

## 低位直肠癌外科治疗现状与展望

魏东

### ■背景资料

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升。其中,中低位直肠癌占直肠癌发病率的70%-80%;治疗理念不断改进,本文主要阐述了低位直肠癌外科治疗现状及低位直肠癌同时肝转移的外科治疗新观点。

魏东, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所 河南省洛阳市 471031

魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃肠肿瘤、结直肠肿瘤、便秘外科治疗方面的研究。

作者贡献分布: 本文由魏东独立完成。

通讯作者: 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所。wd150yyw5k@yeah.net  
电话: 0379-64169319

收稿日期: 2016-04-01  
修回日期: 2016-04-22  
接受日期: 2016-05-03  
在线出版日期: 2016-07-28

### Surgical treatment of low rectal cancer: Current status and future prospects

Dong Wei

Dong Wei, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150<sup>th</sup> Central Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, He'nan Province, China

Correspondence to: Dong Wei, Professor, Chief Physician, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150<sup>th</sup> Central Hospital of Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech Zone, Luoyang 471031, He'nan Province, China. wd150yyw5k@yeah.net

Received: 2016-04-01  
Revised: 2016-04-22  
Accepted: 2016-05-03  
Published online: 2016-07-28

### ■同行评议者

齐晓薇, 副主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)病理科

### Abstract

Rectal cancer is a common type of malignant tumor in China, and its incidence rate is rising year by year. Middle and low rectal cancer

accounts for 70%-80% of all rectal cancer cases. The treatment concept requires not only radical resection of tumor, but also preservation of the anal and urogenital function, in order to improve the quality of life. Improved surgical technique requires laparoscopic minimally invasive surgery, to reduce trauma and shorten hospital stay. To improve the 5-year disease-free survival rate, correct treatment of distant metastases, especially liver metastases, is required. By improving the accuracy of preoperative staging of rectal cancer, applying neoadjuvant therapy, and following the principle of total mesorectal excision, patients can benefit in terms of increased resection rate, decreased operation complication incidence, increased sphincter preservation, decreased local recurrence and increased overall survival rate. With the development of medical technology, minimally invasive surgery for low rectal cancer has been developed rapidly. Surgical resection is the only curative method in the therapy of rectal cancer and liver metastases. However, there are still some doubts concerning what to resect first in cases of synchronous rectal cancer and liver metastases in order to achieve the best results. In this paper, we discuss new progress in the surgical treatment of low rectal cancer and rectal cancer liver metastases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Low rectal cancer; Sphincter saving resection; Neoadjuvant therapy; Rectal liver metastases; "Liver-first" approach

Wei D. Surgical treatment of low rectal cancer: Current

status and future prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3238-3247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3238.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3238>

## 摘要

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升。其中,中低位直肠癌占直肠癌发病率的70%-80%;治疗理念的发展要求不仅要根治肿瘤,还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能,提高生活质量;手术技术的提高要求腹腔镜微创治疗,减少创伤,缩短住院时间;提高5年无病生存率要求对远处脏器转移的正确处理,尤其是肝脏转移灶的处理。通过提高低位直肠癌术前分期准确度、新辅助治疗,并遵循全直肠系膜切除原则,能够提高手术切除率,降低手术并发症的发生率,提高保肛率,降低术后局部复发率,延长生存时间。随着医学技术的发展,低位直肠癌的微创治疗得到迅速发展。对于直肠癌肝转移患者唯一有效的治疗是手术切除,但是直肠癌同时肝转移患者首先应切除的部位以达到最佳的治疗效果,仍存在争论。本文主要阐述了低位直肠癌外科治疗现状及低位直肠癌同时肝转移的外科治疗新观点。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 低位直肠癌; 保肛手术; 新辅助治疗; 直肠癌肝转移; “肝脏手术优先”

**核心提示:** 低位直肠癌的治疗不仅要根治肿瘤,还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能,提高生活质量。近些年,低位直肠癌的微创治疗得到迅速发展。直肠癌同时肝转移患者首先应切除的部位以达到最佳的治疗效果,仍存在争论。

魏东. 低位直肠癌外科治疗现状与展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3238-3247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3238.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3238>

## 0 引言

直肠癌是常见并且发病率逐年上升的恶性肿瘤之一,我国直肠癌的发病率每年约为6.85/10万<sup>[1,2]</sup>,并且中低位直肠癌占的比例约为70%-80%。早期发现,早期诊断,早期手术治疗仍然是直肠癌最有效的方法,鉴于早期发现

和早期诊断的问题至今在世界范围内尚无解决,临床病例仍以中晚期患者居多,致使5年生存率长期徘徊在50%-65%左右,其中约有2/3患者最终死于直肠癌肝转移<sup>[3]</sup>;因此对于低位直肠癌的治疗的主流仍是以外科手术为主的综合、多学科治疗。低位直肠癌手术治疗的致残性明显,随着医学技术的不断进步和人们对生活质量要求的提高,外科医生不仅要根治肿瘤,还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能,提高生活质量;这就要求低位直肠癌的外科治疗不断革新,不断进步。在直肠癌患者中大约有35%-50%的患者在诊断直肠癌的时候或者在疾病治疗过程中发生肝转移,其10年生存率目前只有5%左右<sup>[4]</sup>;治疗策略应主要取决于病灶是否可切除<sup>[5]</sup>。外科医生关心的另一个问题是II期直肠癌,II期直肠癌是一类在临床及生物学特性均存在异质性的疾病,约占直肠癌病例的1/4;在所有直肠癌中,II期直肠癌微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的比例较高,提示不同分期的直肠癌生物学行为有所不同。

本文就低位直肠癌外科治疗新进展进行总结分析,同时探讨直肠癌同时肝转移患者的手术原则、II期直肠癌在生物学及治疗方面的研究进展,展望未来低位直肠癌外科治疗的发展方向。

## 1 低位直肠癌的术前分期

低位直肠癌的术前分期对于制订诊疗方案,选择最佳的手术方案尤为重要,而术前分期主要依靠影像学方法来判断。主要的影像学方法包括计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)、直肠腔内超声(transrectal ultrasound, ERUS)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)。MRI和ERUS是诊断低位直肠癌局部分期的首选方法,相比而言,ERUS更适合于早期低位直肠癌的诊断, MRI更适合于局部晚期直肠癌的诊断, CT更有助于肿瘤远处转移的分期,对肿瘤局部分期差于MRI和ERUS。氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层成像/计算机断层扫描(FDG-PET/CT)对于术前判断淋巴结远处转移有较好的敏感度、特异度及准确度,能够提高低位直肠癌术前分期的准确性,为不同分期的患者提供更为准确的治

## ■ 研究前沿

在直肠癌患者中大约有35%-50%的患者在诊断直肠癌的时候或者在疾病治疗过程中发生肝转移,其10年生存率目前只有5%左右,其治疗策略应主要取决于病灶是否可切除。

## ■ 相关报道

手术切除是直肠癌同时肝转移患者获得长期生存唯一有效的治疗手段, 在一些专科中心其5年生存率约为40%, 术后10年生存率能达到25%。

疗方案<sup>[6,7]</sup>。但由于FDG-PET/CT价格昂贵, 目前尚不是评估低位直肠癌的常规方法。提高低位直肠癌术前分期准确度, 能够降低手术并发症的发生率, 提高保肛率, 改善患者术后生活质量。

## 2 全直肠系膜切除原则与侧方淋巴结清扫

1982年Heald等<sup>[8]</sup>首次提出了全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)的概念, TME手术特点是在直视下, 锐性分离盆腔脏层和壁层之间间隙, 即沿着直肠系膜外缘无血管区锐性分离, 直达肛提肌水平, 将直肠系膜全部切除, 同时还强调了注意保护性功能及膀胱功能所依赖的自主神经。TME操作保证了最初癌肿播散的部位可以真正地得到根治, 从而保证了根治的手术质量, 使局部复发率降到前所未有的水平<sup>[9,10]</sup>。TME必须保证直肠系膜的完整性, 直肠系膜周边切缘(circumferential resection margin, CRM)阴性, 直肠远端系膜切缘(distal mesorectal margin, DMM)阴性。CRM是直肠癌的重要病理分期因素, CRM阳性是指CRM包含有肿瘤细胞, 或者直肠系膜环周切缘距离肿瘤边缘最近距离 $\leq 1$  mm。环周切缘是直肠癌预后的重要影响因素之一, CRM阳性将导致预后不良, 是公认的术后复发的高危因素, Nagtegaal等<sup>[11]</sup>的一项回顾性分析共纳入1985-01/2006-07的17568例直肠癌患者, 研究表明, CRM阳性是直肠癌远处转移、局部复发及长期生存率的重要影响预测因子, CRM对直肠癌的治疗过程具有重要的影响。2011年NCCN直肠癌诊疗指南中, 明确有CRM规范化检测和TME质量控制的内容<sup>[12]</sup>。CRM阳性与否一方面与主刀医师的技术水平密切相关, 另一方面与肿瘤本身的浸润程度有关。新辅助治疗能够降低术前肿瘤分期, 同时降低了CRM阳性率。直肠癌的生长主要以肠腔内和向近端浸润扩散为主, 向下浸润生长通常不超过2 cm。DMM也同样影响低位直肠癌的预后, DMM阳性提示肿瘤残留可能, 导致预后不良。波兰Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Centre的一项系统回顾共纳入17项研究中的948例DMM $< 1$  cm病例和4626例DMM $> 1$  cm病例, 研究表明, DMM $< 1$  cm并不会影响到直肠癌患者的预后; 同时, 该中心进一步的研究表明, 对于一些严格选择的做过术前新辅助治疗

的进展期直肠癌患者, DMM接近于5 mm也是可以接受的<sup>[13,14]</sup>。

侧方淋巴结转移与进展期低位直肠癌的局部复发、预后密切相关, 是否行侧方淋巴结清扫应综合考虑术前检查评估结果、肿瘤分期及术中疑有侧方淋巴结转移。低位直肠癌中侵犯直肠固有筋膜和有侧方淋巴结转移的患者必须行侧方淋巴结清扫, 清扫重点是沿直肠中动脉向髂内动脉周围走行的淋巴结, 特别是髂内淋巴结和闭孔淋巴结是低位直肠癌。侧方淋巴结清扫可以降低局部复发率, 提高长期生存率。日本的一项多中心回顾性研究共纳入1991-1998年间的1977例直肠癌患者, 其中930例在未行新辅助治疗的情况下行侧方淋巴结清扫术, 共有129例患者侧方淋巴结阳性, 通过约57 mo的长期随访, 侧方淋巴结阳性患者局部复发率为25.6%, 侧方淋巴结阴性患者局部复发率为6.8%( $P < 0.0001$ ), 结果表明, 侧方淋巴结阳性对直肠癌长期预后具有重要影响, 对于T3-T4期低位直肠癌更可能出现侧方淋巴结阳性, 应行侧方淋巴结清扫术<sup>[15]</sup>。

## 3 低位直肠癌保肛手术

保肛手术是指按照传统经典手术原则需要行腹会阴联合切除术的低位直肠癌, 通过低位或超低位吻合从而保留肛门功能。低位直肠癌保肛手术的基本原则包括: 不降低生存率, 不增加局部复发率; 术后排便功能正常或接近于正常, 不降低患者生活质量; 保肛手术必须遵循保留自主神经和TME原则。

低位直肠癌行保肛手术有经前方、后方和肛管三种途径, 主要方式包括: (1)经腹低位前切除术(low anterior resection, LAR)与经会阴超低位直肠前切除术(anterior perineal plane for ultra low anterior resection of the rectum, APPEAR); (2)经骶直肠切除术; (3)经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR); (4)各类拖出式吻合术(Bacon和Parks术式)。经骶直肠切除术术后切口感染、吻合口瘘及吻合口狭窄、术后排便功能不良等并发症的发生率较高, 现已很少使用。各类拖出式吻合术主要是经肛门结肠肛管吻合术(Parks术)和改良肛管结肠拖出切除术(Bacon术), 对于直肠残端过短难以完成低位或超低位吻合的患者, 可行Parks术或改良Bacon术。



**3.1 LAR与APPEAR术** LAR作为一种主要的保肛术式,是各种低位直肠癌根治术中保留肛门控便功能效果最好的术式, LAR的适用人群仅限于距肛缘4 cm或距齿状线2 cm以上的直肠癌<sup>[16]</sup>,吻合口位于肛管直肠环以上,保证了肛门内外括约肌和肛提肌功能的完整性,术后患者排便功能良好,并发症相对较少,并发症中影响最大的是吻合口瘘, Warschkow等<sup>[17]</sup>回顾性分析527例直肠癌根治术并行结直肠吻合的患者,研究表明,术中出血量大、输注血液替代品、患血管疾病及进展期肿瘤是发生吻合口瘘的危险因素,肿瘤下缘距肛缘越远或做预防性造口则可以减少吻合口瘘的发生。

2008年,英国的Williams等<sup>[18]</sup>最先报道了APPEAR术,适用于常规手术不能保肛的良恶性疾病。APPEAR术的腹部操作部分与普通的前切除术相同,将直肠分离到盆底后,通过前会阴平面游离直肠最末端,拖出拟切断的结直肠,切除标本后通过吻合器或手工缝合的方法保肛。APPEAR术式一项新的超低位吻合保肛方法,不管是适用范围还是疗效及手术并发症的发生率,都需要进一步的研究。

**3.2 ISR** 该手术方式最初由Lyttle等<sup>[19]</sup>于1977年提出,用于炎症性肠病行结肠、直肠切除的患者。Schiessel等<sup>[20]</sup>将ISR用于低位直肠癌的治疗,并发展成为一种极限保肛手术方式。ISR手术经腹操作部分按照TME原则分离直肠至肛提肌平面,会阴操作部分由肛门口近侧的内外括约肌间沟环形切开,进入内外括约肌之间的间隙,将内括约肌与外括约肌分离,与经腹操作汇合,移除直肠及内括约肌,将结肠与肛管吻合。术中应做冰冻病理检查远端有无浸润。该术式适用于肿瘤距肛缘4-5 cm以内,未浸润内外括约肌高中分化的T1、T2及部分T3期患者。ISR手术方式主要包括:部分ISR、次全ISR、完全ISR、ISR合并部分外括约肌切除术<sup>[21]</sup>。

Saito等<sup>[22]</sup>对2000-2008年199例行ISR的患者进行随访分析,平均随访78 mo,预计7年生存率为78%,无病生存率为67%,认为ISR达到良好根治效果的同时保留了肛门功能,是一种可选的保肛方法。Akagi等<sup>[21]</sup>的一项系统评价表明,ISR平均术后病死率<2%,通过平均40-94 mo的随访,局部复发率0%-22.7%,平均5年总生存率和无病生存率分别为79%-97%和69%-86%。尽

管手术及肿瘤预后方面,ISR都是可以选择的手术方式,但是仍需要从肿瘤复发、肛门生理功能及盆腔解剖方面进一步努力,来减少并发症,改善生活质量。

#### 4 腹会阴联合切除术

腹会阴联合切除术(abdominal perineal resection, APR)由Miles在1908年提出,在很长一段时间内,APR一直是低位直肠癌的标准术式<sup>[23]</sup>,主要适用于浸润性、分化差的距离肛缘5 cm以内的直肠癌;距离肛缘3 cm以内的直肠癌;肛管和肛门周围癌。APR手术切除较彻底,但是其永久性造口给予患者带来了极大的痛苦,降低了术后生活质量,特别是对患者心理、社会方面的影响很大,导致许多患者不愿接受该手术方式。Holm等<sup>[24]</sup>提出的柱状腹会阴切除术,改变手术体位,充分暴露手术视野,切除范围更为充分,降低了局部复发率,对于局部浸润严重、分化差的肿瘤患者具有较好疗效。随着各种保肛手术的不断发展和完善,腹会阴联合切除术逐步成为低位直肠癌的最后选择术式。

#### 5 低位直肠癌的微创治疗

微创是低位直肠癌外科治疗的方向,包括:局部切除术、腹腔镜手术、机器人手术,经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和经肛门全直肠系膜切除(transanal total mesorectal excision, taTME)。目前,NOTES手术和taTME手术在临床上仍属于起步阶段,特别是taTME是一个近两年开始开展的新术式,其临床疗效和安全性都有待于更多的临床试验进行评价。但或许在不久的将来,taTME将会成为中低位直肠癌外科治疗的另一重要手术方式。

**5.1 局部切除术** 早期直肠癌的局部切除仍存在争议,早期直肠癌的手术方法主要包括LE和根治性切除,两者各有各的优点:LE能够降低手术并发症和死亡率,而根治性切除通过淋巴结清扫获得肿瘤根治效果<sup>[25]</sup>。在肿瘤复发率和生存率方面,LE是否不差于根治性切除仍存在较大的争议<sup>[26,27]</sup>。

早期低位直肠癌(Tis-T1N0M0)行局部切除术(local excision, LE),因手术仅切除肿瘤原

### 应用要点

选择最佳手术方式、治疗方案, 为患者提供更为精确的个体化治疗, 将有助于降低复发率, 延长生存时间, 改善生活质量, 使更多的患者受益, 提高我国低位直肠癌治疗的总体水平。

发病灶, 不行区域淋巴结清扫, 所以必须严格把握手术适应证, 以减少术后复发率。LE适用于: pT0N0M0、pT1N0M0期肿瘤, 侵犯肠周径<30%, 肿瘤最大径<3 cm, 切缘阴性, 肿瘤活动、不固定。若术后组织病理学检查出现不良组织病理学特征包括肿瘤直径>3 cm或低分化或血管、淋巴浸润, 或切缘阳性, 则需追加根治手术。

低位直肠癌的局部切除有多种手术方式: 如经肛门局部切除术、经骶尾骨或阴道切除术、经肛门括约肌切除术、经肛门内镜微创手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)。其中, 经肛门局部切除术和TEM是最常用的局部切除术式。经骶尾骨或阴道切除术和经肛门括约肌切除术技术难度稍高, 并且术后并发症如吻合口瘘、脓肿、肛门失禁、肛瘘等发生率较高, 临床较少使用。

5.2 腹腔镜低位直肠癌根治术 Jacobs等<sup>[28]</sup>和Fowler等<sup>[29]</sup>于1991年率先将腹腔镜应用于结直肠手术, Köckerling等<sup>[30]</sup>于1992年成功完成了首例腹腔镜下Miles手术。近二十余年, 腹腔镜直肠癌根治术得到迅速发展。

腹腔镜下低位直肠癌根治术, 与传统手术相比, 视野清晰, 对肿瘤的挤压组织少、用超声刀剪开浆膜出血少, 锐性分离骶前筋膜和直肠固有筋膜之间的疏松结缔组织间隙时, 判断和入路选择更为准确; 较开腹手术解剖层次清晰, 更有效地避免损伤直肠固有筋膜、骶前筋膜、下腹下神经、盆神经丛以及输尿管等周围临近组织。且能够非常顺利的达到高位结扎系膜血管的目的<sup>[31]</sup>。COLOR及EnROL等一系列腹腔镜与开腹直肠癌手术的大宗病例多中心随机临床对照研究结果表明, 腹腔镜低位直肠癌根治术的远期疗效与开腹手术相同, 生存率方面甚至优于开腹手术<sup>[32,33]</sup>, 且腹腔镜手术创伤小, 出血少, 恢复快, 技术成熟。

近几年来, 3D(three-dimensional imaging)腹腔镜技术得到飞速发展, 在许多研究中心已开始应用于直肠癌手术, 3D腹腔镜能够显示清晰的三维立体手术视野, 给术者以精确的层次感和操作纵深感, 更接近真实立体成像, 有利于手术操作, 适用范围将逐渐推广。

5.3 机器人在低位直肠癌手术中的应用 目前主要的两种机器人手术系统是美国Intuitive

Surgical公司的达芬奇机器人手术系统(Davinci Surgery System)和美国Computer Motion公司的宙斯机器人手术系统(ZUES Microwrist System)。

Mak等<sup>[34]</sup>2014年的系统评价表明: 机器人直肠癌手术是安全可行的, 相比腹腔镜手术, 机器人手术的中转开腹率更低, 术中出血量更少; 机器人手术术后并发症、肛门失禁、性功能障碍及短期肿瘤预后与腹腔镜手术无明显差异; 但是机器人手术花费更高。Kang等<sup>[35]</sup>对比共495例中低位直肠癌开腹(OS组)、腹腔镜手术(LS组)、机器人手术(RS组)的研究表明: RS组和LS组的首次通气时间、进流食时间和术后住院日明显低于OS组, 并且在进流食时间和术后住院日方面, RS组优于LS组; RS组术后第1-5天可视疼痛评分要低于OS组和LS组; RS组的术后肛门失禁发生率和CRM阳性率要明显低于OS组, 三组的术后2年无病生存率无明显差异, 因此, 在发挥中低位直肠癌微创手术的优势方面, 机器人手术是可以选择的有效手术方式。

## 6 低位直肠癌的新辅助治疗

低位直肠癌的新辅助治疗能够提高手术切除率, 提高保肛率, 延长生存时间<sup>[36]</sup>。对于T3N0、任何T分期N1-2可切除直肠癌患者, 建议行术前新辅助放化疗, T4期和局部晚期不可切除的直肠癌患者, 则必须行术前新辅助放化疗, 根据放化疗后的缓解情况再决定是否行手术治疗。Sloothaak等<sup>[37]</sup>研究表明, 新辅助放化疗开始后的15-16 wk, 也就是新辅助放化疗结束后的10-11 wk是病理完全缓解率的最高期, 此时, 是手术的最佳时期。De Caluwé等<sup>[38]</sup>对可切除的II、III期直肠癌术前放疗(radiotherapy, RT)和放化疗联合(conformal radiation therapy, CRT), 进行Meta分析表明: RT组和CRT组的术后死亡率和吻合口瘘发生率无明显差异, 但CRT组明显增加了急性不良反应(OR: 1.68-10,  $P = 0.002$ ), 轻微增加了术后整体并发症发病率(OR: 0.67-1.00,  $P = 0.05$ )。与RT组相比, CRT组能够显著增加病理完全缓解率(OR: 2.12-5.84,  $P < 0.00001$ ), 但并没有增加保肛率(OR: 0.92-1.30,  $P = 0.32$ )。5年局部复发率方面, CRT组要显著低于RT组(OR: 0.39-0.72,  $P < 0.001$ ), 两组的5年整体生存率和5年无病生存率差异

无统计学意义。

## 7 低位直肠癌同时肝转移的外科治疗

手术切除是直肠癌同时肝转移患者获得长期生存唯一有效的治疗手段, 在一些专科中心其5年生存率约为40%, 术后10年生存率能达到25%<sup>[39]</sup>。外科治疗的最终目标是R0切除, 为了达到最佳的手术效果, 适应症的把握显得至关重要。能否切除取决于: 转移灶的位置及数目、残余肝脏体积、正常肝组织的质量。手术切除需要处理的一个重要问题就是优先切除肝脏转移灶还是直肠原发病灶; 以及何时进行原发灶与转移灶同期切除。

**7.1 原发灶与转移灶同期切除** 同期切除的优势是可以减少患者的心理压力、低经济支出以及缩短住院时间。而分期切除则避免了肝脏及肠道同期手术的叠加风险。目前报道关于同期与分期切除比较的研究中, 法国一项共纳入1568例结直肠癌同时肝转移患者的多中心研究<sup>[40]</sup>显示, 同期切除的手术死亡率为7%, 而分期切除只有2%。这表明同期切除会显著提高围手术期死亡率<sup>[41]</sup>, 实施同期切除的患者需进行严格筛选。

**7.2 分期切除: 肠道手术优先** 传统治疗观念中, 合并有肝转移的结直肠癌患者应分期治疗(肠道手术优先), 这主要涉及肿瘤原发灶的根治性切除。术后进行全身化疗, 然后再进行肝脏的手术。

目前推荐的分期手术治疗是在切除原发肿瘤后紧接着进行3-6 mo化疗, 然后再行包括肝脏手术的二期手术。这种治疗的问题在于肝转移对生存的决定作用要强于直肠原发肿瘤。有时候, 直肠原发病灶切除术后的化疗并不能顺利进行, 尤其当发生吻合口瘘等并发症时<sup>[42,43]</sup>。另外, 对于进展期直肠癌患者通常推荐进行周期约为5 wk的新辅助放化疗, 而二期手术则一般在新辅助化疗后6-10 wk进行。因此患者有将近15 wk未治疗肝转移灶, 使得肝转移灶持续进展<sup>[44]</sup>。还有一些动物实验报道<sup>[45]</sup>指出: 原发肿瘤的切除会导致转移灶的快速生长。其分子机制可能是: 原发病灶的切除的同时也去除了原发肿瘤所介导的对转移灶血管生成的抑制作用, 这也支持了临床上常见的原发肿瘤切除术后肝转移灶血管密度增加的现象<sup>[46]</sup>。

**7.3 分期切除: 肝脏手术优先** 与“肠道手术优先”完全相反的“肝脏手术优先”已经被报道是可行、安全和有效的手术方式, 尽管他增加了直肠原发肿瘤生长导致肠梗阻的风险, 但这风险可以通过Hartman手术来解决<sup>[47]</sup>。针对1999-2010年期间发表文章的系统回顾证实: 优先行肝脏转移灶切除的患者其总体生存率要高于非优先行肝切除患者, 并表明肝转移患者行肝切除术后其5年生存率在16%-74%(平均38%)之间<sup>[48]</sup>。

“肝脏手术优先”策略的主旨思想和目的是避免原发肿瘤切除及肿瘤综合治疗期间的时间损失。直肠癌患者通常需要一个综合的肿瘤综合治疗策略, 包括化疗、放疗和复杂的盆腔手术, 因此这类患者可能是这种手术策略的最佳适应者<sup>[49]</sup>。尽管肝脏优先手术的患者通常有更重的肝肿瘤负荷, 而且往往需要进行肝大部切除, 但这种逆向的治疗策略被证明是安全的, 且较其他治疗策略长期疗效更佳<sup>[50]</sup>。

## 8 II期直肠癌

接近四分之一的结直肠癌患者为II期, 这组患者的临床病理特征、分子生物学及预后均有一定差异。MSI阳性的T3患者预后很好, 可不给予术后辅助化疗, 而T4患者复发风险高, 应考虑给予辅助化疗。II期的辅助治疗必须个体化, 需考虑肿瘤分期和MSI状态。

**8.1 II期直肠癌的生物学** II期直肠癌为肿瘤已经突破肌层(T3)或侵犯临近脏器(T4), 但尚无引流区域的淋巴转移或远处转移。尽管与其他分期的直肠癌有相同之处, 但是II期直肠癌与其他分期直肠癌也有显著的差异。其中公认的是II期直肠癌MSI的频率较高, 高度MSI通常具有显著的淋巴细胞浸润特性<sup>[51]</sup>。肿瘤的MSI可采用PCR方法检测, 在5个微卫星标志物至少检出2个为不稳定则为阳性; 或通过免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)方法检测错配修复蛋白, 这些蛋白染色阴性与高度MSI状态有很好的一致性<sup>[52]</sup>。基于MSI对预后及治疗的重要指导意义, 推荐对II期直肠癌进行MSI检测, 尤其是T3病灶。

**8.2 II期直肠癌的辅助化疗** FOLFOX方案是III期直肠癌术后辅助化疗的标准方案, 而II期直肠癌术后是否需要辅助化疗, 一直是争论的热

### ■名词解释

**肝脏手术优先:** 传统治疗观念中, 同时合并肝转移的直肠癌患者应先行肠道手术治疗, 再行肝脏手术治疗。“肝脏手术优先”与之完全相反, 其主旨思想和目的是避免原发肿瘤切除及肿瘤综合治疗期间的时间损失。



### 同行评价

本文内容丰富, 可读性强, 系统总结了低位直肠癌外科治疗新进展, 并深入探讨了低位直肠癌同时肝转移患者的手术原则、II期直肠癌的研究进展, 在低位直肠癌外科治疗的发展方向进行展望, 对临床治疗指导意义大。

点, 至今仍未达成共识. QUASAR研究<sup>[53]</sup>表明, 根据传统的组织病理学及分子肿瘤特征对II期患者预后评估和化疗反应性预测作用是有限的. 目前仅建议具有转移复发高危因素的II期直肠癌患者接受化疗. 由于MSI阳性的直肠癌比阴性者表现出更好的预后, 且对5-氟尿嘧啶类化疗药物不敏感, MSI成为直肠癌的预后和预测化疗疗效的重要标志物.

**8.3 MSI对预后的指导意义** 一项大型随机临床试验(randomized clinical trials, RCTs)<sup>[54]</sup>和一项Meta分析<sup>[55]</sup>的数据证实, MSI阳性的肿瘤患者预后好. 这项包括了7642例患者的Meta分析显示, 与微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)患者相比, 1277例MSI阳性患者的死亡风险比为0.65(95%CI: 0.59-0.71)<sup>[55]</sup>. MSI阳性的T3患者复发风险极低, 提示他们从术后化疗中的获益极小, 这些患者可不给予辅助化疗. 而MSI阳性的T4患者比例极低, 仅占II期直肠癌的2%, 这部分患者的预后与MSS的T3患者相似, 因此, 对于这部分患者应考虑给予辅助化疗. 判断直肠癌MSI状态对提高直肠癌的预防、诊断和治疗水平, 对降低直肠癌的发病率和死亡率有着重要意义.

## 9 结论

总之, 随着外科技术的不断发展, 低位直肠癌的外科手术将不断向保肛、微创、个体化、综合治疗方面发展, 在根治肿瘤的同时, 也更加注重提高患者术后生活质量. 生物心理社会医学模式于1977年首次提出, 旨在建立以患者为核心, 以人为本, 综合考虑疾病、心理及社会状况的新型医学模式, 不仅重视人的生物生存状态, 而且更加重视人的社会生存状态, 更高层次上实现了对人的尊重. 在低位直肠癌的治疗中, 该模式要求兼顾生存时间与生活质量, 并充分考虑患者及其家属的心理、经济、社会需求.

随着对健康的日益重视, 特别是亚健康人群不断扩大, 肿瘤的早期诊断将越来越多, 可以预见在不久的将来, 直肠癌中早期肿瘤占的比重将不断增大, 而进展期直肠癌比例较前缩小, 实现直肠癌的早发现、早诊断和早治疗, 直肠癌的疗效将日益改善.

目前, 腹腔镜直肠癌手术, 特别是腹腔镜低位直肠癌手术的开展尚未完全普及, 腹腔镜

超低位直肠癌手术需要手术操作娴熟且经验丰富的外科医师, 因此, 在未来腹腔镜直肠癌手术医师的规范化培训将更加普及, 技术交流将更加广泛. 随着腹腔镜器械的不断进步、微创技术的不断革新、外科理念的不断深入, 腹腔镜手术将成为直肠癌手术的首选术式, 机器人直肠癌手术也将更加普及, 应用更加广泛. 将腹腔镜微创与保肛结合治疗低位直肠癌, 将是低位直肠癌更为合适的手术方式. 直肠癌的手术治疗将进入更加广泛、更加普及、更加大众化的微创时代.

R0切除仍是直肠癌肝转移比较有效的根治性治疗手段, 随着外科理念的不断变化及治疗手段的不断进步, 直肠癌同时肝转移可切除的比例明显增高, 原来很多不可切除的肝脏转移灶转变为可能切除, 术后的生存率也明显提高. 经过筛选的部分患者可以行同期肝脏及直肠手术, 但对于需要行肝大部切除、老年患者以及需要行复杂直肠手术的患者应选择分期手术. “肝脏手术优先”的分期手术方法是一种新的治疗策略, 且能改善那些获得R0切除的患者的预后.

直肠癌的术前分期将更加精确, 根据术前分期更准确的选择更优的手术方式, 根据患者分子标志物、基因检测、术后病理分期、对新辅助放化疗的反应情况指导术后的辅助治疗, 更为精准的个体化辅助治疗将是低位直肠癌的治疗目标. 靶向药物是目前转化性治疗研究的重点, 分子靶向药物的出现, 给晚期直肠癌特别是化疗失败患者, 提供了更多选择, 分子靶向药物的个体化治疗治疗将是研究及治疗的方向, 未来数年, 将有更多的靶向治疗药物临床应用于治疗直肠癌. 直肠癌免疫治疗愈来愈受到关注, 逐渐成为研究热点. 免疫治疗运用现代生物技术, 主要通过提高患者自身机体免疫系统的抗肿瘤能力来控制杀伤肿瘤细胞. 免疫治疗在不久的将来有可能成为直肠癌个体化治疗的重要方式<sup>[56]</sup>.

MDT是指临床多学科综合治疗团队, MDT在国外的大型医院已经成为直肠癌治疗的重要模式, 一些重要的肿瘤治疗中心, 均建立了MDT治疗工作模式. MDT综合诊疗模式不但在治疗前评估提供了最准确的分期信息, 更为治疗提供了最优化的决策和治疗方法, 也为患者带来了最佳的治疗结局, 应该大力推广.

选择最佳手术方式、治疗方案,更为精确的个体化治疗,将有助于降低复发率,延长生存时间,改善生活质量,使更多的患者受益,提高我国低位直肠癌治疗的总体水平。

## 10 参考文献

- 1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. *中国肿瘤* 2012; 21: 179-182
- 2 王宁, 孙婷婷, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 515-520
- 3 Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490-8499 [PMID: 16230676 DOI: 10.1200/JCO.2004.00.6155]
- 4 Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4: 56-62 [PMID: 19149763 DOI: 10.2174/157488709787047558]
- 5 Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the Paul Brousse Hospital experience. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 100-105 [PMID: 18333255 DOI: 10.1080/13651820500496266]
- 6 Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 397-404 [PMID: 16485158 DOI: 10.1245/ASO.2006.04.042]
- 7 Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 347-353 [PMID: 18424814 DOI: 10.1093/jjco/hyn032]
- 8 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616 [PMID: 6751457 DOI: 10.1002/bjs.1800691019]
- 9 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899 [PMID: 9711965 DOI: 10.1001/archsurg.133.8.894]
- 10 Baek JH, McKenzie S, Garcia-Aguilar J, Pigazzi A. Oncologic outcomes of robotic-assisted total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 882-886 [PMID: 20395863 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c79114]
- 11 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303-312 [PMID: 18182672 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7027]
- 12 顾晋, 王林. 中低位直肠癌环周切缘的规范化检测及研究进展. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 229-233
- 13 Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 801-808 [PMID: 21879269 DOI: 10.1245/s10434-011-2035-2]
- 14 Rutkowski A, Nowacki MP, Chwalinski M, Oledzki J, Bednarczyk M, Liszka-Dalecki P, Gornicki A, Bujko K. Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe? *Colorectal Dis* 2012; 14: 71-78 [PMID: 21199273 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02542.x]
- 15 Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, Shirouzu K, Muto T. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1663-1672 [PMID: 17041749 DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z]
- 16 Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 560-567 [PMID: 23575394 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c]
- 17 Warschkow R, Steffen T, Thierbach J, Bruckner T, Lange J, Tarantino I. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2772-2782 [PMID: 21468782 DOI: 10.1245/s10434-011-1696-1]
- 18 Williams NS, Murphy J, Knowles CH. Anterior Perineal PlanE for Ultra-low Anterior Resection of the Rectum (the APPEAR technique): a prospective clinical trial of a new procedure. *Ann Surg* 2008; 247: 750-758 [PMID: 18438111 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31816b2ee3]
- 19 Lyttle JA, Parks AG. Intersphincteric excision of the rectum. *Br J Surg* 1977; 64: 413-416 [PMID: 871615 DOI: 10.1002/bjs.1800640611]
- 20 Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* 1994; 81: 1376-1378 [PMID: 7953423 DOI: 10.1002/bjs.1800810944]
- 21 Akagi Y, Kinugasa T, Shirouzu K. Intersphincteric resection for very low rectal cancer: a systematic review. *Surg Today* 2013; 43: 838-847 [PMID: 23139048 DOI: 10.1007/s00595-012-0394-3]
- 22 Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Kojima M, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term outcomes after intersphincteric resection for low-lying rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3608-3615 [PMID: 24923221 DOI: 10.1245/s10434-014-3762-y]
- 23 Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 456-463 [PMID: 19013050 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.012]
- 24 Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 232-238 [PMID: 17143848 DOI: 10.1002/bjs.5489]
- 25 Heafner TA, Glasgow SC. A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 345-352 [PMID: 25276407 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.066]
- 26 Sajid MS, Farag S, Leung P, Sains P, Miles WF, Baig MK. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness



- of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16: 2-14 [PMID: 24330432 DOI: 10.1111/codi.12474]
- 27 Heidary B, Phang TP, Raval MJ, Brown CJ. Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Can J Surg* 2014; 57: 127-138 [PMID: 24666451 DOI: 10.1503/cjs.022412]
  - 28 Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-150 [PMID: 1688289]
  - 29 Fowler DL, White SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 183-188 [PMID: 1669400]
  - 30 Köckerling F, Gastinger I, Schneider B, Krause W, Gall FP. Laparoscopic abdominoperineal excision of the rectum with high ligation of the inferior mesenteric artery in the management of rectal carcinoma. *Endosc Surg Allied Technol* 1993; 1: 16-19 [PMID: 8050003]
  - 31 魏东, 赵艇, 蔡建, 张剑锋, 张辉, 张长山. 腹腔镜低位直肠癌内括约肌切除保肛手术的临床应用. *腹腔镜外科杂志* 2009; 14: 830-832
  - 32 van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210-218 [PMID: 23395398 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0]
  - 33 Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, Blazeby JM, Quirke P, West NP, Dutton SJ. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1804-1811 [PMID: 24799480 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3694]
  - 34 Mak TW, Lee JF, Futaba K, Hon SS, Ngo DK, Ng SS. Robotic surgery for rectal cancer: A systematic review of current practice. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 184-193 [PMID: 24936229 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i6.184]
  - 35 Kang J, Yoon KJ, Min BS, Hur H, Baik SH, Kim NK, Lee KY. The impact of robotic surgery for mid and low rectal cancer: a case-matched analysis of a 3-arm comparison--open, laparoscopic, and robotic surgery. *Ann Surg* 2013; 257: 95-101 [PMID: 23059496 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182686bbd]
  - 36 Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, McGrath K, Lee C, Anscher MS, Clary B, Mantyh C, Pappas TN, Ludwig K, Seigler HF, Tyler DS. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001; 233: 778-785 [PMID: 11371736 DOI: 10.1097/00000658-200106000-00007]
  - 37 Sloothak DA, Geijssen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 933-939 [PMID: 23536485 DOI: 10.1002/bjs.9112]
  - 38 De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD006041 [PMID: 23450565 DOI: 10.1002/14651858.CD006041.pub3]
  - 39 Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 125-135 [PMID: 18156932 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2]
  - 40 Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachelier P, Jaecq D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77: 1254-1262 [PMID: 8608500 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7<1254::AID-CNCR5>3.0.CO;2-I]
  - 41 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3481-3491 [PMID: 17805933 DOI: 10.1245/s10434-007-9522-5]
  - 42 Chiappa A, Biffi R, Bertani E, Zbar AP, Pace U, Crotti C, Biella F, Viale G, Orecchia R, Pruner G, Poldi D, Andreoni B. Surgical outcomes after total mesorectal excision for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 182-93; discussion 181 [PMID: 16900534 DOI: 10.1002/jso.20518]
  - 43 Tran CL, Udani S, Holt A, Arnell T, Kumar R, Stamos MJ. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006; 192: 873-877 [PMID: 17161111 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.061]
  - 44 Verhoef C, van der Pool AE, Nuytens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 23-30 [PMID: 19273952 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318197939a]
  - 45 O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-328 [PMID: 7525077 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90200-3]
  - 46 Peeters CF1, de Waal RM, Wobbes T, Westphal JR, Ruers TJ. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer* 2006; 119: 1249-1453 [PMID: 16642475 DOI: 10.1002/ijc.21928]
  - 47 Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, Morel P, Rubbia-Brandt L, Majno PE. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008; 25: 430-435 [PMID: 19212115 DOI: 10.1159/000184734]
  - 48 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti

- MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
- 49 Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg* 2012; 256: 772-778; discussion 772-778 [PMID: 23095621 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182734423]
- 50 Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, Choti MA, Gindrat I, Aldrighetti L, Barroso E, Mentha G, Pawlik TM. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 707-16; discussion 716-8 [PMID: 23433970 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.029]
- 51 Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2073-2087.e3 [PMID: 20420947 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064]
- 52 Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1043-1048 [PMID: 11844828 DOI: 10.1200/JCO.20.4.1043]
- 53 Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029 [PMID: 18083404 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2]
- 54 Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, Moon-Tasson L, Mahoney MR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Witzig TE, Farr GH, Goldberg RM, Thibodeau SN. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1295-1303 [PMID: 10433618 DOI: 10.1093/jnci/91.15.1295]
- 55 Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-618 [PMID: 15659508 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086]
- 56 刘芳芳. 结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4464-4472

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

