·论著·

不可切除的转移性结直肠癌患者接受姑息治疗的中国现状调查

王峰[1] 陈冬良[1] 王梓贤[1] 何叶[1] 李进[2] 张苏展[3] 陈功[4] 许剑民[5] 袁响林[6] 张艳桥[7] 徐瑞华[1]

[1]中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科，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，广州 510060；[2]同济大学附属东方医院肿瘤医学部，上海 200120；[3]浙江大学附属第二医院大肠外科，杭州 310009；[4]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，广州 510060；[5]复旦大学附属中山医院结直肠外科，上海 201700；[6]华中科技大学同济医院肿瘤科，武汉 430030；[7]哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内科，哈尔滨 150081

通信作者：徐瑞华，Email：xurh@sysucc.org.cn

【摘要】 目的 分析目前中国医生对不可切除的转移性结直肠癌（mCRC）予以姑息治疗的现状。**方法** 采用随机抽样调查的方法进行问卷调查。开发《转移性结直肠癌临床诊疗现状蓝皮书》专属调研平台，于2023年3月1日至2023年6月30日，对中国华东、华中、华南和东北4大主要区域的综合性医院和肿瘤专科医院的肿瘤内科医生（包括主任医师、副主任医师、主治医师和住院医师）进行在线问卷发放。调查问卷包含28个问题，内容涉及医生基本信息、接诊mCRC患者的数量、对mCRC患者采用一线至四线及以上治疗的现状、临床治疗mCRC的痛点以及对未来的期盼。由医学专业团队对回收的调查问卷进行数据的质量控制，由统计学专家进行数据清洗整理并进行最后的数据统计分析。**结果** 共回收303份调查问卷，经过严格质量控制，300份为有效样本。其中综合性医院217位医生（72%），肿瘤专科医院83位医生（28%）；高级职称（含副主任医师及主任医师）占65%，主治医生占30%，住院医生占5%。在3个月内（平均到每个月），每位医生亲自诊治的结直肠癌患者中，初诊为复发或mCRC（无法根治性切除）患者比例为（46.4±26.6）%，其中肿瘤专科医院诊治比例为（51.6±26.8）%，综合性医院诊治比例为（44.4±26.3）%。mCRC接受各线姑息治疗比例（以一线治疗率为100%计）依次为：一线100%、二线80.3%、三线58.2%、四线及后线治疗35.1%。一线治疗方案选择时的首要参考因素为指南推荐；二线至四线考虑因素均为患者基础疾病及体能状态。临床中使用一线标准治疗方案占比93.8%；二线标准治疗方案占比94.3%；三线标准治疗方案占比73.5%。一线选择靶向治疗方案占比63.6%，免疫治疗方案占比2.8%；二线选择靶向治疗方案占比63.0%，免疫治疗方案占比2.0%；三线标准治疗选择靶向方案占比59.2%，免疫治疗方案占比2.2%；四线标准治疗选择靶向治疗方案占比48.7%，免疫治疗方案占比3.1%。一、二、三和四线及后线姑息治疗的治疗时长分别平均9.6、6.7、4.9和3.7个月。接受一、二线治疗后可以保持良好生活质量的患者超过70%，美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力评分维持在0~1分的患者超过60%；而接受三、四线治疗后，可以保持生活质量的患者有50%~60%，ECOG体力评分仍维持在0~1分的患者为40%~50%。调研结果还显示，临床治疗未满足的需求主要为三线治疗药物有效率有限，新药或新型药物组合策略临床研究普及度和参加渠道有限，多学科诊疗参与度有限；期待参与更多的新型药物临床研究和聆听领域内专家的经验分享，期待后续新靶点的突破和新药物的发现来丰富结直肠癌后线治疗药物的选择。**结论** 本调

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240323-00107

收稿日期 2024-03-23 **本文编辑** 卜建红

引用本文：王峰, 陈冬良, 王梓贤, 等. 不可切除的转移性结直肠癌患者接受姑息治疗的中国现状调查[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 718-725. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240323-00107.

研报告客观总结了目前我国 mCRC 患者接受姑息治疗的现状、治疗难点以及一线医师的期望，为 mCRC 的诊治研究提供了决策的基础和未来的研究方向。

【关键词】 结直肠肿瘤，转移性； 姑息治疗； 诊疗现状； 调查问卷

基金项目：国家自然科学基金（82321003、81930065、82173128）

Current status of palliative care for patients with unresectable metastatic colorectal cancer in China: a questionnaire-based survey

Wang Feng[1], Chen Dongliang[1], Wang Zixian[1], He Ye[1], Li Jin[2], Zhang Suzhan[3], Chen Gong[4], Xu Jianmin[5], Yuan Xianglin[6], Zhang Yanqiao[7], Xu Ruihua[1]

[1]Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Guangzhou 510060, China; [2]Department of Medical Oncology, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China; [3]Department of Colorectal Surgery, the Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; [4]Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Guangzhou 510060, China; [5]Department of Colorectal Surgery, Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai 201700, China; [6]Department of Medical Oncology, Tongji Hospital Tongji Medical College of Hust, Wuhan 430030, China; [7]Department of Medical Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China

Corresponding author: Xu Ruihua, Email: xurh@sysucc.org.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the current adoption of palliative care by patients with unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) in China. **Methods** From 1 March 2023 to 30 June 2023, a questionnaire survey was conducted by random sampling. An exclusive research platform for the Blue Book on Clinical Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. An online questionnaire was sent to medical oncologists (including chief physicians, associate chief physicians, attending physicians and residents) in general hospitals and oncology hospitals in four major regions of East, Central, South and Northeast China. The questionnaire contained 28 questions requesting basic information about doctors, the number of patients with mCRC, the status of treatment from first to fourth line and beyond, points concerning treatment of pain in patients with mCRC, and expectations for the future. A medical team was responsible for the quality control of data collected, whereas statisticians performed the data cleaning and sorting and statistical analysis. **Results** A total of 300 clinical questionnaires were collected, including 217 (72%) from doctors in general hospitals and 83 (28%) from doctors in oncology hospitals. Senior physicians (including associate chief physicians and chief physicians) accounted for 65% of the respondents, attending physicians 30%, and residents 5%. Within 3 months (average for each month), 46.4±26.6% patients were diagnosed with recurrent or unresectable mCRC by each physician, 51.6±26.8% of the patients being in cancer hospitals and 44.4±26.3% in general hospitals. One hundred percent of patients receiving first-line treatment received palliative care, as did 80.3% of those receiving second-line treatment, 58.2% of those receiving third-line treatment, and 35.1% of those receiving ≥fourth-line treatment. The primary factor governing selection of first-line treatment was guideline recommendations, whereas comorbidities and the patients' physical status dictated second line to fourth line treatment. Standard first-line treatment was administered to 93.8% of eligible patients, standard second-line treatment to 94.3%; and standard third-line treatment to 73.5%. First-line therapy included targeted therapy in 63.6% of patients and immunotherapy in 2.8%; second-line therapy included targeted therapy in 63.0% of patients and immunotherapy in 2.0%; third-line therapy included targeted therapy in 59.2% of patients and immunotherapy in 2.2%; and fourth-line therapy included targeted therapy in 48.7% of patients and immunotherapy in 3.1%. First-line treatment lasted an average of 9.6 months, second-line treatment 6.7 months, third-line treatment 4.9 months, and fourth-line treatment 3.7 months. More than 70% of the patients maintained a good quality of life after receiving first and second-line treatment and more than 60% of them had ECOG performance scores of 0 – 1. After receiving third- and fourth-line treatment, 50% – 60% of patients maintained a good quality of life and 40% – 50% of them maintained ECOG performance scores of 0 – 1. The survey also revealed that the main deficiencies in treatment were limited effectiveness of third-line treatment, insufficient availability and opportunity for clinical research, popularity of

new drugs or new drug combination strategies, and limited channels for participation in multidisciplinary diagnosis and treatment. Clinicians reported looking forward to participating in more clinical research on new drugs, hearing about the experience of experts in the field, and discovery of new targets and new drugs that increased the options for posterior line treatment of colorectal cancer. **Conclusions** This report objectively summarizes the current situation, treatment difficulties, and expectations of frontline physicians concerning management of mCRC, thus providing a basis for decision-making and future direction for the diagnosis and research on treatment of mCRC.

【**Key words**】 Colorectal neoplasms, metastatic; Palliative care; Diagnosis and treatment status; Questionnaire

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82321003, 81930065, 82173128)

近年来，随着我国国民膳食结构和生活环境的改变以及城市化进程的加速，人们的生活方式和工作条件也发生了改变，中国结直肠癌（colorectal cancer，CRC）发病率和死亡率亦呈现较快上升趋势[1]。2020 年，全球 CRC 新发病例 193 万，死亡病例达 93 万；我国 CRC 新发病例约为 55 万，死亡病例约为 29 万，分别位居我国恶性肿瘤发病和死亡的第 2 位和第 5 位[2]。

我国 CRC 的发病呈现显著的性别、年龄以及地域差异。从性别来看，我国男性 CRC 总发病率为女性的 1.4 倍（标准化率）；从年龄来看，CRC 发病率随年龄增长而升高，<30 岁人群的发病率<1/10 万，>70 岁老年人发病率高达 190/10 万，是 30~44 岁年龄组的 36 倍，高于 45~59 岁年龄组近 6 倍[3]。由于老年患者器官功能降低、身体状况较差及合并症较多等原因，抗肿瘤治疗难度加大。据统计，70% 的 CRC 死亡患者是≥65 岁的老年人，其 5 年生存率在 45% 左右，低于中年患者的 55%[3]。从肿瘤登记地区看，城市比农村发病率高，发达地区较欠发达地区发病率高，如东部地区的发病率显著高于其他地区[4]。因而，男性和老年患者是我国 CRC 防治的重点人群，城镇地区和东部地区是 CRC 防治的重点地区。

我国 CRC 早期筛查诊断率总体偏低，各个地区和医院诊治水平参差不齐，超 70% 的 CRC 患者确诊时已为中晚期[5-6]。2023 年发表在 *CA Cancer J Clin* 上的 CRC 统计数据表明，发生远处转移患者的 5 年生存率降低至 14%，严重影响患者的预后[7]。

对于可切除的 CRC 患者来说，手术仍是最佳的治疗措施；对于不可切除的转移性 CRC（metastatic CRC，mCRC）患者，则以姑息治疗为主。一项来自中国 12 家医院 2011—2016 年抽样 CRC 患者的电子病历进行的回顾性队列研究（以下简称 2011—2016 回顾性研究）表明，42% 的患者使用氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂（FOLFOX）或其他以奥沙利铂为基础的方案作为一线治疗；40% 的患者使用氟尿嘧啶、亚叶酸和伊立替康（FOLFIRI）或其他以伊立替康为基础的方案作为二线治疗；没有标准的三线治疗方案[8]。在 2017 年以后，随着酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）类药物和曲氟尿苷替匹嘧啶（TAS-102）的上市，mCRC 后线治疗可选择的药物增多，丰富了临床治疗选择。

在中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）CRC 专家委员会各位专家的努力推动下，第一部《中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌指南》2017 年发布[9]。自此，CRC 的临床治疗实现了有证可查，有据可依。《中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌指南》每年更新一次，旨在推动 CRC 的规范化诊治及全程化管理[10]。2023 年，CSCO 的 CRC 专家委员会牵头发起了以 mCRC 患者为中心的调研项目，并发布了《2023 转移性结直肠癌临床诊疗现状蓝皮书》，希望通过本蓝皮书以了解各级医生对于不可切除的 mCRC 的诊疗观念以及治疗现状，从而提升 mCRC 的规范化诊治理念，让患者获益。

资料与方法

一、研究对象

采用随机抽样调查方法进行问卷调查。

研究对象：（1）中国华东、华北、华南和东北 4 大主要区域的综合性医院和肿瘤专科医院；（2）收治 mCRC 患者的肿瘤内科医生，包括主任医师、副主任医师、主治医师和住院医师。

2023 年 3 月 1 日至 6 月 30 日，共纳入 303 位收治 mCRC 患者的肿瘤内科医生作为调查对象。

二、调查方法

开发《转移性结直肠癌临床诊疗现状蓝皮书》专属调研平台，进行在线问卷发放，由医学专业团队对回收问卷数据进行质量控制，统计学专家进行数据清洗整理，最后进行数据统计分析。

调查问卷包含28个问题，内容涉及以下7个方面：(1)医生基本信息。(2)对mCRC患者的接诊比例及其分布。(3)一线治疗现状，包括一线治疗后的维持治疗情况。维持治疗指在一线治疗一段时间后，当最大反应稳定时，继续使用有效低毒的药物，使患者有较长的无疾病进展生存期(progression-free survival，PFS)和较少的不良反应，延迟肿瘤相关症状的复发，并因此改善生活质量[10]。(4)二线治疗现状(在一线全身性治疗中出现疾病进展或不可耐受的不良反应，需接受二线治疗)。(5)三线治疗现状。(6)四线治疗现状。(7)mCRC的临床痛点和对未来的期盼。

三、统计学方法

调研问卷结果汇总至Excel 2016进行数据分析。对于各线治疗方式的选择、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)体力评分等问题，计量资料以计数的方式计算其出现频次，计算所占比例(该结果所占比例=该结果出现频次/总频次×100%)，并对此由高到低进行排序。对于mCRC患者接诊率、治疗率和治疗时长等问题，计量资料以$\bar{x}\pm s$或$\bar{x}$(范围)表示，并使用中位数(M)和四分位间距(IQR)，结果呈现包括IQR、95%CI、异常值出现频次和异常值出现比例等方法，分析数据的离散度。

结　　果

一、基本信息

共回收303份调查问卷，经过严格质量控制，300份回收的调查问卷为有效样本。参与调研的医生覆盖华东、华中、华南和东北4大区域，其中综合性医院217位医生(72%)，肿瘤专科医院83位医生(28%)；高级职称(含副主任医师及主任医师)占65%，主治医生占30%，住院医生占5%。

二、接诊的转移性CRC患者数量及其分布

1.复发或mCRC患者的接诊率：在3个月内(平均到每个月)，每位医生亲自诊治的CRC患者中，初诊为无法根治性切除的mCRC患者比例为(46.4±26.6)%，其中肿瘤专科医院诊治比例为(51.6±26.8)%，综合性医院诊治比例为(44.4±26.3)%。

2.mCRC患者治疗率：患者确诊为mCRC后，接受治疗的比例为81.4%，其中肿瘤专科医院患者接受治疗的比例为(82.9±20.6)%，综合医院患者接受治疗的比例为(80.9±23.9)%。

3.mCRC患者姑息治疗率(以一线治疗率为100%计)：接受各线姑息治疗比例依次为：一线100%、二线80.3%、三线58.2%、四线及后线治疗35.1%。

三、一线治疗现状

1.一线治疗方案的选择依据：本次调研结果显示，一线治疗方案的选择依据依次为指南推荐、患者基础疾病及确诊时体能状态、整体治疗目标和多学科诊疗(multidisciplinary diagnosis and treatment，MDT)意见、循证医学证据级别、药物疗效及安全性、经济因素以及用药经验。见表1。

2.一线治疗方案的使用比例：调研结果显示，93.8%都使用了标准治疗方案。以奥沙利铂为基础的方案占52.6%，以伊立替康为基础的方案占20.2%，对于不适合强烈治疗的患者，氟尿嘧啶单药或联合靶向药物的方案占9.9%，其他方案占17.4%。

靶向药物贝伐珠单抗的治疗方案占42.3%，西妥昔单抗的治疗方案占21.3%；免疫治疗药物占2.8%。

3.一线治疗的时间和终止原因：见表1。

4.一线治疗后的维持治疗：本次调研结果显示，一线治疗后维持治疗的比例为59.8%。维持治疗阶段使用最多的治疗方案是卡培他滨+贝伐珠单抗，占比为34.0%；其次为卡培他滨单药，占比为19.0%；卡培他滨+西妥昔单抗，占比为12.6%；氟尿嘧啶+亚叶酸钙+贝伐珠单抗，占比为11.0%。调研数据显示维持治疗时长最短3.6个月，最长17.1个月，平均8.2个月。

5.一线治疗后患者的生活质量和体能状态变化：见表1。

6.一线治疗后的随访：一线治疗后获得随访的比例为80%，频率为1次/2个月。随访时进行影像学检查的比例占37.0%，血液学检查比例占23.0%，肿瘤标志物检测比例占19.0%。

四、二线治疗现状

1.二线治疗方案的选择依据：本次调研结果显示，二线治疗方案的选择依据依次为患者基础疾病

及二线治疗时的体能状态、指南推荐、循证医学证据级别、药物可及性及经济学效益、基因检测结果、药物临床研究疗效和安全性以及临床用药经验。见表1。

2.二线治疗方案的使用比例：CSCO指南推荐的二线治疗标准方案有FOLFIRI±靶向药物（西妥昔单抗或贝伐珠单抗），占比14.9%；FOLFOX±靶向药物（西妥昔单抗或贝伐珠单抗），占比8.1%~8.2%；CapeOX±贝伐珠单抗，占比5.7%；伊立替康+卡培他滨±贝伐珠单抗，占比5.7%；伊立替康±西妥昔单抗，占比3.2%；其次还有免疫检查点抑制剂（纳武利尤单抗+伊匹木单抗）和奥沙利铂/伊立替康+雷替曲塞（氟尿嘧啶类不耐受）等。调研结果显示，临床选择标准治疗方案占94.3%。

在mCRC二线治疗方案的选择方面，本项调研结果中，以伊立替康为基础的方案占56.4%，以奥沙利铂为基础的方案占33.0%。从靶向药物的临床应用来看，使用贝伐珠单抗的治疗方案占41.1%，使用西妥昔单抗的治疗方案占20.6%，此外，使用针对特定靶点（HER2、NTRK，KRASG12C）的抑制剂占1.2%；免疫治疗药物占2.0%。

3.二线治疗的时间和终止原因：见表1。

4.二线治疗后患者的生活质量和体能状态变化：见表1。

五、三线治疗现状

1.三线治疗方案的选择依据：本项调研中，临床专家在选择三线治疗方案时，优先考虑患者基础疾病及三线治疗时的体能状态，其余根据指南推荐、循证医学证据级别、药物可及性及经济学效益、患者及家属意愿、药物临床研究疗效和安全性、前线治疗蓄积的不良反应和基因检测结果以及临床用药经验进行选择。见表1。目前，mCRC后线治疗药物增多，使得临床专家可以根据患者的治疗状态进行个体化治疗。

2.三线治疗方案的使用比例：2023年《中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌指南》对于三线治疗推荐的标准方案包括：瑞戈非尼、呋喹替尼、TAS-102±贝伐珠单抗、免疫检查点抑制剂、西妥昔单抗±伊立替康、抗HER-2治疗、雷替曲塞、伊立替康+西妥昔单抗+维莫非尼、BRAF抑制剂+西妥昔单抗±MEK抑制剂等。本项调研结果中，选择2023年《中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌指南》推荐的三线标准治疗方案的占73.5%。

从单药和联合治疗方案来看，本项调研中单药标准治疗方案占45.0%，其中呋喹替尼占15.3%，瑞戈非尼占14.3%，TAS-102占6.3%，免疫药物占2.2%。本项调研中的联合方案占47.7%，其中TAS-102+贝伐珠单抗占13.0%，TKI+免疫方案占16%，西妥昔单抗+伊立替康占8.7%。

3.三线治疗的时间和终止原因：见表1。

4.三线治疗后患者的生活质量和体能状态变化：见表1。

六、四线及以上治疗现状

1.四线及以上治疗方案的选择依据：在选择四线治疗方案时，临床专家考虑的3个常见因素分别为患者基础疾病及四线治疗时体能状态、患者及家属意愿、经济情况和药物可及性及经济学效益，其次为药物临床研究疗效和安全性、循证医学证据级别、前线治疗蓄积的不良反应、指南推荐、基因检测结果和临床用药经验。见表1。

2.四线及以上治疗方案的使用比例：在四线及以上治疗方案的选择方面，较常见的有TAS-102+Bev和TKI类药物。目前，后线治疗呈现TKI类药物和TAS-102互为三、四线的治疗。就单药和联合治疗方案来看，本项调研中单药治疗方案占37.7%，其中呋喹替尼占10.4%，瑞戈非尼占9.2%，TAS-102占7.6%，免疫药物占3.1%。本项调研中的联合方案占47.5%，其中TAS-102+贝伐珠单抗占13.5%，瑞戈非尼+免疫方案占8.0%，呋喹替尼+免疫方案占7.5%，西妥昔+伊立替康占4.6%。

3.四线及以上治疗时间和终止原因：见表1。

4.四线及以上治疗后患者的生活质量和体能状态变化：见表1。

七、mCRC治疗的临床痛点及前景

本次关于mCRC临床未满足的需求、对于诊疗水平提升的期待以及亟需解决的问题的调研结果见表2。

调查问卷结果显示，虽然近年来新药不断涌现，但新药物的研发仍然是临床医生的最大期待。自2017年瑞戈非尼、呋喹替尼和TAS-102的先后上市，极大地弥补了后线治疗药物的不足，但是面对mCRC患者可以持续接受后线治疗的良好体能状态，在三线及以上治疗中，后线治疗药物选择显少，还需要积极探索标准治疗药物间的组合搭配，并期待后续新靶点的突破和新药物的发现来丰富mCRC后线治疗药物的选择。

表 1　300 位医生对于转移性结直肠癌(mCRC)患者采用一线、二线、三线和四线及以上治疗现状的调查问卷分析结果

项目	医生人数	选择依据(%)									
		指南推荐方案	患者基础疾病及确诊时体能状态	整体治疗目标和多学科诊疗	循证医学证据级别	药物疗效及安全性	经济因素	个人用药经验	基因检测结果	患者及家属意愿	前线治疗蓄积的不良反应
一线治疗现状	300	98	90	87	85	–	79	45	–	–	–
二线治疗现状	300	92	93	–	83	–	80	39	75	–	–
三线治疗现状	300	87	90	–	82	71	74	40	62	75	70
四线及以上治疗现状	300	66	88	–	67	69	72	45	58	78	67

项目	医生人数	标准治疗方案使用比例(%)	治疗时间[月,$\bar{x}$(范围)]	终止原因(%)			生活质量较前无下降(%)	美国东部肿瘤协作组体力评分为0~1分(%)
				疾病进展	不良反应无法耐受	体能状态恶化		
一线治疗现状	300	93.8	9.6(3.9~17.9)	31.0	29.0	23.0	80.1	75.1
二线治疗现状	300	94.3	6.7(2.9~11.6)	30.0	28.0	27.0	72.3	62.9
三线治疗现状	300	73.5	4.9(2.0~10.4)	28.0	27.0	27.0	65.0	51.6
四线及以上治疗现状	300	单药37.7,联合方案47.5	3.7(1.6~7.5)	27.0	22.0	29.0	59.0	42.9

注“–”示无数据

表 2　300 位医生对目前转移性结直肠癌(mCRC)患者临床诊疗现状的意见和期待

项目	比例(%)
临床治疗未满足的需求	
1.三线治疗药物有效率有限	25.0
2.新药或新型药物组合策略临床研究少和普及度及参加渠道有限	21.6
3.缺乏有效治疗手段	20.1
4.MDT参与度有限	13.1
临床医生关于诊疗水平提升的期待	
1.能够参与更多的后线新型药物的临床研究	25.0
2.聆听结直肠癌领域专家的经验分享	22.0
3.了解一、二、三线最新的临床研究数据	20.0
4.参与学习大型的专题会	19.0
5.指南及指导原则的及时宣讲	14.0
亟需解决的问题	
1.新药研发	22.0
2.期待后续新靶点的突破和新药物的发现来丰富结直肠癌后线治疗药物的选择	12.0
3.药物价格和药物可及性	10.0

注:MDT为多学科诊疗

此外,医生们还认为,药物疗效、MDT参与不足、规范化治疗、早期诊断早期治疗以及药物安全性等方面也是mCRC诊疗目前临床上亟需解决的问题。

讨　论

本项调研共纳入了我国华东、华中、华南和东北地区有一定代表性的综合性医院和肿瘤专科医院不同级别的300位临床医生的调查问卷,系统分析了不可切除的mCRC一线至四线姑息方案的治疗情况以及用药过程中的困扰和顾虑,包括选择依据、治疗方案、治疗时长以及患者生活质量和体力状态的评估。我们看到,根据患者实际情况,各线姑息治疗均在遵循《中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌指南》的基础上进行。有研究证实,对于mCRC患者,提高药物使用率可获得更佳的生存预后[11]。随着2017年新的有效药物的陆续上市,新的治疗策略应运而生,既丰富了临床治疗选择,又为实现肿瘤的个体化治疗提供了基础。

本调研结果显示,临床医生对于不可切除的mCRC患者选择一线至四线治疗方案时,主要参考指南推荐、患者基础疾病及体能状态、循证医学证据级别以及药物可及性及经济学效益等方面。一线治疗方案选择时的首要参考因素为指南推荐;二线至四线均为患者基础疾病及体能状态。本研究临床使用一线标准治疗方案占比93.8%;二线标准治疗方案占比94.3%;三线标准治疗方案占比73.5%。与2023年《中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南》推荐的标准治疗方案一致。mCRC患者的靶向治疗药物主要以西妥昔单抗和贝伐珠单抗为主,免疫治疗药物主要是PD-1和CTLA-4单克隆抗体。

标准一线化疗方案是FOLFOX(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)、FOLFIRI(伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)和CapeOX(卡培他滨+奥沙利铂)。对无出血倾向的mCRC患者。可以考虑化疗联合贝伐单抗治疗;*K-RAS*野生型患者,化疗联合抗EGFR单抗会取得更好的疗效。对于一线治疗后

的维持治疗，一项前瞻随机Ⅲ期研究探讨mCRC患者维持治疗的最佳策略，结论显示，mCRC患者接受CapeOX或FOLFOX方案诱导化疗后，单药卡培他滨维持治疗可被认为是一种适当的选择[12]。

在二线治疗时，FOLFOX和FOLFIRI互为一线或二线方案的地位已经得到确认[13]。AXEPT研究证实，对于亚洲患者来说，改良的XELIRI方案（改良的双药联合方案，卡培他滨+伊立替康）具有良好的耐受性，可以作为mCRC的标准二线治疗[14]。

理想的三线治疗方案，应该能够缓解肿瘤相关症状，提高患者的生活质量。因此，药物的选择和用药方法更要谨慎，以减少严重不良反应的发生[13]。2017年以前，三线治疗主要以Re-challenge和Re-introduction方案为主。2017年后，随着瑞戈非尼、呋喹替尼和TAS-102三个药物的Ⅲ期随机对照临床试验对比安慰剂均取得了阳性结果，我国mCRC的三线治疗进入了标准治疗时代，更多药物的出现带来了更多联合治疗的可能[15-17]。自2019年日本REGONIVO研究结果的发布，临床治疗中开启了TKI+免疫治疗用于标准治疗失败的后线微卫星稳定（microsatellite stability，MSS）型患者的探索尝试[18-23]。但这些研究均未能重现日本REGONIVO的研究结果，同一联合方案（Rego+Nivo）在不同人群（日本和北美）中的数据结果也有差异[24]。因此，TKI+免疫治疗模式仍值得进一步思考。同时，针对TAS-102的联合治疗也在日本和欧美开展。2017年，日本发表的C-TASK-FORCE研究，开启了TAS-102联合贝伐珠单抗三线治疗mCRC的探索[25]。2020年，在欧洲进行的随机、对照Ⅱ期临床研究证实，TAS-102联合贝伐珠单抗对比单药，可以显著延长mCRC患者的生存期，且不良反应可控[26]。随后的2023年，SUNLIGHT研究进一步证实了TAS-102联合贝伐珠单抗治疗mCRC患者的疗效，该方案纳入2024年版《中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌诊疗指南》Ⅰ级推荐，成为mCRC患者三线联合标准治疗方案[27]。

本次调研结果显示，临床治疗中一线选择靶向治疗方案占比63.6%，免疫治疗方案占比2.8%；二线选择靶向治疗方案占比63.0%，免疫治疗方案占比2.0%；三线标准治疗选择靶向方案占比59.2%，免疫治疗方案占比2.2%；四线标准治疗选择靶向方案占比48.7%，免疫治疗方案占比3.1%。我国另一项纳入了3 403例mCRC患者的真实世界研究也报告了类似发现[28]。

2011—2016年的回顾性研究显示，mCRC患者一线治疗的中位时长5个月，二线为3个月，三线为2个月[5]。而本调研结果显示，一、二、三、四线治疗时长分别平均9.6、6.7、4.9和3.7个月；虽然仍然显示治疗时长随着治疗线数的增加而缩短，但随着治疗药物选择的增多和治疗水平的提升，一、二、三线治疗时长均有明显的延长。

对于mCRC患者的生活质量和体能状态，本调研结果显示，约超过70%的患者接受一、二线治疗后可以保持良好的生活质量，超过60%的患者ECOG体力评分仍维持在0~1分；而接受三、四线治疗后，有50%~60%的患者可以保持生活质量，40%~50%的患者ECOG体力评分仍维持在0~1分。

本次调研结果还显示，临床医生期待参与更多的新型药物临床研究，提升药物可及性。我国研究者针对*KRAS* G12C突变型、MSS型和错配修复完整型的mCRC进行的临床研究取得了初步成果[29-30]。这些研究已经发现了一系列有潜力的国产原研新药及创新性免疫-靶向药物联合治疗方案，引起了国际同行的广泛关注。这些先进临床研究经验的普及将有望推动我国mCRC的诊治水平整体提高。

本次问卷调查是首次面向一线肿瘤内科医生进行的mCRC治疗现况的调研，其结果验证了《中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌指南》对中国CRC规范化治疗进程的推动作用。但是本次调研仍然有一定的局限性：（1）缺少基层医院医生的数据，未来建议积极开展基层调研工作。（2）本次调研采集的是医生的诊疗情况，有一定的主观性，若能补充患者实际诊疗数据，可以使调研结果更加全面和客观。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐瑞华负责本研究的设计和构思；王峰负责本研究调研过程中的协调和实施；陈冬良负责本研究文章撰写和投稿；王梓贤、何叶负责文章的修改；李进、张苏展、陈功、许剑民、袁响林、张艳桥教授审阅文章的终稿并提出了修改意见；所有作者审阅了文章的终稿并同意发表

参 考 文 献

[1] Li Q, Wu HL, Cao MM, et al. Colorectal cancer burden, trends and risk factors in China: a review and comparison with the United States[J]. Chin J Cancer Res, 2022, 34(5): 483-495. DOI:10.21147/j.issn. 1000-9604. 2022.05.08

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249. DOI:10.3322/caac. 21660.

[3] 郑莹,王泽洲.全球结直肠癌流行数据解读[J].中华流行病学杂志, 2021,42(1):149-152. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-

20200401-00495.

[4] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(22): 1691-1698. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190924-02103.

[5] 王锡山. 从中美结直肠癌流行病学特征看结直肠癌早诊早治的重要性[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2021,10(1): 26- 33. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2021.01.004.

[6] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制订专家组. 中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018,21(10):1081-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.001.

[7] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023,73(3):233-254. DOI:10.3322/caac.21772.

[8] Xu R, Wang W, Zhu B, et al. Disease characteristics and treatment patterns of Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study using medical records from China[J]. BMC Cancer, 2020,20(1):131. DOI: 10.1186/s12885-020-6557-5.

[9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌指南2017[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017.

[10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌指南2024[M]. 北京:人民卫生出版社, 2024.

[11] Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9441-9442. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4792.

[12] Luo HY, Li YH , Wang W , et al. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety [J]. Ann Oncol 2016, 27(6): 1074-1081. DOI: 10.1093/annonc/mdw101.

[13] 徐玲,刘云鹏. 转移性结直肠癌三线治疗的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(5): 472-474. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2011.05.022.

[14] Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5): 660-671. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30140-2.

[15] Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): 619-629. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.

[16] Li J, Qin S, Xu R, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer the FRESCO randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 319(24): 2486-2496. DOI: 10.1001/jama.2018.7855.

[17] Xu JM, Kim TW, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(4):350-358. DOI:10.1200/JCO.2017.74.3245.

[18] 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 Ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(18): 2053-2061. DOI: 10.1200/JCO. 19.03296.

[19] Cousin S, Cantarel C, Guegan JP, et al. Regorafenib-avelumab combination in patients with microsatellite stable colorectal cancer (REGOMUNE): a single-arm, qpen-label, phase II trial[J]. Clin Cancer Res, 2021,27(8): 2139-2147. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3416.

[20] Wang F, He MM, Yao YC, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase Ib/II clinical trial and gut microbiome analysis[J]. Cell Rep Med, 2021, 2(9): 100383. DOI: 10.1016/j. xcrm. 2021.100383.

[21] Barzi A, Azad NS, Yang Y, et al. Phase I/II study of regorafenib and pembrolizumab in refractory microsatellite stable colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 40 Suppl 4: 15. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.015.

[22] Li RR, Liu ZY, Yin XL, et al. Anti-PD-1 antibody plus regorafenib in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: A retrospective study[J]. J Clin Oncol, 40 suppl 16:e15582. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e15582.

[23] Li RR, Liu ZY, Yin XL, et al. The efficacy and safety of sintilimab plus regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 40 suppl 16: e15546. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e15546.

[24] Fakih M, Raghav KPS, Chang DZ, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study [J]. EClinicalMedicine, 2023, 58: 101917. DOI: 10.1016/j. eclinm.2023.101917.

[25] Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9):1172-1181. DOI:10. 1016/S1470-2045(17) 30425-4.

[26] Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): 412-420. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30827-7.

[27] Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(18):1657-1667. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963.

[28] Wang ZX, Yao YC, Mai ZJ, et al. Temporal change in treatment patterns of metastatic colorectal cancer and its association with patient survival: a retrospective cohort study based on an intelligent big-data platform[J]. Engineering, 2021, 7(4): 526-533. DOI: 10.1016/j. eng. 2020.10.017

[29] Xu RH , Xu Y, Yan D, et al. Safety and efficacy of D-1553 in combination with cetuximab in KRAS G12C mutated colorectal cancer (CRC): a phase II study[J]. Ann Oncol, 2023, 34 Suppl 2: S410-S411. DOI: 10.1016/j. annonc. 2023.09.1747.

[30] Wang F, Jing Y, Luo HY, et al. A phase II clinical trial of sintilimab plus chidamide combined with or without bevacizumab in patients with MSS/pMMR metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34 Suppl 2: S414-S415. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1747.