

ITGA2在结直肠癌中的单基因生物信息学分析

金 奇

山东大学齐鲁第二医院消化内科, 山东 济南

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月21日

摘 要

基于TCGA数据库, 本研究系统分析了ITGA2在结肠癌(459例肿瘤, 41例正常)与直肠癌(177例肿瘤, 10例正常)中的临床病理关联、预后价值及生物学功能。临床病理关联分析显示, ITGA2表达与大多数临床病理特征无显著相关性, 仅在直肠癌中与年龄分组相关($P = 0.017$)。预后分析表明, ITGA2在结肠癌整体人群中无显著预后价值(Log-rank $P = 0.498$), 但在直肠癌中是独立保护性预后因素(HR = 0.400, 95% CI: 0.163~0.982, $P < 0.05$)。亚组分析进一步揭示了其预后价值的背景依赖性: 在结肠癌M1期亚组(HR = 0.43, $P = 0.023$), 以及直肠癌女性(HR = 0.16, $P = 0.0089$)和T3期(HR = 0.14, $P = 0.0029$)亚组中, ITGA2高表达与患者更长生存期显著相关。功能富集分析显示, 与ITGA2相关的差异基因在结肠癌和直肠癌中一致富集于氧化磷酸化、核糖体生物合成、ATP代谢等通路, GSEA分析也证实高表达组中代谢通路的显著激活。本研究揭示了ITGA2在结直肠癌中的预后价值具有显著的癌种异质性和亚组特异性——ITGA2是直肠癌的独立保护性预后因素, 在结肠癌中则不具备普适性预后价值。其核心功能机制主要涉及调控肿瘤细胞的氧化磷酸化和核糖体生物合成等代谢重编程过程, 为基于ITGA2的结直肠癌代谢靶向治疗和精准预后分层提供了新的理论依据。

关键词

ITGA2, 结直肠癌, 生物信息学, TCGA

Bioinformatics Analysis of ITGA2 as a Single Gene in Colorectal Cancer

Qi Jin

Department of Gastroenterology, The Second Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 21, 2026

Abstract

Based on the TCGA database, this study systematically analyzed the clinicopathological associations,

prognostic value, and biological functions of *ITGA2* in colon cancer (459 tumor cases, 41 normal cases) and rectal cancer (177 tumor cases, 10 normal cases). Clinicopathological association analysis revealed that *ITGA2* expression showed no significant correlation with most clinicopathological characteristics, with the exception of age grouping in rectal cancer ($P = 0.017$). Prognostic analysis demonstrated that *ITGA2* had no significant prognostic value in the overall colon cancer population (Log-rank $P = 0.498$); however, it served as an independent protective prognostic factor in rectal cancer (HR = 0.400, 95% CI: 0.163~0.982, $P < 0.05$). Subgroup analysis further revealed the context-dependent nature of its prognostic value: *ITGA2* high expression was significantly associated with longer survival in the colon cancer M1 stage subgroup (HR = 0.43, $P = 0.023$), as well as in the female (HR = 0.16, $P = 0.0089$) and T3 stage (HR = 0.14, $P = 0.0029$) subgroups of rectal cancer. Functional enrichment analysis showed that *ITGA2*-related differential genes were consistently enriched in oxidative phosphorylation, ribosome biogenesis, ATP metabolism, and other pathways in both colon and rectal cancers, and GSEA analysis also confirmed significant activation of metabolic pathways in the high-expression group. This study reveals that the prognostic value of *ITGA2* in colorectal cancer exhibits significant cancer-type heterogeneity and subgroup specificity—*ITGA2* is an independent protective prognostic factor for rectal cancer but lacks universal prognostic value in colon cancer. Its core functional mechanisms primarily involve the regulation of metabolic reprogramming processes such as oxidative phosphorylation and ribosome biogenesis in tumor cells, providing novel theoretical evidence for *ITGA2*-based metabolic-targeted therapy and precise prognostic stratification in colorectal cancer.

Keywords

ITGA2, Colorectal Cancer, Bioinformatics, TCGA

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 材料与方法

1.1. 数据来源与预处理

本研究的转录组数据和临床信息均来源于癌症基因组图谱(TCGA)数据库[1] [2], 分别下载结肠癌(COAD)和直肠癌(READ)的 Level 3 RNA-seq 数据(FPKM 格式)及对应的临床病理数据[3] [4]。数据纳入标准: ① 具有完整的 *ITGA2* 基因表达数据; ② 临床病理信息完整; ③ 生存时间明确且大于 0。最终纳入结肠癌数据集 459 例肿瘤和 41 例正常组织, 直肠癌数据集 177 例肿瘤和 10 例正常组织。将 FPKM 格式数据转换为 TPM 格式并进行 $\log_2(\text{TPM} + 1)$ 转换以实现标准化[5]-[7]。

1.2. 表达差异分析

采用 Kruskal-Wallis 检验或 Spearman 相关分析评估 *ITGA2* 表达与患者年龄、性别、TNM 分期等临床病理特征的关联。

1.3. 预后价值评估

根据 *ITGA2* 表达中位值, 将患者分为高、低表达组。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并通过 Log-rank 检验比较组间总生存期(OS)差异[8] [9]。采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型评估 *ITGA2* 表达的独立预后价值, 计算风险比(HR)及 95%置信区间(CI) [10]-[12]。进一步按年龄、性别、T/N/M 分期进

行亚组分析，探索其预后价值的背景依赖性。

1.4. 差异基因筛选与功能富集分析

以 *ITGA2* 中位表达量为界，将样本分为高、低表达组，使用 *limma* 包筛选差异表达基因(DEGs)，筛选标准为 $|\log_2FC| > 0.5$ 且校正后 P 值(adj.P) < 0.05 。采用 *clusterProfiler* 包对 DEGs 进行 GO(包括 BP、CC、MF 三个层面)和 KEGG 通路富集分析，以 adj.P < 0.05 为显著性阈值。最后，进行基因集富集分析(GSEA)验证核心通路[13]-[15]。

1.5. 统计学分析

所有分析均在 R 语言(4.3.1)中进行。所有统计检验均为双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1. *ITGA2* 在 CRC 中的表达特征

临床病理关联分析显示，在结肠癌中，*ITGA2* 表达与性别、年龄分组、T 分期及 M 分期均无显著相关性(均 $P > 0.05$)。在直肠癌中，*ITGA2* 表达仅与年龄分组相关($\chi^2 = 8.176, P = 0.017$)，与性别、T 分期及 M 分期无显著关联(均 $P > 0.05$) (表 1)。

Table 1. Correlation between *ITGA2* expression and clinicopathological characteristics of patients with CRC

表 1. *ITGA2* 表达与 CRC 患者临床病理特征的关联

癌种	临床病理特征	分组	样本量(n)	统计量	P 值
结肠癌	年龄(岁)	<60	126	$\chi^2 = 2.640$	0.267
		60~70	120		
		≥ 70	211		
	性别	女性	214	$\chi^2 = 0.374$	0.541
		男性	245		
	T 分期	T3	312	$\chi^2 = 1.180$	0.758
		T4	54		
	N 分期	N0	272	-	-
		N1	105		
		N2	82		
M 分期	M0	338	$\chi^2 = 0.552$	0.457	
	M1	63			
直肠癌	年龄(岁)	60~70	51	$\chi^2 = 8.176$	0.017*
		≥ 70	56		
	性别	女性	68	$\chi^2 = 0.171$	0.679
		男性	89		

续表

T 分期	T3	105	$\chi^2 = 0.711$	0.871
	N0	80		
N 分期	N1	42	-	-
	N2	31		
M 分期	M0	118	$\chi^2 \approx 0.000$	1
	M1	23		

注：* $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义；“-”表示数据缺失或样本量不足；采用卡方检验分析 *ITGA2* 高/低表达组与临床病理特征的关联性。

2.2. *ITGA2* 的临床预后价值

整体生存分析显示，结肠癌中 *ITGA2* 高表达组与低表达组患者的总生存期无显著差异(Log-rank $P = 0.498$, HR = 0.871, 图 1(a))。而在直肠癌中，*ITGA2* 高表达组患者的总生存期显著长于低表达组(Log-rank $P = 0.024$, 图 1(b))。多因素 Cox 回归分析在校正年龄、性别、肿瘤分期后证实，*ITGA2* 高表达是直肠癌患者的独立保护性预后因素(HR = 0.400, 95% CI: 0.163~0.982, $P < 0.05$) (表 2)。

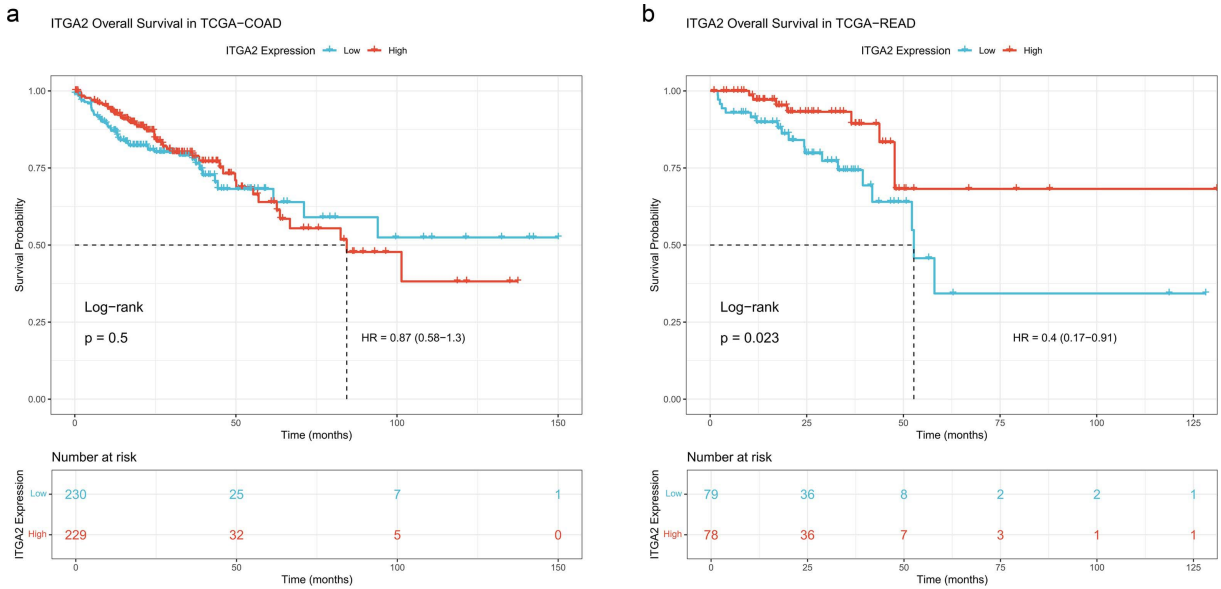


Figure 1. Prognostic analysis of *ITGA2* in CRC patients (a) Colon cancer; (b) Rectal cancer

图 1. *ITGA2* 在 CRC 患者中的预后分析(a)结肠癌；(b)直肠癌

Table 2. Results of Cox regression analysis of *ITGA2* expression and prognosis in CRC patients

表 2. *ITGA2* 表达与 CRC 患者预后的 Cox 回归分析结果

癌症类型	分析类型	HR	95% CI	P 值
直肠癌 (n = 157)	单因素	0.397	0.174 ~ 0.909	0.024
	多因素	0.400	0.163 ~ 0.982	0.044
结肠癌 (n = 459)	单因素	0.871	0.584 ~ 1.299	0.498
	多因素	0.862	0.576 ~ 1.291	0.476

注：HR 为风险比，CI 为置信区间；多因素分析校正年龄、性别、临床分期、T/N/M 分期。

亚组分析进一步揭示了其预后价值的背景依赖性(图 2)。在结肠癌中, 仅在 M1 期(发生远处转移)亚组中, *ITGA2* 高表达与更好的预后相关(HR = 0.43, P = 0.023); 而在 M0 期及其他亚组中无显著差异。在直肠癌中, 其保护性作用主要体现在女性(HR = 0.16 P = 0.0089)和 T3 期(HR = 0.14, P = 0.0029)亚组中。

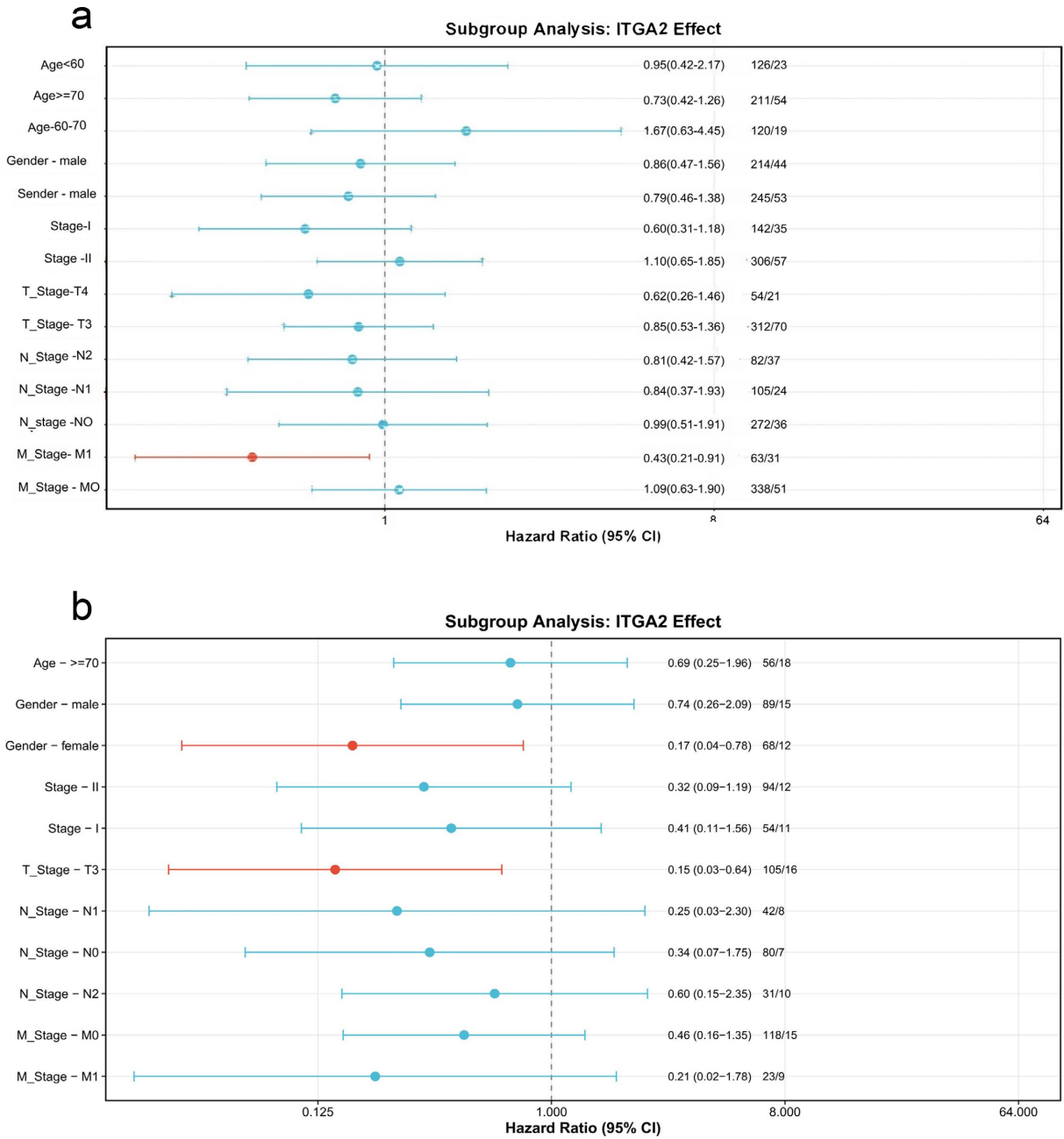


Figure 2. Subgroup analysis forest plot; the impact of *ITGA2* expression on the survival prognosis of colorectal cancer (a) Colon cancer; (b) Rectal cancer

图 2. 亚组分析森林图; *ITGA2* 表达对结直肠癌生存预后的影响(a)结肠癌; (b)直肠癌

2.3. 差异基因筛选与功能富集分析

以 $|\log_2FC| > 0.5$ 、 $adj.P < 0.05$ 为标准, 在结肠癌 *ITGA2* 高低表达组间共筛选出 1303 个 DEGs (412 个

上调, 891 个下调 (图 3(a)); 在直肠癌中筛选出 1454 个 DEGs (532 个上调, 922 个下调) (图 3(b))。GO 富集分析显示, 两个癌种中 DEGs 的富集特征高度一致。在生物学过程(BP)层面, 主要富集于氧化磷酸化、有氧呼吸、ATP 合成等能量代谢过程; 在细胞组分(CC)层面, 主要定位于核糖体、呼吸链复合物、线粒体内膜; 在分子功能(MF)层面, 主要涉及核糖体结构组成和电子传递活性(图 4)。KEGG 通路富集分析同样显示, 氧化磷酸化(adj.P = 4.47×10^{-10})和核糖体(adj.P = 1.91×10^{-9})是富集程度最高的两条通路, 且在结肠癌与直肠癌中完全一致(图 5)。GSEA 分析进一步证实, 在 *ITGA2* 高表达组中, 氧化磷酸化和核糖体生物合成相关基因集被显著激活(图 6)。

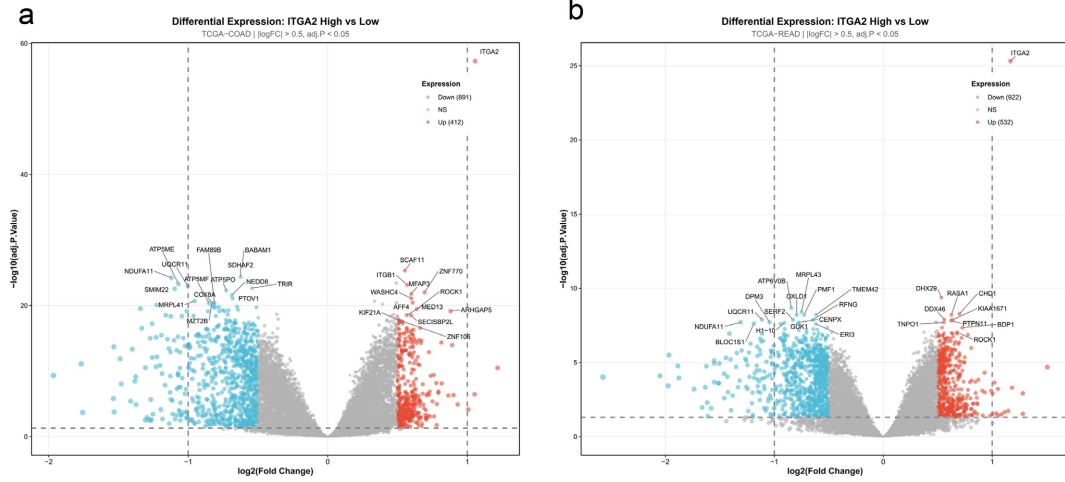


Figure 3. Volcano plot of *ITGA2*-related differentially expressed genes. (a) Colon cancer; (b) Rectal cancer
图 3. *ITGA2* 相关差异基因火山图(a) 结肠癌; (b) 直肠癌

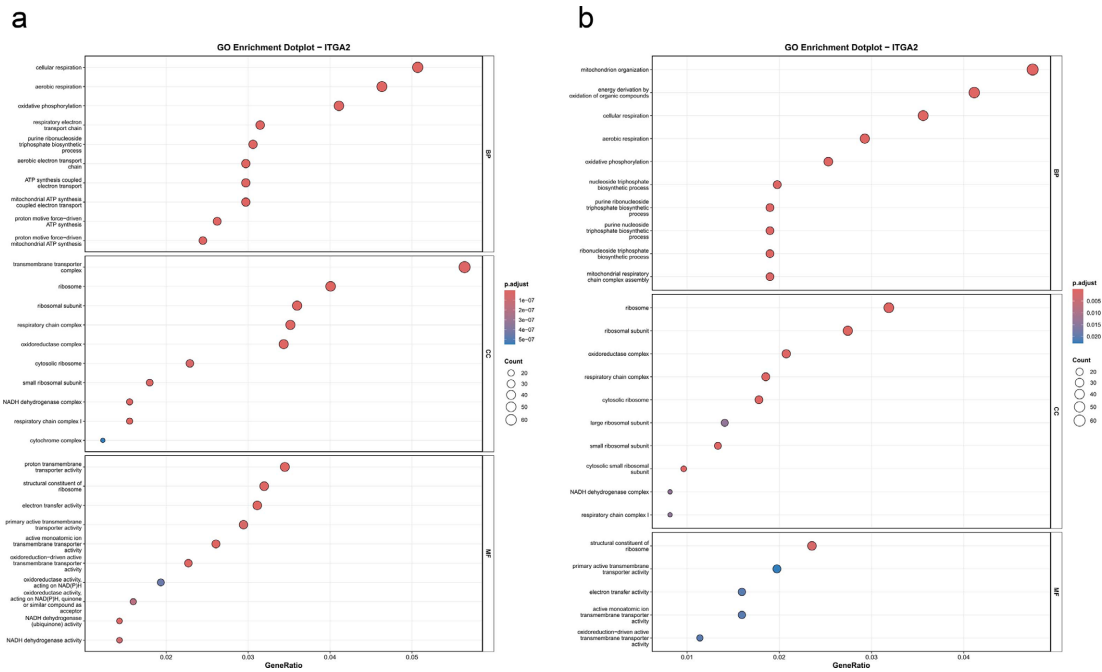


Figure 4. Dot plot of GO functional enrichment analysis of *ITGA2*-related differentially expressed genes in colorectal cancer (a) Colon cancer; (b) Rectal cancer
图 4. *ITGA2* 相关差异基因在结直肠癌中的 GO 功能富集分析点图(a) 结肠癌; (b) 直肠癌

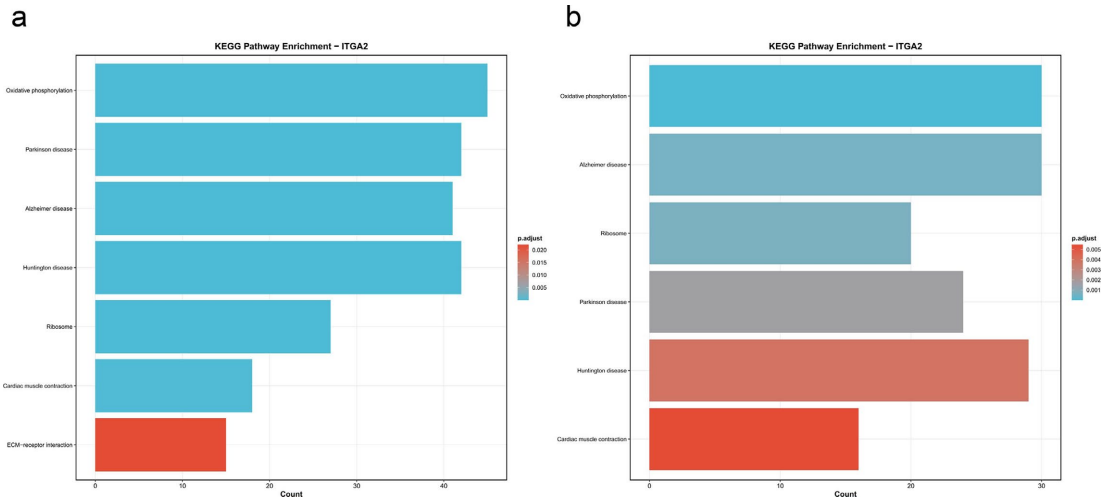


Figure 5. Bar chart of KEGG pathway enrichment analysis of *ITGA2*-related differentially expressed genes in colorectal cancer (a) Colon cancer; (b) Rectal cancer
图 5. ITGA2 相关差异基因在结直肠癌中的 KEGG 通路富集分析柱状图(a) 结肠癌; (b) 直肠癌

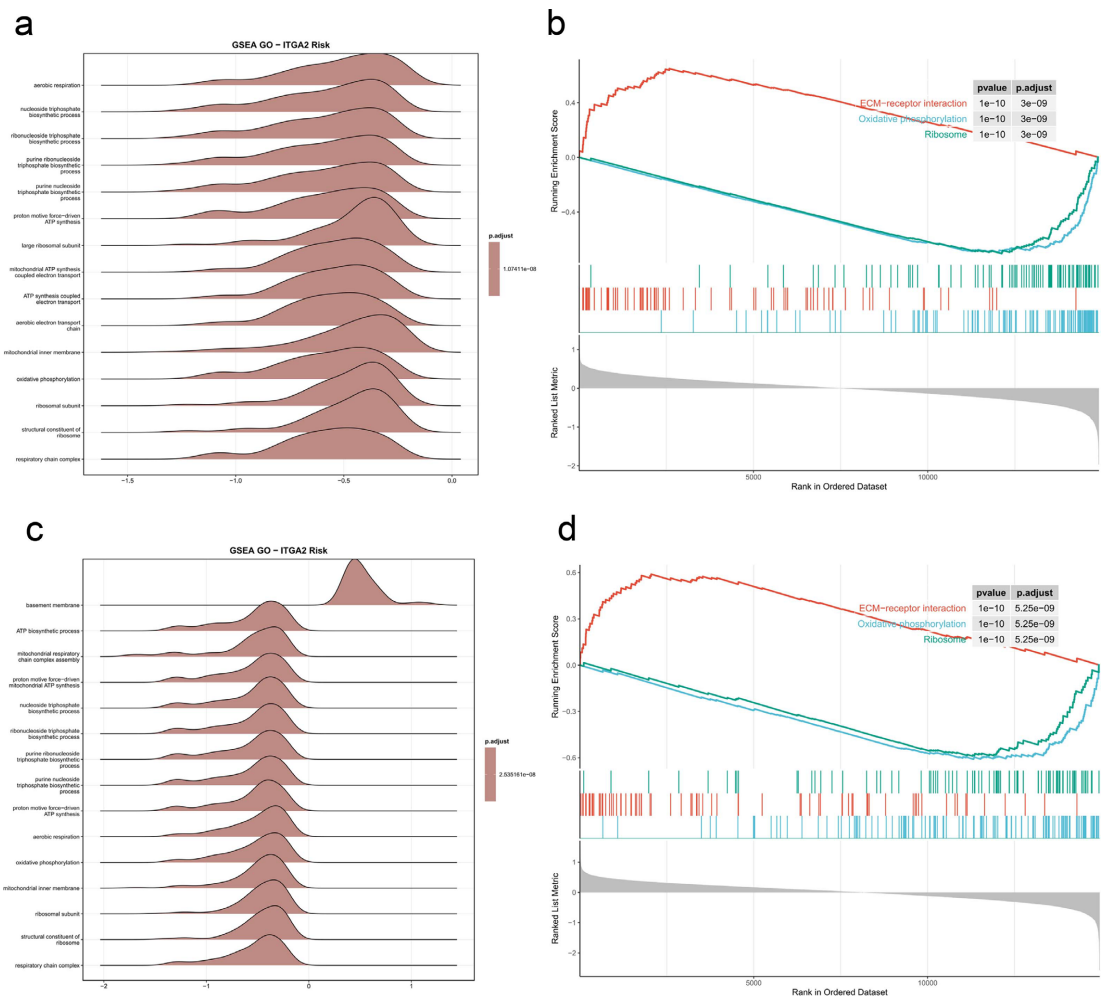


Figure 6. GSEA analysis plots of *ITGA2*-related differentially expressed genes (a) (b) Colon cancer; (c) (d) Rectal cancer
图 6. ITGA2 相关差异基因 GSEA 分析图(a) (b) 结肠癌; (c) (d) 直肠癌

3. 讨论

本研究的核心发现是 *ITGA2* 的预后价值具有显著的癌种异质性。*ITGA2* 仅在直肠癌中表现出独立的保护性预后价值，而在结肠癌整体人群中无预后意义。这一重要差异强调了将结直肠癌作为结肠癌与直肠癌两个独立实体进行研究的必要性[16][17]。其背后的原因可能源于两者在胚胎起源、肿瘤微环境、驱动基因突变谱及信号通路依赖上的根本性不同，导致 *ITGA2* 所触发的下游效应存在差异[18]-[20]。

更值得关注的是，即使在直肠癌内部，*ITGA2* 的预后价值也具有“背景依赖性”。亚组分析显示，其保护作用在女性患者和 T3 期患者中尤为突出。同样，在结肠癌中，虽然整体无预后价值，但在已发生远处转移(M1 期)的晚期患者中，*ITGA2* 高表达却预示着更好地生存。且这种亚组特异性并非随机现象，背后存在明确的生物学调控机制。从性别差异角度解析：女性患者中 *ITGA2* 的保护性效应更显著，核心与雌激素信号交叉调控相关——*ITGA2* 基因启动子区域存在雌激素反应元件，雌激素可通过核受体 *ER α / β* 直接上调 *ITGA2* 转录；同时女性体内雌激素介导的抗肿瘤免疫微环境(更高的 CD8⁺ T 细胞浸润、更弱的炎症反应)可与 *ITGA2* 功能协同，进一步放大生存获益；此外，女性天然的线粒体氧化磷酸化效率优势，也会增强 *ITGA2* 对代谢通路的调控效应，最终表现为更优预后。针对 T3 期直肠癌亚组：T3 期是肿瘤浸润至浆膜下层的关键阶段，此阶段细胞外基质(ECM)胶原大量沉积，为 *ITGA2* 的经典胶原受体功能提供了充足配体，*ITGA2* 与胶原结合可精准调控肿瘤细胞浸润强度与代谢稳态，避免过度侵袭引发的微环境崩溃，因此保护性作用在此阶段被特异性激活。对于结肠癌 M1 期亚组：肿瘤发生远处转移后，细胞脱离原发灶面临失巢应激与转移灶定植的双重代谢需求，*ITGA2* 高表达可通过代谢重编程为转移细胞提供充足 ATP 与蛋白合成原料，同时增强细胞黏附以抵抗失巢凋亡，最终提升晚期患者生存。这种复杂的表达模式提示，*ITGA2* 的生物学效应并非一成不变，而是与肿瘤的特定遗传背景、激素水平、浸润深度及转移状态等微环境因素动态互作的结果[21][22]。因此，若要将 *ITGA2* 作为临床预后标志物，必须结合患者的具体临床病理特征进行精准解读，而非一概而论[23][24]。

为了探究其分子机制，本研究进行了功能富集分析。令人惊喜的是，无论在结肠癌还是直肠癌中，与 *ITGA2* 相关的差异基因均高度一致地富集于氧化磷酸化和核糖体生物合成等核心代谢通路。GSEA 分析也强力支持这一发现。这强有力地表明，*ITGA2* 在结直肠癌中的主要功能轴是代谢调控，而非传统的黏附功能。*ITGA2* 作为整合素 $\alpha 2$ 亚基，其经典核心功能是作为 I 型/II 型胶原的特异性细胞表面受体，介导细胞 - ECM 黏附、迁移与机械信号传导，本研究首次将这一经典黏附功能与肿瘤代谢重编程建立直接因果关联。细胞与 ECM 的黏附状态可通过整合素介导的机械转导通路，将胞外机械力信号转化为胞内生化信号，进而深度调控细胞代谢：当 *ITGA2* 与胶原结合后，会激活 FAK-PI3K-Akt 机械转导轴，该通路既是肿瘤细胞抵抗失巢凋亡(Anoikis)的核心通路，又可直接调控线粒体呼吸链复合物组装、提升氧化磷酸化效率，同时促进核糖体蛋白转录与翻译，精准满足肿瘤细胞快速增殖的能量与合成需求。肿瘤代谢重编程并非孤立发生，而是与细胞黏附、机械微环境深度耦合：*ITGA2* 通过黏附功能维持细胞基质锚定，再通过机械转导驱动氧化磷酸化与核糖体生物合成激活，既保证肿瘤细胞存活，又避免代谢紊乱引发的恶性进展加速。这一发现打破了 *ITGA2* 仅作为黏附分子的传统认知，揭示了其“黏附 - 机械转导 - 代谢重编程”的全新功能轴，为理解整合素在肿瘤中的双重作用提供了新视角。肿瘤细胞需要增强能量产生(氧化磷酸化)和蛋白质合成(核糖体)以满足其快速增殖的需求[25]-[27]。本研究首次系统地将 *ITGA2* 与 CRC 的代谢重编程联系起来，提示 *ITGA2* 可能通过目前未知的信号通路，驱动线粒体功能和蛋白质翻译机器的激活，从而促进肿瘤进展。这一发现为开发针对 *ITGA2* 高表达 CRC 亚型的代谢靶向治疗策略提供了全新的理论基础。

综上所述，本研究得出以下结论：① *ITGA2* 的预后价值具有严格的癌种特异性和亚组特异性，它是

直肠癌的独立保护性预后因素,但对结肠癌整体预后无影响;其在特定亚组(如晚期结肠癌、女性及 T3 期直肠癌患者)中的价值尤为关键。② *ITGA2* 的核心功能在于调控肿瘤细胞的能量代谢与蛋白质合成,且该功能与其作为胶原受体的经典黏附功能密切相关,通过“黏附-机械转导-代谢重编程”轴发挥作用,主要通过激活氧化磷酸化和核糖体通路来实现。本研究的局限性在于其基于公共数据库的生物信息学分析,所得结论仍需通过大样本量的临床样本进行验证,并通过体内外功能实验深入探究 *ITGA2* 调控代谢通路的具体分子机制,以及其与雌激素信号、机械微环境的交叉调控网络。

4. 结论

ITGA2 是直肠癌的独立保护性预后因素,而在结肠癌中不具备普适性预后价值,其作用在特定临床亚组(如 M1 期结肠癌、女性及 T3 期直肠癌)中尤为关键。功能机制上, *ITGA2* 主要通过调控氧化磷酸化和核糖体生物合成等代谢重编程过程参与结直肠癌的发生发展,为代谢靶向治疗和精准预后分层提供了新的科学依据。

参考文献

- [1] Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive Molecular Characterization of Human Colon and Rectal Cancer. *Nature*, **487**, 330-337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
- [2] Tomczak, K., Czerwińska, P. and Wiznerowicz, M. (2015) Review the Cancer Genome Atlas (TCGA): An Immeasurable Source of Knowledge. *Współczesna Onkologia*, **1**, 68-77. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.47136>
- [3] Hutter, C. and Zenklusen, J.C. (2018) The Cancer Genome Atlas: Creating Lasting Value Beyond Its Data. *Cell*, **173**, 283-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.042>
- [4] Weinstein, J.N., Collisson, E.A., Mills, G.B., Shaw, K.R.M., Ozenberger, B.A., Ellrott, K., et al. (2013) The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project. *Nature Genetics*, **45**, 1113-1120. <https://doi.org/10.1038/ng.2764>
- [5] Conesa, A., Madrigal, P., Tarazona, S., Gomez-Cabrero, D., Cervera, A., McPherson, A., et al. (2016) A Survey of Best Practices for RNA-Seq Data Analysis. *Genome Biology*, **17**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0881-8>
- [6] Harrow, J., Frankish, A., Gonzalez, J.M., Tapanari, E., Diekhans, M., Kokocinski, F., et al. (2012) GENCODE: The Reference Human Genome Annotation for the ENCODE Project. *Genome Research*, **22**, 1760-1774. <https://doi.org/10.1101/gr.135350.111>
- [7] Pertea, M., Kim, D., Pertea, G.M., Leek, J.T. and Salzberg, S.L. (2016) Transcript-level Expression Analysis of RNA-Seq Experiments with HISAT, Stringtie and Ballgown. *Nature Protocols*, **11**, 1650-1667. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.095>
- [8] Bland, J.M. and Altman, D.G. (1998) Survival Probabilities (the Kaplan-Meier Method). *British Medical Journal*, **317**, 1572-1580. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7172.1572>
- [9] Kaplan, E.L. and Meier, P. (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457-481. <https://doi.org/10.1080/01621459.1958.10501452>
- [10] Bradburn, M.J., Clark, T.G., Love, S.B. and Altman, D.G. (2003) Survival Analysis Part II: Multivariate Data Analysis—An Introduction to Concepts and Methods. *British Journal of Cancer*, **89**, 431-436. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601119>
- [11] Schoenfeld, D. (1982) Partial Residuals for the Proportional Hazards Regression Model. *Biometrika*, **69**, 239-241. <https://doi.org/10.1093/biomet/69.1.239>
- [12] Cox, D.R. (1992) Regression Models and Life-Tables. In: Kotz, S. and Johnson, N.L., *Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution*, Springer, 527-541. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_37
- [13] Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V.K., Mukherjee, S., Ebert, B.L., Gillette, M.A., et al. (2005) Gene Set Enrichment Analysis: A Knowledge-Based Approach for Interpreting Genome-Wide Expression Profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 15545-15550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>
- [14] Mootha, V.K., Lindgren, C.M., Eriksson, K., Subramanian, A., Sihag, S., Lehar, J., et al. (2003) PGC-1 α -Responsive Genes Involved in Oxidative Phosphorylation Are Coordinately Downregulated in Human Diabetes. *Nature Genetics*, **34**, 267-273. <https://doi.org/10.1038/ng1180>
- [15] Liao, Y., Wang, J., Jaehnig, E.J., Shi, Z. and Zhang, B. (2019) Webgestalt 2019: Gene Set Analysis Toolkit with Re-vamped UIs and APIs. *Nucleic Acids Research*, **47**, W199-W205. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz401>

-
- [16] Salem, M.E., Weinberg, B.A., Xiu, J., El-Deiry, W.S., Hwang, J.J., Gatalica, Z., *et al.* (2017) Comparative Molecular Analyses of Left-Sided Colon, Right-Sided Colon, and Rectal Cancers. *Oncotarget*, **8**, 86356-86368. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21169>
- [17] Lee, M.S., Menter, D.G. and Kopetz, S. (2017) Right versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **15**, 411-419. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0038>
- [18] Missiaglia, E., Jacobs, B., D'Ario, G., Di Narzo, A.F., Sonesson, C., Budinska, E., *et al.* (2014) Distal and Proximal Colon Cancers Differ in Terms of Molecular, Pathological, and Clinical Features. *Annals of Oncology*, **25**, 1995-2001. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl275>
- [19] Benedix, F., Kube, R., Meyer, F., Schmidt, U., Gastinger, I. and Lippert, H. (2010) Comparison of 17,641 Patients with Right- and Left-Sided Colon Cancer: Differences in Epidemiology, Perioperative Course, Histology, and Survival. *Diseases of the Colon & Rectum*, **53**, 57-64. <https://doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181c703a4>
- [20] Yang, S.Y., Cho, M.S. and Kim, N.K. (2018) Difference between Right-Sided and Left-Sided Colorectal Cancers: From Embryology to Molecular Subtype. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **18**, 351-358. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1442217>
- [21] Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., de Reyniès, A., Schlicker, A., Sonesson, C., *et al.* (2015) The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. *Nature Medicine*, **21**, 1350-1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
- [22] Marisa, L., de Reyniès, A., Duval, A., Selves, J., Gaub, M.P., Vescovo, L., *et al.* (2013) Gene Expression Classification of Colon Cancer into Molecular Subtypes: Characterization, Validation, and Prognostic Value. *PLOS Medicine*, **10**, e1001453. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001453>
- [23] Dienstmann, R., Vermeulen, L., Guinney, J., Kopetz, S., Tejpar, S. and Tabernero, J. (2017) Consensus Molecular Subtypes and the Evolution of Precision Medicine in Colorectal Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 79-92. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126>
- [24] Søreide, K., Nedrebø, B.S., Knapp, J., Glomsaker, T.B., Søreide, J.A. and Kørner, H. (2009) Evolving Molecular Classification by Genomic and Proteomic Biomarkers in Colorectal Cancer: Potential Implications for the Surgical Oncologist. *Surgical Oncology*, **18**, 31-50. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2008.06.006>
- [25] Vyas, S., Zaganjor, E. and Haigis, M.C. (2016) Mitochondria and Cancer. *Cell*, **166**, 555-566. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.002>
- [26] Tsoi, H., Lam, K.C., Dong, Y., Zhang, X., Lee, C.K., Zhang, J., *et al.* (2017) Pre-45s rRNA Promotes Colon Cancer and Is Associated with Poor Survival of CRC Patients. *Oncogene*, **36**, 6109-6118. <https://doi.org/10.1038/ncr.2017.86>
- [27] DeBerardinis, R.J. and Chandel, N.S. (2016) Fundamentals of Cancer Metabolism. *Science Advances*, **2**, e1600200. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600200>