

基于器官保留的局部进展期结直肠癌新辅助治疗研究进展

吴泽华 程怡 胡华斌 张剑威 邓艳红

中山大学附属第六医院肿瘤内科 广州市黄埔区中六生物医学创新研究院, 广州 510655

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

【摘要】 局部进展期结直肠癌新辅助治疗在过去 20 年已取得较大进步,但仍存在不良反应、器官功能障碍及远期转移控制不理想等局限性。而近年来,随着手术技术的提高和肿瘤分子分型研究的进一步发展,如何进一步提高局部控制率,减少远处转移率,甚至根据临床缓解情况免除手术、保留器官是当前患者的需求所在和研究目标。随着分子分型研究的进展,结直肠癌根据微卫星状态和错配修复基因不同,有不同的治疗策略。对于微卫星不稳定局部进展期结直肠癌而言,与传统放化疗相比,免疫检查点抑制剂治疗在提高临床完全缓解率的同时,还可明显降低不良反应发生率、改善器官功能。对于微卫星稳定型局部进展期结肠癌而言,新辅助治疗目前仍处于探索阶段,标准治疗模式仍是手术结合围手术期化疗。对于微卫星稳定型局部进展期直肠癌,一方面通过加强新辅助治疗提高完全缓解率,提高器官保留率,另一方面通过选择性去放疗,保存器官功能,提高生活质量。本文针对基于器官保留策略的局部进展期结直肠癌新辅助治疗策略进行综述。

【关键词】 结直肠肿瘤,局部进展期; 微卫星稳定; 新辅助治疗; 临床完全缓解; 器官保留

基金项目: 国家自然科学基金(82272800); 广东省消化系统疾病临床医学研究中心项目(2020B1111170004)

Neoadjuvant strategy for locally advanced colorectal cancer based organ preservation

Wu Zehua, Cheng Yi, Hu Huabin, Zhang Jianwei, Deng Yanhong

Department of Oncology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Biomedical Innovation Center, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

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

【Abstract】 Neoadjuvant therapy for locally advanced colorectal cancer has made great progress in the past 20 years, but there are still limitations such as side effects, organ dysfunction and unsatisfactory control of metastasis. In recent years, with the improvement of surgical techniques and further development of molecular research, how to further improve local control, reduce distant metastasis, and even avoid surgery according to clinical remission to achieve organ preservation, is the current demand and research goal. With the advancement of molecular research, colorectal cancer has different treatment strategies based on microsatellite status. For patients with microsatellite instability locally advanced colorectal cancer, immune checkpoint inhibitor therapy significantly increased the pathologic complete response rate, reduced the incidence of adverse events and improved organ function compared with conventional chemoradiotherapy. For patients with microsatellite stable locally advanced colon cancer, neoadjuvant therapy is still in the exploratory stage. The standard of care is surgery combined with perioperative chemotherapy. For microsatellite stable locally advanced rectal cancer, the complete response rate is improved by enhancing neoadjuvant therapy, which helps to preserve organs. On the other hand, selective

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231231-00235

收稿日期 2023-12-31 本文编辑 万晓梅

引用本文: 吴泽华, 程怡, 胡华斌, 等. 基于器官保留的局部进展期结直肠癌新辅助治疗研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(4): 416-423. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231231-00235.



radiotherapy preserves organ function and improves quality of life. This article reviews the neoadjuvant treatment strategies for locally advanced colorectal cancer based on organ-sparing strategies.

【Key words】 Rectal neoplasms, locally advanced; Microsatellite stability; Neoadjuvant therapy; Clinical complete response; Organ preservation

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82272800); Program of Guangdong Provincial Clinical Research Center for Digestive Diseases (2020B1111170004)

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,严重影响人们的健康和生活质量。目前,局部进展期结肠癌患者的标准治疗是根治性手术,且术后对中高危险Ⅱ期或Ⅲ期患者进行辅助化疗^[1]。尽管根据术后分期及高危因素进行了辅助化疗,仍有10%~30%的患者出现局部复发或转移^[2-4]。术前新辅助化疗可以通过前期治疗微小转移灶和诱导肿瘤“降期”改善这类患者的预后,从而提高手术的完整性和质量。近年来,虽然结肠癌新辅助治疗数据尚少,亦存在较多争议,但相关的研究及探索正在蓬勃开展。而新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)及辅助化疗的综合治疗,是局部进展期直肠癌的标准治疗模式,已被证实可提高手术切缘阴性率、降低局部复发率、提高病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率^[5-6]。然而,该治疗模式仍存在一定的局限性,如放疗相关的排便、排尿、生育功能受损,手术切除所致的器官功能障碍,生存率改善不明显等^[7-9]。

近年来,多项研究都在积极探索如何提高新辅助治疗疗效,目的是实现结直肠癌的局部控制和远处控制,同时最大限度地保留患者的直肠功能和生活质量。此外,在全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)的基础上,根据临床缓解情况,选择性地等待观察,目的是最大程度避免手术可能带来的创伤,从而保留器官。本文针对基于以上目标的局部进展期结直肠癌新辅助治疗策略进行阐述。

一、高度微卫星不稳定/错配修复蛋白缺陷结直肠癌新辅助治疗

随着肿瘤分子分型研究的进展,结直肠癌根据微卫星状态/错配修复基因不同,有不同的治疗策略。靶向程序性死亡受体1/细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(programmed death-1/cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, PD-1/CTLA-4)配体的免疫检查点阻断已被确定为高度微卫星不稳定/错配修复缺失(microsatellite instability high/mismatch repair deficiency, MSI-H/dMMR)的晚期结直肠癌患者的标准治疗方法^[5, 10-12]。对比传统化疗联合靶向治疗,PD-1/CTLA-4抗体显著提高晚期MSI-H/dMMR有效率及无进展生存期(progression-free survival, PFS),但对晚期微卫星稳定/错配修复完整(microsatellite stability/mismatch repair proficiency, MSS/pMMR)结直肠癌无效^[13]。由于其在晚期疗效差异明显,研究者针对两种分型的局部进展期结直肠癌的新辅助治疗策略探索也大有不同。

在FOxTROTⅢ期试验中,亚组分析提示:与pMMR患

者相比,dMMR结肠癌患者组织学退缩率更低,无病生存期(disease-free survival, DFS)也没有从围手术期化疗中受益^[14]。相对pMMR患者,dMMR患者难以从化疗中获益,故越来越多的研究探索新辅助免疫治疗dMMR局部进展期结直肠癌的疗效。2020年荷兰癌症研究所公布了Ⅱ期探索性NICHE研究的结果,该研究旨在探索无远处转移的结肠癌患者是否可以从术前短程的免疫治疗中获益;研究共纳入40例结肠癌患者,其中21例为dMMR,81%为临床Ⅲ期结肠癌;20例患者接受1个周期伊匹木单抗(CTLA-4抗体)和2个周期纳武利尤单抗治疗,20例患者均达到病理缓解,19例患者达到主要病理缓解(major pathological response, MPR),即肿瘤残留<10%,12例患者达到pCR^[15]。中山大学附属第六医院团队开展的PICC研究旨在探究特瑞普利单抗(PD-1单抗)联合或不联合塞来昔布(COX-2抑制剂)新辅助治疗dMMR/MSI-H局部进展期结直肠癌的疗效和安全性,结果显示,联合组与特瑞普利单抗单药治疗组的pCR率分别为88%和65%,总体pCR率为76.5%,且安全性良好,34例患者中仅1例患者出现3级不良反应,为谷草转氨酶升高^[16]。中山大学肿瘤防治中心开展的Ⅱ期临床研究纳入17例dMMR/MSI-H局部进展期直肠癌患者接受信迪利单抗(PD-1单抗)治疗,在16例进行了疗效评估的患者中,15例在治疗后第一次评估中肿瘤体积缩小;9例患者经治疗后实现临床完全缓解(clinical complete response, cCR),并选择了等待观察;在6例接受根治性手术的患者中,3例的手术病理标本显示pCR^[17]。扩大样本量的NICHE-2研究共入组112例患者,1个周期伊匹木单抗和2个周期伊匹木单抗治疗后,pCR率达到67%^[18]。除了PD-1和CTLA-4抗体外,NICHE-3还探索了另一免疫检查点抑制剂淋巴细胞激活基因3(lymphocyte-activation gene 3, LAG-3)抗体联合PD-1抗体在dMMR结肠癌新辅助治疗中的疗效。2023年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)上报告了NICHE-3研究的初步结果:研究入组19例dMMR患者接受2个周期纳武利尤单抗480 mg+relatlimab(LAG-3抗体)480 mg每周4次治疗后行手术治疗,术后pCR率为79%^[19]。以上研究均提示,免疫检查点抑制剂治疗dMMR/MSI-H局部进展期结直肠癌疗效明显,与传统放化疗相比,免疫检查点抑制剂治疗在明显提高pCR率的同时,也可明显降低不良反应发生率,改善器官功能。

2022年纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-

Kettering Cancer Center, MSKCC)的另一项研究使用PD-1抗体 dostarlimab 单药治疗 dMMR II~III 期直肠癌患者,然后根据肿瘤退缩情况接受标准的同步化放疗和手术,完成 dostarlimab 治疗后达到 cCR 的患者不再接受放疗和手术,最终共有 12 例患者完成治疗并均获得 cCR;截至 2022 年,没有患者需接受放疗或手术治疗,在 6~25 个月随访期间内没有报告进展或复发的事件^[20]。该研究提示,dMMR/MSI-H 直肠癌患者接受免疫治疗后,100% 的患者免于接受放疗和手术,实现了器官保留以及器官功能保护,具有重要的临床意义。尽管仍需要更长时间随访以及大型临床研究证据支持免于手术这一结论,但在 dMMR/MSI-H 结直肠癌中,免疫检查点抑制剂的新辅助治疗已成为目前的指南推荐^[5]。

二、MSS/pMMR 结肠癌新辅助治疗

迄今为止,已有两项 III 期临床试验报道新辅助化疗治疗局部进展期结肠癌的疗效。FOX TROT 是一项国际多中心、随机对照、III 期临床试验。研究纳入 cT3~4N0~2M0 的结肠癌患者,随机 2:1 分为术前 6 周加术后 18 周 mFOLFOX 组(新辅助化疗组)或术后 24 周 mFOLFOX 组(对照组),其中 RAS 基因野生型患者在新辅助化疗组随机 1:1 接受或不接受帕尼单抗,研究主要终点为残留病灶或两年内复发,与对照组相比,新辅助化疗组术后 T 分期、N 期显著降低($P<0.001$),其中试验组有 24 例(4%)患者 pCR,另有 412 例(62%)患者肿瘤退缩, R_0 切除率明显升高(94% 比 89%, $P<0.001$)。虽然 30 例(4.3%)新辅助化疗组患者出现梗阻症状需行急诊手术,但与对照组相比,新辅助化疗组的严重术后并发症如吻合口漏或腹腔脓肿比例较少(4.7% 比 7.4%, $P=0.072$),紧急再手术也较少(4.3% 比 7.1%, $P=0.050$),因并发症延长住院时间的比例则更少(11.6% 比 14.3%, $P=0.21$),但差异均无统计学意义^[14]。

与 FOX TROT 类似、但术前治疗周期有所不同,OPTICAL 研究是一项国内多中心、随机对照、III 期临床试验,纳入受试者年龄为 18~75 岁,具有结肠腺癌的病理诊断,经过术前螺旋 CT 评估结肠肿瘤的 cT4 或 cT3 且浸润肌层深度 ≥ 5 mm;受试者按照 1:1 随机分配至围手术期治疗组或标准治疗组;围手术期治疗组接受 3 个月的 mFOLFOX6 或 CAPOX 方案的新辅助化疗,然后行根治性手术治疗,术后接受 3 个月的辅助化疗;标准治疗组先接受结肠癌手术,术后辅助化疗由研究者根据患者术后病理 TNM 分期制定;研究的主要终点是基于改良意向治疗人群的 3 年 DFS,OPTICAL 研究中围手术期治疗组对比标准治疗组 pT0~2N0M0(0~I 期)的患者比例明显提高(19% 比 4%, $P<0.0001$),试验组中有 26 例(7%)患者达到 pCR^[21]。总体来说,FOX TROT 研究和 OPTICAL 研究的结果表明,围手术期化疗策略是安全可行的。新辅助化疗给结肠癌患者带来了获益,主要表现为:(1)诱导部分患者肿瘤降期,提高 R_0 切除率;(2)根据肿瘤消退等级评估化疗敏感性,从而指导后续治疗。

三、MSS/pMMR 直肠癌新辅助治疗

(一)加法策略,提高 pCR 率

1. 引入小剂量奥沙利铂:以 5-氟尿嘧啶(5-FU)药物为基础的同步放化疗是直肠癌新辅助的标准治疗模式。奥沙利铂联合 5-FU 术后辅助治疗结肠癌已被证明可显著改善结肠癌术后生存结局^[2,22]。5-FU 单药同步新辅助化疗模式下,同步引入小剂量奥沙利铂化疗是否能提高 pCR 率以及延长生存一直是热点话题。德国 AIO-04 研究入组距离肛缘 12 cm 以下的 1 265 例 cT3 以上或 N+ 的局部进展期直肠癌,对照组新辅助放化疗和辅助化疗均使用单纯 5-FU,而试验组则在新辅助放化疗和辅助化疗中均使用 5-FU+奥沙利铂,新辅助放化疗后 6 周接受手术,术后接受 4 个月术后辅助化疗。结果显示:奥沙利铂的加入使 pCR 率从 13% 增加到 17% ($P=0.038$),3 年 DFS 分别为 75.9% 和 71.2% ($HR=0.79$, $P=0.030$)^[23-25]。但类似的 STAR-01 研究、ACCORD 12 研究、NSABP R-04 研究以及 PETACC6 等研究,均未提示小剂量奥沙利铂可显著提高 pCR 率及远期生存^[26-30]。因此,小剂量奥沙利铂同步新辅助放化疗目前仍不是指南推荐方案,治疗期间同步化疗方案仍推荐 5-FU。

2. 引入全量化疗同步放疗:除了同步小剂量奥沙利铂,在新辅助同步放疗期间接受更高剂量化疗是否改善新辅助结局也值得探索。FOWARC 研究在标准新辅助治疗模式下引入全量奥沙利铂,共纳入 495 例患者,其中 5-FU 同步放化疗组、mFOLFOX6+放疗、mFOLFOX6 单纯化疗 3 组;其研究结果显示,在同步放化疗组、mFOLFOX6+放疗和 mFOLFOX6 治疗组中,pCR 率分别为 14.0%、27.5% 和 6.6%,降期率(0/I 期)分别为 37.1%、56.4% 和 35.5%;对比标准放化疗组,加入奥沙利铂后,mFOLFOX6+放疗明显提高了降期率和 pCR 率^[31]。

伊立替康作为结直肠癌常用的一线或二线药物,是否可以提高新辅助同步放化疗疗效仍不明确。复旦大学附属肿瘤医院的章真教授领衔的研究团队,探索将伊立替康这一传统药物用于直肠癌新辅助放化疗(cinclare 研究),研究发现,新辅助放疗联合卡培他滨和伊立替康的方案与卡培他滨同步放化疗的标准方案相比,前者的 pCR 率明显更高(33.8% 比 17.5%)^[32]。然而,2020 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上公布了英国的多中心 III 期 ARISTOTLE 研究结果,在卡培他滨同步放疗基础上加入伊立替康后没有增加 pCR 率,单药和双药组的 pCR 率分别为 17% 和 20% ($P=0.45$)^[33]。尽管 cinclare 研究中伊立替康剂量较 ARISTOTLE 研究高,但目前同步放化疗中联合伊立替康仍缺乏足够证据。同步放疗期间引入奥沙利铂或伊立替康全量化疗可能提高新辅助 pCR 率,从而缩小肿瘤切除范围,但仍需要更多研究数据支持。

3. TNT(诱导和巩固):尽管新辅助同步放化疗联合手术对比单纯手术明显降低复发率,仍有 20%~30% 的局部进展期直肠癌患者会发生远处转移,而这正是影响患者生存的主要因素^[23]。TNT 模式是指将术后的辅助治疗提前至术前。在手术前完成所有治疗,以期达到消除肿瘤微转移灶,

同时提高患者治疗依从性等。在同步放化疗的基础上,放化疗前加入化疗即为诱导化疗,放化疗后加入化疗即为巩固化疗。近年来,TNT策略的出现不仅降低了肿瘤复发转移率,也增加了保留器官及功能的机会。

PRODIGE23 研究结果显示:mFOLFIRINOX 诱导化疗序贯新辅助放化疗可显著提高直肠癌患者的3年DFS、pCR 率和无转移生存率(metastasis-free survival, MFS)。该研究共入组 461 例直肠癌患者(cT3~4NxM0),试验组给予6个周期 mFOLFIRINOX 化疗后再进行长程同步放化疗,TME 术后进行6周期 mFOLFOX6 化疗,对照组仅术前给予新辅助放化疗,TME 术后进行12个周期 mFOLFOX6 化疗;初步结果显示,试验组3年DFS(75.7%比68.5%, $P=0.034$)、3年MFS(78.8%比71.7%, $P=0.017$)和pCR率(27.8%比12.1%, $P<0.001$)均优于对照组^[34]。2023年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)更新了长期随访后的主要和次要研究终点,中位随访82.2个月,相比于对照组,试验组5年DFS增加7.6%,5年OS增加6.9%,5年MFS增加9.9%,癌症特异性生存期增加5.7%,两组间7年的累计局部复发率差异无统计学意义;提示诱导化疗联合新辅助放化疗不仅可提高pCR率,且能带来生存获益,这也是第一个明确了在局部进展期直肠癌中新辅助治疗有OS获益的研究,具有重要意义^[35]。

RAPIDO 研究是一项国际性多中心Ⅲ期临床研究,入组患者具有以下高危因素之一:cT4a~b;N2;肠壁外血管侵犯(extramural vascular invasion, EMVI)阳性;直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)侵犯阳性;侧方淋巴结增大;试验组方案为5×5 Gy 短程放疗后进行全剂量化疗(6个周期 CAPOX 或9个周期 FOLFOX4),随后行TME手术;标准治疗组方案为长程放化疗,同期给予卡培他滨单药,6~10个周期后手术,术后进行选择辅助化疗(8个周期 CAPOX 或12个周期 FOLFOX4),研究主要终点从DFS更改为疾病相关治疗失败率(disease-related treatment failure, DrTF);研究结果显示,试验组DrTF(23.7%比30.4%, $P=0.019$)和远处转移率(20.0%比26.8%, $P=0.005$)明显低于标准治疗组,且试验组pCR率较标准治疗组提高近1倍(28.4%比14.3%, $P<0.001$),提示与常规放化疗相比,术前短程放疗序贯双药化疗后行TME可以使高危局部进展期直肠癌患者的远处转移率降低,从而降低DrTF发生率^[36]。除短程放疗联合巩固化疗外,长程新辅助放化疗联合巩固化疗也提示了类似结果。Ⅱ期研究Timing比较了单独接受新辅助放化疗或在新辅助放化疗后手术前增加2程、4程、6程的FOLFOX化疗,发现FOLFOX的疗程增加与较高的pCR率独立相关,新辅助FOLFOX治疗6个周期后的完全缓解率最高(38%),单独接受新辅助放化疗的组最低(18%)^[37]。以上研究表明,术前短程放疗或新辅助放化疗序贯化疗可获得较高pCR率,有助于术中器官保留。

PRODIGE23 研究和RAPIDO 研究分别证明,与标准新辅助放化疗和手术加或不加辅助化疗相比,诱导化疗后放

化疗和放疗后巩固化疗这两个顺序都显著改善了研究的主要终点,即DFS和DrTF。然而,同步放化疗和化疗的最佳时间仍存在争议。Ⅱ期CAO/ARO/AIO-12研究旨在比较不同TNT模式的短期效果,研究入组306例Ⅱ、Ⅲ期直肠癌患者,并随机分为A组(3个疗程FOLFOX诱导化疗+新辅助放化疗,156例)和B组(新辅助放化疗+3个疗程FOLFOX巩固化疗,150例);术后pCR率分别为17%和25%,两组放化疗相关3~4级不良反应发生率分别为37%和27%,在TNT模式中首先使用新辅助放化疗有更低的不良反应发生率和更高的pCR率^[38]。但两组完成新辅助放化疗与手术间隔分别为45 d和90 d,更长的时间间隔期可能也会导致pCR率升高^[39]。中位随访43个月,两组生存差异无统计学意义,两组3年DFS均为73%,3年局部复发率为6%和5%,远处转移率为18%和16%^[40]。OPRA研究同样对比诱导化疗和巩固化疗新辅助治疗局部晚期直肠癌,但其以器官功能保全为目标。研究将Ⅱ期和Ⅲ期的直肠腺癌患者分为以5-FU或卡培他滨为基础的放化疗之前(INCT诱导组)或之后(CNCT巩固组)接受4个月的FOLFOX或CAPEOX治疗,患者在完成TNT治疗的8~12周后,经过直肠指检、乙状结肠镜检查 and MRI 检查,进行重新分期,评估为cCR或近cCR的患者接受等待观察,未达完全缓解的患者接受TME;分别有155例和152例直肠癌患者接受FOLFOX巩固化疗和诱导化疗,TNT后综合评估为cCR的患者接受等待观察策略,初步结果显示,INCT组与CNCT组3年DFS和3年MFS差异均无统计学意义,CNCT巩固化疗组器官保留率(organ preservation rate, OPR)更高(59%比43%, $P=0.01$)^[41]。研究提示,经过完整的新辅助治疗后达到pCR的局部进展期直肠癌患者,再接受等待观察策略,可以帮助更多患者保留器官,而不影响生存。先行联合放化疗再行巩固性化疗方案的患者cCR比例高于诱导性化疗后再行联合放化疗的患者,因此接受等待观察策略更多,器官保留比例更高。

4. 免疫联合放化疗新辅助:已有多项临床前或临床研究表明,放疗后能释放出更多的新生抗原激活免疫微环境^[42]。也有研究表明,化疗能改善免疫微环境,与免疫治疗连用可以提高疗效^[43]。局部进展期直肠癌新辅助治疗联合免疫治疗研究层出不穷,部分研究在长程或短程新辅助放化疗前后增加免疫治疗诱导或巩固,或者在长程放疗期间同步增加免疫检测点抑制剂,甚至在强化化疗的基础上再联合应用免疫检查点抑制剂。

不少研究探索了在放疗期间同步进行免疫治疗,AVANA研究纳入局部进展期直肠癌患者,在新辅助放化疗期间及放疗后,引入阿维鲁单抗(PD-L1单抗)每2周一次,共进行6个周期的新辅助治疗,主要研究终点是pCR率,接受手术的100例患者pCR率为23%^[44]。另一项来自美国的开放标签、Ⅱ期随机对照研究(NRG-GI002),纳入的是高危的Ⅱ~Ⅲ期直肠癌患者,采用TNT模式治疗,入组患者按1:1随机分成两组,先接受4个月的FOLFOX方案诱导化疗,随后

一组接受卡培他滨联合放疗,另一组在放化疗基础上同步加上最多 6 次的帕博利珠单抗免疫治疗,帕博利珠单抗组 pCR 率高于安慰剂组(31.9% 比 29.4%),但差异均未达统计学意义^[45]。

日本的 Voltage 研究,旨在探究标准的长程新辅助放化疗结束增加 5 次纳武利尤单抗的巩固治疗再行手术治疗局部进展期直肠癌患者,结果显示,29.7%(11/37)达到 pCR,较标准新辅助放化疗有所提高,但该研究纳入的大部分为 II 期患者,结果有待进一步验证^[46]。国内一项短程放疗序贯卡瑞利珠单抗联合 CAPOX 新辅助治疗后延迟手术治疗局部晚期直肠癌的单臂 II 期研究,结果显示,术前短程放疗联合新辅助化疗及免疫治疗,能够使局部晚期直肠癌患者的 pCR 率达 48.1%^[47]。目前 III 期研究已经开展,初步结果报道 CAPOX+卡瑞利珠 pCR 率为 39.8%,CAPOX 组为 15.3% ($P<0.001$)^[48]。

目前总体而言,选择哪种放疗模式与免疫治疗联合能更好地提高疗效,从而提高完全缓解率和患者无造口生存率,值得进一步探究。

(二)减法策略,保存功能,提高生活质量

1. 单纯化疗:强化化疗以选择性避免放疗是术前新辅助强化治疗一种重要的减法模式。近期疗效提示,在 5-Fu 同步化疗组、mFOLFOX6+放疗、mFOLFOX6 治疗组中,pCR 率分别为 14.0%、27.5% 和 6.6%,降期率(0/1 期)分别为 37.1%、56.4% 和 35.5%,尽管单纯化疗组在 3 组中 pCR 率最低,但其降期率和氟尿嘧啶同步化疗相当^[31]。此外,在接受放疗的患者中观察到更高的不良反应和术后并发症发生率,其中吻合口漏发生率分别为 19.8%、18.1% 和 7.9%,术后感染发生率分别为 16.3%、14.8% 和 7.2%^[31];其主要终点 3 年 DFS 分别为 72.9%、77.2% 和 73.5% ($P=0.709$),三组 R0 和 R1 切除的局部复发率分别为 8.0%、7.0% 和 8.3% ($P=0.873$),3 年 OS 分别为 91.3%、89.1% 和 90.7% ($P=0.971$),差异均无统计学意义^[49]。

在 5-Fu、奥沙利铂基础上,FORTUNE 研究引入伊立替康作为新辅助强化化疗的另一选择。FORTUNE 研究是一项单臂的 II 期临床试验,旨在评估术前 mFOLFOXIRI 方案化疗+选择性放疗在局部晚期直肠癌的疗效。该研究共纳入 106 例局部晚期直肠癌患者,84.9% 治疗前分期为 III 期,51.9% 为 III B 期,33.0% 为 III C 期,术前应用 mFOLFOXIRI 4~6 周期,根据肿瘤退缩情况选择性放疗,pCR 率达 20.4%,肿瘤降期率($ypT0\sim 2N0M0$)达 42.7%,总体化疗耐受性良好,其中 92 例接受三药化疗(包括 2 例接受化疗+短程放疗)患者中 pCR 率为 17.4%(16/92)^[50];倾向性匹配评分对比提示,FOLFOXIRI 与 FOLFOX 单纯化疗 pCR 率分别为 17.9% 和 5.1% ($P<0.001$),在均未接受放疗且基线均衡情况下,FOLFOXIRI 组 pCR 率更高,但其结果仍需进一步 III 期研究证实^[51]。

在 FOWARC 研究基础上,来自 MSKCC 的 PROSPECT 研究进一步为 FOLFOX 单纯新辅助化疗人群选择提供依据。

PROSPECT 研究是一项多中心、非盲、非劣效性的随机研究,纳入 T2 淋巴结阳性,或 T3 淋巴结阳性或阴性患者,对比 FOLFOX 与标准放化疗新辅助治疗直肠癌的疗效,研究最终纳入 1 128 例患者,其中接受 FOLFOX 治疗 585 例,接受放化疗 543 例,两组的 pCR 率相似,FOLFOX 组 pCR 率为 21.9%,而放化疗组 pCR 率为 24.3%,中位随访 58 个月,FOLFOX 组的 DFS 不劣于放化疗($P=0.005$),FOLFOX 组的 5 年 DFS 为 80.8%,放化疗组为 78.6%,两组患者的 OS 和局部复发率相似,FOLFOX 组发生严重术后不良事件的患者比例低于放化疗组(25.6% 比 32.6%),其中 3 级以上腹泻发生率显著降低(2.7% 比 5.2%)^[52]。对比 FOWARC 研究,PROSPECT 研究组入组相对低风险患者接受新辅助 FOLFOX 方案化疗,pCR 率更高,同时 DFS 和 OS 未受损。该研究为单纯新辅助治疗人群选择提供重要依据。

综合以上 3 个研究,笔者认为,对中高位、相对低复发风险的局部进展期直肠癌患者行加强化疗,是可行的选择,单纯化疗不损害生存,同时更多保留生育功能、排便功能等。

2. 双免治疗或双免联合新辅助治疗:中山大学附属第六医院目前正在开展化疗联合双免治疗局部进展期直肠癌的研究,纳入距肛缘 5 cm 以上 II~III 期直肠癌,试验组接受卡度尼单抗(PD-1/CTLA-4 双抗)联合 FOLFOXIRI 方案新辅助化疗 6 程后接受 TME 手术,而对照组接受 FOLFOX 方案新辅助化疗,主要研究终点是 pCR 率,目前研究正在入组中。与放化疗联合免疫研究相比,本研究将进一步探索 MSS 人群化疗联合免疫是否有望替代放疗,减少放疗相关不良反应。

四、总结

综上所述,国内外直肠癌新辅助治疗的联合策略层出不穷,如增加化疗强度、加强放疗剂量和联合免疫治疗等,可以看到提高了患者的局部控制率,但其远期获益似乎微乎其微。目前,上述研究新辅助治疗后达到 pCR 的患者比例为 15%~30%,这限制了等待观察策略的适用范围。因此,如何提高完全缓解的比例至关重要。未来的研究应着重于探索更有效的新辅助治疗方案,如增加化疗周期、加强放疗剂量、联合靶向药物或免疫治疗等,以提高 cCR 的比例,为等待观察策略提供更多的候选人群。其次,探索新辅助治疗的疗效预测因素,如肿瘤的分子特征、免疫微环境和影像学指标等,以实现个体化的治疗选择和精准治疗。此外,确立 cCR 的诊断标准,制定合理的随访计划,优化补救治疗的策略,开展更多的临床研究,从而为直肠癌患者提供更优的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. Colon Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023,21(10):1067-

1096. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0050.
- [2] André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23):2343-2351. DOI:10.1056/NEJMoa032709.
 - [3] Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8):862-873. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70227-X.
 - [4] Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1177 - 1188. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709.
 - [5] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 6.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[EB/OL]. (2023-11-16)[2023-12-31]. <https://www.nccn.org>.
 - [6] Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO - 94[J]. *Colorectal Dis*, 2003, 5(5): 406-415. DOI:10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x.
 - [7] Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients - a Dutch colorectal cancer group study[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25):6199-6206. DOI: 10.1200/JCO.2005.14.779.
 - [8] Sun W, Dou R, Chen J, et al. Impact of long - course neoadjuvant radiation on postoperative low anterior resection syndrome and quality of life in rectal cancer: post hoc analysis of a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(3):746-755. DOI: 10.1245/s10434-018-07096-8.
 - [9] Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO - 94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1926 - 1933. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
 - [10] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23):2207-2218. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
 - [11] Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability - high or mismatch repair - deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE - 177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(5): 659 - 670. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00197-8.
 - [12] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair - deficient or microsatellite instability - high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182 - 1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
 - [13] O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, et al. Safety and anti-tumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12):e0189848. DOI:10.1371/journal.pone.0189848.
 - [14] Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(8): 1541 - 1552. DOI: 10.1200/JCO. 22. 00046.
 - [15] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers [J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576. DOI:10.1038/s41591-020-0805-8.
 - [16] Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
 - [17] Chen G, Jin Y, Guan WL, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch - repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(5): 422-431. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00439-3.
 - [18] Chalabi M, Verschoor Y L, Van Den Berg J, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 Suppl 7: S1389. DOI:10.1016/j.annonc.2022.08.016.
 - [19] Verschoor YL, Van Den Berg J, Balduzzi S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: the NICHE-3 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 Suppl 2: S1270. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.023.
 - [20] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.
 - [21] Hu H, Huang M, Li Y, et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): a multicenter, randomized, phase 3 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 Suppl 16: S3500. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3500.
 - [22] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19): 3109 - 3916. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6771.
 - [23] Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO - 04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 979 - 989. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X.
 - [24] Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative

- chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO - 04 randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7): 679-687. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70187-0.
- [25] Rodel C, Liersch T, Fietkau R, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 Suppl 15: S3500. DOI: 10.1200/JCO.2014.32.15_suppl.3500.
- [26] Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20): 2773-2780. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911.
- [27] Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405 - Prodige 2[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1638-1644. DOI:10.1200/JCO.2009.25.8376.
- [28] Azria D, Doyen J, Jarlier M, et al. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate - risk rectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2436-2442. DOI: 10.1093/annonc/mdx351.
- [29] O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R - 04[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1927-1934. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753.
- [30] Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, et al. Pre - and postoperative capecitabine without or with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: PETACC 6 trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(1):17-29. DOI:10.1200/JCO.20.01740.
- [31] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3300-3307. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198.
- [32] Zhu J, Liu A, Sun X, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36):4231-4239. DOI:10.1200/JCO.20.01932.
- [33] Sebag-Montefiore D, Adams R, Gollins S, et al. ARISTOTLE: a phase III trial comparing concurrent capecitabine with capecitabine and irinotecan (Ir) chemoradiation as preoperative treatment for MRI-defined locally advanced rectal cancer (LARC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 Suppl 15: S4101. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4101.
- [34] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
- [35] Conroy T, Etienne PL, Rio E, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7 - year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 Suppl 17: LBA3504. DOI:10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3504.
- [36] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
- [37] Garcia - Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 957 - 966. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
- [38] Fokas E, Allgauer M, Polat B, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34):3212-3222. DOI: 10.1200/JCO.19.00308.
- [39] Gambacorta MA, Masciocchi C, Chiloire G, et al. Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 154:154-160. DOI:10.1016/j.radonc.2020.09.026.
- [40] Fokas E, Schlenska - Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(1):e215445. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5445.
- [41] 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. DOI:10.1200/JCO.22.00032.
- [42] Rodríguez - Ruiz ME, Vanpouille - Box C, Melero I, et al. Immunological mechanisms responsible for radiation - induced abscopal effect[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(8): 644-655. DOI:10.1016/j.it.2018.06.001.
- [43] Deng L, Liang H, Xu M, et al. STING - dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation - induced type I interferon - dependent antitumor immunity in immunogenic tumors [J]. *Immunity*, 2014, 41(5):843-852. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.019.
- [44] Salvatore L, Bensi M, Corallo S, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus

- avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): the AVANA study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39 Suppl 15: S3511. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3511.
- [45] George TJ, Yothers G, Hong TS, et al. NRG-GI002: a phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC)—First experimental arm (EA) initial results[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 Suppl 15: S3505. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3505.
- [46] 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 Suppl 15: S4100. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4100.
- [47] Lin Z, Cai M, Zhang P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(11): e003554. DOI:10.1136/jitc-2021-003554.
- [48] Zhang T, Tao K, Lin Z, et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by camrelizumab plus chemotherapy versus long-course chemoradiotherapy followed by chemotherapy in locally advanced rectal cancer: a randomized phase III trial (UNION) [J]. Ann Oncol, 2023, 34 Suppl 2: S1266-S1267. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.017.
- [49] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34): 3223-3233. DOI:10.1200/JCO.18.02309.
- [50] Zhang J, Huang M, Cai Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOXIRI without routine use of radiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2019, 18(4): 238-244. DOI:10.1016/j.clcc.2019.07.001.
- [51] Ding M, Zhang J, Hu H, et al. mFOLFOXIRI versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: a propensity score matching analysis[J]. Clin Colorectal Cancer, 2022, 21(1): e12-e20. DOI:10.1016/j.clcc.2021.11.009.
- [52] Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 389(4): 322-334. DOI:10.1056/NEJMoa2303269.
- 2024 年第 4 期继续教育题目 (单项选择题)**
(授予 II 类学分, 答题二维码见插页)
- 目前局部进展期直肠癌患者的标准治疗手段是()
A. 同步放化疗+手术治疗
B. 化学治疗+手术治疗
C. 化学治疗
D. 放射治疗+化学治疗
 - 关于直肠癌新辅助同步放化疗的优势, 以下说法错误的是()
A. 提高手术切缘阴性率
B. 降低局部复发率
C. 提高病理完全缓解率
D. 减少不良反应的发生
 - 对于部分局部进展期直肠癌加强化疗以选择性避免放疗, 选择()的患者是可行的。单纯化疗不影响生存, 同时能够更好地保留生育功能、排便功能等
A. 中高位、较低复发风险
B. 中高位、高复发风险
C. 低位、高复发风险
D. 低位、较低复发风险
 - 根据本文内容, 为提高 MSS/pMMR 直肠癌新辅助治疗 pCR 率, 使用的加法策略不包括()
A. 引入小剂量奥沙利铂
B. 引入全量同步放化疗
C. TNT 治疗模式
D. 去除放疗
 - 单纯免疫治疗新辅助治疗局部进展期结肠直肠癌目前在()人群中疗效显著
A. KRAS 基因野生型结肠直肠癌
B. 微卫星不稳定结肠直肠癌
C. HER2 扩增型结肠直肠癌
D. BRAF 突变结肠直肠癌