

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОФИЛИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ МРНК ДЛЯ ПРОГНОЗА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ СТАДИЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

С. В. Гончаров [✉], В. К. Боженко, М. В. Захаренко, А. А. Чаптыков, Т. М. Кулинич, В. А. Солодкий

Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Россия

Оценка прогрессирования позволяет реализовать меры третичной профилактики колоректального рака (КРР), направленные на раннее выявление и своевременное лечение метастатической болезни. Целью исследования было разработать модель прогрессирования КРР с использованием патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли. У 223 пациентов с КРР в стадиях $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ в образцах из опухоли были определены относительные уровни экспрессии мРНК 63 генов из разных функциональных групп. Медиана наблюдения 42 месяца. Сформированы логистические модели бинарного выбора, в которых целевой переменной служила вероятность прогрессирования в течение 36 месяцев от момента установки диагноза КРР. Объясняющими переменными были дифференцировка опухоли, ангиолимфатическая инвазия, соотношение числа метастатических лимфоузлов к их общему числу в операционном препарате, возраст пациента и локализация опухоли, а также показатели экспрессии генов *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *IL2*, *IL6*, *IL8*, *GATA3*. Точность прогноза в модели с использованием клинико-морфологических показателей составила 56,6%. Включение в модель профиля экспрессии генов *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *IL2*, *IL6*, *IL8*, *GATA3* повышает точность до 80,6%. Таким образом, прогнозирование прогрессирования КРР для персонализации лечения требует дополнительных показателей, выходящих за пределы информации, получаемой в рамках традиционной морфологической классификации TNM. Использование молекулярных маркеров в качестве предикторов значительно повышает точность прогнозирования прогрессирования КРР. Необходимы дальнейшие исследования для валидации и улучшения качества прогностических моделей.

Ключевые слова: колоректальный рак, предиктивные маркеры, прогностические модели прогрессирования КРР, КРР

Финансирование: работа поддержана грантом РФФИ 22-15-00448.

Вклад авторов: С. В. Гончаров, В. К. Боженко, В. А. Солодкий — концепция и дизайн исследования; В. К. Боженко, С. В. Гончаров, Т. М. Кулинич, М. В. Захаренко, В. А. Солодкий — сбор и обработка материала; С. В. Гончаров, А. А. Чаптыков, В. К. Боженко, Т. М. Кулинич — написание текста; С. В. Гончаров, А. А. Чаптыков, В. К. Боженко, Т. М. Кулинич, М. В. Захаренко, В. А. Солодкий — редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Российского научного центра рентгенодиагностики» МЗ РФ (протокол № 4 от 26 апреля 2018 г.), проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Сергей Владимирович Гончаров
ул. Профсоюзная, д. 86, 117997, г. Москва, Россия; 9015@mail.ru

Статья получена: 13.09.2023 **Статья принята к печати:** 01.12.2023 **Опубликована онлайн:** 23.12.2023

DOI: 10.24075/vrgmu.2023.050

THE POSSIBILITY OF EVALUATION MRNA EXPRESSION PROFILING TO PREDICT PROGRESSION OF LOCAL STAGE COLORECTAL CANCER

Goncharov SV [✉], Bozhenko VK, Zakharenko MV, Chaptikov AA, Kulnich TM, Solodkiy VA

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Moscow, Russia

Progression assessment enables implementation of the colorectal cancer (CRC) tertiary prevention measures aimed at early detection and timely treatment of metastatic cancer. The study was aimed to develop a model of CRC progression using pathomorphological and molecular genetic characteristics of tumors. Relative expression of mRNAs of 63 genes from various functional groups was determined in the tumor specimens of 223 patients with stage $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ CRC. The median follow-up period was 42 months. Binary logistic regression models were constructed, in which likelihood of progression within 36 months after the CRC diagnosis was a target variable. Explanatory variables were as follows: tumor grade, angiolymphatic invasion, ratio of the number of metastatic lymph nodes to the total number of lymph nodes in the surgical specimen, patient's age and tumor localization, as well as expression levels of genes *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *IL2*, *IL6*, *IL8*, *GATA3*. Prediction accuracy of the model using clinical and morphological characteristics was 56.6%. Inclusion of *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *IL2*, *IL6*, *IL8*, *GATA3* expression profiles in the model increased accuracy to 80.6%. Thus, prediction of CRC progression for treatment personalization requires additional parameters beyond information acquired within the framework of conventional morphological TNM classification. The use of molecular markers as predictors significantly increases the CRC progression prediction accuracy. Further research is needed for validation and quality improvement of prognostic models.

Keywords: colorectal cancer, predictive markers, prognostic models of colorectal cancer progression, CRC

Funding: the study was supported through the grant by RSF 22-15-00448.

Author contribution: Goncharov SV, Bozhenko VK, Solodkiy VA — study concept and design; Bozhenko VK, Goncharov SV, Kulnich TM, Zakharenko MV, Solodkiy VA — data acquisition and processing; Goncharov SV, Chaptikov AA, Bozhenko VK, Kulnich TM — manuscript writing; Goncharov SV, Chaptikov AA, Bozhenko VK, Kulnich TM, Zakharenko MV, Solodkiy VA — editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology (protocol № 4 dated 26 April 2018) and conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. All subjects submitted the informed consent to study participation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey V. Goncharov
Profsoyuznaya, 86, 117997, Moscow, Russia; 9015@mail.ru

Received: 13.09.2023 **Accepted:** 01.12.2023 **Published online:** 23.12.2023

DOI: 10.24075/brsmu.2023.050

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологической заболеваемости в России и во всем мире. При этом распространенность рака ободочной кишки за последние 10 лет в РФ выросла с 116,7 до 161,0 случаев на 100 тыс. населения, а прямой кишки, соответственно, с 90,4 до 121,1 случаев [1].

В настоящее время стадия заболевания по системе TNM и степень дифференцировки являются основными параметрами, определяющими прогноз при КРР. Однако даже клинически однородные в отношении стадии и дифференцировки группы пациентов с КРР отличаются высокой гетерогенностью течения заболевания и неопределенным прогнозом. Подобное разнообразие связано с тем, что под видом одного и того же морфологического типа опухоли скрывается несколько ее разновидностей, которые различаются по своему молекулярному патогенезу и формируют биологическую гетерогенность опухоли.

Инструменты клинического прогнозирования, традиционно основанные на статистических регрессионных моделях, являются одним из методов объединения всей прогностической информации, которая позволяет избежать дальнейшей стратификации промежуточной системы TNM, основанной на бинарной логистической регрессии [2]. При надлежущей разработке и проверке эти инструменты могут интегрировать и персонализировать информацию о прогнозе у конкретного пациента и предоставить уточненную оценку риска прогрессирования для применения в клинической практике.

В настоящее время создано несколько тест-систем для определения прогноза заболевания и эффективности терапии, основанные на исследовании уровня экспрессии генов в ткани опухоли. Такие тест-системы, как OncotypeDX, ColoPrint, ColDx, определяют вероятность прогрессирования рака на основе оценки уровня экспрессии ряда генов в опухоли [3]. В некоторых работах прогностическая эффективность этих коммерческих систем подвергают критике. Так, есть сообщение о создании более эффективной системы прогнозирования прогрессирования КРР и ответа на лечение в I–II стадиях, чем OncotypeDX и ColoPrint [4]. Авторы формируют индивидуальный план лечения в начальных стадиях КРР, предлагая включать в схему адъювантную химиотерапию, чего обычно не происходит согласно актуальным международным и национальным клиническим рекомендациям.

Известны также специфические биологические предикторы для прогнозирования возможности метастазирования КРР в лимфатические узлы — белок теплового шока 47 (HSP47) [5]. Как утверждают авторы, его обнаружение тоже будет

индивидуализировать подход к лечению у пациентов с высоким риском метастазирования в лимфатические узлы.

В настоящее время постоянно предлагаются разнообразные модели прогнозирования, основанные как на использовании современных математических методов (нейросетевых моделей, моделей искусственного интеллекта, построения бинарного дерева классификации (BCТ, Binary classification tree), экспертных оценок и т. д.), так и на расширении набора объясняющих переменных (определение точечных мутаций, микросателлитной нестабильности, изучение микроопухолевого окружения и экспрессионных профилей). Тем не менее, потребность в совершенствовании моделей прогноза сохраняется. Эти обстоятельства побудили нас оценить возможность профилирования экспрессии мРНК из образцов опухоли для оценки прогноза при колоректальном раке.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены результаты профилей экспрессии мРНК 63 генов (табл. 1) потенциальных участников различных путей канцерогенеза, определенных в 217 образцах колоректальной аденокарциномы различной локализации. Образцы аденокарциномы правой половины ободочной кишки составили 23% (50 образцов), из левой половины ободочной кишки — 39,6% (86 образцов). Из опухолей прямой кишки 37,4% (81 образец). Мужчин было 97 (44,7%), женщин 120 (45,3%). Образцы отбирались в процессе патоморфологического исследования операционного материала. Критерий включения в исследование: наличие морфологически верифицированной колоректальной аденокарциномы в локальных стадиях T₁₋₃, N₀₋₂, M₀. Какое-либо специальное противоопухолевое лечение до операции не проводилось. У всех пациентов в исследовании прослежены отдаленные результаты в срок не менее 36 месяцев. Медиана наблюдения составила 42 месяца. Критерием исключения явилось первично-множественное опухолевое поражение толстой кишки, а также наличие другого онкологического заболевания в анамнезе или на момент включения в исследование.

Методика выделения РНК и постановка ПЦР в реальном времени уже были опубликованы нами ранее [6]. В результате в каждом образце аденокарциномы различной эмбрионально-анатомической локализации был определен относительный уровень экспрессии мРНК изучаемой панели генов, относящихся к разным функциональным группам.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью открытого программного

Таблица 1. Гены, включенные в анализ

Биологический эффект в клетке	Наименование гена
Пролиферация	<i>Ki-67, CCND1, CCNB1, PTEN, STK-15(AURKA), P16INK4A, P14ARF, HER2/neu(C-erbB2), TERT</i>
Апоптоз	<i>BCL2, BAX, BAG1, NDRG1, BIRC5</i>
Транскрипция	<i>C-MYC, MYBL2</i>
Межклеточные взаимодействия	<i>MMP2, MMP7, MMP8, MMP9, MMP11, CTSL2, PAPPА, TPA</i>
Дифференцировка клеток	<i>ESR1, PGR, CYP19A1, GRB7, CD45, CD56, CD68, CD69</i>
Факторы роста	<i>VEGFA121, VEGFA165, VEGFA189, SCUBE2, IGF1, IGF2, TGFβ</i>
Регуляция иммунного ответа	<i>IL1β, IL2, IL6, IL7, IL8, IL10, IL12α, IL15, COX-2, TNFα, TLR2, TLR4, TLR7, IFNγ, GNLy, HLA-G1, HLA-G5, LIF, LIFR, LGALS1, GATA3, IL2Rα, GREM1</i>
Метаболизм	<i>GSTM1</i>

Таблица 2. Логит-модель с использованием традиционных критериев прогнозирования риска прогрессирования КРР

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	z-статистика	Вероятность
Дифференцировка (G)	-0,834489	0,368047	-2,267346	0,0234
Лимфоваскулярная /ангиолимфатическая инвазия	-2,444482	0,582805	-4,194337	0
Соотношение числа удаленных к числу метастатических лимфоузлов	-1,511334	0,583617	-2,589598	0,0096
Возраст	0,047712	0,017803	2,680001	0,0074
Локализация опухоли	0,724943	0,454279	1,595811	0,1105
Константа	0,33256	1,114196	0,298475	0,7653
		McFadden R ²	0,292908	

Примечание: Дифференцировка опухоли (G) — принимает значение «0», если степень дифференцировки G1 или G2, и «1» если G3; если нет признаков ангиолимфатической и/или лимфоваскулярной инвазии при гистологическом исследовании, то поперечная принимает значение «0», и «1» — если хоть один из таковых есть; соотношение числа метастатических лимфоузлов к общему числу, удаленных в операционном препарате. Принимает значение от 0 до 1; Возраст — возраст пациента, равный полному числу лет; Локализация — локализация опухоли: принимает значение «0» при правосторонней локализации опухоли (слепая, восходящая, поперечноободочная кишка) и «1» — при левосторонней (нисходящая ободочная, сигмовидная, прямая кишка); 0,332 — постоянный коэффициент (константа) в модели.

статистического пакета Jamovi (The Jamovi project; Австралия). Создаваемые логистические регрессионные модели оценивали показателями R2 и тестом на автокорреляцию Дурбина–Уотсона (DW). Качество модели считали приемлемым при значениях R2 > 0,3 и теста DW > 1,5.

Мы поставили перед собой задачу создать математическую модель бинарной логистической регрессии прогнозирования трехлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с КРР, используя при этом полученные профили экспрессии мРНК с учетом данных патоморфологического заключения. Для этого был сформирован перечень объясняющих переменных, которые мы условно разделили на две группы. В первую вошли данные патоморфологического исследования операционного препарата: критерии T и N, степень дифференцировки, наличия лимфоваскулярной и ангиолимфатической инвазии, соотношение общего количества удаленных лимфоузлов к числу метастатических. Вторую группу объясняющих переменных составили профили экспрессии мРНК 63 генов из образцов опухоли. Для проверки прогностических способностей разрабатываемой модели первоначальная выборка пациентов была разделена случайным образом на две подвыборки: рабочую (90% наблюдений), на которой проводили построение модели, и контрольную (10% наблюдений), на ней оценивали вероятность прогнозирования по построенной модели. Процентные доли указанных подвыборок соответствуют общей практике, принятой в современной научной литературе. Расчет выполнен в программном пакете EViews (IHS Global Inc.; США) версии 7.0. По результатам оценивания и на основе сравнения конкурирующих пробит- и логит-моделей по критерию коэффициента детерминации МакФаддена, а также информационных критериев Акаике и Шварца, наиболее удачной оказалась логит-спецификация.

Таблица 3. Матрица классификации логит-модели на основании традиционных клинико-морфологических факторов риска прогрессирования КРР

	Фактические данные (число пациентов)	Верный прогноз (число пациентов)	Точность прогноза (%)
Без прогрессирования	139	123	88,4
Прогрессирование	78	29	37
Общая точность			56,62

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе логит-модель прогнозирования развития прогрессирования КРР в течение первых 36 месяцев от момента постановки диагноза была создана с использованием только традиционных клинико-морфологических критериев риска прогрессирования КРР в качестве объясняющих переменных (табл. 2).

Коэффициент R2 составил 0,29, тест Дурбина–Уотсона — 1,51. Эти показатели бинарной логистической модели позволяют считать, что анализ классических морфологических факторов риска прогрессирования, таких как дифференцировка аденокарциномы, локализация опухоли, общее число удаленных и количество метастатических лимфоузлов, предсказывает вероятность прогрессирования КРР с минимально удовлетворительной точностью. В табл. 3 представлена матрица классификации этой логит-модели.

На рис. 1 представлена точность прогнозирования разработанной модели с включением традиционных факторов прогноза.

Как мы уже обращали внимание, общая точность прогнозирования этой модели, составившая 56,62%, оказалась не высока, а точность прогноза у пациентов без прогрессирования, равную 37%, мы расценили как неудовлетворительную и на следующем этапе работы использовали профили экспрессии мРНК панели 63 генов из образцов опухоли в качестве дополнительных объясняющих переменных.

Результатом работы стало создание второй логит-модели, в которой в качестве объясняющих переменных к морфологическим показателям мы добавили профили экспрессии мРНК из образцов опухоли. Статистически значимыми в математической модели оказались 12 показателей (переменных) (табл. 4).



Рис. 1. Точность прогнозирования с использованием традиционных клинико-морфологических факторов риска прогрессирования КРР

Коэффициент R2 в этой модели составил уже 0,4, тест Дурбина–Уотсона 1,64. Существенное повышение точности разработанной модели достигнуто включением в регрессионное уравнение показателей экспрессии генов *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *IL2*, *IL6*, *IL8*, *GATA3* из образцов опухоли. Матрица классификации представлена в табл. 5.

Общая точность классификации составила 80,6% (рис. 2). Особо отметим, что точность прогнозирования у пациентов без прогрессирования повысилась с 37 до 70,5% в сравнении с первой моделью.

На основе этой модели мы рассчитали индивидуальный прогноз для каждого пациента в нашей выборке. На рис. 3 графически представлено распределение индивидуального риска в зависимости от выявления прогрессирования. Медиана показателя риска в группе без выявленного прогрессирования составила 57,1% [38,2; 70,7], а при его выявлении 79,2% [68,3; 96,4]. Различия показателей риска оказались статистически значимы (Крускал–Уоллис: $p < 0,05$).

Оцениваемые патоморфологами в ходе рутинного исследования факторы риска прогрессирования колоректального рака позволяют сформировать лишь

минимально приемлемую с точки зрения точности прогностическую модель. Повышение точности прогностических моделей может быть достигнуто анализом информации вне патоморфологической стадии. Оценка профилирования экспрессии мРНК генов *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *IL2*, *IL6*, *IL8*, *GATA3* в опухолевых образцах позволяет повысить точность с 56,62 до 80,6%. Изменения экспрессии остальных генов панели тоже представляются важными, но их включение в модель не приводит к повышению ее точности вследствие мультиколлинеарности, что может дополнительно свидетельствовать о системности происходящих изменений в слизистой толстой кишки при развитии колоректального рака.

Мы заметили, что классические патоморфологические признаки высокого риска прогрессирования КРР, такие как лимфоваскулярная и ангиолимфатическая инвазия, дифференцировка, характер поражения лимфоузлов, имеют отрицательные регрессионные коэффициенты в прогностической модели, тогда как опухолевый супрессор *GATA3* имеет положительный коэффициент. Эта закономерность представляется логичной: усиление

Таблица 4. Логит-модель с использованием профилей экспрессии мРНК

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	z-Статистика	Вероятность
Лимфоваскулярная/ангиолимфатическая инвазия	-2,631111	0,657195	-4,003548	0,0001
Соотношение числа удаленных к числу метастатических лимфоузлов («лимфоузлы»)	-2,101045	0,67982	-3,09059	0,002
Возраст	0,05032	0,019404	2,593334	0,0095
Дифференцировка (G)	-1,028091	0,415533	-2,474153	0,0134
<i>CCNB1</i>	0,535019	0,207419	2,579411	0,0099
<i>Ki67</i>	-0,511469	0,276974	-1,846634	0,0648
<i>GRB7</i>	-0,456156	0,185794	-2,455168	0,0141
<i>IGF1</i>	-0,196378	0,079666	-2,465027	0,0137
<i>IL2</i>	-0,245648	0,100843	-2,435952	0,0149
<i>IL6</i>	0,202048	0,092241	2,190427	0,0285
<i>IL8</i>	-0,234825	0,094272	-2,490925	0,0127
<i>GATA3</i>	0,333421	0,174847	1,906929	0,0565
Константа	11,04682	3,481664	3,172857	0,0015
		McFadden R ²		0,403

Примечание: Дифференцировка опухоли (G) — принимает значение «0», если степень дифференцировки G1 или G2, и «1», если G3; если нет признаков ангиолимфатической и/или лимфоваскулярной инвазии при гистологическом исследовании, то попеременная принимает значение «0», и «1», если хоть один из таковых есть; соотношение числа метастатических лимфоузлов к общему числу, удаленных в операционном препарате. Принимает значение от 0 до 1; Возраст — возраст пациента, равный полному числу лет; *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *IL2*, *IL6*, *IL8*, *GATA3* — уровни экспрессии соответствующего гена в опухоли; 11,05 — постоянный коэффициент в модели.

Таблица 5. Матрица классификации логит-модели с использованием профилей экспрессии мРНК восьми генов

	Фактические данные (число пациентов)	Верный прогноз (число пациентов)	Точность прогноза (%)
Без прогрессирования	139	120	86,3
Прогрессирование	78	55	70,5
Общая точность			80,6

активности онкосупрессора GATA3 характерно для менее агрессивного течения КРР [7], тогда как наличие метастатических лимфоузлов в препарате, низкой дифференцировки и ангиолимфатической инвазии свидетельствует о высоком риске прогрессирования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальная задача улучшения результатов третичной профилактики колоректального рака в локальных стадиях неразрывно связана с объективной стратификацией его прогноза с целью персонализации терапии и, что особенно важно, оценкой эффективности существующих и перспективных схем лечения. И хотя до настоящего времени патоморфологическая стадия КРР является основой для формирования прогноза прогрессирования заболевания, именно изучение информации о патологическом прогрессе без привязки к стадии КРР может стать ключом к решению задачи оценки риска прогрессирования. Такой информацией, в первую очередь, могут быть молекулярно-генетические данные, полученные при анализе тканей пораженного органа. В разработанной математической прогностической логит-модели прогрессирования нами использованы 12 показателей, полученные при патоморфологическом и молекулярно-генетическом исследовании опухоли. Они включают в себя как общепринятые факторы риска в виде степени дифференцировки опухоли, наличия ангиолимфатической и периневральной инвазии, а также характер изменений лимфоузлов, удаленных во время операции, и показатели экспрессии мРНК 8 генов: *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *IL2*, *IL6*, *IL8*, *GATA3*.

Роль этих генов в онкогенезе неоднократно обсуждали в литературе [8–12]. Эти гены относятся к функциональным группам регуляторов клеточного цикла (*CCNB1*), пролиферации (*Ki-67*, *GRB7*), факторов роста (*IGF-1*) и цитокинов (*IL2*, *IL6*, *IL8*), участвующих в инвазии и метастазировании колоректального рака [12].

Сравнивая собственные результаты с уже имеющимися данными, в том числе с отчетами крупных исследований, мы обратили внимание, что однозначная интерпретация характеристик дифференцировки опухоли, ангиолимфатической и лимфоваскулярной инвазии затруднены отсутствием единой системы классификации и стандартов оценки [13–15]. Это позволяет данным показателям значительно варьироваться в разных клиниках [16, 17], так, например, считается, что частота выявления PNI, как правило, занижена, при этом показатели обнаружения варьируются от 9 до 42% [18]. Роль соотношения числа удаленных лимфоузлов в препарате к числу метастатических при КРР была первоначально изучена в 2005 г. [19]. Этот показатель был определен как отрицательный независимый прогностический фактор на III стадии и связан с уменьшением общей и безрецидивной выживаемости при КРР. Он оказывает более сильное влияние на прогноз при раке прямой кишки, чем при раке ободочной кишки. Его прогностическое значение повышается при исследовании более 12 лимфатических узлов. Критическое значение этого показателя варьируется от 0,125 до 0,3 в различных исследованиях. По-прежнему нет консенсуса относительно минимального количества собранных лимфатических узлов для надлежащей оценки этого показателя.

Нельзя не отметить, что в последние годы благодаря усилиям медицинских сообществ стали доступны клиническо-геномные базы данных. Анализируя их, можно лучше понять геномный ландшафт КРР и оценить эффективность и безопасность лечения в подгруппах пациентов с различными геномными профилями. В литературе встречаются указания, что различия между базами данных по демографическим, клиническим характеристикам, схемам лечения и общей выживаемости необходимо учитывать при разработке исследований и интерпретации результатов, полученных в клиническо-геномных базах [20].

Тем не менее, наши результаты подтверждают сформировавшуюся тенденцию: анализ дополнительной

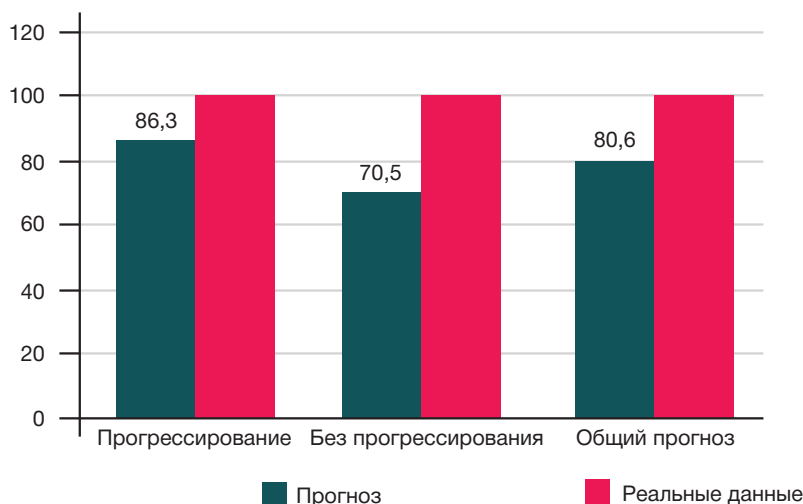


Рис. 2. Точность прогноза логит-модели с использованием профилей экспрессии мРНК восьми генов

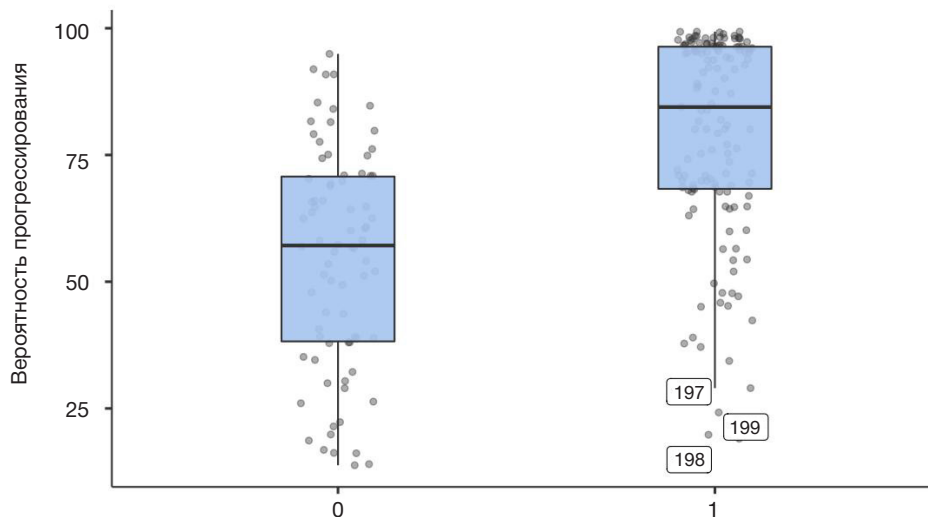


Рис. 3. Распределение индивидуального прогноза в модели с использованием клинично-морфологических факторов риска прогрессирования

информации, в первую очередь молекулярно-генетической, вне патоморфологической стадии при колоректальном раке существенно повышает точность прогнозирования вероятности прогрессирования. При этом поиск новых предикторов, и что не менее важно, широкая валидация прогностических систем, должна быть продолжена.

ВЫВОДЫ

Мы установили, что факторы риска прогрессирования КРР, выявляемые при стандартном патоморфологическом исследовании, в нашей выборке пациентов при использовании прогностической логит-модели бинарного

выбора обеспечивают точность прогноза, равную 56,62%. При этом ошибки классификации возникают в основном из-за пациентов, у которых прогрессирование не развивалось в течение 36-месячного периода наблюдения. Включение в модель, в качестве объясняющих переменных показателей экспрессии мРНК генов *CCNB1*, *Ki67*, *GRB7*, *IGF1*, *Il2*, *Il6*, *Il8*, *GATA3* из опухолевых образцов, повышает точность прогнозирования до 80,6%. Это позволяет считать, что расширение поиска предикторов прогноза вне патоморфологической стадии системы TNM — перспективный путь повышения его точности с целью реализации эффективных мер третичной профилактики КРР.

Литература

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. Москва, 2022.
- Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS medicine*. 2013; 10: e1001381.
- Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer*. 2018; 119 (7): 785–92. DOI: 10.1038/s41416-018-0264-x. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30287914; PMCID: PMC6189126.
- Lin XT, Wu QN, Qin S, Fan DJ, Lv MY, Chen X, et al. Identification of an Autophagy-Related Gene Signature for the Prediction of Prognosis in Early-Stage Colorectal Cancer. *Front Genet*. 2021; 12: 755789. DOI: 10.3389/fgene.2021.755789. PMID: 34899841; PMCID: PMC8657766.
- Mori K, Toiyama Y, Okugawa Y, Ichikawa T, Nagano Y, Oki S, et al. Preoperative heat shock protein 47 levels identify colorectal cancer patients with lymph node metastasis and poor prognosis. *Oncol Lett*. 2020; 20 (6): 333. DOI: 10.3892/ol.2020.12196. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33123244; PMCID: PMC7583735.
- Боженко В. К., Станоевич У. С., Троценко И. Д. и др. Сравнение экспрессии мРНК матричных металлопротеиназ в морфологически нормальной, неопластической и метастатической тканях толстого кишечника и в биоптатах здоровых доноров. *Биомедицинская химия*. 2018; 64 (1): 46–52. DOI: 10.18097/PBMC20186401046.
- French CL, Ye F, Revetta F, et al. Linking patient outcome to high throughput protein expression data identifies novel regulators of colorectal adenocarcinoma aggressiveness. *F1000Res*. 2015; 4: 99. DOI: 10.12688/f1000research.6388.1.
- Fang Y, Yu H, Liang X, Xu J, Cai X. Chk1-induced CCNB1 overexpression promotes cell proliferation and tumor growth in human colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*. 2014; 15 (9): 1268–79. DOI: 10.4161/cbt.29691. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24971465; PMCID: PMC4128869.
- Hu B, Song X, Ding W, Wang H, Cai H, Huang Z. Expression and Clinical Significance of Ki67 and SOX2 in Colorectal Cancer. *J Healthc Eng*. 2023; 2023: 3783631. DOI: 10.1155/2023/3783631. PMID: 37457497; PMCID: PMC10348847.
- Vermehren-Schmaedick A, Mhawech-Fauceglia P, Park BS, Pejovic T, Luoh SW. The prognostic significance of GRB7 protein expression and localization in human breast and ovarian cancers. *Oncotarget*. 2020; 11 (24): 2273–89. DOI: 10.18632/oncotarget.27593. PMID: 32595827; PMCID: PMC7299530.
- Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (12): 6434. DOI: 10.3390/ijms22126434. PMID: 34208601; PMCID: PMC8234711.
- Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The Role of Interleukins in Colorectal Cancer. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (13): 2323–39. DOI: 10.7150/ijbs.46651. PMID: 32760201; PMCID: PMC7378639.
- Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O, et al. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: Multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38: 197–204. Available from: <https://doi.org/10.1097/pas.000000000000113/>
- Yuan H, Dong Q, Zheng BA, Hu X, Xu J-B, Tu S. Lymphovascular

- invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 46565–79. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15425>.
15. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017; 37: 42–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.528>.
 16. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: An interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 1816.
 17. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A review of the literature. *Cancer: Inter-discip. Int J Am Cancer Soc*. 2009; 115: 3379–91.
 18. (CAP) CoAP. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Colon and Rectum; 2020. Available online: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-resection-20-4100.pdf> (accessed on 15 August 2021).
 19. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23: 8706–12. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.8852>.
 20. Wang CY, Shao C, McDonald AC, Amonkar MM, Zhou W, Bortnichak EA, et al. Evaluation and Comparison of Real-World Databases for Conducting Research in Patients With Colorectal Cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. 2023; 7: e2200184. DOI: 10.1200/CCI.22.00184. PMID: 37437227.
- References**
1. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2021 godu. Rossijskij Centr informacionnyh tehnologij i jepidemiologicheskikh issledovanij v oblasti onkologii. Moskva, 2022. Russian.
 2. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS medicine*. 2013; 10: e1001381.
 3. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer*. 2018; 119 (7): 785–92. DOI: 10.1038/s41416-018-0264-x. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30287914; PMCID: PMC6189126.
 4. Lin XT, Wu QN, Qin S, Fan DJ, Lv MY, Chen X, et al. Identification of an Autophagy-Related Gene Signature for the Prediction of Prognosis in Early-Stage Colorectal Cancer. *Front Genet*. 2021; 12: 755789. DOI: 10.3389/fgene.2021.755789. PMID: 34899841; PMCID: PMC8657766.
 5. Mori K, Toyama Y, Okugawa Y, Ichikawa T, Nagano Y, Oki S, et al. Preoperative heat shock protein 47 levels identify colorectal cancer patients with lymph node metastasis and poor prognosis. *Oncol Lett*. 2020; 20 (6): 333. DOI: 10.3892/ol.2020.12196. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33123244; PMCID: PMC7583735.
 6. Bozhenko VK, Stanojevic US, Trotsenko ID, et al. Comparison of matrix proteinase mRNA expression in morphologically normal, neoplastic, and metastatic colon tissue and colon biopsies from healthy donors. *Biomed Khim*. 2018; 64 (1): 46–52. DOI: 10.18097/PBMC20186401046. Russian.
 7. French CL, Ye F, Revetta F, et al. Linking patient outcome to high throughput protein expression data identifies novel regulators of colorectal adenocarcinoma aggressiveness. *F1000Res*. 2015; 4: 99. DOI: 10.12688/f1000research.6388.1.
 8. Fang Y, Yu H, Liang X, Xu J, Cai X. Chk1-induced CCNB1 overexpression promotes cell proliferation and tumor growth in human colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*. 2014; 15 (9): 1268–79. DOI: 10.4161/cbt.29691. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24971465; PMCID: PMC4128869.
 9. Hu B, Song X, Ding W, Wang H, Cai H, Huang Z. Expression and Clinical Significance of Ki67 and SOX2 in Colorectal Cancer. *J Healthc Eng*. 2023; 2023: 3783631. DOI: 10.1155/2023/3783631. PMID: 37457497; PMCID: PMC10348847.
 10. Vermehren-Schmaedick A, Mhaweche-Faucegglia P, Park BS, Pejovic T, Luoh SW. The prognostic significance of GRB7 protein expression and localization in human breast and ovarian cancers. *Oncotarget*. 2020; 11 (24): 2273–89. DOI: 10.18632/oncotarget.27593. PMID: 32595827; PMCID: PMC7299530.
 11. Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (12): 6434. DOI: 10.3390/ijms22126434. PMID: 34208601; PMCID: PMC8234711.
 12. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The Role of Interleukins in Colorectal Cancer. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (13): 2323–39. DOI: 10.7150/ijbs.46651. PMID: 32760201; PMCID: PMC7378639.
 13. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O, et al. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: Multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38: 197–204. Available from: <https://doi.org/10.1097/pas.000000000000113/>
 14. Yuan H, Dong Q, Zheng BA, Hu X, Xu J-B, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 46565–79. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15425>.
 15. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017; 37: 42–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.528>.
 16. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: An interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 1816.
 17. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A review of the literature. *Cancer: Inter-discip. Int J Am Cancer Soc*. 2009; 115: 3379–91.
 18. (CAP) CoAP. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Colon and Rectum; 2020. Available online: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-resection-20-4100.pdf> (accessed on 15 August 2021).
 19. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23: 8706–12. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.8852>.
 20. Wang CY, Shao C, McDonald AC, Amonkar MM, Zhou W, Bortnichak EA, et al. Evaluation and Comparison of Real-World Databases for Conducting Research in Patients With Colorectal Cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. 2023; 7: e2200184. DOI: 10.1200/CCI.22.00184. PMID: 37437227.