·综述·

儿童结直肠癌的诊疗进展

严佳虞 陈亚军
国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院普通外科 100045
通信作者:陈亚军,Email:chenyajunmd@aliyun.com

扫码阅读电子版

【摘要】 结直肠癌是成人第三大恶性肿瘤,是导致成人死亡的主要恶性肿瘤之一。儿童结直肠癌(PCRC)是一类罕见的非胚胎性肿瘤,发病率显著低于成人。由于PCRC临床表现不典型,加上儿科医生缺乏诊疗经验,早期诊断极为困难,导致确诊时往往临床分期较晚。目前对PCRC的发病机制仍不清楚,各国均开始从基因、分子和细胞等层面开展研究。无论是在肿瘤的原发灶还是转移灶,PCRC与成人结直肠癌均存在明显分布差异,同时其病理类型为黏液腺癌(含印戒细胞癌)的比例又显著高于成人,导致其虽根据成人结直肠癌治疗指南开展治疗,却始终无法达到理想效果,患儿长期生存率低。本文旨在通过综述国内外最新文献,以期对PCRC的流行病学特点、发病机制研究、临床症状、病理类型、治疗和预后等相关问题进行概述。

【关键词】 结直肠肿瘤,儿童; 发病机制; 病理类型; 诊断; 治疗
DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.12.021

Progression of diagnosis and treatment in pediatric colorectal carcinoma

Yan Jiayu, Chen Yajun
National Center of Children's Health, Department of General Surgery, Beijing Children Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China
Corresponding author: Chen Yajun, Email: chenyajunmd@aliyun.com

【**Abstract**】 Colorectal carcinoma (CRC) is the third most common malignancy in adults. Pediatric colorectal carcinoma (PCRC) is a rare non-embryonal tumor with a significantly lower incidence compared to adults. The clinical manifestations of PCRC are not typical, and pediatricians usually have no enough experience in diagnosis and treatment. Therefore, early diagnosis is extremely difficult, which would always lead to late clinical stages when diagnosis is made. At present, the pathogenesis of PCRC is still not clear, and many countries have started to carry out researches at the level of genes, molecules and cells. In both tumor primary tumors and distant metastases, PCRC has obvious difference in distribution from adults, and the proportion of pathological type of mucous adenocarcinoma (including the signet ring cell carcinoma) was significantly higher than that of adults. Although treated according to adult colorectal cancer guidelines, PCRC has been unable to achieve ideal efficacy with poor prognosis and lower long-term survival rate. The purpose of this paper is to summarize the epidemiological characteristics, pathogenesis, clinical symptoms, pathological types, treatment and prognosis of colorectal cancer in children by reviewing the latest literatures at home and abroad.

【**Key words**】 Pediatric colorectal carcinoma; Pathogenesis; Pathology; Diagnosis; Treatment
DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.12.021

在全球范围内,结直肠癌是成人第3大恶性肿瘤,长期占据成人致死性肿瘤的前3位,平均发病年龄在65岁左右,其人群发病率为5%~6%[1-3]。近年来,由于各国指南普遍重视≥50岁患者的早期筛查,总体发病率呈现明显的下降,但因儿童期(≤20岁)和年轻成人期(20~50岁)缺乏相应的筛查机制,其发病率呈逐年上升趋势[4-7]。儿童结直肠癌(pediatric colorectal carcinoma,PCRC)的临床表现不典型,因此确诊时患者临床分期较晚;PCRC的发病率显著低于成人,故儿科医生缺乏相应的诊疗经验,因而造成PCRC的总体预后不佳[5,8]。既往认为,结直肠癌存在明显的腺瘤→癌症的致病过程,但随着遗传学和表观遗传学方面致癌途径的研究发现,结直肠癌根据致癌途径可分为特定的表型[9]。从某种意义上来讲,PCRC可能存在家族遗传性,但很多研究表明,PCRC并没有相关的遗传性肿瘤综合征(genetic tumor syndrome,GTS)以及相应的基础疾病如炎性肠病等,因此,其"神秘"的发病机制仍存在许多问题[10]。近10年以来,越来越多的学者报道PCRC的相关研究,但关于诊断和治疗方式各国仍无相应指南可以参考,目前基本参照成人结直肠癌指南治疗,但其预后效果仍不理想,国内外学者均存在很大的困惑。本文旨在通过综述近10年来国内外最新文献,以期对上述相关问题进行概述。

一、PCRC流行病学

PCRC的发病率为成人的0.1%~1%,但各国PCRC的实际发病情况有所不同,目前报道发病率最高为韩国(2/10万),最低为以色列(0.09/100万),绝大多数国家报道的发病率在1~10/100万[1-3,11-12]。但近10年来,欧美国家普遍报道PCRC的发病率有所上升。既往报道,PCRC的平均发病年

龄约15岁，>90%患者好发年龄在10岁以上[3,13-14]。目前已知最小年龄患者为9个月[15]。与成人结直肠癌好发于男性不同，据目前最大的PCRC研究报道，其男女发病率没有明显差异，约为1∶1，但仍有少数研究提示男性在PCRC发病中占主要部分[1,14]。成人研究发现，结直肠癌发病存在明显的种族及地区分布差异，发达国家常见，白种人比例明显高于其他人种，在PCRC中同样存在这类现象，这可能提示，PCRC是遗传学和表观遗传学叠加累积双重作用的结果[11,16]。

二、PCRC发病机制研究

同成人结直肠癌类似，目前PCRC的发病机制仍不清楚。家族遗传病史及相应基因检测结果表明，PCRC可分为散发性和遗传性两大类[9]。遗传性PCRC指的是经基因检测存在特定的基因突变，具有明显的基因相关性肿瘤综合征（GTS），包括林奇综合征（hereditary nonpolyposis colorectal cancer，HNPCC）、家族性腺瘤样息肉病综合征（familial adenomatous polyposis syndrome，FAP）和青少年息肉病综合征（juvenile polyposis syndrome，JPS）等[9-10,17]。散发性PCRC指的是排除上述原因发生的PCRC。HNPCC是常染色体显性遗传，是由于DNA错配修复基因的种系突变所致[18]。研究发现，20~50岁结直肠癌患者可能存在潜在的遗传成分，HNPCC是其中最常见的类型，占19.7%~41%[19-24]。PCRC中HNPCC的比例与此类似[10]。FAP为常染色体显性遗传病（APC基因的突变），腺瘤平均发病年龄约16岁，发展成结直肠癌的平均年龄为45岁[25]。但在PCRC患儿中，仍发现有1例10岁患儿明确同时存在胚系和体细胞的APC基因突变，从而导致结直肠癌[26]。这提示APC基因突变也是PCRC发病机制之一。JPS具有常染色体显示遗传模式，有40%~70%的患者为家族性，研究表明JPS基因突变患者得结直肠癌的概率提升20%，患病平均发病年龄为34~47岁[18,27]。但截至目前，没有任何研究提示JPS与PCRC存在关联。虽然成人研究表明，约60%的散发结直肠癌病例表现为染色体不稳定（chromosomal instability，CIN），存在染色体易位及非整倍体改变，但是目前PCRC无相关研究[9]。散发性PCRC发病机制中虽没有特定基因的突变，但根据其基因检测结果，可分为4大类：微卫星不稳定（microsatellite instability，MSI）、微卫星稳定（microsatellite stability，MSS）、CpG岛甲基化表型（CpG island methylator phenotype，CIMP）和低表达[9]。目前有研究发现，MSI在PCRC中的比例约为成人结直肠癌的2倍左右，这可能是导致儿童散发性病例与成人发病机制和预后不同的原因之一[1,10]。自1999年Toyota提出CIMP这一概念以来，许多研究发现，CIMP与结直肠癌许多分子特征相关，但是目前PCRC无相关研究[28]。同时相比于成人结直肠癌，PCRC患儿存在慢性炎性肠病的比例更少，目前已知的PCRC患儿均无相应炎性肠病病史[10,26]。综上所述，目前PCRC缺乏相应的发病机制研究，因而其病因仍不清楚，需要临床医生联合基础医学研究人员做进一步深入研究。

三、PCRC诊断

早期PCRC缺乏特异性的临床症状，部分患者可出现与炎性肠病、便秘或肠积气等功能障碍性肠病相似的症状[13]。同成人结直肠癌类似，病程进展到一定阶段，腹痛（>70%患者）和恶心呕吐（>30%患者）是最常见的临床症状，同时逐渐伴随排粪习惯的改变[1,29]。但与成人不同的是，儿童急腹症亦可表现为上述症状，因此患儿误诊率较高，可高达90%[11,30]。同时研究表明，PCRC的临床表现还与肿物所在位置密切相关[11]。当肿物位于右半结肠时，往往症状不典型；位于左半结肠时，便秘、便血等症状则会较早出现，直肠肿物则可出现肛周疼痛及肛周肿物等症状。由于PCRC临床症状与炎性等非肿瘤性疾病无明显区别，不易引起医生和家长重视，所以确诊时常常晚期[31]。因此，当儿童长期出现腹痛、血便等症状时，应警惕肠道肿瘤可能，仔细询问病史，系统评估腹痛有利于早期诊断[32]。同时接诊时认真查体至关重要，尤其是学龄儿童，为排除结直肠癌可能，应及时进行超声及内镜检查。

实验室检查方面，与成人结直肠癌血清癌胚抗原（CEA）/糖原（CA）-199升高不同，PCRC患者CEA水平往往正常，因此无论是术前检查还是术后随访，CEA不作为可靠的检查方法，除非术前CEA明显升高[2,33]。血常规及便常规等常规检查意义不大，除非患者出现明显的恶病质状况[13]。影像学检查方面，X平片和B超推荐早期筛查。增强CT对浆膜外肿物的识别率明显高于钡餐造影，已替代钡餐造影，成人结直肠癌指南不再推荐钡餐造影[34]。内镜检查能直观看到肿物，只要患儿耐受，都被推荐为可靠的诊断方式，尤其是当根治手术无法进行，内镜下活检是必须的[35-36]。MRI、骨扫描及PET-CT则是在评估患儿远处转移及临床分期中具有重要意义。

四、PCRC病理类型

病理类型方面，PCRC的病理类型分类与成人结直肠癌相同，主要包括以下4大类：腺癌、黏液腺癌（显微镜下50%的区域含有粘蛋白）、印戒细胞癌（黏液腺癌细胞中细胞核偏移，出现印戒样改变）、FAP（病理学诊断）[1,13]。研究发现PCRC与成人结直肠癌病理类型分布存在极大差异，研究发现PCRC黏液腺癌（含印戒细胞癌）的比例至少为成人的2倍，一般可达45%~50%，甚至有研究报道最高可达80%，并且绝大多数为印戒细胞癌[1-2,9,11,29,33]。同时导致PCRC的病理分化程度较低（腺体形成<50%），分化较差[1,13,33]。这或许也是导致PCRC与成人结直肠癌发病机制存在较大差异的原因之一[9]。

五、PCRC治疗及预后

截至目前，在临床治疗方面，全球范围内除一篇关于手术及放化疗方案的前瞻性研究，至今没有其他PCRC治疗研究报道，儿童治疗仍主要参照成人治疗指南[11,37-38]。其主要治疗方式包括手术治疗、辅助化疗、辅助放疗和靶向治疗。但因PCRC患者一旦确诊，其TNM分期Ⅲ~Ⅳ期比例远远高于成人结直肠癌，符合进展期结直肠癌[7,11,13,32,39]。同时既往研究发现，PCRC原发灶和转移灶的分布与成人结直肠癌存

在明显不同，PCRC原发灶多位于左半结肠（包括结肠脾曲、降结肠、乙状结肠和乙直交界），成人结直肠癌则是右半结肠多见，同时PCRC中直肠癌所占的比例高于成人结直肠癌，可高达42%[1]。成人结直肠癌远处转移多见于肝脏、肺脏及卵巢，而PCRC远处转移首先出现在腹膜和大网膜，有文献报道儿童腹膜转移比例最高可占远处转移的80%，其次才是肝脏和肺脏[10,13,29]。这与上述所提的PCRC中黏液腺癌（含印戒细胞癌）所占比例高有很大关系，研究发现黏液腺癌尤其是印戒细胞癌腹膜转移的比例远远高于普通腺癌[33]。加之PCRC多发转移常见，在累及腹膜转移同时侵犯十二指肠、小肠等均有发现[32]。这就表明PCRC治疗更应个体化及精细化。因此，建议患儿一旦确诊结直肠癌，应多学科讨论确定患儿治疗方案。

对于以急腹症症状入院的PCRC患者，应术中行冰冻病理检查，同时根据癌灶情况选择近端肠管造瘘+辅助放化疗+根治手术+术后放化疗方案（伴有肠穿孔或远处转移）或根治手术+术后放化疗方案[11,40]。对于一般情况尚可，术前辅助检查明确存在淋巴结转移或远处转移的患者（Ⅲ~Ⅳ期），可行辅助放化疗+完整切除+术后放化疗方案（尤其是直肠癌，为减轻患者痛苦，可局部辅助放疗）[9,32,40]。手术治疗仍被作为治愈结直肠癌的基础[14]。手术治疗分为传统开腹和腹腔镜病变切除术，根据切除范围分为局部病变切除（病变肠管近远端5 cm）、直肠结肠切除及全结肠切除[1,41-42]。由上可知，PCRC远处转移比例高，并且绝大多数患者伴有腹膜转移，因此在行手术治疗时应广泛探查腹膜表面，包括肾周筋膜及膈肌，一旦怀疑转移时必须切除所有腹膜结节，必要时行切开腹膜术后行腹腔内热灌注治疗[33]。术前术后PCRC行辅助化疗远远多于成人结直肠癌。对于术前明确发现转移灶，推荐基因检测后进行化疗或化疗联合靶向治疗：西妥昔单抗（或联合贝伐单抗）[40]。但化疗药物仍是成人常用氟尿嘧啶、奥沙利铂和卡培他滨，辅助化疗是否有效目前仍存在一定争议[10,43]。

目前关于PCRC最大宗研究发现，影响患者预后的主要因素包括：临床分期、病理类型、原发灶分布、性别及种族[1]。除此以外，研究表明低年龄（≤21岁）本身是决定预后的独立影响因素[9,40]。研究表明，结肠癌Ⅳ期患者死亡风险是Ⅰ期患者的30倍，直肠癌Ⅳ期患者是Ⅰ期患者的20倍；结肠印戒细胞癌患者是普通腺癌患者的1.5倍，直肠印戒细胞癌患者是普通腺癌患者的2.1倍；黑种人患者和男性患者病死率较高[1]。综上所述，结合印戒细胞癌对化疗不敏感性与易转移性等特点，PCRC的总体预后显著差于成人结直肠癌[13,32-33,39]。其5年及10年生存率大约为10%~50%和7%~31%[3,13-14]。

六、国内外PCRC诊疗现状

目前，国内关于PCRC诊断、治疗、随访均无相关指南及共识，国内儿童仍以手术治疗加术后化疗为主，行综合治疗及基因检测比例明显少于国外和成人，又缺乏系统的辅助治疗，导致国内PCRC患儿总体复发率较高，预后不良。

小结 目前国外内关于PCRC无相关指南，其发病机制仍不清楚，各国治疗水平存在较大差距，儿童治疗与成人治疗存在一定差距。综上，我们可以得出以下结论：PCRC是临床上极为罕见的非胚胎性肿瘤，临床症状缺乏特异性。目前主要治疗方法仍为传统手术切除加辅助放化疗，缺乏前瞻性临床研究，总体复发率高，预后不佳，需国内外研究者对其发病机制开展，诊断与治疗方式以及如何提高患儿生存率开展进一步研究，从而达到延长患者生存期，使其不再成为一种不治之症。

参 考 文 献

[1] Poles GC, Clark DE, Mayo SW, et al. Colorectal carcinoma in pediatric patients: a comparison with adult tumors, treatment, and outcomes from the National Cancer Data Base[J]. J Pediatr Surg, 2016,51(7):1061-1066. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2015.11.005.

[2] Rahman MA, Chowdhury TK, Bhuiyan MA, et al. Colorectal carcinoma in first decade of life: our experience[J]. Pediatr Surg Int, 2014,30(8):847-851. DOI:10.1007/s00383-014-3537-3.

[3] Koh KJ, Lin LH, Huang SH, et al. CARE--pediatric colon adenocarcinoma: a case report and literature review comparing differences in clinical features between children and adult patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015,94(6):e503. DOI:10.1097/MD.0000000000000503.

[4] Ullah MF, Fleming CA, Mealy K. Changing trends in age and stage of colorectal cancer presentation in Ireland-from the nineties to noughties and beyond[J]. Surgeon, 2018,16(6):350-354. DOI:10.1016/j.surge.2018.03.006.

[5] Khan SA, Morris M, Idrees K, et al. Colorectal cancer in the very young: a comparative study of tumor markers, pathology and survival in early onset and adult onset patients[J]. J Pediatr Surg, 2016,51(11):1812-1817. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2016.07.015.

[6] Oncology TL. Colorectal cancer: a disease of the young?[J]. Lancet Oncol, 2017,18(4):413. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30202-4.

[7] Taggarshe D, Rehil N, Sharma S, et al. Colorectal cancer: are the "young" being overlooked?[J]. Am J Surg, 2013,205(3):312-316. DOI:10.1016/j.amjsurg.2012.10.016.

[8] Blumer SL, Anupindi SA, Adamson PC, et al. Sporadic adenocarcinoma of the colon in children: case series and review of the literature[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2012,34(4):e137-141. DOI:10.1097/MPH.0b013e3182467f3e.

[9] Perea J, Rueda D, Canal A, et al. Age at onset should be a major criterion for subclassification of colorectal cancer[J]. J Mol Diagn, 2014,16(1):116-126. DOI:10.1016/j.jmoldx.2013.07.010.

[10] Weber ML, Schneider DT, Offenmüller S, et al. Pediatric colorectal carcinoma is associated with excellent outcome in the context of cancer predisposition syndromes[J]. Pediatr Blood

Cancer, 2016,63(4):611-617. DOI:10.1002/pbc.25839.

[11] Al-Tonbary Y, Darwish A, El-Hussein A, et al. Adenocarcinoma of the colon in children: case series and mini-review of the literature[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2013,6(1):29-33. DOI:10.1016/j.hemonc.2013.02.003.

[12] Kumar JK, Rao KVG, Dwarakanath, et al. Colorectal adenocarcinoma in children[J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2000, 5(1):30-32.

[13] Hill DA, Furman WL, Billups CA, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review[J]. J Clin Oncol, 2007,25(36):5808-5814. DOI:10.1200/JCO.2007.12.6102.

[14] Yang R, Cheung MC, Zhuge Y, et al. Primary solid tumors of the colon and rectum in the pediatric patient: a review of 270 cases[J]. J Surg Res, 2010,161(2):209-216. DOI:10.1016/j.jss.2008.12.003.

[15] KERN WH, WHITE WC. Adenocarcinoma of the colon in a 9-month-old infant; report of a case[J]. Cancer, 1958,11(4):855-857. DOI:10.1002/1097-0142(195807/08)11:43.0.CO;2-3.

[16] Teng A, Lee DY, Cai J, et al. Patterns and outcomes of colorectal cancer in adolescents and young adults[J]. J Surg Res, 2016,205(1):19-27. DOI:10.1016/j.jss.2016.05.036.

[17] Kay M, Eng K, Wyllie R. Colonic polyps and polyposis syndromes in pediatric patients[J]. Curr Opin Pediatr, 2015,27(5):634-641. DOI:10.1097/MOP.0000000000000265.

[18] Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes[J]. Am J Gastroenterol, 2015,110(2):223-262; quiz 263. DOI:10.1038/ajg.2014.435.

[19] Losi L, Di GC, Pedroni M, et al. Molecular genetic alterations and clinical features in early-onset colorectal carcinomas and their role for the recognition of hereditary cancer syndromes[J]. Am J Gastroenterol, 2005,100(10):2280-2287. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.00223.x.

[20] Samowitz WS, Curtin K, Lin HH, et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer[J]. Gastroenterology, 2001, 121(4):830-838. DOI:10.1053/gast.2001.27996.

[21] Liang JT, Huang KC, Cheng AL, et al. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age[J]. Br J Surg, 2003,90(2):205-214. DOI:10.1002/bjs.4015.

[22] Yiu R, Qiu H, Lee SH, et al. Mechanisms of microsatellite instability in colorectal cancer patients in different age groups[J]. Dis Colon Rectum, 2005,48(11):2061-2069. DOI:10.1007/s10350-005-0171-0.

[23] Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients[J]. Cancer Res, 1994,54(7):1645-1648.

[24] Farrington SM, Lin-Goerke J, Ling J, et al. Systematic analysis of hMSH2 and hMLH1 in young colon cancer patients and controls[J]. Am J Hum Genet, 1998,63(3):749-759. DOI:10.1086/301996.

[25] Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, et al. Association between the age and the development of colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis: a multi-institutional study[J]. Surg Today, 2017,47(4):470-475. DOI:10.1007/s00595-016-1398-1.

[26] Yeh YS, Chang YT, Ma CJ, et al. First-decade patient with colorectal cancer carrying both germline and somatic mutations in APC gene[J]. BMC Cancer, 2017,17(1):849. DOI:10.1186/s12885-017-3878-0.

[27] Latchford AR, Neale K, Phillips RK, et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome[J]. Dis Colon Rectum, 2012,55(10):1038-1043. DOI:10.1097/DCR.0b013e31826278b3.

[28] 矣金华, 刘江, 王昆华. 结直肠癌CpG岛甲基化表型的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(4): 558-565. DOI:10.11569/wcjd.v24.i4.558.

[29] Karnak I, Ciftci AO, Senocak ME, et al. Colorectal carcinoma in children[J]. J Pediatr Surg, 1999, 34(10):1499-504. DOI:10.1016/S0022-3468(99)90112-4.

[30] Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases[J]. Cancer, 2010,116(3):758-765. DOI:10.1002/cncr.24777.

[31] 侯新芳,李帅,吴晨,等. 儿童及青少年消化道恶性实体瘤临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(12):928-932. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.12.012.

[32] MusaI, Mu´azua AL, Kabir IG, et al. Carcinoma of the colon in children with metastases to the duodenum: Report of two cases and management reflections[J]. J Pediatr Surg Case Rep, 2014,2(3):133-140. DOI:10.1016/j.epsc.2014.02.012.

[33] Goldberg J, Furman WL. Management of colorectal carcinoma in children and young adults[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2012,34 Suppl 2:S76-79. DOI:10.1097/MPH.0b013e31824e38c1.

[34] de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2011,21(8):1747-1763. DOI:10.1007/s00330-011-2104-8.

[35] Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy[J]. Gastroenterology, 2014,146(3):709-717. DOI:10.1053/j.gastro.2013.09.001.

[36] Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer[J]. Gastroenterology, 2012,143(3):844-857. DOI:10.1053/j.gastro.2012.06.001.

[37] Pratt CB, Rao BN, Merchant TE, et al. Treatment of colorectal

carcinoma in adolescents and young adults with surgery, 5-fluorouracil/leucovorin/interferon-alpha 2a and radiation therapy [J]. Med Pediatr Oncol, 1999, 32(6): 459-460. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199906)32: 6<459::AID-MPO17>3.0.CO; 2-I.

[38] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 92-106. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0274.2018.01.022.

[39] Chantada GL, Perelli VB, Lombardi MG, et al. Colorectal carcinoma in children, adolescents, and young adults [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(1): 39-41. DOI: 10.1097/01.mph.0000149251.68562.8e.

[40] Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(3): 370-398. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036.

[41] Inomata M, Yasuda K, Shiraishi N, et al. Clinical evidences of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(8): 471-477. DOI: 10.1093/jjco/hyp063.

[42] Inomata M, Akagi T, Katayama H, et al. A randomized controlled trial comparing laparoscopic surgery with open surgery in palliative resection of primary tumor in incurable Stage IV colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 1107 (ENCORE trial) [J]. Jpn J Clin Oncol, 2014, 44(11): 1123-1126. DOI: 10.1093/jjco/hyu115.

[43] Hu DL, Guo XD, Sun ZN, et al. Colon carcinoma treated with oxaliplatin and capecitabine in a 12-year-old child [J]. World J Pediatr, 2014, 10(1): 86-88. DOI: 10.1007/s12519-014-0459-z.

(收稿日期: 2019-01-14)

(本文编辑: 万晓梅)

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识, 或其他对临床实践有指导意义的学术论文, 根据国际惯例和我国的实际情况, 凡符合下列条件并提供相应材料, 中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意, 首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书, 首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。

2. 尊重首次发表期刊的权益, 二次发表至少在首次发表的8周之后, 或相关期刊协商决定发表间隔。

3. 二次发表的论文宜面向不同的读者, 建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文必须忠实于原文, 忠实地反映首次发表的版本中的数据和解释, 作者数量不能增减, 顺序也不能改动。

5. 在二次发表的文题页脚注中, 要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过, 并标引首次发表的文献。如: "本文首次发表在《中华内科杂志》, 2015, 54(1): 18-21", 英文为"This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2015, 54(1): 18-21"。

6. 必要时, 不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章), 编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。

7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息, 但如果附加图表等较多专业内容, 宜在一种期刊首先发表, 再次发表需遵循二次发表的相关规定。

8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后, 可用于学术交流目的, 不得用于商业用途。

9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文, 除征得中华医学会杂志社的同意外, 需在首次发表的6个月之后收录。

10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表, 如果文章首次发表在被Medline收录的杂志中, 将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文, Medline在收录时标注该论文多种语言发表。

中华医学会杂志社