

早发性结直肠癌的诊治进展

李雅琪 李心翔

复旦大学附属肿瘤医院大肠外二科 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

通信作者: 李心翔, Email: xinxiangli@fudan.edu.cn

【摘要】 近年来, 早发性结直肠癌(EOCRC)的发病率持续上升, 但其发病机制尚不清楚。EOCRC的临床特征和分子病理学特征不同于晚发性结直肠癌, 但目前两者治疗并无差别, 尚缺乏关于EOCRC针对性的筛查及诊治指南。本文总结了EOCRC患者的流行病学特点、危险因素、临床特征、分子病理特征、发生发展机制及预防筛查策略的研究进展, 以期为EOCRC的诊治提供理论依据。

【关键词】 结直肠肿瘤, 早发性; 流行病学; 危险因素; 临床特征; 分子特征

基金项目: 国家自然科学基金(81972260、82372974); 上海市教育委员会与上海市教育发展基金会“晨光计划”(20CG08)

Research progress of diagnosis and treatment of early-onset colorectal cancer

Li Yaqi, Li Xinxiang

Department of Colorectal Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Li Xinxiang, Email: xinxiangli@fudan.edu.cn

【Abstract】 In recent years, the incidence rate of early-onset colorectal cancer (EOCRC) continues to rise, but its pathogenesis is still unclear. EOCRC is different from late-onset colorectal cancer in terms of the clinical and molecular pathological features, but their treatment strategies are the same, due to a lack of specific guidelines of screening, diagnosis and treatment for EOCRC. This article summarizes the research progress of epidemiological characteristics, risk factors, clinical features, molecular pathological features, pathogenesis, and prevention and screening strategies for EOCRC, in order to provide theoretical basis for the clinical treatment of patients with EOCRC.

【Key words】 Colorectal neoplasms, early-onset; Epidemiology; Risk factors; Clinical characteristics; Molecular characteristics

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81972260, 82372974), "Chenguang Program" Supported by Shanghai Education Development Foundation and Shanghai Municipal Education Commission (20CG08)

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率均较高^[1]。根据诊断年龄, CRC分为早发性结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EOCRC)和晚发性结直肠癌(late-onset colorectal cancer, LOCRC)。指南对EOCRC的年龄范围没有明确的定义, 目前的研究普遍将<50岁

以前发病的CRC定义为EOCRC, 将≥50岁发病者定义为LOCRC。随着早诊早筛策略的开展及治疗手段的进步, 高收入国家的CRC发病率稳步下降。但其EOCRC的发病率年均增长仍高达2%~4%, 占所有新发病例的10%~12%, 死亡率年均增长1.3%^[2-4]。

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240204-00057

收稿日期 2024-02-04 本文编辑 王静

引用本文: 李雅琪, 李心翔. 早发性结直肠癌的诊治进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(5): 441-446.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240204-00057.



我国 CRC 的发病率居恶性肿瘤第 3 位,死亡率居第 5 位^[2];且整体发病率以年均 3.11% 的速度增长,其中 EOCRC 的发病率亦以年均 3.06% 的速度增长^[5]。本文将对 EOCRC 患者的流行病学特点、危险因素、临床特征、分子病理特征、发生发展机制及预防筛查策略的研究进展进行综述,以期 EOCRC 患者的诊治提供参考。

一、流行病学及危险因素

在美国,自 1998—2015 年,EOCRC 的年龄标准化发病率从 7.9/10 万升高至 12.9/10 万,增长率高达 63%^[6]。在澳大利亚、加拿大以及韩国等发达国家中,EOCRC 的发病率也有稳步上升的趋势^[2]。EOCRC 的增长以直肠癌及左半结肠癌为著。2010 年,EOCRC 分别占全年龄段结肠癌和直肠癌的 4.8% 和 9.5%^[7]。据估计,至 2030 年,EOCRC 将分别占全年龄段结肠癌及直肠癌的 10.9% 和 22.9%,提示,超过 1/10 的结肠癌及接近 1/4 的直肠癌将发生在 <50 岁的患者中^[7]。美国 EOCRC 的发生有明显的地域差异及种族差异^[8];非西班牙裔白人的发病率明显增加,而黑人的发病率则持续较高^[9]。我国 EOCRC 的发病率也不容乐观。自 1990—2019 年,EOCRC 的年龄标准化发病率从 3.6/10 万升高至 12.1/10 万^[5]。一项对 2004—2009 年我国 20~39 岁青年 CRC 的研究发现,我国城市 EOCRC 的发病率平均增长速度为 3%,而农村 EOCRC 的发病率逐年降低,我国 EOCRC 存在城乡差异^[10]。

EOCRC 的发病受多种因素的影响,主要包括遗传因素及环境因素。EOCRC 患者中,约 30% 的患者至少有一个一级亲属有 CRC 家族史,15%~20% 存在遗传性 CRC 综合征背景,其中约 10% 为林奇综合征,3% 为家族性腺瘤性息肉病,5% 的患者存在其他已知的致病性生殖系基因突变,如 *MUTYH*、*SMAD4*、*BRCA1/2*、*ATM* 及 *PALB2* 等,大多具有典型表型,可通过胚系突变检测辅助诊断,其发病机制研究多已明确阐明^[8]。散发性 EOCRC 遗传因素的相关研究尚少。目前认为,其可能与多种罕见的不同外显率基因突变累积效应有关。多基因风险评分 (polygenic risk score, PRS) 已被证实可预测 EOCRC 的发生风险^[11];与环境风险评分相结合可进一步提高其预测效能,可用于筛选青年人进行个体化筛查。然而,目前纳入 PRS 的基因筛选自全年龄段的 CRC 患者的全基因组测序结果,仍需要针对 EOCRC 的大型全基因组相关研究以及基

因—环境相互作用的分析,来探索 EOCRC 特异性的 PRS。

与全年龄段 CRC 相关的环境危险因素包括肥胖、吸烟、酒精、红肉或加工肉、饮食、体力活动和慢性疾病 (如糖尿病) 等^[8]。仅有少数研究探索了其对 EOCRC 的影响。“出生队列”效应反映了环境危险因素随着时间变化对不同年代出生的人的影响,提示早期暴露因素可能会增加 EOCRC 的风险,比如肥胖。若在生长发育的脆弱窗口期 (如出生体质量或儿童肥胖) 检查出肥胖可能是 EOCRC 发生更高危的因素。自 20 世纪 60 年代以来,儿童肥胖发生率增加 2 倍以上^[12],出生时体质量过轻 (<2 kg) 或过重 (>4 kg)^[13]、儿童期和 (或) 青春期的体质指数 (body mass index, BMI)^[14] 会增加 CRC 的风险。成年期的体质量增加及腹部脂肪堆积与 CRC 的高风险相关^[15-16];而 18 岁时高 BMI 以及青春期以来的体质量增加与 EOCRC 的高风险相关^[17]。此外,患有高血压、高脂血症、高血糖和 2 型糖尿病等代谢综合征相关疾病亦可增加 EOCRC 的风险^[18]。

近几十年来,人们的饮食结构逐渐发生改变,红肉、加工肉类、精制谷物和高糖饮料的摄入明显增加^[19-21]。西方化的饮食结构在 EOCRC 的高危因素中排名首位^[19-22]。研究表明,西方化的饮食结构增加了早发结直肠癌进展期腺瘤的风险,主要发生部位在远端结肠及直肠^[23]。与精制谷物相比,全麦谷物饮食是 CRC 发生的保护性因素,但果蔬对 CRC 发生的保护作用较弱且并不确切^[20-21]。青年人及年轻人对高糖饮料的摄入量最高。研究表明,对比每周仅摄入 1 杯及以下高糖饮料的成年女性,每天摄入 2 杯及以上高糖饮料的成年女性患 EOCRC 的风险提高 2 倍^[24];13~18 岁人群每天的高糖饮料摄入量每增加 1 杯,其 EOCRC 的发病率增加 32%^[24]。

生活习惯的改变也是影响 EOCRC 发生的重要因素。体力活动增加可降低 CRC 的风险^[25]。久坐行为则与 EOCRC 的风险增加有关^[26]。吸烟是 EOCRC 的独立风险因素,每天饮酒 2 杯及以上可使 EOCRC 的风险增加 1.6~3.6 倍^[27]。此外,还有许多对肠道菌群造成影响的风险因素可能与 EOCRC 有关,包括抗生素使用的增加、牙周疾病、孕期母体因素、阴道分娩或剖宫产、母乳喂养等^[28]。但其机制仍需要进一步探究。

二、临床表现和诊治原则及预后

EOCRC 与 LOCRC 的临床特征存在差异。因 EOCRC 患者不常规进行肠癌筛查,故大多数 EOCRC 患者就诊时已有临床症状,最常见的临床症状为便血(38%)、腹痛(33%)及排便习惯改变(20%)^[29]。EOCRC 多见于男性,更好发于直肠(42%),其次为左半结肠(31%)和右半结肠(27%)^[11];而 LOCRC 发生在直肠、左半结肠及右半结肠的比例更为均匀,分别为 34%、32% 和 34%^[11]。因起病隐匿及疾病意识的欠缺,61.8% 的 EOCRC 在确诊时已发展为Ⅲ期或Ⅳ期,25.3% 确诊时已发生远处转移^[30]。此外,EOCRC 合并进展期腺瘤的发生率是 LOCRC 的 3 倍^[31];合并多原发 CRC 及异时性第二原发 CRC 的比例也较 LOCRC 明显增高^[32]。因此,EOCRC 患者术前需予以肠镜充分评估,术后需要定期复查肠镜。

目前,国内外并无针对 EOCRC 的诊疗指南。EOCRC 患者功能状态好,合并症较少,不良反应较小,因此较分期相同的 LOCRC 患者,临床医生倾向给予 EOCRC 患者更积极的外科手术和放化疗,但其是否使 EOCRC 患者的生存获得增益尚无定论。一项大样本的观察性研究显示,EOCRC 在实施根治性手术的各个分期结肠癌患者中,接受辅助化疗的比例都明显高于 LOCRC,以Ⅱ期患者最为显著^[30]。在高危Ⅱ期结肠癌中,EOCRC 及 LOCRC 接受辅助治疗患者的比例分别为 62.6% 和 29.5%,而在低危Ⅱ期结肠癌中,该比例分别为 50.5% 和 19.1%,甚至有 5.7% 的Ⅰ期 EOCRC 患者接受辅助化疗,且在各个分期接受辅助化疗的患者中,EOCRC 接受联合化疗的比例更高,强度更大^[30]。然而,EOCRC 患者接受的高强度预防性治疗与其生存获益并不匹配。在Ⅱ期患者中,EOCRC 与 LOCRC 患者的生存差异无统计学意义,而在Ⅲ期及Ⅳ期中,EOCRC 患者的生存也仅有微弱优势^[30]。另一项前瞻性多中心的研究分析表明,转移性 EOCRC 患者与转移性 LOCRC 患者的无病生存期及总生存期的差异均无统计学意义,其中年龄<35 岁的转移性 EOCRC 患者的总生存期有较差的趋势,但差异无统计学意义^[33]。

三、分子病理学特征

EOCRC 在分子病理学上也同样具有异质性。与 LOCRC 相比,EOCRC 的肿瘤组织分化差,病理类型多为低分化腺癌,以黏液腺癌及印戒细胞癌多见,

淋巴结转移率、脉管神经侵犯及切缘阳性率更高,反映出 EOCRC 的高侵袭性^[34]。随着年龄增长,印戒细胞癌(肿瘤中的印戒细胞成分>50%)的发生率逐渐下降,印戒细胞癌占<30 岁患者的 6.1%~6.4%,占 30~39 岁患者的 2.3%~2.4%,占 40~49 岁患者的 1.0%,却仅占 LOCRC 患者的 1.0%~1.6%^[35]。

在基因组层面上,除林奇综合征属于高度微卫星不稳定(microsatellite instability high, MSI-H)外,约 80% 的散发性 EOCRC 属于微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)^[36]。与 LOCRC 相比,散发性 EOCRC 发生 *APC*、*BRAF*^{V600E}、*KRAS* 及 *PIK3CA* 体细胞突变的可能性较低,而 *TP53* 及 *CTNNB1* 的体细胞突变率增高^[37]。研究发现,基因突变发生率与年龄相关;随着年龄增长,*BRAF*^{V600E} 突变的发生率从<30 岁患者的≤4% 上升到>70 岁患者的 14%,MAPK 通路突变则从 48% 上升至 65%~70%^[37]。EOCRC 患者的表观遗传学特征也有所不同,其以 CpG 岛低甲基化表型更常见,以 LINE-1 低甲基化为代表,且随着 CRC 诊断年龄的降低,这种特征更为明显^[38]。国际结直肠癌分型联盟提出的共识分子分型(consensus molecular subtype, CMS)在 EOCRC 患者中的分布也不同于 LOCRC 患者^[37]。EOCRC 中,CMS1 型(MSI 免疫型)较为多见,占 22.0%;CMS2 型(经典上皮型)占 42.7%;CMS3(代谢型)和 CMS4(间充质型)分别占 13.4% 及 22.0%;其中<40 岁患者中 CMS1 型占比最高,达 45.8%,体现了青年人群对林奇综合征患者的富集;而在 LOCRC 中,CMS1~4 型的占比分别为 16.9%、46.5%、12.5% 及 24.1%^[37]。

需要注意的是,分析 EOCRC 的分子特征时存在多种临床及病理学变量,尤其是肿瘤侧性与 MSI 状态对体细胞突变特征有较大影响。研究表明,在 MSS 肿瘤中,EOCRC 与 LOCRC 的体细胞突变差异更显著;当考虑到肿瘤侧性时,EOCRC 与 LOCRC 的体细胞突变频率差异无统计学意义,可能与右半结肠与左半结肠肿瘤胚胎起源不同,暴露于肠道的环境亦有不同有关^[29]。因此,揭示 EOCRC 的分子突变谱仍需更大样本的分层分析数据的支持。

四、发病机制的研究进展

目前,对于 EOCRC 发生机制的研究主要集中在肿瘤微环境、多组学研究及肠道菌群方面。大量研究证实,CRC 的肿瘤微环境中免疫细胞的类型、密度及位置与患者预后密切相关^[39]。同时,肿瘤微环境易受到环境风险因素的影响,例如吸烟与 CRC

中 T 细胞浸润减少相关,且预示着不良预后^[40]。近些年,单细胞 RNA 测序研究发展迅速,揭示了 CRC 中肿瘤细胞和免疫细胞在空间及功能上的相互作用,并强调了免疫和基质细胞在恶性转化中的作用^[41];也期待单细胞测序研究可为 EOCRC 中肿瘤微环境的作用提供更多的线索。

王美林教授团队通过整合中国队列中 79 例 EOCRC 的基因突变、DNA 甲基化修饰、RNA 表达和蛋白活性等多组学信息,并结合 126 例公共数据库中 EOCRC 患者的多组学数据,发现 EOCRC 具有较高的肿瘤突变负荷,在突变、转录和翻译等水平表现出较高的 DNA 修复能力,且 DNA 甲基化和拷贝数变异对基因表达顺势调控作用较为显著^[42]。同时,研究者基于肿瘤突变负荷和免疫微环境评分重构了 4 种免疫分子分型,发现 EOCRC 具有更多以免疫浸润上调为特征的“Hot”亚型^[42]。进一步与欧美 EOCRC 比较发现,*LMTK3* 基因呈现中国人群的早发特异性突变特性,可作为潜在功能性调节器及特异性免疫表型的肿瘤标志物^[42]。

目前,已有大量证据支持肠道菌群在 CRC 发病机制和进展中的作用,包括有核梭杆菌、脆弱拟杆菌和 pks+ 大肠杆菌等^[43-44]。马延磊教授团队对 549 例中国 EOCRC、LOCRC 及年龄匹配的健康人群进行粪便宏基因组和代谢组学测序分析,发现 EOCRC 多组学特征主要表现为致病菌 *Flavonifractor plautii* 富集、红肉饮食相关细菌富集以及色氨酸、胆汁酸和胆碱代谢的增加;LOCRC 则表现为具核梭杆菌富集、短链脂肪酸过度消耗、乙酸-乙醛代谢向乙酰辅酶 A 代谢转变^[45]。研究者进一步基于宏基因组、代谢组和细菌酶基因联合标志物构建了随机森林分类器预测模型,该模型具有区分 EOCRC 和健康人的强大潜力,可用于青年人群的肠癌早筛^[45]。当然,该预测模型需要在更大规模、更多样化的人群中进一步得到证实,若能将 EOCRC 类器官模型^[46]、动物模型与肠道菌群相结合,探究环境暴露因素与肠道菌群的相互作用,将为 EOCRC 的机制研究提供更多证据。

五、预防与筛查

早期筛查对降低 CRC 发病率和死亡率起关键性作用。结肠镜是 CRC 筛查的金标准,并可及时切除癌前病变。2015 年,美国 50 岁以上人群的肠镜检查率为 60%^[47];2017 年,我国 50 岁以上人群的肠镜检查率仅为 15%,依从率仅为 44%^[48]。结合目

前 EOCRC 发病率上升的趋势,2018 年起美国癌症协会已将一般风险人群接受肠镜筛查的年龄从 50 岁调整至 45 岁^[49]。我国 CRC 筛查专家共识目前推荐将一般风险人群的筛查起始年龄定为 40 岁,同时将有 1 位一级亲属 <60 岁时被诊断为 CRC 或进展期腺瘤、或者 2 位一级亲属患 CRC 或进展期腺瘤的人群定义为高危人群,并推荐其从 40 岁开始或比家族中最早确诊 CRC 的年龄提前 10 年开始肠镜检查^[50]。

针对促进 EOCRC 患者的预防及筛查工作需集中在以下几个方面。首先,需加强 CRC 预防与筛查的健康宣教,呼吁青年人针对 EOCRC 的高危因素进行早期预防,改善饮食及生活习惯,包括增加运动量、戒烟戒酒、摄入更多的膳食纤维和谷物等。同时增强青年人的早筛意识,有腹部不适或排便习惯改变等症状及时就诊,并积极进行肠癌筛查。其次,构建适合青年人的个体化早筛方案。由于肠镜为侵入性检查,青年人常规体检时行肠镜检查的比例较低。基于粪便的检测方法,包括粪便免疫化学测试 (fecal immunochemical test, FIT) 和多靶点粪便 FIT-DNA 检测,可能是青年人更为合适的早筛选择。此外,液体活检或可发挥较大作用。国外已有研究者利用血液中的 4 种 microRNA 建立 EOCRC 诊断模型,对早期 EOCRC 的诊断预测准确性较高^[51]。cfDNA 片段组学^[52]和 ctDNA 多基因甲基化标志物^[53]已证实对进展期腺瘤及早期 CRC 患者具有较高的预测价值,但其对 EOCRC 的诊断价值仍需进一步探索,我们期待国内外有更多的临床研究助力 EOCRC 的早诊早筛。

六、小结

EOCRC 的发病率仍在稳步上升,但在国内获得的关注及研究较少,缺乏有针对性的诊疗指南。在临床工作中,我们要重视对青年患者的诊治,积极询问家族史,完善诊断流程,争取做到早筛查、早诊断、早治疗,并进行健康宣教。在科研工作中,应注重对 EOCRC 不同于 LOCRC 的流行病学暴露因素的探索,努力构建适用于 EOCRC 患者的无创新型早筛模型,同时对其基因组学、肿瘤微环境、代谢组学及肠道菌群进行更加深入的机制研究,并开展更大样本的前瞻性随机对照临床试验探索其更好的治疗方案,以期能够降低 EOCRC 的发病率并提高其预后水平。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults[J]. *Gut*, 2019, 68(12): 2179-2185. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319511.
- [3] Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years[J]. *Gut*, 2019, 68(10): 1820-1826. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317592.
- [4] Zaborowski AM, Abdile A, Adamina M, et al. Characteristics of early-onset vs late-onset colorectal cancer: a review[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(9): 865-874. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.2380.
- [5] Li Q, Yu M, Lv H, et al. Burden of early-onset colorectal cancer along with attributable risk factors from 1990 to 2019: a comparative study between China and other G20 countries[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 1463. DOI: 10.1186/s12889-023-16407-y.
- [6] Sinicropo FA. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16): 1547-1558. DOI: 10.1056/NEJMra2200869.
- [7] Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(1): 17-22. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1756.
- [8] Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 341-353. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.055.
- [9] Murphy CC, Wallace K, Sandler RS, et al. Racial disparities in incidence of young-onset colorectal cancer and patient survival[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 958-965. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.060.
- [10] 姜艳芳, 魏志, 孙自勤. 中国青年大肠癌发病趋势分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(9): 982-987. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.09.006.
- [11] Archambault AN, Su YR, Jeon J, et al. Cumulative burden of colorectal cancer-associated genetic variants is more strongly associated with early-onset vs late-onset cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1274-1286. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.012.
- [12] Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014[J]. *JAMA*, 2016, 315(21): 2292-2299. DOI: 10.1001/jama.2016.6361.
- [13] Sandhu MS, Luben R, Day NE, et al. Self-reported birth weight and subsequent risk of colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(9): 935-938.
- [14] Céline J, Ohlsson C, Bygdell M, et al. Childhood body mass index is associated with risk of adult colon cancer in men: an association modulated by pubertal change in body mass index[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(5): 974-979. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1077.
- [15] Song M, Hu FB, Spiegelman D, et al. Adulthood weight change and risk of colorectal cancer in the nurses' health study and health professionals follow-up study[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015, 8(7): 620-627. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0061.
- [16] Song M, Hu FB, Spiegelman D, et al. Long-term status and change of body fat distribution, and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(3): 871-883. DOI: 10.1093/ije/dyv177.
- [17] Liu PH, Wu K, Ng K, et al. Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 37-44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4280.
- [18] Chen H, Zheng X, Zong X, et al. Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer[J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1147-1154. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321661.
- [19] Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20456. DOI: 10.1371/journal.pone.0020456.
- [20] Vieira AR, Abar L, Chan D, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1788-1802. DOI: 10.1093/annonc/mdx171.
- [21] Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(9): 1748-1758. DOI: 10.1002/ijc.31198.
- [22] Tabung FK, Liu L, Wang W, et al. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 366-373. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4844.
- [23] Zheng X, Hur J, Nguyen LH, et al. Comprehensive assessment of diet quality and risk of precursors of early-onset colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(5): 543-552. DOI: 10.1093/jnci/djaa164.
- [24] Hur J, Otegbeye E, Joh HK, et al. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women[J]. *Gut*, 2021, 70(12): 2330-2336. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323450.
- [25] Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, et al. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1823-1835. DOI: 10.1093/ije/dyx174.
- [26] Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, et al. Sedentary behaviors, TV viewing time, and risk of young-onset colorectal cancer[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2018, 2(4): pky073. DOI: 10.1093/jncics/pky073.
- [27] 谢亦乐, 房静远. 早发型结直肠癌研究进展[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(11): 783-786. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200401-00196.
- [28] Dejea CM, Fathi P, Craig JM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria[J]. *Science*, 2018, 359(6375): 592-597. DOI: 10.1126/science.aah3648.
- [29] Cercek A, Chatila WK, Yeager R, et al. A comprehensive comparison of early-onset and average-onset colorectal cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(12): 1683-1692. DOI: 10.1093/jnci/djab124.
- [30] Kneuert PJ, Chang GJ, Hu CY, et al. Overtreatment of young adults with colon cancer: more intense treatments

- with unmatched survival gains[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(5):402-409. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.3572.
- [31] Emiloju OE, Saberzadeh-Ardestani B, Sinicrope FA. Synchronous neoplasia rates at colonoscopic diagnosis of early-onset vs average-onset colorectal cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(7):e2324038. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24038.
- [32] 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.
- [33] Lipsyc-Sharf M, Zhang S, Ou FS, et al. Survival in young-onset metastatic colorectal cancer: findings from cancer and leukemia group B (Alliance)/SWOG 80405[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(3):427-435. DOI: 10.1093/jnci/djab200.
- [34] Yeo H, Betel D, Abelson JS, et al. Early-onset colorectal cancer is distinct from traditional colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(4):293-299. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.06.002.
- [35] Akimoto N, Ugai T, Zhong R, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4): 230-243. DOI: 10.1038/s41571-020-00445-1.
- [36] Cavestro GM, Mannucci A, Zuppardo RA, et al. Early onset sporadic colorectal cancer: worrisome trends and oncogenic features[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(6):521-532. DOI: 10.1016/j.dld.2018.02.009.
- [37] Willauer AN, Liu Y, Pereira A, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(12):2002-2010. DOI: 10.1002/cncr.31994.
- [38] Antelo M, Balaguer F, Shia J, et al. A high degree of LINE-1 hypomethylation is a unique feature of early-onset colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45357. DOI: 10.1371/journal.pone.0045357.
- [39] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome[J]. *Science*, 2006, 313(5795): 1960-1964. DOI: 10.1126/science.1129139.
- [40] Hamada T, Nowak JA, Masugi Y, et al. Smoking and risk of colorectal cancer sub-classified by tumor-infiltrating T cells[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(1): 42-51. DOI: 10.1093/jnci/djy137.
- [41] Becker WR, Nevins SA, Chen DC, et al. Single-cell analyses define a continuum of cell state and composition changes in the malignant transformation of polyps to colorectal cancer[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(7):985-995. DOI: 10.1038/s41588-022-01088-x.
- [42] Du M, Gu D, Xin J, et al. Integrated multi-omics approach to distinct molecular characterization and classification of early-onset colorectal cancer[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(3):100974. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.100974.
- [43] Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks(+) *E. coli*[J]. *Nature*, 2020, 580(7802): 269-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2080-8.
- [44] Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 679-689. DOI: 10.1038/s41591-019-0406-6.
- [45] Yang Y, Du L, Shi D, et al. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6757. DOI: 10.1038/s41467-021-27112-y.
- [46] Yan H, Siu HC, Ho SL, et al. Organoid cultures of early-onset colorectal cancers reveal distinct and rare genetic profiles[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2165-2179. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320019.
- [47] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [48] 袁平, 顾晋. 2006~2015年中国大肠癌筛查人群依从性的 Meta 分析 [J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(4): 241-248. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.04.A001.
- [49] Wolf A, Fontham E, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4):250-281. DOI: 10.3322/caac.21457.
- [50] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识(2023 版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(48): 3896-3908. DOI: 10.3760/cma. j. cn112137-20230804-00164.
- [51] Nakamura K, Hernández G, Sharma GG, et al. A liquid biopsy signature for the detection of patients with early-onset colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(5):1242-1251.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.089.
- [52] Ma X, Chen Y, Tang W, et al. Multi-dimensional fragmentomic assay for ultrasensitive early detection of colorectal advanced adenoma and adenocarcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 175. DOI: 10.1186/s13045-021-01189-w.
- [53] Mo S, Dai W, Wang H, et al. Early detection and prognosis prediction for colorectal cancer by circulating tumour DNA methylation haplotypes: a multicentre cohort study [J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 55: 101717. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101717.