

早发性直肠癌与晚发性直肠癌临床特征与预后的比较研究

洪昊鹏¹ 黄安¹ 石景怡¹ 顾晋^{1,2}

¹北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心,北京 100142;²北京大学首钢医院胃肠外科,北京 100144

通信作者:顾晋,Email:zlguj@bjmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨早发性直肠癌(EORC)与晚发性直肠癌(LORC)患者的临床病理特征及预后的差异,并分析影响EORC患者预后的不良因素。方法 本研究采用回顾性队列研究和倾向性评分匹配研究方法。对2017—2022年在北京大学首钢医院接受直肠癌根治术的直肠癌患者的临床资料进行回顾性分析。将患者分为EORC组(<50岁)与LORC组(>50岁),采用倾向性评分(PSM)1:2匹配,控制性别、新辅助治疗、肿瘤TNM分期与辅助治疗的混杂因素干扰,比较两组患者的临床病理特征以及总体生存(OS)和无进展生存(PFS)情况,并采用Cox回归分析影响远期预后的独立危险因素、采用限制性立方样条分析年龄与预后的关联。结果 本研究共纳入资料完善的199例EORC与705例LORC。PSM匹配前,EORC组的T4期比例高[27.6%(55/199)比12.9%(91/705), $\chi^2=30.12$, $P<0.001$],M1比例高[24.6%(49/199)比15.7%(111/705), $\chi^2=8.40$, $P=0.004$],接受新辅助治疗[79.9%(159/199)比62.3%(439/705), $\chi^2=21.54$, $P<0.001$]和接受辅助治疗[62.8%(125/199)比50.8%(358/705), $\chi^2=9.03$, $P=0.003$]的比例也更高;LORC组的平均OS为57.8个月,优于EORC组的51.9个月($P=0.011$);LORC组的PFS为53.6个月,也优于EORC组的44.5个月($P=0.001$)。经过PSM匹配后,两组间OS($P=0.450$)和PFS($P=0.180$)差异均无统计学意义。EORC组预后多因素分析结果显示,癌胚抗原(CEA) ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ (HR=3.79,95%CI:1.34~10.69, $P=0.012$)和神经侵犯阳性(HR=7.27,95%CI:1.77~29.88, $P=0.006$)是OS的独立危险因素;CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ (HR=2.56,95%CI:1.06~6.17, $P=0.037$)是PFS的独立危险因素。限制性立方样条结果显示,年龄与死亡风险、年龄与疾病进展呈U型关系,经校正性别、T、N、M分期、术前新辅助治疗、术后辅助治疗6个混杂变量后,年龄<60岁人群的OS与PFS均未呈现显著年龄相关性。结论 相较于LORC,EORC确诊时分期更晚、预后更差,早诊早治有助于改善EORC预后。

【关键词】 直肠肿瘤,早发性; 直肠肿瘤,晚发性; 临床病理特征; 预后

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2024-1-6041)

Comparative study of clinical characteristics and prognosis between early- and late-onset rectal cancer

Hong Haopeng¹, Huang An¹, Shi Jingyi¹, Gu Jin^{1,2}

¹Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Center of Gastrointestinal Surgery, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China;

²Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China

Corresponding author: Gu Jin, Email: zlguj@bjmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the differences in clinical characteristics and

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20241209-00400

收稿日期 2024-12-09 本文编辑 卜建红

引用本文:洪昊鹏,黄安,石景怡,等.早发性直肠癌与晚发性直肠癌临床特征与预后的比较研究[J].中华胃肠外科杂志,2025,28(6):662-671. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20241209-00400.



prognosis between early- and late-onset rectal cancer (EORC and LORC, respectively), and to analyze the adverse factors affecting outcomes in EORC patients. **Methods** This retrospective cohort and propensity score matching (PSM) study examined 904 rectal cancer patients who underwent radical resection at Peking University Shougang Hospital between 2017 and 2022. Prior to comparison, patients in the EORC group (<50 years old) and LORC group (≥ 50 years old) were matched at a 1:2 ratio to control for the following confounders: sex; neoadjuvant therapy; T, N, and M stage; and adjuvant treatment. Cox regression was used to identify independent risk factors for poor overall and progression-free survival (OS and PFS, respectively). Restricted cubic splines were used to analyze the association between age and clinical outcome. **Results** A total of 199 EORC and 705 LORC patients were included for analysis. Prior to PSM, the proportions of patients with stage T4 [27.6%(55/199) vs. 12.9%(91/705), $\chi^2=30.12$, $P<0.001$] and M1 disease [24.6%(49/199) vs. 15.7% (111/705), $\chi^2=8.40$, $P=0.004$], and the proportions of patients who received neoadjuvant [79.9% (159/199) vs. 62.3%(439/705), $\chi^2=21.54$, $P<0.001$] and adjuvant therapy [62.8%(125/199) vs. 50.8% (358/705), $\chi^2=9.03$, $P=0.003$] were significantly higher in the EORC group. Mean OS (57.8 vs. 51.9 months; $P=0.011$) and PFS (53.6 vs. 44.5 months; $P=0.001$) were also significantly longer in the LORC group. However, after PSM, the intergroup differences in OS and PFS were not significant ($P=0.450$ and 0.180 , respectively). Multivariate Cox regression in the EORC cohort identified carcinoembryonic antigen concentration ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ [hazard ratio (HR), 3.79; 95% confidence interval (CI), 1.34–10.69; $P=0.012$] and presence of perineural invasion (HR, 7.27; 95%CI, 1.77–29.88; $P=0.006$) as independent risk factors for overall mortality; the only independent risk factor for cancer progression was carcinoembryonic antigen concentration ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ (HR, 2.56; 95%CI, 1.06–6.17; $P=0.037$). Restricted cubic spline analysis showed a U-shaped relationship between age and clinical outcome. After PSM, OS and PFS did not show a significant association with age in the < 60 years old group. **Conclusion** Compared with LORC, EORC is more likely to be diagnosed at a later stage and has a worse outcome. Early diagnosis and timely treatment improve outcome in EORC patients.

[Key words] Rectalneoplasms,early-onset; Rectalneoplasms,late-onset; Clinicopathological characteristics; Prognosis

Fund program: Capital Health Research and Development of Special Fund (CFH2024-1-6041)

早发性结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EO CRC)通常指的是 50 岁以下的结直肠癌患者^[1]。近年来,全球范围内 EO CRC 的发病率显著上升,据统计,自 1990 年起,EO CRC 的发病率以每年 5.2% 的速度增长^[2-3]。EO CRC 的临床病理特征与晚发性结直肠癌(late-onset colorectal cancer, LO CRC)有所不同。年轻患者在疾病诊断时更常处于晚期,无论是在结肠还是在直肠,肿瘤均表现出更晚的分期^[4]。且 EO CRC 的组织学往往呈现不良病理特征,如分化差的黏液腺癌和印戒细胞癌更为常见^[5]。研究还发现,EO CRC 患者常伴随脉管癌栓和神经侵犯,提示 EO CRC 人群的肿瘤恶性程度更高^[4-5]。此外,在一项对 1 514 例直肠癌患者的研究中,年龄 ≤ 50 岁的患者从症状出现到治疗的中位时间为 217 d,而年龄 > 50 岁的患者仅为 29.5 d^[6]。这说明年轻人群对于消化道肿瘤相关知识了解得不够全面,且对消化道症状较为轻视。

年轻患者通常在诊断时肿瘤体积较大,且有较

高的远处转移发生率,导致他们的治疗更加复杂。虽然 EO CRC 患者常接受更为积极的手术和围手术期治疗,且新辅助治疗和辅助治疗依从性较好、完成率较高,但并没有表现出优于 LO CRC 的远期预后^[7]。一方面可能就诊时分期较晚;还有就是可能 EO CRC 的肿瘤细胞具有更强的侵袭性及耐药性,导致治疗效果不佳^[8]。

据目前统计,青年男性结直肠癌患者中,有 41% 位于直肠,26% 位于近端结肠;年轻女性结直肠癌患者中,36% 位于直肠,25% 位于近端结肠^[9]。多数研究将早发性直肠癌与结肠癌合并报道,而早发性直肠癌(early-onset rectal cancer, EORC)与晚发性直肠癌(late-onset rectal cancer, LORC)预后比较的报道较少。为此,我们回顾性收集了 2017—2022 年期间在北京大学首钢医院进行直肠癌根治术的 904 例患者的临床资料和随访资料,以 50 岁作为阈值,将其分为早发性与晚发性直肠癌两组^[10];并采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)校正混

杂因素后,比较 EORC 与 LORC 远期生存及无病进展期,同时分析早发人群的预后不良影响因素。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性队列研究。

纳入标准:(1)病理证实为直肠来源的恶性肿瘤,包括遗传性结直肠癌综合征,如遗传性非息肉病性结直肠癌(Lynch 综合征)、黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers 综合征)、家族性腺瘤性息肉病;(2)在本中心接受直肠癌根治术;(3)临床资料完整。

排除标准:缺失 1 年以上的随访信息。

根据上述标准,回顾 2017 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间,于北京大学首钢医院接受结直肠癌根治术的 2 569 例结直肠癌病例资料,最终纳入随访资料完善的 904 例直肠癌根治术病例;其中发病年龄 ≥ 50 岁者 705 例(78.0%),为 LORC 组; < 50 岁者 199 例(22.0%),为 EORC 组。对两组间差异显著的 6 个参数(性别、肿瘤 T 分期、N 分期和 M 分期、术前新辅助治疗和术后辅助治疗)使用 1:2 PSM 后进行预后分析比较。本研究符合 STROCSS 的标准^[11];并符合《赫尔辛基宣言》关于人体实验中的伦理考虑的所有指导方针。本研究经医院伦理委员会讨论审批(审批号:IRBK-2025-011-01)。

二、观察指标和评价标准

一般资料包括年龄、性别、体质指数、既往病史(高血压、糖尿病、心脑血管病等)、肿瘤家族史和美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分、新辅助治疗情况;术前血清肿瘤标志物检测结果和肿瘤病理检测结果(病理类型、分化程度、病理分期)。

术后并发症按照 Clavien-Dindo 标准进行分类^[12]。总生存期(overall survival, OS)即从接受直肠癌根治术开始至(因任何原因)死亡的时间;无进展生存期(progression-free survival, PFS)即从接受

直肠癌根治术至疾病进展的时间^[13]。

三、随访方法

本研究采用系统化随访方案,通过以下方式获取随访数据:(1)电子化住院病案系统;(2)门诊病历;(3)结构化电话随访。随访资料包括生存状态、疾病状态和辅助治疗,随访截止时间为 2024 年 10 月 27 日。

四、统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件进行。计数资料采用例(%)描述,组间差异采用 χ^2 检验与 Fisher 确切概率法检验;偏态分布的连续数据采用 $M(Q_1, Q_3)$,采用两独立样本的秩和检验计算组间差异。在两组间使用 PSM 在 EORC 与 LORC 组间最近邻法 1:2 匹配,卡钳值为 0.25(随机数种子=100)。生存分析采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线,组间生存率的比较采用 Log-rank 检验。采用 Cox 单因素分析,将 $P < 0.1$ 的参数进一步进行 Cox 多因素分析,并将 $P < 0.05$ 的参数视为独立的预后不良参数。采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)模型分别拟合年龄因素与总生存期和无进展生存期之间的非线性关联,通过计算最优样条自由度探索年龄与肿瘤学预后(OS 和 PFS)的关系。使用 R(version 4.2.3)和 Zstats v 0.90(www.medsta.cn/software)对表格和图片进行绘制。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结果

一、EORC 组与 LORC 组临床病理特征的比较

全组患者男女比例为 1.6:1.0。LORC 组中位发病年龄为 64 岁;EORC 组中位发病年龄 45 岁。两组患者临床病理特征的比较见表 1。PSM 1:2 匹配后,LORC 组 191 例,EORC 组 363 例。匹配后两组间的 6 个临床指标差异均无统计学意义。PSM 后的两组患者临床病理特征见表 1。

表 1 早发性直肠癌(EORC)组与晚发性直肠癌(LORC)组倾向性评分匹配前后临床病理特征的比较

组别	例数	倾向性评分匹配前								
		男性 [例(%)]	年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	合并疾病[例(%)]			吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	有肿瘤家族史 [例(%)]	体质指数[kg/m^2 , $M(Q_1, Q_3)$]
EORC 组	199	105(52.8)	45(38, 48)	23(11.6)	14(7.0)	6(3.0)	22(11.1)	14(7.0)	35(17.6)	23.6(21.4, 25.4)
LORC 组	705	448(63.6)	64(58, 71)	266(37.7)	157(22.3)	88(12.5)	129(18.3)	102(14.5)	90(12.8)	23.0(20.8, 25.6)
统计值		$\chi^2=7.73$	$Z=-21.57$	$\chi^2=48.88$	$\chi^2=23.48$	$\chi^2=14.93$	$\chi^2=5.85$	$\chi^2=7.67$	$\chi^2=3.03$	$Z=-1.23$
P 值		0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.016	0.006	0.082	0.219

续表 1

		倾向性评分匹配后									
组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 [岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	合并疾病[例(%)]			吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	有肿瘤家族史 [例(%)]	体质指数[kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)]	
				高血压	糖尿病	心脑血管					
EORC组	191	103(53.9)	45.0(38.0, 48.0)	22(11.5)	13(6.8)	6(3.1)	21(11.0)	14(7.3)	34(17.8)	23.0(20.9, 25.7)	
LORC组	363	187(51.5)	64.0(58.0, 70.0)	142(39.1)	72(19.8)	41(11.3)	52(14.3)	43(11.8)	52(14.3)	23.3(21.3, 24.9)	
统计值		$\chi^2=0.29$	$Z=-19.36$	$\chi^2=45.75$	$\chi^2=16.35$	$\chi^2=10.72$	$\chi^2=1.21$	$\chi^2=2.77$	$\chi^2=1.15$	$Z=-0.28$	
P值		0.589	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.271	0.096	0.283	0.777	

		倾向性评分匹配前							
组别	例数	肿瘤T分期[例(%)] ^a				肿瘤N分期[例(%)]			肿瘤M1期 [例(%)]
		T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	
EORC组	199	10(5.0)	32(16.1)	94(47.2)	55(27.6)	93(46.7)	50(25.1)	52(26.1)	49(24.6)
LORC组	705	36(5.1)	119(16.9)	445(63.1)	91(12.9)	368(52.2)	198(28.1)	136(19.3)	111(15.7)
统计值		$\chi^2=30.12$				$\chi^2=4.90$			$\chi^2=8.40$
P值		<0.001				0.086			0.004

		倾向性评分匹配后									
组别	例数	肿瘤T分期[例(%)] ^a				肿瘤N分期[例(%)]			肿瘤M1期 [例(%)]		
		T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2			
EORC组	191	8(4.2)	31(16.2)	94(49.2)	51(26.7)	93(48.7)	50(26.2)	45(23.6)	45(23.6)		
LORC组	363	25(6.9)	57(15.7)	186(51.2)	83(22.9)	192(52.9)	76(20.9)	72(19.8)	72(19.8)		
统计值		$\chi^2=2.46$				$\chi^2=1.99$			$\chi^2=1.04$		
P值		0.561				0.369			0.307		

		倾向性评分匹配前									
组别	例数	肿瘤分化程度[例(%)] ^b			病理类型[例(%)] ^a			脉管癌栓 [例(%)]	神经侵犯 [例(%)]		
		高	中	低或未分化	腺癌	黏液腺癌	非腺癌				
EORC组	199	8(4.0)	142(71.4)	36(18.1)	169(84.9)	20(10.1)	10(5.0)	32(16.1)	28(14.1)		
LORC组	705	37(5.2)	544(77.2)	108(15.3)	649(92.1)	46(6.5)	10(1.4)	146(20.7)	96(13.6)		
统计值		$\chi^2=6.13$			$\chi^2=12.64$			$\chi^2=2.10$	$\chi^2=0.03$		
P值		0.105			0.002			0.147	0.87		

		倾向性评分匹配后									
组别	例数	肿瘤分化程度[例(%)] ^b			病理类型[例(%)] ^a			脉管癌栓 [例(%)]	神经侵犯 [例(%)]		
		高	中	低或未分化	腺癌	黏液腺癌	非腺癌				
EORC组	191	8(4.2)	136(71.2)	34(17.8)	163(85.3)	19(9.9)	9(4.7)	30(15.7)	27(14.1)		
LORC组	363	21(5.8)	260(71.6)	68(18.7)	322(88.7)	34(9.4)	7(1.9)	83(22.9)	53(14.6)		
统计值		$\chi^2=2.91$			$\chi^2=3.56$			$\chi^2=3.95$	$\chi^2=0.02$		
P值		0.406			0.168			0.047	0.882		

		倾向性评分匹配前											
组别	例数	ASA评分[例(%)] ^c				新辅助治疗 [例(%)]	辅助治疗 [例(%)]	肿瘤标志物检测[M(Q ₁ , Q ₃)]					
		I	II	III	IV			CEA (μg/L)	CA50 (μg/L)	CA199 (kU/L)	CA242 (kU/L)	CA724 (μg/L)	AFP (μg/L)
EORC组	199	9(4.5)	166(83.4)	23(11.6)	1(0.5)	159(79.9)	125(62.8)	2.9(1.5, 7.8)	4.2(2.3, 10.6)	10.5(4.9, 30.4)	2.6(1.3, 9.8)	2.4(1.0, 7.6)	2.8(2.0, 3.6)
LORC组	705	7(1.0)	466(66.1)	217(30.8)	15(2.1)	439(62.3)	358(50.8)	3.4(2.1, 6.9)	4.8(2.2, 10.5)	8.5(4.7, 20.0)	2.8(1.1, 11.0)	2(1.0, 5.8)	2.8(2.1, 3.8)
统计值		-				$\chi^2=21.54$	$\chi^2=9.03$	$Z=-2.30$	$Z=-0.19$	$Z=-1.67$	$Z=-0.63$	$Z=-1.35$	$Z=-0.63$
P值		<0.001				<0.001	0.003	0.021	0.847	0.095	0.525	0.178	0.530

		倾向性评分匹配后											
组别	例数	ASA评分[例(%)] ^c				新辅助治疗 [例(%)]	辅助治疗 [例(%)]	肿瘤标志物检测[M(Q ₁ , Q ₃)]					
		I	II	III	IV			CEA (μg/L)	CA50 (μg/L)	CA199 (kU/L)	CA242 (kU/L)	CA724 (μg/L)	AFP (μg/L)
EORC组	191	9(4.7)	158(82.7)	23(12.0)	1(0.5)	151(79.1)	118(61.8)	2.9(1.5, 7.9)	4.0(2.3, 10.5)	10.5(5.3, 29.4)	2.6(1.4, 9.8)	2.5(1.0, 7.6)	2.7(2.0, 3.6)
LORC组	363	2(0.6)	245(67.5)	109(30.0)	7(1.9)	271(74.7)	215(59.2)	3.3(2.0, 7.0)	5.1(2.2, 10.9)	9.0(4.7, 21.9)	2.8(1.2, 12.5)	2.3(1.0, 6.4)	3.0(2.2, 3.9)
统计值		-				$\chi^2=1.34$	$\chi^2=0.34$	$Z=-1.68$	$Z=-0.34$	$Z=-1.17$	$Z=-0.39$	$Z=-1.05$	$Z=-1.94$
P值		<0.001				0.248	0.560	0.094	0.733	0.242	0.696	0.293	0.052

注: ASA为美国麻醉医师协会;CEA为癌胚抗原;CA50为糖类抗原50;CA199为糖类抗原199;CA242为糖类抗原242;CA724为糖类抗原724;AFP为甲胎蛋白;^a由于新辅助治疗后部分人群达到完全缓解,倾向性评分前EORC内有8例、LORC组有14例无法评估T分期;匹配后,EORC内有7例、LORC组内有12例无法评估T分期;^b匹配前EORC内有13例、LORC组有16例无法评估分化程度;匹配后,EORC内有13例、LORC组内有14例无法评估分化程度;^c采用Fisher精确检验,“-”表示无数值

二、EORC 组与 LORC 组预后情况的比较

全队列平均随访时间为 34.7 个月。PSM 前, LORC 组的平均 OS 为 57.8 个月, 优于 EORC 组的 51.9 个月 ($P=0.011$); LORC 组平均 PFS 为 53.6 个月, 优于 EORC 组的 44.5 个月 ($P=0.001$); PSM 后, EORC 组与 LORC 组的 OS 和 PFS 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。两组 PSM 匹配前后生存曲线的比较见图 1。

三、EORC 组和 LORC 组预后危险因素分析

对 EORC 组患者进行的 OS 影响因素分析结果见表 2, 多因素 Cox 回归分析结果显示, CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ 和神经侵犯阳性是 OS 的独立预测因素。EORC 组患者 PFS 影响因素分析结果见表 3, 仅 CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ 是 PFS 的独立预测因素。

对 LORC 组患者进行的 OS 影响因素分析结果见表 4, 多因素 Cox 回归分析结果显示, CA199 ≥ 37 kU/L、T 分期和区域淋巴结转移数量 ≥ 4 是 OS 的独立预测因素。LORC 组患者 PFS 影响因素分析结果见表 5, CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ 、T 分期和区域淋巴结转移阳性是 PFS 的独立预测因素。

四、年龄对直肠癌患者预后的影响

通过限制性立方样条模型评估年龄与预后 (OS 和 PFS) 的非线性关系发现, 发病年龄接近 60 岁时, 年龄相关死亡风险和疾病进展风险最低; 当年龄 >60 岁时, OS 随年龄增加呈现下降趋势。然而当年龄 <60 岁时, 生存风险随年龄减小而不断增加, 疾病进展风险也呈现负向趋势。直肠癌与年龄的限制性立方样条图见图 2A 和 2B。

为排除混杂因素的干扰, 以“性别、T 分期、N 分期、M 分期、术前新辅助治疗、术后辅助治疗”共 6 个临床指标作为协变量进行校正后的限制性立方样条结果显示, 在年龄 <60 岁时未观察到显著变化趋势; 当年龄 ≥ 60 岁后, 死亡风险随年龄增加呈现显著升高趋势 (图 2C 和 2D)。

讨 论

近年来, 早发性结直肠癌的发病率在全球范围内持续上升, 尤其是在 30~39 岁年龄段中增长最快。在年轻人群中, 直肠癌的发病增速显著高于结

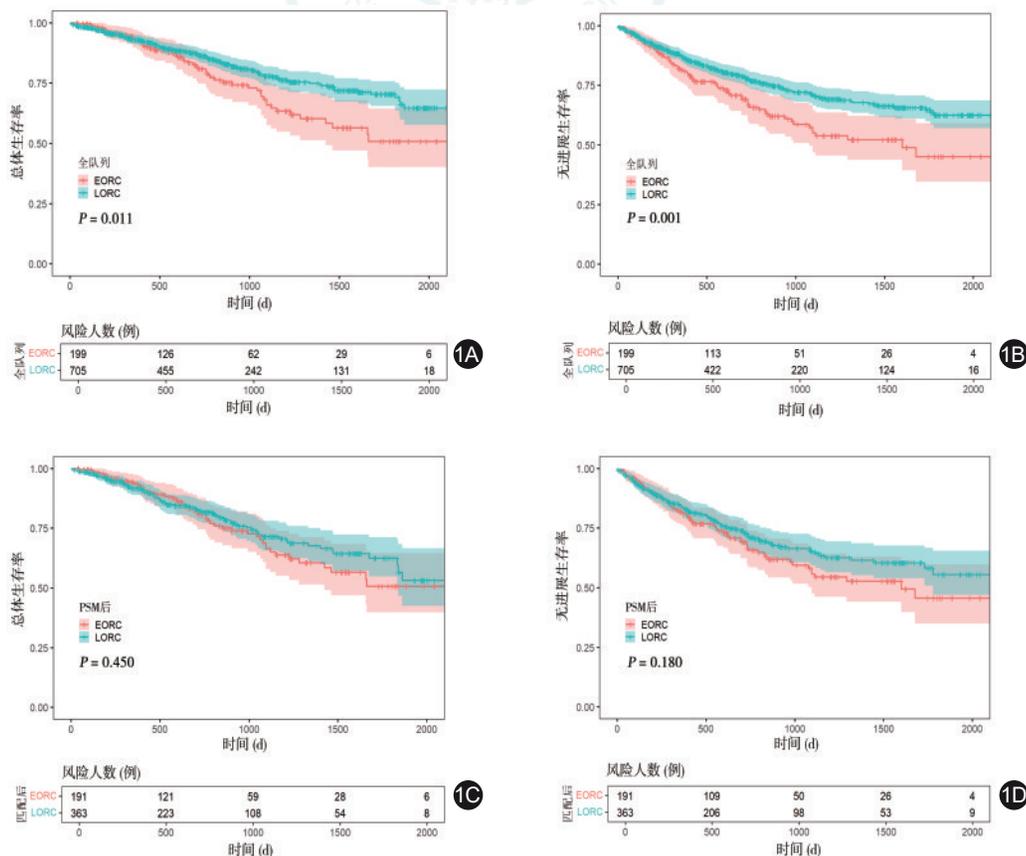


图 1 早发性直肠癌 (EORC) 组与晚发性直肠癌 (LORC) 组患者的生存曲线比较 1A. 评分匹配 (PSM) 前 EORC 组与 LORC 组的总体生存 (OS) 曲线; 1B. PSM 前 EORC 组与 LORC 组的无进展生存 (PFS) 曲线; 1C. PSM 后 EORC 组与 LORC 组的 OS 曲线; 1D. PSM 后 EORC 组与 LORC 组的 PFS 曲线

表 2 早发性直肠癌(EORC)组患者总体生存影响因素的Cox回归分析

临床参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别(女/男)	0.91(0.53~1.59)	0.746	-	-
吸烟史(有/无)	0.67(0.28~1.58)	0.358	-	-
饮酒史(有/无)	1.36(0.54~3.43)	0.515	-	-
家族史(有/无)	0.84(0.39~1.78)	0.646	-	-
癌胚抗原($\mu\text{g/L}$, $\geq 5 / < 5$)	2.24(1.29~3.90)	0.004	3.79(1.34~10.69)	0.012
糖类抗原 50($\mu\text{g/L}$, $\geq 30 / < 30$)	3.06(1.42~6.57)	0.004	1.59(0.38~6.64)	0.526
糖类抗原 199(kU/L, $\geq 37 / < 37$)	1.67(0.87~3.21)	0.121	-	-
糖类抗原 242(kU/L, $\geq 20 / < 20$)	5.48(2.07~14.52)	<0.001	0.64(0.03~13.09)	0.772
糖类抗原 724 ($\mu\text{g/L}$, $\geq 10 / < 10$)	2.05(1.06~3.99)	0.034	1.94(0.59~6.41)	0.277
甲胎蛋白($\mu\text{g/L}$, $\geq 20 / < 20$)	0.93(0.13~6.78)	0.946	-	-
脉管癌栓(阳性/阴性)	2.05(0.85~4.95)	0.109	-	-
神经侵犯(阳性/阴性)	3.46(1.43~8.35)	0.006	7.27(1.77~29.88)	0.006
肿瘤T分期(T2/T1)	1.09(0.13~9.05)	0.938	-	-
肿瘤T分期(T3/T1)	1.41(0.19~10.55)	0.737	-	-
肿瘤T分期(T4/T1)	4.95(0.67~36.60)	0.117	-	-
肿瘤N分期(N1/N0)	2.07(1.05~4.08)	0.036	0.58(0.17~1.96)	0.382
肿瘤N分期(N2/N0)	2.02(1.01~4.06)	0.047	0.50(0.17~1.48)	0.214
肿瘤M分期(M1/M0)	4.74(2.72~8.24)	<0.001	1.93(0.75~4.94)	0.170
新辅助治疗(有/无)	5.69(1.77~18.29)	0.004	2.11(0.44~9.97)	0.348
辅助治疗(有/无)	1.78(0.93~3.41)	0.080	0.60(0.16~2.20)	0.441

注：“-”表示无数值

表 3 早发性直肠癌(EORC)组患者无进展生存影响因素的Cox回归分析

临床参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别(女/男)	1.37(0.85~2.19)	0.192	-	-
吸烟史(有/无)	0.76(0.36~1.60)	0.471	-	-
饮酒史(有/无)	0.70(0.25~1.92)	0.487	-	-
家族史(有/无)	1.30(0.73~2.30)	0.371	-	-
癌胚抗原($\mu\text{g/L}$, $\geq 5 / < 5$)	2.67(1.66~4.29)	<0.001	2.56(1.06~6.17)	0.037
糖类抗原 50($\mu\text{g/L}$, $\geq 30 / < 30$)	3.48(1.85~6.56)	<0.001	1.38(0.45~4.21)	0.576
糖类抗原 199(kU/L, $\geq 37 / < 37$)	2.02(1.18~3.47)	0.011	1.59(0.74~3.41)	0.231
糖类抗原 242(kU/L, $\geq 20 / < 20$)	3.81(1.74~8.31)	<0.001	0.46(0.04~4.83)	0.516
糖类抗原 724 ($\mu\text{g/L}$, $\geq 10 / < 10$)	1.87(1.07~3.27)	0.027	2.47(0.96~6.33)	0.059
甲胎蛋白($\mu\text{g/L}$, $\geq 20 / < 20$)	0.72(0.10~5.18)	0.744	-	-
脉管癌栓(阳性/阴性)	1.44(0.61~3.40)	0.409	-	-
神经侵犯(阳性/阴性)	3.00(1.25~7.20)	0.014	2.40(0.67~8.52)	0.177
肿瘤T分期(T2/T1)	0.61(0.17~2.27)	0.466	-	-
肿瘤T分期(T3/T1)	0.79(0.24~2.60)	0.698	-	-
肿瘤T分期(T4/T1)	2.10(0.64~6.90)	0.222	-	-
肿瘤N分期(N1/N0)	1.53(0.83~2.81)	0.172	1.07(0.37~3.08)	0.897
肿瘤N分期(N2/N0)	2.42(1.39~4.20)	0.002	1.20(0.49~2.94)	0.697
肿瘤M分期(M1/M0)	2.85(1.76~4.63)	<0.001	1.16(0.52~2.57)	0.720
新辅助治疗(有/无)	8.12(2.55~25.86)	<0.001	2.34(0.57~9.63)	0.241
辅助治疗(有/无)	1.89(1.09~3.26)	0.022	1.07(0.35~3.27)	0.909

注：“-”表示无数值

表 4 晚发性直肠癌(LORC)组患者总体生存影响因素的 Cox 回归分析

临床参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别(女/男)	0.91(0.63~1.32)	0.636	-	-
吸烟史(有/无)	0.80(0.50~1.27)	0.343	-	-
饮酒史(有/无)	0.99(0.61~1.61)	0.965	-	-
家族史(有/无)	0.99(0.59~1.67)	0.967	-	-
癌胚抗原($\mu\text{g/L}$, ≥ 5 / < 5)	2.86(1.98~4.14)	<0.001	1.65(0.99~2.75)	0.056
糖类抗原 50($\mu\text{g/L}$, ≥ 30 / < 30)	3.54(2.08~6.03)	<0.001	0.69(0.31~1.51)	0.350
糖类抗原 199(kU/L, ≥ 37 / < 37)	3.82(2.50~5.83)	<0.001	1.89(1.07~3.33)	0.027
糖类抗原 242(kU/L, ≥ 20 / < 20)	3.92(2.36~6.50)	<0.001	1.80(0.93~3.51)	0.083
糖类抗原 724 ($\mu\text{g/L}$, ≥ 10 / < 10)	2.34(1.50~3.66)	<0.001	1.47(0.84~2.57)	0.178
甲胎蛋白($\mu\text{g/L}$, ≥ 20 / < 20)	2.67(0.37~19.19)	0.329	-	-
脉管癌栓(阳性/阴性)	2.92(2.03~4.22)	<0.001	1.41(0.84~2.38)	0.198
神经侵犯(阳性/阴性)	3.57(2.41~5.28)	<0.001	1.59(0.92~2.73)	0.096
肿瘤 T 分期 ^a	2.88(2.11~3.92)	<0.001	2.50(1.62~3.88)	<0.001
肿瘤 N 分期(N1/N0)	2.35(1.51~3.66)	<0.001	1.45(0.78~2.72)	0.243
肿瘤 N 分期(N2/N0)	4.53(2.92~7.04)	<0.001	2.82(1.51~5.27)	0.001
肿瘤 M 分期(M1/M0)	3.96(2.71~5.77)	<0.001	1.45(0.77~2.74)	0.248
新辅助治疗(有/无)	2.15(1.44~3.21)	<0.001	1.28(0.66~2.50)	0.462
辅助治疗(有/无)	1.64(1.14~2.35)	0.007	0.65(0.36~1.17)	0.147

注:^a因 T1 期人群均未发生终点事件,合并为连续性变量进行分析;“-”表示无数值

表 5 晚发性直肠癌(LORC)组患者无进展生存影响因素的 Cox 回归分析

临床参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别(女/男)	0.90(0.65~1.23)	0.503	-	-
吸烟史(有/无)	0.77(0.51~1.16)	0.205	-	-
饮酒史(有/无)	1.11(0.73~1.67)	0.635	-	-
家族史(有/无)	1.09(0.70~1.69)	0.708	-	-
癌胚抗原($\mu\text{g/L}$, ≥ 5 / < 5)	2.26(1.66~3.07)	<0.001	1.59(1.06~2.38)	0.026
糖类抗原 50($\mu\text{g/L}$, ≥ 30 / < 30)	3.25(1.98~5.33)	<0.001	1.23(0.61~2.50)	0.561
糖类抗原 199(kU/L, ≥ 37 / < 37)	2.11(1.40~3.19)	<0.001	1.18(0.70~2.02)	0.534
糖类抗原 242(kU/L, ≥ 20 / < 20)	2.59(1.59~4.22)	<0.001	1.08(0.56~2.06)	0.825
糖类抗原 724 ($\mu\text{g/L}$, ≥ 10 / < 10)	1.73(1.15~2.60)	0.009	1.25(0.74~2.12)	0.404
甲胎蛋白($\mu\text{g/L}$, ≥ 20 / < 20)	2.07(0.29~14.77)	0.470	-	-
脉管癌栓(阳性/阴性)	2.48(1.79~3.43)	<0.001	1.35(0.87~2.11)	0.183
神经侵犯(阳性/阴性)	2.89(2.02~4.13)	<0.001	1.53(0.96~2.43)	0.076
肿瘤 T 分期 ^a	2.53(1.95~3.28)	<0.001	1.81(1.26~2.60)	0.001
肿瘤 N 分期(N1/N0)	2.80(1.94~4.03)	<0.001	2.35(1.43~3.87)	<0.001
肿瘤 N 分期(N2/N0)	3.47(2.35~5.14)	<0.001	2.00(1.15~3.48)	0.014
肿瘤 M 分期(M1/M0)	2.44(1.72~3.46)	<0.001	1.34(0.79~2.28)	0.276
新辅助治疗(有/无)	2.78(1.92~4.03)	<0.001	1.21(0.68~2.16)	0.509
辅助治疗(有/无)	3.02(2.15~4.24)	<0.001	1.56(0.92~2.64)	0.101

注:^a因 T1 期人群均未发生终点事件,合并为连续性变量进行分析;“-”表示无数值

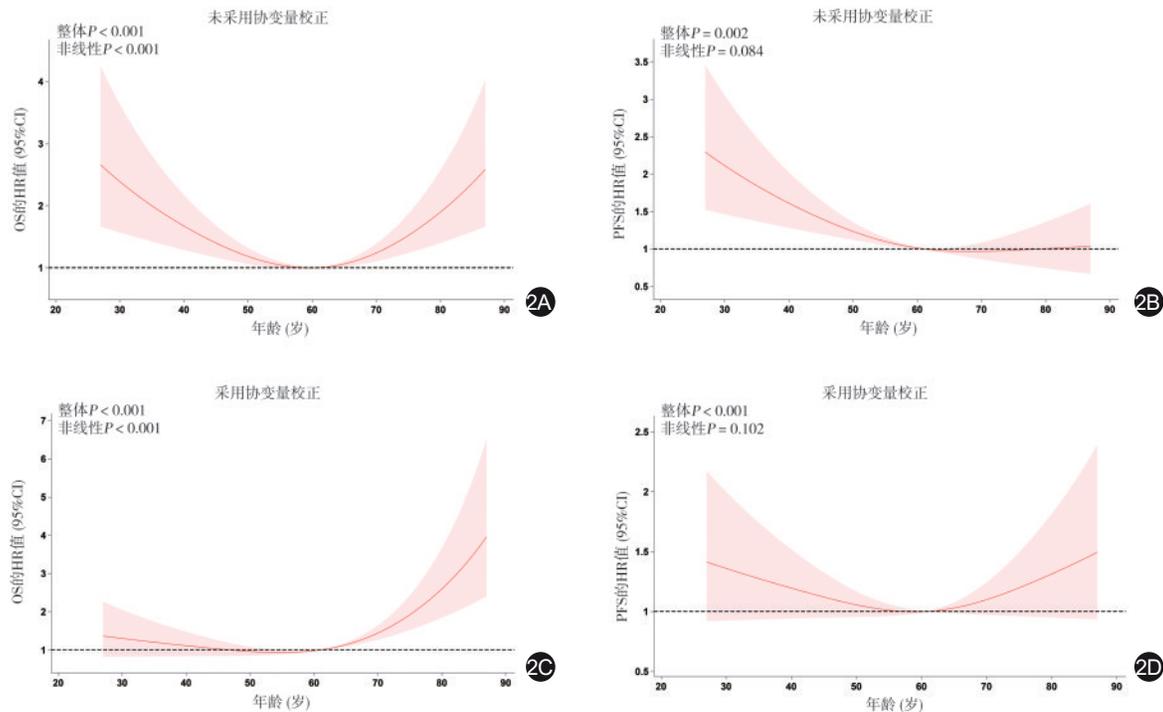


图2 直肠癌与年龄限制立方条(RCS)图 2A.年龄与总体生存(OS)的RCS曲线;2B.年龄与无进展生存(PFS)的RCS曲线;2C.采用协变量校正后的年龄与OS的RCS曲线;2D.采用协变量校正后的年龄与PFS的RCS曲线

肠癌。到2030年,约11%的结肠癌和23%的直肠癌将发生在50岁以下的年轻人群^[3]。本研究发现,尽管EORC中新辅助治疗完成率显著高于老年人群(79.9%比62.3%),但年轻人群术后生存与无病进展期都显著更差,这与一项240 772例的研究一致,即早发性结直肠癌在确诊时为进展期的比例更高(61.3%比48.6%, $P < 0.001$)^[14]。

目前,将50岁作为早发与晚发性结直肠癌的分界,更多是基于流行病学筛查建议的选择,而非确证的生物学差异^[15-16]。本研究通过RCS分析发现,年龄与生存预后呈现显著的“U型”特征。在未校正模型中,60岁被识别为生存风险的拐点,患者年龄趋近60岁时,OS和无病生存相关风险均达最低值;当年龄 >60 岁后,死亡风险随年龄增长递增;而年龄 <60 岁人群则表现出随年龄递减生存风险升高的趋势,这可能反映了年轻群体因延迟就诊导致预后恶化的临床现实。进一步校正性别、TNM分期、新辅助和辅助治疗等混杂因素后,年龄 <60 岁时OS和DFS与年龄无相关性差异无统计学意义。这一发现可能蕴藏双重提示:一方面,年轻的直肠癌人群预后更差,而且年龄越小预后越差;但另一方面,这些预后更差的原因可能是年轻人群就诊时分期更晚,若以分期等指标纳入混杂因素进行校正后,则

未显示出预后与年龄的显著关系。

尽管更改早发、晚发的年龄分界线需要更高等级的循证医学证据,但现有的数据证实,早诊早治能够显著改善早发性直肠癌人群的肿瘤学预后。因此,亟需构建多维度健康干预策略。首先,应针对年轻人群开展症状识别教育,值得注意的是,30%~50%结直肠癌的发病因素可归因于可逆的生活方式因素,如肥胖、吸烟、体力活动不足及饮食结构失衡等^[17]。此类危险因素可通过基于人群的一级预防策略进行针对性干预并缓解病变。还有新的证据表明,坚持饮食中添加相关微量营养素^[18-19]、长期服用阿司匹林^[20]和坚持体育锻炼^[21]与结直肠癌风险呈负相关。这些证据共同提示,通过调控生活方式、优化日常饮食及药物,可在肿瘤发生早期构建多维度防御体系,最终实现结直肠癌的早期控制,改善年轻人群的不良预后。其次,需结合职业特征优化筛查路径,对存在遗传易感性或长期炎性肠病史的高危群体开展精准筛查^[22]。

当然,这一考虑也需要根据社会经济学效应、循证医学证据等多角度研判,避免过度医疗的潜在可能。根据当前的全国癌症综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南,早发

性结肠癌在分期上并未被单独列出,或制定专门的治疗方案,并没有高等级的循证医学证据表明 EOCRC 和 LOCRC 之间的术前检查、手术方案和全身治疗应该有所不同^[23]。但一个由 69 名国际专家通过协商一致的方式制定的 EOCRC 相关指南,推荐在所有新诊断的 EOCRC 患者中进行多种基因(包括 *APC*、*BMPRIA*、*EPCAM*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*MUTYH*、*POLD1*、*POLE*、*PMS2*、*PTEM*、*SMAD4*、*STK11* 和 *TP53*)的胚系基因检测,推荐在所有治疗方式之前进行,以识别潜在的遗传易感性^[23]。未来需开展前瞻性、大样本队列研究,进一步明确 EORC 的精准筛查人群特征,并提供更高等级的循证医学证据指导临床实践。

总的来说,加强对有相关临床症状的年轻人群的健康教育、早期筛查,达到结肠癌的早诊早治,将有助于改善其临床结局。尽管本研究对比了 EORC 和 LORC 的临床和病理特征和远期预后,并进行 PSM 匹配控制协变量的影响,但仍存在一些局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,可能存在选择偏倚、信息缺失和随访偏倚;其次,尽管我们分析了大量临床和病理变量,但缺乏对分子机制的深入研究,这对于全面理解 EORC 的独特特征和生物学机制至关重要。未来的研究应进一步整合多中心数据,并深入研究 EORC 的分子机制和遗传特征,将有助于制定更精准的治疗策略,并为提高 EORC 患者的生存预后提供更多支持。

综上,本研究比较了 199 例 EORC 与 705 例 LORC 的临床病理特征和预后,EORC 患者初诊时临床分期较晚的比例显著高于 LORC,EORC 的远期生存和无病进展期也显著更差。然而,经过 PSM 匹配以控制临床分期等混杂因素后,两组间的远期预后差异无统计学意义。这表明,提升年轻人群的早筛早诊率可改善其临床结局。因此建议,加强高风险年轻人群的结肠癌相关健康教育和早期筛查,以改善远期预后。

利益冲突 本研究所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 洪昊鹏负责病例筛选、数据收集、整理及论文撰写;黄安和石景怡负责数据收集;顾晋负责研究设计及指导、手术实施、论文修改和经费支持

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Chambers AC, Dixon SW, White P, et al. Demographic trends in the incidence of young-onset colorectal cancer: a population-based study [J]. *Br J Surg*, 2020, 107(5):595-605. DOI:10.1002/bjs.11486.
- [4] Chung RY, Tsoi KKF, Kyaw MH, et al. A population-based age-period-cohort study of colorectal cancer incidence comparing Asia against the West [J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 59: 29-36. DOI:10.1016/j.canep.2019.01.007.
- [5] Willauer AN, Liu Y, Pereira AaL, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(12):2002-2010. DOI:10.1002/cncr.31994.
- [6] Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, et al. The rising incidence of younger patients with colorectal cancer: questions about screening, biology, and treatment [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(4): 23. DOI: 10.1007/s11864-017-0463-3.
- [7] Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE, et al. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening [J]. *Cancer*, 2016, 122(6): 929-934. DOI:10.1002/cncr.29716.
- [8] Djikic Rom A, Dragicevic S, Jankovic R, et al. Markers of epithelial-mesenchymal transition and mucinous histology are significant predictors of disease severity and tumor characteristics in early-onset colorectal cancer [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(14). DOI: 10.3390/diagnostics14141512.
- [9] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3):177-193. DOI:10.3322/caac.21395.
- [10] Eng C, Jácome AA, Agarwal R, et al. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): e116-e128. DOI: 10.1016/s1470-2045(21) 00588-x.
- [11] Mathew G, Agha R, Albrecht J, et al. STROCSS 2021: strengthening the reporting of cohort, cross-sectional and case-control studies in surgery [J]. *Int J Surg*, 2021, 96: 106165. DOI:10.1016/j.ijvsu.2021.106165.
- [12] Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 187-196. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- [13] Schwartz LH, Litière S, De Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: from the RECIST committee [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62: 132-137. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
- [14] McClelland PH, Liu T, Ozuner G. Early-onset colorectal cancer in patients under 50 years of age: demographics, disease characteristics, and survival [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2022, 21(2): e135-e144. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.11.003.
- [15] 李雅琪, 李心翔. 早发性结肠癌的诊治进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2024, 27(5): 441-446. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240204-00057.
- [16] 胡焯婷, 肖乾, 丁克峰, 等. 重视对早发性结肠癌的认识 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2024, 27(5): 430-435. DOI: 10.3760/

- cma.j.cn441530-20240305-00086.
- [17] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans [J]. JAMA, 2018, 320(19): 2020-2028. DOI:10.1001/jama.2018.14854.
- [18] Farinetti A, Zurlo V, Manenti A, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer: a systematic review [J]. Nutrition, 2017, 43-44: 83-88. DOI:10.1016/j.nut.2017.06.008.
- [19] 卢彬, 金天, 刘成成, 等. 膳食对早发性结直肠癌发病的影响研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(5): 527-534. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20240226-00071.
- [20] Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(6): 762-769. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.6396.
- [21] Oruç Z, Kaplan MA. Effect of exercise on colorectal cancer prevention and treatment [J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11(5): 348-366. DOI:10.4251/wjgo.v11.i5.348.
- [22] 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.
- [23] Cavestro GM, Mannucci A, Balaguer F, et al. Delphi Initiative for Early-Onset Colorectal Cancer (DIRECT) International Management Guidelines [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(3): 581-603. e533. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.12.006.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对参考文献撰写的要求

执行 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》，依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料和个人通讯一般不用作参考文献，确需引用时，可将其在正文相应处注明。有条件时，2次文献亦不宜引为参考文献，尽量避免引用摘要作为参考文献。

文献作者在 3 位以内者，姓名均列出；3 位以上者，只列前 3 位，后加“等”或“et al”（西文）或“他”（日文）或“ИДР”（俄文）。作者姓名一律姓氏在前、名字在后，外国人的名字采用首字母缩写形式，缩写名后不加缩写点；日文汉字请按日文规定书写，勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“，”隔开，不用“和”或“and”等连词。

文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称；外文期刊名称用缩写，以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引（Index Medicus）中的格式为准；Index Medicus 未收录者，依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。**每条参考文献均须著录具体的卷期号以及起止页。文献 DOI 号著录在该条文献最后。**书写格式举例如下：

例 1: 王胤奎, 李子禹, 陕飞, 等. 我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(2): 168-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.010.

例 2: Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT, et al. Comparative outcomes of neoadjuvant treatment prior to total mesorectal excision and total mesorectal excision alone in selected stage II/III low and mid rectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(1): 106-113. DOI: 10.1245/s10434-015-4832-5.

例 3: Jablonski S. Online multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR) syndromes [DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 1999(2001-11-20)[2002-12-12]. http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html.

例 4: 刘小银, 刘广健, 文艳玲, 等. 经直肠超声检查在直肠癌新辅助放疗后术前评估中的应用价值 [J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2017, 14(6): 411-416. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.06.004.

例 5: 张晓鹏. 胃肠道 CT 诊断学图集 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001: 339.

例 6: Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 185-202.