ECOG 体力状态评分 0~1 分 (≤ 70 岁) 或 0 分 (71~75 岁), 推荐 cmFOLFOXIRI 联合表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 单抗或贝伐珠单抗方案作为一线姑息治疗的选择。其间每 4 周期进行疗效评估;8 周期后未出现疾病进展的患者进入维持治疗 (5-FU/LV 或卡培他滨+EGFR 单抗或贝伐珠单抗)。维持治疗期间出现疾病进展的患者进入再引入或二线治疗。若奥沙利铂相关外周神经毒性<2级,可推荐 cmFOLFOXIRI+EGFR 单抗或贝伐珠单抗再引入治疗。(证据级别:中;推荐强度:弱)

推荐说明

首版共识已详细阐述由意大利 Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO) 研究小组 Falcone 团队进行的一系列前瞻性临床试验结果, 这些研究 (尤其是 TRIBE 和 TRIBE2) 首次证实, 在晚期结直肠癌的一线姑息治疗中, FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗方案相较 FOLFIRI 或 FOLFOX 联合贝伐珠单抗方案, 可显著改善疗效。其中 TRIBE 研究首次证实, 一线 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗相比 FOLFIRI+贝伐珠单抗, 能显著延长晚期结直肠癌患者的中位 PFS 期 (12.1 个月比 9.7 个月, $P=0.003$) 和提升 ORR (65% 比 53%, $P=0.006$), 奠定了在晚期结直肠癌姑息治疗中应用 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗强烈治疗方案的基础^[10]。由于对照组选择、潜在影响后续治疗选择以及不良反应管理的问题, 研究结果并没有得到广泛应用。因此, Falcone 团队进一步开展了 TRIBE2 研究, 对照组选择了 FOLFOX 方案, 且与双药的序贯治疗进行比较, 主要研究终点中位无二次进展生存 (second progression-free survival, PFS2) 期 (定义为从随机分组至二线治疗疾病进展或死亡的时间) 分别为 19.2 个月和 16.4 个月 ($P<0.001$); 此外, 三药组对比双药组, 一线治疗的 ORR 分别为 62% 和 50% ($P=0.002$), R0 切除率分别为 17% 和 12% ($P=0.047$), 中位 PFS 期分别为 12.0 个月和 9.8 个月 ($P<0.001$); 两组二线及后续治疗的比例相当, 分别为 88% 和 82%, 其中三药组二线治疗的 FOLFOXIRI 重引入率达 69%; 第一

次疾病进展后, 两组二线治疗的中位 PFS 期分别为 6.2 个月和 5.6 个月 ($P=0.048$), 两组 3~4 级不良反应发生率的差异无统计学意义^[11]。该结果进一步确立了 FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗在一线姑息治疗中的地位, 并使其获得 NCCN、CSCO 等多项指南推荐, 成为晚期结直肠癌的标准一线治疗方案。此外, 2023 年发表的 CAIRO5 研究结果与既往的 TRIBE 系列研究结果一致, FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗方案较 FOLFOX 联合贝伐珠单抗方案显著提升了患者的中位 PFS 期 (10.6 个月比 9.0 个月, $P=0.032$)、ORR (54% 比 33%, $P<0.001$) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) (93% 比 81%, $P=0.028$)^[12]。因此, 对于一般情况良好的右半和/或 *RAS* 或 *BRAF* 突变型转移性结直肠癌患者, 可以采用一线 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗姑息治疗和序贯维持以及治疗进展后再引入 FOLFOXIRI+贝伐珠单抗的策略。

对于 *RAS* 和 *BRAF* 野生型的转移性左半结直肠癌, 当前 NCCN 指南推荐, 采用双药化疗联合 EGFR 单抗作为一线治疗方案, 而 FOLFOXIRI 联合 EGFR 单抗尚未纳入标准推荐。然而, 2026 年发表的大型 III 期 TRIPLETE 研究最终结果显示, 中位随访 60.2 个月, mFOLFOXIRI 联合 EGFR 单抗 (帕尼单抗) 方案相比 mFOLFOX 联合帕尼单抗方案, 在 *RAS* 和 *BRAF* 野生型转移性结直肠癌中, 获得了显著提升的中位 OS 期, 分别为 41.1 个月对比 33.3 个月 ($P=0.049$), 中位 OS 期延长了 7.8 个月^[13]。基于该研究结果, 对于一般情况良好的左半、且 *RAS* 和 *BRAF* 野生型转移性结直肠癌患者, 推荐采用一线 FOLFOXIRI 联合 EGFR 单抗的姑息治疗、序贯维持、治疗进展后再引入 FOLFOXIRI+EGFR 单抗的策略。

同时, 专家组关注了不同剂型的氟尿嘧啶类药物在这一方案中的应用。2024 年报道的 QUATTRO-II 研究, 评估了卡培他滨+奥沙利铂+伊立替康 (CAPOXIRI) 联合贝伐珠单抗对比 FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗在转移性结直肠癌中的疗效和安全性; 研究证实, 2 种方案疗效相当 (中位 PFS 期: 10.9 个月对比 10.6 个月, $HR=1.114$, $P=0.654$), 且 CAPOXIRI 联合贝伐珠单抗方案耐受良好, 血液毒性较低, 提供了一种替代选择^[14]。因此, 对于一般状态略差 (ECOG 评分为 1 分), 年龄较大 (71~75 岁) 或预期对 5-FU 耐受差 (例如存

在心脑血管疾病史等)的患者,可以考虑选用CAPOXIRI联合贝伐珠单抗方案作为替代选择,以期获得更佳的耐受性。由于临床中对于FOLFOXIRI三药方案的应用为双周方式,在剂量优化后耐受性更佳。

本共识专家组结合cmFOLFOXIRI的剂量用法,对于含卡培他滨的三药方案的推荐用法:卡培他滨800 mg/m²,每日2次,连用10 d停药4 d,奥沙利铂85 mg/m²,伊立替康150 mg/m²。(证据级别:低;推荐强度:专家建议)

另外,随着免疫检查点抑制剂研发的迅速推进,在FOLFOXIRI联合分子靶向药物的基础上,添加免疫检查点抑制剂是否能进一步提升疗效,值得探索。以随机对照AtezoTRIBE、AK112-206研究为代表的新型联合方案正受到关注^[15-16]。AtezoTRIBE研究表明,一线FOLFOXIRI+贝伐珠单抗的基础上加用阿替利珠单抗可改善患者PFS(中位PFS期:13.1个月比11.5个月, $P=0.012$)^[15]。AK112-206研究是全球首个应用程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)双特异性抗体(依沃西单抗)一线治疗转移性结直肠癌的临床研究,其中mFOLFOXIRI+依沃西单抗组的ORR为81.8%,DCR为100%,9个月的PFS率达80%以上^[16]。然而,作为一线姑息治疗策略,其长期安全性、耐受性及总生存获益仍缺乏充分的临床数据支持。

(二)在转化治疗中的应用

推荐意见3:对于初始不可切除、但仅有肝和/或肺转移和/或可局部处理的淋巴结转移的MSS/pMMR型右半结直肠癌,伴有或不伴有RAS或BRAF突变的患者,其ECOG体力状况评分0~1分(≤ 70 岁)或0分(71~75岁),推荐cmFOLFOXIRI+贝伐珠单抗方案作为转化治疗的选择。其间每4周期进行影像学评估,经多学科诊疗(multidisciplinary treatment, MDT)讨论是否可以接受包括原发灶和转移灶在内的根治性或损毁性局部治疗(手术、热消融、立体定向放疗等);选择合适时机及时予以手术,达到根治性手术切除的患者,术后可采用靶向治疗联合FOLFOX的方案,总时长为6个月的围手术期化疗±贝伐珠单抗(贝伐珠单抗术前需停药6周,术后停药6~8周);对于接受转化治疗超过12个周期、MDT评

估仍无法接受以根治性为目的的手术±其他局部治疗的患者,建议进入维持治疗(5-FU/LV或卡培他滨±贝伐珠单抗)。(证据级别:高;推荐强度:强)

推荐意见4:对于初始不可切除、但仅有肝和/或肺转移和/或可局部处理的淋巴结转移的MSS/pMMR型左半结直肠癌,且RAS和BRAF野生型的患者,其ECOG体力状况评分0~1分(≤ 70 岁)或0分(71~75岁),推荐cmFOLFOXIRI+EGFR单抗方案作为转化治疗的选择。其间每4周期进行影像学评估,经MDT讨论是否可以接受包括原发灶和转移灶在内的根治性或损毁性局部治疗(手术、热消融、立体定向放疗等);选择合适时机及时予以手术,达到根治性手术切除的患者,术后可采用靶向治疗联合FOLFOX的方案,总时长为6个月的围手术期化疗±EGFR单抗;对于接受转化治疗超过12个周期,MDT评估仍无法接受以根治性为目的的手术±其他局部治疗的患者,建议进入维持治疗(5-FU/LV或卡培他滨±EGFR单抗)。(证据级别:中;推荐强度:弱)

推荐说明

约50%的结直肠癌患者在病程中会出现肝转移,是其死亡的主要原因之一^[17]。但经历过结直肠癌肝转移手术(切除和合并或不合并射频消融)后的患者5年生存率接近50%^[18]。2025年CAIRO5研究事后分析进一步表明:若能在成功转化治疗后接受完整的局部切除手术,并在早期复发后再次接受局部切除手术治疗,其中位OS期更长(分别为58.9个月和30.5个月)^[19]。因此,对于初始不可切除、但仅有肝和/或肺转移和/或可局部处理的淋巴结转移的MSS/pMMR转移性结直肠癌患者,经MDT充分讨论后,为这类患者选择恰当的转化治疗方案,对改善其预后具有重要价值。

首版共识引用的METHEP研究和II期OLIVIA研究,分别证实了相较于双药化疗方案,FOLFIRINOX方案(伊立替康+奥沙利铂+5-FU/LV)的转化率更高;以及FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗较mFOLFOX6(奥沙利铂+5-FU/LV)联合贝伐珠单抗方案具有更高的ORR、手术切除率和PFS率^[3]。另一项II期CHARTA研究,依据患者是否具有潜在肝转移切除手术机会进行分层,结果同样显示,将伊立替康加入FOLFOX联合贝伐珠单抗方案后(即FOLFOXIRI+贝伐珠单抗),9个月PFS率从56%提升至67%($P=0.086$),达到研究主

要终点,在潜在可切除亚组中,R0~1切除率从37.1%提升至51.4%($P=0.33$)^[20]。一项Meta分析汇总了CHARTA、OLIVIA、STEAM、TRIBE和TRIBE2研究数据,共计纳入1697例患者,结果显示,FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗较双药联合贝伐珠单抗方案显著提升了R0切除率(16.4%比11.8%, $P=0.007$)^[21]。

在化疗联合对应的靶向治疗成为标准治疗方案的时代,针对不同患者亚群的转化治疗结果值得特别关注。多中心Ⅲ期CAIRO5研究纳入530例初始不可切除的结直肠癌肝转移患者,其中原发肿瘤位于右侧或存在RAS或BRAF V600E突变的患者,随机接受FOLFOX或FOLFIRI联合贝伐珠单抗(A组)或FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗(B组)治疗,结果显示,B组患者的局部治疗(切除或消融)发生率在数值上高于A组(57%比46%, $P=0.08$),B组接受完全局部治疗(所有肝转移均通过R0或R1切除和/或消融治疗)的患者比例显著高于A组(51%比36%, $P<0.01$),在接受局部治疗的患者中,B组的R0切除率为82%,A组为70%^[19]。

对于RAS和BRAF野生型患者,首版共识阐述了分别来自意大利(POCHER)、中国(FOCULM)和德国(VOLFI)的3项Ⅱ期研究结果,证实FOLFOXIRI联合EGFR单抗作为转化治疗方案可以有效缩瘤^[3]。因此,对于RAS和BRAF野生型的左半转移性结直肠癌患者,该方案可以作为转化治疗的策略之一。2024年发布的中国随机对照Ⅲ期TRICE研究,评估了FOLFOXIRI联合西妥昔单抗对比FOLFOX联合西妥昔单抗在RAS和BRAF野生型、仅有肝转移的结直肠癌患者中的转化疗效,结果显示,两组的ORR相当,三药组略高(84.7%比79.7%, $P=0.42$);三药组的中位缓解深度(depth of response, DpR)显著提升(59.6%比55.0%, $P=0.039$);然而,两组R0~1切除率相当(三药组54.2%对比双药组52.7%, $P=0.86$),三药组在数值上占优^[22]。虽然DpR的显著提升并未成功转化为R0~1切除率的获益,但考虑到两组方案中均有约半数患者未能实现成功转化(达到R0~1切除),结合在姑息一线治疗中,TRIPLETE研究所证实的FOLFOXIRI联合方案在OS方面的更多获益,从患者全程管理和长期生存获益的角度出发,对于体力状态良好且亟需肿瘤退缩以争取转化机会的患者,FOLFOXIRI联合EGFR单抗方案仍推

荐作为一种选择。

(三)在新辅助治疗中的应用

推荐意见 5:对于局部晚期(cT₃₋₄或N⁺期)直肠癌患者,且其ECOG体力状况评分0~1分(≤ 70 岁)或0分(71~75岁),推荐cmFOLFOXIRI方案作为新辅助治疗的选择,通过强烈方案以达到肿瘤退缩的效果。建议术前新辅助cmFOLFOXIRI方案4~6个周期,并通过盆腔增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)评估肿瘤退缩情况,经MDT评估讨论是否加用同步放化疗。(证据等级:中;推荐强度:弱)

推荐说明

新辅助治疗已成为局部晚期直肠癌的标准治疗方案。ASCO 2020年会报道的Ⅲ期PRODIGE 23研究,对比了术前mFOLFOXIRI联合放射治疗(简称放疗)(试验组)与单纯卡培他滨联合放疗(对照组)在局部晚期直肠癌的疗效,试验组的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率显著高于对照组(27.8%比12.1%, $P<0.001$),3年无病生存(disease-free survival, DFS)率(75.7%比68.5%, $P=0.034$)和3年无转移生存(metastasis-free survival, MFS)率(78.8%比71.7%, $P=0.017$)均有显著提高^[23]。因此,FOLFOXIRI三药新辅助化疗+选择性同步放化疗对于局部晚期的直肠癌患者不失为一个有效且安全的治疗策略。

2024年公布的PRODIGE 23研究的长期随访(中位随访82.2个月)结果显示,试验组7年DFS率为67.6%,优于对照组的62.5%,其受限平均生存时间(restricted mean survival time, RMST)差5.7个月($P=0.048$);试验组7年MFS率为79.2%,也优于对照组的72.3%,RMST差异为6.1个月($P=0.021$);试验组和对照组7年OS率分别为81.9%和76.1%(RMST差4.37个月, $P=0.033$)^[24]。2025年一项回顾性研究评估了全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)在常规实践中的应用和结局。该研究纳入了接受PRODIGE 23样方案(FOLFIRINOX/FOLFOXIRI后长程放化疗)、RAPIDO样方案(短程放疗后合并FOLFOX/CAPOX)、OPRA诱导样方案(诱导FOLFOX/CAPOX后长程放化疗)、OPRA合并样方案(长程放化疗后合并FOLFOX/CAPOX)及其他方案共计1585例患者,其中接受PRODIGE 23样方案治疗的患者在局部控制和生存结局方面均优于其他方案

[与其他所有组对比无事件生存(event-free survival, EFS)期和OS期差异均具有统计学意义]^[25]。此外,高强度的FOLFOXIRI方案新辅助化疗有望在实现肿瘤降期、降低术后复发风险的同时,通过豁免放疗更好地保护患者盆腔功能,并提高手术安全性和术后生活质量。单臂II期FORTUNE研究初步证实了术前cmFOLFOXIRI联合选择性放疗,在局部晚期直肠癌的pCR率可以达到20.4%(21/103),其中,92例未接受长程放化疗者(包括2例化疗+短程放疗者)pCR率为17.4%(16/92)^[26]。该成果已被NCCN指南采纳。其长期随访结果显示,3年DFS率达到78.9%^[27]。因此,对于局部晚期的直肠癌患者,FOLFOXIRI三药新辅助化疗联合选择性同步放化疗方案,无论在近期肿瘤退缩效果(提高降期率)、增加豁免放疗的机会还是改善远期生存结局方面,均展现出显著优势。

此外,免疫检查点抑制剂是否能进一步提升三药方案的疗效,并在保证安全有效的前提下进一步提高豁免放疗的概率,值得深入研究。OPTICAL2研究是一项评估新辅助mFOLFOXIRI联合卡度尼利单抗[cadonilimab,一种同时靶向PD-1和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)的双特异性抗体]治疗局部晚期结直肠癌疗效与安全性的随机II期研究,设置了单独mFOLFOXIRI和mFOLFOX6的两组作为对照,初步结果显示,mFOLFOXIRI联合卡度尼利单抗方案的pCR率为26.8%,降期至yp0~I期的概率为65.9%,主要病理缓解(major pathological response, MPR)率为68.3%,显著优于单独mFOLFOX6组^[28]。但FOLFOXIRI联合免疫检查点抑制剂作为新辅助治疗方案的临床应用尚缺乏充足的循证医学依据。

目前NCCN指南推荐,cT₃₋₄或N⁺期的局部晚期直肠癌,可考虑单纯FOLFOXIRI三药新辅助化疗12~16周后再进行放化疗^[29]。

(四)经标准治疗失败的挽救性治疗中的应用

推荐意见6:对于晚期结直肠癌患者,经标准治疗后进展,且其ECOG体力状态评分0~1分(≤70岁)或0分(71~75岁),推荐cmFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗方案作为挽救性治疗的选择。同时考虑到患者已经历多次化疗,骨髓造血功能已经受损,建议酌情进行剂量20%~40%的下调。与晚期姑息一线治疗相似,建议治疗期间每4周期进

行疗效评估;8周期后未出现疾病进展的患者进入维持治疗(5-FU/LV或卡培他滨+贝伐珠单抗)。(证据级别:低,推荐强度:专家建议)

推荐说明

对于经标准治疗失败的转移性结直肠癌患者,其后续挽救性治疗是临床难题,通常表现为有效率低和缓解持续时间短。当标准的治疗方案(5-FU联合奥沙利铂/伊立替康交替±靶向治疗)失败后,意味着肿瘤对这些药物单独或双药联合可能产生了耐药性。此时,三药联合的FOLFOXIRI方案通过更强的协同作用,可能克服部分耐药机制,对肿瘤细胞产生更强的杀伤效应。基于TRIBE系列研究证实的FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗在一线治疗中的卓越疗效,以及TRIBE2研究证实的、在第一次疾病进展后,三药组和双药组治疗的中位PFS期分别为6.2个月和5.6个月($P=0.048$),FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗方案作为对奥沙利铂和伊立替康已暴露患者的再引入方案仍具有一定价值^[11]。因此,对于ECOG体力状态评分情况较好,尤其是距离前次应用奥沙利铂和伊立替康治疗时间较长(一般认为≥4个月)的患者,仍可以考虑应用cmFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗方案作为挽救性治疗。2022年的一项研究对比了结直肠癌在二线及以上治疗中应用三药或双药联合雷莫西尤单抗(一种VEGF受体2抗体)的疗效,结果显示,接受三药联合雷莫西尤单抗患者的中位OS期显著长于双药组($P=0.002$),且在接受第四线及以上治疗的患者中,这种生存优势更显著(二线: $P=0.108$;四线及以上: $P=0.032$)^[30]。

三、改良三药方案的用法与剂量

cmFOLFOXIRI方案:奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注>120 min,第1天;伊立替康150 mg/m²静脉滴注90 min,第1天;LV 400 mg/m²静脉滴注120 min,第1天;5-FU 2400 mg/m²持续静脉滴注46~48 h;每2周重复。

推荐说明

基于2012年日本一项I期剂量探索试验结果,在日本晚期结直肠癌患者中,FOLFOXIRI的最大耐受剂量为伊立替康165 mg/m²、奥沙利铂85 mg/m²和5-FU 2400 mg/m²^[31]。邓艳红教授团队基于中国人群特点、3个化疗药物的作用机制特点、不良反应谱特征和前期研究数据,认为铂类是

剂量依赖型药物,剂量不宜调整;而5-FU的有效治疗窗范围较广,可以取其中低值,伊立替康的毒性部分与5-FU重叠,考虑进行20%的剂量下调,由此形成了cmFOLFOXIRI方案,该方案将伊立替康由180 mg/m²减少至150 mg/m²,5-FU由3200 mg/m²减少至2400 mg/m²,奥沙利铂维持为85 mg/m²。其所在中心的FORTUNE和FOCULM研究进一步验证了降低剂量有助于改善临床不良反应管理^[26,32]。cmFOLFOXIRI不良反应均显著低于TRIBE和OLIVIA等研究报道,而在有效率方面相当,因此cmFOLFOXIRI方案是适合中国人群特征的。正在进行的TRIBE-C(NCT04230187)研究也是基于此背景下开展,旨在评估cmFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗对比传统mFOLFOX6联合贝伐珠单抗,在晚期结直肠癌一线治疗中疗效的确证性研究。

2021年后公布结果的多项重要研究,在结直肠癌治疗的不同阶段,采用了与cmFOLFOXIRI方案相同或相似剂量的策略。包括由GONO研究小组开展的针对姑息一线治疗的TRIPLETE研究^[13]、中国的TRICE研究^[22]以及日本开展的评估寡转移结直肠癌术后应用三药辅助治疗疗效的FANTASTIC研究^[33]。

四、不良反应管理

(一)发生概率

FOLFOXIRI方案常见的3级及以上不良反应主要包括中性粒细胞减少、腹泻和乏力。在TRIBE系列研究的剂量下,发生率较高。GONO研究小组开展的TRIBE和TRIBE2综合分析显示,FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗方案的3~4级中性粒细胞减少发生率为51%,发热性中性粒细胞减少症发生率为8%,均显著高于双药组^[34]。2025年的一项整合分析纳入了4项II期和III期研究(TRIBE、TRIBE2、CHARTA和STEAM),结果显示,FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗方案的3~4级中性粒细胞减少和腹泻发生率分别是44%和19%^[35]。

经剂量改良后,cmFOLFOXIRI的不良反应可控,安全性良好。我国结直肠癌患者应用cmFOLFOXIRI方案后,3~4级中性粒细胞减少发生率为42.5%,腹泻、乏力及恶心呕吐发生率分别仅为1.9%、3.8%和8.5%^[26,36]。TRIPLETE研究中报告的常见3~4级不良反应包括中性粒细胞减少(33%对20%)、腹泻(25%对8%)、痤疮样皮疹

(20%对29%)、口腔黏膜炎性病变(7%对7%)、低钾血症(7%对4%)和疲劳(8%对2%)^[13,37]。TRICE研究中发生3~4级中性粒细胞减少的概率为44.1%(对照组27.0%),口腔黏膜炎性病变为10.3%(对照组13.5%),腹泻为5.9%(对照组未见报告)^[22]。综合多项研究数据,改良的三药方案发生3~4级中性粒细胞减少的概率为30%~40%,较足量的FOLFOXIRI方案有所降低,且与EGFR单抗联用时,并未增加该分子靶向药物特征性的不良反应(如痤疮样皮疹、口腔黏膜炎性病变)发生率。

尽管剂量改良提升了治疗的安全性,cmFOLFOXIRI方案的不良反应发生率仍较FOLFOX/FOLFIRI双药方案增加,治疗期间应严密监测患者不良反应。据GONO研究小组报道,3~4级中性粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少症的首次发作主要集中在治疗的前2个月,且在三药方案治疗的首个周期内,更容易发生3~4级中性粒细胞减少。值得注意的是,年老患者和女性的发生概率显著更高,应予以特别关注^[34]。

(二)调整原则(图1)

具体药物剂量的调整需依据患者上一治疗周期出现的不良反应严重程度分级[美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)常见不良反应通用术语评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0版]和持续时间。建议采用在前次给药剂量的基础上对cmFOLFOXIRI方案的3种药物同时减量20%作为一个剂量级。针对非血液学毒性(脱发除外),如出现1~2级不良反应,到规定的下一治疗周期开始给药时间(通常为2周内)恢复至≤1级,下次治疗可不进行剂量调整;如未恢复至≤1级,并反复出现2次及以上者,下次治疗应进行一个剂量级的下调。对于出现3级及以上不良反应者,必须暂停治疗,待恢复至≤1级再重启治疗。重启后,所有药物均须进行一个剂量级的下调。对于某些特定、严重或可能危及生命的非血液学毒性(如4级腹泻、过敏反应、心脏毒性或肺毒性等),可能需要永久停用相关药物或更大幅度(减量2个剂量级)的剂量调整。血液学毒性(中性粒细胞减少、血小板减少和贫血)是细胞毒化疗的常见不良反应,需要密切监测和及时调整。针对血液学毒性,如出现1~2级不良反应,与非血液学毒性处理相同,到规定的下一治疗周期开始给药时间(通常为2周内)恢复至≤1

级,下次治疗可不进行剂量调整;如未恢复至 ≤ 1 级,并反复出现2次及以上者,下次治疗应进行一个剂量级的下调。如出现3级不良反应,但经正确纠正后可以1周内恢复至 ≤ 1 级,下次治疗可不进行剂量调整。此外,其他情况的血液学毒性必须暂停治疗,待恢复至 ≤ 1 级再重启治疗。重启后,所有药物均须进行一个剂量级的下调。无论非血液学还是血液学毒性,发生减量2次者,予以停药。

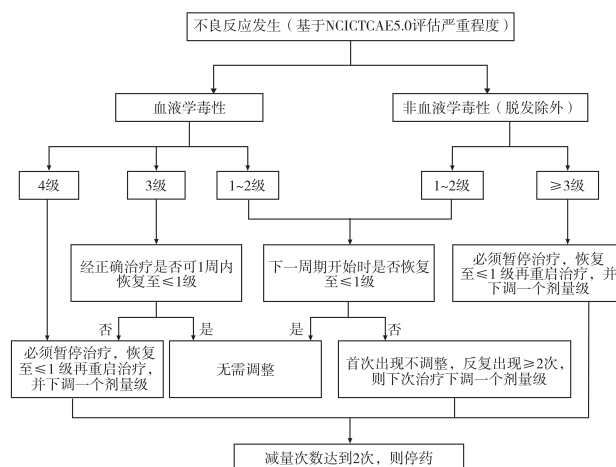


图1 中国改良版 cmFOLFOXIRI 方案常见不良反应的药物剂量调整原则流程图(邹昊益绘制)

注:采用在前次给药剂量的基础上减量20%作为一个剂量级。对于某些特定、严重或可能危及生命的非血液学毒性(如4级腹泻、过敏反应、心脏毒性或肺毒性等),可能需要永久停用相关药物或更大幅度(减量2个剂量级)的剂量调整。

(三)重点不良反应的管理

尤其需重点关注的严重不良反应包括:中性粒细胞减少(22.2%~42.5%)、腹泻(2%~23%)、乏力(3.8%~11.2%)、肠梗阻(2.9%~4.8%)和肠穿孔(2.2%)等(以上数据是发生3级及以上不良事件的概率)^[13,22,26,36-37]。

(1)中性粒细胞减少:是化疗后常见的不良反应,当中性粒细胞绝对值低于 $0.5 \times 10^9/L$ 持续超过5 d,患者发生严重细菌、真菌或病毒感染的概率显著升高,可达90%以上。首个化疗周期前,需评估患者相关风险因素,包括年龄、性别、既往治疗史、中性粒细胞减少病史、肿瘤是否侵犯骨髓、营养状况等。对有2个高危因素以上的高危患者,可考虑应用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)进行一级预防。治疗期间出现中性粒细胞减少,可应用重组人G-CSF治疗,推荐剂量为 $5 \mu g/(kg \cdot d)$ 皮下注射,持续给药

至中性粒细胞计数恢复正常或者接近正常。若患者前一周期化疗在未预防性使用G-CSF时发生过中性粒细胞减少,后续化疗后应预防性给予G-CSF。此外,需排除脾功能亢进等非化疗相关因素,并积极处理。若中性粒细胞减少伴发热,除前述治疗外,应特别注意及时留取生物标本送检,并开始经验性广谱抗生素治疗(培南类),后续根据药敏结果调整用药^[38-39]。

(2)腹泻:45%~50%的患者在伊立替康输注期间或输注后数小时内出现早发型腹泻。机制与胆碱能作用相关,表现为肠道蠕动增加及胆碱能过剩症状(如腹部绞痛、流涕、流泪、唾液分泌增多)。症状通常持续约30 min。该方案前可预防性使用阿托品 $0.3 \sim 0.5 \text{ mg}$ 皮下注射,必要时可重复。早发型腹泻不应使用止泻药(如洛哌丁胺)。伊立替康用药24 h后发生的腹泻为迟发型腹泻,中位发生时间为用药后第5天,与胆碱能机制无关。迟发型腹泻具有不可预测性、非累积性以及可在任何剂量水平下发生的特点。患者首次出现稀便时,立即开始大量饮用含电解质饮料,并开始高剂量洛哌丁胺治疗(首剂4 mg,之后每2小时服2 mg,直至末次稀便后12 h)。由于存在麻痹性肠梗阻的风险,洛哌丁胺连续使用不得超过48 h。对于3级及以上腹泻或出现严重脱水者,应静脉补液,对于低血容量情况不明的患者,首选500 ml平衡盐溶液^[40]。

(3)乏力:多与消化道反应和食欲下降致营养缺乏以及骨髓抑制性贫血相关。排除器质性疾病因后,积极纠正患者的营养状态对降低其他不良反应发生风险、提高治疗耐受性至关重要。推荐采用营养风险筛查2002(nutritional risk screening 2002, NRS 2002)量表进行营养风险评估,患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)用于营养状况评估和饮食情况评估。推荐使用三药的患者常规进行口服肠内营养补充, $20.9 \sim 41.8 \text{ kJ}(5 \sim 10 \text{ kcal})/(kg \cdot d)$,鼓励合理运动锻炼以维持肌肉量。

(4)肠梗阻:多见于生理性狭窄或弯曲部位,尤其左半结肠,其中以乙状结肠-直肠交界处及降结肠最为高发。这与结肠的解剖结构、肠腔直径变化、粪块硬度等因素相关。对于原发灶位于梗阻高发部位者,可考虑预防性肠道内支架置入或预防性造口术以降低化疗后梗阻风险。对于未行上述预防措施的患者,需密切监测排便情况,及时使用

乳果糖等缓泻剂或甘油等润滑剂保持排便通畅。指导患者在腹胀、腹痛加重时及时就医。进行饮食指导,推荐低渣饮食。合理锻炼,促进胃肠蠕动。化疗期间,高梗阻风险患者不推荐应用长效5-羟色胺3受体拮抗剂止呕,慎用阿片类药物止痛。出现肠梗阻的患者原则上应禁食水,静脉营养支持;胃肠减压;应用生长抑素减少肠道分泌;结合灌肠或润滑剂辅助排便。病程中密切观察腹部体征变化,预防肠穿孔。内科保守治疗无效的患者,可行肠道部分切除术、造口术等。

(5)肠穿孔:发生率虽低,但一旦发生可导致腹膜炎、脓毒症等严重并发症,危及生命,治疗被动且预后差。其发生与肿瘤直接侵袭肠壁、细胞毒性药物损伤肠道黏膜导致肠道壁变薄或溃疡形成以及肠梗阻致近端肠管扩张或梗阻局部缺血等相关。因此,治疗前应通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)全面评估肿瘤大小、部位、近端肠管扩张情况,关注腹部手术史和肠道放疗史等肠穿孔风险因素。对预估肠穿孔高风险患者,可考虑预防性肠道部分切除术。此外,治疗中应注意保持排便通畅,及时识别并纠正肠梗阻,警惕穿孔相关体征(如腹部绞痛、压痛、肌紧张、板状腹)。出现肠穿孔后,积极手术治疗。术前应禁食水、营养支持、积极充分液体支持、应用覆盖革兰氏阴性杆菌及厌氧菌的广谱抗生素等。

五、小结

FOLFOXIRI方案在结直肠癌治疗中的应用日益广泛。本共识在2021年版的基础上系统更新了其在晚期一线姑息治疗、转化治疗及新辅助治疗领域的临床证据数据;新增了采用卡培他滨替代5-FU组成三药方案的专家建议以及三药方案在挽救性治疗中的最新进展;同时具体阐述了cmFOLFOXIRI方案耐受性和相关不良反应的剂量调整原则及管理措施。总体而言,cmFOLFOXIRI方案疗效与安全性的循证依据更加充实,其临床应用也日趋成熟。期待本版共识的更新能进一步推动cmFOLFOXIRI方案的临床应用,引领更精准化与个体化的治疗。

《结直肠癌中国改良三药FOLFOXIRI方案临床应用专家共识(2026版)》编审组成员名单

专家组顾问(以姓氏汉语拼音为序):梁后杰(陆军军医大学附属西南医院)、林桐榆(四川省肿瘤医院)、沈琳(北京大学肿瘤医院)、汪建平(中山大学附属第六医院)、王锡山(中国医学科学院肿瘤医院)、徐瑞华(中山大学肿瘤防治中心)、于丁(湖北省肿瘤医院)、张苏展(浙江大学医学院附属第二医院)

专家组组长:邓艳红(中山大学附属第六医院)

专家组副组长(以姓氏汉语拼音为序):陈功(中山大学肿瘤防治中心)、李健(北京大学肿瘤医院)、邱萌(四川大学华西医院)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

专家组成员(以姓氏汉语拼音为序):陈功(中山大学肿瘤防治中心)、邓艳红(中山大学附属第六医院)、丁培荣(中山大学肿瘤防治中心)、方维佳(浙江大学医学院附属第一医院)、郭增清(福建省肿瘤医院)、胡晓桦(广西医科大学第一附属医院)、姜虹(同济大学附属同济医院)、金永东(四川省肿瘤医院)、李健(北京大学肿瘤医院)、李勇(广州中医药大学第二附属医院)、林曲(中山大学附属第三医院)、林榕波(福建省肿瘤医院)、马冬(广东省人民医院)、马俐君(上海交通大学医学院附属同仁医院)、邱红(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、邱萌(四川大学华西医院)、王崑(北京大学肿瘤医院)、王巍(佛山市第一人民医院)、王文玲(贵州医科大学附属医院)、王小忠(汕头市中心医院)、谢德荣(中山大学孙逸仙纪念医院)、谢琳(云南省肿瘤医院)、许瑞莲(深圳市人民医院)、杨燕(甘肃省肿瘤医院)、殷先利(湖南省肿瘤医院)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院)、张国平(粤北人民医院)、张红雨(中山大学附属第五医院)、张慧卿(江西省肿瘤医院)、张敬东(辽宁省肿瘤医院)、张俊(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张艳桥(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、赵赞博(北京医院)、朱梁军(江苏省肿瘤医院)、宗红(郑州大学第一附属医院)

秘书组:张剑威(中山大学附属第六医院)、胡华斌(中山大学附属第六医院)、蔡月(中山大学附属第六医院)、程怡(中山大学附属第六医院)、邹昊益(中山大学附属第六医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献 略 详见《消化肿瘤杂志(电子版)》官网