

早发型结直肠癌遗传分子特征的研究进展

雷霞¹, 崔婷¹, 李继昂¹, 李艳¹, 黄晓俊²

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030)

摘要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)目前居癌症死亡的第3位, 尤其是早发型结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EOCRC)的发病率在全球范围内日益增长, 但这一增长的原因尚不清楚。临床研究通过基因测序等方法对其进行分析, 发现EOCRC的患者具有标志性的遗传分子特征。全文从EOCRC的遗传学、分子表型以及基因突变等分子特征的角度出发, 对EOCRC遗传分子特征的研究进展作一综述, 以期通过评估EOCRC的遗传和分子差异, 为临床提供相应的指导, 以便为无症状有风险的年轻个体的针对性筛查提供信息, 从而达到早期发现、早期治疗。

关键词: 早发型结直肠癌; 基因; 分子遗传

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2022)10-0809-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.10.A008

Research Progress on Genetic Characteristics of Early-onset Colorectal Cancer

LEI Xia¹, CUI Ting¹, LI Ji-ang¹, LI Yan¹, HUANG Xiao-jun²

(1. Second Clinical College of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is the third leading cause of cancer deaths worldwide. The incidence of early-onset colorectal cancer (EOCRC) in particular is increasing currently, but the reasons for this trend are unclear. Clinical studies have shown that patients with EOCRC have signature genetic molecular features. This article reviews the research progress in the genetic characteristics of EOCRC patients, focusing on gene mutations and molecular phenotypes of EOCRC to provide information for targeted screening of asymptomatic young individuals at risk facilitating early diagnosis and early treatment.

Key words: early-onset colorectal cancer; genes; molecular genetic

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是男性和女性最常见和最致命的三大癌症之一^[1], 对社会造成了严重的负担。CRC的高发年龄段为50~75岁, 通常将50岁以下发病的CRC称为早发型结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EOCRC)^[2], 50岁及以上发病称为晚发型结直肠癌(late-onset colorectal cancer, LOCRC)。由于预防性筛查, LOCRC的发病率和死亡率有所下降, 但是, 近几年来, EOCRC在男性和女性中的发病率和死亡率均显著上升^[3]。造成

EOCRC发病率上升的潜在因素仍不完全清楚, 但大多数相关研究表明EOCRC的发生可能与遗传、代谢因素等相关^[4]。在现有研究中, EOCRC的患者中更有可能表现为分化较差的肿瘤, 且与更具侵袭性的肿瘤和更差的预后有关^[5]。除了在临床病理特征方面的差异, 在遗传分子方面, EOCRC也具有明显的特征。研究表明约13%的EOCRC患者在癌症易感基因中携带致病性种系变异, 并且更有可能患有林奇综合征(lynch syndrome, LS)和家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)等遗传综合征^[6]。并且在EOCRC中存在特征性的基因突变类型和分子表型。因此, 为了更清楚地了解EOCRC的

收稿日期: 2022-05-13; 修回日期: 2022-07-04

基金项目: 甘肃省青年科学基金(21R1RA155); 兰州大学第二医院
萃英科技创新计划(2020QN-12)

通信作者: 黄晓俊, E-mail: huangxj@lzu.edu.cn

遗传学特征、分子表型以及基因突变等分子特征,本文将对 EOCRC 患者的遗传和分子特征进行综述,以便未来我们能够更好地根据其遗传分子特征而进行基因测序,从而达到早发现、早治疗,进而降低其发病率。

1 EOCRC 的流行病学特征与危险因素

我国 CRC 的发病率从 50 岁开始明显上升,75~80 岁达到高峰,其后缓慢下降^[7],考虑到我国 CRC 的发病率,CRC 的筛查指南建议从 40 岁起接受 CRC 风险评估,并且建议对评估为中低风险的人群自 50 岁起接受 CRC 的筛查^[8]。而美国癌症协会(ACS)主张将普通人群的筛查年龄降低到 45 岁^[9]。有研究表明,10.5% 的 CRC 病例发生在 50 岁以下的人群中^[10]。从 1995 年到 2014 年,30~39 岁人群的 CRC 死亡率年增长率为 1.6%,40~49 岁人群每年增加 1.9%,50~54 岁人群每年增长 0.9%^[11]。

这些数据都表明 EOCRC 的发病率越来越高,但是目前就其发病率和死亡率上升的原因尚不清楚。一些研究学者认为,这种上升趋势可能与生活方式的改变有关,如超重^[12]、低体力活动、高血压和糖尿病^[13]、代谢综合征^[14]、久坐行为^[15-16]、酒精、摄入大量红肉^[17]、不使用非甾体抗炎药、摄入较少的膳食纤维和叶酸^[18]等因素相关。最新的研究还表明,长期的含硫微生物饮食与 EOCRC 的发生有关,并且这种作用可能始于青春期^[19]。此外,青春期饮用大量含糖饮料也会增加 EOCRC 和结直肠腺瘤的风险,且每天食用的数量与 EOCRC 风险增加呈线性关系^[20]。

2 EOCRC 的遗传分子特征

2.1 遗传学特征

流行病学研究一直表明,CRC 患者的一级亲属发生 CRC 的风险高。而家族史和遗传病的遗传和表观遗传因素约占 EOCRC 患者的 30%,其中最常见的是 LS 和 FAP^[21]。FAP 是以多个(通常是几十到数百个)结直肠腺瘤为特征的疾病,临床表型可能存在显著差异,虽然 FAP 表现出常染色体显性遗传,但大约 30% 的个体没有家族史^[22]。LS 是常染色体显性遗传病,由错配修复(mismatch repair,MMR)基因的

种系突变导致,包括 *MLH1*、*MLH2*、*MSH2*、*MSH3*、*MSH6* 或 *PMS2*^[23]。*MMR* 基因的缺陷导致微卫星(DNA 的正常片段,由长度为 1~6 个核苷酸序列的多个重复组成)的长度变化,称为微卫星不稳定性(MSI)。

大多数研究认为,与 LOCRC 相比,EOCRC 具有更高的遗传倾向,并且多达 1/5 的患者可以归因于遗传性癌症综合征^[24],当然,这些患者的遗传综合征不仅只是 LS 或 FAP,还可能是一些有癌症家族史的患者。一项对接受遗传咨询并进行已知高显性 CRC 基因测试的 193 名 36 岁以下人群的综述报告称,35% 的患者有可识别的遗传性癌症综合征,其中 23 名患有 LS,22 名患有突变阴性的 LS,16 名患有 FAP^[25]。Gausman 等^[26]的研究也表明,EOCRC 与 LOCRC 的患者相比,有阳性家族史的比例高近 3 倍。但是也有研究者持相反态度,认为虽然大多数 EOCRC 患者都有阳性的家族史,但散发性 CRC 在 EOCRC 患者中占大多数,并且在 Willauer AN 的队列研究中只有 4% 的 EOCRC 患者有遗传性癌症综合征或者 IBD^[27],而 MSI、野生型 *BRAF* 和未甲基化的 *MLH1* 在 EOCRC 中更常见,且有 76% 的 EOCRC 患者都是非 LS(散发性)CRC^[28]。

虽然大多数研究认为 EOCRC 与遗传有着很大的关系,但在一些研究中也持有不同的看法,他们认为 EOCRC 大多数为散发性,与遗传无关。这个争议目前仍不能明确,仍需大量基因方面的研究。但不可否认的是,遗传与非遗传因素均对 EOCRC 的高发病率有影响。

2.2 分子表型

CRC 发病的分子途径通常被认为是没有 MSI 的染色体不稳定(chromosomal instability,CIN),或者是没有 CIN 的 MSI,但在 EOCRC 中观察到了第三种,被称为微卫星与染色体稳定(microsatellite and chromosome stability,MACS)^[29]。在 LOCRC 中,51% 表现为 CIN,MACS(34%)和 MSI(13%)仅占少数。相比,在 EOCRC 中,CIN 亚型的比例较低(32%),大多数表现为 MACS(45%)和 MSI(21%)表型^[2],并且有很高比例的患者处于 MMR 缺陷状态(dMMR)(23.44% vs 10.34%, $P=0.006$)^[30]。DNA 甲基化的改变是 CRC 的标志,并且已鉴定出表观遗传驱动基因与肿瘤发生的早期有关。长散在核重复序列 1(LINE-1)

低甲基化常被用作总体低甲基化的替代标记,并与 CIN 相关。与 LS、微卫星稳定 (MSS) 或高度 MSI (MSI-H) 的 LOCRC 相比,EOCRC 的 LINE-1 甲基化水平显著降低,且存活率较低^[29]。此外,CpG 岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)也经常会导致肿瘤抑制基因和 DNA 修复基因发生转录沉默,并且在 EOCRC 中还广泛存在着与老化相关的 CpGs(其中有着广泛的 DNA 甲基化),这对加速正常黏膜的老化和组织的癌变有着重要的影响作用^[31]。当根据发病部位对 CRC 进行分析时,还发现在 EOCRC 中,右半结肠癌的患者表现为广泛的 LS 特征,较高的 CIMP 和较低 CIN^[32]。这也进一步说明分子亚型的表现可能与肿瘤的发生部位有关。

因此,通过对 EOCRC 的分子亚型进行分析,可以发现,EOCRC 的患者大多数处于 dMMR,且具有较高的 MSI 和 CIMP,以及较低 CIN 亚型。总体而言,关于 EOCRC 独特分子特征的研究目前很少,这种独特的分子特征可能与独特的危险因素相关,也可能 EOCRC 本身就是一种生物异质性疾病。但是,目前尚无明确、统一的途径来描述或定义 EOCRC,未来需要进一步研究。

2.3 基因突变

从根本上说,所有的突变部分是由于未能识别或者修复 DNA 序列或染色体结构的缺陷而引起的。在许多癌症中,这是负责维持基因组完整性的细胞过程中特定缺陷的结果。*POLE* 基因是用于编码 DNA 聚合酶 ϵ ,其作用是修补 DNA 复制过程中产生的错误。最近研究表明,在具有体细胞 *POLE* 核酸外切酶结构域突变的肿瘤具有极高的基因组不稳定性^[33]和超突变表型^[34],并且可能与 EOCRC 的发病机制相关^[35]。此外,大约 85% 的癌遵循 CIN 途径,并且该途径与 Wnt/ β -Catenin 信号通路中涉及的 *APC* 基因的功能丧失突变有关^[29],但大多数研究表明在 EOCRC 中 *APC* 的发生率低于 LOCRC 患者。与 LOCRC 相比,EOCRC 中有较高的 *TP53* 基因突变率(80% vs 72%, $P=0.03$),较低的 *APC* 基因突变率(65% vs 78%, $P<0.001$)和 *KRAS* 基因突变率(37% vs 45%, $P=0.001$)^[36]。这与 Lieu 等^[37]的研究结果类似:*TP53* 和 *CTNNB1* 的改变在 EOCRC 中较为常见,而 *APC*、*KRAS*、*BRAF* 和 *FAM123B* 较少。但是 Aitchi-

son 等^[38]通过使用一种新的测序方法研究了新西兰的一组 EOCRC 患者的 *APC* 突变状态,结果发现 *APC* 突变率(72%)比先前在 EOCRC 中报告的更高,突变遍布整个基因,而不是像 LOCRC 患者的散发性聚集在热点区域中。与此同时,Barzi 等^[39]的结果也表明,在 EOCRC 患者中,*APC*、*CTNNB1* 和 *SMAD4* 的序列改变频率均增加,并且有着更高频率的局灶性 *BRAF* 和 *ERBB2*(HER2) 扩增。这种基因突变的差异可能与年轻人越来越多地接触促癌因素的生活方式有关。此外,最近的研究表明,EOCRC 具有更高的肿瘤突变负担和独特的先天免疫特征,特定的基因突变(*SSA1*、*C7*、*CFD*、*CXCL3*、*IL1B*、*MET* 和 *TNSI*)和异常途径(野生型 WTN 和突变的 TNF- β 通路)与 EOCRC 的总体生存期较差相关^[40]。

基于两者之间有着不同的基因突变频率,有学者考虑这种不同可能与肿瘤发生的部位有关,通过对不同肿瘤位置进行研究,发现 *BRAF* 或 *KRAS* 突变无显著差异,但是在 EOCRC 患者中,*KRAS* 突变更常见于左侧结肠($P=0.04$)^[41]。结合前文所述的临床病理特征,也可以发现,这种基因突变的差异可能确实与 EOCRC 的发生部位相关。由于 EOCRC 更常发生在左半结肠,且在左半结肠癌中,*TP53* 和 *APC*^[42] 发生频率高,而 *KRAS*^[42] 和 *BRAF*^[43] 基因突变较少见。

综上所述,EOCRC 的患者具有较高的基因突变频率,主要以 *TP53*、*APC*、*KRAS* 和 *BRAF* 为著 (Table 1)^[2,32,36-37,39,41,44],并且结合 EOCRC 的常见部位及相关的基因检测结果,可以发现,EOCRC 和 LOCRC 患者的基因突变频率因肿瘤部位的不同而不同 (Table 2)^[42-43,45]。在 EOCRC 中,*TP53* 有着较高的突变率,相反,*KRAS* 和 *BRAF* 突变率较低,这提示 EOCRC 可能是 CRC 患者的一个独特亚组,未来应进一步研究分子和遗传差异,以帮助确定 EOCRC 患者的新诊断和治疗策略。

3 EOCRC 的临床病理特征与预后

EOCRC 与 LOCRC 不仅在分子生物学方面有很大的差异,且这种临床病理特征可能与其独特的分子表型和基因突变相关。既往研究表明,EOCRC 常发生在脾曲或直肠或者左侧结肠,其发生

Table 1 Frequency of gene mutations and molecular types in EOCRC and LOCRC

Genetic mutation	EOCRC (%)	LOCRC (%)	Author	Reference
TP53	80	72	Kim JE	[36]
	82.3	76.7	Lieu CH	[37]
	71	69	Barzi A	[39]
APC	65	78	Kim JE	[36]
	65.8	79.7	Lieu CH	[37]
	62	57	Barzi A	[39]
KRAS	45.1	45.8	Chen Y	[41]
	40.7	16.7	Tapial S	[44]
	37	45	Kim JE	[36]
BRAF	45.6	52.4	Lieu CH	[37]
	43	41	Barzi A	[39]
	3.0	2.8	Chen Y	[41]
MSI	1.7	8.5	Tapial S	[44]
	(Right colon)0	13	Alvaro E	[32]
	(Left colon)3	4.5	Lieu CH	[37]
CIMP	5.2	7.7	Barzi A	[39]
	9	7	Venugopal A	[2]
	21	13	Tapial S	[44]
MSI	13.6	8.5	Alvaro E	[32]
	(Right colon)30	18	Alvaro E	[32]
	(Left colon)17	9	Tapial S	[44]
CIMP	15.2	26.8	Alvaro E	[32]
	(Right colon)87.5	53.0	Alvaro E	[32]
	(Left colon)55	33		

率从升结肠到直肠呈递增趋势,约 42.6%位于左侧,35.2%位于右侧,并且约 61.2%的 EOCRC 存在远处转移^[46]。与 LOCRC 相比,其病理类型更具有侵袭性,包括印戒细胞癌(1.9% vs 0.9%, $P<0.001$)和黏液性癌(8.9% vs 8.1%, $P<0.001$)^[47]。当结合基因突变时,研究发现 CIMP 阳性的 EOCRC 患者与近端结肠位置和肿瘤分化差有关($P=0.008$)^[44],存在 TP53、APC 和 BRAF 基因突变患者的临床病理类型大多表现为黏液腺癌,存在 APC、KRAS 或 TP53 基因突变的患者更易发生腹膜转移和肺转移^[45]。

由于 EOCRC 具有侵袭性的临床病理学特征和肿瘤生物学,使得 EOCRC 患者的总体死亡率高^[29]。但是也有研究表明,尽管 EOCRC 患者诊断时分期相对较晚且组织病理学特征较差,但 EOCRC 具有较好的生存期^[30]。这一方面可能是与年轻的患者对治疗相关毒性的耐受性更好有关;一方面可能是因为分子表型的差异:具有 MSI 和 dMMR 的 CRC 的预后较好^[48],存在 CIN^[49]和 CIMP 的预后较差。此

Table 2 Differences regarding genetic mutation between right and left colon cancer

Genetic mutation	Right colon cancer(%)	Left colon cancer(%)	Author	Reference
KRAS	57.3	40.4	Shen H	[43]
	45.5	40.3	Lee MS	[42]
	24	34.3	Lan YT	[45]
APC	34.8	64.6	Lee MS	[42]
	56	53.9	Lan YT	[45]
	63.6	81.9	Lee MS	[42]
BRAF	48	48.6	Lan YT	[45]
	18.4~22.4	1.3~7.8	Shen H	[43]
	24.2	2.1	Lee MS	[42]
TP53	12	5.7	Lan YT	[45]
	34.8	64.6	Lee MS	[42]
	56	53.9	Lan YT	[45]

外,虽然与 LOCRC 相比,EOCRC 的诊断明显延迟,但尚未发现延迟诊断与晚期 EOCRC 的临床表现或较低 5 年生存率之间存在统计学上的显著关系^[50]。

4 展 望

随着人们生活方式的改变,EOCRC 的发病率及死亡率越来越高。其大多发生在左半结肠,虽然具有较差的病理类型、较低的肿瘤分化程度以及高淋巴结转移的风险,但是大多数研究表明 EOCRC 具有较好的生存期。EOCRC 患者具有较高的遗传倾向和特征性的分子表型,比如高 MSI 和 CIMP 水平,以及较低的 CIN 亚型。由于大多数 EOCRC 具有 MSI, dMMR 以及 POLE 突变,从而导致 EOCRC 中基因突变频率较高,主要为 TP53 基因突变,而 KRAS 和 BRAF 突变率相对较低,且 APC 等其他的基因突变类型与 EOCRC 的关系仍未统一。此外,这种分子表型与基因突变及 EOCRC 的发生部位相关。大多数 EOCRC 发生在左半结肠,而 TP53 和 APC 在左半结肠的发生频率高。可以猜想,不同位置导致的肠道微环境和遗传分子学的差异或许也是导致 CRC 年轻化的一方面原因。因此,基于这项综述,可以确定 EOCRC 在遗传学和分子学方面上有着显著的特征。未来可以进一步对其遗传分子的特征进行研究,并且可以根据其发生部位进行研究,明确发生部位和遗传分子学在 EOCRC 的发病机制中是否存在相应的关系,这可能会更好地了解 EOCRC 的生物学特性及发病机制,对改进 EOCRC 筛查策略以及降低

其发病率有重大意义。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7–30.
- [2] Venugopal A, Stoffel EM. Colorectal cancer in young adults [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2019, 17(1): 89–98.
- [3] Yong KK, Kyaw M, Chadwick G, et al. Increasing incidence of young-onset colorectal cancers in the UK and rising mortality in rectal cancers [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2267–2268.
- [4] 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.
Xie YL, Fang JY. Research progress of early-onset colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Digestive*, 2021, 41(11): 783–786.
- [5] 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.
- [6] Daca Alvarez M, Quintana I, Terradas M, et al. The inherited and familial component of early-onset colorectal cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 1233–1239.
- [7] 中华医学会消化病学分会. 中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见 (一)[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(1): 1–10.
Chinese Medical Association Digestive Diseases Branch. Consensus on colorectal cancer screening, early diagnosis, early treatment and comprehensive prevention in China (I) [J]. *Chinese Journal of Digestive*, 2012, 32(1): 1–10.
- [8] 国家癌症中心, 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南 (2020, 北京)[J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(1): 1–28.
Expert Group on Guidelines for Screening and Early Diagnosis and Early Treatment of Colorectal Cancer in China, National Cancer Center. Guidelines for screening and early diagnosis and early treatment of colorectal cancer in China (2020, Beijing) [J]. *China Cancer*, 2021, 30(1): 1–28.
- [9] Wolf AMD, Fontham ETH, 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.
- [10] Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2021, 325(19): 1965–1977.
- [11] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal cancer mortality rates in adults aged 20 to 54 years in the United States, 1970–2014[J]. *JAMA*, 2017, 318(6): 572–574.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Balkau B, Mhamdi L, Oppert JM, et al. Physical activity and insulin sensitivity: the RISC study[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2613–2618.
- [17] Gu J, Li Y, Yu J, et al. A risk scoring system to predict the individual incidence of early-onset colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 122.
- [18] Archambault AN, Lin Y, Jeon J, et al. Nongenetic determinants of risk for early-onset colorectal cancer [J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2021, 5(3): 112–115.
- [19] Nguyen LH, Cao Y, Hur J, et al. The sulfur microbial diet is associated with increased risk of early-onset colorectal cancer precursors [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1423–1432, e1424.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, et al. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine [J]. *J Pathol*, 2019, 247(5): 574–588.
- [23] Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer[J]. *J Med Genet*, 1999, 36(11): 801–818.
- [24] Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, et al. Germline genetic features of young individuals with colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 897–905. e891.
- [25] Mork ME, You YN, Ying J, et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young

- adults with colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3544–3549.
- [26] Gausman V, Dornblaser D, Anand S, et al. Risk factors associated with early-onset colorectal cancer[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(12): 2752–2759. e2752.
- [27] Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(12): 2002–2010.
- [28] Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological characteristics of early onset colorectal cancer[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(11–12): 1463–1471.
- [29] Venugopal A, Carethers JM. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer[J]. *EXCLI J*, 2022, 21: 162–182.
- [30] Chen H, Yin S, Xiong Z, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of synchronous colorectal cancer: a retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 120.
- [31] Joo JE, Clendenning M, Wong EM, et al. DNA methylation signatures and the contribution of age-associated methylomic drift to carcinogenesis in early-onset colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 112–118.
- [32] Alvaro E, Cano JM, Garcia JL, et al. Clinical and molecular comparative study of colorectal cancer based on age-of-onset and tumor location: two main criteria for subclassifying colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 119–120.
- [33] Temko D, Van Gool IC, Rayner E, et al. Somatic POLE exonuclease domain mutations are early events in sporadic endometrial and colorectal carcinogenesis, determining driver mutational landscape, clonal neoantigen burden and immune response[J]. *J Pathol*, 2018, 245(3): 283–296.
- [34] Yan HHN, 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.
- [35] Lasabová Z, Kalman M, Holubeková V, et al. Mutation analysis of POLE gene in patients with early-onset colorectal cancer revealed a rare silent variant within the endonuclease domain with potential effect on splicing [J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(3): 393–400.
- [36] Kim JE, Choi J, Sung CO, et al. High prevalence of TP53 loss and whole-genome doubling in early-onset colorectal cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(3): 446–456.
- [37] Lieu CH, Golemis EA, Serebriiskii IG, et al. Comprehensive genomic landscapes in early and later onset colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19): 5852–5858.
- [38] Aitchison A, Hakkaart C, Day RC, et al. APC mutations are not confined to hotspot regions in early-onset colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 120–123.
- [39] Barzi A, Weipert CM, Espenschied CR, et al. Novel genomic differences in cell-free circulating dna profiles of young- versus older-onset colorectal cancer [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2021, 10(3): 336–341.
- [40] Garrett C, Steffens D, Solomon M, et al. Early-onset colorectal cancer: why it should be high on our list of differentials[J]. *ANZ J Surg*, 2022. [Epub ahead of print]
- [41] Chen Y, Chen Z, Huang J, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of early-onset vs late-onset colorectal cancer according to tumor location [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(4): 749–755.
- [42] Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3): 411–419.
- [43] Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(21): 6470–6478.
- [44] Tapial S, Olmedillas-Lopez S, Rueda D, et al. Cimp-positive status is more representative in multiple colorectal cancers than in unique primary colorectal cancers [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10516.
- [45] Lan YT, Chang SC, Lin PC, et al. High concordance of mutation patterns in 10 common mutated genes between tumor tissue and cell-free DNA in metastatic colorectal cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(5): 2228–2237.
- [46] Rho YS, Gilabert M, Polom K, et al. Comparing clinical characteristics and outcomes of young-onset and late-onset colorectal cancer: an international collaborative study[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(4): 334–342.
- [47] 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. e296.
- [48] Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(3): 609–618.
- [49] Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2008, 57(7): 941–950.
- [50] Chen FW, Sundaram V, Chew TA, et al. Advanced-stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(5): 728–737. e723.