

第8版日本《大肠癌诊疗规范》解读

袁玉杰¹, 杨东杰¹, 彭建军¹, 包勇², 戴伟钢¹, 侯洵¹, 陈剑辉¹, 陈创奇¹, 蔡世荣¹, 何裕隆¹
(1. 中山大学附属第一医院胃肠外科中心; 2. 中山大学附属第一医院放疗综合中心, 广东广州, 510080)

【摘要】 结直肠癌诊疗经历了从早期的经验医学到现在的规范化多学科综合诊治过程。国内的结直肠癌诊疗受到美国NCCN指南、欧洲ESMO指南以及日本大肠癌诊疗规范的影响。然而, 同样作为东亚人群, 日本大肠癌诊疗规范对于我国结直肠癌诊疗工作则更具参考价值。近年来, 随着结直肠癌诊疗研究的不断深入, 在此形势之下的结直肠癌诊疗规范也应根据相应研究结果做出调整。日本大肠癌研究会在2009年制定第7版规约之后的第7个年头再次进行更新并推出第8版规约。第8版《大肠癌诊疗规范》做出的一系列调整也会为我国的结直肠癌诊疗带来新的启发和指导。本文解读新版日本《大肠癌诊疗规范》, 试图从理论和技术上进一步认识新形势下结直肠癌外科实践的规范与转变。

【关键词】 结直肠癌; 诊断; 治疗; 指南

Surgical practice and common sense in interpreting the Japanese standard of diagnosis and treatment of colorectal cancer (the 8th Edition) YUAN Yu-jie¹, YANG Dong-jie¹, PENG Jian-jun¹, BAO Yong², DAI Wei-gang¹, HOU Xun¹, CHEN Jian-hui¹, CHEN Chuang-qi¹, CAI Shi-rong¹, HE Yu-long¹. 1. Department of gastrointestinal surgery, 2. Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: HE Yu-long, Email: heyulong@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 The transformation of diagnosis and treatment of colorectal cancer from empirical medicine in early period to a standardized and multidisciplinary comprehensive diagnosis and treatment at present. The diagnosis and treatment of colorectal cancer in China was affected by the American NCCN guideline, the European ESMO guideline, and the Japanese guideline. However, as the East Asian population, the standard of diagnosis and treatment of colorectal cancer in Japan was of greater reference value for us. In recent years, with the deepening of the research on the diagnosis and treatment of colorectal cancer, the criteria for the diagnosis and treatment of colorectal cancer should be adjusted according to the results of the corresponding research. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum has renewed and launched the eighth edition in 2016. The seventh edition was launched in 2009. A series of changes made in the new Japanese guideline will also bring new inspiration and guidance to the diagnosis and treatment of colorectal cancer in China. In this paper, the new Japanese guideline is interpreted in detail. We try to further understand the diagnosis and treatment of colorectal cancer in theory and technology.

【Key words】 Colorectal cancer; Diagnosis; Treatment; Guideline

指南的作用主要包括以下四点: 提高诊治水平, 改善诊治结局, 整合医疗资源, 使患者最大获益。日本大肠癌研究会推出的新版《大肠癌诊疗规范》也以此为目标, 在结直肠癌发生、发展的不同阶段提出相应的诊治优化措施。新版规约通过回

顾现有文献, 分析其质量优劣, 得出不同证据级别的推荐意见供同行参考。对比第7版诊治规约, 新版规约同样涵盖了以下十二个方面的诊治意见: ①结直肠癌的内镜治疗; ②0~Ⅲ期结直肠癌的治疗; ③Ⅳ期结直肠癌的治疗; ④肝转移的治疗; ⑤肺转移的治疗; ⑥术后复发治疗; ⑦辅助化疗; ⑧不可切除结直肠癌的化疗; ⑨辅助放疗; ⑩姑息放疗; ⑪临终关怀治疗; ⑫术后监测指导^[1]。本文结合本中心的经验以及国内相关治疗共识对其中新

基金项目: 国家自然科学基金-青年基金资助项目(No. 81602660, 81401307), 广东省公益研究和能力建设专项资金资助项目(2016A010103038)

通信作者: 何裕隆, E-mail: heyulong@mail.sysu.edu.cn

版规约的部分内容进行解读,期待能够帮助国内同行更加深入理解新版规约。

1 结直肠癌的内镜治疗

结直肠癌的内镜治疗须严格把握好适应证,对于有经验的内镜医师,当明确肿瘤位于黏膜层(cTis)或黏膜下层(cT1)时,可以视瘤体大小和病理类型进行初次整块切除(en Bloc)。具体采取的内镜切除方法受瘤体大小、形状和累及浸润深度

影响(图1)。主要方法包括内镜下息肉切除(polypectomy)、黏膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)及黏膜下切除(endoscopic submucosal dissection, ESD),这三种方法相应的适应证有所不同。研究数据显示:直径不超过2 cm的腔内生长型肿物都可以通过EMR或圈套电切的方式整块切除,有经验的内镜医师对直径在2~5 cm的肿物可采用ESD整块切除,但须尽量避免分块切除以减少局部复发^[2]。

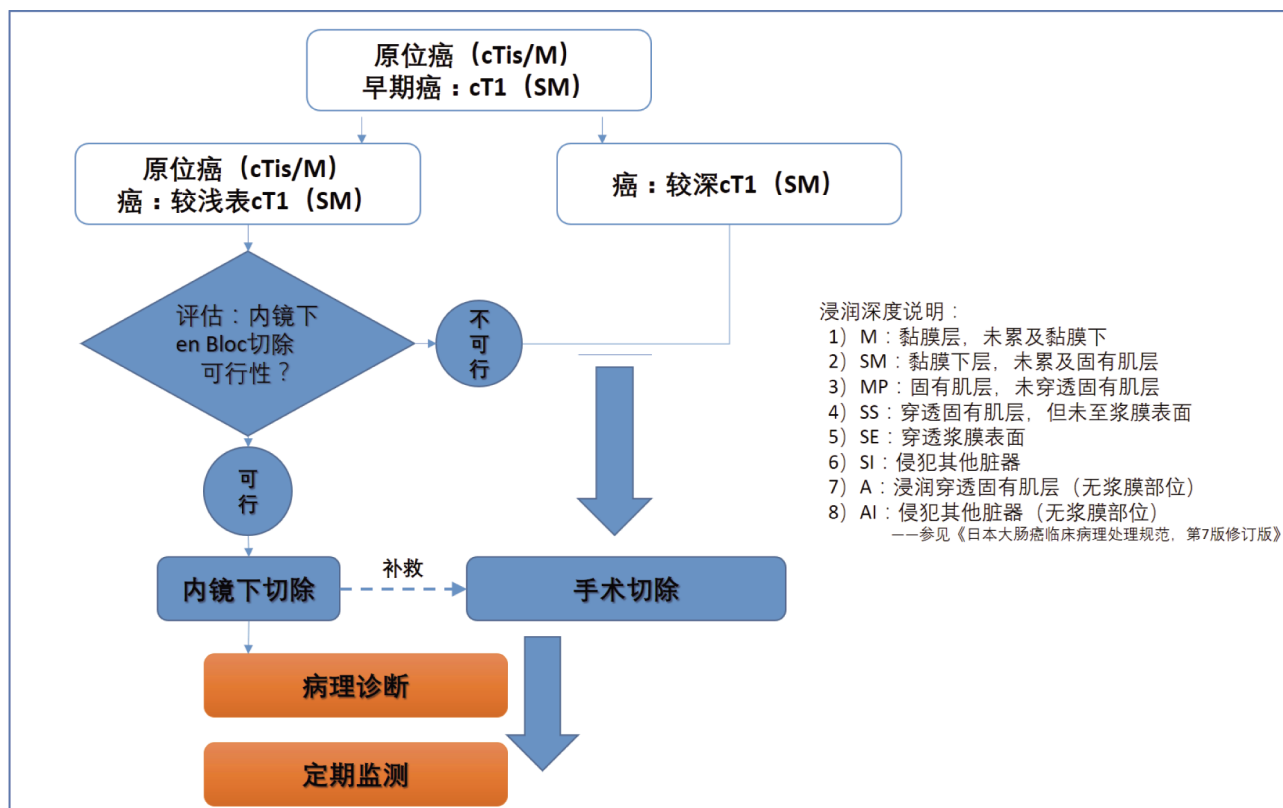


图1 cTis(M)和cT1(SM)结直肠癌治疗策略(源自参考文献[1],经修改后引用)

2 可切除结直肠癌的手术治疗

一般适用于临床分期0~Ⅲ期的可切除结直肠癌,术式的选择没有特殊的限制,原则上以TME或CME为基准,淋巴结清扫范围由肿瘤浸润深度及术前淋巴结评估来决定(图2),一般不作预防性的扩大淋巴结清扫^[3-5]。对于直肠癌,侧方淋巴结清扫适用于直肠肿瘤下缘位于腹膜返折以下,且肿瘤浸润深度超过固有肌层(cT3),直肠癌的局部切除仅适用于临床评估为原位癌或早期癌(轻度累及黏膜肌层)且瘤体上缘位于第二个直肠瓣(Houston瓣)或腹膜返折以下。对于局部切除病理切缘阳性或基底部阳性的高复发风险患者,应再

次评估补救手术(肠切除和淋巴结清扫)的必要性。

直肠癌根治术要在保证安全切缘的前提下,

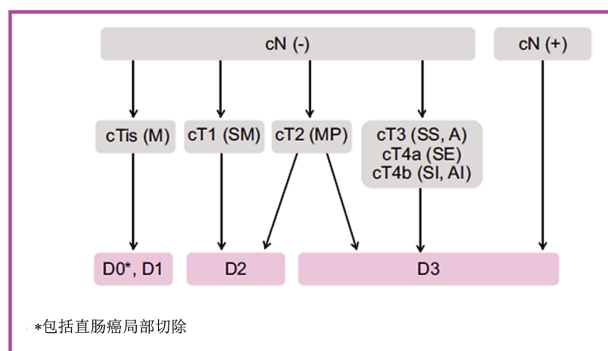


图2 临床分期0~Ⅲ期结直肠癌的外科治疗策略(源自参考文献[1],经修改后引用)

尽可能做到自主神经丛(包括腰丛、腹下神经丛、盆丛及盆底内脏神经)的保护,以保留正常的排便、排尿及性功能。然而,目前对盆底神经功能的监测还处于研究起步阶段,只能依靠术者的临床经验及术中判断进行最大程度的保功能^[6]。我们的经验是在术中注意两个关键部位的保护:一是肠系膜下动脉根部,此处结扎离断血管应尽量在清扫根部淋巴结后保留血管根部0.5~1.5 cm。二是进入盆骶髂关节部位,此处是进入骶前间隙(Waldeyer Plane)并向两侧拓展的起始处,正确进入该间隙可将腹下神经和骶前血管排除在分离层面外侧,能最大限度地保留入盆的自主神经丛。

腹腔镜手术在结直肠癌根治方面的应用虽没有限制,但客观上受限于术者的操作水平、肿瘤的位置、分期及患者的全身情况如肥胖或既往开腹手术史等。最近一篇发表在JAMA杂志上的高证据级别荟萃分析指出:腹腔镜直肠癌根治术仍无法达到与开放手术同等水平的全系膜切除^[7]。目前限于暂无长期随访资料进一步佐证,日本大肠癌协会还是对其应用过于理性和克制。反观国内,腹腔镜手术的应用则更加激进一些,同时衍生出一些新的术式如taTME和NOSE等,目前这些术式的长期疗效尚待观察^[8]。国内各地腹腔镜技术开展如火如荼的时候,我们应当做一些理性的思考,肿瘤诊治应该回归其本质是要让患者获益,需要用更慎重、更有说服力的证据来对待每一项新技术。

3 IV期结直肠癌的诊疗策略

无论是在日韩还是在中国,临床IV期结直肠癌的患者绝非少数,约占25~35%。这部分患者在首诊结肠癌肿瘤时已发现包括肝、肺、腹膜、脑、非区域淋巴结及其他非邻近器官在内的肿瘤受累。对待此类病例,在全身情况可耐受手术的大前提之下,应充分评估临床可切除性,尤其是原发病灶的可切除性。远处转移的处理须多学科协助支持,原则上优先切除原发灶,转移灶则依据客观条件进行处理,力争同期切除。对于原发灶不可切除而转移灶可以切除的情况,新版规约放弃手术而寻求非手术治疗,以期转化为可切除(图3)。笔者认为这是理性的处理方式,在原发灶不可切除的情况之下,除非原发肿瘤出现出血、穿孔、梗阻等并发症时,否则行姑息性肿瘤切除术并无生存获益。

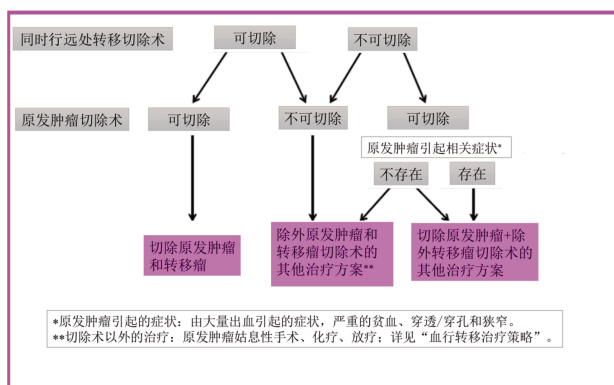


图3 IV期结直肠癌治疗策略(源自参考文献[1],经修改后引用)

肝转移和肺转移均属于结直肠癌的血行转移,前者经门静脉系统转移,而后者经体循环系统转移。文献表明,肝肺同时转移的情况约占血行转移的2%~5%。对于血行转移病灶的处理仍遵循优先原发灶切除的原则,而转移灶的处理则以临床评估可切除性来确定其手术指征(图4),对于全身情况较差的患者(PS评分3~4分)应放弃转化治疗的想法,转为采取姑息治疗为主的治疗方式^[9-11]。

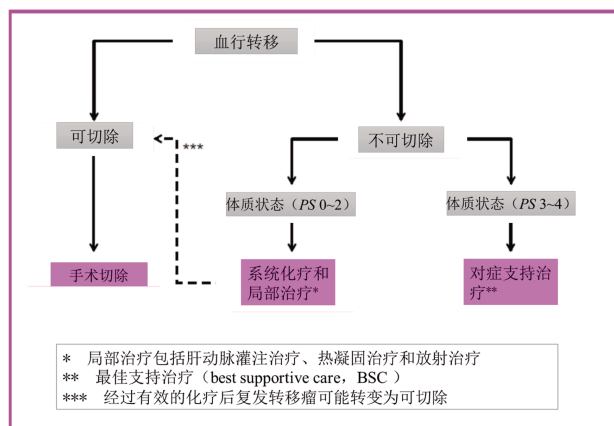


图4 结直肠癌血行转移治疗策略(源自参考文献[1],经修改后引用)

肝转移病灶的治疗策略包括了肝切除、系统性化疗、肝动脉灌注治疗及局部热凝疗法(射频消融、微波热凝治疗等)。肝切除依然是可切除转移灶的首选治疗方式,目前推荐的肝切除以系统性切除为主,即以受累门静脉所在区段进行整块切除,从而有效保证切缘并减少缺血区和术中出血。总得说来,系统性肝切除的适用指征较窄:原发灶须可切除或可控,患者可耐受肝切除手术,残余肝能满足基本生理功能,肝转移灶可完整切除且不

能有肝外转移灶(或肝外转移灶可通过系统化疗控制)^[12]。相较于肝切除手术,系统性化疗的应用指征则更广,既能用于控制不可切除的转移灶,也可用于转化治疗,但它应用在肝转移灶切除之后的疗效仍不确切。此外,新版规约并不主张将系统性化疗应用于可切除肝转移灶的新辅助治疗,他们认为手术切除的安全性要好于新辅助化疗。局部热凝治疗的远期结果存在争议,尽管局部治疗相对微创,但结直肠癌原发灶的控制似乎才是影响远期预后的关键^[13]。因此,新版规约仅将其列为一类可供尝试的治疗方式,并不推荐作为替代手术切除的治疗手段。遗憾的是新版规约并未提及放疗在控制肝转移灶中的作用及应用现状^[14]。

结直肠癌肺转移的治疗策略与肝转移基本相似,转移病灶可切除则优先考虑手术切除。相较于肝转移灶的处理,新版规约提高了放疗在控制肺转移灶治疗中的地位。对于直径少于5 cm的肺转移灶,只要病灶数目少于3个,都推荐采用立体定位放疗(stereotatic body radiotherapy, SBRT)^[15-17]。由于脑转移的患者整体预后太差,多不推荐手术治疗,而放疗可以改善症状为主,目前研究进展不多,不作过多阐述^[18]。

4 结直肠癌的化疗

结直肠癌化疗方案的选择在新版规约中并没有很多更新。辅助化疗以预防根治术后的肿瘤复发为主,而系统性化疗则以控制不可切除肿瘤的进展为主要目的。总体说来,结直肠癌的化疗方案仍以“5-Fu+X”为基础,新版规约罗列了目前可用的1~5线的方案,而这些方案均可以应用于可耐受密集化疗的患者^[19-22]。对于全身情况较差(PS评分>1)的患者,规约仅推荐单一靶向药物或在此基础上使用5-Fu类药物化疗。新版规约还推荐应用化疗的总时程为6个月,而欧美自2004年以来,结直肠癌根治术后进行为期6个月的辅助化疗(FOLFOX或CAPOX)已和手术成为一个基本稳定的治疗方案。近期一项关于术后辅助化疗时相的前瞻性临床试验(IDEA研究)结果表明:对于低危Ⅲ期(pT1-3N1)结肠癌患者,3个月含奥沙利铂方案的术后辅助化疗,疗效不劣于6个月;而对于高危Ⅲ期(pT4或pN2)患者3个月的疗效仍劣于6个月。此项研究的本质是想探究术后辅助化疗的最大获益点。过度化疗不仅浪费医疗资源,增加患

者花费,更重要的是增加了患者精神和肉体上的伤害^[23]。目前开展个体化的化疗十分有必要,而开展精准的肿瘤分型工作将变得更有意义。无论是病理层面的分型,或是基因层面的分型,都为将来个体化的最优治疗提供有力证据^[24-25]。近年来,结直肠癌基因分型的进展不仅让我们深刻认识到了某些肿瘤的特殊生物学行为,更为临床上应新兴靶向药物(如anti-PD-1等)提供了理论依据。

此外,新版规约还较全面地阐述了化疗方案调整的一般原则,如密集型方案转非密集型方案的时机及具体选择,1线方案调整为可替代的2~3线方案的选择等^[26]。临床医生最重要的工作就是准确地评估患者在化疗过程中是否出现了更换方案的时间节点,而具体方案的选择应当在遵循当前共识或指南推荐意见的原则之下结合患者的实际情况综合考虑,而规范的多学科诊治协作团队可以对上述治疗的选择进行监控^[27]。

5 结直肠癌的放疗

结直肠癌的放疗目前多数应用于腹膜返折以下的直肠癌。按其应用的时相又可以分为术前、术中和术后放疗。术前放疗的主要目的是提高低位直肠癌的保肛率和R0切除率,而现有数据并不支持其在提高远期生存方面的作用^[28-29]。目前共识对cT3以上或cN+的中低位直肠癌均推荐术前放疗,而术后放疗的标准除满足pT3以上或pN+外,还须满足环周切缘阳性或明确的R1切除。术中放疗应用相对较少,但对于术中判断环周切缘可疑阳性或明确的R1或R2切除可以考虑。总之,放疗是以控制肿瘤局部微环境、减少局部复发为目的,临床应用中万不可盲目扩大适应证,滥用可能导致术后并发症的显著升高(如吻合口漏、放射性肠炎、肛门括约肌功能障碍、性功能障碍等)。虽然众多研究表明,术前放疗结合化疗更有利于控制局部复发、增加低位直肠癌的保肛率,但远期生存并无显著提升。因此,我们主张在放疗技术成熟和规范的单位可进行术前放疗,对于放疗后手术时机的选择须通过MDT再次评估,再次评估时术后盆腔MRI是最为重要的评估手段之一。此外,术中或术后放疗并没有太多应用的现实意义。对于新版规约推荐的应用场景,现有研究证据更主张密集型的系统化疗或根治性的腹会阴联合切除再辅助化疗更能保证相对好的远期生存。姑息性

放疗的价值在于控制肿瘤进展产生的不适症状,如难以忍受的疼痛、出血或肠功能障碍等^[30]。因此,可以将其看作是一项姑息性治疗措施。

6 晚期结直肠癌的临终关怀

晚期结直肠癌的临终关怀以改善生活质量为主要目的,可用的措施包括:镇痛、紧急并发症的手术治疗、放化疗和必要的心理治疗。手术治疗一定要注意损伤控制的原则,手术的目的仅是为了解除危及生命的并发症,万不可在术中无限扩大,

明白手术只是一种不得以而为之的损伤而已^[31]。

7 术后随访

结直肠癌术后随访工作至少要做够5年,术后3年应有更密集的随诊和复查计划(图5)。一般而言,肠镜检查只需要在术后3年内每年进行1次,后续复查主要依据患者的主观需求或特定的临床试验需要。管理得当的随访可以早期发现并治疗肿瘤复发,从而有效改善预后结局。

术后年 /月	1年				2年				3年				4年				5年			
	3个月	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
结肠癌术后																				
面诊和体查	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
肿瘤标记物	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸部CT		●		●		●		●		●		●	○		●		○		●	
腹部CT		●		●		●		●		●		●	○		●		○		●	
肠镜				●				●				●				●				●
直肠癌术后																				
面诊和体查	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
肿瘤标记物	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
直肠指检		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●
胸部CT		●		●		●		●		●		●	○		●		○		●	
腹部/盆腔CT		●		●		●		●		●		●	○		●		○		●	
肠镜				●				●				●				●				●

● 适用于分期I-III期结直肠癌
○ 适用于分期III期结直肠癌, I-II期可省略
胸部影像学检查推荐使用CT检查, 但胸部平片也能接受
腹部影像学检查推荐使用CT检查, 腹部超声检查也能接受

图5 P I ~ III期结直肠癌根治术后随访计划(源自参考文献[1], 经修改后引用)

8 指南变更及意义

任何治疗指南的推出, 其目的是规范诊治行为, 控制诊治质量, 解决临床争议。指南变更是人们对疾病认识发展的体现, 也是临床经验总结和提升的必然过程。回顾以往几版日本大肠癌规约的变化, 新版规约将早期癌的诊治进一步规范, 扩大了内镜下治疗早期癌的适应证。然而, 国内对于结直肠早期癌的诊治不甚规范, 我们现在的治疗行为恰恰是日本7年前的状态, 我们能否实现弯道超车, 取决于我们对指南理解与应用。“它山之石、可以攻玉”, 我们期待更多国内的多中心临床研究参与论证并推出符合我国国民结直肠癌诊治的治疗规范。

参考文献

- [1] Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(1):1-34.
- [2] Tanaka S, Oka S, Chayama K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection [J]. J Gastroenterol, 2008, 43(9):641-651
- [3] Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(2):207-239.
- [4] Enker WE, Thaler HT, Cranor ML et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum [J]. J Am Coll Surg, 1995, 181(4):335-346.
- [5] MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for

- rectal cancer [J]. *Lancet* 1993, 341(8843):457 - 460.
- [6] Fang JF, Wei B, Zheng ZH, et al. Effect of intra-operative autonomic nerve stimulation on pelvic nerve preservation during radical laparoscopic proctectomy. *Colorectal Dis*, 2015, 17(12): 268-276.
- [7] Martínez-Pérez A, Carra MC, Brunetti F, et al. Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(4): e165665.
- [8] Ma B, Gao P, Song Y, et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:380.
- [9] Murata S, Moriya Y, Akasu T, et al. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma [J]. *Cancer*, 1998, 83(6):1086 - 1093.
- [10] Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118(6):1090 - 1096.
- [11] Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31):4976 - 4982.
- [12] Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg*, 1998, 66(1):214 - 218.
- [13] Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, et al. Electro-coagulation for liver metastases [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 31(5): CD009497.
- [14] Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, et al. FOXFIRE protocol: an open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-dominant metastatic colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:497.
- [15] Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1): e28 - e37.
- [16] Comito T, Cozzi L, Clerici E, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:619.
- [17] Carvajal C, Navarro-Martin A, Cacicedo J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal lung oligometastases: preliminary single-institution results [J]. *J BUON*, 2015, 20(1):158-165.
- [18] Suzuki Y, Yamaguchi T, Matsumoto H, et al. Prognostic factors and treatment effects in patients with curatively resected brain metastasis from colorectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57(1):56-63.
- [19] Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3408 - 3419
- [20] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10):2479 - 2516
- [21] Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089 [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34):8671 - 8678.
- [22] Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *BMJ*, 1993, 306(6880):752 - 755.
- [23] Renfro LA, Grothey AM, Paul J, et al. Projecting Event-Based Analysis Dates in Clinical Trials: An Illustration Based on the International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) Collaboration. Projecting analysis dates for the IDEA collaboration [J]. *Forum Clin Oncol*, 2014, 5(2):1-7.
- [24] Giampieri R, Salvatore L, Del Prete M, et al. Angiogenesis genotyping and clinical outcome during regorafenib treatment in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25195.
- [25] Huhn S, Bevier M, Pardini B, et al. Colorectal cancer risk and patients' survival: influence of polymorphisms in genes somatically mutated in colorectal tumors [J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(6):759-769.
- [26] Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group* [J]. *BMJ*, 2000, 321(7260):531 - 535.
- [27] Lowes M, Kleiss M, Lueck R, et al. The utilization of multidisciplinary tumor boards (MDT) in clinical routine: results of a health care research study focusing on patients with metastasized colorectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(10): 1463-1469.
- [28] Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2000, 284(8):1008 - 1015.
- [29] Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer; a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials [J]. *Lancet*, 2001, 358(9290):1291 - 1304.
- [30] Häfner MF, Debus J. Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives [J]. *Visc Med*, 2016, 32(3):172-177.
- [31] Costi R, Leonardi F, Zanoni D, et al. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24):7602-7621.