



· 专家述评 ·



刘骞，中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科副主任，主任医师，博士研究生导师。中国抗癌协会结直肠肿瘤整合康复专业委员会主任委员，中国研究型医院学会肿瘤外科专业委员会副主任委员，中国医疗保健国际交流促进会结直肠病学分会副主任委员，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹腔镜专业委员会副主任委员，中国医师协会整合医师分会肿瘤专业委员会副主任委员，中国医师协会肛肠医师分会结直肠疾病专业委员会副主任委员，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会青委会副主任委员，北京医师协会肿瘤专家委员会青年委员会副主任委员。长期致力于结直肠外科及快速康复研究。作为负责人承担包括2项国家重点研发计划在内的各级课题20余项。执笔制订《中国结直肠癌诊疗规范》等30余部规范、指南、共识。作为第一作者或通信作者在*Advanced Science*、*Molecular Cancer*等SCI收录期刊上发表论文60余篇，作为编委参与国家“十四五”规划《外科学》教材编写。荣获2013年度“中华儿女年度人物”、2021年度“国之名医·卓越建树”等奖项。

结直肠癌新辅助免疫治疗的进展与展望

张钰洋，刘 骞

国家癌症中心，国家肿瘤临床医学中心研究中心，中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科，北京 100021

〔摘要〕近年来，结直肠癌（colorectal cancer, CRC）新辅助免疫治疗取得了显著进展，特别是在错配修复缺陷/高度微卫星不稳定（mismatch repair deficient/microsatellite instability-high, dMMR/MSI-H）患者中展现出突破性疗效。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）在dMMR/MSI-H患者中实现了高达41%~100%的完全缓解（complete response, CR）率，推动了“豁免手术”和“等待观察”策略的临床应用。然而，占CRC大多数的错配修复完整/微卫星稳定（mismatch repair proficient/microsatellite stable, pMMR/MSS）患者对单药ICI反应有限，需通过联合放疗、化疗或靶向治疗等策略提高疗效，现有研究显示，联合方案可使病理学完全缓解（pathological complete response, pCR）率提升至22%~63%。短程放疗（short-course radiotherapy, SCRT）与免疫治疗的协同效应、双免疫治疗的增效潜力及生物标志物〔如*POLE/POLD1*突变、肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）〕的精准筛选成为研究热点。疗效评估方面，肠镜、影像学、循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）和人工智能（artificial intelligence, AI）技术的整合有望优化治疗决策。未来需进一步探索pMMR/MSS患者的免疫增敏策略、“器官保留”的长期安全性及多学科协作下的个体化治疗。新辅助免疫治疗正重塑CRC的治疗格局，为患者带来生存质量的改善。

〔关键词〕结直肠癌；免疫治疗；新辅助治疗；免疫检查点抑制剂；生物标志物

中图分类号：R735.3+5；R735.3+7 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.07.003

基金项目：国家重点研发计划（2022YFC2505003）；中央高水平医院临床科研业务费和中国医学科学院肿瘤医院合作基金（北京-廊坊-深圳）（CFA202502001）。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：张钰洋，刘 骞. 结直肠癌新辅助免疫治疗的进展与展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(7): 642-656.

Funding: The National Key Research and Development Program (2022YFC2505003); National High Level Hospital Clinical Research Funding, Cooperation Fund of CHCAMS (Beijing & Langfang & Shenzhen) (CFA202502001).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: ZHANG Y Y, LIU Q. Advances and future perspectives of neoadjuvant immunotherapy in colorectal cancer [J]. *China Oncol*, 2025, 35(7): 642-656.

Advances and future perspectives of neoadjuvant immunotherapy in colorectal cancer ZHANG Yuyang, LIU Qian (Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Correspondence to: LIU Qian E-mail: fcwpumch@163.com

[**Abstract**] In recent years, significant progress has been made in neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer (CRC), particularly demonstrating breakthrough efficacy in mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) subtypes. Immune checkpoint inhibitor (ICI) has achieved complete response (CR) rates as high as 41%-100% in this patient subgroup, driving the clinical adoption of “surgery-sparing” and “watch-and-wait” strategies. However, the majority of CRC patients with mismatch repair proficient/microsatellite stable (pMMR/MSS) tumors show limited response to ICI monotherapy, necessitating combination approaches with radiotherapy, chemotherapy, or targeted therapies to enhance efficacy. Current studies indicate that such combined regimens can elevate pathological complete response (pCR) rates to 22%-63%. Key research focuses include the synergistic effects of short-course radiotherapy (SCRT) combined with immunotherapy, the potential of dual-ICI therapy, and precision patient selection using biomarkers such as *POLE/POLD1* mutations and tumor mutational burden (TMB). For treatment response assessment, the integration of colonoscopy, imaging, circulating tumor DNA (ctDNA) and artificial intelligence (AI) holds promise for optimizing clinical decision-making. Future efforts should prioritize immunomodulation strategies for pMMR/MSS patients, long-term safety evaluation of organ preservation approaches, and multidisciplinary collaboration to advance personalized therapy. Neoadjuvant immunotherapy is reshaping the CRC treatment paradigm, offering improved survival and quality of life for patients.

[**Key words**] Colorectal cancer; Immunotherapy; Neoadjuvant therapy; Immune checkpoint inhibitor; Biomarker

21世纪是免疫治疗的时代，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）在多种实体瘤中显示出令人瞩目的疗效，特别是在黑色素瘤和非小细胞肺癌中引起广泛关注^[1-3]。然而，结直肠癌（colorectal cancer, CRC）一度被视为“免疫治疗冷肿瘤”，使免疫治疗的应用广泛受限。直至错配修复缺陷/高度微卫星不稳定（mismatch repair deficient/microsatellite instability-high, dMMR/MSI-H）这一CRC亚型的发现，免疫治疗在CRC领域的应用终于迎来了转折。

CRC中dMMR/MSI-H现象最早由Thibodeau等^[4]于1993年报道，发现微卫星序列不稳定性与错配修复功能障碍有关。10%~15%的局部晚期CRC具有DNA dMMR，导致MSI-H和高肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）。dMMR/MSI-H状态在CRC中多见于右半结肠癌，伴有肿瘤分期偏早、分化较低、肿瘤浸润淋巴细胞显著等临床病理学特征。I~III期dMMR CRC与有利预后相关（尤其II期），这可能与肿瘤中更有效的免疫监视和更高的肿瘤内T细胞密度相关。由于dMMR导致突变积累增多，产生大量肿瘤新抗原，使免疫系统高度可识别，具备成为免疫治疗“敏感亚型”的潜力^[5]。

2015年，Le等^[6]首次证实程序性死亡蛋白-1（programmed death-1, PD-1）抑制剂帕博利珠单抗（pembrolizumab）在dMMR/MSI-H转移性CRC患者中显示出高效抗肿瘤活性，客

观缓解率达40%，而错配修复完整/微卫星稳定（mismatch repair proficient/microsatellite stable, pMMR/MSS）患者无一应答。这一研究确立了dMMR/MSI-H状态为免疫治疗效果有力的生物标志物，并促使美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）于2017年批准pembrolizumab用于治疗dMMR/MSI-H晚期实体瘤，成为首个基于生物标志物而非肿瘤类型获批的抗癌药物。

随着免疫治疗效果在dMMR/MSI-H转移性CRC中的确立^[7-8]，研究者开始探索其在早期可切除患者中的应用。当原发肿瘤未被切除时，新抗原负荷较高，ICI诱导的免疫细胞激活和记忆表型获取更强^[9-10]。因此，有学者提出围手术期使用ICI可能比单纯辅助治疗获得更优的结果。在包括黑色素瘤在内的多种肿瘤中，围术期应用ICI相比辅助应用，似乎能带来更好的生存结局^[11-12]。这些观察促使多项II期临床试验^[13-19]开始探索在局部晚期CRC患者中使用ICI新辅助治疗。

本文将根据不同微卫星及错配修复蛋白状态分别概述结肠癌与直肠癌的新辅助免疫治疗研究进展，并详细讨论为实现最大肿瘤退缩而进行的具体治疗模式的探索，包括单免疫与双免疫治疗的对比、免疫治疗周期数的选择、放疗联合免疫治疗的不同模式（短程或长程，同步或续贯）、靶向治疗联合免疫治疗的初步探索等。此外，现有经典疗效评估手段效力不足，基于精准筛选

适合“等待观察”和“器官保留”患者群体的迫切需要,多种影像学评估方法如正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography and computed tomography, PET/CT)、PET/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及影像组学、人工智能(artificial intelligence, AI)的发展有望增加疗效预测的准确率,多学科讨论的参与、不同时间点反复评价有可能减少因免疫治疗“假性进展”导致的有效治疗过早终止,循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)用于新辅助治疗效果预测的临床试验可能指导这一无创监测手段的未来应用。最后汇总并评估现有生物标志物对于新辅助免疫治疗效果预测的表现,除预测效能良好的*POLE/POLD1*致病性突变外^[20-25], TMB^[26-28]、程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达^[29-30]、免疫评分^[31]及肠道微生物菌群^[32-33]等都是被研究者们提出的预测免疫治疗效果的潜在生物标志物。目前仍需进一步探索pMMR/MSS患者的免疫增敏策略、“器官保留”的长期安全性及多学科协作下的个体化治疗。

1 研究现状与进展

1.1 dMMR/MSI-H新辅助免疫治疗

从Checkmate-142到Keynote-177^[7-8],免疫治疗在转移性dMMR CRC中显示出良好的治疗效果,这推动了ICI在dMMR CRC患者中的治疗前移。经典临床试验如NICHE(NCT03026140)^[13]、PICC(NCT03926338)^[34]、MSKCC(NCT04165772)^[16]等均获得极高的完全缓解(complete response, CR)率,标志着对局部晚期dMMR CRC最佳管理策略的转变。

1.1.1 dMMR/MSI-H结肠癌

2025年NCCN指南^[35]推荐,对于dMMR/MSI-H的非转移性结肠癌患者,若满足cT4b期、伴巨块型淋巴结转移(长径>2 cm)、局部不可切除3个条件的其中1个,建议考虑行新辅助免疫治疗,并推荐纳武利尤单抗(nivolumab)±伊匹木单抗(ipilimumab)或pembrolizumab的治疗组合。2025年CSCO指南^[36]也作出了相似的II级推荐,对于cT4b期可切除的dMMR/MSI-H患者,建议先行ICI[PD-1单抗±细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)单抗]治疗,然后行根治性手术。以上指南推荐及其所带来的治疗思路改变得益于近10年的临床试验证据积累。

作为CRC新辅助免疫治疗的基石性研究,

NICHE-1试验^[37]纳入了30例I~III期dMMR结肠癌患者,术前接受2个周期PD-1抑制剂nivolumab联合单次低剂量CTLA-4抑制剂ipilimumab的治疗,实现了69%的病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率;基于此开展的NICHE-2试验^[14]在扩大的115例患者中实现了68%的pCR率;NICHE-3试验^[15]将治疗方案调整为PD-1抑制剂nivolumab联合淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)抑制剂瑞拉利单抗(relatlimab),实现了79%的pCR率。由于NICHE是单臂II期试验,无对照组,因此对预后良好的早期肿瘤患者可能存在过度治疗的问题。然而,中位随访26.2个月后无病生存(disease-free survival, DFS)率达100%^[14],且考虑到短治疗周期和高安全性,dMMR结肠癌新辅助ICI的应用前景十分乐观。

随机II期PICC试验^[34]对比了PD-1抑制剂特瑞普利单抗(toripalimab)联合或不联合应用环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂治疗的效果,治疗周期较NICHE更长(2周1次,共6个周期),实现了目前最高的pCR率,在纳入的34例局部晚期dMMR CRC患者中,toripalimab单药组实现了65%的pCR率,与塞来昔布的联合将pCR率提升至88%,该研究除验证了ICI对于dMMR患者的优越疗效,也提示ICI与其他药物联合应用后治疗增敏的可能。

目前dMMR CRC领域唯一一项Ib期随机对照试验NEOSHOT(NCT05890742)^[38]对比了单药和双药ICI的治疗效果,2个周期PD-1抑制剂信迪利单抗(sintilimab)与单次CTLA-4抑制剂IBI310的联合应用,相比2个周期sintilimab单药治疗,联合免疫治疗的pCR率更高(80% vs 48%, $P=0.0007$),两组不良反应率相当(≥ 3 级免疫相关不良反应发生率分别为6%和9%),目前III期研究正在入组。仍需随机试验比较围手术期ICI与经典的直接手术方案,以确认治疗负担是否被生存获益充分抵消,这一问题将于正在进行的III期AZUR-2试验(NCT05855200)^[39]中探讨,拟对比围术期单药PD-1抑制剂多塔利单抗(dostarlimab)与直接手术对于T4N0期或III期结肠癌患者的疗效获益。

1.1.2 dMMR/MSI-H直肠癌

新辅助治疗策略已很好地整合到局部晚期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)患者的标准治疗流程中,多项临床试验已证实了dMMR/MSI-H患者对于新辅助免疫治疗的确切获

益，75%~100%的CR率也让低位直肠器官保留的“等待观察”策略选择成为可能^[16, 40]。

单臂Ⅱ期NCT04304209试验^[40]将sintilimab应用于16例LARC患者，其主要终点为CR率，在6例接受根治性手术的患者中，3例（50%）达到pCR，另9例实现临床完全缓解（clinical complete response, cCR）并选择“等待观察”，最终CR率为75%（12/16）。应用dostarlimab的Ⅱ期单臂MSKCC试验^[41]更是实现100%的cCR率，42例患者均进入“等待观察”队列，且在中位随访为28.9个月后，20例患者已经实现持续的cCR。基于此，扩大规模的Ⅱ期单臂AZUR-1试验（NCT05723562）^[42]正在进行中。

综合现有证据，2025年NCCN指南^[43]推荐，对于dMMR/MSI-H，T3-4N任意期/T1-2N1-2期/局部不可切除的非转移性直肠癌，首选6个月新辅助免疫治疗（推荐dostarlimab/nivolumab/pembrolizumab）。2025年CSCO指南^[36]则推荐，对于dMMR/MSI-H的直肠癌患者，若出现以下两类情况，可考虑行新辅助免疫治疗：

(1) cT1-2N0期：当保留肛门括约肌困难，且保肛意愿强烈时（Ⅱ级推荐）；

(2) cT3-4N+期（特别是保留肛门括约肌有困难或T4b期无法取得R0切除的患者）：推荐新辅助免疫治疗后再通过多学科治疗（multidisciplinary treatment, MDT）评估手术时机和手术方案。新辅助免疫治疗推荐采用PD-1单抗，亦可考虑参加临床试验。

1.2 pMMR/MSS新辅助免疫治疗

尽管新辅助免疫治疗在dMMR/MSI-H CRC患者中的应用获得巨大成功，但约95%的CRC患者为pMMR/MSS状态，如何提高这部分患者的免疫治疗敏感性仍是重大挑战。近期多项研究显示，ICI与经典放化疗的联合应用能够激活抗肿瘤免疫，促进肿瘤退缩，提高新辅助治疗效果，甚至在部分患者中实现cCR或pCR，提供可比肩dMMR/MSI-H患者的豁免手术或减辅助治疗的选择。

1.2.1 pMMR/MSS结肠癌

有关局部晚期结肠癌（locally advanced colon cancer, LACC）是否能从新辅助治疗中获益这一热点问题，Ⅲ期随机对照试验FOxTROT^[44]为我们提供了有力证据，与直接手术相比，接受新辅助化疗的患者复发概率显著降低（17% vs 21%， $P=0.042$ ），且肿瘤降期、R0切除率及结肠癌相关生存率显著提高，但新辅助化疗仅实现

了4%的pCR率（pMMR：3%；dMMR：4%）。

新辅助免疫治疗的加入有望提高pMMR/MSS结肠癌患者在单纯化疗后不理想的肿瘤退缩率。NICHE-1试验的最终分析^[37]纳入30例pMMR CRC患者，9例（30%）获得病理学缓解，其中7例（23%）实现主要病理学缓解（major pathological response, MPR）（含3例pCR）。在9例有疗效的患者中，4例同时使用了塞来昔布。NEST试验（NCT05571293）^[45-46]采取了在转移性pMMR CRC患者中提示有效的PD-1抑制剂balstilimab与CTLA-4抑制剂botensilimab的新辅助治疗组合，包含应用单次botensilimab联合2个周期balstilimab的初始队列NEST-1和单次botensilimab联合4个周期balstilimab的延伸队列NEST-2，分别纳入7和15例pMMR可手术切除的结肠癌患者，与NEST-1队列相比，免疫治疗周期较长的NEST-2队列实现了更高的pCR率和MPR率（pCR率：40% vs 14%；MPR率：47% vs 29%），中位随访13.1（NEST-1）和4.8个月（NEST-2）后，所有患者均未出现疾病复发，且ctDNA均保持阴性。

cT4期或伴大块型淋巴结转移的MSS LARC患者时常面临需联合脏器切除、R0切除率不理想、局部复发和远处转移率高的难题^[47]。基于Ⅱ期TORCH研究（NCT04518280）^[48]中将新辅助放化疗及免疫治疗联合应用于LARC患者中的成功经验，正在进行的Ⅱ期随机对照试验TORCH-colon（NCT05732493）^[49]旨在探索短程放疗（short-course radiotherapy, SCRT）与化疗及免疫治疗[斯鲁利单抗（serplulimab）]的联合应用能否提高这部分高危患者的治疗效果。

1.2.2 pMMR/MSS直肠癌

新辅助放化疗在pMMR/MSS LARC中的治疗效果是经典而较难动摇的，但出于低位直肠突出的器官功能保留需求、降低放化疗并发症的需要，以及对进一步降低复发、延长生存期的追求，在pMMR的免疫惰性环境中，研究者们将免疫治疗引入术前背景，通过与多种不同治疗方式的联合应用，以期实现协同增效的作用，将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”，增加新辅助治疗效果。

目前有4项随机对照试验旨在比较经典新辅助放化疗与放化疗及免疫治疗联合应用的治疗效果，其中3项得到阳性结果，包含Ⅲ期随机对照试验UNION（NCT04928807）^[19]。NRG-GI002（NCT02921256）^[50]是唯一一项未能证实新辅

助免疫治疗叠加优势的临床试验（也是最早开展的），该研究纳入185例LARC患者，随机分为长程放化疗续贯6个周期pembrolizumab的试验组（90例）和经典长程放化疗的对照组（95例），均采用全程新辅助治疗（total neoadjuvant therapy, TNT）模式，结果显示，试验组和对照组的pCR率相似（32% vs 29%, $P=0.75$ ）。阴性结果的得出可能有多方面因素，例如，未报道和区分入组患者的MSS状态可能带来部分偏倚。值得注意的是，NRG-GI002的长期结局^[51]研究显示，在TNT基础上加入免疫治疗与显著升高的3年总生存（overall survival, OS）率（87% vs 95%, $P=0.04$ ）相关，提示新辅助放化疗及免疫治疗可能带来潜在生存获益。

虽然NRG-GI002^[50]临床试验的前期结果不理想，但研究者用随后的3项随机对照试验为免疫治疗在新辅助放化疗中的加入提供了确实获益的证据。II期随机对照试验NCT04304209^[51]依然采取TNT联合或不联合sintilimab的治疗模式，试验组的CR率显著高于对照组（45% vs 27%, $P=0.031$ ）。新辅助放化疗及免疫治疗领域唯一一项III期随机对照试验UNION带来了令人信服的结果，在纳入的231例pMMR直肠癌患者中，相较经典长程放化疗序贯2个周期CAPOX（卡培他滨联合奥沙利铂）化疗的TNT方案，SCRT序贯2个周期camrelizumab和CAPOX化疗的组合获得显著更高的pCR率（40% vs 15%, $P<0.001$ ）^[19]。最新的一项II期随机对照试验POLARSTAR（NCT05245474）将纳入的186例pMMR LARC患者随机分为3组：对照组（长程放化疗）、实验组A [长程放化疗+同步应用替雷利珠单抗（tislelizumab）] 和试验组B（长程放化疗+续贯应用tislelizumab），旨在评估在长程放化疗的基础上加入PD-1抑制剂tislelizumab的治疗效果。结果显示，相较经典新辅助长程放化疗方案，长程放化疗序贯tislelizumab可显著提高pCR率（37% vs 18%, $P=0.04$ ），表明在新辅助长程放化疗的基础上序贯应用ICI能促进肿瘤退缩。3组患者手术并发症、再入院率及再手术率指标无显著差异，提示ICI的加入是安全可靠的^[52]。

随着临床试验阳性结果的不断积累，指南更新和治疗理念的变迁应运而生。2025年CSCO大会首次将新辅助放化疗及免疫治疗联合方案及再次评估后手术作为pMMR LARC患者的II、III级推荐（IB类证据）写入指南正文，并保留了注释中对于III期随机对照试验UNION阳性结果的重点提及^[36]。

1.3 治疗模式的探索

1.3.1 单免疫治疗与双免疫治疗

单免疫治疗或双免疫治疗的研究目前仅涉及dMMR CRC患者。采用不同靶点双免疫治疗的NICHE-1、2、3试验^[14-15, 35]分别获得了69%、68%、79%的稳定较高的pCR率，而采用单免疫治疗的试验如IMHOTEP（NCT04795661）^[53]、PICC^[34]、NEOPRISM（NCT05197322）^[54]等则分别获得了41%、65%和88%（toripalimab单药和toripalimab+塞来昔布）、59%的pCR率。双靶点ICI似乎较单药ICI疗效更佳。上文已提及的Ib期随机对照试验NEOSHOT^[38]为我们提供了最直接的证据：对于dMMR CRC患者，相较2个周期PD-1单抗治疗，2个周期PD-1单抗联合单次CTLA-4单抗获得显著更高的pCR率（80% vs 48%, $P=0.0007$ ）。

综合目前证据，双免疫治疗似乎能为dMMR患者带来更优越的肿瘤退缩和CR率，对于追求器官保留或原发耐药风险较高的患者可能更加适合。来自dMMR患者的经验也可以推广至pMMR人群中，在保证安全性和可耐受的前提下，在新辅助治疗中尝试双免疫治疗与放疗或化疗的联合应用，或许更有利于相对免疫惰性的pMMR患者的肿瘤退缩和器官功能保留。

1.3.2 免疫治疗周期数的选择

结合目前的临床试验数据，随着新辅助免疫治疗周期数的增加，dMMR CRC患者的CR率有升高的趋势，例如，在免疫治疗时间最长的MSKCC试验^[41]中，9个周期6个月dostarlimab的应用使全部42例LARC患者实现cCR；在IMHOTEP试验^[53]中，2和1个周期pembrolizumab分别获得50%和35%的pCR率。因此，尤其对于将器官保留作为目标的患者人群，在安全性可控的前提下，可适当延长新辅助免疫治疗的时间。pMMR直肠癌患者中免疫治疗的周期数似乎未呈现出与疗效直接相关的明显规律，可能与这部分患者群体的新辅助治疗的组成复杂、影响因素众多相关。

1.3.3 放疗联合免疫治疗方案的选择

对于pMMR直肠癌患者，新辅助长程放疗（long-course radiotherapy, LCRT）与SCRT的疗效接近。Polish^[55]、Stockholm III（NCT00904813）^[56]等试验提示，SCRT与长程同步放化疗在局部复发、远处转移、OS、DFS方面的差异均无统计学意义。在III期随机对照试验STELLAR（NCT02533271）^[57]中，SCRT

序贯化疗不劣于长程放化疗，可带来更高的cCR+pCR率和更高的3年OS率。而Ⅲ期随机对照试验RAPIDO (NCT01558921)^[58]结果显示，与长程放化疗的对照组相比，SCRT序贯化疗的试验组虽然使pCR率显著提高(28% vs 14%， $P < 0.001$)，但5年局部复发率却劣于对照组(12% vs 8%)。一项汇总了6项随机对照试验、2 259例患者的meta分析^[59]结果显示，与标准长程放化疗相比，SCRT联合化疗的方案显著提高了pCR率，且在肿瘤降期、远处转移、OS、R0切除及手术并发症等方面无显著差异，但大分割大剂量的SCRT相比LCRT可能带来更高的急性不良反应风险。此外，SCRT能缩短治疗时间，减少医疗成本，增加治疗依从性。

不同模式放疗与免疫治疗的联合应用孰优孰劣，如何发挥出最大的协同作用，目前尚无定论。Meta分析和动物实验初步结果提示，与传统LCRT相比，短程大分割放疗能更有效地激活免疫状态，似乎更适合与免疫治疗进行联合应用。一项纳入了多项研究、533例LARC患者的meta分析^[60]发现，SCRT与ICI的联合应用获得比LCRT更高的pCR率(51% vs 30%)，发挥出更好的联合增敏效果。另一项仅纳入pMMR非转移性直肠癌患者的meta分析^[61]结果显示，与LCRT相比，接受新辅助SCRT联合免疫治疗的患者展现出总体更优的pCR率和MPR率(pCR: 45% vs 34%; MPR: 65% vs 57%)，且未增加不良反应发生率。一项小鼠体内研究^[62]探索了与免疫治疗结合的3种放疗方案：16.4 Gy×1、8.0 Gy×3和2.0 Gy×18，发现8.0 Gy×3是最理想的分割模式，这种模式使肿瘤浸润淋巴细胞增加，同时上调PD-L1和具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)表达，获得90%的CR率，最有效地控制了肿瘤进展。另有研究^[63]显示，SCRT能产生更优的原位及异位肿瘤效应，如增加引流淋巴结中肿瘤特异性CD8⁺ T淋巴细胞数量，提示ICI联合SCRT比传统LCRT方案能更有效地打破免疫耐受，实现更强的抗肿瘤免疫。短程大分割放疗增加免疫治疗敏感性的可能机制还包括：维持低水平的抑制性T淋巴细胞和高水平的效应T淋巴细胞；增加白细胞介素(interleukin, IL)-8、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等细胞因子水平；促进树突状细胞的成熟和激活等^[64-65]。

目前获得最高pCR率的临床试验结果来自

SCRT与恩沃利单抗(envalfolimab)联合的单中心Ⅱ期PRECAM研究(NCT05216653)^[18]，32例pMMR LARC患者在接受了SCRT序贯2个周期CAPOX方案化疗后，进一步接受了6个周期envalfolimab治疗，最终实现63%(20例)的pCR率。TNT背景下SCRT与化疗及免疫治疗联合的随机开放标签Ⅱ期TORCH试验^[48]在纳入的121例pMMR直肠癌患者中获得50%的第二高的pCR率。纳入44例患者的多中心Ⅱ期Averectal试验(NCT03503630)^[66]通过SCRT序贯阿维鲁单抗(avelumab)+FOLFOX方案(亚叶酸+5-氟尿嘧啶+奥沙利铂联合化疗方案)的治疗获得42%的pCR率。最有说服力的Ⅲ期随机对照试验UNION^[19]获得40%的pCR率，试验组也采用SCRT与camrelizumab+化疗的组合。

在经典长程放化疗与免疫治疗的联合应用的设计下，ESTIMATE (ChiCTR2400079718)^[67]和NCT04304209^[51]两项研究获得较高的CR率。Ⅱ期单臂ESTIMATE试验^[67]在TNT的框架下将长程放化疗与6个周期envalfolimab结合，获得39%(10/26)的pCR率和52%(17/33)的CR率。Ⅱ期随机对照试验NCT04304209^[51]显示，sintilimab联合长程放化疗获得37%(21/57)的pCR率和45%(30/67)的CR率。其余包括VOLTAGE-A (NCT02948348)^[29]、PANDORA (NCT04083365)^[68]、AVANA (NCT03854799)^[69]、NECTAR (NCT04911517)^[70]、NSABP FR-2 (NCT03102047)^[17]和PKUCH-R04 (NCT04340401)^[71]在内的多项联合应用长程放化疗和ICI的单臂研究获得22%~40%的pCR率。

真正得出结论仍需开展更多的随机对照临床试验。Ⅱ期多中心随机对照试验PRIME-RT (NCT04621370)^[72]尝试比较短程或长程放化疗与PD-L1抑制剂量伐利尤单抗结合的治疗效果，研究结果可能在新辅助免疫治疗中为解决放疗的短程与长程之争提供有力依据。

在放疗与免疫治疗的先后顺序方面，研究者们也进行了初步探索。TORCH试验中，SCRT优先组相比化疗及免疫治疗优先组，显示出更高的cCR率(44% vs 36%)^[48]，这可能与放疗优先组中放疗结束到治疗评估的间隔时间更长相关，提示放疗优先可能更适合希望获得“等待观察”机会的患者。这与TNT治疗中的巩固化疗模式相比诱导化疗模式可能带来更高的CR率(如OPRA和CAO/ARO-AIO-12试验)，从而促进器官保

全, 是相互印证的^[73-75]。

1.3.4 靶向治疗联合免疫治疗的探索

除了与放疗联合外, 免疫治疗与靶向治疗的联合应用也初步显示出效力, 抗血管生成靶向药物可通过多种途径改善免疫微环境, 提高免疫治疗效果^[76]。在转移性CRC中, 多项试验已初步提示免疫联合靶向药物的疾病控制前景, 如应用瑞戈非尼 (regorafenib) 和nivolumab的RRGONIVO (NCT03406871) 和REGINA试验 (NCT04503694) 等^[77-78]。

II期单臂NEOCAP试验 (NCT04715633)^[79] 纳入52例dMMR或POLE/POLD1突变的局部晚期CRC患者, 采用4个周期camrelizumab+血管内皮细胞生长因子受体2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 单抗阿帕替尼 (apatinib) 的治疗方案, 根据疗效决定手术或继续完成4个周期治疗后“等待观察”, 结果显示, 54% (28/52) 的患者获得cCR, 61%的患者获得pCR, 总CR率为73% (38/52)。需要予以重视的是, 38%的患者出现3~4级不良反应, 11%的患者出现4~5级药物相关严重不良反应, 包括1例免疫相关肝炎导致的死亡。在单纯免疫治疗即能获得理想疗效的dMMR CRC人群中, 靶向治疗的加入未能在保证安全性的前提下进一步提高CR率, 是否存在过度治疗的情形仍有待讨论。

目前有3项研究探索pMMR CRC患者的新辅助靶向治疗及免疫治疗策略。TARZAN试验 (NCT04017455)^[80] 采取SCRT序贯3个周期贝伐单抗 (bevacizumab) 及阿替利珠单抗 (atezolizumab) 的治疗方案, 拟探索在放疗、靶向治疗与免疫治疗的三者相互作用中, 能否促进器官功能保留, 结果显示, 56% (10/18) 的患者实现cCR+近cCR, 且在中位随访20个月后, 9/18 (50%) 的患者仍保持未行全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 的状态, 其中5例患者进行了局部切除而实现器官保留, 1例患者在“等待观察”期间出现远处转移, 仅有1例患者 (5%) 出现3~4级不良反应。II期单臂BASKET II研究 (NCT04895137)^[81] 纳入T4期pMMR LACC和腹膜返折以上的直肠癌, 将6个周期FOLFOX与6个周期sintilimab、5个周期bevacizumab相结合, 在纳入的39例患者中, 21%的患者获得pCR, 44%的患者获得MPR。在中位随访19个月后, 2年DFS率为97%, 2年OS率为100%。安全性方面, 28%的患者出现3~4级不良反应。最新一项II期单臂研

究UNION TNT (NCT06234007)^[82] 纳入45例LARC患者, 接受SCRT序贯6个周期呋喹替尼 (fruquintinib)+阿得贝利单抗 (adebrelimab)+CAPOX方案治疗。在纳入分析的33例患者中, 获得63% (12/19) 的pCR率和65%的CR率 (含1例cCR)。但仍有47% (16/33) 的患者在治疗期间出现了3~4级不良反应。值得注意的是, 研究报告了4例严重不良反应, 均为肠穿孔, 且穿孔患者随后均被证实达到pCR, 提示在追求疗效的同时也要时刻警惕和预防不良反应的发生。

对于需要提高CR率的有器官保留需求的患者, 靶向治疗与免疫治疗的联合应用有进一步增敏增效的潜质; 但靶向治疗的引入似乎使3~5级不良反应呈现升高趋势, 治疗需在严密监测并警惕不良反应的背景下进行。另有两项研究旨在探索bevacizumab (NCT05585814) 和apatinib (NCT04625803) 与ICI联合应用的新辅助治疗效果, 期待其结果能为我们提供更多证据。

1.4 疗效评估

1.4.1 肠镜评估

目前对于新辅助治疗后内镜疗效进行评估的标准大多来自新辅助放疗后的经验积累。对于新辅助治疗, 公认的cCR典型内镜表现包括: 瘤床呈现平整、规则的白色瘢痕, 瘢痕表面有毛细血管扩张。然而, 部分cCR的患者术后病理学检查并未显示pCR, 这可能与新辅助治疗后肿瘤优先从黏膜层开始退缩、更可能出现深部残留相关。而部分近cCR (内镜下的表现为小而平的浅溃疡) 的患者在延长等待时间后可能获得pCR^[83]。与影像学检查如最经典的MRI对比, 内镜可能更早提示cCR: 在影像学提示仍有残留病灶的情况下, 内镜可能已经显示cCR^[84]。目前研究^[85-86] 显示, 如果对内镜提示cCR的患者选择“等待观察”策略, 仅有一小部分患者被证实仍有肿瘤残余; 而实际情况是, 一大部分患者将会接受不那么必要的外科手术治疗。

1.4.2 影像学评估

实体瘤疗效评价标准1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1) 是目前最常用的抗肿瘤治疗效果评估系统, 它是为评估细胞毒性药物疗效而设计的, 其假设是肿瘤体积或数目的增加等同于疾病进展。然而在免疫治疗情境中, 存在所谓的“假性进展” (约10%), 即病灶大小和 (或) 数量出现短暂性明显增加, 随后出现可测量的治疗反应。“假性进展”可能与肿瘤内部免疫细胞 (如T细胞、

B细胞)的浸润和招募有关^[87]。因此,为避免过早终止可能有效的治疗,RECIST工作组提出了免疫治疗RECIST(immunotherapy RECIST, iRECIST),这是一种新的评价方式,最大的变化为提出免疫治疗未确认的疾病进展(immune unconfirmed progressive disease, iUPD)的概念:当病灶增大或出现新病灶时记录为iUPD,需在至少4~8周后的重复影像学检查中确认,才能判定为真实疾病进展,或免疫治疗确认的疾病进展(immune confirmed progressive disease, iCPD)。对于iUPD患者,若临床状况稳定或症状改善,建议继续当前治疗^[88]。

治疗后的MRI分期往往不如初始分期准确,原因在于难以将残余肿瘤和肿瘤退缩后的纤维化或促纤维增生反应相区分^[89]。有研究^[90]显示, MRI判定是否CR的准确率约64%,且不同阅片者之间一致率较低。一项meta分析^[83]得出约75%的MRI预测准确率。Lambrechts等^[91]设计的一项基于多模式MRI预测CR的研究报道了94%的灵敏度和77%的特异度,提示AI的引入可能进一步提升各种预测方式的准确率。在原发灶和淋巴结的判定方面, MRI似乎对新辅助治疗后淋巴结的分期更为准确,淋巴结的阴性预测值可达到95%。与系膜内病理学阴性淋巴结相关的主要影像学特征包括DWI信号可见淋巴结、淋巴结体积缩小不低于70%、淋巴结短径测量小于0.5 cm^[92]。

在新辅助治疗后重分期的临床场景中,肿瘤的代谢特征能为是否选择“器官保留”策略提供重要依据。PET/CT的代谢改变早于MRI或CT中的肿瘤体积缩小。¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT中有多个参数可用于评价直肠癌新辅助治疗效果,包括最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})、SUV_{max}下降百分比、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)及代谢肿瘤体积(metabolic tumor volume, MTV)等^[93-94]。关于实体瘤患者免疫治疗期间¹⁸F-FDG PET/CT应用的指南与操作标准^[95-96]建议,应在治疗前及完成3~4个周期免疫治疗后行¹⁸F-FDG PET/CT检查,此时需注意,若存在真性进展与假性进展的疑惑,在患者临床状况稳定的前提下,可能需要继续治疗4~8周后再次影像学检查随访以进一步鉴别,必要时需进行组织病理学评估以确认。

PET/MRI在PET/CT的基础上提供了更加精

细的解剖学解析度,是一种颇具前景的功能影像学工具。当PET与MRI结果均指向cCR时,这种一致性可使临床医师与患者选择“器官保留”策略的信心显著增加^[97]。在最近一项探究^[68Ga] Ga-FAPI-04 PET/MRI对直肠癌新辅助SCRT联合免疫治疗后pCR的预测效能的前瞻性试验^[98]中, ^[68Ga] Ga-FAPI-04示踪剂的瘦体重标准化摄取峰值(peak standardized uptake normalized to lean body mass, SUL_{peak})百分比变化获得了最大的曲线下面积(area under curve, AUC)(0.929),具有预测pCR的高度特异性(灵敏度为78%,特异度为100%),可为筛选适合“等待观察”的患者提供重要依据。此外, PET/MRI在识别远处转移和肿瘤复发方面具有重要潜力。以肿瘤复发为例,以组织病理学为金标准时, PET/MRI对可疑病灶的检出灵敏度和特异度均达到94%,这对于新辅助治疗中少数发生远处转移的患者具有重要意义^[99-100]。

影像组学能够挖掘常规肿瘤图像中的隐藏参数特征,量化肿瘤异质性,有望突破现有传统CT或MRI有限的预测效能,实现更精准的疗效评价。近期一项整合多中心1 070例患者的前瞻性验证研究^[101]结果显示,基于T2加权像和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的新辅助治疗前/后MRI影像组学模型可实现0.799的训练集AUC,以及0.727~0.797的外部验证集AUC。尽管前景广阔,基于影像组学的研究结果在不同机构使用不同MRI设备和扫描序列时的普适性仍然有限,仍需进一步研究以将这些数据真正应用于临床决策算法^[102]。

上述影像学检测在CRC新辅助治疗后效果评估方面发挥关键作用,且随着非手术治疗方案作为可行替代选择的日益普及,其重要性将进一步凸显。结合现有证据,为实现更高层次的疗效预测准确率,搭配应用不同的评估方法、在疗效出现波动的多个时间点进行反复评价、全程纳入多学科讨论以获取综合意见是非常必要的。

1.4.3 ctDNA

ctDNA检测是一种有望通过血液替代组织样本提供信息的临床实践变革性方法,它能部分消除CRC组织异质性导致的采样偏差,且能在治疗期间通过微创方式进行重复动态检测,已成为一种有前景的预后和潜在预测性生物标志物,可用于CRC患者的个体化管理。

在新辅助治疗中, NEST-1试验^[45]证明持续的ctDNA清除与病理学缓解有关,提示其作为

新辅助免疫治疗期间监测标志物的潜在作用。NCT04082572试验^[103]中, 19例基线ctDNA阳性的dMMR CRC患者接受新辅助pembrolizumab治疗后, 15例(79%)患者ctDNA下降, 其中13例在中位随访38周后未出现疾病进展。MSKCC试验^[41]中, ctDNA的清除时间(1.38个月)早于内镜和MRI结果的CR(中位时间分别为6.18和6.15个月)。近期一项研究^[104]探讨了基于ctDNA的微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)在预测新辅助短程和长程放化疗效果中的价值, 该研究收集UNION试验中79例接受新辅助治疗后手术的LARC患者在不同采集时间点的244份血浆样本, 采用新型MRD检测panel进行靶向深度测序, 发现SCRT联合化疗及免疫治疗期间ctDNA阴性或水平较低与pCR显著相关, 且SCRT后ctDNA清除和MRD清除均与pCR显著相关。

现有研究初步显示出tDNA-MRD检测在个体化治疗策略制定中的潜力, 强调需基于分子特征优化临床决策。期待更多前瞻性试验(如GEMCAD-REVEAL试验/NCT05674422、JANUS直肠癌试验/NCT05610163)的阳性结果来更具说服力地指导ctDNA在新辅助治疗场景中的应用^[105-106]。

1.5 生物标志物的挖掘

新辅助治疗的个性化依赖于生物标志物, 具有不同标志物特征的患者可接受定制化治疗, 以获得最佳治疗效果, 甚至改善生存结局。尤其在pMMR CRC患者中, 亟待挖掘新辅助免疫治疗效果预测的生物标志物以筛选可能获益的患者, 并避免过度治疗。有潜力的生物标志物包括POLE/POLD1基因突变、TMB、PD-L1表达等。

1.5.1 POLE/POLD1

POLE/POLD1是一种DNA损伤修复相关基因, 其致病性突变会导致DNA复制保真度降低, 从而产生高TMB(TMB \geq 10 mut/Mb)^[107-108]。携带POLE/POLD1致病性突变的CRC患者对ICI治疗表现出良好应答, 整体预后较好, 很可能与异常校对功能产生的大量新抗原所激发的免疫反应相关^[20-25]。

除dMMR/MSI-H外, 致病性POLE/POLD1突变是唯一获得肿瘤免疫治疗学会(Society for Immunotherapy of Cancer, SITC)推荐的指导CRC患者ICI治疗的预测性生物标志物^[109]。2025年NCCN结肠癌及直肠癌指南^[35, 43]更是在CRC的分子分型方面将超高突变表型(如TMB>

50 mut/Mb) POLE/POLD1突变提升至与dMMR/MSI-H并列的地位(2024年仅并列于转移性CRC部分)。

一项回顾了9 136个CRC患者基因数据的队列研究^[23, 110]发现, POLE/POLD1在CRC患者中的突变率约2.4%(既往研究曾报道突变率为7.4%), 其中, 占18%的短变异突变属于超高突变表型, 中位TMB高达159 mut/Mb(范围: 34~488 mut/Mb); 98%的POLE/POLD1突变患者为MSS状态, 提示POLE/POLD1突变可能为独立于微卫星状态而导致高TMB的重要原因。近期一项研究^[111]表明, POLE/POLD1功能突变能够在人类和小鼠模型中诱导抗肿瘤免疫, 同时增强适应性免疫和先天免疫系统, 促进形成更具炎症特征的肿瘤免疫微环境, 增强对ICI的敏感性, 获得更好的预后。

基于致病性POLE/POLD1突变与优越ICI疗效反应的相关性, 2023年SITC指南^[109]推荐, 对于pMMR/MSS不可切除/转移性CRC患者, 若无其他免疫治疗指征, 应考虑进行POLE/POLD1突变检测; 如发生伴有超高TMB的POLE/POLD1突变, 应考虑接受ICI治疗。笔者认为, 在新辅助治疗领域, 结合POLE/POLD1致病性突变在进展期CRC中的疗效证据与应用经验, 如果对肿瘤退缩或器官保留有较高追求, 同样可考虑对pMMR/MSS CRC患者进行POLE/POLD1突变检测, 尤其是高TMB肿瘤, 以筛选免疫治疗的潜在获益人群。

1.5.2 TMB

TMB是癌细胞DNA中每兆碱基的体细胞突变总数, 其检测的金标准是通过肿瘤组织与外周正常组织的全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)比对分析获得, 然而, 对于靶向测序panel的二代测序(next generation sequencing, NGS)方法由于其时效性和成本效益优势, 已成为临床实践中更常用的TMB评估方案, 两种检测手段总体一致性较好^[109]。高TMB可能产生更多免疫反应新抗原, 理论上使肿瘤对ICI更敏感。在胃肠道肿瘤中, 高TMB通常由MSI-H或POLE/POLD1驱动^[112-113], 而我们更关注的是MSS状态的高TMB患者能否从ICI治疗中获益, 但目前有关非MSI-H或POLE/POLD1驱动的高TMB患者接受ICI治疗的疗效证据仍十分有限。一项进展期pMMR CRC的II期研究^[28]显示, 高TMB(定义为 \geq 28 mut/Mb)可预测PD-L1抑制剂度伐利尤单抗联合CTLA-4抑制剂替

西木单抗 (tremelimumab) 的反应。在新辅助治疗时, NICHE-1 试验^[37] 的 pMMR/MSS 患者尽管 TMB 较低 (中位绝对值未报告), 仍观察到 ICI 疗效反应。组织样本的异质性 (如应用 ctDNA 等进行 TMB 检测) 会影响 TMB 评估准确率, 可能是现有试验结果不一致的部分原因。

2023 年 SITC 指南^[109] 指出, 现有证据尚不足以支持在缺乏 MSI-H 或致病性 *POLE/POLD1* 突变等明确驱动因素的情况下, 仅基于高 TMB 而对经治的 MSS/pMSS CRC 患者使用 ICI 单药治疗。

1.5.3 PD-L1

PD-L1 表达已被证明可作为食管癌和胃癌 ICI 疗效预测的有效生物标志物^[114], 但却无法预测进展期 CRC 对 ICI 的治疗反应^[6], 这可能与解剖学起源会影响肿瘤的免疫原性相关。虽然在预测进展期 CRC 的 ICI 疗效中表现不佳, 研究者们在新的辅助治疗时初步发现 PD-L1 表达的潜在应用价值。I b/II 期多中心 VOLTAGE-A 试验^[29] 对生物标志物的初步探索结果显示, 对于 MSS LARC, 新辅助治疗前肿瘤浸润淋巴细胞中 PD-L1 表达和 CD8⁺ T 细胞与效应抑制性 T 细胞的比值升高是 pCR 的阳性预测指标, 且 3 年随访结果提示, 它们还与更好的无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 相关。其中, 治疗前肿瘤细胞阳性比例分数 (tumor proportion score, TPS) 阳性 ($\geq 1\%$ 的肿瘤细胞表达 PD-L1), 而非综合阳性评分 (combined positive score, CPS) 阳性对 pCR 有正向预测价值, 提示肿瘤细胞 (而非淋巴细胞或巨噬细胞) 表面 PD-L1 的表达可能与新辅助免疫治疗响应度更具有相关性。与此类似, II 期单臂 NCT04231552 试验^[30] 发现, 与 CPS 小于 1 或 TMB 小于 10 的患者相比, CPS ≥ 1 或 TMB ≥ 10 的患者显示出更高的 pCR 率趋势, 虽然差异无统计学意义。

由于仍缺乏高质量证据, 2023 年 SITC 指南^[109] 特别指出, PD-L1 表达状态不能预测 CRC 患者对免疫治疗的应答反应^[106]。

综上所述, 除了伴有超高 TMB 的 *POLE/POLD1* 突变外, 碍于检测方法准确率不一致、样本质量不一致、肿瘤组织的异质性等不利因素, 大部分现有生物标志物在预测和监测局部晚期 pMMR CRC 免疫治疗效果方面的价值仍十分有限。未来, 在多个学科 (如影像、病理、内镜、外科、基础实验室等), 基于机器学习 (machine learning, ML) 或深度学习 (deep

learning, DL) 技术驱动的多组学整合有望挖掘出具有转化潜力的高性能生物标志物, 从而促进精准个体化治疗。

2 总结与展望

CRC 新辅助免疫治疗在过去 10 年取得了突破性进展, 尤其是针对 dMMR/MSI-H 亚型患者。从早期发现 dMMR/MSI-H 作为免疫治疗生物标志物, 到如今新辅助免疫治疗在局部晚期患者中实现高 pCR 率甚至器官保留, 这一领域的进步重塑了 CRC 的治疗格局。

dMMR/MSI-H CRC 因其高 TMB 和免疫细胞浸润特征, 成为免疫治疗的理想靶点, 多项 II 期临床试验获得 41%~100% 的 CR 率, 推动了“豁免手术”的治疗模式和“等待观察”策略的临床实践。2025 年 NCCN 和 CSCO 指南^[35-36, 43] 均已明确推荐新辅助免疫治疗作为局部晚期 dMMR/MSI-H CRC 的标准选择之一。

而在占据 95% 比例的 pMMR/MSS CRC 患者中, 单纯免疫治疗响应率低, 需通过联合放疗、化疗或靶向治疗等多模式治疗提升新辅助治疗效果。多项前瞻性试验在 pMMR 患者中观察到 20%~50% 的 pCR 率, 显示出协同增效潜力, 其中采用 SCRT 联合免疫治疗策略的 III 期随机对照试验 UNION^[19] 获得最有说服力的证据。而靶向治疗联合免疫治疗 (如与 bevacizumab、apatinib 联用) 虽可能提高疗效, 但需警惕不良反应风险。

具体的免疫治疗模式方面, 双免疫治疗能为 dMMR 患者带来更优越的肿瘤退缩和 CR 率, 可考虑推广至 pMMR 人群中, 但需平衡不良反应; SCRT 可能比 LCRT 更易激活免疫微环境, 但最佳分割模式和联合时机仍需探索。

新辅助免疫治疗后准确的疗效评估对治疗策略的选择与调整至关重要, 但现有标准评估方式 (直肠指检、肠镜、MRI), 无论单用或联用, 均缺乏准确性, 倾向于对治疗后 CR 状态的低估。PET/CT、PET/MRI、影像组学、AI 及 ctDNA 的探索应用, 结合多学科讨论评估及多个时间点的反复评价, 有望获得更高的新辅助治疗效果预测准确率, 促进“等待观察”策略的精准实施。

为筛选 pMMR/MSS CRC 患者中新辅助免疫治疗的潜在获益人群, 并避免过度治疗, 挖掘可靠的疗效预测生物标志物至关重要。*POLE/POLD1* 突变是预测 ICI 疗效的可靠生物标志物。TMB、PD-L1 表达等标志物初具潜力, 但仍需临床试验验证。

未来临床研究可更多关注如下方向:

(1) 如何精准扩大pMMR/MSS CRC人群的新辅助免疫治疗获益: 如优化联合治疗模式, 部分复发高危或有强烈器官保留需求的患者可通过“加法”实现最大程度的肿瘤退缩, 而部分复发低危患者可选择“减法”, 或许能通过豁免放疗的化疗联合免疫治疗模式实现疗效和不良反应的最佳平衡; 探索新型免疫治疗靶点药物如LAG-3、TIGIT、TIM3等; 寻找可临床转化的生物标志物, 精准施策, 避免过度治疗。

(2) “等待观察”和“器官保留”策略的标准化: 现有新辅助多模式治疗策略使CR率显著增加, 但目前疗效评估标准下cCR与pCR相符概率较低, 需深入探索新型疗效评估方法; 仍需长期随访数据验证“等待观察”策略与根治手术的生存非劣效性; 对于“等待观察”后局部复发患者, 局部切除或挽救性手术应如何选择。

(3) 围手术期免疫治疗的全局优化: 对于达到pCR的患者, 辅助化疗或免疫治疗是否必要的问题有待研究。

(4) 多学科协作与技术创新: 通过基础转化研究, 深入解析免疫治疗耐药机制, 发现联合用药新靶点; 应用ctDNA、空间转录组、单细胞测序等技术进行新辅助治疗效果的动态监测, 指导治疗方案调整。

CRC新辅助免疫治疗已从概念验证步入临床实践, 为dMMR/MSI-H等疗效极佳的患者提供了“豁免手术”的治疗选择。然而, 通过联合治疗实现pMMR/MSS患者的疗效提升、“器官保留”策略的长期安全性及预测性生物标志物的挖掘仍是未来研究重点。随着精准医学和AI技术的融合发展, 个体化新辅助免疫治疗有望成为未来CRC治疗的核心支柱, 最终改善患者的生存质量。

第一作者:

张钰洋 (ORCID: 0000-0003-0617-7467), 博士, 住院医师。

通信作者:

刘骞 (ORCID: 0000-0002-7251-2676), 博士, 主任医师, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科副主任, E-mail: fcwpumch@163.com。

作者贡献声明:

张钰洋: 撰写论文, 修订论文; 刘骞: 提出基本框架, 修订论文, 审核论文。

[参 考 文 献]

[1] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma

[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711–723.

- [2] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078–2092.
- [3] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919–1929.
- [4] THIBODEAU S N, BREN G, SCHAID D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon [J]. *Science*, 1993, 260(5109): 816–819.
- [5] RICHARD BOLAND C, GOEL A. Microsatellite instability in colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2073–2087.e3.
- [6] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [7] ANDRE T, ELEZ E, VAN CUTSEM E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite–instability–high metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(21): 2014–2026.
- [8] ANDRÉ T, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite–instability–high advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207–2218.
- [9] LIU J, BLAKE S J, YONG M C R, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(12): 1382–1399.
- [10] GRINSHTEIN N, BRIDLE B, WAN Y H, et al. Neoadjuvant vaccination provides superior protection against tumor relapse following surgery compared with adjuvant vaccination [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9): 3979–3985.
- [11] PATEL S P, OTHUS M, CHEN Y B, et al. Neoadjuvant–adjuvant or adjuvant–only pembrolizumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(9): 813–823.
- [12] BLANK C U, LUCAS M W, SCOLYER R A, et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(18): 1696–1708.
- [13] CHALABI M, FANCHI L F, DIJKSTRA K K, 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.
- [14] CHALABI M, VERSCHOOR Y L, TAN P B, et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair–deficient colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(21): 1949–1958.
- [15] DE GOOYER P G M, VERSCHOOR Y L, VAN DEN DUNGEN L D W, et al. Neoadjuvant nivolumab (nivo) plus relatlimab (rela) in MMR–deficient colon cancer: results of the NICHE–3 study [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S428–S429.
- [16] 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.
- [17] GEORGE T J, YOTHERS G, JACOBS S A, et al. Phase II study of durvalumab following neoadjuvant chemoRT in operable rectal cancer: NSABP FR–2 [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4 suppl): 99.
- [18] WANG F, LAI C X, LV Y M, et al. Efficacy and safety of

- combining short-course neoadjuvant chemoradiotherapy with envafolelimab in locally advanced rectal cancer patients with microsatellite stability: a phase II PRECAM experimental study [J]. *Int J Surg*, 2025, 111(1): 334–345.
- [19] LIN Z Y, 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.
- [20] DOMINGO E, FREEMAN-MILLS L, RAYNER E, et al. Somatic *POLE* proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 207–216.
- [21] MEHNERT J M, PANDA A, ZHONG H, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in *POLE*-mutant endometrial cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2334–2340.
- [22] BOURDAIS R, ROUSSEAU B, PUJALS A, et al. Polymerase proofreading domain mutations: new opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113: 242–248.
- [23] WANG F, ZHAO Q, WANG Y N, et al. Evaluation of *POLE* and *POLD1* mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1504–1506.
- [24] HE J J, OUYANG W, ZHAO W G, et al. Distinctive genomic characteristics in *POLE/POLD1*-mutant cancers can potentially predict beneficial clinical outcomes in patients who receive immune checkpoint inhibitor [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2): 129.
- [25] GARMEZY B, GHEEYA J, LIN H Y, et al. Clinical and molecular characterization of *POLE* mutations as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced cancers [J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6: e2100267.
- [26] SCHROCK A B, OUYANG C, SANDHU J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1096–1103.
- [27] FABRIZIO D A, GEORGE T J Jr, DUNNE R F, et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(4): 610–617.
- [28] CHEN E X, JONKER D J, LOREE J M, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian cancer trials group CO.26 study [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 831–838.
- [29] BANDO H, TSUKADA Y, INAMORI K, et al. Preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1136–1146.
- [30] LIN Z Y, 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.
- [31] ANTONIOTTI C, ROSSINI D, PIETRANTONIO F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(7): 876–887.
- [32] LU Y T, YUAN X L, WANG M, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 47.
- [33] ZHAO W S, LEI J, KE S B, et al. Fecal microbiota transplantation plus tislelizumab and fruquintinib in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: an open-label, single-arm, phase II trial (RENMIN-215) [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 66: 102315.
- [34] HU H B, KANG L, ZHANG J W, 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.
- [35] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. Version 1. 2025 [EB/OL]. [2025-07-07]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
- [36] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南2025 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- Guidelines Working Committee, Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): colorectal cancer 2025 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2025.
- [37] VERSCHOOR Y L, VAN DEN BERG J, BEETS G, et al. Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: final clinical analysis of the NICHE study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 3511.
- [38] XU R H, WANG F, CHEN G, et al. Neoadjuvant treatment of IBI310 (anti-CTLA-4 antibody) plus sintilimab (anti-PD-1 antibody) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer: results from a randomized, open-labeled, phase I b study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 3505.
- [39] STARLING N, NEUMANN K, COLWELL B, et al. AZUR-2, a phase III, open-label, randomized study of perioperative dostarlimab monotherapy vs standard of care in previously untreated patients with T4N0 or stage III dMMR/MSI-H resectable colon cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(3_suppl): TPS240.
- [40] CHEN G, JIN Y, GUAN W L, 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.
- [41] CERCEK A, SINOPOLI J C, SHIA J R, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA3512.

- [42] CERCEK A, BACHET J B, CAPDEVILA J, et al. A phase two, single-arm, open-label study with dostarlimab monotherapy in participants with untreated stage II/III dMMR/MSI-H locally advanced rectal cancer (AZUR-1) [J] . Clin Colorectal Cancer, 2025, 24(2): 325-330.
- [43] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer. Version 1. 2025 [EB/OL] . [2025-07-07] . <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
- [44] 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.
- [45] KASI P M, JAFARI M D, YEO H, et al. Neoadjuvant botensilimab (BOT) plus balstilimab (BAL) in resectable mismatch repair proficient and deficient colorectal cancer: NEST-1 clinical trial [J] . Ann Oncol, 2024, 35: S5-S6.
- [46] HISSONG E, JAFARI M D, KHAN S, et al. Neoadjuvant botensilimab (BOT) plus balstilimab (BAL) in resectable mismatch repair proficient (pMMR) and deficient (dMMR) colorectal cancer (CRC): NEST clinical trial update [J] . J Clin Oncol, 2025, 43(4_suppl): 207.
- [47] CRONER R S, MERKEL S, PAPADOPOULOS T, et al. Multivisceral resection for colon carcinoma [J] . Dis Colon Rectum, 2009, 52(8): 1381-1386.
- [48] XIA F, WANG Y Q, 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.
- [49] ZHANG H, LI Y Q, XIA F, et al. Study protocol of short-course radiotherapy combined with CAPOX and PD-1 inhibitor for locally advanced colon cancer: a randomised, prospective, multicentre, phase II trial (TORCH-C) [J] . BMJ Open, 2024, 14(2): e079442.
- [50] GEORGE T J, YOTHERS G, RAHMA O E, et al. Long-term results from NRG-GI002: a phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy (TNT) in locally advanced rectal cancer (LARC) [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(4_suppl): 7.
- [51] XIAO W W, CHEN G, GAO Y H, 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.e4.
- [52] PANG K, LIU X Z, YAO H W, et al. Impact of PD1 blockade added to neoadjuvant chemoradiotherapy on rectal cancer surgery: post-hoc analysis of the randomized POLARSTAR trial [J] . Br J Surg, 2025, 112(3): znaf057.
- [53] DE LA FOUCHARDIERE C, ZAAANAN A, COHEN R, et al. Immunotherapy for localized dMMR/MSI tumors: first interim analysis of the IMHOTEP trial [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 2591.
- [54] SHIU K K, JIANG Y R, SAUNDERS M, et al. NEOPRISM-CRC: Neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer [J] . J Clin Oncol, 2024, 42(17_suppl): LBA3504.
- [55] BUJKO K, NOWACKI M P, NASIEROWSKA-GUTMEJER A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer [J] . Br J Surg, 2006, 93(10): 1215-1223.
- [56] ERLANDSSON J, HOLM T, PETERSSON 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.
- [57] JIN J, TANG Y, HU C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR) [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(15): 1681-1692.
- [58] DIJKSTRA E A, NILSSON P J, HOSPERS G A P, et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial [J] . Ann Surg, 2023, 278(4): e766-e772.
- [59] PU W J, CHEN W Q, JING H M, et al. Total neoadjuvant therapy based on short-course radiotherapy versus standard long-course chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J] . Front Oncol, 2024, 14: 1515756.
- [60] YANG L, CUI X J, WU F P, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer patients: a systematic review [J] . Front Immunol, 2024, 15: 1392499.
- [61] ZHANG H, HUANG J, XU H J, et al. Neoadjuvant immunotherapy for DNA mismatch repair proficient/microsatellite stable non-metastatic rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . Front Immunol, 2025, 16: 1523455.
- [62] GRAPIN M, RICHARD C, LIMAGNE E, et al. Optimized fractionated radiotherapy with anti-PD-L1 and anti-TIGIT: a promising new combination [J] . J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 160.
- [63] MORISADA M, CLAVIJO P E, MOORE E, et al. PD-1 blockade reverses adaptive immune resistance induced by high-dose hypofractionated but not low-dose daily fractionated radiation [J] . Oncoimmunology, 2017, 7(3): e1395996.
- [64] LAN J, LI R, YIN L M, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells and programmed death ligand 1 confers therapeutic advantage of ablative hypofractionated radiation therapy compared with conventional fractionated radiation therapy [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 101(1): 74-87.
- [65] CROCENZI T, COTTAM B, NEWELL P, et al. A hypofractionated radiation regimen avoids the lymphopenia associated with neoadjuvant chemoradiation therapy of borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma [J] . J Immunother Cancer, 2016, 4: 45.
- [66] SHAMSEDDINE A, MACHMOUCHI A, NATOUT M, et al. Assessment of immunoscore and MRI tumor regression grade to predict complete pathologic response in patients with locally advanced rectal cancer: data from phase II averectal study [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(4_suppl): 212.
- [67] 张旋, 冯清, 李云峰, 等. 全程新辅助治疗联合PD-L1抑制剂治疗pMMR/MSS型局部进展期直肠癌的初步疗效

- 和安全性分析(ESTIMATE):一项前瞻性、单臂、II期试验 [C] . 中国临床肿瘤学会年会: 厦门, 2024.
- ZHUANG X, FENG Q, LI Y F, et al. Preliminary efficacy and safety of total neoadjuvant therapy combined with PD-L1 blockade in pMMR/MSS locally advanced rectal cancer (ESTIMATE): a prospective, single-arm, phase II trial [C] . Chinese Society of Clinical Oncology: Xiamen, 2024.
- [68] TAMBERI S, GRASSI E, ZINGARETTI C, et al. A phase II study of capecitabine plus concomitant radiation therapy followed by durvalumab (MEDI4736) as preoperative treatment in rectal cancer: PANDORA study final results [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(17_suppl): LBA3513.
- [69] SALVATORE L, BENSI M, CORALLO S, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTR) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): the AVANA study [J] . J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 3511.
- [70] YANG Z Y, GAO J L, ZHENG J Y, et al. Efficacy and safety of PD-1 blockade plus long-course chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (NECTAR): a multi-center phase 2 study [J] . Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 56.
- [71] WU A W, LI Y J, JI D B, et al. PKUCH 04 trial: Total neoadjuvant chemoradiation combined with neoadjuvant PD-1 blockade for pMMR/MSS locally advanced middle to low rectal cancer [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 3609.
- [72] ROXBURGH C S, HANNA C R, GRAHAM J, et al. Durvalumab (MEDI 4736) with extended neoadjuvant regimens in rectal cancer: a randomised phase II trial (PRIME-RT) [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(4_suppl): TPS282.
- [73] FOKAS E, ALLGÄUER 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.
- [74] TANG Y, MA H, ZHOU H, et al. Preliminary results of a prospective phase II study of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer [J] . Int J Radiat Oncol, 2022, 114(3): e611-e612.
- [75] GARCIA-AGUILAR J, PATIL S, GOLLUB M J, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(23): 2546-2556.
- [76] RAMJIWAN R R, GRIFFIOEN A W, DUDA D G. Anti-angiogenesis for cancer revisited: is there a role for combinations with immunotherapy? [J] . Angiogenesis, 2017, 20(2): 185-204.
- [77] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase I b trial (REGONIVO, EPOC1603) [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [78] SCLAFANI F, BREGNI G, ASSAF I, et al. LBA2 Interim efficacy analysis of REGINA, a phase II trial of neoadjuvant regorafenib (Rego), nivolumab (Nivo), and short-course radiotherapy (SCRT) in stage II-III rectal cancer (RC) [J] . Ann Oncol, 2024, 35: S212-S213.
- [79] YU J H, XIAO B Y, LI D D, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus apatinib for locally advanced microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient colorectal cancer (NEOCAP): a single-arm, open-label, phase 2 study [J] . Lancet Oncol, 2024, 25(7): 843-852.
- [80] VERSCHOOR Y L, LAMBREGTS D M J, VAN DEN BERG J, et al. Radiotherapy, atezolizumab, and bevacizumab in rectal cancers with the aim of organ preservation: the TARZAN study [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(4_suppl): 158.
- [81] H U A N G J , H E W , Z H A O Y , e t a l . mFOLFOX6+bevacizumab+PD-1 monoclonal antibody in locally advanced MSS CRC (BASKET II): a prospective, single-arm, open-label, phase II study [J] . Ann Oncol, 2024, 35: S1433.
- [82] LIN Z Y, ZHANG P, ZHAO L, et al. Short-course radiotherapy (SCRT) followed by fruquintinib plus adabrelimab and CAPOX in the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer (LARC): a multicenter, single-arm, open-label, phase II study (UNION TNT) [J] . J Clin Oncol, 2025, 43(4_suppl): 192.
- [83] 李士杰, 王警, 吴齐. 消化道肿瘤新辅助放疗后的内镜疗效 [J] . 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(4): 359-364.
- LI S J, WANG J, WU Q. Endoscopic response evaluation in gastrointestinal cancers after neoadjuvant chemoradiotherapy [J] . Chin J Gastrointest Surg, 2024, 27(4): 359-364.
- [84] FOX D A, BHAMIDIPATI D, KONISHI T, et al. Endoscopic and imaging outcomes of PD-1 therapy in localised dMMR colorectal cancer [J] . Eur J Cancer, 2023, 194: 113356.
- [85] LIU S, ZHONG G X, ZHOU W X, et al. Can endorectal ultrasound, MRI, and mucosa integrity accurately predict the complete response for mid-low rectal cancer after preoperative chemoradiation? A prospective observational study from a single medical center [J] . Dis Colon Rectum, 2018, 61(8): 903-910.
- [86] SMITH F M, WILAND H, MACE A, et al. Clinical criteria underestimate complete pathological response in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy [J] . Dis Colon Rectum, 2014, 57(3): 311-315.
- [87] DI GIACOMO A M, DANIELLI R, GUIDOBONI M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases [J] . Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(8): 1297-1306.
- [88] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J] . Lancet Oncol, 2017, 18(3): e143-e152.
- [89] KIM S H, LEE J M, HONG S H, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy [J] . Radiology, 2009, 253(1): 116-125.
- [90] YUVAL J B, PATIL S, GANGAI N, et al. MRI assessment of rectal cancer response to neoadjuvant therapy: a multireader study [J] . Eur Radiol, 2023, 33(8): 5761-5768.
- [91] LAMBREGTS D M J, DELLI PIZZI A, LAHAYE M J, et al. A pattern-based approach combining tumor morphology on MRI with distinct signal patterns on diffusion-weighted imaging to assess response of rectal tumors after chemoradiotherapy [J] .

- Dis Colon Rectum, 2018, 61(3): 328–337.
- [92] LAHAYE M J, BEETS G L, ENGELEN S M E, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? [J] . Radiology, 2009, 252(1): 81–91.
- [93] AVALLONE A, ALOJ L, CARACÒ C, et al. Early FDG PET response assessment of preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: correlation with long-term outcome [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(12): 1848–1857.
- [94] CAPIRCI C, RUBELLO D, PASINI F, et al. The role of dual-time combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in the staging and restaging workup of locally advanced rectal cancer, treated with preoperative chemoradiation therapy and radical surgery [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(5): 1461–1469.
- [95] LOPCI E, HICKS R J, DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS A, et al. Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [¹⁸F] FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0 [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(7): 2323–2341.
- [96] LOPCI E, AIDE N, DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS A, et al. Perspectives on joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards for [¹⁸F] FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors [J] . Cancer Imaging, 2022, 22(1): 73.
- [97] CRIMI F, VALEGGIA S, BAFFONI L, et al. [¹⁸F] FDG PET/MRI in rectal cancer [J] . Ann Nucl Med, 2021, 35(3): 281–290.
- [98] ZHANG X, LIN Z Y, FENG Y, et al. Predicting pathologic complete response in locally advanced rectal cancer with [⁶⁸Ga] Ga-FAPI-04 PET, [¹⁸F] FDG PET, and contrast-enhanced MRI: lesion-to-lesion comparison with pathology [J] . J Nucl Med, 2024, 65(10): 1548–1556.
- [99] AVCI G G, ARAL I P. The role of MRI and 18F-FDG PET/CT with respect to evaluation of pathological response in the rectal cancer patients after neoadjuvant chemoradiotherapy [J] . Indian J Cancer, 2021.
- [100] PLODECK V, RAHBARI N N, WEITZ J, et al. FDG-PET/MRI in patients with pelvic recurrence of rectal cancer: first clinical experiences [J] . Eur Radiol, 2019, 29(1): 422–428.
- [101] HU T D, GONG J, SUN Y Q, et al. Magnetic resonance imaging-based radiomics analysis for prediction of treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy and clinical outcome in patients with locally advanced rectal cancer: a large multicentric and validated study [J] . MedComm (2020), 2024, 5(7): e609.
- [102] MIRANDA J, TAN G X V, FERNANDES M C, et al. Rectal MRI radiomics for predicting pathological complete response: where we are [J] . Clin Imaging, 2022, 82: 141–149.
- [103] LUDFORD K, HO W J, THOMAS J V, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(12): 2181–2190.
- [104] LIN Z Y, ZHAI M L, WANG H H, et al. Longitudinal circulating tumor DNA monitoring in predicting response to short-course radiotherapy followed by neoadjuvant chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer: data from a phase III clinical trial (UNION) [J] . Cancer Lett, 2025, 611: 217442.
- [105] GEMCAD-REVEAL STUDY- circulating tumor DNA as a predictor of relapse in patients with locally advanced rectal cancer (REVEAL) [J] . Published online June 15, 2023.
- [106] SMITH J J, DASARI A, SHI Q, et al. Alliance A022104/NRG-GI010: a randomized phase II trial testing the efficacy of triplet versus doublet chemotherapy to achieve clinical complete response in patients with locally advanced rectal cancer: the Janus rectal cancer trial [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): TPS3640.
- [107] CAMPBELL B B, LIGHT N, FABRIZIO D, et al. Comprehensive analysis of hypermutation in human cancer [J] . Cell, 2017, 171(5): 1042–1056.e10.
- [108] ESTEBAN-JURADO C, GIMÉNEZ-ZARAGOZA D, MUÑOZ J, et al. *POLE* and *POLD1* screening in 155 patients with multiple polyps and early-onset colorectal cancer [J] . Oncotarget, 2017, 8(16): 26732–26743.
- [109] KELLY R J, BEVER K, CHAO J, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gastrointestinal cancer [J] . J Immunother Cancer, 2023, 11(6): e006658.
- [110] MOSALEM O, COSTON T W, IMPERIAL R, et al. A comprehensive analysis of *POLE/POLD1* genomic alterations in colorectal cancer [J] . Oncologist, 2024, 29(9): e1224–e1227.
- [111] MA X X, RIAZ N, SAMSTEIN R M, et al. Functional landscapes of *POLE* and *POLD1* mutations in checkpoint blockade-dependent antitumor immunity [J] . Nat Genet, 2022, 54(7): 996–1012.
- [112] BUDCZIES J, SEIDEL A, CHRISTOPOULOS P, et al. Integrated analysis of the immunological and genetic status in and across cancer types: impact of mutational signatures beyond tumor mutational burden [J] . Oncoimmunology, 2018, 7(12): e1526613.
- [113] SHA D, JIN Z H, BUDCZIES J, et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors [J] . Cancer Discov, 2020, 10(12): 1808–1825.
- [114] CHAU I, DOKI Y, AJANI J A, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): first results of the CheckMate 648 study [J] . J Clin Oncol, 2021, 39(18_suppl): LBA4001.

(收稿日期: 2025-06-04 修回日期: 2025-07-13)

(责任编辑: 李广涛)