

·述评·

## 2025年美国临床肿瘤学会年会结直肠癌围手术期治疗研究进展:辅助免疫治疗证据、循环肿瘤DNA指导辅助治疗决策与腹膜转移综合治疗策略

米思源,康达,廖毅俊,唐鑫,陈功,张荣欣\*

中山大学肿瘤防治中心 结直肠科, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 广东 广州 510060

**【摘要】** 2025年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上,多项临床研究结果的公布推动了结直肠癌围手术期精准治疗的发展。在免疫治疗方面,ATOMIC研究首次为Ⅲ期错配修复缺陷结肠癌患者提供了高水平循证证据,研究显示mFOLFOX6(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)联合阿替利珠单抗能够显著改善3年无病生存率(86.4%比76.6%, $P<0.0001$ )。与此同时,循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)指导下的辅助治疗策略也迎来了新进展。DYNAMIC-Ⅲ研究提示,尽管对ctDNA阳性患者采用分级强化治疗,但并未带来生存获益(标准治疗方案与强化治疗方案的3年无复发生存率分别为48%比52%, $P=0.57$ )。而对N0147研究留取血液标本的ctDNA分析则再次验证了其在复发风险预测中的价值。在腹膜转移的围手术期综合管理方面,CAIRO6研究探讨了全身系统治疗联合细胞减灭术+腹腔热灌注化疗的潜力,尽管在改良意向性治疗人群中总生存期差异无统计学意义,但在符合方案治疗人群中观察到明显改善的无进展生存期。总体而言,本届ASCO会议的相关研究在辅助免疫治疗、ctDNA动态监测、综合治疗等方面均提供了新的循证依据,为优化结直肠癌围手术期管理奠定了重要基础。

**【关键词】** 结直肠癌; 围手术期治疗; 免疫治疗; 循环肿瘤DNA; 腹膜转移

## Perioperative advances in colorectal cancer: immunotherapy optimization, circulating tumor DNA decisions, and peritoneal metastases strategies at the 2025 American Society of Clinical Oncology annual meeting

Mi Siyuan, Kang Da, Liao Yijun, Tang Xin, Chen Gong, Zhang Rongxin\*

Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Clinical Research Center for Cancer, Guangzhou 510060, Guangdong, China

\*Corresponding author: Zhang Rongxin, E-mail: zhangrx@sysucc.org.cn

**【Abstract】** At the 2025 American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, multiple clinical trial results advanced the development of precision perioperative treatment for colorectal cancer. In the field of immunotherapy, the ATOMIC trial provided high-level evidence for patients with stage III deficient mismatch repair colon cancer. The study demonstrated that modified FOLFOX6 (oxaliplatin + fluorouracil + leucovorin) combined with atezolizumab significantly improved 3-year disease-free survival rates (86.4% vs. 76.6%,  $P<0.0001$ ). Meanwhile, adjuvant therapy strategies guided by circulating tumor DNA (ctDNA) also achieved new progress. The DYNAMIC-Ⅲ trial indicated that intensified therapy for ctDNA-positive patients did not translate into survival benefits (3-year recurrence-free survival rates: 48% for standard treatment vs. 52% for intensive treatment regimen,  $P=0.57$ ). Furthermore, ctDNA analysis of blood specimens from the N0147 trial reaffirmed its predictive value for recurrence risk. In terms of comprehensive perioperative

\*通信作者:张荣欣, E-mail: zhangrx@sysucc.org.cn

management of peritoneal metastases, the CAIRO6 trial explored systemic therapy combined with cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Although overall survival did not reach statistical significance in the modified intention-to-treat population, substantial progression-free survival improvement was observed in the per-protocol population. Collectively, the relevant studies presented at this year's ASCO meeting provided new evidence in adjuvant immunotherapy, ctDNA dynamic monitoring, and integrated treatment approaches, laying a solid foundation for optimizing perioperative management of colorectal cancer.

**【Key words】** Colorectal cancer; Perioperative treatment; Immunotherapy; Circulating tumor DNA; Peritoneal metastases

围手术期治疗作为结直肠癌综合管理的核心环节,其优化程度直接影响患者的长期生存预后与生活质量。随着分子分型技术、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)技术的创新和普及,以及治疗理念的革新,结直肠癌围手术期治疗正经历深刻变革。2025年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会呈现的研究进展尤为瞩目,多项研究结果的公布为临床实践提供了更多证据。本文主要聚焦会议的三大方向:DNA错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)患者辅助免疫治疗、ctDNA指导的辅助治疗,以及单纯腹膜转移的围手术期综合治疗。本文系统梳理了本次年会上报告的相关研究结果,并剖析其临床应用价值,旨在为临床医生提供切实可行的参考。

## 1 dMMR 结肠癌免疫治疗的演进:从转移性疾病扩展至围手术期应用

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)广泛应用于临床,大多数不同分期的dMMR结直肠癌患者均显示出对ICI的良好反应。早在2015年,KEYNOTE-016研究首次证实此类患者能够从程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)单抗治疗中获益<sup>[1]</sup>。随后多项聚焦于晚期dMMR结直肠癌的临床试验相继开展,并均取得积极结果。其中,KEYNOTE-177研究进一步奠定了PD-1单抗在晚期dMMR结肠癌一线治疗中的地位<sup>[2]</sup>。与此同时,NICHE研究首次验证了ICI在dMMR结肠癌新辅助治疗中的显著疗效,为治疗模式的拓展提供了重要依据<sup>[3]</sup>。此后,相关研究不断积累,证实新辅助免疫治疗在该类人群中具有较高的有效率,部分反应良好的患者甚至可以免于手术。然而,需要指出的是,在辅助治疗领域仍缺乏高水平循证证据。2025年

ASCO年会上公布的ATOMIC研究作为多中心Ⅲ期临床试验,首次提供了mFOLFOX6(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)联合阿替利珠单抗在Ⅲ期dMMR结肠癌患者中改善生存的确切证据<sup>[4]</sup>。

### 1.1 ATOMIC研究:dMMR结肠癌辅助免疫治疗新证据

ICI在转移性dMMR结直肠癌新辅助治疗中已被证实具有显著疗效,但在辅助治疗领域仍缺乏确切证据。本届ASCO年会公布的ATOMIC研究恰好填补了这一空白,也成为本次年会最受关注的研究之一。该项全球多中心Ⅲ期临床试验共纳入712例Ⅲ期dMMR结肠癌术后患者,随机分配至mFOLFOX6联合阿替利珠单抗组(联合治疗组,n=355)或单纯mFOLFOX6组(对照组,n=357)。研究设计充分考虑临床实践的可操作性,允许分中心实验室检测为dMMR的患者直接入组,更贴近真实世界的诊疗场景。结果显示,联合治疗组的3年无病生存(disease-free survival, DFS)率达86.4%,优于对照组的76.6%( $HR=0.50, 95\% CI 0.34 \sim 0.72, P<0.0001$ )。亚组分析发现,该方案在大多数亚组中均可降低复发或进展风险,尤其在≥65岁患者( $HR=0.43$ )、女性( $HR=0.48$ )、远端肿瘤( $HR=0.31$ )及T<sub>4</sub>期患者( $HR=0.46$ )中获益更为显著。在安全性方面,两组的≥3级免疫相关不良事件发生率差异无统计学意义。总体而言,对于Ⅲ期dMMR结肠癌患者,mFOLFOX6联合阿替利珠单抗可作为一种安全且可行的辅助治疗选择。

### 1.2 dMMR结肠癌围手术期免疫治疗的临床抉择

随着围手术期免疫治疗的临床价值被逐步证实,如何在不同治疗时机下选择最优方案,成为近年来临床关注的重点。现有研究提示,在辅助与新辅助治疗阶段均存在若干关键考量因素,涉及治疗人群的精准分层以及治疗模式的探索和完善。

### 1.2.1 辅助免疫治疗的精准应用与分层依据

ATOMIC研究显示，在Ⅲ期dMMR结肠癌患者中，于术后应用mFOLFOX6联合阿替利珠单抗可显著改善3年DFS率。然而，仍有10%~15%的患者在接受该方案后出现复发或进展；而单纯接受mFOLFOX6的患者，3年DFS率已接近77%。一项来自中山大学附属第六医院的回顾性分析也提示，即便在未接受辅助治疗的情况下，高风险Ⅱ期和Ⅲ期dMMR结肠癌患者的3年DFS率仍可达72.4%<sup>[5]</sup>。由此可见，是否所有患者均需要辅助免疫治疗，以及何种类型患者获益最大，仍需进一步分层。

近年来，基于ctDNA的微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)评估逐渐展现出潜在价值。Tie等<sup>[6]</sup>主导的多中心研究显示，术后或辅助治疗结束时ctDNA阳性与复发风险显著升高相关，而ctDNA阴性者复发风险明显降低。另一项来自澳大利亚彼得·麦卡勒姆癌症中心的随机研究发现，ctDNA指导的辅助治疗策略能够在不影响DFS的情况下减少不必要的治疗<sup>[7]</sup>。因此，引入ctDNA/MRD等精准检测手段，有助于在术后早期识别出高风险患者并个体化决策是否实施(或强化)辅助治疗，从而在治疗获益与毒性控制之间取得更好的平衡。

### 1.2.2 辅助治疗方案优化的探索与挑战

在辅助治疗背景下，何种方案才是dMMR结直肠癌患者的最优选择，尚存在较多不确定性。除传统化学治疗(简称化疗)外，ICI及抗血管生成药物均在探索之列。一项来自美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心的前瞻性研究显示，术后ctDNA阳性的dMMR实体瘤患者接受帕博利珠单抗辅助治疗后，多数患者在6个月时实现ctDNA转阴，并在随访中未见复发；而ctDNA阴性患者的复发率为5.9%<sup>[8]</sup>。另一项来自云南省肿瘤医院的研究则提示，在接受新辅助ICI治疗的局部晚期dMMR结直肠癌患者中，继续联合辅助PD-1单抗治疗可使病理完全缓解率达到75.9%<sup>[9]</sup>。此外，NSABP C-08研究的事后亚组分析发现，贝伐珠单抗在dMMR结直肠癌患者中可能带来一定的辅助获益( $HR=0.52, P=0.03$ )，但总体证据尚不足以指导术后最优方案的选择<sup>[10]</sup>。值得一提的是，目前中山大学肿瘤防治中心正在开展多项相关的探索性临床试验(如PACE研究<sup>[11]</sup>、SMALL研究)，期待未来能

够通过更多高质量前瞻性研究和真实世界数据，为dMMR患者的个体化辅助治疗策略提供更为坚实的证据。

### 1.2.3 新辅助免疫治疗的优势及治疗前分子标志物检测的临床意义

辅助阶段的免疫治疗联合化疗虽能带来一定获益，但近年来新辅助免疫治疗在局部晚期dMMR结肠癌中展现出的疗效更为显著。2024年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会上公布的NICHE-2研究结果显示，局部晚期dMMR结肠癌患者在接受单次伊匹木单抗联合2次纳武利尤单抗治疗后手术，中位随访36.6个月时，111例患者的3年DFS率达到100%，病理完全缓解率高达68%，且≥3级免疫相关不良事件发生率低于5%<sup>[12]</sup>。相较于ATOMIC研究约86%的3年DFS率，该策略显示出更高的疾病控制率。

然而，新辅助免疫治疗能否及时应用，与治疗前错配修复(mismatch repair, MMR)/微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态的检测密切相关。值得注意的是，目前临床实践中MMR/MSI状态的早期检测率仍不理想。Papke等<sup>[13]</sup>对2010—2017年美国多中心数据的回顾性分析显示，初次治疗前完成MMR/MSI检测的结直肠癌患者比例仅由16.4%提升至56.4%，整体水平依然偏低。鉴于新辅助免疫治疗潜在的显著获益，临床实践应尽可能在治疗前明确患者的MMR/MSI状态，以便为治疗策略选择提供更坚实的依据。

## 2 ctDNA监测：辅助治疗的精准决策

在结肠癌围手术期治疗中，即使完成了标准的辅助化疗，仍有约30%的Ⅲ期患者发生复发。这一现象提示，单纯依赖现有临床病理因素进行分层，已难以满足精准治疗的需求。ctDNA作为评估MRD的敏感标志物，能够在影像学发现复发之前提前识别高风险人群，为辅助治疗方案的制定提供更科学的依据。近年来，基于ctDNA的分层与决策逐渐成为研究热点，其中DYNAMIC-Ⅲ研究<sup>[14]</sup>和Alliance N0147研究<sup>[15]</sup>为该领域贡献了关键证据。

### 2.1 DYNAMIC-Ⅲ研究：ctDNA指导辅助化疗的临床价值

结肠癌患者的术后辅助治疗正逐步进入精准化时代，DYNAMIC-Ⅲ研究的成功为进一步探索

提供了重要启示。作为一项前瞻性随机对照研究,DYNAMIC-Ⅲ验证了ctDNA在Ⅲ期结肠癌辅助化疗中的指导价值。该研究共纳入961例患者,均在术后接受ctDNA检测。479例患者接受基于病理分期的标准辅助治疗方案,另482例患者则按照ctDNA检测结果进行分层:阴性者( $n=353$ )在标准基础上降级治疗,阳性者( $n=129$ )则进行分级强化治疗,包括由无化疗升级至氟尿嘧啶/卡培他滨;由氟尿嘧啶/卡培他滨升级至6个月FOLFOX(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)/CAPOX(卡培他滨+奥沙利铂);由3个月FOLFOX/CAPOX升级至6个月FOLFOX/CAPOX或 $\geq 3$ 个月FOLFOXIRI(伊立替康+奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙);由6个月FOLFOX/CAPOX升级至 $\geq 3$ 个月FOLFOXIRI。

结果显示,在ctDNA阳性患者中,相较于标准治疗,强化治疗策略并未显著改善患者的长期预后。具体而言,两组患者的3年无复发生存(recurrence-free survival, RFS)率相近:强化治疗组为52%,标准治疗组为48%,差异无统计学意义( $HR=1.11, 95\% CI 0.83 \sim 1.48, P=0.57$ )。此外,研究还比较了三药与双药方案的疗效差异。在血浆肿瘤来源突变分子(tumor-derived mutant molecules, tdMM)浓度(0.28 tdMM/ml比0.15 tdMM/ml)与ctDNA清除率(60%比62%)差异均无统计学意义的前提下,三药与双药方案的3年RFS率接近(51%比47%, $HR=1.09, 95\% CI 0.78 \sim 1.53, P=0.662$ ),三药方案似乎未带来明显的临床获益。但值得注意的是,DYNAMIC-Ⅲ研究将辅助化疗的启动时间设定为术后8周。现有研究表明,术后延迟启动辅助化疗可能会影响治疗效果,例如结直肠癌患者术后延迟8周以上才开始辅助化疗,可能导致较高的局部和远处复发率以及较短的总生存(overall survival, OS)期<sup>[16-17]</sup>。因此,DYNAMIC-Ⅲ研究在术后8周才开始化疗,可能在一定程度上影响了疗效,值得在未来进一步探索。

尽管如此,DYNAMIC-Ⅲ研究仍表明,辅助治疗后ctDNA转阴者的生存预后较好。治疗结束后4~8周采集的136份血浆样本检测结果显示,82例患者(60%)实现ctDNA转阴,54例(40%)仍为阳性。生存分析表明,治疗结束后ctDNA转阴患者的3年RFS率显著提高(84%比12%, $HR=11.1, 95\% CI 6.7 \sim 20.0, P<0.000 1$ )。这提示,治疗后ctDNA状态可作为评估复发风险和长期预后的

重要指标。

## 2.2 Alliance N0147研究:ctDNA的预后价值

研究者利用N0147研究保留的3084例Ⅲ期结肠癌患者血液样本,通过组织无关的ctDNA(tissue-free ctDNA, TF-ctDNA)技术进行检测,回顾性分析了ctDNA在结肠癌患者术后风险分层中的作用。TF-ctDNA不依赖组织学结果,直接基于液体活检进行独立分析,可快速得到结果,但对于敏感度和特异度有更高的要求。结果显示,约20.4%的患者为ctDNA阳性,且其复发与死亡风险均显著增加:DFS风险比为3.74(95%CI 3.18~4.39, $P<0.000 1$ ),OS风险比为3.17(95%CI 2.63~3.83, $P<0.000 1$ )。这一结果证实,基于血液的TF-ctDNA能够精准识别复发高风险人群,是可靠的独立不良预后因子。

### 2.2.1 ctDNA肿瘤占比的分层意义

值得关注的是,该研究还分析了ctDNA阳性患者内部的差异,发现ctDNA肿瘤占比,即ctDNA中源自肿瘤细胞的DNA片段所占比例,仍具有独立预后预测价值。高ctDNA肿瘤占比患者的复发时间(time to recurrence, TTR)、DFS和OS均劣于低ctDNA肿瘤占比患者( $TTR HR=5.32, P<0.000 1$ ;  $DFS HR=4.64, P<0.000 1$ ;  $OS HR=3.93, P<0.000 1$ )。这提示ctDNA肿瘤占比不仅能区分有无残留病灶,还可在高风险患者群体中实现更精细的风险分层。

### 2.2.2 dMMR患者中ctDNA阳性提示更差预后

N0147研究还发现,在dMMR患者中,ctDNA阳性对预后的不良影响更为显著(交互作用 $P=0.000 2$ )。这一发现表明,ctDNA可补充分子分型信息,揭示传统病理评估无法识别的高风险亚群,也提示在此类人群中,辅助免疫治疗可能是更合适的策略。

### 2.2.3 ctDNA检测的临床可及性与应用前景

与基于组织的大panel或全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)检测相比,TF-ctDNA检测具有成本低、周期短、不依赖组织标本等优势,适合大规模人群随访。结合DYNAMIC-Ⅲ研究结果,可以预期ctDNA检测将逐渐从科研走向临床实践,成为结直肠癌患者术后常规随访的重要组成部分。

## 2.3 仍需探索:ctDNA阳性患者的最优治疗模式

尽管ctDNA的预后价值已得到反复验证,但

对于 ctDNA 阳性患者,最优的治疗模式尚未明确。DYNAMIC-Ⅲ研究提示,强化化疗未能改善其预后。未来的前瞻性临床试验亟需探索如何结合免疫治疗或新型靶向治疗,才可能真正改善该类患者的长期生存。根据 DYNAMIC 系列研究的经验,基于 MRD 进行“减法”是可行的,但“加法”的探索尚未取得成功。此外,检测方式的选择亦是未来的研究方向。虽然基于 WES 的 ctDNA 检测敏感度较高,但成本与检测周期限制了其临床应用,尤其是对于亟需在术后 8 周内开始化疗的患者;相比之下,基于血液学的 TF-ctDNA 检测更具现实可行性,或将成为未来指导辅助化疗的重要工具。

### 3 腹膜转移综合治疗的探索性证据:系统治疗与细胞减灭术+腹腔热灌注化疗

在 2025 年 ASCO 年会上公布的 CAIRO6 研究比较了系统治疗联合细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)及腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)与单纯 CRS+HIPEC 在结直肠癌腹膜转移患者中的疗效差异<sup>[18]</sup>。该研究纳入的患者腹膜种植病灶多为局限性病变,中位腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)为 4 分。结果显示,在改良意向性治疗(modified intention-to-treat, mITT)人群中,两组中位 OS 期分别为 54 个月与 45 个月,差异无统计学意义( $HR=0.73, 95\%CI 0.51\sim 1.05, P=0.09$ )。然而,在符合方案治疗(per-protocol, PP)人群中,系统治疗联合 CRS+HIPEC 在主要终点上表现出明显优势,中位无进展生存(progression-free survival, PFS)期达到 14 个月,相较单纯 CRS+HIPEC 的 7 个月显著延长( $HR=0.67, 95\%CI 0.52\sim 0.86, P=0.002$ )。此外,5 年 DFS 率亦显著改善(22% 比 5%,  $HR=0.58, P<0.0001$ )。这些结果提示,系统治疗在疾病控制和延缓复发方面具有明确优势。

需要指出的是,CAIRO6 研究在设计上仍存在一定复杂性。其未对同时性与异时性腹膜转移进行更精确的分层,可能影响结果解释的清晰度。此外,入组患者的 PCI 范围较窄(中位 PCI=4 分),研究结果对广泛腹膜转移人群的适用性有限。值得注意的是,单纯 CRS+HIPEC 组术后并未接受辅助化疗,这在实际临床实践中难以完全复制,或在一定程度上低估了术后全身治疗的价值。总体而言,未来研究仍需重点回答以下问题:其一,低 PCI 患

者是否为最能从 HIPEC 中获益的人群;其二,如何在 CRS+HIPEC 后合理引入序贯辅助治疗以改善长期结局;其三,如何优化患者入组与分层标准,从而最大程度体现个体化治疗的临床价值。

### 4 总结与展望

2025 年 ASCO 年会揭示的结直肠癌围手术期治疗进展,标志着精准医疗在临床实践中的深度融合。围手术期免疫治疗突破传统应用边界,在 dMMR 患者中实现从辅助到新辅助的治疗前移,ATOMIC 研究与 NICHE-2 研究分别验证了联合化疗与单药免疫治疗在不同阶段的显著生存获益,推动临床决策向分子分型指导下的分层治疗模式转变。ctDNA 监测技术通过 DYNAMIC - Ⅲ 与 Alliance N0147 研究确立其预后价值,它不仅能实现低风险患者的化疗豁免,也能在高风险人群中构建精细化风险分层体系,为辅助治疗的个体化调整提供量化依据。在腹膜转移综合治疗领域中,CAIRO6 研究证实系统治疗联合 CRS+HIPEC 方案在延长 PFS 期和 DFS 期方面的优势,为局限性腹膜转移患者提供新的治疗选择。这些突破不仅是技术的进步,更是结直肠癌个体化治疗理念的生动实践。随着循证医学证据的持续积累和多学科协作的深入推进,结直肠癌围手术期治疗正迈向更精准、更高效的新阶段,通过聚焦免疫耐药机制探索、ctDNA 阳性干预优化、腹膜转移机制及治疗方式探索等方向,不断改善疗效和患者预后,最终实现从“疾病治疗”向“健康管理”的模式转变。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

### 参考文献

- [1] LE DT, URAM JN, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 372(26):2509-2520.
- [2] 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.

- [3] VERSCHOOR YL, 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.
- [4] SINICROPE FA, OU FS, ARNOLD D, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17\_suppl): LBA1.
- [5] HU H, WU Z, WANG C, et al. Duration of FOLFOX Adjuvant Chemotherapy in High -Risk Stage II and Stage III Colon Cancer With Deficient Mismatch Repair [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:579478.
- [6] TIE J, WANG Y, TOMASETTI C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(346):346ra392.
- [7] TIE J, COHEN JD, LAHOUEL K, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(24): 2261–2272.
- [8] JANJIGIAN YY, FOOTE MB, LUMISH M, et al. Abstract CT002: Circulating tumor DNA status to direct adjuvant immunotherapy for mismatch repair deficient tumors [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(8\_Supplement\_2): CT002.
- [9] ZHANG X, YANG R, WU T, et al. Efficacy and Safety of Neoadjuvant Monimmunotherapy With PD -1 Inhibitor for dMMR/MSI-H Locally Advanced Colorectal Cancer: A Single-Center Real-World Study [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:913483.
- [10] POGUE-GEILE K, YOTHERS G, TANIYAMA Y, et al. Defective mismatch repair and benefit from bevacizumab for colon cancer: findings from NSABP C-08 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(13):989–992.
- [11] HOU Z, JIANG W, TANG J, et al. PACE: A phase III trial of CAPOX versus anti-PD-1 inhibitor as adjuvant therapy for patients with dMMR/MSI-H stage III colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): TPS3637.
- [12] CHALABI M, VAN DEN DUNGEN LDW, VERSCHOOR YL, et al. LBA24 Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced MMR-deficient colon cancer: 3-year disease-free survival from NICHE-2 [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1217–S1218.
- [13] PAPKE DJ, LINDEMAN NI, SCHRAG D, et al. Underutilization of Guideline -Recommended Mismatch Repair/Microsatellite Instability Biomarker Testing in Advanced Colorectal Cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022, 31(9):1746–1751.
- [14] TIE J, WANG Y, LOREE JM, et al. ctDNA -guided adjuvant chemotherapy escalation in stage III colon cancer: Primary analysis of the ctDNA -positive cohort from the randomized AGITG dynamic - III trial (intergroup study of AGITG and CCTG) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16\_suppl):3503.
- [15] SINICROPE FA, SEGOVIA DI, HARDIN A, et al. Tissue -free circulating tumor DNA assay and patient outcome in a phase III trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy (Alliance N0147)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16\_suppl):3504.
- [16] KIM YW, CHOI EH, KIM BR, et al. The impact of delayed commencement of adjuvant chemotherapy (eight or more weeks) on survival in stage II and III colon cancer: a national population -based cohort study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45):80061–80072.
- [17] AOYAMA T, OBA K, HONDA M, et al. The clinical impacts of postoperative complications after colon cancer surgery for the clinical course of adjuvant treatment and survival[J]. *Int J Clin Oncol*, 2023, 28(6):777–784.
- [18] ROVERS K, BAKKERS C, VAN DEN HEUVEL TBM, et al. Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO6) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16\_suppl):3505.

收稿日期:2025-08-29