

局部进展期直肠癌全程新辅助治疗的临床应用进展

马梓龙¹, 贾如江^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²邯郸市中心医院普外一科, 河北 邯郸

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月12日

摘要

局部进展期直肠癌的治疗方案选择, 对于患者的预后有重要的影响。全程新辅助治疗是指将所有系统治疗提前到手术之前完成的治疗方法, 分为诱导化疗模式和巩固化疗模式两种。通过对关键临床试验的详细分析得知, 诱导化疗模式是唯一可以取得总生存获益的方案, 巩固化疗模式在器官保留方面可能会有优势, 两种模式在病理完全缓解率上效果相当。全程新辅助治疗可以明显提高病理完全缓解率和化疗依从性, 给观察等待策略的实施创造了条件, 使部分患者可以避免根治性手术。患者的确定主要依据高分辨磁共振所做风险分层作为选择的基础。免疫治疗给错配修复缺陷的肿瘤患者带来了手术豁免的可能性, 错配修复正常的患者的免疫增敏策略正在积极的探索之中, 循环肿瘤DNA检测可以精准地判定疗效。全程新辅助治疗的顺利完成要依靠多学科团队合作、规范化诊疗流程。本文分析可以给局部进展期直肠癌的个体化治疗决策提供参考, 也可以推动器官保留策略的规范化应用。

关键词

局部进展期直肠癌, 全程新辅助治疗, 器官保留

Clinical Application Progress of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer

Zilong Ma¹, Rujiang Jia^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of General Surgery I, Handan Central Hospital, Handan Hebei

Received: January 10, 2026; accepted: February 4, 2026; published: February 12, 2026

*通讯作者。

Abstract

The choice of treatment approach for locally advanced rectal cancer plays a crucial role in influencing patient outcomes. Total neoadjuvant therapy involves administering all systemic treatments prior to surgery and consists of two primary types: induction chemotherapy and consolidation chemotherapy. By conducting an in-depth analysis of key clinical trials, it has been found that the induction chemotherapy regimen is currently the only approach proven to provide an overall survival benefit. On the other hand, consolidation chemotherapy may have advantages in terms of organ preservation. Notably, both treatment modalities exhibit similar rates of pathological complete response. Total neoadjuvant therapy markedly enhances pathological complete response rates and chemotherapy adherence, paving the way for the implementation of a watch-and-wait strategy and allowing some patients to circumvent radical surgery. In selecting patients, risk stratification utilizing high-resolution magnetic resonance imaging forms the crucial foundation for making treatment decisions. Immunotherapy has introduced the potential for surgery exemption in mismatch repair-deficient patients. Meanwhile, immune sensitization strategies for mismatch repair-proficient patients are being actively investigated. Additionally, circulating tumor DNA detection holds promise for enabling precise evaluation of treatment efficacy. The successful execution of total neoadjuvant therapy hinges on the collaboration of multidisciplinary teams and the establishment of standardized clinical pathways. This analysis offers valuable reference for guiding personalized treatment decisions and facilitating the standardized implementation of organ preservation strategies in locally advanced rectal cancer.

Keywords

Locally Advanced Rectal Cancer, Total Neoadjuvant Therapy, Organ Preservation

Copyright © 2026 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

结直肠癌是严重危害人类健康的重大公共卫生问题,在全世界的发病率和死亡率都不断上升。张卫、温镭博(2025)在解读中国结直肠癌诊疗规范(2025版)的时候提出直肠癌MRI检查的重要地位,按照腹膜反折位置及肿瘤危险度决定治疗之路,免疫治疗是dMMR/MSI-H患者首选之选,全程新辅助治疗和W&W方案为推荐方案[1]。2022年我国新发结直肠癌病例约52万,死亡病例约为24万。发生率排在所有恶性肿瘤第二位,仅次于肺癌。就性别分布来说,男性发病率比女性高,就地域分布来说,城市地区发病率比农村地区高,这与饮食结构西化、生活方式改变等有关。直肠癌占结直肠癌的30%到35%,大约有30%到40%在初诊时为局部进展期直肠癌(LARC),这部分患者规范化的治疗对改善预后十分重要。

2004年German Rectal Cancer Study确定术前放化疗的地位之后,新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术(Total Mesorectal Excision, TME)再加术后辅助化疗的“三明治”模式就成为LARC的标准治疗方案。该模式使局部复发率由原来的25%至40%下降到现在的5%至10%,在局部控制上实现了里程碑式的进步,彻底改变了直肠癌的治疗格局。但是Jason等(2023)认为该模式虽然可以明显降低局部复发率,但是远处转移率仍然高达25%~30%,成为影响长期生存的主要因素;术后辅助化疗依从性差,只有50%~60%的患者可以完成计划疗程[2]。术后辅助化疗依从性差的原因是多方面的,手术创伤导致患者体力状态下

降、吻合口相关并发症影响恢复进程、造口护理造成的心理负担、以及患者对继续治疗的抵触情绪等。这些瓶颈问题促使临床积极寻找新的治疗模式, 以达到在控制局部疾病的同时更好地控制远处转移的目的。

全程新辅助治疗(Total Neoadjuvant Therapy, TNT)就是在这样的背景下诞生的新的治疗手段。曹沁涵等(2025)在 NCCN 的 2024 版指南中主要讨论到分子学检查、免疫治疗、靶向治疗、新辅助治疗和疾病监测等领域的最新进展, TNT 已经成为高危 LARC 重要治疗选择[3]。本文主要对 TNT 的概念内涵、治疗模式进行梳理, 并分析关键临床研究的进展情况, 研究临床应用中遇到的核心问题, 在免疫治疗时代中寻找新的机遇, 从而为 LARC 的规范化治疗提供一定的参考。

2. TNT 的概念内涵与治疗模式

2.1. TNT 的定义与理论基础

孙培焱等(2018)在直肠癌治疗新模式——全程新辅助治疗中明确指出, 全程新辅助治疗(TNT)就是将直肠癌术后辅助化疗提至术前。术前做新辅助化疗、同步放化疗, 提高患者化疗依从性、远期生存[4]。该定义说明 TNT 的本质特点, 不是单一地增加治疗力度, 而是对治疗顺序进行有目的的重塑。TNT 把辅助化疗提前到术前, 在对肿瘤生物学行为、最佳治疗时间有深刻认识的基础上, 保证局部控制的同时尽量减少远处转移的风险。就治疗哲学而言, TNT 是从“局部优先”到“系统和局部并重”的一种理念的转变。

TNT 与传统新辅助治疗有诸多差别。化疗时间安排上 TNT 全部化疗在术前完成, 传统的分段方式是先进行术前放化疗, 再做术后辅助化疗。化疗依从性 TNT 能使完成率由传统的术后辅助化疗的 50%~60% 提高到 75%~85%, 有临床意义。放疗-手术间隔, TNT 一般为 12~20 周, 比传统模式的 6~8 周长得多, 给肿瘤充分退缩留出了时间。病理完全缓解率 TNT 可达 25%~28%, 传统的只有 10%~15%。这些差异不是简单数字的改变, 而是两种治疗理念的不同。

许诗语等(2025)认为直肠癌治疗策略有了大范围更新, 在 CSCO 指南中 dMMR/MSI-H 患者新辅助免疫治疗被 I 级推荐、pMMR/MSS 患者根据直肠系膜筋膜状态和保肛可能性做个体化联合治疗方案, 并且确定等待观察策略适合的人群以及随访规范[5]。支撑 TNT 的理论基础包含三个层面, 微转移早期控制理论认为 LARC 患者诊断时约 20%~30% 已经存在隐匿性微转移灶, 这些微转移灶是远处复发的“种子”, 早期系统化疗在肿瘤负荷小、还没有形成耐药克隆的时候, 可以清除这些病灶; 放疗后肿瘤持续退缩机制显示放疗诱导的肿瘤细胞死亡是逐渐发生的, 延长放疗到手术间隔的时间可以使肿瘤继续退缩, 提高 pCR 率和 R0 切除率; 化疗依从性改善机制源于术前患者体力状态和营养状况更好, 心理承受能力更强, 更能耐受化疗毒性。

2.2. TNT 的两种主要治疗模式

Scott 等(2024)在 ASCO 指南中指出, 对于微卫星稳定或者错配修复完整的局部进展期直肠癌患者而言, 全程的新辅助治疗应当成为低位直肠和/或局部及远处复发高风险患者的初始治疗方式[6]。诱导化疗模式的治疗流程是: 先进行全身化疗(一般使用 FOLFOX 或者 mFOLFIRINOX 方案, 大约 3 个月), 完成之后再行放化疗一体化治疗(50 Gy 分 25 次与卡培他滨联用, 约 5 周), 最后再开展 TME 手术。代表性研究是法国 PRODIGE 23 试验。该模式的优势在于治疗之初就开始控制全身微转移, 可以作为化疗敏感性的试金石, 对化疗敏感的患者可能会有更好的远期预后; 局限性在于化疗期间原发肿瘤可能会继续进展, 三药方案毒性大, 对患者体能要求高。

巩固化疗模式的治疗流程是先做短程放疗(5 × 5 Gy, 只需 1 周), 然后做长程放化疗, 最后做巩固化

疗(CAPOX 或 FOLFOX 4~6 周期, 约 4~6 个月), 最后做手术。代表性研究有荷兰 RAPIDO 试验和美国 OPRA 试验。本模式最大的优点在于放疗后肿瘤可以持续减缩, 化疗期间通过连续 MRI、内镜进行疗效动态观察, 可以迅速发现达到临床完全缓解的患者; 本模式的缺点是短程放疗的生物等效剂量不如长程放疗, 理论上存在局部控制不足的风险。

王晔等(2023)认为 TNT 分为诱导化疗和巩固化疗两种方式, 各有优缺点。对于远处转移风险高、尝试采用诱导化疗模式; 对于保肛意愿强烈的病人或拟行“观察等待”策略的病人以及直肠癌盆腔症状严重的病人, 巩固化疗可以给他们更多的益处[7]。该总结准确地归纳出两种模式所适用的对象。临床决策要兼顾患者体力状况、肿瘤特点、治疗目的、患者意愿、医疗机构的经验和资源等各方面进行个体化的选取。

3. TNT 临床研究的关键进展

3.1. 诱导化疗模式的临床进展: PRODIGE 23 试验

Thierry 等(2021)在法国开展的 PRODIGE 23 试验属于一项多中心、开放标签、随机对照的 III 期临床试验, 研究结果表明局部进展期直肠癌经过放疗、手术及辅助化疗之后能够控制局部疾病, 但是远处转移仍然较为常见[8]。该研究的目的在于评定术前给予新辅助化疗能不能减少远处复发。研究在法国的 35 家医院中开展, 共纳入 cT3/cT4 M0 期直肠腺癌患者 461 例, 肿瘤位于腹膜反折之下, 年龄 18~75 岁, ECOG 体能状态评分为 0~1 分。试验组(n = 231)行 6 周期 mFOLFIRINOX 诱导化疗(奥沙利铂 85 mg/m²、伊立替康 180 mg/m²、亚叶酸 400 mg/m²、5-FU 2400 mg/m²持续输注 46 h, 每 2 周 1 次), 再行长程放疗(50 Gy/25 次 + 卡培他滨), 术后再行 3 个月辅助化疗; 对照组(n = 230)行标准长程放疗, 术后行 6 个月辅助化疗。主要终点为 3 年无病生存率。TNT 组 3 年 DFS 为 76%, 优于对照组的 69% (HR 0.69, 95% CI 0.49~0.97, P = 0.034); pCR 率为 27.8%对比 12.1% (P < 0.001), 这一差异具有统计学意义和临床意义。

Conroy 等(2024) 7 年随访的结果有里程碑意义, 证实了全程新辅助治疗比标准治疗可以改善无病生存期、无转移生存期。本文报告了长期随访的总生存分析结果[9]。中位随访时间是 82.2 个月, 可以评价长期生存获益。中位随访时间 82.2 个月, 新辅助化疗组 7 年无病生存率(DFS)为 67.6% (95%置信区间[CI]: 60.7%~73.9%), 标准治疗组为 62.5% (95%置信区间: 55.6%~68.6%), 两组限制性平均生存时间(RMST)差值为 5.73 个月(95%置信区间: 0.05~11.41 个月, P = 0.048)。这是 1997 年术前放疗被证明能改善 LARC 局部控制以来, 近 30 年里第一个在 III 期随机对照试验中显示出能够提高 OS 获益的治疗方案。

Widmar 等(2024)在成本效益分析中指出: 基础的分析和治疗分为全程新辅助性治疗和选择性非手术综合治疗。放疗后巩固化疗的 TNT 模式成本最低[10]。该结果从卫生经济学的角度证明了 TNT 推广的价值, TNT 在临床疗效上比传统的方案好, 在医疗资源利用效率上也具有优势。PRODIGE 23 方案的临床价值还表现在其特有的围手术期化疗方案上, 即术前 6 周期诱导化疗和术后 3 个月辅助化疗的设计, 可能是它获得 OS 获益的原因。

3.2. 巩固化疗模式的临床进展: RAPIDO 试验

Bahadoer 等(2020)年进行的 RAPIDO 试验属于国际多中心的 III 期临床试验, 所得出的结果表明系统复发仍是局部进展期直肠癌的主要问题。RAPIDO 试验的目的是用短程放疗后加化疗, 推迟手术的方式减少远处转移, 并且不影响局部控制[11]。研究在荷兰、瑞典、西班牙、斯洛文尼亚、丹麦、挪威和美国 7 个国家 54 个中心进行, 共有具有 MRI 高危因素的 LARC 患者 920 例。高危因素指的是以下任何一个特点, cT4a/b、cN2 (≥4 枚可疑转移淋巴结)、壁外血管侵犯(EMVI)阳性、直肠系膜筋膜(MRF)受累、侧方淋巴结肿大。试验组(n = 462)接受短程放疗(5 × 5 Gy)之后再行 18 周的化疗(6 周期 CAPOX 或者 9 周期

FOLFOX4), 然后进行 TME 手术, 术后不强制要求辅助化疗; 对照组(n = 458)接受长程放疗后手术, 术后可选择性进行辅助化疗。3 年 DrTF 是 23.7%, 对比 30.4% (HR 0.76, 95% CI 为 0.60 到 0.96), P 值为 0.019; pCR 率是 28%, 对比 14% (OR 值为 2.4, P 值小于 0)。

Dijkstra 等(2023)所发表的五年随访的结果引发有关局部复发率的讨论, 研究目的就是分析 RAPIDO 试验第 5 年的时候区域复发的危险度及模式[12]。5 年远处转移累积概率为 23%对比 30% (HR 0.72, 95% CI 0.56~0.93, P = 0.02), 远处转移控制获益持续存在, 说明 TNT 早期控制微转移灶的价值是持续的。但是局部区域复发率的升高引起关注, 中位随访 5.6 年时, 局部区域失败为 54/460 (12%)与 36/446 (8%)比较, P = 0.07, R0/R1 切除后局部复发为 44/431 (10%)与 26/428 (6%)比较, P = 0.027。经过详细的分析后我们发现, 部分中心用的仍是三维适形放疗(3D-CRT)而不是调强放疗(IMRT), TNT 组使用 3D-CRT 的比例明显比较高(P = 0.029), 这也是造成局部控制不同的一个重要原因。短程放疗(5 × 5 Gy)的生物等效剂量为 37.5 Gy ($\alpha/\beta = 10$), 小于长程放疗的 50 Gy。

冯波、马韬(2024)认为全程新辅助治疗经过几项重要的随机对照临床试验证实, 可以明显提高病理完全缓解率, 降低远处转移发生率。但是仍然存在适用人群、最佳放疗和化疗方案及实施顺序、辅助化疗的选择等问题, 而高分辨率磁共振分层治疗可能是最佳方案[13]。该观点正确地指出了 TNT 领域目前还没有解决的主要问题。RAPIDO 方案的优点有, 短程放疗疗程短(1 周比 5 周), 便于开展和推广; 患者往返医院次数少, 依从性好; 适合需要尽快开始化疗的高危患者。临床实施的时候要注意放疗的质量要得到保证, 强烈建议使用 IMRT 技术, 放疗与手术的时间间隔不应过长(一般不超过 20 周), 达到肿瘤消退的目的同时避免盆腔纤维化的出现。

3.3. TNT 临床疗效的综合评价与批判性分析

Turri 等(2024)发表于网络荟萃分析上的一篇文章表明, 局部进展期直肠癌的治疗主要包含两种方式, 新辅助放疗加上全直肠系膜切除术, 还有辅助化疗。全程新辅助治疗方案可以提高依从性、早期治疗远处微转移、增加病理完全缓解率[14]。此系统性的评价搜集了很多的随机对照试验数据, 使 TNT 治疗取得更好的疗效有了更高级别的证据。

两个研究方法学的不同之处必须加以深入的分析。PRODIGE 23 使用 mFOLFIRINOX 三种方案作为诱导化疗, 该方案源于胰腺癌治疗领域取得成功的经验, 治疗强度高但是毒性也相应增加, 诱导化疗期间 ≥ 3 级不良反应发生率高达 45%; RAPIDO 采用短程放疗联合 CAPOX 或 FOLFOX 两药方案, 治疗方便、易于在不同等级的医疗机构推广。入组人群, PRODIGE 23 为 cT3/cT4 患者, 年龄限制 75 岁以下, ECOG 评分 0~1 分, 入组标准较宽松; RAPIDO 为 MRI 定义的高危人群, 需至少有 1 项高危特征, 入组标准严格, 因此两者的基线人群存在差异。术后辅助治疗方案有根本的不同, PRODIGE 23 规定术后继续 3 个月的辅助化疗, 形成围手术期化疗模式, RAPIDO 则术后不需要辅助化疗, 所有的系统治疗都在术前完成, 体现了纯 TNT 的理念。

疗效结果的差别更加令人深思。PRODIGE 23 是唯一证实 OS 获益的 TNT 研究, 7 年 OS 为 82%对 76%, P = 0.033, RAPIDO 虽然显著降低了远处转移率, 但是没有达到 OS 获益。差异是由于多种因素造成的, mFOLFIRINOX 三药方案中加入了伊立替康, 伊立替康的抗肿瘤活性比两药方案更强, 对隐匿性微转移灶的杀伤力更大; 围手术期化疗方案在术后的辅助化疗上巩固了疗效, 比纯术前化疗更好; 两项研究的随访时间不同, PRODIGE 23 的 7 年随访数据更成熟, RAPIDO 的长期 OS 数据还需进一步积累, 统计效能上, PRODIGE 23 的样本量设计为 DFS, OS 获益可能是统计“意外”, 需要更多研究来证实。

对于局部控制问题的争论也不应轻视。RAPIDO 5 年局部复发率(10%)比 PRODIGE23 的 4.7%要高, 这个差异在临床上是有意义的。原因在于短程放疗的 5 次 5 Gy 生物等效剂量较 50 Gy 分 25 次化疗为增

敏而进行的同步放化疗的剂量要低; RAPIDO 实验中的放疗质量控制存在很多问题, 一些放疗中心没有使用 IMRT 技术; 放疗和手术之间间隔过长导致有部分患者的手术失去最佳时机。Verheij 等(2023)在 OPRA 试验报告中提到: “为了评价长期局部肿瘤再生长风险, 我们报告 OPRA 试验更新的器官保留率及肿瘤学结局。” [15]所以巩固化疗方案在器官保护方面可能有独特优势, 但是需要更加严格的疗效评价以及患者随访。

两种模式的临床定位该如何看待? 从目前的证据来看, 诱导化疗模式(PRODIGE 23 方案)生存获益证据更充分, 是目前唯一有 OS 改善证据的 TNT 方案, 但是三药方案毒性和严格的患者选择限制了其普适性, 适合体能状态好、年龄较轻、能耐受强化疗的患者; 巩固化疗模式(RAPIDO 方案)操作简便、患者依从性好、在器官保留方面可能有优势, 但是需要警惕潜在的局部控制不足风险, 建议使用 IMRT 技术并严格控制放疗与手术之间的间隔。两种模式不是互相取代, 而是给不同的临床环境赋予了不一样的治疗挑选, 表现出个体化治疗的思想。

4. TNT 临床应用的关键问题

4.1. 适应证与患者选择

《国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2025 版)》指出, 在坚持“循证医学为基础, 兼顾中国实践”这一核心原则的基础上, 系统地把液体活检、荧光腹腔镜等新的技术加入进来, 进一步加强了多学科综合治疗协作组模式的推广 [16]。参考 RAPIDO 入组标准以及 ESMO 指南, MRI 高危特征为 cT4 肿瘤(侵犯邻近器官或者腹膜反折), 壁外血管侵犯(EMVI)阳性(肿瘤细胞侵入直肠系膜血管), cN2 淋巴结转移(≥ 4 枚可疑转移淋巴结), 直肠系膜筋膜(MRF)受累(肿瘤距 MRF ≤ 1 mm), 侧方淋巴结肿大(短径 ≥ 7 mm 且形态可疑)。有 ≥ 1 项高危因素的患者远处转移风险为 30%到 40%, 是 TNT 的主要目标人群。

高分辨率 MRI 是做出 TNT 决定的重要依据, 能较好地显示 T 分期、N 分期、EMVI 状况、MRF 联系。标准的 MRI 扫描方案有高分辨 T2 加权成像(层厚 3 mm)、扩散加权成像(DWI)、动态增强扫描。ESMO 风险分层体系把患者分为极低风险(适合局部切除)、低风险(适合直接手术)、中风险(适合新辅助放化疗)、高风险(应接受 TNT)四类, 分层给个体化治疗决策提供科学依据。姜玉娟等(2022)认为局部进展期直肠癌的治疗比较困难, 单靠手术切除不能取得好的治疗效果。近几年来 LARC 诊治倾向于多学科协作模式, 依靠新辅助治疗策略的出现成为 LARC 诊治的里程碑式进展 [17]。

需要指出的是, 并不是所有的 LARC 都需要 TNT。低危患者(cT3a/b 中高位、N0、EMVI 阴性、MRF 阴性)从 TNT 中获益不大, 但是要承受更长的治疗时间以及更多的治疗相关毒性。对这一部分患者来说, 传统的放化疗或者直接手术可能更适合。治疗决策要依据精确的风险分层, 不能笼统地作出决策, 避免过度治疗或者治疗不足的情况。

4.2. 疗效评估与治疗决策

Thompson 等(2024)对 OPRA 试验反应的分等级提出, 对于接受全程新辅助治疗之后出现局部进展的直肠癌患者, 确定出合适的观察等待治疗的患者很关键 [18]。临床完全缓解(cCR)的评价采用“三联评价”, 即直肠指检(DRE)看肿块是否消失, cCR 的标准是摸不到肿块、只摸到光滑的瘢痕; 内镜检查看黏膜愈合情况, cCR 的标准是白色瘢痕、毛细血管扩张、没有残留肿瘤、活检阴性, 是 cCR 评价的金标准; MRI 影像检查直肠壁外情况, cCR 的标准是 T2 低信号、DWI 无高信号、无可疑淋巴结。OPRA 试验建立的三级临床反应分级系统(cCR、nCR、ICR)给治疗决策提供客观依据, nCR 定义为接近完全缓解但是存在轻微残留异常。

王林等人(2024)在《直肠癌新辅助治疗后选择观察策略中国专家共识(2024 版)》中认为, 近几年的国

内外数据已经证明, 对于新辅助治疗达到临床完全缓解的患者可以采取观察的策略。等待观察和部分患者所采取的局部切除, 可以达到保留患者器官、提高患者生活品质的效果[19]。观察等待(W&W)适用的条件是 TNT 后达到 cCR 或者 nCR, 患者愿意选择保肛方式并且遵循造口治疗的要求, 并愿意承担相应的风险及获利机会, 遵从医嘱配合长久随访。OPRA 试验 5 年结果巩固化疗组器官保留率为 54%, 诱导化疗组 39% ($P = 0.012$), 5 年 DFS 相似约 70%, 肿瘤再生长率约 30%, 94%发生于治疗结束后 2 年内。再生长之后及时进行挽救性 TME 手术, 肿瘤学结局与初始手术患者相似。

秦思源等(2023)提出, 部分病人可以实现病理学完全缓解, 可以采用器官保留的方法, 不敏感患者用不恰当的治疗会延误最佳手术时机。因此治疗前预测新辅助放化疗的治疗反应十分重要[20]。TNT 之后是否需要辅助化疗的问题目前存在争议, PRODIGE 23 策略术后继续 3 个月辅助化疗, 这是其获得 OS 获益的重要因素之一, RAPIDO 策略术后不建议辅助化疗。没有 TNT 之后 pCR 患者的辅助化疗需要进一步证实, 但是对于 ypN+、切缘阳性患者应该实施补充的辅助化疗。

4.3. 安全性与不良反应管理

翟宇宵、崔滨滨(2020)提出的多学科联合治疗的观念也被用于直肠癌的治疗, 对于局部进展期直肠癌患者来说新辅助放化疗得到了应用, 患者的整体治疗也得到改善[21]。PRODIGE 23 试验中诱导化疗期间 ≥ 3 级不良反应发生率 45%, 主要是中性粒细胞减少(17%), 腹泻(11%), 周围神经病变(12%), 恶心呕吐(8%)。RAPIDO 试验新辅助期间 ≥ 3 级不良反应发生率 48% (TNT 组)比 25% (对照组)高, 大多数是血液学毒性和胃肠道反应, 严重不良事件发生率 27%比 22% ($P = 0.17$)高。

两者的毒性特征不同, PRODIGE23 的毒性主要来源于 mFOLFIRINOX 三药方案, 伊立替康引起的腹泻、奥沙利铂引起的神经毒性为主要的剂量限制性毒性; RAPIDO 的毒性分布比较均衡, 短程放疗的急性毒性相对较小, 化疗毒性与标准两药方案相似。需要注意的是 TNT 没有增加手术并发症风险, 在两组的 R0 切除率都大于 90%, 术后并发症(吻合口漏、切口感染、肠梗阻等)亦和对照组相当, 说明延长新辅助治疗周期并不增加手术难度和风险。

林振宇等(2025)提出短程放疗序贯化疗联合免疫治疗的新辅助治疗方式能提高 pMMR/MSS 型 LARC 患者肿瘤完全缓解率, 但是对适宜人群的筛选、疗效判定、不良反应处理等还存在争议[22]。毒性管理要点有, 神经毒性要监测奥沙利铂累积剂量, 一般累积剂量大于 600 mg/m^2 时风险明显增大, ≥ 2 级神经毒性时及时减量或者停药, 避免冷刺激, 骨髓抑制要对高危患者(既往化疗史、骨髓储备不足、年龄 > 65 岁)预防性使用 G-CSF, 根据血象及时调整化疗剂量, 放射性肠炎要饮食调整(低渣饮食)和对症治疗(蒙脱石散、洛哌丁胺等)。MDT 团队合作是 TNT 成功实施的保证, 需要肿瘤内科、放疗科、外科、影像科和营养科等多学科共同配合。

5. TNT 临床应用的最新进展与展望

5.1. TNT 联合免疫治疗的探索

张钰洋、刘骞(2025)在研究结直肠癌新辅助免疫治疗方面认为, 免疫检查点抑制剂对 dMMR 或者 MSI-H 的患者有 41%到 100%缓解率, 从而出现了新的治疗方法豁免手术、等待观察等。但是大多数的 pMMR/MSS 患者对单药的 ICI 反应很小, 需要联合放疗、化疗或者靶向治疗等手段来提高疗效, 目前研究显示联合方案可以使 pCR 率达到 22%~63% [23]。

dMMR 或者 MSI-H 患者有突破性进展, 给直肠癌治疗带来范式上的变革。Cercek 等进行的 dostarlimab 研究属于前瞻性 II 期研究, 共纳入了 12 例 dMMR LARC 患者给予 dostarlimab 单药治疗 6 个月(每 3 周 500 mg 静脉输注), 所有患者均获得 cCR, 无须进行放化疗或手术治疗。后面加入的 48 例患者中, cCR

率依然很高, 为 65%, 2 年无复发生存率为 92%。中国多中心研究也证明了这一策略的可行性, 24 例 dMMR LARC 患者用 PD-1 抑制剂治疗后采用 W&W 策略, 2 年无复发生存率达到了 87.5%。由此结果可以得出, 对于 dMMR/MSI-H 患者来说, 免疫单药治疗有可能完全取代传统的放化疗、手术, 达到真正的“器官保留”、“功能保留”。但是 dMMR 占 LARC 的比例只有 10%到 15%, 适用人群相对较少。

pMMR/MSS 直肠癌占 85%~90%, 单纯免疫治疗效果不好, 客观缓解率一般 <5%。放疗具有免疫增敏的效果, 它的作用机理主要有: 诱导肿瘤细胞产生免疫原性细胞死亡从而释放肿瘤的抗原、促发树突状细胞的成熟和抗原递呈、增强肿瘤内浸润的淋巴细胞的数量、上调 PD-L1 的表达等等。短程放疗的免疫增敏效应比长程放疗好, 因为短程放疗的分次剂量较大, 更容易引起免疫原性细胞死亡。根据 UNION 研究结果可知, 短程放疗联合化疗、PD1 抑制剂的 cCR 率为 45.5%, 而长程放疗加免疫治疗的 cCR 率为 25.0%; 并且荟萃分析的结果为, 短程放疗联合免疫的 pCR 率是 51%, 长程放疗联合免疫的 pCR 率是 30%。尚未解决的问题有: 长期生存获益还缺乏验证, 多数研究随访时间不长; 同步或序贯免疫治疗的最佳时机还没有确定; 预测疗效的可靠的生物标志物还有待发现。

5.2. 个体化精准治疗的发展趋势

胡欲飞等(2025)认为目前局部进展期直肠癌新辅助治疗的核心手段是放疗、化疗、靶向、免疫治疗等, 但是各种治疗的最佳组合顺序还存在较大争议[24]。当精准医学时代来临的时候, TNT 个体化施行就有了新的机遇和挑战。

已经确定的生物标志物有 MMR/MSI 状态(指导免疫治疗决策)和 RAS/BRAF 状态(虽然在新辅助治疗中价值不大, 但对于可能发展成转移性疾病的患者有预后和预测价值)。探索性标志物有肿瘤突变负荷(TMB), 高 TMB (一般大于 10 mut/Mb)预示着可能有免疫治疗的获益, 但是检测的标准和阈值的确定仍然存在争议; PD-L1 表达, 与免疫治疗的疗效在直肠癌中还没有完全确定, 各个检测平台和抗体之间的一致性也不充分; 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL), 高 TIL 密度可以预示较好的免疫反应和预后, 但是评价标准还没有形成; 基因表达谱, 免疫评分、共识分子分型(CMS)等, 可以预测放化疗的敏感性及预后。

循环肿瘤 DNA (ctDNA)检测对于 TNT 的疗效评价以及微小残留病灶(MRD)监测有独特的作用。应用场景有新辅助治疗后的疗效判断, ctDNA 转阴显示较好预后, 可作为 pCR 的辅助预测指标, W&W 策略里的复发监测, ctDNA 可以在影像学 3~6 个月前就发现肿瘤再生长, 给早期干预赋予时间窗口, 指导术后辅助治疗决策, 术后 ctDNA 阳性提示高复发风险, 可能会加大辅助治疗力度。多项研究显示 TNT 之后 ctDNA 阳性患者复发风险增加 3~5 倍, ctDNA 动态监测可以成为个体化治疗决策的参考。

5.3. 我国 TNT 临床应用的现状与规范化

在个体化精准治疗理念的指导下, 我国 TNT 的临床应用也正在稳步前进。国际指南对 TNT 的推荐已越来越明确, NCCN 指南(2024 版)把 TNT 作为所有 LARC 患者首选治疗推荐。我国指南采取的是更加谨慎的分层方法。CSCO 指南(2025 版)给 dMMR、MSI-H 型 LARC 患者新辅助免疫治疗推荐 I 级循证医学证据, 而对于 pMMR、MSS 型 LARC 患者的处理则依存于患者的个人意愿、临床情况及医生专业意见。中国抗癌协会(2025)在 CACA 整合诊治指南中指出 TNT 的实施要以 MDT 讨论为前提, 充分考虑患者肿瘤特点、全身状况和治疗意愿, 不能普遍推荐所有 LARC 患者都进行 TNT[25]。这种差异体现出中西方医疗资源分配、患者群体特点、临床实践经验的差别。

近些年来, 中国学者就 LARC 方面展开了诸多高质量的临床研究, 给 TNT 的本土化应用赋予了关键的循证依据。饶佳伟等(2025)对 2024 年度结直肠癌治疗研究进展进行总结, 认为 UNION 研究是国内首个用短程放疗联合卡瑞利珠单抗和化疗治疗 LARC 的 III 期随机对照试验, pCR 率为 39.8%; TORCH 研

研究的是特瑞普利单抗联合化疗的 TNT 模式, pCR 率高达 49.2%, 总临床完全缓解率为 55.8% [26]。陈顺等(2023)对 LARC 新辅助免疫治疗的临床研究进展进行综述, 认为新辅助免疫治疗对于 dMMR/MSI-H 型 LARC 患者效果较好, 部分研究报道的 pCR 率大于 60% [27]。这些研究成果既充实了 TNT 的循证医学证据, 又给我国指南的制订给予了本土的数据支撑。

在肯定 TNT 带来的器官保留机会的同时, 也要客观地认识到 W&W 策略所具有的风险。张旋等(2017)经过 Meta 分析得出结论, 接受 W&W 策略的 cCR 患者 2 年局部再生长率大约在 25%~30%之间, 局部再生长之后进行挽救性手术会遇到诸多困难, 放化疗之后盆腔组织发生纤维化, 解剖层面变得模糊不清, 手术难度增大, 出血以及邻近器官受损的风险提高; 挽救性手术组永久性造口率为 48.5%, 比初始手术组的 20%左右高得多[28]。所以选择 W&W 策略时要充分告知患者潜在风险, 严格规范地随访监测, 并在多学科团队的框架下作出决定。邱小原等(2024)对直肠癌新辅助免疫治疗后的不良反应作了全国多中心回顾性研究, 发现 irAEs 要引起临床注意并加以规范[29]。

我国 TNT 规范化推广还存在着区域间医疗资源配置不均、基层医院 MDT 建设不完善、影像学疗效评估标准化程度不高、患者对新的治疗模式认知和接受度参差不齐等困难。为了达到 TNT 规范化的目的, 应该从如下几方面入手, 建立和完善 MDT 协作机制, 制定合理的术前分期和疗效评定标准, 完善新辅助治疗后的随访监视体系, 加强患者教育并重视知情同意的实施。由于高质量的 RCT 结果不断增多、临床经验的丰富, TNT 模式将会使得更多的 LARC 患者获益于生存期延长及肾脏保留的可能性。

6. 结论

全程新辅助治疗已经成为了高危局部进展期直肠癌的首选治疗方法, 是直肠癌综合治疗的重大进步。PRODIGE 23、RAPIDO 等几项 III 期随机对照研究为 TNT 的循证医学打下了基础, 也给临床实践提供高级别的证据。TNT 使病理完全缓解率由原来的传统模式 10%到 15%提高到 25%到 28%, 改善了化疗依从性, 从原来的 50%到 60%提高到 75%到 85%, 其中 PRODIGE 23 第一次证明了总生存获益, 7 年总生存为 81.9%比 76.1% $P = 0.033$, 这是近 30 年来 LARC 领域的一个重要的治疗突破。

诱导化疗模式与巩固化疗模式各有特点, 给不同的临床情境提供不同的治疗选择。诱导化疗模式(以 PRODIGE 23 方案为代表)使用 mFOLFIRINOX 三药方案, 抗肿瘤活性强, 是目前唯一证实总生存获益的 TNT 方案, 适合于体力状态好、能耐受强化疗的患者, 但毒性大, 需要严格的患者筛选和密切的不良反应监测。巩固化疗模式以 RAPIDO 方案为代表, 短程放疗加用两药方案, 疗程短, 操作便捷, 患者依从性好, 在器官保留方面可能具有优势, 适合于有器官保留要求的低位直肠癌患者, 但是存在局部控制不足的风险, 建议采用 IMRT 技术保证放疗质量。两种模式的 pCR 率大体相当(大约 27%~28%), 但是生存获益、局部控制方面有差别, 临床选择要根据精准风险分层、患者意愿、医疗机构经验做个体化决定。

TNT 给器官保留提供有利条件, 部分患者有希望不用根治性手术带来的永久造口。OPRA 试验证明约半数接受巩固化疗的患者可以实现 5 年器官保留(54%), 长期肿瘤学结局不受影响。免疫治疗联合和个体化的精准治疗, 有希望提高 TNT 的预后。dMMR/MSI-H 患者可以避免传统的放化疗和手术, 而由 dostarlimab 研究中的 100% cCR 率开启了无创治愈的时代, 在 pMMR 或 MSS 患者中免疫增敏疗法正在不断探寻当中。短程放疗联合免疫治疗的 cPR 率可达到 51%左右, 为占据大部分比例的患者带来了希望。并且 CTDNA-MRD 检测也有望能够做到精准效果评价以及早期复发监测, 指导个性化治疗的决策。TNT 的成功推广依靠的是 MDT 团队合作、规范化诊疗流程、高质量影像评价、系统随访管理, 这是 TNT 被推广、使更多的患者受益的重要保证。

参考文献

- [1] 张卫, 温榕博. 中国结直肠癌诊疗规范(2025 版)解读[J/OL]. 海军军医大学学报, 1-5.

- <https://doi.org/10.16781/j.CN31-2187/R.20250848>, 2026-01-09.
- [2] Johnson, G.G.R.J., Park, J., Helewa, R.M., Goldenberg, B.A., Nashed, M. and Hyun, E. (2023) Total Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: A Guide for Surgeons. *Canadian Journal of Surgery*, **66**, E196-E201. <https://doi.org/10.1503/cjs.005822>
 - [3] 曹沁涵, 卓肖, 夏雨菡, 等. 2024 年 V1/V2 版《NCCN 直肠癌临床实践指南》更新要点解读[J]. 中国全科医学, 2025, 28(17): 2070-2074.
 - [4] 孙培焱, 吴刚, 孙培春. 直肠癌治疗新模式——全程新辅助治疗[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(9): 701-706.
 - [5] 许诗语, 戴伟钢, 陈志辉, 等. 中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南(2025 版)更新要点解读[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2025, 17(3): 292-298.
 - [6] Scott, J.A., Kennedy, B.E., Berlin, J., *et al.* (2024) Management of Locally Advanced Rectal Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 3355-3375.
 - [7] 王晔, 楼征, 季力强, 等. 局部进展期直肠癌全程新辅助治疗临床应用进展[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(4): 461-464.
 - [8] Conroy, T., Bosset, J., Etienne, P., Rio, E., François, É., Mesgouez-Nebout, N., *et al.* (2021) 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. *The Lancet Oncology*, **22**, 702-715. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00079-6)
 - [9] Conroy, T., Castan, F., Etienne, P., Rio, E., Mesgouez-Nebout, N., Evesque, L., *et al.* (2024) Total Neoadjuvant Therapy with Mfolfirinix versus Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Long-Term Results of the UNICANCER-PRODIGE 23 Trial. *Annals of Oncology*, **35**, 873-881. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.019>
 - [10] Widmar, M., McCain, M., Meza, M.A., *et al.* (2024) Cost-Effectiveness of Total Neoadjuvant Therapy with Selective Nonoperative Management for Locally Advanced Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 672-681.
 - [11] Bahadoer, R.R., Dijkstra, E.A., van Etten, B., *et al.* (2020) 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). *The Lancet Oncology*, **22**, 29-42.
 - [12] Dijkstra, E.A., Nilsson, P.J., Hospers, G.A.P., *et al.* (2023) Locoregional Failure During and After Short-Course Radiotherapy followed by Chemotherapy and Surgery Compared to Long-Course Chemoradiotherapy and Surgery—A Five-Year Follow-Up of the RAPIDO Trial. *Annals of Surgery*, **278**, e766-e772.
 - [13] 冯波, 马韬. 局部进展期直肠癌全程新辅助治疗的发展与挑战[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(7): 744-751.
 - [14] Turri, G., Ostuzzi, G., Vita, G., Barresi, V., Scarpa, A., Milella, M., *et al.* (2024) Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer in the Era of Total Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, **7**, e2414702. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.14702>
 - [15] Verheij, F.S., Omer, D.M., Williams, H., *et al.* (2024) Long-Term Results of Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 500-506. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01208>
 - [16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2025 版)(精简版) [J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(12): 1353-1359.
 - [17] 姜玉娟, 周思成, 裴炜, 等. 局部进展期直肠癌新辅助治疗策略研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(3): 235-239.
 - [18] Thompson, H.M., Omer, D.M., Lin, S., Kim, J.K., Yuval, J.B., Verheij, F.S., *et al.* (2024) Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients with Rectal Cancer Treated with Total Neoadjuvant Therapy. *JAMA Network Open*, **7**, e2350903. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.50903>
 - [19] 王林, 裴俊鹏, 赵一鸣, 等. 直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识(2024 版) [J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2024, 16(4): 389-400.
 - [20] 秦思源, 王皓, 郎宁. 局部进展期直肠癌新辅助放化疗治疗反应临床预测因素的研究进展[J]. 癌症进展, 2023, 21(12): 1277-1281+1309.
 - [21] 翟宇宵, 崔滨滨. 全程新辅助治疗模式用于局部进展期直肠癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(18): 3268-3271.
 - [22] 林振宇, 张鹏, 汪海虹, 等. 错配修复功能完整和(或)微卫星稳定型局部进展期直肠癌患者短程放疗序贯化疗联合免疫治疗的新辅助治疗专家共识(2025 版) [J]. 实用肿瘤杂志, 2025, 40(5): 391-399.
 - [23] 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.

- [24] 胡欲飞, 孙越, 付焱, 等. 局部进展期直肠癌新辅助治疗的研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2025, 34(2): 178-182.
- [25] 中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(1): 1-16.
- [26] 饶佳伟, 许诗语, 陈创奇. 2024 年度结直肠癌治疗研究进展[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2025, 17(2): 182-188.
- [27] 陈顺, 仵朝晖, 解有成, 等. 局部进展期结直肠癌新辅助免疫治疗临床研究及应用进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(2): 92-97.
- [28] 张旋, 程先硕, 余昆, 等. “等待观察”: 直肠癌新辅助放化疗后完全缓解治疗的新策略[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(4): 514-518.
- [29] 邱小原, 孙丽婷, 王晨童, 等. 直肠癌新辅助免疫治疗相关不良反应分析: 一项全国多中心回顾性研究[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(7): 787-792.