



从全球趋势看我国结直肠癌防控: 挑战与策略

陈海宁^{1,2,3}, 王自强^{1,3}, 于永扬¹, 邱萌¹, 杨烈^{2,3}, 孟文建¹, 王存¹, 李园³, 李立^{1,2}, 许恒³, 黄灿华³, 周总光^{1,2,3*}

1. 四川大学华西医院结直肠肿瘤中心, 成都 610041;
2. 四川大学华西医院胃肠外科, 成都 610041;
3. 四川大学消化外科研究所, 生物治疗国家重点实验室, 成都 610041

* 联系人, E-mail: zhou767@163.com

收稿日期: 2022-07-20; 接受日期: 2022-09-09; 网络版发表日期: 2022-10-17

国家自然科学基金创新研究群体项目(批准号: 81821002)、国家自然科学基金面上项目(批准号: 82073246)、四川省科技厅科技创新人才项目(批准号: 2022JDRC0049)和四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程(批准号: ZYGD20006, 2016105)资助

摘要 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见癌症, 也是癌症第二大死亡原因. 全球CRC负担持续加剧, 发病率急剧增长, 2020年有193万CRC新发病例, 94万CRC死亡病例, 占全球新发癌症总数的10%, 死亡癌症总数的9.4%, 仅次于肺癌. 早发性CRC的发病率在全球范围快速增长. 中国CRC防控形势严峻, 2020年中国新增CRC病例56万例, 占全球CRC的28.8%; 死亡29万, 占全球CRC的30.6%; 预测2040年中国CRC新增数量从2020年的56万增至91万, 增长64%. 我国面临癌症登记处人口覆盖比例低、筛查项目的人口覆盖率低、生活方式危险因素增多、民众对CRC可以预防的理念匮乏等严峻挑战. 基于以上背景, 结合中国国情, 我们提出以下应对策略: (i) 国家政策向预防倾斜, 增大财政投入, 加快我国区域高质量癌症监测点的建设速度; (ii) 高度重视CRC的二级预防, 增加国家层面的筛查项目, 扩大项目覆盖的人口比例, 优化筛查效益和人口水平上的资源配置, 包括低收入人群的初级预防和高收入环境的早期筛查; (iii) 重视CRC的初级预防, 鼓励各类有益的娱乐健身运动, 倡导健康饮食模式; (iv) 推进基于分子生物学特征的CRC亚型分层模式与CRC根治个体化微创精准模式的临床实践, 实现CRC患者治疗获益的最大化.

关键词 结直肠癌, 发病率, 死亡率, CRC筛查, CRC初级预防

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的疾病负担在全球范围持续加剧, CRC发病率与死亡率急剧增长^[1~3], 早发性CRC持续增加, CRC诊断的中位年龄从21世纪初的72岁下降至现在的66岁; CRC发病率和死亡率在发达国家与经济转型期国家、中低收入国家间的差异

持续增大. CRC治疗的分子亚型分层模式与CRC个体化微创精准模式是趋势. 从国际视角看当今CRC的特点、现状、防控演进模式, 对探索适应中国国情的CRC诊疗模式, 减轻我国CRC疾病负担, 降低CRC发病率和死亡率至关重要.

引用格式: 陈海宁, 王自强, 于永扬, 等. 从全球趋势看我国结直肠癌防控: 挑战与策略. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1612–1625

Chen H N, Wang Z Q, Yu Y Y, et al. Global trend of colorectal cancer, prevention, and control in China: challenges and strategies (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1612–1625, doi: [10.1360/SSV-2022-0166](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0166)

1 全球癌症负担、CRC发病率和死亡率差异持续加剧

GLOBOCAN 2020数据显示, 全球癌症负担持续加剧. 过去的十年, 由于早期检测、外科微创技术、新辅助放化疗策略, 以及靶向、免疫治疗等手段的进步, 使CRC的发病与死亡的增长势头有所放缓; 但全球范围的CRC发病率和死亡率呈现国家与地区的不平衡^[4~6]. 全球1/2以上的癌症负担发生在中国、印度和俄罗斯, 占全球新增癌症总数的46%, 死亡癌症总数的52%, 这三个国家的人口约占世界人口的40%^[7~10]. 2020年, 全球有193万CRC新发病例, 94万CRC死亡病例, 占全球1929万癌症新发病例的10%, 996万癌症总死亡数的9.4%. 中国CRC新增56万例, 占全球新增CRC的28.8%; CRC死亡29万, 占全球CRC死亡的30.6%^[1,10~13] (图1).

发达国家和发展中国家的癌症负担指数存在很大的差异, CRC的发病率和死亡率在全世界范围内的差异高达10倍, 差距日益扩大^[15]. 该现状涉及不同癌症风险因素流行、地理、种族、生活方式、人口增长速度、人口老龄化、社会经济基础, 尤其是政府在卫生健康干预的投入, 筛查与早诊等癌症防控措施的落实^[2,16]. 国际癌症署(International Agency for Research on Cancer, IARC)指出, 相关国家应有积极的应对策略以减轻国家和地方的癌症负担, 逐步实现世界各地公平的癌症防控^[1,16].

1.1 HDI与CRC发病、死亡趋势模式

人类发展指数(Human development index, HDI)由联合国开发计划署(United Nations Development Programme, UNDP)于1990年创立, 以“预期寿命、教育水平和生活质量”三项基础变量, 按照一定的计算方法得出HDI的综合指标, 并在每年的《人类发展报告》中发布, 是衡量联合国各成员国经济社会发展水平的重要指标. 2022年, HDI最高的前3个国家和地区是: 挪威、瑞士、爱尔兰. 我国2011年在HDI排名第101位, 2014年提升至91位, 是中国的HDI自有统计以来的里程碑, 首次从中等HDI国家跨入高HDI国家行列; 2022年中国HDI为0.758, 排在第86位^[17].

随着全球人口的增长和老龄化, 癌症是许多国家人口过早死亡和预期寿命降低的主要原因; 然而, 不同国家的HDI决定了癌症诊断模式的差异及其常见癌症的类型. 例如, 在HDI高和经济发展速度快的国家或地区, 以男性的CRC和前列腺癌常见; 而在HDI低的地区, 以女性的宫颈癌更常见. 此外, 一些主要癌症类型的标准化发病率在已完成经济转型的国家/地区, 比正处于经济转型阶段的国家高出200%~300%; 感染相关因素以及生活方式西化是癌症负担加剧的主要原因.

IARC通过对184个国家CRC发病率和死亡率的地域差异以及37个国家时间趋势的研究, 将CRC发病率和死亡率趋势分为3种模式^[15]: (i) 发病率和死亡率同时增加, 发生在近10年进入转型期的中-高HDI国家,

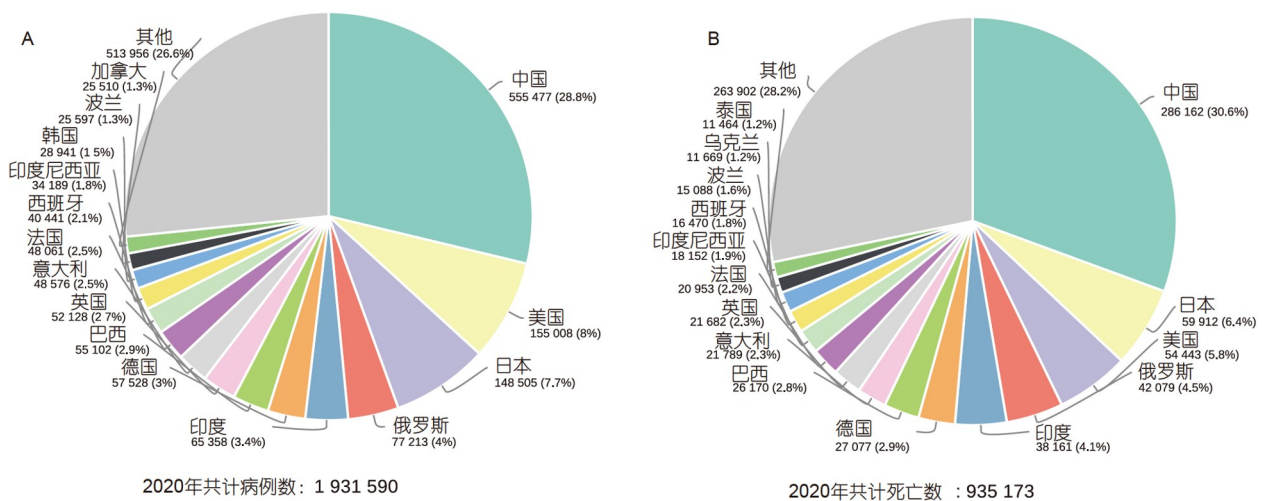


图1 2020年全球结直肠癌(CRC)新发病例数(A)和死亡病例数(B). 数据引自文献^[1,14]

Figure 1 Number of (A) new CRC cases and (B) deaths from CRC in 2020 worldwide. Data cited from refs. ^[1,14]

如中国、巴西、保加利亚、菲律宾、白俄罗斯等; (ii) 发病率增加伴死亡率的减少, 发生在高HDI国家, 如加拿大、英国、丹麦、新加坡等; (iii) 发病率和死亡率同时降低, 发生在HDI最高的国家, 这些国家HDI程度与癌症防控处于全球最高水平, 如美国、日本、法国等。对CRC发病率和死亡率趋势模式动态变化产生影响的还有两个重要因素: (i) 国家与地区人群的高危险因素和生活模式的变化; (ii) 国家与地区对CRC的筛查、监测和治疗度变化。

(1) HDI水平与CRC发病率、死亡率。近年来多项研究证明, CRC的发生率似乎与HDI呈正相关。在HDI高的地区, 年龄标准化的CRC发病率基础水平较高, 而在中低HDI的国家低^[15], 高HDI国家的CRC发病率大约是低HDI国家的4倍。这是因为高收入国家具备CRC高发的物质基础, 充足的肉类和脂肪摄入、吸烟、饮酒、肥胖、便利的交通降低了运动锻炼量等导致CRC高风险因素流行; 然而, 欠发达国家的CRC风险正在迅速增加, 转型期国家、甚至中-低收入国家的CRC发病率正以较快速度增长, 生活方式西化, 是转型期国家、中低收入国家CRC发病率逐年增高的主要原因^[18]。

(2) HDI水平与CRC防控。尽管在一些HDI很高的国家, CRC发病率处于较高的基础水平, 但其发病率与死亡率却呈现持续下降或稳定的趋势。这是CRC防控措施早期介入的结果。目前, 美国的CRC发病率, 已从1985年的66.3/10万、1990年的60.7/10万, 逐年下降至2020年的38.7/10万。这主要得益于美国长期癌症防控的投入、CRC筛查项目的实施、筛查手段的进步与人群依从性增加、癌前息肉的检出与切除、健康意识的增强和健康生活方式的选择, 以及危险因素模式的改变(如吸烟减少)^[14]。所以, 即使在HDI水平高的国家, 也呈现出CRC发病率、死亡率模式与分布的不同趋势, CRC的发病率、死亡率与5年患病率的较大差异。CRC发病率与死亡率持续稳定下降发生在有长期筛查规划的国家, 反映出不同国家CRC筛查及防控措施的水平^[19,20]。

1.2 CRC预防与基于人口的癌症登记

基于人口的癌症登记(population based cancer registries, PBCRs)是每个国家癌症防控战略的核心组成部分, 旨在提供区域人群的癌症负担信息, 评估区域癌症的可能原因, 为癌症预防、早期发现、癌症治疗, 以

及癌症卫生健康干预提供支持。以人口为基础的癌症登记的概念已经存在了半个多世纪, 第一个PBCR成立于20世纪30年代。目前, 全球有700多个PBCRs, 但在中低收入国家发展速度很慢, 反映了中低收入国家缺乏人力和财力资源, 而不是缺乏需求意识。所以, 高HDI国家与低或中HDI国家PBCRs的人口覆盖率存在着巨大的差距, 如北美几乎完全覆盖; 在南美洲、亚洲和非洲约10%。HDI水平决定了PBCRs的建设水平, PBCRs的人口覆盖率决定了其数据的质量。目前, 全球只有1/3的极高HDI和1/5的最高HDI国家, 能提供具备可比性、有效性、及时性和完整性4个维度的发病率和死亡率的高质量数据^[15,20]。

IARC根据全球138个国家的癌症登记情况将PBCRs分为5个级别: I级, 是高质量PBCRs, 其登记机构覆盖全国人口的100%; II级, PBCRs具有全国代表性, 覆盖全国人口的50%以上; III级, PBCRs具有区域代表性, 覆盖国家人口的<50%, 属于正在或即将成为以人口为基础的国家或区域登记处; IV级, 有医院和(或)病理的癌症登记, 无法计算肿瘤概率, 但有材料证明PBCR的建设需求; V级, 没有数据资料, 无登记状态^[21]。

极高HDI的国家有完备的肿瘤登记体系, 美国肿瘤登记人口覆盖率接近100%^[22]、英国100%^[23]、韩国98.2%^[24]、日本100%^[25]。我国癌症监控体系起步晚, 现已有487个高质量癌症监测点, 覆盖人口3.8亿, 占全国总人口的26%。目前, 只有在广州、北京、深圳、上海、南京、沈阳、厦门等高HDI的发达中心城市, 其肿瘤防控体系构建趋于成熟, 能相对精准地反映区域性(包括市郊农村)的CRC现状。

2 早发性CRC的发病率在全球范围快速增长

CRC发病的另一趋势是早发性CRC(定义为诊断年龄小于50岁的CRC患者)在全球范围以惊人的速度增加^[3], 包括发达国家与发展中国家。一项国际联合的大型群体研究表明, 早发性CRC的发病率稳步上升, 到2030年将增加一倍以上, 构成日益严峻的全球公共卫生挑战。10年数据显示, 高收入国家年轻人中的CRC占有新诊断CRC的10%, 同时伴死亡率的增高。在美国, 从1988年到2015年早发CRC发病率从7.9/10万, 上升到12.9/10万, 增长了63%。在发达国家, 早发性CRC

发病率稳步上升的趋势, 与20年来晚发性CRC发病率与死亡率的持续下降趋势形成鲜明对比. 早发性CRC的增加和晚发性CRC的减少, 使CRC诊断的中位年龄从21世纪初的72岁降到现在的66岁. 在未来10年, 将有25%的直肠癌和10%~12%的结肠癌发生于50岁以下人群^[26,27].

早发性CRC与晚发性CRC的临床特征不同. 早发性CRC最常见于直肠, 其次是远端结肠; 70%以上的早发性CRC发生在左结肠. 相比之下, 诊断年龄在50岁以后的晚发性CRC, 发生在近端结肠和远端结肠的频率相似. 总体而言, 男性的CRC发病率比女性高30%, 然而, 性别之间的差异在直肠癌中比在结肠癌中更明显. 早发性CRC(特别是40岁以下的患者)中低分化癌和印戒细胞癌的发病率高于晚发性CRC^[26~28]. 虽然早发CRC患者比晚发CRC患者更多检测出遗传综合征, 但大多数病例仍属于散发性肠癌, 没有明确的病因. 基因检测, 近30%的早发CRC患者至少有一个一级亲属罹患CRC, 其中能确诊的最常见的遗传疾病是林奇综合征. 由于缺乏高危人群的筛查, 大多数该类患者没有被诊断出来^[29,30]. 该综合征是由于MMR基因(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2或EPCAM)的生殖胚系突变导致dMMR和MSI-H. 目前指南已建议对所有新诊断的CRC进行MMR和MSI状态的常规检测, 以筛查林奇综合征^[31~33].

多项基础研究与涉及III期结肠癌患者的随机试验汇总数据显示, 早发性CRC与晚发性CRC患者的生存期没有显著差异; 早发性和晚发性转移性CRC(mCRC)患者的生存期亦没有显著差异. 早发性CRC患者预后较差的主要原因是发现晚, 确诊时已是较晚期. 研究发现, 我国早发性CRC发病率在15~49岁的人群中显著增加. 流行病学证据表明, 近10多年来, 中国经济高速发展, 西式饮食模式对我国年轻人群体的影响很大^[28]. 大量证据表明, 肠道菌群与宿主免疫系统相互作用, CRC多风险因素可导致肠道菌群失衡和慢性肠道炎, 使短链脂肪酸的肠道细菌减少, CRC肠道的细菌多样性较低, 而富含厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、产肠毒素拟杆菌门(enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*)和口腔厌氧菌核状梭菌(*Fusobacterium nucleatum*), 则促进了CRC的发生^[34~36](图2). 肠道微生物组成与年龄相关的差异已有观察性结果, 尚需进一步的深入研究来证明.

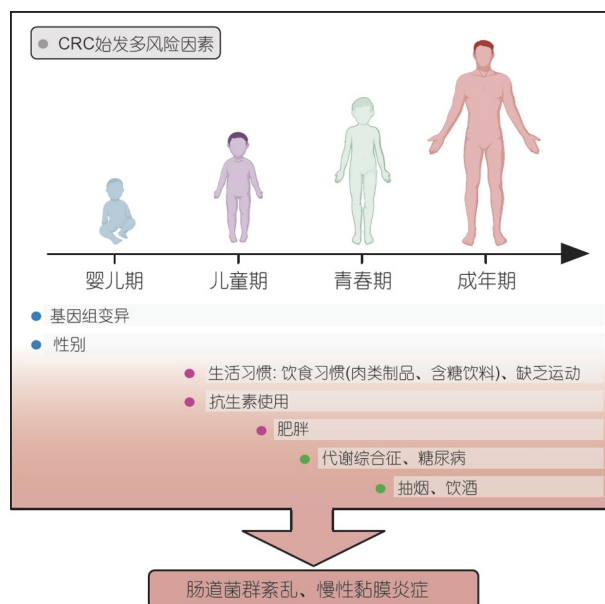


图2 影响结直肠癌的风险因素

Figure 2 Factors influencing the risk of colorectal cancer

3 CRC分子亚型分层与CRC个体化精准微创干预模式

3.1 CRC分子生物学特征的亚型分层模式

近年来, CRC的高异质性成为持续关注的热点, 不同亚型的归属影响预后和治疗反应^[37]. 然而, 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)、染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)等遗传学和表观遗传学特征可以各种组合形式共存于肿瘤细胞中. 临床CRC个体化治疗方案的拟定、疗效评估及预后判断的迫切需求, 推进了CRC分子分型的基础研究及临床精准转化的进程^[38~41]. 目前是两个层面: (i) 预测临床结局指导药物治疗的单基因亚型分层; (ii) 疗效和预后预测的多分子综合分型.

基因检测的精准治疗已进入肠癌临床实践, 治疗前相关重要基因检测, 如RAS, BRAF, MMR/MSI, HER2等已成为规范, 从而针对不同驱动基因变异采用不同的治疗策略和药物. 如右侧结肠(从盲肠到肝曲)RAS野生型的mCRC难以从抗EGFR单抗中获益^[42]; KRAS G12C突变肠癌后, 可采用KRAS G12C特异抑制剂或联合抗EGFR单抗; dMMR或MSI-H肠癌因肿瘤淋巴细胞弥漫浸润及高突变负荷, 对传统化疗不敏感,

但免疫检查点抑制剂非常有效, 在晚期肠癌中有效率可达45%。新近一项前瞻性2期临床研究表明, PD-1单克隆抗体单药新辅助治疗错配修复缺陷型II期或III期直肠癌患者全部达完全临床缓解, 但尚需要更长的随访来评估反应持续时间^[43]。BRAF-V600E突变转移性CRC具有高侵袭性、生存期短, 一线三联化疗(氟嘧啶、伊立替康、奥沙利铂)联合贝伐珠单抗, 以及后线抗EGFR抗体、BRAF抑制剂、MEK抑制剂联合靶向策略, 均可显著改善临床结局, 已纳入共识与指南^[44,45]。此外, 还有针对HER2过表达、NTRK融合基因等的特异性靶向药物均显示了很好的临床前景。

基于单一分子分类的亚型之间经常出现不一致的临床结果, 以及单分子标志物只能预测临床结局的有限性^[46]。为了更好地阐明分子事件与临床反应之间的联系, 有人提出联合使用多种分子标志物来确定CRC患者的分类, 以获得更准确的预后。

2015年, CRC亚型联盟(Colorectal Cancer Subtyping Consortium)建立了一套包含4个共识分子亚型(consensus molecular subtypes, CMS)的新分类体系, 以统一特定CRC亚型分类和更好的方案设计^[47]。(i) CMS1(免疫型), 代表14%的MSI免疫的CRC。表现为高的MSI和CIMP, 低的CIN和强免疫原性, CMS1多见于女性, 通常为右侧(近端)结肠癌。从连续过程看, 晚期转移的CMS1由于化疗耐药, 病理分级较高, 在传统化疗和靶向药物时代生存率较低^[47]。患者具有获得细胞毒T淋巴细胞浸润、肿瘤抗原升高等特点, 在接受PD1等免疫检查点阻滞剂治疗时临床预后良好^[48,49]。(ii) CMS2(经典型)是一种典型的CRC类型, 占CRC病例的37%。CMS2活检显示高上皮分化和WNT与MYC信号通路的显著激活。CMS2以左侧(远端, 从脾曲到直肠)结肠癌为主, 多见于男性, 即使复发预后也较好, 生存率较高。 β -catenin在CMS2中的高表达与肿瘤的进展和很差的预后相关^[50]。(iii) CMS3(代谢型), 在CMS3肿瘤中KRAS基因突变多为右侧, MAPK通路激活, 可观察到代谢特征的富集和KRAS激活突变, 占CRCs的13%, 预后很差^[51,52]。(iv) CMS4(间质性), 肿瘤表现为广泛的基质侵袭和上皮间质转化相关基因上调, 占有所有CRCs的23%。CMS4肿瘤, 虽然通常在左侧, 但总是在晚期被诊断出来, 而且总体生存率和无复发生存率较差。在CMS4中, 基质细胞百分比与预后呈负相关。因此, 在基质细胞中靶向TGF β 可抑制癌症的进展和转

移^[50-52]。CMS分型虽尚不能指导药物选择, 但对靶向治疗疗效有预测作用, III期临床研究后期分析显示, 在接受一线抗EGFR单抗治疗的RAS野生型mCRC中CMS2型预后最佳, CMS4型预后最差。

CRC是一种异质性疾病, 不同亚型的归属影响预后和治疗反应。然而, 目前尚不能准确预测所有CRC临床病例的治疗反应和患者生存, 尚需深入研究建立更全面、可常规应用于临床实践的分类体系^[37,53,54]。

3.2 CRC个体化精准微创干预模式

外科手术是CRC治疗的重要环节, 近20年, 随着生物信息、大数据、人工智能、计算机、材料工程、影像技术等前沿科技的快速发展, 以腹腔镜技术为龙头的微创技术进入微创-极微创-无创的高速发展轨道。腹腔镜器械设备更加小型轻量化, 3D、4K技术、腹腔镜手术机器人、消化道胶囊机器人已广泛应用于临床。胃肠道肿瘤的腹腔镜外科临床实践呈现两大特点。

(1) 欧美日韩等发达国家稳步推进CLASICC, COREAN, ROLARR, COLOR, COST等腹腔镜技术相关的随机对照临床试验, 提供了腹腔镜技术与传统技术比较的近远期疗效及优势的最有说服力的循证医学I类证据, 使手术难度最大、技术要求最高的中低位直肠癌的腹腔镜根治技术在争议中得以持续推进^[55,56]。2016年, 腹腔镜技术写进NCCN直肠癌手术原则的选项中, 之前一直作为临床试验的选择。2019年, 腹腔镜TME写进直肠癌手术原则, 作为根治性直肠手术的标准流程。来自日本69个研究所1500例低位直肠癌大型队列研究(University hospital medical information network, UMIN)的短期和长期结果证明, 腹腔镜手术可以作为腹膜反折下晚期低位直肠癌的治疗选择^[57]。COREAN试验的10年随访证实了在新辅助放化疗后实施腹腔镜直肠癌手术的安全性, 由训练有素的外科医生实施, 腹腔镜手术不会影响直肠癌的长期生存结果^[58]。近期的ROLARR随机对照临床试验表明, 与传统腹腔镜手术相比, 机器人辅助腹腔镜手术在CRC根治术的应用增加了治疗费用, 并没有显著降低中转开腹手术风险的优势^[59]。

(2) 以中国微创实践引领的腹腔镜技术高速发展。30年来, 由于我国腹腔镜手术的准入与考核评估体系尚不完善, 中国的腹腔镜临床实践长期处于宽松低约束状态, 从而促进了中国腹腔镜技术的快速发展。腹

腹腔镜技术层面已从常规腹腔镜肿瘤切除深入到根治性淋巴结精准区域廓清, 几乎覆盖所有普通外科各亚专业. 国际腹腔镜手术演示、现场直播、视频交流所展示的我国腹腔镜精湛技艺, 得到国际同行的首肯, 包括腹腔镜胰十二指肠切除、低位直肠癌腹腔镜TME根治个体化侧方淋巴结清扫等高难度手术. 当西方CRC腹腔镜技术尚处于限制性临床应用时, 我国CRC腹腔镜技术已经历了20多年的实践探索、不断成熟, 技术优势突显, 已作为标准手术在各级医院得以普及推广, CRC患者获益.

与此同时, 我国先后出现一批高质量腹腔镜治疗进展期胃肠肿瘤的前瞻性随机对照研究^[60-63], 如CLASS系列研究、II/III期中低位直肠癌与转移性CRC的综合干预的前瞻性随机对照临床试验^[60,64-68], 以及基于我国中低位直肠癌临床诊疗需求而牵头制定的国际第一部“直肠癌侧方淋巴结转移诊疗专家共识”等成果受到国际广泛关注^[69-75].

然而, CRC腹腔镜技术在我国快速发展与推广应用的同时, CRC腹腔镜手术质量与安全也面临严峻挑战. 手术指征不符、过度治疗、手术操作不规范以及由此带来的手术风险与并发症等医疗安全隐患增多. 随着国家2014年《内镜诊疗技术临床应用管理规范》的颁布与2019年第二版的更新^[76], 内镜技术行业协会及中国医师协会腹腔镜外科医师培训学院及基地已常态化开展CRC专病腹腔镜技术的规范化培训, 情况已发生极大地改善. 目前, 正逐步走向CRC腹腔镜技术基本操作的规范化, CRC根治腹腔镜专业技能的同质化, CRC肝转移、侧方淋巴结转移患者治疗方案MDT制定的常态化, 实现多学科专业精准的CRC治疗.

4 我国CRC防控挑战与策略

中国是世界第一人口大国, 癌症新发病例数远超世界其他国家. 我国经济高速发展, 已成为全球第二大经济体, 但作为发展中国家, 癌症预防体系基础非常薄弱. 近年来, 国家出台了一系列癌症与慢病防控计划, 包括《中国慢性病预防和控制中长期计划(2017~2025)》《中国健康计划2030》等; 并在改善癌症生存率, 减少包括癌症及其他重大慢性病过早死亡,

加快肿瘤防控体系建设, 以及癌症综合防控等方面取得初步成效. 然而, GBD(WHO全球疾病负担评估报告)数据除显示抗癌战疫所取得的进展外, 发现并强调癌症预防工作的需求未得到满足, 以及存在烟草控制、疫苗接种、促进体育活动、健康饮食等方面的挑战^[77,78]. 数据显示, 中国56.5%的CRC归结于生活方式危险因素^[79].

4.1 癌症登记的人口低覆盖与CRC防控的高质量需求

癌症登记是国家癌症防控战略及体系的重要组成部分, 为国家癌症防控决策的制定、区域癌症的可能原因的评估、初级和二级预防方案的制定以及为癌症治疗提供数据支撑. 我国恶性肿瘤登记起步晚, 从20世纪50年代癌症登记处建立, 至2005年建成癌症登记监测点49个(21个城市、28个县), 覆盖人口7620.9万(占全国人口的5.8%); 2015年, 癌症登记监测点数量增至368个, 覆盖约3亿人口(约占全国人口的22%); 2019年, 高质量肿瘤登记监测点487个, 覆盖人口3.8亿(约占全国人口的26%). 与2015年相比, 监测点数量增加181个, 高质量监测点增加119个^[80]. 最新的五大洲癌症发病(CI5)数据库接受了中国36个癌症登记处的成果表明, 近年我国的肿瘤登记工作阶段成效显著, 覆盖面持续推进, 数据质量和规范程度进一步提高. 然而, 高质量肿瘤登记监测覆盖全国人口仍不足30%, 与欧美日韩发达国家100%的全覆盖差距甚大. 由于只有当PBCRs覆盖全国人口超过50%, 其数据方具有全国代表性, 方能提供具备可比性、有效性、及时性和完整性四个维度的癌症发病率和死亡率的高质量数据^[15,20,81]. 所以, 覆盖率>50%应作为我国癌症防控快速推进的重要目标.

国际研究指出, 在一些经济转型期国家与欠发达国家中, 肺癌和结肠癌的发病率和死亡率事实上已超过了美国和其他西方国家^[15,82]. 在全球范围内, 中国是肝癌、食管癌、胃癌发病和死亡人数最多的国家, 2020年中国新确诊病例达121万例(占世界总数的2/3). 中国的CRC发病率在迅速上升, 2020年占世界发病率的40%以上, 中国CRC负担沉重^[79]. 我国相关研究也表明, 中国癌症患者诊断的真实比例可能低于汇总的结果^[83]. 我们应客观面对真实世界中我国癌症防控现

状,找出差距,务实制定应对策略。不应为WHO全球恶性肿瘤负担年度分析中,我国CRC的发病率、死亡率处于全球中等水平数据而乐观。因为,在目前中国的人口水平上,PBCRs全国人口覆盖低,癌症的诊断无法由癌症登记处定期收集获得,而是来自以医院为基础的癌症登记研究项目,存在诸多局限:(i)医院的诊断数据,不能代表全国甚至区域人口;(ii)项目研究中的患者大多位于社会经济发展优于平均水平的地区;(iii)使用了来自不同的国际机构代表不同群体的多个数据源,数据之间可能存在不兼容性;(iv)项目为观察性研究,尚未开展前瞻性研究探讨所选择的共变量与诊断分期之间是否存在因果关系^[6]。此外,IARC指出在经济增长较快的转型期国家,癌症登记受到区域人口的大流动性、地址不稳定、邮政服务不可靠、无流动人口的随访信息等因素的影响与挑战^[21]。我们一直动态从GLOBCAN(IRAC)观察WHO公布的我国CRC数据变化,2014年我国CRC新增240144例(覆盖约2亿人口)。2018年,CRC新增521490例(覆盖约3亿人口),如此大幅度的新发病例上升,显然与我国同时期CRC现状不吻合。也从侧面印证PBCRs人口的低覆盖率会出现数据准确性的高概率偏差。提示我国PBCRs的建设亟待提速,继续保持目前我国癌症监测处人口覆盖率增长的可喜势头,期待国家政策的倾斜,癌症预防投入与力度的加大,可望在不远的将来实现肿瘤登记全国人口覆盖超过50%(PBCRs II级)的阶段目标,并向100%全覆盖目标迈进。

4.2 民众日益增长的防癌高需求与CRC筛查人口的低覆盖

我国是以60%农民占比的人口大国,由于缺乏完善的癌症防控体系,及多种医疗保险体系共存,CRC早诊率极低,多数患者就诊时已是中晚期。CRC在农村的发病率和死亡率高于城市,男性几乎是女性的2倍。新型农村合作医疗保险的个体患病风险高于参加城市保险的个体,CRC患者的经济承受能力在沿海城市与中西部地区间存在显著差异^[83]。由NCCN,ESMO,JSCCR等著名国际指南导向的、患者获益最大化的CRC辅助、新辅助化疗/放疗基本方案,在我国约50%以上的患者不能得到保障。由于经济承受力及农村医疗合作保险支付比例限制,他们中的多数更现实的选择是首先切除肿瘤,相当高比例的患者未能保证

术前的新辅助放化疗和术后规范的放化疗,个体化精准靶向/免疫治疗仅适用于少数人群,以致我国CRC患者存在较高的术后复发率和较低的5年生存率。

2012~2014年间,盖茨和梅琳达基金会资助的中国城市癌症早诊早治项目(Can SPUC)对我国13个省市37家三级医院3532517例患者进行了横断面研究,现场调查癌症患者的医疗费用及其相关经济负担。收集了14594例癌症患者的相关信息,患者的家庭年均收入折合为8607美元,癌症患者的人均就诊支出共计9739美元,其中因患病就诊而产生的相关非直接医疗费用占9.3%。CRC患者的经济负担最重,人均就诊支出分别为10978美元(10636~11321美元),在所有恶性肿瘤中最高,自费比例高达78.8%^[84]。近年来,国家积极推进《中国慢性病预防和控制中长期计划(2017~2025)》《中国健康计划2019~2030》,同时充分发挥基本医疗保险、大病保险、医疗救助、医药爱心扶贫基金以及卫生扶贫救助基金的作用,CRC已被纳入精准扶贫专项救治9大病种,情况正逐步得到改善^[85]。随着我国经济的发展,民众对CRC预防的需求日益增长,而CRC预防与CRC沉重疾病负担的解决须从源头筛查入手。目前,我国部分高HDI一线城市启动了包含纤维结肠镜在内的CRC筛查。2022年已有大型医学中心启动了“金标准”纤维胃肠镜的职工消化肿瘤筛查。国家在二级预防方面,已将癌症筛查和早期检测网络扩大到31个省份,PBCRs数据已被用于识别癌症高发的特定区域。从2005年起,由中国政府资助的四个癌症筛查计划:农村地区的癌症筛查计划、农村地区的乳腺癌和宫颈癌筛查计划、淮河地区的癌症筛查计划以及城市地区的癌症筛查计划,选择在城市地区发病率最高的主要癌症类型(肺癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、肝癌和女性乳腺癌)中实施城市癌症筛查计划。然而,政府筛查项目覆盖的人口比例不足1%^[83],尚未完成的用于跟踪筛查临床结果的登记项目只覆盖了全国13%的人口^[6]。应高度重视CRC的二级预防,增加国家层面的筛查项目,扩大项目覆盖的人口比例。优化筛查效益和人口水平上的资源配置,包括低收入人群的初级预防和高收入人群的早期筛查^[19,86]。

应基于中国国情,积极争取各种基金/项目支持,从区域层面对本地区易感/高危人群实施CRC专项筛查,从源头消除癌前病变和增加早期发现来推进本地区的CRC防控。要制定与中国区域医疗卫生现状与地

域经济相适应的CRC筛查方案. 由于约2/3的结直肠癌位于直肠, 其中约2/3的直肠癌位于直肠中低位(距肛门7~10 cm以下), 即约1/2的CRC可被直肠指检查到. 所以, 肛门指检、乙状结肠镜检等投入成本低、简单而有效的方法可以作为筛查的重要手段, 尤其在我国西部地区. 多靶点粪便DNA检测作为新兴的非侵入性筛查方法, 具有无创、操作简便、敏感性高等优点, 2016年进入美国CRC筛查指南^[19], 但存在检测费昂贵、特异性低、筛查间隔时间不确定等不足, 全球指南或亚太指南不推荐用于CRC筛查, 尤其在经济欠发达国家和地区的中低收入人群^[6].

4.3 CRC可以预防的理念匮乏、CRC有效检查未入常规

我国大多数民众对CRC可以预防的理念与手段不清, 民众谈癌色变, 珍惜生命, 却不知CRC如何预防检测. 民众寄希望于健康体检中心, 包含有CT及肿瘤标志检测的体检, 尤其中老年群体. 然而, 几乎所有体检中心(无论是公立还是私立)的常规健康体检项目都没有纤维胃肠镜、肛门指检、乙状结肠镜等最有效的CRC排查手段. 同样, 在企、事业单位的年度职工体检、年度的干部体检甚至高级干部的健康体检中, 也缺乏有效的CRC检查手段. 多数人并不清楚CEA等肿瘤标志物一旦增高, 多为肿瘤晚期.

由于CRC专病防控健康教育宣传匮乏, 致使CRC这一完全可以预防与早诊早治的癌症在我国大部分地区失去早诊机会; 多在晚期或中晚期出现明显症状, 如出血甚至梗阻时就诊才被发现, 而此时的负担最重、费用最高、承受的痛苦最大, 疗效及预后最差. 他们中有普通民众, 有行业精英, 有为中国科技发展做出重大贡献的专家与高级干部. 我国正在为CRC的预防未能与经济高速发展同步而付出沉重的健康与生命的代价. 所以, 必须加大健康教育宣传力度, CRC有效检查手段应列入中老年健康体检常规. 让CRC可以预防的理念深入人心, 即筛查=预防与早期发现CRC, 切除腺瘤=CRC预防、发病率降低, 切除早癌=5年生存率提高、死亡率降低.

4.4 转型期不健康饮食模式

我国改革开放带来经济的快速增长, 饮食模式和饮食构成发生了很大变化. 民众从过去计划经济年代

粮油肉类供给严重不足, 到目前丰衣足食, 形成小康富足饮食模式与西化模式. 其共同特点是, 高动物肉类, 尤其是红肉和脂肪蛋白的摄入量过多、谷物瓜果蔬菜纤维膳食摄入减少^[87]. 这是因为经济困难年代粗茶淡饭节衣缩食的记忆让几代人刻骨铭心, 民众认为小康富足的生活标志是每天都有充足的肉食瓜果, 请客必须大鱼大肉酒足饭饱, 席桌餐盘见底会被视为寒酸, 形成了我国经济转型期根深蒂固的不健康饮食文化模式, 是导致我国CRC发病率和死亡率增加的重要因素^[12].

大量证据支持中国在饮食和营养、体育活动和吸烟的模式上发生了迅速的变化, 正是饮食和生活方式风险因素导致CRC发病率的持续增高^[79,88]. 流行病学研究表明, 西方饮食模式是我国15~49岁的人群早发性CRC发病率显著增加的高风险因素. 一项研究对137000个个体的饮食进行长达10年的追踪发现, 富含全谷物和纤维饮食能够有效降低个体罹患CRC的风险; 所以, 建立健康饮食模式对CRC的预防非常重要, 而健康的饮食模式的特点是摄入大量的不溶性纤维、蔬菜、水果和低脂牛奶. 可从传统的中国饮食模式和地中海饮食模式(橄榄油、红酒和西红柿)中获得更多益处^[87-89].

十年来, 咖啡与CRC的关联一直是研究热点, 一项纳入489706名男性和女性的美国大型前瞻性队列研究发现, 以咖啡因为主的咖啡饮用, 罹患结肠癌的风险显著降低, 尤其是近端肿瘤^[90]. 新近研究表明, 对于结肠癌, 咖啡对女性与男性均有保护作用, 而直肠癌似乎无关联, 但尚未最后定论^[90-92].

4.5 有益的群体健身运动应鼓励倡导

大量研究证实, 经常进行闲暇运动锻炼的人罹患癌症的风险减少10%^[93]. 数据显示, 各类适量的娱乐运动, 包括游泳、跑步、骑自行车, 以及广场舞、文化舞蹈、交际舞等群体舞蹈运动, 在癌症一级防控中发挥着重要的作用. 缺少运动锻炼是国际公认与吸烟、饮酒、肥胖等并列的癌症危险因素, 也是导致我国CRC的发病率与死亡率持续增高的重要原因之一^[79]. 在上述各类运动中, 投入成本最少、效果显著、影响力最大、规模最大、持续时间最长的莫过于广场舞, 它是伴随中国经济发展而出现的最具中国特色的广场健身娱乐文化, 以40岁以上的中老年女性为主体, 普及全国城市乡村. 广场舞集精神文化需求和健身锻炼运动于一体, 无疑使身心健康与疾病防治双重获益.

近年来, 关于广场舞、文化舞蹈、交际舞等群体舞蹈运动对慢病治疗的影响、对癌症化疗副作用的影响、对癌症生存质量及预后的影响, 以及对肿瘤合并抑郁症影响的临床研究甚多, 包括多个前瞻随机对照多中心研究, 覆盖人群及样本量逐渐增大, 证据级别逐渐提升^[94,95]。90%以上的研究结果从不同切入点证明了群体舞蹈运动对癌症患者治疗效果的提升、并发症的降低、预后及生存质量的提升起到了积极的作用^[96]。通过群体性运动锻炼, 燃烧脂肪保持身体素质、改善心肺功能、促进血液循环、加速新陈代谢、维系骨关节功能、增进人体的免疫力、调节情绪、缓解焦虑、融入社会, 从而对包括CRC在内的各类重大慢病起到积极的预防与治疗作用。也是我国女性CRC发病率与死亡率远低于男性、比例持续增大的重要因

素之一。这对我国全民癌症的预防、CRC负担的减少、政府投入的减轻、社会压力的缓解等多方面具有重要意义, 影响深远。但应重视, 运动量要科学适度, WHO 2020最新推荐: 成人(18~64岁、65岁及以上)每周应至少进行150~300 min中等强度的有氧运动; 限制久坐的时间, 任何强度(包括轻强度)的运动锻炼取代久坐时间都会带来额外的健康获益, 老年人运动锻炼可多样化, 强调功能平衡和力量训练, 同时尽量减少摔倒等风险^[93]。

4.6 政策亟待向预防倾斜调整

政策向预防倾斜应纳入国家癌症防控重大决策, 予以重视调整。未来20年, CRC新发病例数量、死亡病例数量将持续增长, 是对国家肿瘤防控体系及其实践

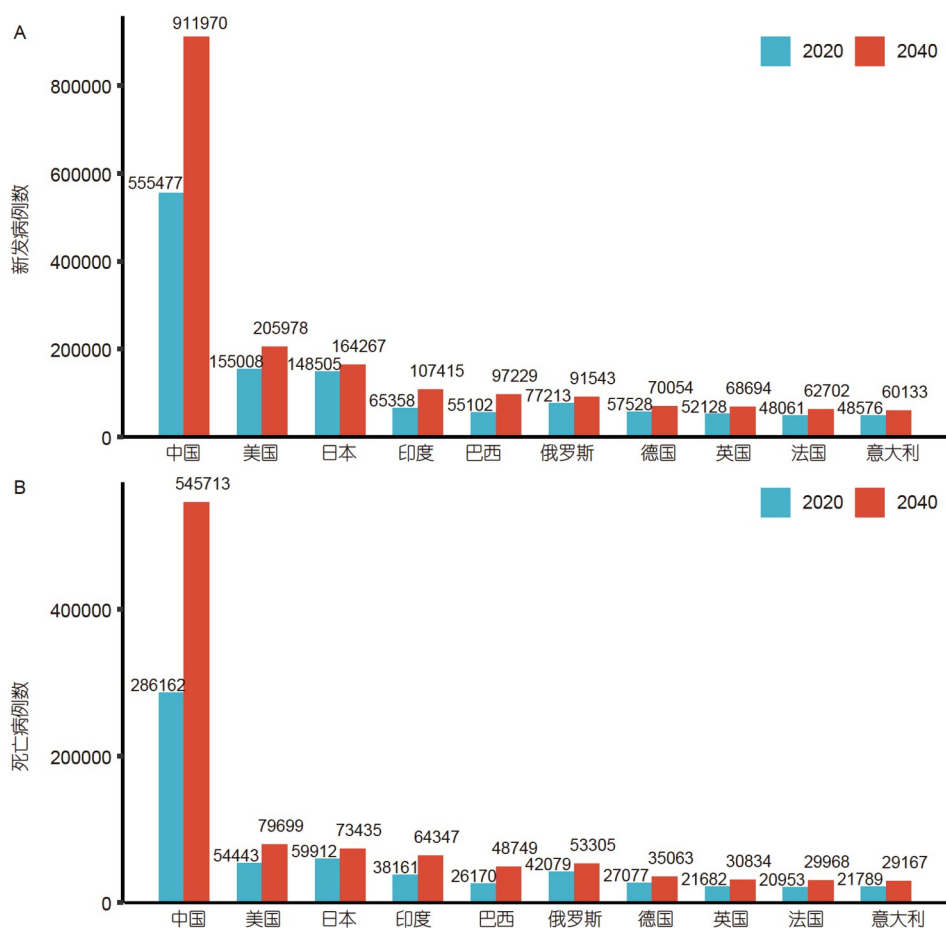


图3 CRC发病率最高10个国家2020年和预测2040年的CRC新发病例数(A)和死亡病例数(B)。数据引自文献^[1,86]

Figure 3 Number of (A) new CRC cases and (B) deaths from CRC in the top 10 countries with the highest incident cases in 2020 and projections for 2040. Data cited from refs. ^[1,86]

极具考验的20年。预测中国CRC新增病例数量从2020年的56万增加至2040年的91万, 将增长64%; 死亡病例数将从2020年的28.6万增加到2040年的54.5万。而美国CRC新增病例数将从2020年的16万增加至2040年的21万; 死亡病例数从2020年的5.4万增加到2040年的6.9万。日本2020年约有14.8万CRC新发病例, 预计2040年将达16万, 死亡病例数从2020年的5.9万将增加至2040年的

6.3万^[1,86](图3)。CRC的发病与死亡的不同增幅, 反映出我国在癌症防控体系建设、CRC筛查、CRC治疗措施干预等方面存在的差距, 同时带给我们缩小差距、降低我国CRC的发病率与死亡率的启迪与应对策略思考。

近1/2的癌症可以预防, 1/3的癌症可以通过早期发现得到根治, 1/3的癌症可以通过科学的治疗延长患者生命, 改善生命质量^[79,97-99]。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209–249
- 2 Kocarnik J M, Compton K, Dean F E, et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019. *JAMA Oncol*, 2022, 8: 420
- 3 Sinicrope F A. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2022, 386: 1547–1558
- 4 Wang K, Ma W, Wu K, et al. Long-term colorectal cancer incidence and mortality after colonoscopy screening according to individuals' risk profiles. *JNCI-J Natl Cancer Institute*, 2021, 113: 1177–1185
- 5 Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017. *JAMA Oncol*, 2019, 5: 1749–1768
- 6 Zhang L, Cao F, Zhang G, et al. Trends in and predictions of colorectal cancer incidence and mortality in china from 1990 to 2025. *Front Oncol*, 2019, 9:
- 7 Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun*, 2021, 41: 1037–1048
- 8 Jiang D, Zhang L, Liu W, et al. Trends in cancer mortality in China from 2004 to 2018: a nationwide longitudinal study. *Cancer Commun*, 2021, 41: 1024–1036
- 9 Dhillon P K, Mathur P, Nandakumar A, et al. The burden of cancers and their variations across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 1289–1306
- 10 Michalopoulou E, Matthes K L, Karavasiloglou N, et al. Impact of comorbidities at diagnosis on the 10-year colorectal cancer net survival: A population-based study. *Cancer Epidemiol*, 2021, 73: 101962
- 11 Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, et al. Colorectal cancer. *Lancet*, 2019, 394: 1467–1480
- 12 Cao W, Chen H D, Yu Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J*, 2021, 134: 783–791
- 13 Mathur P, Sathishkumar K, Chaturvedi M, et al. Cancer statistics, 2020: report from national cancer registry programme, india. *JCO Glob Oncol*, 2020, 6: 1063–1075
- 14 Siegel R L, Miller K D, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70: 145–164
- 15 Arnold M, Sierra M S, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 2017, 66: 683–691
- 16 Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72: 7–33
- 17 Human development reports, human development index (<https://worldpopulationreview.Com/country-rankings/hdi-by-country>). 2022
- 18 List J M, O'Connor J M. How should low- and middle-income countries motivate equity in cancer prevention and control? *AMA J Ethics*, 2020, 22: E147–155
- 19 Bibbins-Domingo K, Grossman D C, Curry S J, et al. Screening for colorectal cancer. *JAMA*, 2016, 315: 2564–2575
- 20 Wolf A M D, Fonham E T H, Church T R, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the american cancer society. *CA-Cancer J Clin*, 2018, 68: 250–281
- 21 Bray F, Znaor A, Cueva P, et al. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- or Middle-Income Settings. IARC Technical Report, 2014

- 22 CDC's National Program of Cancer Registries. Measuring progress. Targeting Action. 2022. <https://www.cdc.gov/cancer/npcr/about.htm>
- 23 Henson K E, Elliss-Brookes L, Coupland V H, et al. Data resource profile: National Cancer Registration Dataset in England. *Int J Epidemiol*, 2020, 49: 16–16h
- 24 Hong S, Won Y J, Lee J J, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2018. *Cancer Res Treat*, 2021, 53: 301–315
- 25 Cancer statistics in Japan2021. Foundation for Promotion of Cancer Research, 2021
- 26 Zaborowski A M, Abdile A, Adamina M, et al. Characteristics of early-onset vs late-onset colorectal cancer. *JAMA Surg*, 2021, 156: 865
- 27 Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4: 511–518
- 28 Holowatyj A N, Lewis M A, Pannier S T, et al. Clinicopathologic and racial/ethnic differences of colorectal cancer among adolescents and young adults. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10: e00059
- 29 Samadder N J, Riegert-Johnson D, Boardman L, et al. Comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome. *JAMA Oncol*, 2021, 7: 230–237
- 30 Yurgelun M B, Allen B, Kaldete R R, et al. Identification of a variety of mutations in cancer predisposition genes in patients with suspected lynch syndrome. *Gastroenterology*, 2015, 149: 604–613.e20
- 31 Gupta S, Bharti B, Ahnen D J, et al. Potential impact of family history-based screening guidelines on the detection of early-onset colorectal cancer. *Cancer*, 2020, 126: 3013–3020
- 32 Gupta S, Provenzale D, Llor X, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 2.2019. *J Natl Comprehensive Cancer Network*, 2019, 17: 1032–1041
- 33 André T, Shiu K K, Kim T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383: 2207–2218
- 34 Flemer B, Lynch D B, Brown J M R, et al. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut*, 2017, 66: 633–643
- 35 Ghosh T S, Das M, Jeffery I B, et al. Adjusting for age improves identification of gut microbiome alterations in multiple diseases. *eLife*, 2020, 9: e50240
- 36 Yang Y, Du L, Shi D, et al. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nat Commun*, 2021, 12: 6757
- 37 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*, 2018, 391: 1023–1075
- 38 Xiong Y, Deng Y, Wang K, et al. Profiles of alternative splicing in colorectal cancer and their clinical significance: a study based on large-scale sequencing data. *EBioMedicine*, 2018, 36: 183–195
- 39 Seligmann J F, Seymour M T. Use of gene expression profiles to distinguish molecular subtypes in colorectal cancer: progression toward primetime. *JNCI-J Natl Cancer Institute*, 2017, 109:
- 40 Jo W S, Carethers J M. Chemotherapeutic implications in microsatellite unstable colorectal cancer1. *Cancer Biomark*, 2006, 2: 51–60
- 41 Funkhouser W K Jr., Lubin I M, Monzon F A, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas. *J Mol Diagn*, 2012, 14: 91–103
- 42 Venook A P, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (os) and progression-free survival (pfs) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mrcr): Analysis of calgb/swog 80405 (alliance).. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 3504
- 43 Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*, 2022, 386: 2363–2376
- 44 Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2019, 381: 1632–1643
- 45 Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the phase iii beacon colorectal cancer study. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 1460–1469
- 46 Calon A, Lönard E, Berenguer-Llargo A, et al. Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer. *Nat Genet*, 2015, 47: 320–329

- 47 Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*, 2015, 21: 1350–1356
- 48 Singh P P, Sharma P K, Krishnan G, et al. Immune checkpoints and immunotherapy for colorectal cancer. *Gastroenterol Rep*, 2015, : gov053
- 49 Le D T, Durham J N, Smith K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to pd-1 blockade. *Science*, 2017, 357: 409–413
- 50 Najdi R, Holcombe R F, Waterman M L. Wnt signaling and colon carcinogenesis: beyond apc. *J Carcinog*, 2011, 10: 5
- 51 Phipps A I, Buchanan D D, Makar K W, et al. Kras-mutation status in relation to colorectal cancer survival: the joint impact of correlated tumour markers. *Br J Cancer*, 2013, 108: 1757–1764
- 52 Lee M S, Menter D G, Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15: 411–419
- 53 Dienstmann R, Villacampa G, Sveen A, et al. Relative contribution of clinicopathological variables, genomic markers, transcriptomic subtyping and microenvironment features for outcome prediction in stage II/III colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2019, 30: 1622–1629
- 54 Alwers E, Jia M, Kloor M, et al. Associations between molecular classifications of colorectal cancer and patient survival: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17: 402–410.e2
- 55 Esen E, Akyol C. Open or laparoscopic resection: does approach matter? *MIS*, 2018, 2: 29
- 56 Conticchio M, Papagni V, Notarnicola M, et al. Laparoscopic vs. open mesorectal excision for rectal cancer: are these approaches still comparable? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2020, 15: e0235887
- 57 Hida K, Okamura R, Sakai Y, et al. Open versus laparoscopic surgery for advanced low rectal cancer. *Ann Surg*, 2018, 268: 318–324
- 58 Park J W, Kang S B, Hao J, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (corean trial): 10-year follow-up of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 569–577
- 59 Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer. *JAMA*, 2017, 318: 1569–1580
- 60 Xu L, Su X, He Z, et al. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (relarc): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol*, 2021, 22: 391–401
- 61 Liu F, Huang C, Xu Z, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic vs open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer. *JAMA Oncol*, 2020, 6: 1590–1597
- 62 Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer. *JAMA*, 2019, 321: 1983–1992
- 63 Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1350–1357
- 64 Chang W, Wei Y, Ren L, et al. Randomized controlled trial of intraportal chemotherapy combined with adjuvant chemotherapy (MFOLFOX6) for stage II and III colon cancer. *Ann Surg*, 2016, 263: 434–439
- 65 Ye L C, Liu T S, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with *KRAS* wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 1931–1938
- 66 Deng X, Liu P, Jiang D, et al. Neoadjuvant radiotherapy versus surgery alone for stage II/III mid-low rectal cancer with or without high-risk factors. *Ann Surg*, 2020, 272: 1060–1069
- 67 Deng X, Wu Q, Bi L, et al. Early response to upfront neoadjuvant chemotherapy (CAPOX) alone in low- and intermediate-risk rectal cancer: a single-arm phase ii trial. *Br J Surg*, 2021, 109: 121–128
- 68 Laparoscopic Surgery Committee of the Endoscopist Branch of the Chinese Medical Association, Laparoscopic Committee of the Colorectal Oncology Committee of the Chinese Medical Association, Colorectal Surgery Group of the Chinese Medical Association, Chinese Society of Surgery. Expert consensus on the diagnosis and treatment of lateral lymph node metastasis in rectal cancer in China (2019 edition) (in Chinese). *Chin J Gastrointest Surg*, 2019, 901–912 [中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹腔镜专业委员会, 中华医学会外科学分会结直肠外科组. 中国直肠癌侧方淋巴结转移诊疗专家共识(2019版). 中华胃肠外科杂志, 2019, 901–912]
- 69 Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified folfox6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese fowarc trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 3223–3233
- 70 Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified folfox6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment

- of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese fowarc multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 3300–3307
- 71 Luo H, Zhao Q, Wei W, et al. Circulating tumor DNA methylation profiles enable early diagnosis, prognosis prediction, and screening for colorectal cancer. *Sci Transl Med*, 2020, 12:
- 72 Li J, Qin S, Xu R H, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *JAMA*, 2018, 319: 2486–2496
- 73 Xu J, Kim T W, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the terra study. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 350–358
- 74 Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab plus MFOLFOX6 versus MFOLFOX6 alone as first-line treatment for *RAS* mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: the become randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 3175–3184
- 75 Zhu D, Xia J, Gu Y, et al. Preoperative hepatic and regional arterial chemotherapy in patients who underwent curative colorectal cancer resection. *Ann Surg*, 2021, 273: 1066–1075
- 76 General Office of the National Health and Health Commission. Notice of the General Office of the National Health and Health Commission on the issuance of the regulations on the clinical application of endoscopic diagnosis and treatment technology and the management specifications for the clinical application of 13 endoscopic diagnosis and treatment technologies, including respiratory endoscopic diagnosis and treatment technology (National Health Office Medical Letter [2019] No. 870). 2019 [国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发内镜诊疗技术临床应用管理规定及呼吸内镜诊疗技术等13个内镜诊疗技术临床应用管理规范的通知(国卫办医函(2019)870号). 2019]
- 77 Vos T, Lim S S, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020, 396: 1204–1222
- 78 Wang H, Abbas K M, Abbasifard M, et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020, 396: 1160–1203
- 79 Wu Y, Li Y, Giovannucci E. Potential impact of time trend of lifestyle risk factors on burden of major gastrointestinal cancers in China. *Gastroenterology*, 2021, 161: 1830–1841.e8
- 80 Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *J Natl Cancer Center*, 2022, 2: 1–9
- 81 Forouzanfar M H, Afshin A, Alexander L T, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, 388: 1659–1724
- 82 Jemal A, Center M M, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*, 2010, 19: 1893–1907
- 83 Zeng H, Ran X, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study. *Lancet Public Health*, 2021, 6: e877–e887
- 84 Shi J F, Huang H Y, Guo L W, et al. Quality-of-life and health utility scores for common cancers in china: a multicentre cross-sectional survey. *Lancet*, 2016, 388: S29
- 85 Xu T, Wu J. Financial toxicity of cancer in china. *J Global Oncol*, 2018, 4: 155s
- 86 Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*, 2021, 14: 101174
- 87 Rotelli M T, Bocale D, De Fazio M, et al. *In-vitro* evidence for the protective properties of the main components of the mediterranean diet against colorectal cancer: a systematic review. *Surg Oncol*, 2015, 24: 145–152
- 88 Farinetti A, Zurlo V, Manenti A, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer: a systematic review. *Nutrition*, 2017, 43-44: 83–88
- 89 Hang J, Cai B, Xue P, et al. The joint effects of lifestyle factors and comorbidities on the risk of colorectal cancer: a large chinese retrospective case-control study. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0143696
- 90 Sinha R, Cross A J, Daniel C R, et al. Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96: 374–381
- 91 Sartini M, Bragazzi N L, Spagnolo A M, et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutrients*, 2019, 11: 694
- 92 Nehlig A. Effects of coffee on the gastro-intestinal tract: a narrative review and literature update. *Nutrients*, 2022, 14: 399

- 93 WHO. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behavior. Geneva: World Health Organization, 2020
- 94 Loo L W M, Nishibun K, Welsh L, et al. Using a cultural dance program to increase sustainable physical activity for breast cancer survivors—a pilot study. *Comp Ther Med*, 2019, 47: 102197
- 95 Ho R T H. Effects of dance movement therapy on Chinese cancer patients: a pilot study in Hong Kong. *Arts Psychother*, 2005, 32: 337–345
- 96 Pisu M, Demark-Wahnefried W, Kenzik K M, et al. A dance intervention for cancer survivors and their partners (rhythm). *J Cancer Surviv*, 2017, 11: 350–359
- 97 Siegel R L, Fedewa S A, Anderson W F, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013. *JNCI-J Natl Cancer Institute*, 2017, 109:
- 98 Deng Y. Rectal cancer in Asian vs. Western countries: Why the variation in incidence? *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18: 64
- 99 Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 505

Global trend of colorectal cancer, prevention, and control in China: challenges and strategies

CHEN HaiNing^{1,2,3}, WANG ZiQiang^{1,3}, YU YongYang¹, QIU Meng¹, YANG Lie^{2,3},
MENG WenJian¹, WANG Cun¹, LI Yuan³, LI Li^{1,2}, XU Heng³, HUANG CanHua³ &
ZHOU ZongGuang^{1,2,3}

1 Colorectal Cancer Center, Department of General Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2 Division of Gastrointestinal Surgery, Department of General Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

3 Institute of Digestive Surgery & State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

As the third most common malignancy worldwide and the second most deadly cancer, the global burden of colorectal cancer (CRC) is substantial and growing. It induced 1.93 million cases and 0.94 million deaths worldwide in 2020, accounting for 10% of the global cancer incidence and 9.4% of cancer deaths, just lower than lung cancer. With an alarming increase in cases of early-onset CRC, the situation of CRC in China is grim. In 2020, China recorded 560,000 new cases of CRC, accounting for 28.8% of global CRC cases, and 290,000 CRC deaths, accounting for 30.6% of global CRC deaths. The estimated number of CRC incident cases in China increased by 64%, from 0.56 million in 2020 to 0.91 million in 2040. CRC prevention and control in China faced severe challenges, such as the low population coverage ratio of the cancer registry, low population coverage of the screening programs, increased exposure to lifestyle risk factors, and a lack of public belief that CRC can be prevented. Coping strategies include the following: (1) The national policy is to tilt toward prevention, increase financial investment, and rapidly construct regional high-quality cancer monitoring sites in China. (2) Resource-based targeted interventions, including primary prevention among low-income people and early screening detection in high-income settings, are necessary. (3) All kinds of recreational physical activity should be encouraged, and healthy dietary patterns should be promoted. (4) The clinical practice of stratified CRC subtype mode should be promoted based on molecular biological characteristics and individualized minimally invasive precise CRC radical mode to maximize the treatment benefit of patients with CRC.

colorectal cancer, incidence, mortality, colorectal cancer screening, colorectal cancer primary prevention

doi: [10.1360/SSV-2022-0166](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0166)