

Jaunų žmonių kolorektalinis vėžys

Emilija Pakalnickskaitė

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
El. paštas e.pakalnickskaite@gmail.com
<https://ror.org/03nadee84>

Audrius Dulskas

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
Nacionalinis vėžio institutas, Vilnius, Lietuva
National Cancer Institute, Vilnius, Lithuania
El. paštas audrius.dulskas@gmail.com
<https://ror.org/03nadee84>

Santrauka. Jaunų žmonių kolorektalinis vėžys – kolorektalinio vėžio forma, kuri pasireiškia jaunesniems negu 50 m. asmenims. Liga išsiskiria agresyviomis savybėmis, diagnozuojama esant vėlesnėms stadijoms. Globaliai didėjantis susirgimų atvejų skaičius reikalauja tobulėsenų prevencijos ir gydymo būdų.

Reikšminiai žodžiai: jaunų žmonių kolorektalinis vėžys, epidemiologija, patogenezė, gydymo būdai, genetiniai veiksniai.

Young Onset Colorectal Cancer

Summary. Early onset colorectal cancer - colorectal cancer, appearing in a patient population below 50 years of age. Disease is more aggressive, and diagnosis is more likely in an advanced stage. The increase in the incidence of this form of disease globally requires more mature prevention and treatment options.

Key words: colorectal cancer in young people, epidemiology, pathogenesis, treatment methods, genetic factors.

Įvadas

Pastaraisiais dešimtmečiais pastebimas išaugęs jaunų žmonių sergamumas kolorektaliniu vėžiu ir didėjantis mirštamumas nuo šios ligos. Liga būdinga tiek moterims, tiek vyrams [1, 2]. Sergamumo ir mirštamumo augimo tendencijos rodo globalius epidemiologinius pokyčius [1, 2]. Manoma, kad 2030 m. jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, atvejų skaičius sudarys 11 proc. visų gaubtinės žarnos vėžio atvejų ir 23 proc. tiesiosios žarnos vėžio atvejų [2]. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad augantį jaunų žmonių sergamumą kolorektaliniu vėžiu labiau lemia aplinka, o ne genetiniai pokyčiai [3]. Taip pat daugelis jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, atvejų susiję su įvairiais gyvenimo būdo veiksniais (nutukimu, mitybos įpročiais), aplinkos teršalų poveikiu (radiacija) ar lėtinėmis uždegiminėmis žarnyno ligomis (Krono liga, opinis kolitas) [4]. Šiuolaikiniai tyrimai rodo, kad jaunų žmonių kolorektalinio vėžio gydymas nesiskiria nuo sergančiųjų kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje, tačiau, gydant jaunas žmones, labai svarbu atsižvelgti į vaisingumo išsaugojimą, seksualinę sveikatą, ilgalaikę gyvenimo kokybę, finansinę naštą [5].

Received: 2025 03 12. Accepted: 2025 04 02.

Copyright © 2025 Emilija Pakalnickskaitė, Audrius Dulskas. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Straipsnio tikslas – apžvelgti mokslinę literatūrą, kurioje nagrinėjamas jaunų žmonių kolorektalinis vėžys, ir nustatyti galimus jauno ir vėlyvojo amžiaus sergančiųjų kolorektaliniu vėžiu skirtumus, įvertinti ligos epidemiologiją bei patogenezės mechanizmus, gydymo galimybes.

Metodologija

Mokslinės literatūros apžvalga atlikta *PubMed* duomenų bazėje. Paieškai atlikti taikyti pagrindiniai reikšminiai žodžiai: *early-onset colorectal cancer, colorectal cancer, early-onset, young onset colorectal cancer, early*. Į apžvalgą įtrauktos 2015–2024 m. publikacijos anglų kalba.

Rezultatai

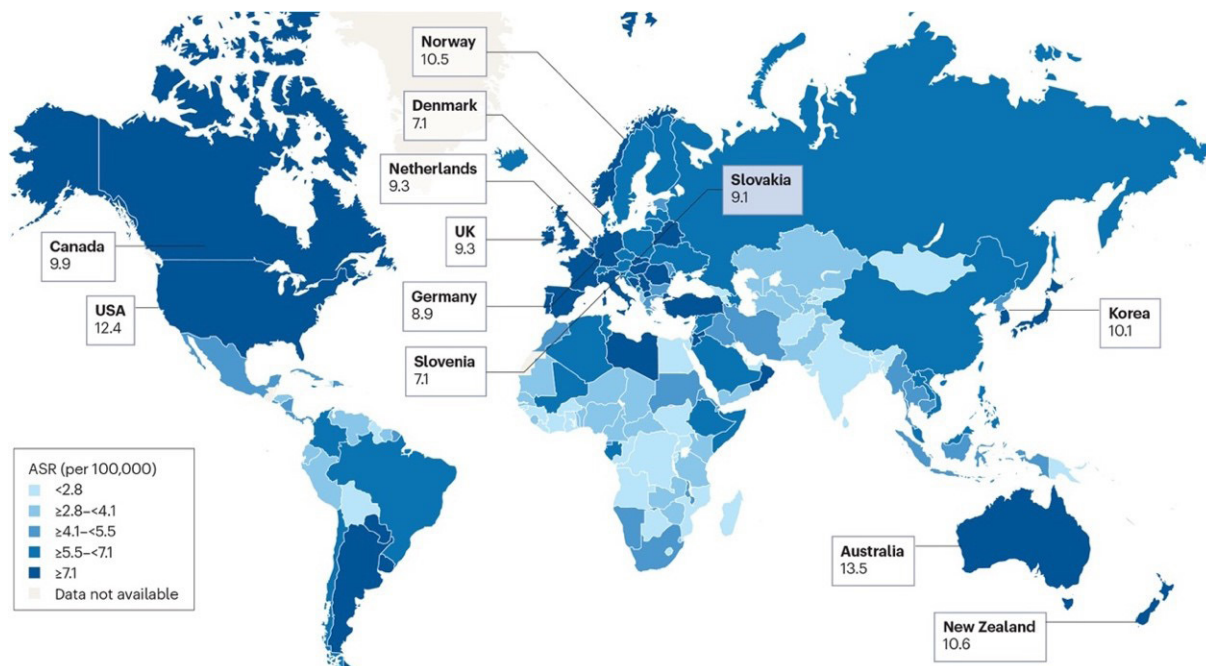
Į paiešką įvedus minėtus reikšminius žodžius, atrinkti 1 066 straipsniai. Apžvalgoje remiamasi 16 aktualiausių straipsnių, tikslingiausiai atspindinčių nagrinėjamą temą ir (arba) įvairiapusiškai ją aprašančių. Pateikta apibendrinta informacija apie kintančią ligos epidemiologiją, patogenezę ir gydymo galimybes.

Išanalizavus mokslinę literatūrą, nagrinėjančią jaunų žmonių kolorektalinį vėžį, matyti, kad, palyginti su sergančiaisiais kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje, pastaraisiais dešimtmečiais išaugo sergamumas labiau pažengusia naviko stadija, kuri reikalauja intensyvesnio chirurginio ir (ar) sisteminio ar spindulinio gydymo. Vis dėlto abiejų tiriamųjų grupių ligų kontrolės ir bendrojo išgyvenamumo rodikliai panašūs. Nustatyta didesnė išorinių veiksnių (demografinių veiksnių, gretutinių ligų ir gyvenimo būdo) įtaka, palyginti su genetiniais veiksniais (tik 20 proc. ištirtų atvejų priežastis buvo genetika).

Epidemiologija

Per pastaruosius du dešimtmečius aukšto pragyvenimo lygio šalyse naujų kolorektalinio vėžio atvejų vėlyvajame amžiuje skaičius arba išlieka stabilus, arba mažėja [6]. Žemo ar vidutinio pragyvenimo lygio šalyse minėtų atvejų skaičius didėja [6]. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) bendrasis jaunų sergančiųjų kolorektaliniu vėžiu skaičius dėl reikšmingo didėjimo kas penkerius metus (2000–2004 m. ir 2015–2019 m.) išaugo 31,6 proc., o kolorektalinio vėžio atvejų vėlyvajame amžiuje skaičius sumažėjo 10,1 proc. [7]. Naujausi tyrimai JAV ir kitose Vakarų šalyse atskleidžia padidėjusį jaunesnių negu 50 m. asmenų sergamumą kolorektaliniu vėžiu, nors sergamumas kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje ir mirtingumas nuo šios ligos mažėja [3, 4, 8]. 2004–2016 m. metinis jaunų žmonių sergamumo kolorektaliniu vėžiu atvejų augimas vidutiniškai siekė 7,9 proc. 20–29 m. asmenų, 4,9 proc. 30–39 m. asmenų ir 1,6 proc. 40–49 m. asmenų grupėse [6]. Kitų išsivysčiusių šalių rezultatai, gauti iš tarptautinių registrų, rodo panašius jauno amžiaus sergančiųjų kolorektaliniu vėžiu epidemiologinius dėsningumus kaip ir JAV, tačiau dėl trūkstamų gerai prižiūrimų registrų jaunų žmonių kolorektalinio vėžio paplitimo tendencijas sunku vertinti (1 pav.) [3]. Minėtina keletas išsivysčiusių šalių (Austrija, Italija ir Lietuva), kuriose jaunų žmonių sergamumas kolorektaliniu vėžiu nuolat mažėja [3]. Šiandien jauni žmonės, sergantys kolorektaliniu vėžiu, sietini su viena iš aštuonių naujų kolorektalinio vėžio diagnozių [3]. Jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, išgyvenamumo rodikliai sutampa su sergančiųjų kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje, kai abi tiriamųjų grupės lyginamos atsižvelgiant į atitinkamas stadijas, tačiau dėl jaunesniame amžiuje dažniau nustatomos pažengusios ligos bendrasis jaunų žmonių mirtingumas yra didesnis [3]. Pacientų, sergančių kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje, išgyvenamumo rodikliai kasmet auga apie 1,8 proc., tačiau jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, mirtingumo rodikliai kiekvienais metais didėja apie 1,3 proc. [3]. Minėtina, kad jaunų žmonių kolorektalinio vėžio epidemiologijos tendencija išryškina aplinkos poveikį, lemiantį padažnėjusį sergamumą, bet ne genetikos pokytį [3]. Akivaizdus sergamumo padidėjimas dėl aplinkos poveikio būdingas visoms amžiaus

grupėms, tačiau šis padidėjimas ne visada fiksuojamas vyresnio amžiaus pacientų grupėje, nes jie įtraukti į patikros programas, kurių poveikis gali sumažinti kolorektalinio vėžio padidėjimą vėlyvajame amžiuje [3]. Jauni pacientai netikrinami, todėl gali būti pastebimas jauno amžiaus pacientų, sergančių kolorektaliniu vėžiu, gausėjimas [3]. Be to, galima teigti, kad aplinkos poveikis selektyviai veikia jaunesnes populiacijas, todėl jauno amžiaus pacientų, sergančių kolorektaliniu vėžiu, skaičius didėja nedarydamas įtakos vyresnio amžiaus gyventojų sergamumui [3].



1 pav. 2020 m. jaunų žmonių sergamumas kolorektaliniu vėžiu, standartizuotas pagal amžių (jaunų žmonių kolorektalinis vėžys; amžius – 20–49 m.) abiejų lyčių atstovams visame pasaulyje [1]

Patogenezė

Tik 20 proc. jaunų žmonių susirgimo kolorektaliniu vėžiu atvejų priežastis yra genetiniai pokyčiai. Didžioji dauguma susirgimų nesusiję su genetiniais polinkiais. Praėjusio amžiaus 6 deš. pradžioje išaugęs sergamumas kolorektaliniu vėžiu ir padidėjęs jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, atvejų skaičius pasauliniu mastu siejamas su išoriniais sukėlėjais, turinčiais įtakos tiek kolorektalinio vėžio, tiek jaunų žmonių kolorektalinio vėžio patogenizei [1, 2]. Išskirti išoriniai veiksniai, lemiantys žarnyno mikrobiomo pokyčius: išaugęs antibiotikų vartojimas, nutukimas, sumažėjęs fizinis aktyvumas [1, 2]. 2016–2021 m. JAV lygintos kolorektalinio vėžio, būdingo jauniems žmonėms ir sergantiesiems vėlyvajame amžiuje, tendencijos ir savybės. Tyrimo metu nustatyta, kad neproporcingą susirgimo atvejų kiekį sudarė juodaodžių, ispanų ir Azijos amerikiečių populiacijų grupės bei žmonės, turintys antsvorio, vartojantys tabaką, alkoholį [9, 10]. Didesnis sergamumo kolorektaliniu vėžiu jauname amžiuje dažnis nustatytas ir vyrų bei asmenų, sergančių hiperlipidemija, metaboliniu sindromu ir antrojo tipo diabetu, grupėse [9]. Vadinasi, kai kurie demografiniai veiksniai ir gretutinės ligos neproporcingai veikia jaunus žmones, sergančius kolorektaliniu vėžiu, palyginti su sergančiųjų kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje populiacijos grupe [10].

Minėtina, kad, palyginti su kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje, jaunų žmonių kolorektalinis vėžys yra labiau heterogeninis (šis ligos pobūdis turi tendenciją reikšmingai paveikti naviko atsiradimą, jo progresavi-

mą, atsparumą, atsaką į gydymą ir bendrąją klinikinę rezultatą [11]), pasižymintis pažangesniu progresavimu, nepalankiomis histologinėmis savybėmis ir molekuliniais požymiais skirtumais [12]. Daugelis tyrimų rodo, kad jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, grupė išsiskiria didesniu blogai diferencijuoto vėžio, adenokarcinomos ir žiedinių ląstelių karcinomos dažniu. Minėtai tiriamųjų grupei taip pat būdingos gausesnės perineurinių ir kraujagyslių invazijos ir aukštesnė naviko stadija [8]. Jauni žmonės, sergantys kolorektaliniu vėžiu, palyginti su sergančiųjų kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje populiacija, jautresni vėlesniems antriniams pirminiams piktybiniais navikams (angl. *second primary malignancies*, SPM). Kumuliacinė šių navikų išsivystymo rizika per 10 m. – 7,3 proc. esant jaunų žmonių kolorektaliniam vėžiui ir 5,3 proc. kolorektaliniu vėžiu sergant vėlyvajame amžiuje [12]. Jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, SPM: kolorektalinis (30,2 %), skydliaukės (9,4 %), krūties (8,5 %), plaučių (7,5 %) ir endometriumo vėžys (7,5 %) [12]. Jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, grupėje nustatyta daugiau gaubtinės ir tiesiosios žarnos, skydliaukės, bet mažiau plaučių ir prostatos vėžio atvejų. Išlaugęs sergamumas pastebimas dėl jauniems žmonėms, sergantiems kolorektaliniu vėžiu, būdingų genetinių sindromų, kurie didina antrojo pirminio kolorektalinio vėžio ir kito (ne žarnyno) vėžio, pavyzdžiui, endometriumo ir skydliaukės vėžio, riziką [12]. Sporadinis jauniems žmonėms būdingas kolorektalinis vėžys taip pat išsiskiria specifinėmis genetinėmis savybėmis, kurios gali paveikti SPM kancerogenezę [12]. Antra vertus, vertinant terapiškai, jauniems pacientams, sergantiems kolorektaliniu vėžiu, dažniausiai diagnozuojama aukštesnė vėžio stadija ir dažniau skiriamas sisteminis gydymas ir (ar) radioterapija. Taip sumažėja rizika susirgti antruoju pirminiu vėžiu, tačiau vėžio rizika išauga apšvitintoje srityje ir gretimuose organuose. Tai paaiškina padidėjusį antrojo pirminio kolorektalinio vėžio ir dubens organų vėžio susirgimų skaičių [12].

Tiriant visą genomą nustatyti du nauji jaunų žmonių rizikos susirgti kolorektaliniu vėžiu lokusai (1p34.1 ir 4p15.33), kurie anksčiau nebuvo sieti su kolorektalinio vėžio rizika [13]. Taip pat įrodytas žalingas *MUTYH* (angl. *mutY DNA glycosylase homologs*) geno pokytis (G396D), sietinas su išaugusia polipų rizika ir jaunų žmonių rizika sirgti kolorektaliniu vėžiu (tikimybė susirgti didėja beveik dvigubai) [13]. Nustatyta, kad dauguma genetinių rizikos veiksnių kyla iš geno dalių, nekoduojančių baltymų, kurie svarbūs genų aktyvumui reguliuoti, ypač virškinimo trakto ląstelėse [13]. Be jau žinomų kolorektalinio vėžio, pasireiškiančio jauname amžiuje, mechanizmų, tokių kaip TGF- β , SMAD, BMP ir PI3K signalų perdavimo keliai, išskirtos vėžio vystymuisi svarbios insulino signalizacijos bei imuniniai ir su infekcijomis susiję procesai [13]. Visa tai rodo polinkį paveldėti kolorektalinį vėžį jauname amžiuje ir galimybę modifikuoti gyvenimo būdą bei metabolinius veiksnius, kurie gali būti naudojami individualiai rizikai vertinti, pritaikant patikros strategijas ar kitas intervencijas [13].

Gydymo būdai

Atsižvelgdami į „Delphi“ iniciatyvą, ankstyvo kolorektalinio vėžio (DIRECT) tarptautinių valdymo gairių autoriai teigia, kad jauni pacientai, sergantys kolorektaliniu vėžiu, gydomi laikantis gairių, kurios nėra pritaikytos skirtingoms amžiaus grupėms, t. y. šios gairės vienodos visiems pacientams, nepaisant amžiaus. Taigi priimtas sprendimas taikyti kolorektalinio vėžio rizikos jauniems žmonėms stratifikavimą [9].

JAV chirurgai, gydymą jauno amžiaus sergančiuosius vėžiu, pasirenka intensyvesnius gydymo režimus, įskaitant ir pooperacinės sisteminės chemoterapijos etapus. Vis dėlto šis gydymo būdas tik minimaliai padidina išgyvenamumą, palyginti su vyresnio amžiaus pacientų grupe, kuriai skiriamas ne toks intensyvus gydymas [14]. Tai gali būti paaiškinama pavėluota diagnoze (III–IV stadija), nes tik tada pasireiškia nerimą keliantys simptomai, dėl kurių rekomenduojamas endoskopinis tyrimas. Palyginti su I–II stadijos kolorektaliniu vėžiu, išsivystančiu jauniems žmonėms, esant III–IV stadijoms pastebimi agresyvesni molekuliniai ir patologiniai potipiai ir (arba) mažesnis patologinio atsako į neoadjuvantinę chemoradioterapiją dažnis. Dėl šių priežasčių

pacientams dažnai skiriamas agresyvesnis multimodalinis gydymas [9]. Taip pat didelė dalis jaunų pacientų, sergančių metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu, operuojami siekiant pašalinti pirminį naviką, tačiau šis būdas irgi nepasiteisina, t. y. nepadidina bendrojo išgyvenamumo [8].

Išgyvenamumo skirtumai taip pat priklauso nuo sociodemografinių veiksnių (skurdas, mažesnis negu vidurinis išsilavinimas) ir lėtinių būklių (išeminės širdies ligos, insultas, diabetas) [15]. Išgyvenamumo rodiklius taip pat mažina sveikatai pavojingas elgesys, pavyzdžiui, rūkymas, laisvalaikio ir fizinio aktyvumo trūkumas, mažesnis negu 7 val. miegas [15]. Įvertinus išnagrinėtą mokslinę literatūrą, galima teigti, kad jaunų žmonių kolorektalinio vėžio gydymas neturėtų skirtis nuo sergančiųjų kolorektaliniu vėžiu vėlyvajame amžiuje, nes turimi abiejų tiriamųjų grupių duomenys ir santykinis išgyvenamumas susirgus mažai skiriasi [9, 16].

Dažni jaunų žmonių, sergančių kolorektaliniu vėžiu, simptomai (kraujavimas (46 %), geležies stokos anemija (13,0 %), svorio kritimas (10,0 %), pilvo skausmas ir pūtimas, žarnyno įpročių pasikeitimas, nuovargis) yra įprasti ir nespecifiniai, nevertinant šeimos istorijos. 16 proc. jaunų žmonių susirgimų kolorektaliniu vėžiu atvejų galima išvengti atliekant kolonoskopines patikras, pagrįstas šeimine anamneze. Išvardytų simptomų endoskopinis vertinimas nerekomenduojamas jauniems suaugusiesiems, neturintiems kitų nerimą keliančių simptomų ar kolorektalinio vėžio rizikos veiksnių [9]. Siekiant diagnozuoti kolorektalinį vėžį jauniems asmenims, turintiems tokių simptomų kaip kraujavimas *per rectum*, neaiškios kilmės geležies stokos anemija arba nepaaiškinamas svorio netekimas, per 30 dienų turi būti atlikta ilgoji kolonoskopija iki aklosios žarnos (intubuojant *ileum terminale*) [9]. Naujausi tyrimai rodo, kad išmatų imunocheminiai tyrimai leidžia veiksmingai nustatyti kolorektalinį vėžį jauniems asmenims, nepaisant ligos simptomų [9]. Jauni pacientai, sergantys kolorektaliniu vėžiu, dažnai patiria chemoterapijos sukeltą pykinimą ir vėmimą, todėl svarstyтина stipresnė antiemetinė profilaktika, nors jos veiksmingumas dar neištyrtas [9]. Su kacheksija ir raumenų masės praradimu padeda kovoti fizinis aktyvumas ir visavertės mitybos planas. Minėtina, kad šalutiniai veiksniai labiau veikia jaunų pacientų kasdienį gyvenimą dėl unikalių psichosocialinių poreikių, susijusių su darbu, vaikų priežiūra ir mokymusi, todėl kyla daugiau sunkumų valdant simptomus ir baimes [9].

Išvados

Apibendrinant galima teigti, kad efektyvi priemonė jaunų žmonių sergamumui kolorektaliniu vėžiu valdyti yra ankstyvoji diagnostika, todėl svarbu atkreipti dėmesį į pasireiškiančius simptomus ir edukuoti visuomenę, kad vėžiu galima susirgti ir esant jauno amžiaus. Siekiant efektyviai gydyti sergančiuosius, svarbu įvertinti jų psichosocialinius poreikius ir genetinį polinkį, modifikuojamą gyvenimo būdą ir metabolinius veiksnius.

Literatūra

1. Murphy CC, Zaki TA. Changing epidemiology of colorectal cancer – birth cohort effects and emerging risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024; 21(1): 25–34. DOI: 10.1038/s41575-023-00841-9.
2. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, Kuipers EJ. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2023; 9(1): 21. DOI: 10.1038/s41572-023-00432-7.
3. Venugopal A, Carethers JM. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer. *EXCLI J* 2022; 21: 162–182. DOI: 10.17179/excli2021-4456.
4. Adigun AO, Adebile TM, Okoye C, Ogundipe TI, Ajekigbe OR, Mbaezue RN, Okobi OE. Causes and prevention of early-onset colorectal cancer. *Cureus* 2023; 15(9): e45095. DOI: 10.7759/cureus.45095.
5. Ruel J. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023; 21(3): 581–603. Available at <[https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(22\)01171-5/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(22)01171-5/fulltext)>.
6. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, Wu K, Cao Y, Ng K, Ogino S. Rising in-

cidence of early-onset colorectal cancer – a call to action. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18(4): 230–243. DOI: 10.1038/s41571-020-00445-1.

7. Dong W, Kim U, Rose J, Hoehn RS, Kucmanic M, Eom K, Li S, Berger NA, Koroukian SM. Geographic variation and risk factor association of early versus late onset colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15(4): 1006. DOI: 10.3390/cancers15041006.

8. Gao XH, Li J, Liu LJ, Zheng NX, Zheng K, Mei Z, Bai CG, Zhang W. Trends, clinicopathological features, surgical treatment patterns and prognoses of early-onset versus late-onset colorectal cancer: a retrospective cohort study on 34067 patients managed from 2000 to 2021 in a Chinese tertiary center. *Int J Surg* 2022; 104: 106780. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106780.

9. Cavestro GM, Mannucci A, Balaguer F, Hampel H, Kupfer SS, Repici A, Sartore-Bianchi A, Seppälä TT, Valentini V, Boland CR, Brand RE, Buffart TE, Burke CA, Caccialanza R, Cannizzaro R, Cascinu S, Cercek A, Crosbie EJ, Danese S, Dekker E, Daca-Alvarez M, Deni F, Dominguez-Valentin M, Eng C, Goel A, Guillem JG, Houwen BBSL, Kahi C, Kalady MF, Kastrinos F, Kühn F, Laghi L, Latchford A, Liska D, Lynch P, Malesci A, Mauri G, Meldolesi E, Møller P, Monahan KJ, Möslin G, Murphy CC, Nass K, Ng K, Oliani C, Papaleo E, Patel SG, Puzzone M, Remo A, Ricciardiello L, Ripamonti CI, Siena S, Singh SK, Stadler ZK, Stanich PP, Syngal S, Turi S, Urso ED, Valle L, Vanni VS, Vilar E, Vitellaro M, You YN, Yurgelun MB, Zuppardo RA, Stoffel EM; Associazione Italiana Familiarità Ereditarietà Tumori; Collaborative Group of the Americas on Inherited Gastrointestinal Cancer; European Hereditary Tumour Group, and the International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours. Delphi initiative for early-onset colorectal cancer (DIRECt) international management guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(3): 581–603. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.12.006.

10. Suenghataiphorn T, Danpanichkul P, Kulthamrongsri N, Duangsonk K, Amadi N. Disparity in trends and characteristics of early onset colorectal cancer: analysis from the National Inpatient Sample, 2016 to 2021. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2024; 37(6): 928–933. DOI: 10.1080/08998280.2024.2401757.

11. Yang Z, Wang X, Zhou H, Jiang M, Wang J, Sui B. Molecular complexity of colorectal cancer: pathways, biomarkers, and therapeutic strategies. *Cancer Manag Res* 2024; 16: 1389–1403. DOI: 10.2147/cmar.s481656.

12. Chen F, Chen J, Luo D, Zhang R, Yang Y, Li Q, Li X. Prognosis and clinicopathological features of patients with early-onset and late-onset colorectal cancer with second primary malignancies. *J Gastroenterol Hepatol* 2025; 40(1): 133–141. DOI: 10.1111/jgh.16792.

13. Laskar RS, Qu C, Huyghe JR, Harrison T, Hayes RB, Cao Y, Campbell PT, Steinfeld R, Talukdar FR, Brenner H, Ogino S, Brendt S, Bishop DT, Buchanan DD, Chan AT, Cotterchio M, Gruber SB, Gsur A, van Guelpen B, Jenkins MA, Keku TO, Lynch BM, Le Marchand L, Martin RM, McCarthy K, Moreno V, Pearlman R, Song M, Tsilidis KK, Vodička P, Woods MO, Wu K, Hsu L, Gunter MJ, Peters U, Murphy N; Colorectal Transdisciplinary (CORECT) Study, the Colon Cancer Family Registry (CCFR), Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium (GECCO). Genome-wide association studies and Mendelian randomization analyses provide insights into the causes of early-onset colorectal cancer. *Ann Oncol* 2024; 35(6): 523–536. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.02.008.

14. Kneuert PJ, Chang GJ, Hu CY, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Vilar E, Skibber JM, Feig BW, Cormier JN, You YN. Overtreatment of young adults with colon cancer: more intense treatments with unmatched survival gains. *JAMA Surg* 2015; 150(5): 402–409. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.3572.

15. Siddique S, Baum LVM, Deziel NC, Kelly JR, Warren JL, Ma X. Using a Bayesian analytic approach to identify county-level ecological factors associated with survival among individuals with early-onset colorectal cancer. *PLoS One* 2024; 19(10): e0311540. DOI: 10.1371/journal.pone.0311540.

16. Swartjes H, Brouwer NPM, de Nes LCF, van Erning FN, Verhoeven RHA, Vissers PAJ, de Wilt JHW. Incidence, treatment and relative survival of early-onset colorectal cancer in the Netherlands since 1989. *Eur J Cancer* 2022; 166: 134–144. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.01.029.