

pMMR局部晚期结肠癌新辅助治疗的研究进展

贾雨山^{1,2}, 王 强^{1,2*}

¹内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 通辽

²内蒙古林业总医院普外科, 内蒙古 呼伦贝尔

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

新辅助化疗对于熟练错配修复(pMMR)局部晚期结肠癌(LACC)患者是安全的。FOxTROT试验表明, cT3-4 LACC患者接受新辅助化疗2年后, 残余癌症和复发癌症有所减少。对于错配修复缺陷(dMMR) LACC患者, 如果可能的话, 应避免术前化疗, 因为超过50%的dMMR癌症没有病理反应。早期对MMR状态进行普遍检测对于选择合适的新辅助治疗至关重要。对LACC CT分期的担忧限制了新辅助化疗的采用, 因为CT上大约25%的cT3-T4癌症患者患有低风险II期疾病。恶性淋巴结CT标准的制定应可降低过度分期的风险。需要采用多学科方法来确定接受新辅助治疗的患者。值得注意的是, 新辅助免疫疗法被发现可在pMMR LACC患者的亚群中引起主要病理反应, 表明有可能治愈更多患有这种常见癌症的患者。cT4 LACC患者, 无论是II期还是III期, 尽管接受氟嘧啶加奥沙利铂辅助化疗, 仍有很大的复发风险。我们建议对所有cT4b LACC (dMMR和pMMR)患者进行新辅助全身治疗。T4b疾病的特征通常由放射学报告。因为依从性高, 残留和复发的改善, 我们建议对cT4b pMMR LACC患者使用三个周期的FOLFOX化疗。目前, 多项关于pMMR LACC的新辅助化疗、免疫治疗及靶向治疗研究, 以及dMMR LACC的免疫治疗试验正在进行中, 预计将取得显著成果。

关键词

局部晚期结肠癌, 新辅助化疗, 错配修复

Advances in Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer with pMMR

Yushan Jia^{1,2}, Qiang Wang^{1,2*}

¹The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

²General Surgery of Inner Mongolia Forestry General Hospital, Hulun Buir Inner Mongolia

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 贾雨山, 王强. pMMR 局部晚期结肠癌新辅助治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1540-1545.
DOI: 10.12677/acm.2025.152507

Abstract

Neoadjuvant chemotherapy is safe for patients with locally advanced colon cancer (LACC) with pMMR. The FOxTROT trial demonstrated that cT3-4 LACC patients who received neoadjuvant chemotherapy showed a reduction in residual cancer and recurrent cancer after 2 years. For patients with dMMR LACC, preoperative chemotherapy should be avoided if possible, as more than 50% of dMMR cancers have no pathological response. Early universal detection of MMR status is essential for the selection of appropriate neoadjuvant therapy. Concerns about CT staging of LACC have limited the adoption of neoadjuvant chemotherapy, as approximately 25% of cT3-T4 cancer patients on CT have low-risk stage II disease. The development of CT criteria for malignant lymph nodes should reduce the risk of excessive staging. A multidisciplinary approach is needed to identify patients receiving neoadjuvant therapy. Notably, neoadjuvant immunotherapy was found to cause major pathological responses in a subpopulation of pMMR LACC patients, suggesting the potential to cure more patients with this common cancer. Patients with cT4 LACC, whether stage II or III, are at significant risk of recurrence despite receiving fluoropyrimidine plus oxaliplatin adjuvant chemotherapy. We recommend neoadjuvant systemic therapy for all cT4b LACC (dMMR and pMMR) patients. The characteristics of T4b disease are usually reported by radiology. Because of the high adherence and improvement in residual and recurrent disease, we recommend three cycles of FOLFOX chemotherapy for cT4b pMMR LACC patients. At present, a number of neoadjuvant chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy studies on pMMR LACC, as well as immunotherapy trials on dMMR LACC are under way and are expected to achieve significant results.

Keywords

Locally Advanced Colon Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Mismatch Repair

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

局部晚期结肠癌(LACC) (定义为临床 II 期和 III 期疾病)的术前策略包括治疗不可切除和可切除的非转移性疾病。无法切除的 LACC 患者应采用最大限度提高肿瘤反应率的方案进行治疗, 以实现切除, 同时保持患者安全, 并且还可能包括局部放射治疗[1]。可切除疾病患者的术前治疗主要是新辅助全身治疗, 可以是化疗、免疫治疗或靶向治疗。新辅助全身治疗的潜在优势包括由于 R0 切除率增加而改善无病生存期(DFS), 以及通过早期开始全身治疗预防转移。尽管进行了辅助氟嘧啶和奥沙利铂化疗, 并且可能从新辅助治疗中获益最多, T4 和淋巴结阳性肿瘤患者的 3 年 DFS 仅为 60%, T4N0 患者的 5 年 DFS 仅为 74% [2] [3]。新辅助治疗还可以根据肿瘤病理消退对全身治疗的抗肿瘤活性进行早期评估。新辅助治疗中的免疫治疗特别令人感兴趣, 因为与单独的辅助免疫治疗相比, 它可以导致多种癌症的高病理反应率, 并且与辅助免疫治疗相结合, 可以改善黑色素瘤患者的无事件生存期[4]-[7]。由于原发肿瘤的存在, 活化 T 细胞多样性的增加可能是造成这种效应的原因[8]。新辅助全身治疗面临的挑战是通过 CT 分期确定合适的患者, 并改变可切除 LACC 前期手术的既定做法。几项针对 LACC 围手术期与单纯辅助化疗的随机对照试验最近报告了结果[9]-[11]。鉴于 dMMR LACC 和直肠癌试验中报告的显著的病理和临床反应, 新辅助免疫治疗对于错配修复缺陷(dMMR) LACC 患者非常有意义[12]-[15]。大多数 LACC 患者为熟练错配修

复(pMMR)疾病, 人们对在新辅助治疗中将免疫疗法的潜在疗效扩展到这一庞大人群产生了极大的兴趣[12] [16] [17]。多项随机试验已证明 pMMR LACC 围手术期化疗的安全性, 但它们的方法和疗效有所不同。本文主要从局部晚期结肠癌新辅助治疗中的化疗、靶向治疗做一综述。

2. FOxTROT 试验

迄今为止, LACC 围手术期治疗最大规模的研究是 FOxTROT 试验, 该试验以 2:1 的方式将 1053 名临床 cT3-4 癌症患者随机分为术前 3 个周期的 FOLFOX 组和前期手术的标准护理组[9]。无论病理阶段如何, 所有患者都计划进行辅助治疗。还对野生型 KRAS 肿瘤患者进行了第二次新辅助化疗联合或不联合帕尼单抗的随机分组。帕尼单抗对结果没有任何益处, 因此该随机分组的两个组的结果在初始分析中合并。随后的分析发现, 在上皮调节蛋白和双调蛋白高表达的患者亚组中, 帕尼单抗加 FOLFOX 6 周与单独使用 FOLFOX 相比, 具有显著的总生存(OS)益处[18]。FOxTROT 显示, 术前治疗 2 年内残余或复发的主要结局绝对降低 4.6% (16.9% vs 21.5%); 比率(RR) = 0.72 (95% CI: 0.54~0.98, $p = 0.037$)。观察到结肠癌特异性死亡率(RR = 0.74 (95% CI: 0.52~1.05, $p = 0.095$))和全因死亡率(RR = 0.76 (95% CI: 0.55~1.06, $p = 0.104$))的类似比例下降。尽管统计上不显著, 接受术前治疗的患者更有可能进行 R0 切除(94% vs 89%, $p < 0.001$)。

这项研究的一个主要发现是病理肿瘤消退评分(Dworak 评分)与复发风险之间存在很强的相关性。3.5%具有完全病理缓解的患者在 5 年内没有复发, 而 35%的肿瘤未消退的患者在 5 年内复发的风险为 29%。统计学上, 充分 MMR 癌症比 dMMR 癌症更有可能出现中度或更大程度的肿瘤消退(23% vs 7%, $p < 0.001$)。在 dMMR 癌症中, 70.4%的患者在术前治疗后未出现消退, 而 pMMR/未知癌症中这一比例为 27.3%。与前期手术组相比, 三个周期的新辅助 FOLFOX 导致肿瘤和淋巴结显著降期($p < 0.0001$), 例如, pT4 为 20.7% vs 30.5%, N2 疾病为 15.1% vs 25.9%。FOxTROT 的治疗交付率很高, 90%的患者随机接受术前化疗并接受所有 3 个周期。双臂超过 99%的患者均接受了手术。FOxTROT 证实术前化疗是安全的, 并且可以减少手术并发症。术前化疗的吻合口瘘风险在数值上较低(4.7% vs 7.4%, $p = 0.07$), 需要进一步手术的并发症发生率(4.3% vs 7.1%, $p = 0.05$)和延长住院时间的并发症发生率也较低(11.6% vs 14.3%, $p = 0.22$)。值得注意的是, 深静脉血栓形成或肺栓塞在接受术前治疗的患者中更为常见(2.5% vs 0.6%), 这可能是由于化疗的血栓形成效应。

3. OPTICAL 试验

中国的 OPTICAL 试验将 744 名经 CT 评估患有 T3 或 T4 疾病(N 任意)的患者随机分配到接受 3 个月的 FOLFOX 或 CAPOX 新辅助化疗, 然后进行手术和 3 个月的辅助化疗, 与前期手术后进行可选的辅助化疗(基于临床试验)。病理阶段由研究者自行决定[10]。根据这一分期标准, 前期手术组中有 26%的患者患有病理学低风险 II 期疾病, 再次引发了潜在过度治疗的担忧。

与 FOxTROT 类似, OPTICAL 中 94%的患者接受了至少 6 周的新辅助治疗。然而, 只有 62%的患者完成了三个月的新辅助化疗。患者不依从是未完成治疗的最常见原因。两组之间的腹腔镜手术率、R0 切除率或手术并发症率没有差异。虽然主要终点 3 年 DFS 有所改善, 但术前治疗组仅提高了 2%, 且不具有统计学意义(78.7% vs 76.6%; HR: 0.83, 95% CI: 0.60~1.15; $p = 0.138$)。然而, 术前治疗确实显著改善了 3 年 OS (94.9% vs 88.5%; HR: 0.43, 95% CI: 0.22~0.83; $p = 0.012$)。20 个月时, 生存曲线分离, 这种分离甚至在 5 年后仍保持不变。有趣的是, 女性术前治疗的 DFS 在统计学上得到改善(84.2% vs 74.7%; HR: 0.54, 95% CI: 0.31~0.93; $p = 0.02$)。

在术前治疗组中, 7%的患者获得完全缓解, 更多患者处于 pT0-2 期(23% vs 6%)或 pN0 期(69% vs 54%)。

pT4 疾病绝对减少 10%, pN2 疾病绝对减少 5%。80%接受术前治疗的患者可获得错配修复状态, 表明 15% 的患者患有 dMMR 癌症。在 pMMR 癌症中, 16.8%具有完全或显着缓解。与 FOxTROT 一致, dMMR 癌症似乎对化疗具有更强的抵抗力, 51.2%的患者反应较差或无反应, 而 pMMR 癌症的反应率为 25.7%。

4. NeoCol 试验

斯基的纳维亚 NeoCol 试验将 250 名经 CT 扫描评估患有 T3 或 T4 和 N0-2 疾病的患者随机分配至手术前 3 个周期的 CAPOX 或 FOLFOX 组与前期手术的标准护理组[11]。数据已提交但尚未发布。根据两组的病理分期进行辅助治疗。

NeoCol 组之间的 5 年 DFS (85%) OS (90%)没有差异(两者的对数秩 $p = 0.95$)。接受术前治疗的患者中有百分之三有完全缓解。没有报告肿瘤消退评分, 也没有 MMR 状态。令人惊讶的是, 与初次手术相比, 3 个周期的新辅助 CAPOX 后 pT4 疾病几乎没有减少(28%和 32%)。接受术前治疗的患者中淋巴结阴性疾病更为常见(59% vs 48%), 而淋巴血管侵犯较少见(25% vs 39%)。新辅助组的 R0 切除率在数值上更高(93% vs 90%)。

NeoCol 中的新辅助化疗是安全的。更多接受新辅助治疗的患者接受腹腔镜切除术(75% vs 68%)。在接受术前治疗的患者中肠梗阻(3% vs 8%)和吻合口漏(3% vs 8%)较少见, 围手术期输血在接受术前治疗的患者中更为常见(7% vs 4%)。

NeoCol 中的所有患者均接受了 CAPOX, 术前接受的平均 CAPOX 周期数为 2.7 个。接受新辅助治疗的患者符合辅助治疗标准的患者较少(59% vs 73%), 并且平均少接受 1 个周期的 CAPOX。治疗期间和随访期间接受新辅助治疗的患者的化疗毒性, 特别是感觉神经病和运动神经病的发生率较低(分别为 9% vs 13%和 3% vs 8%), 可能是由于化疗中断所致。

5. 总结与展望

这三项 pMMR LACC 围手术期与单纯辅助化疗的随机对照试验均证明了术前化疗的安全性。术前治疗 6 周的依从性非常好, 但 3 个月的依从性较差。对于 dMMR LACC 患者, 应尽可能避免术前化疗, 因为超过 50%的 dMMR 癌症没有病理反应。三项试验的疗效存在差异, 可能是由于接受辅助化疗的情况不同所致。FOxTROT 证明残余或复发性疾病有所改善, OPTICAL 发现术前化疗可带来 OS 益处, 而 NeoCol 发现 5 年 DFS 或 OS 没有差异。FOxTROT 和 OPTICAL (但不是 NeoCol)证明新辅助化疗可降低癌症分期。

限制 LACC 术前治疗的一个问题是 CT 分期的准确性。FOxTROT 和 OPTICAL 都发现, 前期手术组中大约 25%的 cT3-T4 肿瘤实际上是低风险 II 期癌症。CT 上恶性淋巴结的识别正在不断发展。最近的研究发现, CT 对 pMMR 恶性淋巴结的特异性高于 dMMR LACC [19] [20]。鉴别 LACC 恶性淋巴结的标准正在制定中[20]。放射科医生通常报告结肠肿瘤侵袭或粘附到邻近器官或结构, 即 cT4b 疾病, 这有利于该肿瘤阶段的新辅助治疗。我们的方法是通过短期术前化疗来治疗 cT4b pMMR LACC 患者, 如 FOxTROT 试验中所示。

新辅助化疗对于 pMRR 局部晚期结肠癌(LACC)患者是安全的、有效的, 早期对 MMR 状态进行普遍检测对于选择合适的新辅助治疗至关重要。我们建议对所有 cT4b LACC (dMMR 和 pMMR)患者进行新辅助全身治疗, 以此为患者带来生存获益。此外, 有几项新辅助免疫治疗的试验, 如 NICHE-1 试验、NEST-1 试验、NICOLE 试验, 提供了一个令人鼓舞的信号, 表明免疫治疗在 pMMR LACC 的新辅助治疗中的活性。需要更大规模的研究和更长的随访来确定长期安全性和有效性。未来的研究将旨在确定这些肿瘤新辅助治疗的最佳组合和持续时间。随着各项研究的开展, 以后的结肠癌治疗逐渐更成熟、更精细化, 从而为患者提供更好的治疗。

参考文献

- [1] Benson, A.B., Venook, A.P., Al-Hawary, M.M., Arain, M.A., Chen, Y., Ciombor, K.K., *et al.* (2021) Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 329-359. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
- [2] Grothey, A., Sobrero, A.F., Shields, A.F., Yoshino, T., Paul, J., Taieb, J., *et al.* (2018) Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1177-1188. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713709>
- [3] Iveson, T.J., Sobrero, A.F., Yoshino, T., Souglakos, I., Ou, F., Meyers, J.P., *et al.* (2021) Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 Months) in Patients with High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 631-641. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01330>
- [4] Forde, P.M., Chaft, J.E., Smith, K.N., Anagnostou, V., Cottrell, T.R., Hellmann, M.D., *et al.* (2018) Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1976-1986. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716078>
- [5] Rouanne, M., Bajorin, D.F., Hannan, R., Galsky, M.D., Williams, S.B., Necchi, A., *et al.* (2020) Rationale and Outcomes for Neoadjuvant Immunotherapy in Urothelial Carcinoma of the Bladder. *European Urology Oncology*, **3**, 728-738. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.06.009>
- [6] Schmid, P., Cortes, J., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., *et al.* (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 810-821. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549>
- [7] Patel, S.P., Othus, M., Chen, Y., Wright, G.P., Yost, K.J., Hyngstrom, J.R., *et al.* (2023) Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **388**, 813-823. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2211437>
- [8] Blank, C.U., Rozeman, E.A., Fanchi, L.F., Sikorska, K., van de Wiel, B., Kvistborg, P., *et al.* (2018) Neoadjuvant versus Adjuvant Ipilimumab plus Nivolumab in Macroscopic Stage III Melanoma. *Nature Medicine*, **24**, 1655-1661. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0198-0>
- [9] Morton, D., Seymour, M., Magill, L., Handley, K., Glasbey, J., Glimelius, B., *et al.* (2023) Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1541-1552. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00046>
- [10] Hu, H., Huang, M., Li, Y., Wang, Z., Wang, X., Liu, P., *et al.* (2022) Perioperative Chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for Patients with Locally Advanced Colon Cancer (OPTICAL): A Multicenter, Randomized, Phase 3 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3500.
- [11] Jensen, L.H., Kjaer, M.L., Larsen, F.O., Hollander, N.H., Rahr, H.B., Pfeffer, F., *et al.* (2023) Phase III Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy and Standard Treatment in Patients with Locally Advanced Colon Cancer: The Neocol Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, LBA3503. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.17_suppl.lba3503
- [12] Chalabi, M., Fanchi, L.F., Dijkstra, K.K., Van den Berg, J.G., Aalbers, A.G., Sikorska, K., *et al.* (2020) Neoadjuvant Immunotherapy Leads to Pathological Responses in mmr-Proficient and mmr-Deficient Early-Stage Colon Cancers. *Nature Medicine*, **26**, 566-576. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0805-8>
- [13] Cercek, A., Lumish, M., Sinopoli, J., Weiss, J., Shia, J., Lamendola-Essel, M., *et al.* (2022) PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 2363-2376. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201445>
- [14] Ludford, K., Ho, W.J., Thomas, J.V., Raghav, K.P.S., Murphy, M.B., Fleming, N.D., *et al.* (2023) Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2181-2190. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01351>
- [15] Hu, H., Kang, L., Zhang, J., Wu, Z., Wang, H., Huang, M., *et al.* (2022) 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 38-48. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00348-4](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00348-4)
- [16] Kasi, P.M., Hidalgo, M., Jafari, M.D., Yeo, H., Lowenfeld, L., Khan, U., *et al.* (2023) Neoadjuvant Botensilimab plus Balstilimab Response Pattern in Locally Advanced Mismatch Repair Proficient Colorectal Cancer. *Oncogene*, **42**, 3252-3259. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02835-y>
- [17] Avallone, A., De Stefano, A., Pace, U., Catteau, A., Di Gennaro, E., Tatangelo, F., *et al.* (2020) 491P Neoadjuvant Nivolumab in Early Stage Colorectal Cancer. *Annals of Oncology*, **31**, S449. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.602>
- [18] Seligmann, J., Morton, D., Seymour, M., Elliott, F., Handley, K., Glimelius, B., *et al.* (2023) 552O Foxtrot: Results of

-
- Embedded Phase II Evaluating the Addition of Panitumumab (Pan) to Neo-Adjuvant FOLFOX for Patients (PTS) with Kras-Wt Colon Cancer (CC) with Extended Biomarker Panel. *Annals of Oncology*, **34**, S412. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1743>
- [19] Hong, E.K., Chalabi, M., Landolfi, F., Castagnoli, F., Park, S.J., Sikorska, K., *et al.* (2022) Colon Cancer CT Staging According to Mismatch Repair Status: Comparison and Suggestion of Imaging Features for High-Risk Colon Cancer. *European Journal of Cancer*, **174**, 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.060>
- [20] Yu, J., Lee, S., Castillo, O., Sandhu, J., Ostowari, A., Dehkordi-Vakil, F., *et al.* (2023) P-112 Assessing the Accuracy of CT Staging for Tumor and Nodal Staging in Colon Cancer. *Annals of Oncology*, **34**, S54. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.168>