

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.11.006
文章编号: 1005-8982 (2021) 11-0031-06

结直肠癌专题·综述

同时性多原发结直肠癌研究进展*

吴娅男¹, 南琼²

[1. 昆明医科大学第五附属医院(红河州滇南中心医院) 内镜科, 云南 红河哈尼族彝族自治州个旧市 661000; 2. 昆明医科大学第一附属医院 消化内科, 云南 昆明 650000]

摘要: 同时性多原发结直肠癌是一类特殊类型的大肠癌疾病, 指同一患者同时或6个月以内于结肠诊断2个或2个以上相互独立的肠癌病灶。近年来随着临床诊治水平的提高及人类平均寿命的延长, 同时性多原发结直肠癌的发病率明显升高。该疾病与孤立性结直肠癌相比, 具有其独特的临床病理特征, 且临床漏诊率较高, 因此提高对这一特殊类型大肠癌的认识具有重要的临床意义。目前关于同时性多原发结直肠癌的病因及发病机制尚不明确, 该文针对同时性多原发结直肠癌的临床、病理特点及分子特征、诊治等进行文献综述, 以提高临床医生对该疾病的认识, 指导临床诊治。

关键词: 结直肠肿瘤; 临床病理特点; 分子特征; 治疗

中图分类号: R735.34

文献标识码: A

Research progress of synchronous colorectal cancer*

Ya-nan Wu¹, Qiong Nan²

(1. Department of Gastroenterology, The Fifth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Gejiu, Yunnan 661000, China; 2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China)

Abstract: Synchronous colorectal cancer (SCRC) is a special type of colorectal cancer. It refers to two or more independent colon cancer lesions were diagnosed at the same time or within 6 months in a person. In recent years, with the improvement of medical diagnosis and treatment technology and the extension of human life expectancy, the incidence of synchronous colorectal cancer has increased significantly. Compared with solitary colorectal cancer, this disease has its unique clinicopathological characteristics and a high rate of clinical misdiagnosis. Therefore, improving the understanding of this special type of colorectal cancer has important significance. At present, the etiology and pathogenesis of synchronous colorectal cancer are not clear. This article reviews the clinical, pathological, molecular characteristics and treatment of synchronous colorectal cancer in order to improve the knowledge of clinicians and guide clinical diagnosis and treatment.

Keywords: colorectal neoplasms; clinicopathological; molecular characteristics; treatment

结直肠癌是目前最常见的消化道肿瘤之一, 严重影响人们的身体健康, 并且带来沉重的经济负担。随着我国国民生活水平的提高及生活方式的改变, 结直肠癌的发病率及病死率日趋升高。

2018年我国男、女结直肠癌的发病率均位居癌症榜第3位^[1]。与此同时, 同时性多原发结直肠癌的发病率也日趋上升, 由于其特殊的临床、病理特点, 越来越受到临床医生的关注。

收稿日期: 2020-12-02

* 基金项目: 云南省应用基础研究[No: 2017FE468(-191)]

[通信作者] 南琼, E-mail: nanqiong75@163.com; Tel: 13759486844

1 同时性多原发结直肠癌的定义及诊断标准

关于同时性多原发结直肠癌的定义及诊断标准尚不统一,目前多采用WARREN等的定义及诊断标准^[2-4]。定义:同时性多原发结直肠癌是指同一患者结肠上同时或在6个月以内发生2个或2个以上的原发癌灶。诊断要素:①每个肿瘤病灶均需经组织病理学检查确诊为恶性病变,并且除外局部浸润、复发和转移;②需同时或在初次诊断后6个月以内诊断同步性病变;③每个肿瘤病灶须是不同病理类型或癌灶间正常组织间隔>5 cm;④每个肿瘤病灶的病理学形态和转移途径各不相同;⑤排除家族性腺瘤性息肉病和溃疡性结肠炎癌变的多发癌患者^[5-6]。

2 同时性多原发结直肠癌的临床病理特点

2.1 一般因素

虽然同时性多原发结直肠癌的整体发病率较低,但随着医学诊疗技术水平的提高及人类平均寿命的延长,其发病率也逐渐上升。据文献报道同时性多原发结直肠癌发病率在结直肠癌为1.1%~8.1%^[7]。不同的研究其发病率有所不同,可能与其纳入标准、病例数量、各地医疗诊治水平、地域及种族差异等因素有关。研究显示男性和老年患者发病率更高^[8]。性别方面,男性发病率高于女性[OR=1.45(95% CI:1.02,2.06)]^[9];年龄方面,同时性多原发结直肠癌平均发病年龄较孤立性结直肠癌高[(62.3±10.4)VS(59.8±11.1)]^[10]。同时性多原发结直肠癌与结直肠腺瘤之间有着密切关系,其伴发腺瘤的发生率明显高于孤立性结直肠癌患者。文献综述报道同时性多原发结直肠癌患者中34.1%伴发腺瘤,而孤立性结直肠癌患者中这一比例仅为19.1%^[8]。同时有研究表明^[11],高龄、男性、遗传性、高血压、肝硬化为同时性多原发结直肠癌的独立危险因素^[12],合并有这些因素的患者为同时性多原发结直肠癌的高风险人群,应密切注意。

2.2 内镜特点

发病部位:同时性多原发结直肠癌可发生于结肠任一部位,可为同一肠段、邻近肠段或不同肠段,大多发生在直肠、乙状结肠、升结肠^[13-14]。

目前关于同时性多原发结直肠癌的部位分布是否具有趋向性仍然存在争议,国外文献报道肿瘤灶以发生在同一肠段或相邻肠段者居多^[15-16],也有国内文献报道以相隔较远肠段者较多^[17]。其差异可能与纳入病例数量、区域、人种等因素相关。癌灶数量:同时性多原发结直肠癌以二原癌为主,但也可同时存在三原癌、四原癌,甚至有报道某患者同时出现6个癌灶^[18]。肿瘤的位置及数量直接关系到后续手术治疗方案制订、切除范围的选择,以及预后也可能存在差异。但就诊断来看,不能过分强调肿瘤的位置分布,术前应尽量行全结肠镜检查,避免漏诊同步性病变。

2.3 病理特点

同时性多原发结直肠癌病理仍以腺癌为主,且以高、中分化腺癌更为多见^[19]。但研究显示黏液腺癌在同时性多原发结直肠癌患者中的发生率较孤立性结直肠癌患者更高(13.0% VS 3.7%)^[20]。

3 分子机制

遗传、环境等因素均可能促进同时性多原发结直肠癌的发生、发展。环境暴露(如吸烟、饮酒、食用腌制食品、加工肉类等)可能导致结肠黏膜损伤,从而可能使其并发。文献指出饮酒是异时性多原发结直肠癌和同时性多原发结直肠癌的危险因素,甚至在适量摄入(约20~40 g/d)的情况下,结直肠癌和酒精摄入之间的关系已有描述。此外,以每周平均酒精摄入量乘以饮酒年数计算的累计酒精摄入量超过9 800 g已被描述为同时性多原发结直肠癌的危险因素^[21]。酒精相关致癌的生物学机制尚不清楚,但是酒精摄入可能会使整个结肠黏膜不稳定,从而增加发生多种恶性变化的风险。文献表明饮酒后结肠中高浓度的乙醇代谢产物乙醛具有致癌作用,乙醛可影响DNA的合成和修复,改变谷胱甘肽(一种抗氧化肽)的结构和功能,并增加结肠黏膜的增生,并且乙醇可能通过改变甲基转移而具有致癌作用^[22]。一项前瞻性研究显示当前的吸烟状况和累计吸烟年数与同时性多原发结直肠癌的风险增加有关,并且与目前吸烟比较,戒烟可以降低发生同时性多原发结直肠癌的风险。吸烟与同时性多原发结直肠癌的关联可能部分由场效应介导,这可

能导致分子改变,包括高 CpG 岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP),微卫星高度不稳定性及鼠内瘤病毒致癌基因同源物 B (BRAF) 突变^[23]。一项前瞻性队列研究结果显示与孤立性结直肠癌比较,同时性多原发结直肠癌在 BRAF 中的突变频率更高、CIMP 频率更高、微卫星不稳定性更高^[24]。分子生物学的最新进展已证明染色体不稳定、微卫星不稳定和基因甲基化是同时性癌症的易感因素^[25]。染色体不稳定阳性状态(导致肿瘤抑制基因失活)约占 60%,这组同步性癌症包括与溃疡性结肠炎有关的癌症和与家族性腺瘤性息肉病有关的癌症。其他同步癌通常微卫星不稳定性高,微卫星不稳定性高而 CpG 岛甲基化阴性的癌症通常出现在近端结肠中,约占同期癌症的 10%。CpG 岛甲基化阳性(导致肿瘤抑制基因沉默)的其他同时发生癌约占同期发生癌的 30%,该类别包括与增生性息肉相关的同步性癌症^[26]。APC、KRAS、P53 和 PIK3CA 等典型基因在结直肠癌中经常发生突变,并被证明通过调节参与增殖、分化和凋亡的驱动途径来促进肿瘤发生;并且在同时性多原发结直肠癌中也经常发生突变,且多数突变位点与孤立性结直肠癌不同^[27]。虽然同时性多原发结直肠癌有着共同的遗传和环境背景,但多项研究表明其为多中心起源。研究数据显示,在许多同时性多原发结直肠癌患者中,同一患者的癌细胞具有不同的 MSI 状态、P53 突变和 KRAS 突变模式,表明每个癌灶可能是由不同的分子事件驱动并独立发展^[27-31]。由于同时性多原发结直肠癌的异质性,肿瘤对潜在的可作用靶点可能会有所不同。因此在制订治疗方案时,患者可能需要更多的靶标。所以在选择抗癌药物或分子靶向治疗时,对每个肿瘤进行分子及潜在靶点分析并根据结果制订治疗方案可能更有指导意义。另外 WANG 等^[27]的研究显示,在 25% 的同时性多原发结直肠癌患者中发现核糖体蛋白 L22 (RPL22) 中的热点突变 (K15fs),相对于孤立性肿瘤, RPL22 突变在同时性多原发结直肠癌中可能更聚集。突变的 RPL22 可能抑制细胞凋亡,并促进上皮-间质转化,而上皮-间质转化与肿瘤的侵袭和转移有关。RPL22 与同时性多原发结直肠癌相关的分子机制和作用尚需要进一步研究。然而,其在同时性多原发结直

肠癌中突变的高发生率提示可能是一种潜在的预测治疗和预后的生物标志物。

同时性多原发结直肠癌是一种与微卫星不稳定性高患病率(约 35%) 相关的独特疾病,研究显示同时性多原发结直肠癌患者的微卫星不稳定性阳性率高于孤立性结直肠癌患者^[30, 32]。在同时性多原发结直肠癌患者中,微卫星高度不稳定性最常见的机制是 MutL 蛋白同系物 1 (MLH1) 表达缺失,这种缺失最常见的原因是 MLH1 启动子甲基化过度表达^[33]。并且微卫星不稳定性状态与结直肠癌术后辅助治疗及预后相关,低微卫星不稳定或微卫星稳定患者术后辅助用药效果较好,而微卫星高度不稳定性是结直肠癌患者预后较好的生物学指标^[19]。微卫星高度不稳定性患者预后较好的原因目前尚未明确,需进一步研究。文献报道可能是由于微卫星高度不稳定性肿瘤的淋巴细胞浸润较高所致^[34]。董彩虹等^[35]认为微卫星高度不稳定性肿瘤可引起机体更强的免疫反应。目前研究表明抗 PD-1 的免疫检查点抑制剂 pembrolizumab 对微卫星高度不稳定性的结直肠癌具有明显的临床益处,可用于指导结直肠癌的免疫治疗^[36]。

文献综述报道近年来在同时性多原发结直肠癌中更常见的前体是多发性无柄锯齿状腺瘤、增生性息肉^[18]。研究也表明锯齿状息肉与同时性多原发结直肠癌形成的风险相关,考虑同时性多原发结直肠癌更有可能是由多个无柄锯齿状腺瘤引起^[37-38]。且文献表明,同时性多原发结直肠癌更多地具有锯齿状腺瘤形成的特征性分子(BRAF 突变体,微卫星高度不稳定性或高 CIMP)^[23]。所以锯齿状癌变途径很可能是同时性多原发结直肠癌发生的主要机制。

4 诊治和预后

同时性多原发结直肠癌的诊断并不困难,目前结肠镜检查被用作整个结直肠癌术前监测的标准,不但可以明确肿瘤的位置、评估肿瘤大小,而且可以通过活组织检查明确肿瘤的性质。准确的术前诊断对正确制订的手术方案、切除范围至关重要。对结直肠癌患者来说,术前完全的结肠镜检查应尽可能常规进行。但是因肿瘤阻塞或无法通过的狭窄患者,术前完全的结肠镜检查是不

可能进行的,但如果漏诊了同时性癌,同时性癌可能会发展至更晚期甚至发生远处转移,严重影响患者的预后。临床上借助X射线气钡双重造影、CT、MRI等检查及术中探查、术中肠镜等检查可提高同时性多原发结直肠癌的诊断率,降低漏诊率^[5, 38-39]。日本的一项研究也强调了彻底、广泛检查的重要性,以避免忽略小的或早期同步病变^[11]。目前尚无针对同时性多原发结直肠癌的通用治疗策略,其临床治疗与孤立性结直肠癌的治疗大多相似。首选仍是外科手术治疗,但目前同时性多原发结直肠癌的外科手术原则国内外尚缺乏统一标准。同时性多原发结直肠癌的手术治疗对结直肠癌来说是一个挑战,需针对不同的病例选择不同的手术方案。结合患者的年龄、身体状况、肿瘤的数量和位置、分化程度、结直肠切除的范围以及可能的吻合口,个体化的手术方案是必要的。李晨等^[36]建议肿瘤灶位于相隔肠段时可行相应的肠段根治性切除,当位于同一肠段或相邻肠段时,应行连续性肠段切除术。切除相应肠段后,需观察剩余肠段血供情况,避免仓促关腹出现术后肠缺血坏死情况。一项研究显示,对于相隔较远的癌灶实行分段切除较广泛切除在并发症发生率及异时癌发生率方面并无差异,并且保留了功能肠段,功能预后更好,更为可取^[10]。随着微创技术的提高,腹腔镜结直肠手术已得到广泛开展,并运用于同时性多原发结直肠癌的手术治疗中。研究报告腹腔镜辅助同步肠吻合术、腹腔镜同时性多原发结直肠癌根治术是一种安全、可行的手术方法^[40-43]。腹腔镜手术创伤小,患者恢复快,相对于传统外科手术,术后感染及术后肠粘连的概率大大减小。随着医疗技术的发展,相信腹腔镜下治疗同时性多原发结直肠癌的技术会日趋成熟。对同时性多原发结直肠癌的预后一直存在争议。文献报道同时性多原发结直肠癌的预后较孤立性结直肠癌要好^[18]或者相当^[44-46],而最近的一些研究则显示较孤立性结直肠癌要差^[7, 47]。一项研究显示同时性多原发结直肠癌患者的5年无复发生存率低于单独结直肠癌患者(65.3% VS 75.1%)^[48]。预后差异可能是由于病例数、随访时间及诊疗技术等原因所致。而预后差可能与同时性多原发结直肠癌患者平均发病年龄较孤立性结直肠癌高、更广泛的

手术、术后更严重的并发症和更高的转移及复发风险有关。牛丽云等^[44]研究表明,同时性多原发结直肠癌患者年龄 ≤ 65 岁、肿瘤分期Ⅲ和Ⅳ期以及肿瘤的病理类型为未分化癌或黏液腺癌是结直肠癌术后5年复发的危险因素;且研究表明同时性多原发结直肠癌的存在、原发肿瘤大小 ≥ 6.5 cm是异时性多原发结直肠癌的独立危险因素^[49]。因此应加强高危人群的定期随访,防范复发、转移,预防或早期发现异时癌或癌前病变,及时处理。

5 小结

综上所述,同时性多原发结直肠癌有其独特的临床特点,遗传和环境因素共同促进其发生、发展,这些因素也可能是同时性多原发结直肠癌的风险因素,对存在该风险因素的人群进行风险分层,并制订相应的筛查、检测策略,或许可提高该疾病的早期诊疗率,获得较好的预后。同时性多原发结直肠癌虽然有着共同的遗传和环境背景,但癌灶间的发生、发展存在异质性,其分子机制、生物学途径及潜在可操作靶点有待进一步研究,以期对肿瘤的发生、发展、预后提供预测、监测参数,以及指导药物靶向治疗,改善患者预后。

参 考 文 献 :

- [1] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics[J]. *Cancer Communications*, 2019, 39(1): 1-12.
- [2] WARREN S, GATES O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study[J]. *Am J Cancer*, 1932, 16: 1358-1414.
- [3] CUNLIFFE W J, HASLETON P S, TWEDDLE D E, Schofield PF. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma[J]. *Br J Surg*, 1984, 71(12): 941-943.
- [4] IKEDA Y, SAKU M, KAWANAKA H, et al. Distribution of synchronous and metachronous multiple colorectal cancers[J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(56): 443-446.
- [5] 汪栋, 金岚, 姚宏伟, 等. 35例同时性多原发结直肠癌患者临床诊疗分析[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(3): 413-417.
- [6] 付金金, 黄载伟, 林英豪, 等. 39例多原发结直肠癌的临床研究[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(4): 578-581.
- [7] HE W B, ZHENG C J, WANG Y H, et al. Prognosis of synchronous colorectal carcinoma compared to solitary colorectal carcinoma: a matched pair analysis[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 31(12): 1489-1495.

- [8] YANG J, PENG J Y. Synchronous colorectal cancers: a review of clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis[J]. *Digestive Surgery*, 2011, 28(5/6): 379-385.
- [9] SAMADDER N J, CURTIN K, WONG J, et al. Epidemiology and familial risk of synchronous and metachronous colorectal cancer: a population-based study in Utah[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 12(12): 2078-2084.
- [10] LEE B C, YU C S, KIM J, et al. Clinicopathological features and surgical options for synchronous colorectal cancer[J]. *Medicine*, 2017, 96(9): e6224.
- [11] KATO T, ALONSO S, MUTO Y, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2016, 14(1): 272.
- [12] CHIN C C, KUO Y H. Synchronous colorectal carcinoma: predisposing factors and characteristics[J]. *Colorectal Disease*, 2019, 21(4): 432-440.
- [13] 刘刚, 史良会. 19例同时性多原发性结直肠癌临床诊疗分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38(23): 2782-2783.
- [14] 牛丽云, 张峻岭, 刘天野, 等. 结直肠癌同时性多原发癌的临床病理特征和预后分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(1): 41-45.
- [15] EU K W, SEOW-CHOEN F. Synchronous colorectal cancer in an Oriental population[J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 1993, 8(4): 193-196.
- [16] LATOURNERIE M, JOOSTE V, COTTET V, et al. Epidemiology and prognosis of synchronous colorectal cancers[J]. *The British Journal of Surgery*, 2008, 95(12): 1528-1533.
- [17] 申占龙, 叶颖江, 王杉. 多原发结直肠癌的临床病理特点[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(1): 53-56.
- [18] LAM A K, CHAN S S. Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(22): 6815-6820.
- [19] 郭春梅, 吴静, 刘红, 等. 多原发大肠癌临床病理特点及诊治分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(10): 731-736.
- [20] ARAKAWA K, HATA K, NOZAWA H, et al. Prognostic significance and clinicopathological features of synchronous colorectal cancer[J]. *Anticancer Research*, 2018, 38(10): 5889-5895.
- [21] PAJARES J A. Multiple primary colorectal cancer: individual or familial predisposition[J]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2015, 7(12): 434-444.
- [22] DASHTI S G, BUCHANAN D D, JAYASEKARA H, et al. Alcohol consumption and the risk of colorectal cancer for mismatch repair gene mutation carriers[J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2017, 26(3): 366-375.
- [23] DREW D A, NISHIHARA R, LOCHHEAD P, et al. A prospective study of smoking and risk of synchronous colorectal cancers[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2017, 112(3): 493-501.
- [24] NOSHO K, KURE S, IRAHARA N, et al. A prospective cohort study shows unique epigenetic, genetic, and prognostic features of synchronous colorectal cancers[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1609-1620.
- [25] LEGGETT B A, WORTHLEY D L. Synchronous colorectal cancer not just bad luck[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1559-1562.
- [26] LAM A K, CARMICHAEL R, GERTRAUD BUETTNER P, et al. Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer[J]. *American Journal of Surgery*, 2011, 202(1): 39-44.
- [27] WANG X F, FANG H, CHENG Y, et al. The molecular landscape of synchronous colorectal cancer reveals genetic heterogeneity[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(5): 708-718.
- [28] KONESS R J, KING T C, SCHECHTER S, et al. Synchronous colon carcinomas: molecular-genetic evidence for multicentricity[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 1996, 3(2): 136-143.
- [29] EGUCHI K, YAO T, KONOMOTO T, et al. Discordance of p53 mutations of synchronous colorectal carcinomas[J]. *Modern Pathology*, 2000, 13(2): 131-139.
- [30] BAE J M, CHO N Y, KIM T Y. Clinicopathologic and molecular characteristics of synchronous colorectal cancers: heterogeneity of clinical outcome depending on microsatellite instability status of individual tumors[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2012, 55(2): 181-190.
- [31] ARAKAWA K, HATA K, NOZAWA H, et al. Molecular subtypes are frequently discordant between lesions in patients with synchronous colorectal cancer: molecular analysis of 59 patients[J]. *Anticancer Research*, 2019, 39(3): 1425-1432.
- [32] 何建军. 中国人 2 025 例多原发结直肠癌荟萃分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(3): 225-229.
- [33] VELAYOS F S, LEE S H, QIU H, et al. The mechanism of microsatellite instability is different in synchronous and metachronous colorectal cancer[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2005, 9(3): 329-335.
- [34] 董锐增, 蔡宏, 莫善斌, 等. 散发性多原发大肠癌微卫星不稳定研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2005, 11(5): 363-366.
- [35] 董彩红, 吴利娟, 张广平, 等. 39例多原发性大肠癌的内镜及临床分析[J]. *中国内镜杂志*, 2007, 13(8): 851-853.
- [36] 李晨, 郭玉霖, 陈贵进, 等. 同时性多原发结直肠癌临床诊治分析[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(7): 735-738.
- [37] NG S C, CHING J Y, CHAN V C, et al. Association between serrated polyps and the risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk individuals[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 41(1): 108-115.
- [38] HU H, CHANG D T, NIKIFOROVA M N, et al. Clinicopathologic features of synchronous colorectal carcinoma: a distinct subset arising from multiple sessile serrated adenomas and associated with high levels of microsatellite instability and favorable prognosis[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2013, 37(11): 1660-1670.

- [39] KIM M S. Detection and treatment of synchronous lesions in colorectal cancer: the clinical implication of perioperative colonoscopy[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13(30): 4108-4111.
- [40] LI Z T, WANG D W, WEI Y W, et al. Clinical outcomes of laparoscopic-assisted synchronous bowel anastomoses for synchronous colorectal cancer: initial clinical experience[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10741-10747.
- [41] INADA R, YAMAMOTO S, TAKAWA M, et al. Laparoscopic resection of synchronous colorectal cancers in separate specimens[J]. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 2014, 7(3): 227-231.
- [42] 李慧诚, 刘习红, 王希, 等. 腹腔镜同时性多原发结直肠癌根治术[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(6): 443-446.
- [43] TAKATSU Y, AKIYOSHI T, NAGATA J, et al. Surgery for synchronous colorectal cancers with double colonic anastomoses: a comparison of laparoscopic and open approaches[J]. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 2015, 8(4): 429-433.
- [44] CHEN H S. Synchronous and 'early' metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2000, 43(8): 1093-1099.
- [45] OYA M, TAKAHASHI S, OKUYAMA T, et al. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis[J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2003, 33(1): 38-43.
- [46] KAIBARA N, KOGA S. Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer[J]. *Cancer*, 1984, 54(9): 1870-1874.
- [47] van LEERSUM N J, AALBERS A G, SNIJDERS H S, et al. Synchronous colorectal carcinoma: a risk factor in colorectal cancer surgery[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2014, 57(4): 460-466.
- [48] ARAKAWA K, HATA K, NOZAWA H, et al. Prognostic significance and clinicopathological features of synchronous colorectal cancer[J]. *Anticancer Research*, 2018, 38(10): 5889-5895.
- [49] KATO T, ALONSO S, MUTO Y, et al. Tumor size is an independent risk predictor for metachronous colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 17896-17904.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 吴娅男, 南琼. 同时性多原发结直肠癌研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(11): 31-36.

Cite this article as: WU Y N, NAN Q. Research progress of synchronous colorectal cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(11): 31-36.