

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-25-35>

Экспрессионные характеристики опухоли как прогностические и предиктивные маркеры резектабельного и местно-распространенного колоректального рака

Г.Г. Макиев^{1,2}, М.Ю. Федянин^{1,3,4}, Е.О. Игнатова⁵, О.А. Кузнецова¹, Я.Е. Чихарева¹, А.А. Трякин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 119435 Москва, Малая Пироговская ул., 1А;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский Стан, 8;

⁴ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁵Исследовательский институт Сары Кэннон; Великобритания, W1G 6AD Лондон, Харли-стрит, 93

Контакты: Георгий Георгиевич Макиев mak.geor@yandex.ru

Введение. Риски рецидива и смерти пациентов с колоректальным раком (КРР) могут значительно различаться даже у пациентов со схожими клиничко-патоморфологическими особенностями из-за высокого уровня гетерогенности опухоли. Существующие молекулярные классификации имеют довольно ограниченное значение. Возможно, большую роль будут иметь генные сигнатуры, выделенные с помощью полноэкзомного/полнотранскриптомного анализов.

Цель исследования – систематизирование данных литературы, посвященных экспрессионным сигнатурам, описание их прогностического и предиктивного значения в контексте неметастатического КРР.

Результаты. В данном обзоре описаны современные аспекты персонализации подходов к лечению КРР, применяемые в клинической практике: мутационный и микросателлитный статусы, значение локализации первичной опухоли. Представлены также данные по мультигенным сигнатурам, экспрессионным характеристикам опухоли. Ряд сигнатур позволяют предсказать риск рецидива, безрецидивную и общую выживаемость резектабельного и местно-распространенного КРР. Кроме того, показана корреляция лекарственной чувствительности с сигнатурами генов репарации ДНК, представлены данные по корреляции экспрессионных сигнатур с белками, фосфопротеинами и их роль как прогностических и предиктивных факторов неметастатического КРР.

Заключение. Применение генных сигнатур на сегодняшний момент не имеет практического значения. Ввиду разрозненности данных, большого разнообразия исследуемых сигнатур сделать какие-то значимые выводы по их практическому значению невозможно. Однако, вероятно, в будущем использование генных сигнатур приведет к более точному определению прогноза, новым подходам к лекарственной терапии и улучшению результатов лечения пациентов с КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, генные сигнатуры, экспрессия генов, мутации, молекулярные подтипы

Для цитирования: Макиев Г.Г., Федянин М.Ю., Игнатова Е.О. и др. Экспрессионные характеристики опухоли как прогностические и предиктивные маркеры резектабельного и местно-распространенного колоректального рака. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(2):25–35.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-25-35>

Expression characteristics of tumors as prognostic and predictive markers for resectable and locally advanced colorectal cancer

Georgii G. Makiev^{1,2}, Mikhail Yu. Fedyanin^{1,3,4}, Ekaterina O. Ignatova⁵, Olesya A. Kuznetsova¹, Yana E. Chikhareva¹, Alexey A. Tryakin¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1A Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

³Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

⁴National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁵Sarah Cannon Research Institute; 93 Harley Street, W1G 6AD London, UK

Contacts: Georgii Georgievich Makiev mak.geor@yandex.ru

Background. The risks of recurrence and death in patients with colorectal cancer (CRC) can vary significantly, even among patients with similar clinicopathological features, due to the high level of tumor heterogeneity. Existing molecular classifications have relatively limited value. Gene signatures identified through whole-exome/whole-transcriptome analyses may play a more significant role.

Aim. To systematize literature data on expression signatures and describe their prognostic and predictive value in the context of non-metastatic CRC.

Results. This review describes contemporary aspects of personalized approaches in the treatment of CRC applied in clinical practice: mutational and microsatellite status, the significance of the primary tumor's location. Data on multi-gene signatures and tumor expression characteristics are also presented. Several signatures allow predicting the risk of recurrence, disease-free, and overall survival in resectable and locally advanced CRC. Additionally, the correlation between drug sensitivity and DNA repair gene signatures is demonstrated. Data on the correlation of expression signatures with proteins, phosphoproteins, and their role as prognostic and predictive factors in non-metastatic CRC are provided.

Conclusion. The practical application of gene signatures currently lacks significance. Due to the scattered nature of data and the wide variety of examined signatures, making meaningful conclusions about their practical value is impossible. However, it is possible that in the future, the use of gene signatures will lead to a more accurate prognosis, new approaches to drug therapy, and improved outcomes for patients with CRC.

Keywords: colorectal cancer, gene signatures, gene expression, mutations, molecular subtypes

For citation: Makiev G.G., Fedyanin M.Yu., Ignatova E.O. et al. Expression characteristics of tumors as prognostic and predictive markers for resectable and locally advanced colorectal cancer. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2024;23(2):25–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-25-35>

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований, занимающий 2-е место среди причин смерти от рака во всем мире [1]. В настоящий момент наибольшее значение для принятия клинических решений при КРР имеют распространенность опухоли, статус микросателлитной нестабильности (MSI) и статус мутаций генов *RAS*, *BRAF*, алтерации *HER2*. Однако риски рецидива и смерти могут значительно различаться у пациентов со схожими клинико-патоморфологическими особенностями из-за высокого уровня молекулярной гетерогенности [2]. Необходим поиск новых прогностических и предиктивных характеристик для более точного определения риска у пациентов с КРР.

Существует понятие о молекулярных подтипах КРР, тем не менее эта классификация имеет ограниченное клиническое применение. В других нозологиях выделение генных сигнатур позволяет оценить риск прогрессирования заболевания, определить возможную эффективность лекарственного лечения. Например, М. Sinkala и соавт. провели пан-опухоле-

вое исследование для характеристики подтипов опухолей на основе паттернов экспрессии генов, связанных с метаболическими путями. В этой работе на основе полученных данных 32 вида рака разделены на 2 типа, которые продемонстрировали достоверные различия в показателях выживаемости [3]. Следовательно, существует необходимость в определении надежных биомаркеров, основанных на анализе экспрессии генов, которые могут стать частью клинической практики.

Молекулярно-генетические маркеры, используемые в клинической практике

Объем молекулярно-генетической диагностики КРР включает в себя мутационный статус *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и *MSI*-статус, экспрессию или амплификацию *HER-2/neu* [4]. Наличие *MSI*-фенотипа является предиктором эффективности иммунотерапии [5]. Активирующие мутации в *KRAS*, *NRAS* и *HRAS* (mut) в совокупности присутствуют примерно в 1/2 случаев КРР. Мутация V600E гена *BRAF* возникает по разным данным в 10–15 % случаев у пациентов на ранних стадиях КРР, приблизительно в 5 % —

на IV стадии и является фактором негативного прогноза для КРР [6]. Четко показано значение *RAS*, *BRAF*, *HER-2/neu* как негативных предиктивных факторов анти-EGFR терапии. В то же время среди опухолей с диким типом (wt) генов *RAS/BRAF* на выбор таргетной терапии в 1-й линии влияет такой клинический фактор, как локализация первичной опухоли, что говорит о наличии более сложных молекулярно-генетических различий между опухолями [6]. Ввиду того, что правые и левые отделы толстой кишки имеют различное эмбриональное происхождение, существуют также клинические и молекулярные отличия. Так, в крупном ($n = 1913$) анализе G. Hutchins и соавт. мутации в генах *KRAS* и *BRAF* чаще встречались при правосторонней локализации: 40 % против 28 % и 17 % против 2 % соответственно [7]. Показана также связь мутаций *BRAF* с MSI и с более низкой выживаемостью [8].

Ввиду разных молекулярно-биологических особенностей право- и левосторонней локализации КРР существуют и отличия в терапевтических подходах. В случае отсутствия мутации *RAS/BRAF* рекомендуется добавление к химиотерапии анти-EGFR-моноклональных антител (цетуксимаба или панитумумаба) при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Бевацизумаб рекомендуется добавлять к химиотерапии при наличии мутации *RAS* или *BRAF*, а при наличии нерезектабельных метастазов — вне зависимости от статуса *RAS/BRAF* и локализации первичной опухоли в правом отделе. Добавление анти-EGFR-антител также рекомендуется при наличии потенциально резектабельных метастазов и wt независимо от локализации первичной опухоли. Это связано с тем, что назначение комбинаций с анти-EGFR-препаратами приводит к более выраженному уменьшению проявлений болезни, которое наступает раньше, чем на комбинациях с бевацизумабом [9]. Различия в выживаемости КРР разных локализаций сложно свести только к мутации *BRAF* или MSI. Еще в прошлом десятилетии было понятно: более широкие геномные данные внесут ясность в понимание отличий правой и левой локализаций КРР. V. Popovici и соавт. в 2012 г. использовали набор из 668 образцов КРР II и III стадий из исследования PETACC-3. Их задачей была оценка отличий в профилях экспрессии генов между mutKRAS/BRAF, их wt и двойным wt. В данном исследовании выделен так называемый BRAF-подобный, или CIMP⁺ фенотип (CpG island methylator phenotype). Субпопуляция пациентов с wtBRAF (30 % мутантов KRAS, 13 % двойного wt) показала схожий паттерн экспрессии генов и имела низкую общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость, аналогичную тем, которые наблюдались у BRAF-мутантов. Таким образом, эти пациенты образуют отдельную прогно-

стическую подгруппу в пределах своего класса мутаций [10].

Следующим этапом стало изучение циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). В 2023 г. были доложены результаты исследования PARADIGM. В этой работе пациенты с метастатическим wtRAS (по цоДНК) КРР получали химиотерапию в режиме mFOLFOX6 с панитумумабом или бевацизумабом. У пациентов с левосторонним метастатическим КРР (мКРР), большая медиана ОВ наблюдалась в группе, получавшей панитумумаб (37,9 мес), по сравнению с теми, кто получал бевацизумаб (34,3 мес; отношение рисков (ОР) 0,82; $p = 0,031$), в то время как у пациентов с правосторонними опухолями ОР составило 1,09. Вместе с тем исследователи также использовали исходную цоДНК для определения мутаций *KRAS*, *NRAS*, *PTEN* и внеклеточного домена EGFR, амплификации *HER-2* и *MET*, а также транслокации *ALK*, *RET* и *NTRK*. Авторы выделили суперселективный фенотип без указанных изменений (72 % пациентов). Интересно, что выживаемость без признаков болезни (ВБПБ) была больше и ОВ была аналогична или больше при приеме панитумумаба по сравнению с бевацизумабом, и это не зависело от локализации (ОР варьирует от 0,76 до 0,82) [11]. Таким образом, детальный анализ мутационного профиля позволяет свести на нет предиктивную значимость локализации первичной опухоли. Значение локализации КРР, которое используется в практической онкологии, — это просто суррогат изменений в генах. Между тем в аннотации исследования PARADIGM, представленного на ASCO 2023 г., указано, что можно ограничить панель RAS, BRAF, MSS (также по цоДНК). Тогда и при правосторонней локализации начинает «выигрывать» по ОВ панитумумаб по сравнению с бевацизумабом (37,9 vs 30,9), что ставит под вопрос необходимость применения таких широких панелей [12]. Однако ближайший этап развития лечения КРР в данном контексте — это, по-видимому, использование цоДНК для негативной суперселекции с целью назначения анти-EGFR-терапии.

Концепция молекулярных подтипов колоректального рака

Существует несколько классификаций КРР на основе молекулярных характеристик, но наиболее важным достижением в данном направлении стала разработка подтипов CMS (consensus molecular subtypes) на 18 наборах данных экспрессии генов ($n = 4151$ пациент) с разбросом по стадиям согласно доступным данным: I — 12 %, II — 39 %, III — 41 %, IV — 8 % при $n = 2952$ [13–15]. Выделено 5 вариантов, которые отличались по экспрессионным или транскриптомным данным, а также по ряду клинических и молекулярных характеристик, в частности по микросателлитному

статусу, уровню изменения числа соматических копий и некоторым мутациям. Распространенность данных подтипов среди пациентов с нематастатическим КРР (не-мКРР) составляет: CMS1 (MSI-фенотип) — 14 % пациентов, CMS2 (канонический) — 37 %, CMS3 (метаболический) — 13 %, CMS4 (мезенхимальный) — 23 %, UNK (неклассифицируемый) — 13 % [15]. Наибольшее количество данных о значении CMS накоплено именно у пациентов с распространенным заболеванием. Данные по прогностическому и предиктивному значениям подтипов CMS при не-мКРР довольно ограничены и еще более неоднозначны. Система классификации CMS обладает прогностическим потенциалом у пациентов с КРР III стадии, проходящих адъювантную химиотерапию (АХТ) в режиме FOLFOX. В исследовании A. Okita и соавт. показано, что пациенты в CMS2, 3 продемонстрировали значительное преимущество в ОБ ($p = 0,019$), а также тенденцию к улучшению ВБПБ ($p = 0,104$) при проведении АХТ в ранее указанном режиме [16]. Более конкретно: анализ выживаемости с использованием групп CMS1, 2 и 3 показал, что у пациентов в CMS2 и 3 группах были выше ВБПБ ($p = 0,039$) и ОБ ($p = 0,027$), по сравнению с группой CMS1, а при анализе групп CMS2, 3 и 4 не наблюдалось существенной разницы в выживаемости [17]. Использование оксалиплатин-содержащей АХТ при подтипе с наиболее неблагоприятным прогнозом при локализованном КРР — CMS4, в исследовании N. Song и соавт. (II и III стадии) продемонстрировало тенденцию к увеличению ОБ в сравнении с монотерапией 5-фторурацилом [18]. В данной работе польза от добавления оксалиплатина была достоверна только в энтероцитарном подтипе КРР (по другой классификации КРР — CRCA), однако не подтвердилась в когорте валидации. В работе W. Allen и соавт. (II и III стадий) также показана аналогичная тенденция при CMS4 у пациентов, получавших АХТ, в сравнении с только хирургическим лечением [19]. В работе Y. Li и соавт. (II стадия) показано, что АХТ в сравнении только с хирургическим лечением значительно снижала 5-летнюю БРВ, с 83,3 до 30,0 % ($p = 0,040$), с тенденцией к уменьшению 5-летней ОБ у пациентов с CMS4 [20]. В этом же исследовании в подтипах CMS2/3, которые характеризуются наиболее благоприятным течением и демонстрируют увеличение ОБ при использовании АХТ, обнаружено увеличение ОБ только при левосторонней локализации. В исследовании K. Rogue-Geile и соавт., проведенном на пациентах исследования MOSAIC, напротив, не показано корреляционной связи между подтипами CMS и пользы от добавления оксалиплатина [21]. В целом, несмотря на ряд сходных данных по прогностической значимости CMS, сведения по их предиктивной значимости противоречивы.

Существующая молекулярно-генетическая классификация опухолей имеет ряд ограничений, которые можно объяснить выраженной гетерогенностью опухолей, внутриопухолевой гетерогенностью стромального происхождения, микроокружением опухоли, изменением превалирующего подтипа в опухоли в процессе лечения. В исследовании P. Dunne и соавт. изучили экспрессионные данные в различных участках первичной опухоли. Только 46 % образцов были однозначно классифицированы в соответствии с CMS [22]. В работе P. Piskol и соавт. при изучении 182 образцов первичной опухоли и 130 метастазов конкордантность по CMS между первичной опухолью и метастазами составила всего 60 % [23]. Исследуемые терапевтические подходы при различных молекулярно-генетических подтипах, как представлялось выше, также имеют неоднозначное значение. Например, имеются данные об эффективности комбинации антиангиогенных препаратов и ингибиторов контрольных точек иммунитета при мезенхимальном подтипе. Однако данные подходы работали только при MSI-фенотипе [24]. Бевацизумаб не работал и при CMS4, несмотря на то что при нем выражена экспрессия проангиогенных факторов [25]. В исследовании ESMO Open (European Society for Medical Oncology) 2021 г., наряду со значимыми ассоциациями CMS и CRCA с БРВ и ОБ, эффект интенсификации лечения не зависел от молекулярных подтипов [26]. На ASCO 2023 г. представлены данные, показывающие отличия по CMS рака толстой и прямой кишки: рак прямой кишки имел значительно лучшую БРВ при CMS2 и 4 по сравнению с раком толстой кишки [27]. Это указывало на различия в биологии заболевания, которые не были учтены при подтипировании CMS. Приведенные ограничения наиболее значимой классификации подтипов КРР — CMS, а также отсутствие четких результатов использования различных терапевтических подходов указывают на необходимость поиска более значимых экспрессионных/транскрипционных данных.

Поиск отдельных генных сигнатур

В опухолевых тканях нарушения экспрессии генов, вызванные генетическими или эпигенетическими явлениями, могут быть оценены с помощью генных сигнатур. Генная сигнатура, или сигнатура экспрессии генов, — это отдельная или объединенная группа генов в клетке с уникальным характерным паттерном экспрессии генов. В связи с развитием омиксных технологий, включая новые методики секвенирования (полноэкзомное секвенирование — WES, полнотранскриптомное секвенирование — WTS, полнометилонное секвенирование — WGBS), появилось множество баз данных, доступных для анализа [28]. Ожидается, что множественные омиксные

характеристики будут способствовать персонализации терапевтических подходов, что приведет к улучшению результатов лечения. Уже разработаны несколько тестов на основе подобных данных, например ColoPrint. В исследовании S. Kopetz и соавт. использование данного теста у пациентов со II стадией КРР позволило отличить пациентов с высоким и низким риском рецидива по 5-летней БРВ даже в тех случаях, когда клинические факторы высокого риска не указывали на отличия [29]. На ASCO 2023 г. были представлены данные по применению 12-генной сигнатуры Onco-type DX среди пациентов со II стадией КРР. Результаты оценки риска рецидива по данному тестированию представляют независимую прогностическую информацию, однако достоверно не отличаются в каждой группе между получившими АХТ и только прооперированными пациентами. В группе высокого риска рецидива была показана численная польза от АХТ по 5-летней БРВ и ОВ [30]. В ряде исследований экспрессия нескольких значимых генов была связана с низкой ОВ [31, 32]. Например, ген *Stanniocalcin 2* (*STC2*) связан с неблагоприятным прогнозом при КРР. Более высокая экспрессия *STC2* достоверно стратифицировала пациентов в соответствии с ОВ [33].

Мультигенные сигнатуры неметастатического колоректального рака

Количественное определение отдельных генов как прогностических маркеров удобно в использовании, однако их применение ограничено гетерогенностью опухолей. Практически невозможно также установить биологическую значимость отдельных генов из-за отсутствия согласованности между различными исследованиями и существенной вариабельности их результатов. Использование мультигенных сигнатур концептуально и практически достигает более высокой точности по сравнению с прогностическим значением отдельных генов. Информация об экспрессионных сигнатурах в контексте резектабельного и местно-распространенного КРР представлена довольно ограничено. Исследования в данной области рассматривают преимущественно все стадии КРР. Ввиду этого все работы, описанные далее, включают большую часть пациентов с I–III стадиями КРР, а именно не менее 80 % выборки. Забегая вперед, нужно отметить, что выделить какие-либо четкие отличия по генным сигнатурам между мКРР и не-мКРР на данный момент не удалось. Между тем есть отдельные данные. Например, П. Ершов и соавт. из 301 hub-гена, описанных в 40 статьях, выделили *MMP3*, *THBS2*, *TIMP1* и *CXCL12*, ассоциированные с метастатическим процессом [34]. В работе P. Ahluwalia и соавт. идентифицировали и клинически подтвердили новую генную сигнатуру для

улучшения прогнозирования ОВ. На основании баз TCGA, COAD и TPA из 595 генов-кандидатов была выделена панель из 17 генов с наибольшими отклонениями. Панель генов протестирована на тканях пациентов с КРР, среди которых 80 % представляли собой не-мКРР. Установлено, что высокий прогностический балл, подразумевающий комбинированную 4-генную сигнатуру (*DPP7/2*, *YWHA8*, *MCM4* и *FBXO46*), является значимым предиктором плохого прогноза у пациентов с КРР наряду со стадией, что было подтверждено внешней валидацией. Кроме того, более высокий балл позволил дифференцировать пациентов II и III стадий (130 пациентов) на основе ОВ [35]. В исследовании W. Chang и соавт. с одним из наибольших по числу пациентов в собственном наборе (1097 пациентов), куда включался только не-мКРР, выделена когорта с 4-генной сигнатурой (*GRB2*, *PTPN11*, *ITGB1* и *POST*), характеризующаяся более высоким риском прогрессирования как во внутренней, так и в валидационной когортах [36]. В таблице описан ряд подобных исследований с перечнем генов, использованных баз данных, а также прогностическим значением выделенных генных сигнатур. Таким образом, экспрессионные сигнатуры однозначно имеют прогностическую ценность. Однако ряд проблем, например таких как разрозненность данных, большое разнообразие исследуемых сигнатур, еще предстоит решить.

Сигнатуры генов репарации ДНК и попытки корреляции с лекарственной чувствительностью

Попытки корреляции лекарственной чувствительности с различными генетическими альтерациями проводятся уже давно. Известны примеры связи чувствительности к различным химиотерапевтическим агентам с альтерациями, которые напрямую связаны с механизмами действия таких препаратов. Один из компонентов механизма эксцизионной репарации ДНК — ERCC1 — участвует в устранении аддуктов, являющихся следствием действия препаратов платины, в частности оксалиплатина. В ряде локализаций были попытки связать полиморфизм этого гена с чувствительностью на терапию оксалиплатином и показать его прогностическое значение, однако полученные результаты кажутся неубедительными [44]. В целом не получено достоверных данных, указывающих на чувствительность к оксалиплатин-содержащим режимам лечения или корреляции между экспрессией ERCC1 и БРВ, ОВ. Не получено также убедительных данных по прогнозированию ответа на 5-фторурацил по уровню экспрессии тимидилатсинтазы, ингибирование которой связано с активностью 5-фторурацила [45]. Подобные попытки предиктивного использования генетических

Характеристики и результаты исследований генных сигнатур

Characteristics and results of gene signature studies

Автор, ссылка Author, source	Число пациентов, базы данных Number of patients, databases	Генная сигнатура Gene signature	Результат Result
Ahluwalia P. и соавт. [35] Ahluwalia P. et al. [35]	TCGA, COAD и The Human Protein Atlas ($n = 597$). Внешняя валидация — оригинальные данные ($n = 88$), GEO ($n = 122$) TCGA, COAD and The Human Protein Atlas ($n = 597$). External validation — original data ($n = 88$), GEO ($n = 122$)	<i>DPP7/2, YWHAB, MCM4, FBXO46</i>	Указанная сигнатура — значимый предиктор плохого прогноза у пациентов с КРР (ОР 3,42, 95 % ДИ 1,71–7,94; $p < 0,001$). Позволила дифференцировать пациентов II и III стадий на основе ОБ (ОР 2,5, 95 % ДИ 1,78–3,63; $p < 0,001$) This signature is a significant predictor of poor prognosis in patients with CRC (HR 3.42, 95 % CI 1.71–7.94; $p < 0.001$). It allowed differentiation of stage II and III patients based on the OS (HR 2.5, 95 % CI 1.78–3.63; $p < 0.001$)
Chang W. и соавт. [36] Chang W. et al. [36]	Оригинальные данные ($n = 1097$, I–III стадии), валидация на GEO Original data ($n = 1097$, stages I–III), validation at GEO	<i>GRB2, PTPN11, ITGB1, POST</i>	Корреляция с высоким риском прогрессирования как в исследуемой (ОР 3,53, 95 % ДИ 2,13–5,84), так и в валидационной когорте Correlation with high risk of progression in both the study cohort (HR 3.53, 95 % CI 2.13–5.84) and the validation cohort
Dong C. и соавт. [37] Dong C. et al. [37]	GEO ($n = 814$), TCGA ($n = 383$)	<i>LRP2, HEYL, CUBN, SFRP2, GADD45B, IGFBP3, LEF1, CCNE1</i>	Корреляция с ОБ и БРВ. Также генная сигнатура позволила разделить пациентов на подгруппы низкого и высокого риска (ОР 2,38, 95 % ДИ 1,46–3,87; $p < 0,001$) Correlation with OS and DFS. The gene signature also allowed the investigators to categorize patients into low- and high-risk subgroups (HR 2.38, 95 % CI 1.46–3.87, $p < 0.001$)
Hong J. и соавт. [38] Hong J. et al. [38]	GEO, валидация на TCGA GEO, validation at TCGA	<i>RPX, CXCL13, MMP10, FABP4, CLDN23</i>	Прогностическое значение по 1, 3, 5-летней выживаемости (значения AUC 0,68, 0,632, 0,675 соответственно, аналогично в валидационной когорте) Prognostic value by 1, 3, 5-year survival (AUC values 0.68, 0.632, 0.675, respectively, similar in the validation cohort)
Sveen A. и соавт. [39] Sveen A. et al. [39]	Оригинальные данные ($n = 172$, II–III стадии), валидация на GEO ($n = 215$) Original data ($n = 172$, stages II–III), validation on GEO ($n = 215$)	<i>OLFM4, SEMA3A, CXCL9, UGT2B17, NT5E, WNT11, DMBT1</i>	Достоверная стратификация пациентов в соответствии с выживаемостью ОР 2,9 (95 % ДИ 1,1–7,5; $p < 0,03$) во внутренней когорте и ОР 3,7 (95 % ДИ 2,0–6,8; $p < 0,001$) во внешней когорте (валидация). Но 5-летняя БРВ была достоверно предсказана только для пациентов III стадии ($p < 0,001$; $n = 107$) Reliable stratification of patients according to survival HR 2.9 (95 % CI 1.1–7.5; $p < 0.03$) in the internal cohort and HR 3.7 (95 % CI 2.0–6.8; $p < 0.001$) in the external cohort (validation). But 5-year DFS was significantly predicted only for stage III patients ($p < 0.001$; $n = 107$)
Shu P. и соавт. [40] Shu P. et al. [40]	Несколько наборов данных ($n = 1273$) Several datasets ($n = 1273$)	<i>PRGPs (RPS6KA5, ITGA5, FSTL3, S100A2, PEX6, KRT17, GZMA, MBTD1, ZNF468, KLK10, MINPPI, BRIPI, ZNF184, RPS6KC1, GLMN, WWC3, C5orf30)</i>	Отделение пациентов с высоким риском рецидива от пациентов с низким риском по БРВ. Во внутренней когорте ОР 4,6 (95 % ДИ 2,55–8,32; $p < 0,001$), в валидационной ОР 4,09 (95 % ДИ 1,99–8,39; $p < 0,0001$) Allowed separation of patients at high risk of recurrence from those at low risk by DFS. In the internal cohort HR 4.6 (95 % CI 2.55–8.32; $p < 0.001$), in the validation cohort HR 4.09 (95 % CI 1.99–8.39; $p < 0.0001$)

Окончание таблицы
End of table

Автор, ссылка Author, source	Число пациентов, базы данных Number of patients, databases	Генная сигнатура Gene signature	Результат Result
Liang L. и соавт. [41] Liang L. et al. [41]	TCGA ($n = 438$, I–III стадий, равное количество левосторонней и правосторонней локализации) TCGA ($n = 438$, stages I–III, equal number of left-sided and right-sided localization)	<i>PHACTR3, CKMT2, CYP2W1, ERFE, HOXC4</i> – левосторонняя локализация, <i>EREG, ERFE, HOXC6, SLC22A31, TFF1, GF11, ZG16, RASL10B</i> – правосторонняя локализация <i>PHACTR3, CKMT2, CYP2W1, ERFE, HOXC4</i> – left-sided localization, <i>EREG, ERFE, HOXC6, SLC22A31, TFF1, GF11, ZG16, RASL10B</i> – right-sided localization	Сигнатуры генов показали достоверно различную выживаемость при лево- и правосторонней локализации, ОР для право- и левосторонней локализации составляли 3,530 (95 % ДИ 1,93–6,44; $p < 0,001$) и 2,04 (95 % ДИ 1,00–4,14; $p = 0,049$) соответственно Gene signatures showed significantly different survival rates for left-sided and right-sided localization, HR for right- and left-sided localization were 3.530 (95 % CI 1.93–6.44; $p < 0.001$) and 2.04 (95 % CI 1.00–4.14; $p = 0.049$) respectively
Yang W.-J. и соавт. [42] Yang W.-J. et al. [42]	TCGA (124 пациент только II стадии), валидация на GEO. TCGA (124 stage II patients only), validation at GEO	<i>ZNF561, WFS1, SLC2A1, PTGRI</i>	Разделение II стадии на высокий и низкий риск рецидива. Но у части пациентов с низким риском также наблюдался рецидив после операции. Значение AUC во внутренней когорте 0,882, в валидационной 0,943 Division of stage II into high and low risk of recurrence. But a part of low risk patients also had recurrence after surgery. AUC value in the internal cohort 0.882, in the validation cohort 0.943
Yuan Y. и соавт. [43] Yuan Y. et al. [43]	TCGA ($n = 231$) и GEO ($n = 573$), только I–II стадии. TCGA ($n = 231$) and GEO ($n = 573$), stages I–II only	<i>FOXD4, ENPEP, HOXC6, ALOX15B</i>	Более высокая экспрессия сигнатуры генов показала более высокие показатели 1, 3, 5-летней ОБ. Значения AUC составили 0,98; 0,85 и 0,86 соответственно Higher gene signature expression showed higher 1, 3, 5-year OS. The AUC values were 0.98; 0.85, and 0.86, respectively

Примечание. КРР – колоректальный рак, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ОБ – общая выживаемость, БРВ – безрецидивная выживаемость.

Note. CRC – colorectal cancer, HR – hazard ratio, CI – confidence interval, OS – overall survival, DFS – disease-free survival.

маркеров в большинстве своем оказались безуспешными, поскольку основывались на механизме действия лекарственного препарата без учета того, что у опухоли имеется множество биологических характеристик.

Исследование D. Song и соавт., опубликованное в 2022 г., было первым, в котором изучена корреляция между ответом на медикаментозную терапию и моделью риска, основанной на генных сигнатурах. В этой работе также большинство пациентов были с не-мКРР (83,3 % из TCGA и 97 % из GEO с приблизительно сходным соотношением II и III стадий). В данном исследовании стремились выделить сигнатуру генов, связанную с репарацией ДНК (DRG), для прогнозирования ОБ пациентов с КРР. Дифференциально экспрессируемые DRG (DE-DRG) были проанализированы только на существующих базах данных (TCGA и GEO, $n = 396$ и 328 соответственно). Это обуславливает возможные ограничения данного

исследования, так как оно представляет собой биоинформатический анализ с возможными погрешностями ретроспективных данных. Для классификации пациентов в группы высокого и низкого риска была выделена следующая сигнатура DE-DRG: *ESCO2, AXIN2, PLK1, CDC25C, IGF1, TREX2, ALKBH2, ESR1* и *MC1R*. Структурно эти гены были изменены незначимо, основными изменениями были миссенс-мутации, то есть на экспрессию этих генов мутации не оказывали влияние. Авторы проанализировали чувствительность к химио- и таргетной терапии (всего 30 агентов) на основе сигнатуры DE-DRG и базы данных по чувствительности тех или иных клеточных линий к противоопухолевым препаратам. Результаты показали, что существует корреляция между экспрессией *ALKBH2*, *ESCO2* и *PLK1* и чувствительностью к нескольким лекарственным средствам. Например, экспрессия *ESCO2* коррелировала с потенциальной чувствительностью к цетуксимабу. Большинство ис-

следуемых агентов не имеют практического применения при КРР [46]. В аналогичной работе с сигнатурой генов репарации ДНК (*POLR2B*, *RAD1*, *CDA*, *NPR2*, *UBE2D2*, *BCL2*, *PLD6*, *ERBB2*, *ARPC1B*, *FUT4*, *PSME2*) пациентов также подразделяли на группы высокого и низкого риска. В группах высокого риска отмечалась значительно худшая ВБПБ, чем в группах низкого риска (ОР 2,12, 95 % ДИ 1,40–3,21; $p < 0,001$). С помощью набора данных геномики лекарственной чувствительности при раке (GDSC) авторы продемонстрировали, что среди химиотерапевтических препаратов, таких как оксалиплатин, 5-фторурацил и иринотекан, значения показателя 50 % ингибирующей концентрации препарата (IC50 для клеточной линии) в группе низкого риска были ниже [47].

Генные сигнатуры и функциональные пути

Использование экспрессионных и транскрипционных данных для ассоциации набора генов с изменением фенотипа открывает еще более богатый ресурс. Для этих методов применяется ряд биоинформатических методик, суть которых сводится к связи работы генов с их функциональной характеристикой, связи с метаболическими путями. Даже не используя непосредственные методики протеомики, фосфопротеомики и метаболомики, данные связи могут быть проведены при использовании баз данных. Однако в данном случае это будут базы данных другого характера, нежели описанные выше, то есть ассоциация генов и основных функциональных путей. В исследовании С. Li и соавт. среди 146 случаев КРР идентифицированы 3 консенсусных кластера (CCs) на основе протеомных данных. CCs имели разную вероятность БРВ и оставались независимым прогностическим фактором после поправки на стадию и предоперационное лечение ($p = 0,017$). Однако какие-либо достоверные различия наблюдались только среди пациентов с мКРР [48]. По-видимому, прогностическое значение экспрессионных данных нивелируется после введения дополнительных данных по экспрессируемым белкам. Возможно, новые молекулярно-генетические исследования покажут более совершенные данные корреляции «ген — белок», либо следует далее более скептически использовать существующие базы данных по ассоциации генов и функциональных путей, используемых в клинических исследованиях. Вероятно, в контексте выделения экспрессионных данных биологически более значимо выделять не корреляции «ген — белок», а корреляции «киназа — субстрат». Более интересные данные получены при изучении фосфопротеома. Всего обнаружено 1487 фосфозитов, на основе которых в каждом CC были идентифицированы субкластеры. Интересно, что фосфопротеомные данные отличали первичные опухоли из мКРР и не-мКРР в каждом

протеомном подтипе: SC1, SC3 и SC5 были характерны для мКРР, а SC2, SC4 и SC6 — не-мКРР. Основываясь на соотношениях «киназа — субстрат» из базы PhosphoSitePlus оценены киназа-субстратные корреляции. Обнаружены в основном отрицательные корреляции в SC1, SC3 и SC5, а в SC2 и SC4 — преимущественно положительные. SC6 характеризовался отрицательной регуляцией между киназами и субстратами, что позволяет предположить, что не-мКРР в CC3 был больше похож на мКРР по прогнозу [48].

В исследовании D. Lin и соавт. сравнивали базы данных, включающие 1142 пациента (87,4 % с не-мКРР) из GSE39582, GSE17537 и TCGA. В данном исследовании изучено 2923 гена, связанные с метаболизмом и участвующие в 117 метаболических путях. Функциональные характеристики генов и путей извлечены из базы данных молекулярных сигнатур (MSigDB). Авторы идентифицировали 2 подтипа: кластер А и кластер В. Обнаружено, что у пациентов в кластере В с большей вероятностью был подтип C4C6 (по CIT-классификации) и подтип CMS4. Анализ выживаемости показал, что кластер В связан с существенно более худшей ОВ, чем кластер А (ОР 2,05, ДИ 1,53–2,75; $p < 0,0001$). Аналогичное расхождение наблюдалось и по БРВ, но только у пациентов II и III стадии (ОР 1,69, 95 % ДИ 1,17–2,43; $p = 0,0044$). Авторы использовали набор данных GSE39582 для классификации пациентов на основе профилей экспрессии генов, затем попытались вывести так называемый метаболический рис и валидировать на GSE17537 и TCGA. Выделена следующая закономерность: высокая экспрессия *LIPG*, *PSME1*, *METTL2B*, *DDX52*, *CS*, *NHP2*, *POMT1*, *OGDHL*, *AMACR*, *ALOX12B* и *ACOX2* коррелировала с благоприятным прогнозом, тогда как высокая экспрессия *RPS25*, *CYP2D6*, *PLA2G4D*, *INHBB*, *NPR2*, *PLCE1*, *LIPG* и *ABCD4* — с плохим прогнозом. Пациенты группы высокого риска имели более короткую ОВ (ОР 3,45, 95 % ДИ 2,49–4,77; $p < 0,0001$), что подтверждалось при валидации и сохранялось независимо от стадии TNM (tumor, nodus и metastasis), лечения, MSI-статуса [49].

Заключение

Персонализация, безусловно, является закономерным и необходимым этапом развития. Существующая молекулярно-генетическая классификация не имеет значимого клинического применения. Необходимы новые прогностические факторы для более точного определения прогноза у пациентов с КРР. Более точным прогностическим маркером могут стать генные сигнатуры. В ряде исследований рассмотрена роль сигнатур для прогноза риска рецидива, БРВ и ОВ. Однако ввиду разрозненности данных, большого разнообразия исследуемых сигнатур сделать какие-то значимые выводы по их практическому

значению невозможно. Важным шагом к решению данной проблемы является использование не только методик WES, но и WTS, оценка протеома по мПНК. В данном обзоре представлена прогностическая значимость такого подхода. Кроме того, анализ экспрессии генов с использованием WES- и WTS-методик может иметь предиктивное значение и указывать на эффективность лекарственных опций лечения КРР, а также, что вероятно, на новые терапевтические подходы. Так, *in vitro* продемонстрирована корреляция риска на основе генных сигнатур, связанных с репарацией ДНК, и чувствительности к разным

терапевтическим агентам. Возможно, наибольшее практическое значение будут иметь не просто данные, полученные при WES/WTS, а также их ассоциация с метаболическими характеристиками. В исследованиях показано, что киназа-субстратные корреляции дополняют и уточняют данные секвенирования. В совокупности это может стать точным показателем прогноза КРР и ответа на лекарственное лечение. Применение генных сигнатур на сегодняшний момент не имеет практического применения, однако это является перспективным направлением в персонализации подходов к ведению пациентов с КРР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Sauer A.G. et al. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):145–64. DOI: 10.3322/caac.21601
2. Punt C.J.A., Koopman M., Vermeulen L. From tumor heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(4):235–46. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.171
3. Sinkala M., Mulder N., Patrick Martin D. Metabolic gene alterations impact the clinical aggressiveness and drug responses of 32 human cancers. *Commun Biol* 2019;2(1):414. DOI: 10.1038/s42003-019-0666-1
4. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Colon Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version since 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3):329–59. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0012
5. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли* 2019;9(4):59–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69
Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S. et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of the response of immunotherapy. *Zlokachestvenny'e opukholi = Malignant Tumours* 2019;9(4):59–69. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69
6. Федянин М.Ю., Игнатова Е.О., Трякин А.А. Молекулярно-генетические подтипы рака толстой кишки — прогресс или тупик? *Практическая онкология* 2021;22(1):72–86. DOI: 10.31917/2201072
Fedyanin M.Yu., Ignatova E.O., Tryakin A.A. Colorectal molecular subtypes — Progress or deadlock? *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2021;22(1):72–86. (In Russ.). DOI: 10.31917/2201072
7. Hutchins G., Southward K., Handley K. et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1261–70. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366
8. Tran B., Kopetz S., Tie J. et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117(20):4623–32. DOI: 10.1002/cncr.26086
9. Heinemann V., Stintzing S., Modest D.P. et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2015;51(14):1927–36. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.116
10. Popovici V., Budinska E., Tejpar S. et al. Identification of a poor-prognosis BRAF mutant-like population of patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1288–95. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.5814
11. Takayuki Y., Jun W., Kohei Sh. et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *ASCO Annual Meeting II. Gastrointestinal Cancer — Colorectal and Anal. J Clin Oncol* 2022;40(Suppl. 17). DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1
12. Yamazaki K., Muro K., Watanabe J. et al. Efficacy of panitumumab in patients with left-sided disease, MSS/MSI-L, and RAS/BRAF WT: A biomarker study of the phase III PARADIGM trial. *ASCO Annual Meeting. Oral Abstract Session. Gastrointestinal Cancer — Colorectal and Anal. J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 16):3508.
13. Menter D.G., Davis J.S., Bradley M.B. et al. Back to the colorectal cancer consensus molecular subtype future. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21(2):5. DOI: 10.1007/s11894-019-0674-9
14. Guinney J., Dienstmann R., Wang X. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350–6. DOI: 10.1038/nm.3967
15. Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J. et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(2):79–92. DOI: 10.1038/nrc.2016.126
16. Okita A., Takahashi Sh., Ouchi K. et al. Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2018;9(27):18698–711. DOI: 10.18632/oncotarget.24617
17. Kwon Y., Park M., Jang M. et al. Prognosis of stage III colorectal carcinomas with FOLFOX adjuvant chemotherapy can be predicted by molecular subtype. *Oncotarget* 2017;8(24):39367–81. DOI: 10.18632/oncotarget.17023
18. Song N., Pogue-Geile K.L., Gavin P.G. et al. Clinical outcome from oxaliplatin treatment in stage II/III colon cancer according to intrinsic subtypes: Secondary analysis of NSABP C-07/NRG oncology randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1162–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2314
19. Allen W.L., Dunne P.D., McDade S. et al. Transcriptional subtyping and CD8 immunohistochemistry identifies poor prognosis stage II/III colorectal cancer patients who benefit from

- adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol Precis Oncol* 2018;(2): 1–13. DOI: 10.1200/PO.17.00241
20. Li Y., Yao Q., Zhang L. et al. Immunohistochemistry-based consensus molecular subtypes as a prognostic and predictive biomarker for adjuvant chemotherapy in patients with stage II colorectal cancer. *Oncologist* 2020;25(12):1968–79. DOI: 10.1002/ONCO.13521
 21. Pogue-Geile K.L., Andre T., Song N. et al. Association of colon cancer (CC) molecular signatures with prognosis and oxaliplatin prediction-benefit in the MOSAIC Trial (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU-LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 15):3503. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3503
 22. Dunne P.D., Alderdice M., O'Reilly P.G. et al. Cancer-cell intrinsic gene expression signatures overcome intratumoural heterogeneity bias in colorectal cancer patient classification. *Nat Commun* 2017;8:15657. DOI: 10.1038/ncomms15657
 23. Piskol R., Huw L., Sergin I. et al. A clinically applicable gene-expression classifier reveals intrinsic and extrinsic contributions to consensus molecular subtypes in primary and metastatic colon cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(14):4431–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3032
 24. Grothey A., Tabernero J., Arnold D. et al. Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atezolizumab vs FP/BEV in BRAFwt metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from Cohort 2 of MODUL – A multicentre, randomized trial of biomarker-driven maintenance treatment following first-line induction therapy. *Ann Oncol* 2018;29(8):714–5. DOI: 10.1093/annonc/mdy424.020
 25. Itatani Y., Kawada K., Yamamoto T. et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1232. DOI: 10.3390/ijms19041232
 26. Borelli B., Fontana E., Giordano M. et al. Prognostic and predictive impact of consensus molecular subtypes and CRCAssigner classifications in metastatic colorectal cancer: a translational analysis of the TRIBE2 study. *ESMO Open* 2021;6(2):100073. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100073
 27. Prehn J., Kiskal B., Matveeva A. et al. Rectal cancer-specific subtyping using transcriptomics datasets derived from treatment-naïve patients to assess novel prognostic signatures and key differences to CMS-based subtyping. *ASCO Meeting Abstract. Gastrointestinal Cancers Symposium. J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 4):235. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.235
 28. Wang Z., Jensen M.A., Zenklusen J.C. A practical guide to The Cancer Genome Atlas (TCGA). *Methods Mol Biol* 2016;1418:111–41. DOI: 10.1007/978-1-4939-3578-9_6
 29. Kopetz S., Tabernero J., Rosenberg R. et al. Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. *Oncologist* 2015;20(2):127–33. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0325
 30. Brenner B., Shulman Y., Hubert A. et al. Treatments and clinical outcomes in stage II colon cancer (CC) patients (pts) with 12-gene Oncotype DX Colon Recurrence Score assay-guided therapy: Real-world data. *ASCO Annual Meeting. Gastrointestinal Cancer – Colorectal and Anal. J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 16): 3620. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3620
 31. Li Y., He M., Yaoyao Zh. et al. The prognostic and clinicopathological roles of PD-L1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:139. DOI: 10.3389/fphar.2019.00139
 32. Pan J., Zhou H., Cooper L. et al. LAYN is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric and colon cancers. *Front Immunol* 2019;10:6. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00006
 33. Zhang C., Chen Sh., Ma X. et al. Upregulation of STC2 in colorectal cancer and its clinicopathological significance. *Oncotargets Ther* 2019;12:1249–58. DOI: 10.2147/OTT.S191609
 34. Ershov P., Poyarkov S., Konstantinova Y. et al. Transcriptomic signatures in colorectal cancer progression. *Curr Mol Med* 2023;23(3):239–49. DOI: 10.2174/1566524022666220427102048
 35. Ahluwalia P., Mondal A.K., Bloomer Ch. et al. Identification and clinical validation of a novel 4 gene-signature with prognostic utility in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3818. DOI: 10.3390/ijms20153818
 36. Chang W., Gao X., Han Y. et al. Gene expression profiling-derived immunohistochemistry signature with high prognostic value in colorectal carcinoma. *Gut* 2014;63(9):1457–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305475
 37. Dong C., Cui D., Liu G. et al. Cancer stem cell associated eight gene-based signature predicts clinical outcomes of colorectal cancer. *Oncol Lett* 2019;17(1):442–9. DOI: 10.3892/ol.2018.9533
 38. Hong J., Wu X., Fang W. et al. A five-gene signature for predicting the prognosis of colorectal cancer. *Curr Gene Ther* 2021;21(4):280–9. DOI: 10.2174/1566523220666201012151803
 39. Sveen A., Agesen T.H., Nesbakken A. et al. ColoGuidePro: A prognostic 7-gene expression signature for stage III colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):6001–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3302
 40. Shu P., Wu J., Tong Y. et al. Gene pair based prognostic signature for colorectal colon cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(42):e12788. DOI: 10.1097/MD.00000000000012788
 41. Liang L., Zeng J.H., Qin X.G. et al. Distinguishable prognostic signatures of left- and right-sided colon cancer: A study based on sequencing data. *Cell Physiol Biochem* 2018;48(2):475–90. DOI: 10.1159/000491778
 42. Yang W.J., Wang H.B., Wang W.D. et al. A network-based predictive gene expression signature for recurrence risks in stage II colorectal cancer. *Cancer Med* 2020;(1): 179–93. DOI: 10.1002/cam4.2642
 43. Yuan Y., Chen J., Wang J. et al. Development and clinical validation of a novel 4-gene prognostic signature predicting survival in colorectal cancer. *Front Oncol* 2020;10:595. DOI: 10.3389/fonc.2020.00595
 44. Lu X., Xiao Sh., Jin C. et al. ERCC1 and XPD/ERCC2 polymorphisms' predictive value of oxaliplatin-based chemotherapies in advanced colorectal cancer has an ethnic discrepancy: A meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2012;26(1):10–5. DOI: 10.1002/jcla.20494
 45. Smorenburg C.H., Peters G.J., Groeninger C.J. et al. Phase II study of tailored chemotherapy for advanced colorectal cancer with either 5-fluorouracil and leucovorin or oxaliplatin and irinotecan based on the expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Ann Oncol* 2006;17(1):35–42. DOI: 10.1093/annonc/mdj046
 46. Song D., Zhang D., Chen S. et al. Identification and validation of prognosis-associated DNA repair gene signatures in colorectal cancer. *Sci Rep* 2022;12(1):6946. DOI: 10.1038/s41598-022-10561-w
 47. Lv M.Y., Wang W., Zhong M. et al. DNA repair-related gene signature in predicting prognosis of colorectal cancer patients. *Front Genet* 2022;13:872238. DOI: 10.3389/fgene.2022.872238
 48. Li C., Sun Y., Yu G. et al. Integrated omics of metastatic colorectal cancer. *Cancer Cell* 2020;38(5):734–47. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.002
 49. Lin D., Fan W., Zhang R. et al. Molecular subtype identification and prognosis stratification by a metabolism-related gene expression signature in colorectal cancer. *J Transl Med* 2021;19(1):279. DOI: 10.1186/s12967-021-02952-w

Вклад авторов

Г.Г. Макиев: разработка дизайна обзора, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи;
М.Ю. Федянин, Е.О. Игнатова, О.А. Кузнецова, Я.Е. Чихарева: сбор и анализ данных литературы, редактирование текста статьи;
А.А. Трякин: разработка концепции, сбор и анализ данных литературы, редактирование текста статьи.

Author's contributions

G.G. Makiev: review design development, collection and analysis of literature data, writing and editing the text of the article;
M.Yu. Fedyanin, E.O. Ignatova, O.A. Kuznetsova, Ya.E. Chikhareva: collection and analysis of literature data, editing the text of the article;
A.A. Tryakin: concept development, collection and analysis of literature data, editing of the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Г. Макиев / G.G. Makiev: <https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>
М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Е.О. Игнатова / E.O. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-8114-7885>
О.А. Кузнецова / O.A. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Я.Е. Чихарева / Ya.E. Chikhareva: <https://orcid.org/0009-0009-6649-9856>
А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.07.2023. Принята в печать: 26.02.2024.

Article received: 17.07.2023. Accepted for publication: 26.02.2024.