DOI:10.16016/j.1000-5404.201509139

根治性切除治疗结直肠癌肝转移的效果及术后肝转移瘤复发危险因素分析

郑梓煜[1],陈剑辉[2],蔡锐彬[1],黄安培[2],黄应雄[1],崔 冀[2] (510080 广州,中山大学附属第一医院:急诊科[1],胃肠外科[2])

[摘要] **目的** 观察结直肠癌肝转移(colorectal cancer with liver metastasis, CRCLM)患者行根治性切除的疗效,分析影响术后肝转移瘤复发的危险因素。**方法** 回顾性分析我院 1993 – 2013 年收治的行根治性切除术的结直肠癌肝转移患者 164 例资料,绘制其术后远期生存率及无瘤生存率曲线。对影响术后肝转移瘤复发的因素分别进行单因素分析和多因素分析。**结果** 术后第 1、2、3、5 年生存率分别为 90.9%、72.1%、57.1% 和 26.0%,中位生存期为 32(1 ~ 162)个月;术后第 1、2、3、5 年无瘤生存率分别为 49.4%、38.4%、25.0% 和 14.0%,中位无瘤生存时间为 12 个月。术后并发症发生率为 16.5%,术后 30 d 死亡率为 1.2%。术后肝转移瘤复发率为 46.3%,其中,边缘复发 5 例(6.6%),同一肝段复发 7 例(9.2%),邻近肝段复发 7 例(9.2%),远隔肝段复发 13 例(17.1%),多发肝段复发 44 例(57.9%)。各复发类型相比差异无统计学意义($P = 0.062$)。单因素分析显示原发瘤分化程度($P = 0.035$)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)($P = 0.013$)、原发瘤区域淋巴结转移($P = 0.043$)和肝转移瘤切缘($P = 0.012$)与术后肝转移瘤复发相关;多因素分析显示原发瘤分化程度($P = 0.021$)和 CEA($P = 0.015$)为影响术后肝转移瘤复发的独立危险因素。**结论** 结直肠癌肝转移根治性切除术后远期生存率高,原发瘤分化程度和术前血浆 CEA 水平为影响术后肝转移瘤复发的独立危险因素。

[关键词] 结直肠癌;肝转移;肝肿瘤;危险因素
[中图法分类号] R730.56;R735.35;R735.7 [文献标志码] A

Effectiveness of curative resection for colorectal cancer with liver metastasis and analysis of risk factors of intrahepatic recurrence after surgical therapy

Zheng Ziyu[1], Chen Jianhui[2], Cai Ruibin[1], Huang Anpei[2], Huang Yingxiong[1], Cui Ji[2] ([1]Department of Emergency Medicine, [2]Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong Province, 510080, China)

[**Abstract**] **Objective** To summarize the survival outcomes of colorectal cancer with liver metastasis (CRCLM) after curative resection, and analyze the risk factors associated with intrahepatic recurrence. **Methods** From January 1993 to December 2013, a total of 164 patients with liver metastasis from colorectal cancer, who accepted radical resection, were enrolled into the study. Survival curve and disease-free survival curve were constructed. Univariate analysis and multivariate analysis were performed to study the risk factors associated with intrahepatic recurrence after surgery. **Results** The median disease-free survival (DFS) rate and overall survival (OS) rate after surgery were 12 months and 32 months (1 ~ 162 months), respectively. The 1-year, 2-year, 3-year and 5-year DFS rates were 49.4%, 38.4%, 25.0% and 14.0%, respectively, and the corresponding OS rates were 90.9%, 72.1%, 57.1% and 26.0%, respectively. Postoperative

[基金项目] 广东省科技计划基金(2013B021800114)
[通信作者] 崔 冀,E-mail:zzyvictor@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151230.1139.005.html(2015-12-30)

mortality was 16.5%, and 30-day morbidity was 1.2%. Intrahepatic recurrence was found in 46.3% of patients postoperatively. The frequencies of intrahepatic recurrence were as follows: marginal 6.6%, same segment 9.2%, adjacent segment 9.2%, distal segment 17.1%, and multiple segment 57.9%. There were no significant differences in the sites of intrahepatic recurrence. Based on univariate analysis, the primary tumor cell differentiation ($P = 0.035$), carcinoembryonic antigen (CEA) ($P = 0.013$), N-status ($P = 0.043$) and resection margin width ($P = 0.012$) were risk factors of postoperative intrahepatic recurrence. Based on multivariate analysis, the primary tumor cell differentiation ($P = 0.021$) and CEA ($P = 0.015$) were independent risk factors of postoperative intrahepatic recurrence. **Conclusion** Radical resection for CLCLM results in long-term survival, and it offers potentially curative treatment for hepatic metastasis from colorectal cancer. Primary tumor cell differentiation and preoperative plasma CEA level are independent risk factors for predicting postoperative intrahepatic recurrence.

[**Key words**] colorectal cancer with liver metastasis; curative resection; effectiveness; intrahepatic recurrence; risk factor

Supported by the Science and Technology Plan of Guangdong Province (2013B021800114). Corresponding author: Cui Ji, E-mail: zzyvictor@126.com

肝脏是结直肠癌最常见的远处转移部位[1]。对于肝转移患者而言,根治性切除原发肿瘤与肝转移灶是唯一可能治愈的手段[2-4]。但术后肿瘤的复发是导致结直肠癌肝转移(colorectal cancer with liver metastasis, CRCLM)治疗失败和患者死亡的主要原因。CRCLM 根治性切除术后的复发率可高达 57% ~ 78%,其中大约 50% 的复发部位是肝脏[5-6]。明确肝转移瘤复发的危险因素,进而进行干预,是防止肝转移瘤复发、提高 CRCLM 手术治疗远期疗效的关键。本研究总结我院 1993 – 2013 年 CRCLM 行根治性切除术患者的疗效,分析影响术后肝转移瘤复发的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1993 – 2013 年我院收治 CRCLM 患者(原发瘤及肝转移灶均行根治性切除,排除合并脑、肺、骨等身体其他部位转移的病例)共 638 例,占同期结直肠癌病例(4 197 例)的 15.2%。术前检查包括血常规、凝血功能、肝肾功能、血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)和胰腺及胆道癌相关抗原 CA19-9 测定、胸片、心电图、肠镜、腹部 CT 和 B 超检查,老年患者常规行心脏彩超、肺功能检查以协助评估手术耐受能力。

1.2 手术方式

结直肠癌同时性肝转移是指结直肠癌确诊时发现的或结直肠癌原发灶根治性切除术后 3 个月内发现的肝转移,异时性肝转移是指结直肠癌根治性切除术 3 个月后发生的肝转移。同时性肝转移病例若符合以下条件,则行原发瘤及肝转移灶同期根治性切除术:①各项术前检查评估结果提示患者的身体机能可耐受手术;②原发瘤可行根治性切除;③肝转移灶可行根治性切除且剩余肝组织足够维持肝功能。由胃肠外科医师确定原发灶可行根治性切除后,先行原发灶的根治性切除,再由胃肠外科医师或肝胆外科医师行肝转移瘤切除术。异时性肝转移病例经术前 CT 以及肝肾功能等检查评估肝转移瘤可根治性切除以及无身体其他部位肿瘤的复发转移后,由胃肠外科医师联合肝胆外科医师行肝转移瘤根治性切除。肝转移灶的切除方式分为解剖性切除与非解剖性切除。解剖性切除是指以肝脏 Couinaud 分段为解剖基础进行肝切除术;而非解剖性肝切除术则为完整切除肿瘤而不考虑肝内解剖。肝切除方式的选择根据肝转移瘤数目、大小、位置及有无血管侵犯等决定。

1.3 方法

选择原发瘤及肝转移灶均行根治性切除术的病例,绘制其生存曲线及无瘤生存曲线。对影响术后肝转移瘤复发的危险因素分别进行单因素分析和多因素分析。其中,术前因素包括年龄、性别、术前血清 CEA 水平;术后因素包括辅助化疗、无瘤生存期、原发瘤复发和肝转移灶复发;手术相关因素包括转移瘤切缘距离、肝切除方式、失血量;原发瘤相关因素包括原发瘤部位、分化程度、浸润深度、区域淋巴结转移情况;肝转移瘤相关因素包括肝转移瘤最大瘤体直径、分布、数目、肝转移时期。以 $P < 0.05$ 为界值,行单因素分析以初筛影响生存率、无瘤生存率和肝转移瘤复发的危险因素,再行多因素分析以确定影响疗效的独立危险因素。

1.4 肝转移瘤复发类型

根据复发肝转移瘤与原肝转移瘤位置的关系,肝转移瘤的复发类型可分为以下五类[3]:①边缘复发:复发的肝转移瘤位于原肝脏切缘的表面;②同一肝段:复发的肝转移瘤与原肝转移瘤位于同一肝段内;③邻近肝段:复发的肝转移瘤位于与原肝转移瘤邻近的肝段,并且在同一侧的肝叶内;④远隔肝段:复发的肝转移瘤呈单发性,并且位于与原肝转移瘤对侧的肝叶内;⑤多发肝段:复发的肝转移瘤呈多发性,分布于肝脏双叶内或者位于与原肝转移瘤对侧的肝叶内。

1.5 随访

患者出院后定期门诊复查,复查项目包括体格检查、血清 CEA 和 CA19-9 测定、胸片、肠镜和腹部 CT 等。术后第 1 年每 3 个月 1 次,第 2 ~5 年每 3 ~6 个月 1 次,以后每年 1 次。本研究的随访终点时间为 2014 年 12 月 31 日。生存时间的计算以确诊结直肠癌为起点,至随访终止或患者死亡为终点。无瘤生存时间的计算以首次肝转移灶切除时间为起点,至肿瘤复发、转移或患者死亡为止。通过制定病例调查表,根据原始病案记录资料进行调查,随访资料通过门诊调查或电话随访。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件,计数资料的比较采用 χ^2 检验与秩和检验,生存率和无瘤生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

638 例 CRCLM 患者中,164 例行原发肿瘤及肝转移灶的根治性切除,年龄(57.4 ±12.5)岁,住院时间(8.7 ±2.6)d, 手术时间[309.9 ±86.0(125 ~480)]min,中位随访时间 36(8 ~184)个月。腹部 B 超阳性 156 例,腹部 CT 阳性 161 例,术后 SICU 监护 35 例,同时性肝转移 130 例,异时性肝转移 34 例。共 27 例存在并发症,其中腹腔感染 2 例,吻合口瘘 3 例,切口感染 4 例,肠梗阻 4 例,肺部感染 3 例,胆瘘 2 例,切口裂开 2 例,膈下积液 3 例,心肌梗死 1 例,腹腔出血 3 例。肝转移瘤切缘 <1 cm 54 例(32.9%),≥1 cm 111 例(67.1%)。其中,术中行肝门淋巴结清扫 23 例,18 例经术后病理检查确诊为肝门淋巴结转移,阳性率为 78.3%。术后 30 d 死亡 2 例,包括 1 例女性,64 岁,既往有糖尿病病史,术后出现腹腔出血和吻合口瘘,于术后 14 d 死于脓毒性休克;1 例男性,81 岁,术后 5 d 因突发心肌梗死而死亡。术后接受化疗者 106 例(64.6%),化疗方案包括 FOLFIRI(伊立替康 + 亚叶酸钙 +5-氟尿嘧啶)、mFOLFOX6(奥沙利铂 + 亚叶酸钙 +5-氟尿嘧啶)以及 FOLFIRI 方案联用贝伐单抗等。

2.2 远期生存率与无瘤生存率

本组患者术后 109 例(66.5%)出现肿瘤复发转移,其中 16 例(9.8%)出现肺转移;肝转移瘤复发 76 例(46.3%),占全部肿瘤复发转移病例的 70.0%。肝转移瘤复发患者包括边缘复发 5 例(6.6%),同一肝段复发 7 例(9.2%),邻近肝段复发 7 例(9.2%),远隔肝段复发 13 例(17.1%),多发肝段复发 44 例(57.9%)。各复发类型相比差异无统计学意义($P=0.062$)。远期生存率与无瘤生存率曲线见图 1。其中术后第 1、2、3、5 年生存率分别为 90.9%、72.1%、57.1% 和 26.0%,中位生存期为 32(1 ~162)个月。术后第 1、2、3、5 年无瘤生存率分别为 49.4%、38.4%、25.0% 和 14.0%,中位无瘤生存时间为 12 个月。

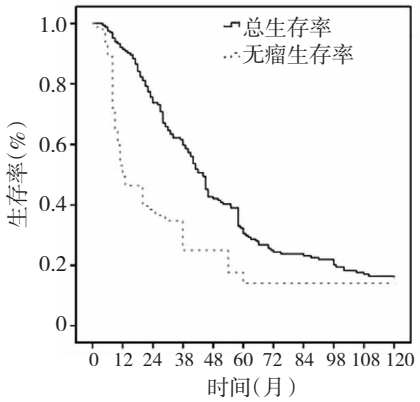


图 1 患者术后生存曲线与无瘤生存曲线

2.3 术后肝转移瘤复发的危险因素分析

影响术后肝转移瘤复发危险因素的单因素分析(表 1)显示,原发瘤分化程度($P=0.035$)、CEA($P=0.013$)、原发瘤区域淋巴结转移($P=0.043$)和肝转移瘤切缘($P=0.012$)与患者术后肝转移瘤复发相关。多因素分析(表 2)提示原发瘤分化程度和 CEA 为影响术后肝转移瘤复发的独立危险因素;而年龄($P=0.613$)、性别($P=0.375$)、原发瘤部位($P=0.448$)、原发瘤浸润深度($P=0.057$)、肝转移瘤最大直径($P=0.219$)、肝转移瘤分布($P=0.071$)、肝转移瘤数目($P=0.192$)、辅助化疗($P=0.163$)、肝切除方式($P=0.892$)、失血量($P=0.201$)和肝转移时间($P=0.519$)与术后肝转移瘤复发无关。

表 1 结直肠癌肝转移患者根治性切除术后肝转移瘤复发的单因素分析

因素	复发例数/总例数	复发率(%)	相对危险度(RR)	χ^2 值	95% *CI*	*P* 值
年龄						
<60 岁	29/59	49.2	1.255	0.305	0.596~2.639	0.726
≥60 岁	47/105	44.8				
性别						
男性	45/103	44.1	1.549	1.630	0.769~3.110	0.172
女性	31/61	50.0				
原发瘤部位						
结肠	45/94	47.9	1.472	0.971	0.708~2.873	0.584
直肠	27/61	44.3				
直-乙交界	4/9	44.4				
原发瘤分化程度						
低分化	29/39	74.4	2.289	4.447	1.023~5.137	0.035
中分化	35/82	42.7				
高分化	11/43	25.6				
CEA:						
<5 ng/mL	39/115	33.9	3.634	6.522	0.998~12.375	0.013
≥5 ng/mL	37/49	75.5				
原发瘤区域淋巴结转移						
N0	13/43	30.2	3.236	5.230	0.883~10.715	0.043
N+	63/121	52.1				
原发瘤浸润深度						
T1-2	34/70	48.6	1.137	0.461	0.729~2.672	0.152
T3-4	42/94	44.7				
肝转移瘤最大直径						
<5 cm	64/142	45.1	1.149	0.263	0.692~1.893	0.338
≥5 cm	12/22	54.5				
肝转移瘤分布						
单叶	63/129	48.8	1.268	0.793	0.761~2.103	0.474
双叶	13/35	37.1				
肝转移瘤数						
1	39/94	41.5	0.787	1.202	0.516~1.211	0.734
>1	37/70	52.9				
肝转移瘤切缘						
<1 cm	41/54	75.9	2.579	8.091	1.219~5.497	0.012
≥1 cm	35/111	31.5				
辅助化疗						
是	43/106	40.6	1.255	0.979	0.804~1.943	0.063
否	33/58	56.9				
肝切除方式						
解剖性	22/50	44.0	0.931	0.194	0.673~1.290	0.873
非解剖性	54/114	47.4				
失血量						
<1 000 mL	42/96	43.8	1.268	2.005	0.919~1.773	0.379
≥1 000 mL	34/68	50.0				
肝转移时期						
同时性	58/130	44.6	1.663	0.882	1.584~2.291	0.463
异时性	18/34	52.9				

表 2 CRCLM 患者根治性切除术后肝转移瘤复发的多因素分析

因素	*OR* 值	95% *CI*	*P* 值
CEA	0.021	0.001 ~ 0.763	0.015
原发瘤区域淋巴结转移	0.628	0.297 ~ 1.338	0.462
肝转移瘤切缘	0.015	0.003 ~ 2.248	0.236
原发瘤分化程度	0.749	0.568 ~ 0.982	0.021

3 讨论

结直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤,而肝脏是结直肠癌最常见的远处转移部位。15% ~25%结直肠癌患者出现同时性肝转移,而超过 1/3 患者出现异时性肝转移[7-8]。目前,越来越多的临床研究表明,手术切除肝转移瘤是唯一可能使 CRCLM 患者获得治愈的有效方法。国外报道其 5 年生存率可达 35% ~58%[9-10]。而对于单发的肝转移瘤病例,有报道其 5 年生存率甚至高达 71%[11]。本组患者术后第 1、3、5 年生存率分别为 90.9%、57.1% 和 26.0%,中位生存期为 32(1 ~162)个月,与目前国内外报道相似;同时,术后第 1、3、5 年无瘤生存率分别为 49.4%、25.0% 和 14.0%,中位无瘤生存期为 12 个月;再次印证了肝切除是治疗 CRCLM 最有效的治疗方法。本组患者术后并发症发生率为 16.5%,术后30 d 死亡率为 1.2%,与目前文献[12-13]报道肝脏大手术的数据相近,因此,可以认为肝切除手术是安全的。

本研究中单因素分析显示,原发瘤分化程度、原发瘤区域淋巴结转移情况、术前 CEA 水平和转移瘤切缘距离等因素与患者术后肝转移瘤复发相关;多因素分析显示原发瘤分化水平与术前 CEA 水平为患者术后肝转移瘤复发的独立危险因素。

CEA 是结直肠癌的一项重要的肿瘤标志物,其术前血浆数值的升高常常预示着患者预后不良[14],且术后 CEA 水平的升高提示肿瘤复发。对于 CRCLM 患者,有学者将术前血浆 CEA 水平分为 <200 ng/mL 与 >200 ng/mL 两组,甚至以血浆 CEA 的正常水平 5 ng/mL 为临界点分组比较,均发现术前血浆 CEA 水平低者,其术后 5 年生存率更高[2],术前血浆 CEA 水平正常者其预后比术前升高者更好[14]。Fortner 等[15]对 77 例行肝切除术的 CRCLM 患者分析后发现,术前血浆 CEA 水平的升高是患者预后不良的征兆,并且是肝转移瘤复发的唯一预测因素。这与 Inoue 等[3]的发现一致。本研究将肝切除手术组患者血浆 CEA 水平分为 <5 ng/mL 与≥5 ng/mL 两组,单因素分析以及多因素分析均提示术前血浆 CEA 水平低者其术后肝转移瘤复发率较低,术后 5 年生存率及无瘤生存率更高。因此,术前血浆 CEA 水平的高低可以作为 CRCLM 手术预后的预测指标。

Wakai 等[16]对 90 例 CRCLM 患者肝转移瘤切除标本行病理学检查后统计发现,超过一半以上的标本存在肝内微转移灶,且 95% 的微转移灶与转移瘤的距离 <1 cm。因此,只有做到切缘与转移瘤的距离 ≥ 1 cm,才能最大限度地保证切缘肿瘤阴性,从而实现根治肿瘤、提高术后无瘤生存率及总生存率。Are 等[17]在包括 1 019 例患者的大型回顾性研究中发现,切缘距离是 CRCLM 患者肝切除手术预后的独立危险因素,切缘距离 >1 cm 者其术后 5 年生存率更高。然而,对于那些肝功能已在一定程度上受损或者肝转移瘤靠近肝内大血管的病例,保证足够的切缘距离或许并不现实。本研究将切缘距离分为 <1 cm 与≥1 cm 两组,发现切缘距离并非肝切除术后远期生存率、无瘤生存率及肝转移瘤复发的独立危险因素。这与 Inoue 等[3]的研究结果相仿。其对 108 例 CRCLM 患者肝切除术后转移瘤标本进行病理学研究,将切缘距离分为 ≤1 mm,2 ~9 mm,≥10 mm 3 组,发现 3 组患者在术后肝转移瘤复发率、无瘤生存率及 5 年生存率方面差异无统计学意义,短切缘距离并不影响手术预后。亦有研究[18-19]认为肝切除术后生存率、术后肝转移瘤复发风险与切缘肿瘤状态(阳性或阴性)相关,而与切缘距离无关,只有尽量做到 R0 切除,才能最大限度避免肝转移瘤复发,提高生存率。因此,关于在肝切除过程中,何为最佳切缘距离的问题,目前尚无定论,仍需要较大规模的前瞻性随机对照研究。但不管切缘距离多少,都应力争切缘无肿瘤残余。

本组单因素分析显示原发瘤区域淋巴结转移阳性者其术后肝转移瘤复发风险高,而多因素分析提示原发瘤区域淋巴结转移情况并非肝转移瘤术后复发的独立危险因素。原因可能为 CRCLM 主要是经血行途径[20],只要保证原发瘤与肝转移瘤都完整切除、无肿瘤残余,便可最大限度避免肝转移瘤复发。而原发瘤低分化者,其恶性程度高,术后肝转移瘤容易复发。同时,本组单因素及多因素分析提示,原发瘤分化程度以及区域淋巴结转移情况均为术后无瘤生存率及总生存率的独立危险因素。原发瘤低分化、区域淋巴结转移阳性者其预后差。Scheele 等[21]对 350 例行根治性切除的 CRCLM 患者进行统计分析发现,原发瘤分化程度、原发瘤区域淋巴结转移情况均为影响术后无瘤生存率及总生存率的独立危险因素;Fong 等[2]及

Cokmert 等[2, 19]也认为原发瘤区域淋巴结转移是影响预后的因素之一,但他们并未对原发瘤的分化程度进行分析。然而,结直肠癌原发瘤分化程度越低,其恶性程度越高,越容易出现区域淋巴结转移,已由众多学者证实[22]。因此,我们有理由相信,原发瘤分化程度低、手术时区域淋巴结已出现转移者,术后肿瘤容易复发,手术预后差。

参考文献:

[1] Cui Y L, Li H K, Zhou H Y, *et al*. Correlations of tumor-associated macrophage subtypes with liver metastases of colorectalcancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2): 1003-1007.

[2] Fong Y, Fortner J, Sun R L, *et al*. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases[J]. Ann Surg, 1999, 230(3): 309-318.

[3] Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, *et al*. Resection margin with anatomic or nonanatomic hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(6): 1171-1180. DOI:10.1007/s11605-012-1840-7

[4] Akgul O, Cetinkaya E, Ersoz S, *et al*. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20): 6113-6122. DOI:10.3748/wjg.v20.i20.6113

[5] Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, *et al*. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases[J]. Surgery, 2001, 129(4): 421-428. DOI:10.1067/msy.2001.112486

[6] Assumpcao L, Choti M A, Gleisner A L, *et al*. Patterns of recurrence following liver resection for colorectal metastases: effect of primary rectal tumor site[J]. Arch Surg, 2008, 143(8): 743-750. DOI:10.1001/archsurg.143.8.743

[7] Dong H, Tang J, Li L H, *et al*. Serum carbohydrate antigen 19-9 as an indicator of liver metastasis in colorectal carcinoma cases[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2): 909-913.

[8] Van-Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, *et al*. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(14): 2212-2221.

[9] Pawlik T M, Choti M A. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver[J]. J Gastrointest Surg, 2007, 11(8): 1057-1077. DOI:10.1007/s11605-006-0061-3

[10] Jones R P, Jackson R, Dunne D F, *et al*. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. Br J Surg, 2012, 99(4): 477-486.

[11] Aloia T A, Vauthey J N, Loyer E M, *et al*. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome[J]. Arch Surg, 2006, 141(5): 460-467. DOI:10.1001/archsurg.141.5.460

[12] Glasgow R E, Showstack J A, Katz P P, *et al*. The relationship between hospital volume and outcomes of hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. Arch Surg, 1999, 134(1): 30-35.

[13] de-Santibanes E, Lassalle F B, McCormack L, *et al*. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes[J]. J Am Coll Surg, 2002, 195(2): 196-202.

[14] Wiratkapun S, Kraemer M, Seow-Choen F, *et al*. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study[J]. Dis Colon Rectum, 2001, 44(2): 231-235.

[15] Fortner J G. Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection[J]. Am J Surg,1988, 155(3): 378-382.

[16] Wakai T, Shirai Y, Sakata J, *et al*. Histologic evaluation of intrahepatic micrometastases in patients treated with or without neoadjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma liver metastasis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012, 5(4): 308-314.

[17] Are C, Gonen M, Zazzali K, *et al*. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis[J]. Ann Surg, 2007, 246(2): 295-300. DOI:10.1097/SLA.0b013e31811ea962

[18] Pawlik T M, Scoggins C R, Zorzi D, *et al*. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases[J]. Ann Surg, 2005, 241(5): 715-724.

[19] Cokmert S, Ellidokuz H, Demir L, *et al*. Survival outcomes of liver metastasectomy in colorectal cancer cases: a single-center analysis in Turkey[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(13): 5195-5200.

[20] Lalmahomed Z S, Ayez N, van-der-Pool A E, *et al*. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome?[J]. World J Surg, 2011, 35(3): 656-661.

[21] Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, *et al*. Resection of colorectal liver metastases[J]. World J Surg, 1995, 19(1): 59-71.

[22] Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, *et al*. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery[J]. Colorectal Dis, 2009, 11(2): 157-161. DOI:10.1111/j.1463-1318.2008.01556.x

(**收稿**:2015-09-28;**修回**:2015-10-16)

(编辑 龙 亮)