·论著·

肿瘤位置和错配修复状态对非转移性结肠癌患者临床病理特征及生存的影响

孙振[1]　周炜洵[2]　李珂璇[1]　吴斌[1]　林国乐[1]　邱辉忠[1]　牛备战[1]　孙曦羽[1]　陆君阳[1]　徐徕[1]　肖毅[1]

[1]中国医学科学院北京协和医学院　北京协和医院基本外科结直肠专业组，北京 100730；
[2]中国医学科学院北京协和医学院　北京协和医院病理科，北京 100730
孙振和周炜洵对本文有同等贡献
通信作者：肖毅，Email：xiaoy@pumch.cn

【摘要】 目的　分析非转移性结肠癌不同肿瘤位置（左半结肠或右半结肠）患者的临床病理特征及生存的差异，探讨肿瘤位置和错配修复状态（MMR）对生存的影响。**方法**　采用回顾性队列研究的方法。检索北京协和医院结直肠外科结肠癌前瞻性登记数据库2016年1月至2020年8月期间，接受根治性切除、且病理检查证实为非转移性结肠腺癌患者的病例资料和随访信息。将起源于中肠，位于回盲部、升结肠和横结肠近2/3的肿瘤定义为右半结肠癌；而将起源于后肠，位于横结肠远1/3、降结肠和乙状结肠的肿瘤定义为左半结肠癌。使用χ^2检验或Mann-Whitney *U*检验比较两组患者临床病理特征的差异，使用Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验进行两组患者的生存分析并比较组间的无病生存率（DFS）和总体生存率（OS）。使用Cox回归分析生存的影响因素，使用倾向性评分匹配以调整混杂后再进行生存分析。**结果**　共纳入856例结肠癌患者，其中肿瘤TNM分期Ⅰ期129例（15.1%），Ⅱ期391例（45.7%），Ⅲ期336例（39.3%）；错配修复缺陷（dMMR）139例（16.2%）。左半结肠癌442例（51.6%，左半结肠癌组），右半结肠癌414例（48.4%，右半结肠癌组）。相比右半结肠癌，左半结肠癌患者的男性比例高［62.0%（274/442）比54.1%（224/414），χ^2=5.462，*P*=0.019］，中位体质指数也高［24.2（21.9，26.6）kg/m^{2}比23.2（21.3，25.5）kg/m^2，*U*=78 789.0，*P*<0.001］，高、中分化腺癌比例［93.2%（412/442）比83.1%（344/414），χ^2=22.266，*P*<0.001］更高；dMMR状态［9.0%（40/442）比23.9%（99/414），χ^2=34.721，*P*<0.001］和合并脉管侵犯［24.0%（106/442）比30.2%（125/414），χ^2=4.186，*P*=0.041］比例更低。所有患者中位随访时间48（33，59）个月。Log-rank检验结果显示，左半结肠癌组患者与右半结肠癌组患者的DFS（*P*=0.668）和OS（*P*=0.828）差异无统计学意义。多因素Cox回归分析发现，dMMR是结肠癌患者DFS的独立保护因素（HR=0.419，95%CI：0.204~0.862，*P*=0.018）；T3~4（HR=2.178，95%CI：1.089~4.359，*P*=0.028）、N+（HR=2.126，95%CI：1.443~3.133，*P*<0.001）和神经侵犯（HR=1.835，95%CI：1.115~3.020，*P*=0.017）是DFS的独立危险因素。肿瘤位置不是影响非转移性结肠癌患者DFS和OS的独立因素（均*P*>0.05）。亚组分析发现，在右半结肠癌组患者中，dMMR患者的DFS优于错配修复正常（pMMR）患者（HR=0.338，95%CI：0.146~0.786，*P*=0.012），但是两组患者的OS差异无统计学意义（HR=0.340，95%CI：0.103~1.119，*P*=0.076）。对DFS的独立危险因素进行倾向性得分匹配后，Log-rank检验结果显示，两组患者的DFS（*P*=0.343）和OS（*P*=0.658）差异无统计学意义，而dMMR患者的DFS（*P*=0.047）和OS（*P*=0.040）均优于pMMR患者。**结论**　不同肿瘤位置的非转移性结肠癌患者其临床病理特征存在差异；但患者的生存与肿瘤位置无关，而与MMR有关，dMMR状态与更好的生存有关，在右半结肠癌患者中更为突出。

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20231019-00140
收稿日期　2023-10-19　　**本文编辑**　朱雯洁
引用本文：孙振，周炜洵，李珂璇，等. 肿瘤位置和错配修复状态对非转移性结肠癌患者临床病理特征及生存的影响[J]. 中华胃肠外科杂志，2024，27(6)：591-599. DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20231019-00140.

【关键词】 结肠肿瘤； 左半结肠； 右半结肠； 错配修复状态； 预后
基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2022-I2M-C&T-A-001，2023-I2M-C&T-B-026）

Effects of tumor location and mismatch repair on clinicopathological features and survival for non-metastatic colon cancer: A retrospective, single center, cohort study

Sun Zhen[1], Zhou Weixun[2], Li Kexuan[1], Wu Bin[1], Lin Guole[1], Qiu Huizhong[1], Niu Beizhan[1], Sun Xiyu[1], Lu Junyang[1], Xu Lai[1], Xiao Yi[1]
[1] Division of Colorectal Surgery, Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; [2]Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China
Sun Zhen and Zhou Weixun contributed equally to this article
Corresponding author: Xiao Yi, Email: xiaoy@pumch.cn

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the differences in clinicopathological features of colon cancers and survival between patients with right- versus left-sided colon cancers. **Methods** This was a retrospective cohort study. Information on patients with colon cancer from January 2016 to August 2020 was collected from the prospective registry database at Peking Union Medical College Hospital . Primary tumors located in the cecum, ascending colon, and proximal two-thirds of the transverse colon were defined as right-sided colon cancers (RCCs), whereas primary tumors located in the distal third of the transverse colon, descending colon, or sigmoid colon were defined as left-sided colon cancers (LCCs). Clinicopathological features were compared using the χ^2 test or Mann-Whitney *U* test. Survival was estimated by Kaplan-Meier curves and the log-rank test. Factors that differed significantly between the two groups were identified by multivariate survival analyses performed with the Cox proportional hazards function. One propensity score matching was performed to eliminate the effects of confounding factors. **Results** The study cohort comprised 856 patients, with TNM Stage I disease, 391 (45.7%) with Stage II, and 336 (39.3%) with Stage III, including 442 (51.6%) with LCC and 414 (48.4%) with RCC and 129 (15.1%). Defective mismatch repair (dMMR) was identified in 139 patients (16.2%). Compared with RCC, the proportion of men (274/442 [62.0%] vs. 224/414 [54.1%], χ^2=5.462, *P*=0.019), body mass index (24.2 [21.9, 26.6] kg/m^2 vs. 23.2 [21.3, 25.5] kg/m^2, *U*=78,789.0, *P*<0.001), and well/moderately differentiated cancer (412/442 [93.2%] vs. 344/414 [83.1%], χ^2=22.266, *P*<0.001) were higher in the LCC than the RCC group. In contrast, the proportion of dMMR (40/442 [9.0%] vs. 99/414 [23.9%], χ^2=34.721, *P*<0.001) and combined vascular invasion (106/442[24.0%] vs. 125/414[30.2%], χ^2=4.186, *P*=0.041) were lower in the LCC than RCC group. The median follow-up time for all patients was 48 (range 33, 59) months. The log-rank test revealed no significant differences in disease-free survival (DFS) (*P*=0.668) or overall survival (OS) (*P*=0.828) between patients with LCC versus RCC. Cox proportional hazards model showed that dMMR was significantly associated with a longer DFS (HR=0.419, 95%CI: 0.204–0.862, *P*=0.018), whereas a higher proportion of T3-4 (HR=2.178, 95%CI: 1.089–4.359, *P*=0.028), N+ (HR=2.126, 95%CI: 1.443–3.133, *P*<0.001), and perineural invasion (HR=1.835, 95%CI: 1.115–3.020, *P*=0.017) were associated with poor DFS. Tumor location was not associated with DFS or OS (all *P*>0.05). Subsequent analysis showed that RCC patients with dMMR had longer DFS than did RCC patients with pMMR (HR=0.338, 95%CI: 0.146–0.786, *P*=0.012). However, the difference in OS between the two groups was not statistically significant (HR=0.340, 95%CI: 0.103 – 1.119, *P*=0.076). After propensity score matching for independent risk factors for DFS, the log-rank test revealed no significant differences in DFS (*P*=0.343) or OS (*P*=0.658) between patients with LCC versus RCC, whereas patient with dMMR had better DFS (*P*=0.047) and OS (*P*=0.040) than did patients with pMMR. **Conclusions** Tumor location is associated with differences in clinicopathological features; however, this has no impact on survival. dMMR status is significantly associated with longer survival: this association may be stronger in RCC patients.

【**Key words**】 Colon neoplasms; Left-side colon; Right-side colon; Mismatch repair; Prognosis
Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2022-I2M-C&T-A-001, 2023-I2M-C&T-B-026)

结直肠癌的发病率和死亡率逐渐上升，已成为我国第四大致死癌种[1]。左半结肠与右半结肠分别起源于后肠及中肠[2]。近年来相关研究表明，左半结肠癌与右半结肠癌患者在临床表现、病理特征、内分泌和肿瘤微环境等方面存在明显差异，但是根治性手术后两者生存是否存在差异，尚不明确，部分研究认为，右半结肠癌患者的复发风险高于左半结肠癌患者[3-4]。也有研究发现，右半结肠癌患者总生存期劣于左半结肠癌患者，但是其可以从辅助化疗中得到生存获益[5]。然而有学者认为，肿瘤位置不影响结肠癌患者术后生存[6-9]。因此，需要更多的研究来进一步明确肿瘤位置对结肠癌患者生存的影响。

随着精准医疗理念的深入，新辅助免疫治疗作为近年来结直肠癌领域的研究热点，虽然其生存获益仍未得到证实，但是其在错配修复缺陷（mismatch repair deficiency，dMMR）结直肠癌患者中也得到了令人满意的肿瘤退缩效果[10-12]。有研究表明，不同肿瘤位置的结肠癌患者的错配修复（mismatch repair，MMR）状态存在差异[8,13]；肿瘤位置对不同MMR状态患者生存的影响存在差异[14]。然而MOSAIC研究报道，影响患者生存的重要因素主要是MMR状态而非肿瘤位置[6]。为此，本研究通过整理结肠癌专病数据库中登记的结肠癌患者资料进行分析，旨在比较左半结肠癌与右半结肠癌患者临床病理特征，并分析MMR和肿瘤位置对生存的影响。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法。

纳入标准：（1）接受根治性切除且病理检查证实为结肠腺癌；（2）术前、术中未发现远处转移。

排除标准：（1）结直肠多原发癌；（2）既往恶性肿瘤史；（3）失访或随访时间<3个月；（4）家族性腺瘤性息肉病；（5）病理分期为0期或外院内镜切除后追加手术导致病理分期不详；（6）术后辅助治疗资料不完整。

按照纳入及排除标准，回顾性收集2016年1月至2020年8月期间，在北京协和医院结直肠外科所建立的结肠癌数据库登记的患者临床病理资料及随访信息。根据胚胎起源不同对患者进行分组[15]：（1）右半结肠癌组：肿瘤位于起源于中肠的回盲部、升结肠和横结肠近2/3者；（2）左半结肠癌组：肿瘤位于起源于后肠的横结肠远1/3、降结肠和乙状结肠者。

共856例结肠癌患者被纳入本研究。男性498例（58.2%），女性358例（41.8%）；中位年龄为63（55，71）岁，中位体质指数（body mass index，BMI）为23.6（21.6，26.1）kg/m^2；822例（96.0%）接受腹腔镜手术；肿瘤TNM分期Ⅰ期129例（15.1%），Ⅱ期391例（45.7%），Ⅲ期336例（39.3%）；dMMR患者139例（16.2%），错配修复完整（mismatch repair proficient，pMMR）患者717例（83.8%）。左半结肠癌组442例（51.6%），右半结肠癌组414例（48.4%）。本研究经北京协和医院伦理委员会批准（审批号：ZS-2888），所有患者均签署知情同意书。

二、观察指标和评价标准

观察比较右半结肠癌组与左半结肠癌组的临床病理特征和生存情况。临床特征包括性别、年龄、BMI、美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists，ASA）分级等一般情况和辅助治疗情况；病理特征包括肿瘤病理分期、病理类型、癌结节、脉管侵犯、神经侵犯和MMR状态等；生存情况包括患者总体生存率（overall survival，OS）和无病生存率（disease-free survival，DFS）。

肿瘤病理分期根据第8版美国癌症联合委员会TNM分期标准[16]。OS定义为自手术至全因死亡的时间；DFS定义为自手术至出现局部复发、远处转移或全因死亡的时间。

三、随访方法

常规出院患者术后2周门诊复诊，根据术后病理结果及恢复情况指导进一步治疗。后续由科研助理与患者进行电话或微信联系，建议患者术后2年内每3个月复查1次，术后2~5年内每半年复查1次，5年以后每年复查1次。复查项目包括肿瘤标志物、腹部超声、胸片、每整年复查胸腹盆腔增强CT、肠镜。末次随访时间为2023年3月。

四、统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料采用$M(Q_1, Q_3)$表示，计数资料采用例（%）表示。使用Mann-Whitney U检验进行组间计量资料的比较，使用Pearson χ^2检验或Fisher精确概率检验进行组间计数资料的比较。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，使用Log-rank检验比较组间生存率的差异，使用Cox风险比例回归

模型分析影响生存的因素并使用风险比（hazard ratio，HR）及95%可信区间（confidence interval，CI）表示影响程度[17]。根据Cox回归分析结果，将影响生存的变量进行倾向性评分匹配分析以调整混杂，卡钳值为0.05，匹配比例为1∶1。$P<0.05$认为差异有统计学意义。

结　果

一、左半结肠癌与右半结肠癌两组临床病理特征的比较

两组患者临床病理特征的比较见表1。相比右半结肠癌组，左半结肠癌组男性患者比例、BMI偏高和高-中分化腺癌比例更高；T3~4期和dMMR状态比例以及合并脉管侵犯比例更低（均$P<0.05$）。在T1~2期患者中，相比右半结肠癌组，左半结肠癌组患者的高-中分化腺癌比例更高（$P=0.012$）；在T3~4期患者中，相比右半结肠癌组，左半结肠癌组患者的BMI偏高和高-中分化腺癌比例更高（均$P<0.05$），dMMR状态比例和合并脉管侵犯比例更低（均$P<0.05$），见表2。

二、左半结肠癌与右半结肠癌两组生存情况的比较

本组患者中位随访时间为48（33，59）个月。Log-rank检验结果显示，左半结肠癌组与右半结肠癌组患者DFS和OS的差异均无统计学意义（均$P>0.05$）；T1~2期和T3~4期患者中，左半结肠癌组与右半结肠癌组患者的DFS和OS的差异也均无统计学意义（均$P>0.05$），见图1。

单因素分析结果显示，T3~4、N+、dMMR、癌结节、脉管侵犯和神经侵犯与DFS有关；年龄≥65岁、N+、癌结节、脉管侵犯和神经侵犯与OS有关。多因素Cox回归分析显示，T3~4、N+、dMMR和神经侵犯是影响DFS的独立危险因素；年龄≥65岁、N+和神经侵犯是影响OS的独立危险因素。肿瘤位置与患者的DFS及OS均无关（均$P>0.05$）。见表3。

对DFS的独立危险因素T3~4、N+、dMMR和神经侵犯进行倾向性评分匹配后，再次进行生存分析。Log-rank检验结果显示，左半结肠癌组患者与右半结肠癌组患者的DFS和OS差异均无统计学意义（$P=0.343$，$P=0.658$），见图2。

三、MMR和肿瘤位置对生存的影响

对DFS的独立危险因素T3~4、N+和神经侵犯进行倾向性得分匹配后，Log-rank检验结果显示，dMMR患者的DFS（$P=0.047$）和OS（$P=0.040$）均优于pMMR患者，差异具有统计学意义，见图3。多因素Cox回归分析显示，在左半结肠癌的患者中，MMR状态与DFS（HR=0.342，95%CI：0.083~1.401，$P=0.136$）和OS（HR=0.703，95%CI：0.167~2.961，$P=0.631$）无关。在右半结肠癌患者中，dMMR患者的DFS优于pMMR患者（HR=0.338，95%CI：0.146~0.786，$P=0.012$），但是两组患者的OS的差异无统计意义（HR=0.340，95%CI：0.103~1.119，$P=0.076$）。

讨　论

本研究发现，相比右半结肠癌组，左半结肠癌组的男性比例、BMI、高-中分化腺癌比例更高，而dMMR状态比例和合并脉管侵犯比例更低。左半结肠癌组患者与右半结肠癌组患者生存差异无统计学

表1 左半结肠癌组与右半结肠癌组患者临床病理特征的比较[例（%）]

组别	例数	性别		年龄≥65岁	体质指数 [kg/m^2，$M(Q_1,Q_3)$]	肿瘤T分期		肿瘤N分期	
		男	女			T1~2	T3~4	N−	N+
左半结肠癌组	442	274（62.0）	168（38.0）	191（43.2）	24.2（21.9，26.6）	93（21.0）	349（79.0）	263（59.5）	179（40.5）
右半结肠癌组	414	224（54.1）	190（45.9）	192（46.4）	23.2（21.3，25.5）	62（15.0）	352（85.0）[a]	257（62.1）	157（37.9）
统计值		χ^2=5.462		χ^2=0.866	U=78 789.0	χ^2=5.303		χ^2=0.594	
P值		0.019		0.352	<0.001	0.021		0.441	

组别	例数	MMR状态[b]		高-中分化腺癌	癌结节	脉管侵犯	神经侵犯
		pMMR[c]	dMMR[d]				
左半结肠癌组	442	402（91.0）	40（9.0）	412（93.2）	54（12.2）	106（24.0）	40（9.0）
右半结肠癌组	414	315（76.1）	99（23.9）	344（83.1）	46（11.1）	125（30.2）	34（8.2）
统计值		χ^2=34.721		χ^2=22.266	χ^2=0.253	χ^2=4.186	χ^2=0.190
P值		<0.001		<0.001	0.615	0.041	0.663

注：[a]右半结肠癌组中有8例患者为pT4b；[b]MMR为错配修复；[c]pMMR为错配修复完整；[d]dMMR为错配修复缺陷

表 2　不同T分期中左半结肠癌组与右半结肠癌组患者临床病理特征的比较(例)

组别	例数	性别		年龄≥65 岁	体质指数 [kg/m^2, $M(Q_1, Q_3)$]	MMR 状态[a]	
		男	女			pMMR[b]	[c]dMMR
T1~2 期							
左半结肠癌组	93	56(60.2)	37(39.8)	37(39.8)	24.7(22.4,27.3)	80(86.0)	13(14.0)
右半结肠癌组	62	28(45.2)	34(54.8)	33(53.2)	23.7(22.1,26.0)	50(80.6)	12(19.4)
统计值		χ^2=3.396		χ^2=2.714	U=2 387.0	χ^2=0.795	
P值		0.065		0.099	0.070	0.373	
T3~4 期							
左半结肠癌组	349	218(62.5)	131(37.5)	154(44.1)	24.0(21.8,26.4)	322(92.3)	27(7.7)
右半结肠癌组	352	196(55.7)	156(44.3)	159(45.2)	23.2(21.0,25.4)	265(75.3)	87(24.7)
统计值		χ^2=3.334		χ^2=0.077	U=53 629.5	χ^2=37.102	
P值		0.068		0.781	0.004	<0.001	

组别	例数	高-中分化腺癌	肿瘤分期 N+	癌结节	脉管侵犯	神经侵犯	辅助化疗	
							无	有
T1~2 期								
左半结肠癌组	93	89(95.7)	16(17.2)	0	14(15.1)	1(1.1)	70(75.3)	23(24.7)
右半结肠癌组	62	52(83.9)	10(16.1)	1(1.6)	7(11.3)	0	46(74.2)	16(25.8)
统计值		χ^2=6.334	χ^2=0.031	–	χ^2=0.450	–	χ^2=0.023	
P值		0.012	0.861	0.400[d]	0.502	1.000[d]	0.880	
T3~4 期								
左半结肠癌组	349	324(92.8)	163(46.7)	54(15.5)	92(26.4)	39(11.2)	121(34.7)	228(65.3)
右半结肠癌组	352	292(83.0)	147(41.8)	45(12.8)	118(33.5)	34(9.7)	136(38.6)	216(61.4)
统计值		χ^2=16.062	χ^2=1.736	χ^2=1.045	χ^2=4.284	χ^2=0.432	χ^2=1.177	
P值		<0.001	0.188	0.307	0.038	0.511	0.278	

注:[a]MMR 为错配修复;[b]pMMR 为错配修复正常;[c]dMMR 为错配修复缺陷;[d]Fisher 精确概率检验,“–”表示无数值

表 3　影响本组非转移性结肠癌患者无病生存(DFS)和总体生存(OS)的危险因素分析

因素	DFS				OS			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
性别(男性/女性)	1.055 (0.730~1.525)	0.776	–	–	1.239 (0.729~2.107)	0.428	–	–
年龄(岁,≥65/<65)	1.360 (0.948~1.952)	0.095	–	–	2.159 (1.277~3.650)	0.004	2.158 (1.276~3.650)	0.004
肿瘤T分期(T3~4/T1~2)	2.960 (1.500~5.842)	<0.001	2.178 (1.089~4.359)	0.028	2.272 (0.977~5.285)	0.057	–	–
肿瘤N分期(N+/N–)	2.702 (1.864~3.918)	<0.001	2.126 (1.443~3.133)	<0.001	2.352 (1.402~3.944)	0.001	2.068 (1.210~3.536)	0.008
肿瘤位置(右半结肠癌/左半结肠癌)	1.082 (0.754~1.553)	0.668	–	–	1.058 (0.637~1.756)	0.828	–	–
肿瘤分化类型(低分化/高中分化)	1.246 (0.670~2.318)	0.487	–	–	0.965 (0.438~2.124)	0.930	–	–
错配修复状态(dMMR/pMMR)[a]	0.357 (0.174~0.731)	0.005	0.419 (0.204~0.862)	0.018	0.452 (0.181~1.129)	0.089	–	–
癌结节(有/无)	2.831 (1.861~4.307)	<0.001	–	–	2.114 (1.120~3.988)	0.021	–	–
脉管侵犯(有/无)	1.996 (1.382~2.883)	<0.001	–	–	1.925 (1.147~3.231)	0.013	–	–
神经侵犯(有/无)	2.815 (1.736~4.562)	<0.001	1.835 (1.115~3.020)	0.017	3.567 (1.845~6.895)	<0.001	2.662 (1.345~5.268)	0.005
辅助化疗(有/无)	1.199 (0.830~1.731)	0.333	–	–	0.697 (0.420~1.158)	0.163	–	–

注:[a]dMMR 为错配修复缺陷;pMMR 为错配修复完整;“–”表示无数据

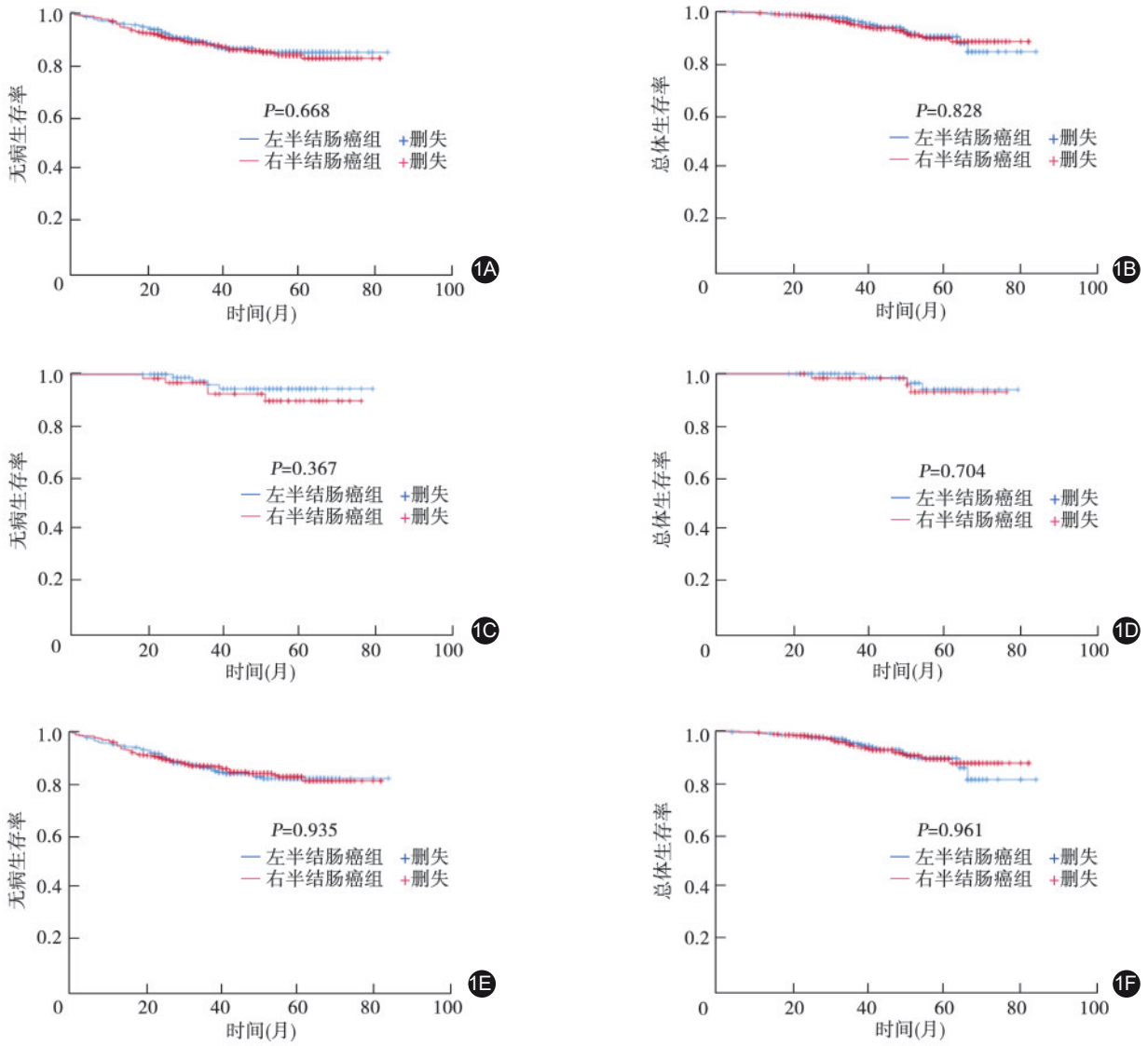

图1 左半结肠癌组与右半结肠癌组患者生存曲线的比较 1A.两组无病生存曲线的比较;1B.两组总体生存曲线的比较;1C.T1~2期两亚组无病生存曲线的比较;1D.T1~2期两亚组总体生存曲线的比较;1E.T3~4期两亚组无病生存曲线的比较;1F.T3~4期两亚组总体生存曲线的比较

意义。经Cox比例风险回归分析证实,DFS的独立危险因素为T3~4、N+和神经侵犯,dMMR为独立保护因素。在此基础之上进行倾向性评分匹配后的生存分析显示,匹配后左半结肠癌组患者与右半结肠癌组患者的DFS和OS的差异均无统计学意义。dMMR患者的DFS和OS优于pMMR患者,且右半结肠癌dMMR患者的DFS优势更明显。

左半结肠癌患者与右半结肠癌患者临床病理特征存在差异已经得到公认。与既往研究一致,本研究同样发现,不同TNM分期的两组患者在性别、BMI、肿瘤分化程度、MMR状态以及脉管侵犯方面存在差异,这与左半结肠和右半结肠在胚胎起源、形态特点以及生理功能方面的不同有关[3,11,18]。

肿瘤位置是否会影响结肠癌患者生存仍存在争议。日本一项15年前的研究报道,左半结肠癌患者的5年净生存率优于右半结肠癌患者[74.0%(73.4%~74.7%)比70.4%(69.7%~71.0%),P<0.001],但是该研究在入组时的外科理念以及辅助治疗方案尚未完善,因此该结果的证据级别较低[19]。国内一项回顾单中心数据发现,左半结肠癌与右半结肠癌患者5年的OS差异无统计学意义(54.0%比51.7%,P=0.982),但是该研究排除数据缺失及失访患者比例较高,存在较大的选择偏倚[18]。另一项单中心回顾性研究也发现,肿瘤位于右半结肠是Ⅱ期患者复发的独立危险因素(HR=2.36,95%CI:1.24~4.48,P<0.01),但是该研究中Ⅱ期右

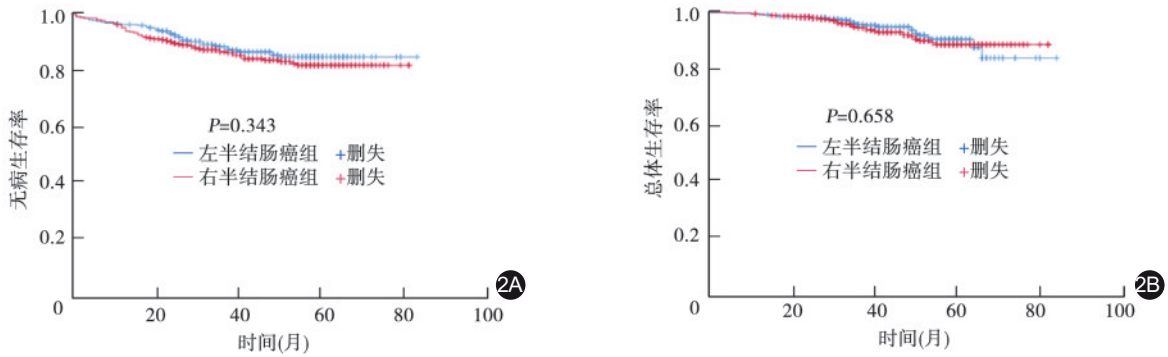

图 2　倾向性评分匹配后左半结肠癌组与右半结肠癌组患者生存曲线的比较　2A. 两组无病生存曲线的比较；2B. 两组总体生存曲线的比较

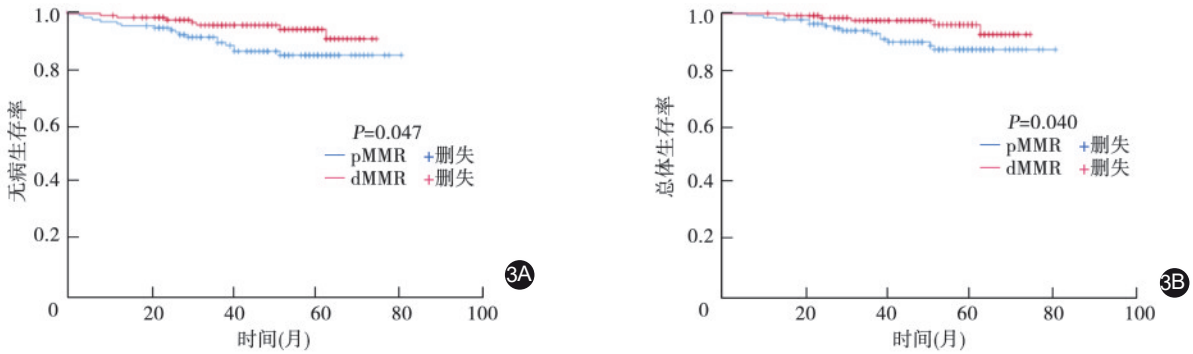

图 3　倾向性评分匹配后错配修复正常(pMMR)与错配修复缺陷(dMMR)两组患者生存曲线的比较　3A. 两组无病生存曲线的比较；3B. 两组总体生存曲线的比较

半结肠癌患者接受开腹手术的比例明显高于左半结肠癌患者(57.0% 比 43.9%，P=0.02)，较高的复发率可能与手术操作及淋巴结清扫程度不足相关[3]。与上述研究观点不同，MOSAIC 研究的 10 年随访结果认为，肿瘤位置不影响 Ⅱ～Ⅲ 期结肠癌患者的 OS[6]。Klose 等[8]的回顾性研究则认为，肿瘤位置不影响结肠癌患者的生存，但是该研究纳入患者时间跨度长且样本量小，选择偏倚较大。日本 JCOG2003A 研究对 4 项随机对照研究中的 Ⅱ、Ⅲ 期结肠癌和上段直肠癌患者的资料进行分析认为，肿瘤位置不影响无复发生存期；但是该研究纳入患者时间跨度较大(2003—2015 年)，左半结肠组(2 765 例)与右半结肠组(1 349 例)病例数差异较大，且 4 项研究目的涉及辅助化疗、手术入路和手术操作，研究之间存在较大的异质性[9]。

目前，尚无大规模的高质量前瞻性登记研究比较左右半结肠癌患者生存之间的差异。本中心数据库具有连续入组、临床病理资料较为完善、失访及缺失率低的优势[20]；且接受腹腔镜手术患者比例较高，基于此数据库进行回顾性分析能在一定程度上避免上述研究的缺陷。本研究通过多因素 Cox 回归分析及 Log-rank 检验认为，肿瘤位置不影响结肠癌患者的生存。

dMMR 的结肠癌患者具有免疫原性高、肿瘤微环境淋巴细胞浸润性强、进展期的比例高和对常规放化疗反应差等特点[6, 21-24]；但临床报道其与结肠癌患者生存的关系仍存在争议[8,25-26]。既往研究认为，MMR 状态影响生存可能与 MMR 蛋白缺失导致无法修复奥沙利铂对肿瘤细胞 DNA 的损伤、进而导致细胞死亡有关[27]。但鉴于 dMMR 结肠癌患者占比较低且预后相对较好，较难开展针对 dMMR 的 Ⅲ 期患者术后辅助化疗的高质量临床研究，因此，MMR 状态对是否通过辅助化疗影响患者生存尚不可知。本研究分析发现，dMMR 是 DFS 的保护因素。这与既往部分研究结果一致[6,28-29]。Liu 等[14]回顾性研究发现，在 dMMR 状态的患者中，肿瘤位于右半结肠是 DFS 的危险因素(HR=1.45，95%CI：1.08~1.96，P=0.013)；在 pMMR 状态的患者中，肿瘤位于右半结肠是 DFS 的保护因素(HR=0.60，95%CI：0.39~0.94，P=0.026)。然而该研究中，pMMR

比例在左半结肠癌及右半结肠癌组分别为67.1%（648/966）和55.1%（511/927），这与既往研究数据以及本研究中的pMMR比例（左半结肠癌患者中为91.0%，右半结肠癌患者中为76.1%）相比，有较大差异，降低了结论的可信度[8,13,30]。本研究发现，在右半结肠癌中，dMMR患者的DFS优于pMMR患者。此外，前文所阐述的部分研究未分析MMR状态对生存的影响[3,9,18-19]。因此我们推测，肿瘤位置对于结肠癌患者生存的影响可能被MMR状态所干扰。未来针对结肠癌的研究应充分考虑MMR状态对生存的影响并针对其制定个体化的治疗方案。

本研究存在一定的局限性。首先，近年来免疫治疗是结直肠癌领域的研究热点，NICHE系列研究及PICC研究等报道新辅助免疫治疗对dMMR结肠癌患者效果显著[11-12,31-32]。Han等[24]的回顾性研究还发现，dMMR的cT4期结肠癌患者新辅助免疫治疗可以显著降低开腹率（$P<0.001$）和联合器官切除率（$P=0.025$）。本研究限于纳入患者年份的问题，未能分析免疫治疗在MMR状态不同的左右半结肠癌患者中的疗效差异。此外，单中心回顾性研究存在一定的选择偏倚，加之少部分临床病理信息的缺失使得样本量受到影响，未来应通过完善单中心数据库信息的同时，加入多中心的数据，使得研究结果更可靠且具有代表性。而且，本研究未纳入两组患者淋巴结清扫范围的信息，术者可能根据患者一般情况、病理类型及肿瘤分期选择不同的淋巴结清扫范围，而这可能会影响结肠癌患者的预后。

综上所述，本研究认为不同肿瘤位置患者的临床病理特征存在差异。结肠癌患者的生存与肿瘤位置无关，而与MMR状态有关，dMMR状态提示患者更好的生存情况，这在右半结肠癌患者中更为突出。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周炜洵、吴斌、林国乐、邱辉忠、牛备战、孙曦羽、陆君阳、徐徕：研究实施、数据收集及解释；孙振、李珂璇：研究设计、研究实施、数据收集、统计分析和初稿撰写；肖毅：研究设计、文章审阅与修改

参 考 文 献

[1] Qi J, Li M, Wang L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data[J]. Lancet Public Health, 2023,8(12):e943-e955. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00211-6.

[2] Yang SY, Cho MS, Kim NK. Difference between right-sided and left-sided colorectal cancers: from embryology to molecular subtype[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2018, 18(4):351-358. DOI: 10.1080/14737140.2018.1442217.

[3] Yang CY, Yen MH, Kiu KT, et al. Outcomes of right-sided and left-sided colon cancer after curative resection[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 11323. DOI: 10.1038/s41598-022-15571-2.

[4] Park JH, Kim MJ, Park SC, et al. Difference in time to locoregional recurrence between patients with right-sided and left-sided colon cancers[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58(9): 831-837. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000426.

[5] Peng J, Li C, Wang F, et al. Right- and left-sided stage III colon cancers present different prognostic outcomes of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy after curative resection[J]. Cancer Manag Res, 2018,10:2095-2103. DOI: 10.2147/CMAR.S163520.

[6] André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(35): 4176-4187. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4238.

[7] Ishizuka M, Shimizu T, Shibuya N, et al. Impact of primary tumor location on survival after curative resection in patients with colon cancer: a meta-analysis of propensity score-matching studies[J]. Oncologist, 2021, 26(3): 196-207. DOI: 10.1002/onco.13555.

[8] Klose J, Kloor M, Warschkow R, et al. Does side really matter? Survival analysis among patients with right-versus left-sided colon cancer: a propensity score-adjusted analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(5): 2768-2778. DOI: 10.1245/s10434-020-09116-y.

[9] Ouchi A, Sadachi R, Hamaguchi T, et al. Prognostic relevance of primary tumor sidedness in early-stage colorectal cancer: an integrated analysis of 4 randomized controlled trials (JCOG2003A)[J]. Ann Surg, 2024, 279(2): 283-289. DOI:10.1097/SLA.0000000000006076.

[10] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386(25): 2363-2376. DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.

[11] Chalabi M, Verschoor YL, Van Den Berg JG, et al. LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study [J]. Ann Oncol, 2022, 33suppl 7: S1389. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.016.

[12] Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(1): 38-48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.

[13] Su MW, Chang CK, Lin CW, et al. Genomic and metabolomic landscape of right-sided and left-sided colorectal cancer: potential preventive biomarkers[J]. Cells, 2022, 11(3):527. DOI: 10.3390/cells11030527.

[14] Liu F, Li C, Jia H, et al. Is there a prognostic value of tumor location among Chinese patients with colorectal cancer? [J]. Oncotarget, 2017,8(24):38682-38692. DOI: 10.18632/

oncotarget.16305.

[15] Kostouros A, Koliarakis I, Natsis K, et al. Large intestine embryogenesis: molecular pathways and related disorders (Review) [J]. Int J Mol Med, 2020, 46(1): 27 - 57. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4583.

[16] AJCC. AJCC Cancer Staging Manual [M]. New York, NY: Springer, 2010.

[17] Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil - tegafur for adenocarcinoma of the lung[J]. N Engl J Med, 2004, 350(17): 1713 - 1721. DOI: 10.1056/NEJMoa032792.

[18] 高显华, 于冠宇, 刘鹏, 等. 左半结肠癌与右半结肠癌临床病理特征及预后的比较[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(6): 647 - 653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.06.012.

[19] Nakagawa - Senda H, Hori M, Matsuda T, et al. Prognostic impact of tumor location in colon cancer: the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 431. DOI: 10.1186/s12885 - 019 - 5644-y.

[20] 李珂璇, 孙振, 邱辉忠, 等. 北京协和医院结肠癌专病数据库的建立:单中心数据库经验[J]. 协和医学杂志, 2023,14(3): 566-574. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0538.

[21] Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, et al. Mismatch repair - deficient rectal cancer and resistance to neoadjuvant chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(13): 3271 - 3279. DOI: 10.1158/1078 - 0432. CCR - 19 - 3728.

[22] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil - based adjuvant therapy in colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3219 - 3226. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1825.

[23] Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(8): 1541 - 1552. DOI: 10.1200/JCO.22.00046.

[24] Han K, Tang JH, Liao LE, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition improves organ preservation in T4bM0 colorectal cancer with mismatch repair deficiency: a retrospective observational study[J]. Dis Colon Rectum, 2023, 66(10): e996 - e1005. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002466.

[25] Salem ME, Yin J, Goldberg RM, et al. Evaluation of the change of outcomes over a 10 - year period in patients with stage III colon cancer: pooled analysis of 6501 patients treated with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the ACCENT database[J]. Ann Oncol, 2020, 31(4): 480-486. DOI:10.1016/j.annonc.2019.12.007.

[26] Kim JE, Hong YS, Kim HJ, et al. Microsatellite instability was not associated with survival in stage III colon cancer treated with adjuvant chemotherapy of oxaliplatin and infusional 5 - fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(5): 1289 - 1294. DOI: 10.1245/s10434-016-5682-5.

[27] Ng K, Schrag D. Microsatellite instability and adjuvant fluorouracil chemotherapy: a mismatch? [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3207 - 3210. DOI: 10.1200/JCO. 2010.28.9314.

[28] Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(23): 6531 - 6541. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0605.

[29] Zaanan A, Shi Q, Taieb J, et al. Role of deficient DNA mismatch repair status in patients with stage III colon cancer treated with FOLFOX adjuvant chemotherapy: a pooled analysis from 2 randomized clinical trials[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(3): 379 - 383. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2899.

[30] Taieb J, Shi Q, Pederson L, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies[J]. Ann Oncol, 2019,30(9):1466-1471. DOI:10.1093/annonc/mdz208.

[31] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR - proficient and MMR - deficient early - stage colon cancers [J]. Nat Med, 2020, 26(4):566-576. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.

[32] Pei F, Wu J, Zhao Y, et al. Single - agent neoadjuvant immunotherapy with a PD - 1 antibody in locally advanced mismatch repair - deficient or microsatellite instability - high colorectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2023, 22(1):85-91. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.11.004.