

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-184-193>



Возможности и перспективы применения искусственного интеллекта в лечении колоректального рака (обзор литературы)

Кравченко А.Ю.¹, Семина Е.В.^{1,2}, Какоткин В.В.¹, Агапов М.А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (ул. А. Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Россия)

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (ул. Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: изучить современные подходы к применению технологий машинного обучения и глубокого обучения на различных этапах ведения больных колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: проведен анализ опубликованных данных в National Library of Medicine (база данных Pubmed) за последние 5 лет. После скрининга 398 публикаций отобраны 112 статей, изучен полный текст работ. После изучения полных текстов статей были отобраны работы, модели машинного обучения в которых в ходе валидации показали точность более 80%. Для написания данной работы использованы результаты 41 оригинальной публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ: удалось выделить несколько направлений, являющихся наиболее перспективными для применения технологий искусственного интеллекта при ведении больных колоректальным раком: прогнозирование ответа на неоадьювантное лечение, прогнозирование рисков отдаленного метастазирования и рецидивирования заболевания, прогнозирование токсичности химиотерапии, оценка рисков несостоятельности колоректальных анастомозов. В качестве наиболее перспективных факторов, которые могут быть использованы для обучения моделей, исследователи рассматривают клинические показатели, иммунное окружение опухоли, РНК-сигнатуры опухоли, а также визуальные патоморфологические характеристики. Наибольшей точностью характеризовались модели, предназначенные для предсказания риска метастатического поражения печени у пациентов с T1-стадией (AUC = 0,9631), а также модели, направленные на оценку риска 30-ти дневной летальности на фоне химиотерапии (AUC = 0,924). Большинство из обсуждаемых в работе технологий представляют из себя программные продукты, обученные на различных по качеству и количеству наборах данных, которые способны подсказать сценарий лечения на основе прогнозных моделей, и, по сути, могут выступать в качестве помощника врача с очень ограниченным функционалом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: текущий уровень развития цифровых технологий в онкологии, а именно в лечении КРР, не позволяет говорить о полноценном ИИ, способном принимать решения о лечении пациентов без врачебного контроля. Действительно персонализированные схемы лечения, основанные на микробиотическом и мутационном спектре и, например, персональной фармакокинетики, пока что выглядят фантастически, но, безусловно, перспективными для будущих разработок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, лечение, оптимальная стратегия, искусственный интеллект, глубокое обучение, машинное обучение

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кравченко А.Ю., Семина Е.В., Какоткин В.В., Агапов М.А. Возможности и перспективы применения искусственного интеллекта в лечении колоректального рака (обзор литературы). *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 2, с. 184–193. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-184-193>

Possibilities and prospects of artificial intelligence in the treatment of colorectal cancer (review)

Aleksander Yu. Kravchenko¹, Ekaterina V. Semina^{1,2}, Viktor V. Kakotkin¹, Mikhail A. Agapov^{1,2}

¹Immanuel Kant Baltic Federal University (A. Nevskogo st., 14, Kaliningrad, 236041, Russia)

²Lomonosov Moscow State University (Leninskie Gory st., 1, Moscow, 119991, Russia)

ABSTRACT

AIM: to study modern approaches to the application of machine learning and deep learning technologies for the management of patients with colorectal cancer.

MATERIALS AND METHODS: after screening 398 publications, 112 articles were selected and the full text of the works was studied. After studying the full texts of the articles, the works were selected, machine learning models in which showed an accuracy of more than 80%. The results of 41 original publications were used to write this review.

RESULTS: several areas have been identified that are the most promising for the use of artificial intelligence technologies in the management of patients with colorectal cancer. They are predicting the response to neoadjuvant treatment, predicting the risks of metastasis and recurrence of the disease, predicting the toxicity of chemotherapy, assessing the risks of leakage of colorectal anastomoses. As the most promising factors that can be used to train models, researchers consider clinical parameters, the immune environment of the tumor, tumor RNA signatures, as well as visual pathomorphological characteristics. The models for predicting the risk of liver metastases in patients with stage T1 (AUC = 0.9631), as well as models aimed at assessing the risk of 30-day mortality during chemotherapy (AUC = 0.924), were characterized with the greatest accuracy. Most of the technologies discussed in this paper are software products trained on data sets of different quality and quantity, which are able to suggest a treatment scenario based on predictive models, and, in fact, can be used as a doctor's assistant with very limited functionality.

CONCLUSION: the current level of digital technologies in oncology and in the treatment of colorectal cancer does not allow us to talk about a strong AI capable of making decisions about the treatment of patients without medical supervision. Personalized treatment based on the microbiotic and mutation spectrum and, for example, personal pharmacokinetics, so far look fantastic, but certainly promising for future developments.

KEYWORDS: colorectal cancer, treatment, optimal strategy, artificial intelligence, deep learning, machine learning

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kravchenko A.Yu., Semina E.V., Kakotkin V.V., Agapov M.A. Possibilities and prospects of artificial intelligence in the treatment of colorectal cancer (review). *Koloproktologia*. 2024;23(2):184–193. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-2-184-193>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Какоткин Виктор Викторович, ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», ул. А. Невского, д. 14, Калининград, 236041, Россия; тел.: +7 (985)100-07-94; e-mail: vkakotkin@kantiana.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Viktor V. Kakotkin, Immanuel Kant Baltic Federal University, A. Nevskogo st., 14, Kaliningrad, 236041, Russia; e-mail: Vkakotkin@kantiana.ru.

Дата поступления — 19.02.2024

Received — 19.02.2024

После доработки — 15.03.2024

Revised — 15.03.2024

Принято к публикации — 24.04.2024

Accepted for publication — 24.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в мире по распространенности и второе место — по уровню смертности [1]. Лечение КРР является одним из наукоемких направлений в онкологии. Во многом этому способствует не только совершенствование технической составляющей процессов диагностики и лечения, но и открытия в области молекулярной биологии. Возможность обмена результатами геномного профилирования КРР в рамках программы по созданию геномного атласа рака (The Cancer Genome Atlas (TCGA) Program) стало одним из значительных достижений последних лет. Сейчас в клинической практике является рутинным обнаружение мутаций сигнального пути RAS-RAF как основных детерминант ответа на антитела против рецептора эпидермального фактора роста. Кроме того, получение данных об амплификации HER2, наличии мутаций сигнального пути MAP-киназы, результаты MSI-тестирования для терапии ингибиторами контрольных иммунных точек — эти новые данные позволили онкологам индивидуализировать медикаментозную терапию на основе уникального молекулярного профиля опухоли пациента, особенно при лечении метастатического КРР [2].

При этом сейчас в базе TCGA представлены более 20 000 генов, для которых изучены ассоциации с КРР, что дает нам возможность предположить появление еще большего количества генетических предикторов в лечении КРР уже в ближайшее время.

Интенсивность научных исследований, основанных на растущем понимании опухолевой сигнализации и механизмах канцерогенеза на молекулярном уровне делает архаичной традиционную неселективную цитотоксическую химиотерапию, постепенно расширяя и даже в некоторых случаях вытесняя ее селективными таргетными препаратами [3]. Исходя из вышеизложенного, перспектива персонализированного лечения КРР, которое было бы оптимальным для пациентов и обеспечивало бы лучший клинический результат, уже не является фантастикой, а в ближайшие годы станет рутинной клинической практикой, чему в значительной степени способствует развитие компьютерных технологий и, в частности, искусственного интеллекта (ИИ).

ИИ является специализированной отраслью вычислительной техники, выполняющей различные функции, включая прогнозирование и классификацию на основе существующих данных [4]. В настоящий период развития медицины о полноценном («сильном») ИИ говорить еще рано, сейчас это в большей

степени общий термин, в то время как машинное обучение (МО) и глубокое обучение (ГО) являются двумя наиболее широко используемыми подходами к ИИ в медицине.

Существует несколько алгоритмов МО, наиболее часто используемых в исследованиях КРР: метод опорных векторов (МОВ) позволяет выполнять стратификацию заболеваний и прогнозирование на основе регрессии и классификации [5], глубокое обучение использует методы МО, называемые искусственными нейронными сетями, для извлечения закономерностей и составления прогнозов из больших наборов данных [6], сверточные нейронные сети (СНС) играют важную роль в распознавании медицинских изображений, классификации объектов и семантической сегментации [7]. В данном обзоре не освещены проблемы радиомики и использования МО в распознавании медицинских изображений, так как в настоящий момент данная область применения ИИ лежит в иной плоскости, не затрагивающей вопросов ведения пациентов с установленным диагнозом КРР [8]. В обзоре обсуждается применение МО при лечении пациентов с КРР с точки зрения терапевтических стратегий, оценки вероятности различных хирургических событий и прогноза заболевания.

В каждой из моделей МО, описанных ниже, будут использованы различные метрики точности (чувствительность, специфичность, точность), а также показатель AUC (Area Under the Curve) — площадь под ROC-кривой. AUC — показатель, характеризующий зависимость TPR (доля истинно положительных классификаций) от FPR (доля ложноположительных классификаций). В случае идеального классификатора $AUC = 1$, в случае классификатора, использующего для предсказания генератор случайных чисел, $AUC = 0.5$.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение современных подходов к применению технологий машинного обучения (МО) и глубокого обучения на различных этапах ведения больных колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При анализе опубликованных данных в National Library of Medicine (база данных Pubmed) за последние 5 лет была произведена оценка эффективности различных подходов к использованию технологий искусственного интеллекта в диагностике, лечении колоректального рака и прогнозировании исходов. Поиск проводился по ключевым словам

“colorectal cancer”, “artificial intelligence for rectal cancer”, “machine learning in colorectal cancer”, “deep learning in colorectal cancer”, “genomic research in colorectal cancer”. В ходе первичного скрининга были проанализированы абстракты 398 публикаций 2018–2023 гг., исключены публикации, посвященные проблемам распознавания сигнатур колоректального рака на компьютерных и магнитно-резонансных томограммах. Изучены тексты 274 резюме статей, исключены 162 работы, посвященные проблемам оптимизации математических методов для ИИ, а также работы без доступа к полным текстам, и работы, в которых использование МО применялось только на этапе анализа результатов в качестве инструмента статистики. В результате были отобраны 112 статей, изучен полный текст работ. После изучения полных текстов статей были отобраны работы, модели машинного обучения в которых в ходе валидации показали точность более 80%. Для написания данной работы использованы результаты 41 оригинальной публикации (Рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Место предиктивных моделей машинного обучения в прогнозировании исхода при различных вариантах выбранной терапевтической стратегии.

1. Прогнозирование ответа на неоадьювантное и адьювантное лечение

При местнораспространенном раке прямой кишки (МРРПК) стандартом лечения является предоперационная неоадьювантная химиолучевая терапия (НАХЛТ) с последующей оценкой и хирургическим вмешательством [9]. При этом достичь



Рисунок 1. Общая схема научного поиска
Figure 1. The scheme of scientific research

полного патологического ответа удается примерно в 15–27% случаев [10], поэтому одной из важнейших задач МО стоит возможность прогнозирования ответа на НАХЛТ. В большинстве публикаций в качестве инструмента прогнозирования ответа опухоли на лечение используется радиомика с построением классификатора изображений на основании компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии [13]. Небольшое количество моделей прошли валидацию на тестовой выборке с максимальной точностью 92% [14], однако в настоящий период времени процедуру регистрации в качестве медицинского изделия не прошла ни одна из моделей.

В качестве другого предиктора ответа опухоли на неoadьювантное лечение, отличного от радиомных сигнатур, могут выступать характеристики иммунного окружения опухоли. Иммунное микроокружение является одним из ключевых факторов развития и прогрессирования КРР. Недавние значительные успехи в иммунотерапии, показали потенциал использования иммунной системы для лечения КРР [15], при этом количество, тип, плотность инфильтрации и локализация иммунных клеток в ткани опухоли обладает прогностическим потенциалом. На этой основе построена методология оценки иммунного статуса опухоли (immunoscore) [16]. В исследовании коллектива авторов под руководством Foersch на основе данных 1108 пациентов с диагнозом КРР с использованием сверточной нейросети (СНС) была разработана система поддержки принятия клинических решений (СППКР), основанная на иммуногистопатологических изображениях различных подтипов иммунных клеток — AIimmunoscore (AIS) [17]. По сообщению авторов, данная модель обладала высоким прогностическим потенциалом, что дает возможность использования ее для прогнозирования ответа на неoadьювантную терапию [17].

Считается, что опухоли с высокой степенью мутации содержат повышенную нагрузку неоантигенов, что делает их иммуногенными и чувствительными к иммунотерапии [18]. Микросателлитная нестабильность (МСН) обнаруживается примерно в 15% КРР [19], однако на сегодня отсутствуют исследования, в которых этот показатель использовался бы в качестве результата предсказания моделей МО. Ссылаясь на отсутствие универсальности, высокой стоимости и наличие технических ограничений, авторы не используют МСН как отдельный фактор, а пытаются предсказать ее с помощью различных моделей МО по визуальным образам МРТ [20]. Подобным образом, в настоящий период времени, дело обстоит и с детекцией мутаций *KRAS*, где в качестве инструмента также используются радиомные модели МО [21–23].

Известно, что абсолютное улучшение выживаемости, вызванное адьювантной ХТ, оценивается в 2–5% при II стадии и 10–22% — при III стадии КРР, и эта существенная разница в улучшении выживаемости может быть объяснена, прежде всего, значимыми различиями риска летальности при II и III стадии рака толстой кишки [24]. Поэтому в исследовании коллектива из Норвегии под руководством Клерре авторы попытались с помощью СНС стратифицировать риски и, исходя из этого, оптимизировать назначение адьювантной ХТ у пациентов с II и III стадиями КРР [25]. В основу исследования легло использование нового маркера DoMore-v1-CRC, полученного с помощью автоматизированного анализа отсканированных срезов опухолевой ткани, окрашенных гематоксилином и эозином, который был описан подробно авторами в их предыдущем исследовании [26]. Полученная в результате модель стратифицирует риск более точно, чем ее составляющие элементы, и выявляет значительно больше пациентов с КРР II и III стадий с таким же хорошим прогнозом, как у группы низкого риска в текущих рекомендациях [25]. Вывод, который приводится в исследовании, говорит о том, что отказ от адьювантной ХТ у выявленных с помощью алгоритма групп пациентов может быть безопасным, таким образом, в будущем появится возможность снижения частоты явлений токсичности химиопрепаратов, смертности, ассоциированной с токсическими эффектами химиотерапии, и затрат на лечение [25]. Последние два упомянутых выше алгоритма машинного обучения прошли внешнюю валидацию [25,26].

Говоря о системах поддержки принятия клинических решений (СППКР), нельзя не упомянуть IBM (R) Watson for Oncology (Wfo). Последняя предоставляет онкологам основанные на фактических данных варианты терапии. По данным исследователей, система Wfo в 70% случаев представляла вариант стратегии лечения, сопоставимый или аналогичный варианту, предложенному врачами-онкологами [27]. Длинные некодирующие РНК (нкРНК) сейчас рассматриваются как потенциальные биомаркеры прогноза КРР [28]. Обнаружено, что нкРНК связаны с иммунными модификациями при КРР, и данный параметр уже используется для прогнозирования ответа на адьювантную химиотерапию на основе фторурацила с помощью модели МО, получившей название consensus immune-related lncRNA signature (сигнатура опухоли на основе профиля экспрессии нкРНК) [29]. Данная модель может идентифицировать пациентов, не отвечающих на адьювантную химиотерапию на основе фторурацила с точностью 85% [29]. Использование генетических сигнатур как исходных параметров для прогнозных моделей является перспективным направлением, единственным ограничением данной

группы методик в настоящий период времени может быть стоимость генетических исследований. В исследовании Abraham с соавт. [30] использовалась сигнатура из 67 генов для предсказания эффективности химиотерапии на основе оксалиплатина в сочетании с бевацизумабом у пациентов с метастатическим КРР. Модель получила название FOLFOXai [30].

Существует ряд работ, в которых МО использовали для прогнозирования терапевтического эффекта таргетной химиотерапии. В исследовании Giannini с соавторами пытались использовать модель ГО для предсказания эффективности лечения трастузумабом и лапатинибом у пациентов с HER2-позитивным метастатическим КР [31]. В результате обучения модели удалось достигнуть 90% чувствительности при 42% специфичности [31].

2. Прогнозирование рисков отдаленного метастазирования и рецидива заболевания

Еще одной из важных проблем лечения КРР, которую пытаются решить с помощью технологий ИИ, является прогнозирование вероятности рецидива. У пациентов с КРР II и III стадии кумулятивная частота местных рецидивов за 5 лет после операции составляет 11,0% и 23,5%, соответственно [32]. В доступных работах зачастую для построения модели используются радиомные признаки, извлекаемые из предоперационного КТ-изображения опухоли. Единственной клинической переменной в исследовании Badic с соавт. было наличие либо отсутствие адьювантной ХТ, при этом R-статус опухоли после операции не исследовался [33].

Целью другого исследования, выполненного Xu Y. и соавт., было изучение возможности использования технологии МО для прогнозирования риска прогрессии заболевания после операции у пациентов с IV стадией КРР [34]. AUC модели градиентного бустинга для прогнозирования прогрессирования рака составило 0,734. При этом весовая матрица алгоритма показала, что химиотерапия, возраст, натуральный логарифм концентрации РЭА, РЭА и время анестезии были пятью наиболее значимыми факторами риска прогрессирования заболевания, при этом единственным «хирургическим» параметром, включенным в анализ, был доступ (лапароскопический/традиционный) [34].

В еще одном исследовании, заслуживающем внимания (Nap T. и соавт.), была создана модель для прогнозирования метастатического поражения печени при T1 КРР. В общей сложности в исследование были включены 16 785 пациентов с КРР, из которых у 326 была T1 стадия опухоли с M1 у восьми пациентов [35]. В результате было показано, что возраст, пол, семейное положение, первичная локализация,

размер опухоли, РЭА, тип опухоли, степень злокачественности, N-стадия и перинеуральная инвазия были решающими факторами для прогнозирования метастатического поражения, среди которых размер опухоли имел наибольшее значение [35]. AUC построенной модели была близка к 0,95 [35].

3. Прогнозирование иных исходов на основе клинических и лабораторных данных

При выборе лечения пациентов с КРР модели МО, основанные на клинических и лабораторных данных, могут помочь определить как преимущества, так и риски химиотерапии за счет прогнозирования возможных исходов лечения.

В исследовании Elfiyu с соавт. алгоритм машинного обучения, применяемый к данным электронной медицинской карты, был обучен для предсказания 30-дневной летальности на момент начала химиотерапии. Ключевыми предикторами были индекс коморбидности, возраст, частота сердечных сокращений и ряд лабораторных показателей (уровень С-реактивного белка, количество лейкоцитов в крови и уровень щелочной фосфатазы) [36]. Важно отметить, что ни один из факторов не объяснял более 2% прогнозов модели линейным образом. Большая часть вариаций в прогнозах (86,4%) не была линейной функцией какого-либо отдельного параметра, что указывает на то, что модель дерева принятия решений в значительной степени соответствовала сложным нелинейным взаимодействиям между всеми клиническими показателями [36]. AUC описанной модели составил 0,810 [36].

Сравнительно новым подходом к формированию прогнозных моделей при КРР становится так называемый «мультиомный подход», где наряду к уже описанным параметрам еще добавлен параметр кишечной микробиоты [37]. На небольшой по объему выборке (78 пациентов) авторы под руководством Yang определили микробные ассоциации, которые могут использоваться в прогнозных моделях выживаемости пациентов КРР [37].

Информация о наиболее перспективных из перечисленных выше моделей для прогнозирования клинических исходов представлена в таблице 1.

4. ИИ для оценки токсичности химиотерапии

В ряде исследований МО использовалось для прогнозирования токсичности химиотерапии. В исследовании Li C. с соавт., на выборке 36 030 пациентов с КРР получавших фторпиримидин, использовались модели ЛР, СЛ и экстремального градиентного бустинга (ЭГБ) с максимальной точностью у последней модели 0,816 [11]. В результате факторами риска 30-дневной кардиотоксичности были: ранее существовавшие

Таблица 1. Перспективные модели машинного обучения для прогнозирования исхода при различных вариантах выбранной терапевтической стратегии**Table 1.** Promising machine learning models for predicting the outcome of various variants of the treatment strategy

Автор	Назначение модели	Характеристика данных, использованных для обучения	Метод МО	Метрики качества модели
Foersch с соавт. [17]	Автоматизированная оценка иммунного окружения опухоли	Гистологические срезы 1108 пациентов с КРР	СНС	Точность (ассигасу) — 73,5%
Клеппе с соавт. [25]	Стратификация рисков прогрессирования заболевания у пациентов с II-III стадией КРР	Гистологические срезы и патологоанатомические характеристики 2074 пациентов с КРР	СНС	Не представлены.
Liu с соавт. [29]	Прогнозирование ответа на адьювантную химиотерапию на основе фторурацила, бевацизумаба и ингибиторов контрольных точек	Данные 2509 пациентов с КРР из открытых баз данных	ГО (кластеризация)	Для прогнозирования 1, 3-х и 5-ти летней выживаемости AUC составила 0.776, 0.763 и 0.790 соответственно
Abraham с соавт. [30]	Предсказание длительности промежутков между курсами, общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с метастатическим КРР, получающих ХТ с оксалиплатином	Результаты молекулярного профилирования пациентов с КРР, 599 из исследования RWE, 272 из исследования TRIBE2	Комплекс методов: случайный лес (СЛ), МОВ, логистическая регрессия (ЛР), анализ главных компонент	Чувствительность 88,3% при определении молекулярного подтипа рака
Xu Y с соавт. [34]	Прогноз прогрессирования заболевания после хирургического лечения	Клинические данные и данные патологоанатомического исследования 999 пациентов с КРР	Логистическая регрессия, дерево решений (ДР), градиентный бустинг, lightGBM	AUC = 0,761 для метода градиентного бустинга
Нап Т с соавт. [35]	Предсказание риска наличия метастатического поражения печени у пациентов с Т1-стадией	Клинические данные и данные патологоанатомического исследования 17 111 пациентов с КРР	ДР, бутстрэп-агрегирование, ансамблевое обучение	Наивысшая из достигнутых AUC = 0,9631
Elfiку с соавт. [36]	Предсказание 30-ти дневной летальности после начала химиотерапии	Клинические данные и данные патологоанатомического исследования, объем данных не указан	ДР с градиентным бустингом	AUC = 0,924

заболевания сердца, хирургическое вмешательство, пожилой возраст. К сожалению, в данном исследовании нет информации о внешней валидации [11]. В другом исследовании (Ouyaga-Iriarte и соавт.) с помощью ДР, СЛ и МОВ у пациентов с метастатическим КРР предсказывалась токсичность иринотекана для каждого цикла лечения. Причем точность прогнозирования лейкопении была 75%, нейтропении — 88%, и диареи — 95%. Ограничением клинического использования модели является не столько отсутствие внешней валидации, сколько использование во входящих данных параметров фармакокинетики иринотекана, что не является рутинным клиническим тестом [12].

5. ИИ в хирургических стратегиях лечения КРР

Эндоскопическая резекция и подслизистая диссекция являются эффективными методами лечения ранних стадий КРР [38], и при выборе метода лечения основной проблемой является оценка N-статуса опухоли. В исследовании под руководством Jin J., после обработки данных 1194 пациентов с КРР (pT1NxM0) после эндоскопического лечения было отобрано 10 патоморфологических параметров и маркеров

воспаления [39]. На основании этих данных с помощью метода СЛ была создана модель МО с точностью прогнозирования поражения ЛУ до 85% [39]. В другом исследовании, проведенном Ichimasa с соавт., использовали данные 511 пациентов КРР (pT2NxM0) [40]. Исследователи тестировали гипотезу избыточности полноценной резекции прямой кишки при pT2, так как поражение ЛУ наблюдается примерно только у 25% пациентов при данной стадии. В результате первичного анализа было отобрано 8 клинико-морфологических показателей. При помощи алгоритма СЛ была создана модель с чувствительностью 96% и специфичностью 88%. Исходя из данных этого исследования, 64% пациентов могли бы избежать операции, в то время как 1,6% пациентов с метастазами в ЛУ потеряли бы шанс на хирургическое вмешательство [40]. В исследовании коллектива авторов из Южной Кореи под руководством Kang J. на выборке из 316 пациентов было отобрано 9 параметров, одним из которых являлась степень инфильтрации опухоли лимфоцитами [41]. Исходя из методики (оценка коэффициентов линейной регрессионной модели) для создания модели, использовался метод регрессии лассо — LASSO (least absolute shrinkage

and selection operator), вариация линейной регрессии, специально адаптированная для факторов, которые демонстрируют сильную мультиколлинеарность. Точность модели составила 76% [41].

б. Применение ИИ в прогнозировании послеоперационных осложнений

В одной из первых работ (Soguero-Ruiz с соавт.) по прогнозированию несостоятельности анастомоза (НА) с помощью МО в качестве источника данных использовали записи в электронной медицинской карте. Вручную были отобраны пациенты, оперированные по поводу КРР (402), с НА был 31, без указания сроков возникновения данного осложнения [42]. В качестве отобранных данных использовались: все слова, зафиксированные в течение двух недель до операции в любых документах, относящихся как к стационарным, так и к амбулаторным посещениям (5409 уникальных слов), параметры анализа крови (общего и биохимического) и клинические показатели (частота пульса, температура тела, артериальное давление). В результате при использовании в модели МОВ удалось добиться точности 92% [42].

Датское исследование под руководством Lin V. с выборкой 23 907 пациентов было направлено на прогнозирование осложнений по Клавьен-Диндо степени $\geq 3B$, таковых больных было 2958 (12,4%) [43]. Из 17190 пациентов, которым формировался анастомоз, у 929 наблюдалась НА (5,4%). Среди сравниваемых моделей МО логистическая регрессия методом лассо показала наилучшие результаты — AUC 0,690. В данной работе прогнозирование послеоперационных осложнений было основано только на предоперационных факторах, полученных с использованием национальной медицинской базы данных. В следующих работах авторы планируют сосредоточиться на оценке в качестве потенциальных предикторов лабораторных параметров и лекарственного воздействия [43].

В исследовании Ruan с соавт. была поставлена задача по созданию предиктивной модели развития осложнений (инфекция операционной раны, интраабдоминальные абсцессы) на основании данных из электронных медицинских карт 3535 пациентов с КРР [44]. Авторы позиционируют свою разработку, как модель, способную работать в режиме реального времени — «у постели больного». AUC данной модели глубокого обучения для инфекционных осложнений со стороны операционной раны составила 0,68 и для внутриорганных — 0,78, при этом архитектура модели не позволяет выделить факторы, оказывающие наибольшее влияние на результат предсказания [44]. Синдром низкой передней резекции (СНПР) является распространенным осложнением у пациентов

с колоректальным раком, которое серьезно влияет на качество жизни в послеоперационном периоде. В настоящее время этиология СНПР все еще неясна, но достоверно определены некоторые факторы риска [45]. В исследование Huang и соавт. было включено 342 пациента, частота СНПР составила 47,4% (162/342), период наблюдения — 6 месяцев [46]. Авторами были использованы пять алгоритмов классификации МО — КН, алгоритм опорных векторов, ДР, СЛ и алгоритмы искусственной нейронной сети для моделирования данных. Результаты показали у всех хорошую диагностическую эффективность, при этом модели ДР и СЛ имели AUC выше 0,85 [46].

В другом исследовании коллективом автором под руководством Chen была разработана модель МО, предсказывающая вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки из стационара [47]. Набор данных производился у 213827 пациентов, из которых 23083 (10,8%) были госпитализированы повторно. При использовании модели искусственной нейросети авторы получили AUC, равную 0,751 (95% ДИ 0,743–0,759) [47].

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы ставили своей задачей изучить основные направления разработок в сфере ИИ, используемые для ведения пациентов с КРР. Большое количество таких исследований является отражением настоящего тренда использования ИИ во всех сферах, в том числе и медицине [25,31,35–37,44]. Отчетливо видно, что модели искусственного интеллекта могут применяться для принятия решений об операции, выявления и смягчения модифицируемых факторов риска, прогнозирования и ведения осложнений [11,12,41,47]. При этом обращают на себя внимание ряд особенностей, присущих многим публикациям по данной тематике.

Во-первых, судя по авторским коллективам, такие работы являются прерогативой крупных университетских центров, где возможны коллаборации между группами математиков-программистов и клиницистами [17,25,30,34]. Причем в некоторых исследованиях отчетливо видно, что носителями повестки выступают именно математические коллективы. Такой вывод мы делаем по очевидным, с точки зрения клинициста, погрешностям при выборе ключевых факторов (прогнозирование местного рецидива без учета R-статуса опухоли, определение мутационного профиля с помощью радиомной модели МРТ — изображений и т.д.) [33,36,41,42]. Так, в исследовании Souguero-Ruiz с соавт., где с целью прогноза хирургических осложнений

в качестве одной из переменных анализировался текст в медицинской документации, исследователи обнаружили, что среди других слов, которые представляли клинически значимые переменные, были: «колоанальный», «петлевая илеостома», «степлер» и «воздух» [42]. Если первые и дают хоть какую-то почву для размышлений, то целесообразность обсуждения предсказательной мощности наличия слов «воздух» и «свободный газ» в медицинской документации при прогнозировании внутрибрюшных осложнений может лежать вне плоскости применения ИИ. Во-вторых, во многих исследованиях отсутствует валидация моделей с использованием внешних данных, что, по нашему мнению, должно быть рутинным этапом при представлении СППКР. То есть, на первом этапе исследователи обучают программу на собственных данных и получают впечатляющие результаты точности и специфичности, что, как показала практика, вовсе не обязательно будет достигнуто на данных из других учреждений [35,36]. В случае успешной внешней валидации следующим этапом оценки эффективности продукта должна быть экспертная оценка. Говоря о последней, еще раз стоит упомянуть *Watson for Oncology (WfO)* [27,48]. Данная система была разработана в США на основе данных национальной комплексной онкологической сети (*National Comprehensive Cancer Network — NCCN*) и была апробирована в реальной клинической практике в 14 различных странах. Суть исследований заключалась в том, что группа экспертов сопоставляла лечебные стратегии *WfO* и программы лечения врачей — онкологов в изучаемом регионе и определяла их приемлемость для конкретного пациента. В Таиланде почти 187 (60%) из 313 пар лечения рака молочной железы, легких, толстой и прямой кишки, были идентичными или одинаково приемлемыми, при этом 219 (70%) терапевтических вариантов *WfO* были идентичны или приемлемы альтернативами терапии, принятой в клинике [27]. В 94 (30%) случаев один или оба варианта лечения были оценены как неприемлемые. Из 32 случаев, когда оба варианта *WfO* и «локальные» были приемлемыми, *WfO* был предпочтен в 18 случаях, а локальные — в 14 случаях. При КРК наблюдалась самая высокая доля идентичных или одинаково приемлемых методов лечения; при раке IV стадии — самая низкая. При этом авторы, несмотря на обнадеживающие результаты работы системы, ставят ряд вопросов о том, что использование СППКР может увеличить время, содержать устаревшую информацию или игнорироваться врачами, и ответы на эти вопросы могут быть получены только при проведении масштабных исследований в данной области [27]. Более раннее исследование *WfO* из Китая иллюстрирует разницу в ситуации с лечением рака между Востоком

и Западом, которая проявляется в «большем опыте китайских специалистов вследствие большего количества пациентов», отсутствие на рынке Китая ряда химиопрепаратов и т.д. Таким образом, делается вывод о безусловной необходимости внедрения СППКР, но с большим уровнем локализации, то есть соблюдением всех особенностей национальной системы здравоохранения [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящий уровень развития цифровых технологий в онкологии, а именно в лечении КРП, не позволяет говорить о полноценном ИИ, способном принимать решения о лечении пациентов без врачебного контроля.

Результаты многочисленных исследований привели к созданию отдельных программных продуктов, обученных на различных по качеству и количеству наборах данных, которые способны подсказать сценарий лечения на основе прогнозных моделей, и, по сути, являющихся помощниками врача с очень ограниченным функционалом.

Еще одной особенностью данного этапа развития ИИ в лечении КРП является то, что, с одной стороны, у исследователей имеется широкий массив данных на входе (клинические, рентгенологические, иммунологические и т.д.), и объем этих данных только увеличивается, а на выходе сохраняется достаточно узкий спектр клинических шаблонов, сводящихся к трем «китам» онкологической помощи с ограниченным объемом комбинаций. В связи с этим действительно персонифицированные схемы лечения, основанные на микробиотическом и мутационном спектре и, например, персональной фармакокинетике, пока что выглядят фантастическими, но, безусловно, перспективными для будущих разработок.

И это далеко не весь спектр проблем, с которыми мы столкнемся в ближайшее время на пути внедрения ИИ в медицинскую практику. В данной работе мы не стали касаться парамедицинских аспектов — вопросов этики, нормативного регулирования при принятии решений машиной, защиты персональных данных и в целом информационной безопасности и еще многих вопросов, которые, остались за рамками данной работы, но весьма вероятно, что именно они выйдут на первый план и своей сложностью затмят клиническую составляющую.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Агапов М.А., Кравченко А.Ю.*

Сбор и обработка материалов: *Агапов М.А., Семина Е.В., Какоткин В.В.*

Написание текста: *Агапов М.А., Какоткин В.В.*

Редактирование: *Семина Е.В., Кравченко А.Ю.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Mikhail A. Agapov, Aleksandr Yu. Kravchenko*

Collection and processing of the material: *Mikhail A. Agapov, Ekaterina V. Semina, Viktor V. Kakotkin*

Writing of the text: *Mikhail A. Agapov, Viktor V. Kakotkin*

Editing: *Ekaterina V. Semina, Aleksandr Yu. Kravchenko*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Кравченко Александр Юрьевич — к.м.н., заведующий кафедрой организации общественного здоровья и здравоохранения Высшей школы медицины БФУ имени И. Канта; ORCID 0000-0002-5050-7446

Семина Екатерина Владимировна — д.б.н., заместитель руководителя по развитию и проектной

деятельности образовательно-научного кластера «МЕДБИО» БФУ имени И. Канта; ведущий научный сотрудник лаборатории морфогенеза и репарации тканей факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; ORCID 0000-0002-3927-9286

Какоткин Виктор Викторович — ассистент кафедры хирургических дисциплин высшей школы медицины БФУ имени И. Канта; ORCID 0000-0003-0352-2317

Агапов Михаил Андреевич — д.м.н., руководитель образовательно-научного кластера МЕДБИО БФУ имени И. Канта; профессор кафедры хирургии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; ORCID 0000-0002-6569-7078

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Aleksandr Yu. Kravchenko — 0000-0002-5050-7446

Ekaterina V. Semina — 0000-0002-3927-9286

Viktor V. Kakotkin — 0000-0003-0352-2317

Mikhail A. Agapov — 0000-0002-6569-7078

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
- Jin Z, Sinicrope FA. Mismatch repair-deficient colorectal cancer: building on checkpoint blockade. *J Clin Oncol.* 2022;40:2735–2750. doi: [10.1200/jco.21.02691](https://doi.org/10.1200/jco.21.02691)
- Lin PS, Semrad TJ. Molecular testing for the treatment of advanced colorectal cancer: an overview. *Methods Mol Biol.* 2018;1765:281–297. doi: [10.1007/978-1-4939-7765-9_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7765-9_18)
- Yin X, Liao H, Yun H, et al. Artificial intelligence-based prediction of clinical outcome in immunotherapy and targeted therapy of lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022 Nov;86(Pt 2):146–159. doi: [10.1016/j.semcancer.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.08.002)
- Mitsala A, Tsalikidis C, Pitiakoudis M, et al. Artificial intelligence in colorectal cancer screening, diagnosis and treatment. A new era. *Curr Oncol.* 2021;28:1581–1607. doi: [10.3390/curroncol28030149](https://doi.org/10.3390/curroncol28030149)
- Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, et al. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Med.* 2021;13:152. doi: [10.1186/s13073-021-00968-x](https://doi.org/10.1186/s13073-021-00968-x)
- Yang R, Yu Y. Artificial convolutional neural network in object detection and semantic segmentation for medical imaging analysis. *Front Oncol.* 2021;11:638182. doi: [10.3389/fonc.2021.638182](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.638182)
- Парамзин Ф.Н., Какоткин В.В., Буркин Д.А., и соавт. Радиомика и искусственный интеллект в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых заболеваний поджелудочной железы (обзор). *Хирургическая практика.* 2023;(1):53–65. doi: [10.38181/2223-2427-2023-1-5](https://doi.org/10.38181/2223-2427-2023-1-5) / Paramzin F.N., Kakotkin V.V., Burkin D.A., et al. Radiomics and artificial intelligence in the differential diagnosis of tumor and non-tumor diseases of the pancreas. Review. *Surgical practice.* 2023;(1):53–65. (In Russ.). doi: [10.38181/2223-2427-2023-1-5](https://doi.org/10.38181/2223-2427-2023-1-5)
- Li M, Xiao Q, Venkatachalam N, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: from biomarkers to tumor models. *Ther Adv Med Oncol.* 2022 Feb 21;14:17588359221077972. doi: [10.1177/17588359221077972](https://doi.org/10.1177/17588359221077972)
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010 Sep;11(9):835–44. doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70172-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70172-8)
- Li C, Chen L, Chou C, et al. Using machine learning approaches to predict short-term risk of cardiotoxicity among patients with colorectal cancer after starting fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22:130–140. doi: [10.1007/s12012-021-09708-4](https://doi.org/10.1007/s12012-021-09708-4)
- Oyaga-Iriarte E, Insausti A, Sayar O, et al. Prediction of irinotecan toxicity in metastatic colorectal cancer patients based on machine learning models with pharmacokinetic parameters. *J Pharmacol Sci.* 2019;140:20–25. doi: [10.1016/j.jphs.2019.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.03.004)
- Bibault JE, Giraud P, Housset M, et al. Deep Learning and Radiomics predict complete response after neo-adjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Sci Rep.* 2018 Aug 22;8(1):12611. doi: [10.1038/s41598-018-30657-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-30657-6)
- Giannini V, Pusceddu L, Defeudis A, et al. Delta-Radiomics Predicts Response to First-Line Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients with Liver Metastases. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 4;14(1):241. doi: [10.3390/cancers14010241](https://doi.org/10.3390/cancers14010241)
- Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(3):197–8. doi: [10.1038/s41573-018-0007-y](https://doi.org/10.1038/s41573-018-0007-y)
- Angell HK, Bruni D, Barrett JC, et al. The Immunoscore: Colon Cancer and Beyond. *Clin Cancer Res.* 2020 Jan 15;26(2):332–339. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-1851](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1851)
- Foersch S, Glasner C, Woerl AC, et al. Multistain deep learning for prediction of prognosis and therapy response in colorectal cancer. *Nat Med.* 2023 Feb;29(2):430–439. doi: [10.1038/s41591-022-02134-1](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02134-1)
- McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science.* 2016 Mar 25;351(6280):1463–9. doi: [10.1126/science.aaf1490](https://doi.org/10.1126/science.aaf1490)
- Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:153–162.

- doi: [10.1038/nrclinonc.2009.237](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.237)
20. Zhang W, Yin H, Huang Z, et al. Development and validation of MRI-based deep learning models for prediction of microsatellite instability in rectal cancer. *Cancer Med.* 2021 Jun;10(12):4164–4173. doi: [10.1002/cam4.3957](https://doi.org/10.1002/cam4.3957)
21. Cui Y, Liu H, Ren J, et al. Development and validation of a MRI-based radiomics signature for prediction of KRAS mutation in rectal cancer. *Eur Radiol.* 2020 Apr;30(4):1948–1958. doi: [10.1007/s00330-019-06572-3](https://doi.org/10.1007/s00330-019-06572-3)
22. Liu H, Yin H, Li J, et al. A Deep Learning Model Based on MRI and Clinical Factors Facilitates Noninvasive Evaluation of KRAS Mutation in Rectal Cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2022 Dec;56(6):1659–1668. doi: [10.1002/jmri.28237](https://doi.org/10.1002/jmri.28237)
23. Shi R, Chen W, Yang B, et al. Prediction of KRAS, NRAS and BRAF status in colorectal cancer patients with liver metastasis using a deep artificial neural network based on radiomics and semantic features. *Am J Cancer Res.* 2020 Dec 1;10(12):4513–4526
24. Taieb J, André T, Auclin E. Refining adjuvant therapy for non-metastatic colon cancer, new standards and perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2019 May;75:1–11. doi: [10.1016/j.ctrv.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.02.002)
25. Kleppe A, Skrede OJ, De Raedt S, et al. A clinical decision support system optimising adjuvant chemotherapy for colorectal cancers by integrating deep learning and pathological staging markers: a development and validation study. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):1221–1232. doi: [10.1016/S1470-2045\(22\)00391-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00391-6)
26. Skrede OJ, De Raedt S, Kleppe A, et al. Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study. *Lancet.* 2020 Feb 1;395(10221):350–360. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32998-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32998-8)
27. Suwanvecho S, Suwanrusme H, Jirakulaporn T, et al. Comparison of an oncology clinical decision-support system's recommendations with actual treatment decisions. *J Am Med Inform Assoc.* 2021 Mar 18;28(4):832–838. doi: [10.1093/jamia/ocaa334](https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa334)
28. Luo XJ, Zhao Q, Liu J, et al. Novel Genetic and Epigenetic Biomarkers of Prognostic and Predictive Significance in Stage II/III Colorectal Cancer. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):587–596. doi: [10.1016/j.ymthe.2020.12.017](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.12.017)
29. Liu Z, Liu L, Weng S, et al. Machine learning-based integration develops an immune-derived lncRNA signature for improving outcomes in colorectal cancer. *Nat Commun.* 2022 Feb 10;13(1):816. doi: [10.1038/s41467-022-28421-6](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28421-6)
30. Abraham JP, Magee D, Cremolini C, et al. Clinical Validation of a Machine-learning-derived Signature Predictive of Outcomes from First-line Oxaliplatin-based Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021 Feb 15;27(4):1174–1183. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-20-3286](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3286)
31. Giannini V, Rosati S, Defeudis A, et al. Radiomics predicts response of individual HER2-amplified colorectal cancer liver metastases in patients treated with HER2-targeted therapy. *Int J Cancer.* 2020 Dec 1;147(11):3215–3223. doi: [10.1002/ijc.33271](https://doi.org/10.1002/ijc.33271)
32. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg.* 2006;93:1115–1122. doi: [10.1002/bjs.5349](https://doi.org/10.1002/bjs.5349)
33. Badic B, Da-Ano R, Poirot K, et al. Prediction of recurrence after surgery in colorectal cancer patients using radiomics from diagnostic contrast-enhanced computed tomography: a two-center study. *Eur Radiol.* 2022 Jan;32(1):405–414. doi: [10.1007/s00330-021-08104-4](https://doi.org/10.1007/s00330-021-08104-4)
34. Xu Y, Ju L, Tong J, et al. Machine learning algorithms for predicting the recurrence of stage IV colorectal cancer after tumor resection. *Sci Rep.* 2020;10:2519. doi: [10.1038/s41598-020-59115-y](https://doi.org/10.1038/s41598-020-59115-y)
35. Han T, Zhu J, Chen X, et al. Application of artificial intelligence in a real-world research for predicting the risk of liver metastasis in T1 colorectal cancer. *Cancer Cell Int.* 2022 Jan 15;22(1):28. doi: [10.1186/s12935-021-02424-7](https://doi.org/10.1186/s12935-021-02424-7)
36. Elfiky AA, Pany MJ, Parikh RB, et al. Development and application of a machine learning approach to assess short-term mortality risk among patients with cancer starting chemotherapy. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e180926. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2018.0926](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0926)
37. Yang M, Yang H, Ji L, et al. A multi-omics machine learning framework in predicting the survival of colorectal cancer patients. *Comput Biol Med.* 2022 Jul;146:105516. doi: [10.1016/j.compbiomed.2022.105516](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105516)
38. Spadaccini M, Bourke MJ, Maselli R, et al. ESD Western Alliance (EWA). Clinical outcome of non-curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer. *Gut.* 2022 Jan 20;gutjnl-2020-323897. doi: [10.1136/gutjnl-2020-323897](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323897)
39. Jin J, Zhou H, Sun S, et al. Supervised learning based systemic inflammatory markers enable accurate additional surgery for pT1NxM0 colorectal cancer: a comparative analysis of two practical prediction models for lymph node metastasis. *Cancer Manag Res.* 2021;13:8967–8977. doi: [10.2147/cmar.S337516](https://doi.org/10.2147/cmar.S337516)
40. Ichimasa K, Nakahara K, Kudo SE, et al. Novel “resect and analysis” approach for T2 colorectal cancer with use of artificial intelligence. *Gastrointest Endosc.* 2022 Oct;96(4):665–672.e1. doi: [10.1016/j.gie.2022.04.1305](https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.04.1305)
41. Kang J, Choi YJ, Kim IK, et al. LASSO-Based Machine Learning Algorithm for Prediction of Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* 2021 Jul;53(3):773–783. doi: [10.4143/crt.2020.974](https://doi.org/10.4143/crt.2020.974)
42. Soguero-Ruiz C, Hindberg K, Mora-Jiménez I, et al. Predicting colorectal surgical complications using heterogeneous clinical data and kernel methods. *J Biomed Inform.* 2016 Jun;61:87–96. doi: [10.1016/j.jbi.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2016.03.008)
43. Lin V, Tsouchnika A, Allakhverdiev E, et al. Training prediction models for individual risk assessment of postoperative complications after surgery for colorectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2022 Aug;26(8):665–675. doi: [10.1007/s10151-022-02624-x](https://doi.org/10.1007/s10151-022-02624-x)
44. Ruan X, Fu S, Storlie CB, et al. Real-time risk prediction of colorectal surgery-related post-surgical complications using GRU-D model. *J Biomed Inform.* 2022;135:104202. doi: [10.1016/j.jbi.2022.104202](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2022.104202)
45. Keane C, Wells C, O'Grady G, et al. Defining low anterior resection syndrome: a systematic review of the literature. *Color Dis.* 2017;19(8):713–722.
46. Huang MJ, Ye L, Yu KX, et al. Development of prediction model of low anterior resection syndrome for colorectal cancer patients after surgery based on machine-learning technique. *Cancer Med.* 2023 Jan;12(2):1501–1519. doi: [10.1002/cam4.5041](https://doi.org/10.1002/cam4.5041)
47. Chen KA, Joisa CU, Stitzenberg KB, et al. Development and Validation of Machine Learning Models to Predict Readmission After Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2022 Nov;26(11):2342–2350. doi: [10.1007/s11605-022-05443-5](https://doi.org/10.1007/s11605-022-05443-5)
48. Zhou N, Zhang CT, Lv HY, et al. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Clinical Practice for Patients with Cancer in China. *Oncologist.* 2019 Jun;24(6):812–819. doi: [10.1634/theoncologist.2018-0255](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0255)