



Иммунологические аспекты прогрессирования колоректального рака

А. В. Тишина[✉], Л. Ю. Владимирова, А. Б. Сагакянц, Е. А. Дженкова,
И. А. Новикова, Е. Ю. Златник

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ tishina@sc-te.ru

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак в структурах заболеваемости и смертности среди обоих полов по-прежнему остается на лидирующих позициях. Большое количество исследований нацелено на получение новых биомаркеров, направленных как на раннюю диагностику, так и на улучшение эффективности лекарственной терапии. Колоректальная карцинома неоднородна по своим морфологическим, молекулярным и иммунологическим аспектам и представляет собой гетерогенное заболевание. Существующие молекулярно-генетические классификации и биомаркеры, способные прогнозировать эффективность терапии, неоптимальны. Новые прогностические маркеры позволили бы идентифицировать подгруппу пациентов с высоким риском рецидива опухоли, за которыми должен быть установлен усиленный контроль и диагностическое наблюдение, а также подбор высокоэффективных методов терапии колоректального рака. Установлено, что некоторые иммунные клетки в микроокружении опухоли способны стимулировать развитие прогрессирования заболевания. Цитокины и хемокины в микроокружении опухоли стимулируют развитие метастазов, а их уровни в сыворотке крови отражают текущую воспалительную реакцию в опухолевой ткани. Выявление и анализ иммунных маркеров, участвующих в процессах метастазирования и механизмах прогрессирования, остается важной задачей современной медицины. Целью работы явился анализ современных представлений о значении иммунологического микроокружения, в прогрессировании колоректального рака. Влияние молекулярной гетерогенности опухоли на развитие метастазов, а также на резистентность к проводимой противоопухолевой терапии. В обзоре отражены иммунологические характеристики колоректальной карциномы, в том числе в контексте молекулярно-биологических подтипов. Описывается участие клеток иммунной системы (лимфоцитов, макрофагов) и их продуктов (цитокинов, хемокинов) в прогрессировании колоректального рака, в том числе в процессах неопластического ангиогенеза, а также взаимосвязи Т- и В-клеточного состава микроокружения опухоли на течение заболевания. Также в обзоре отображена иммуногенная стратификация колоректальной карциномы, которая может быть применена для прогнозирования ответа на иммунотерапию колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, молекулярно-генетические подтипы, опухоль-ассоциированные макрофаги, цитокины, хемокины

Для цитирования: Тишина А. В., Владимирова Л. Ю., Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Новикова И. А., Златник Е. Ю. Иммунологические аспекты прогрессирования колоректального рака. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 52-59.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-6>, <https://elibrary.ru/wjwrhxu>

Для корреспонденции: Тишина Анна Викторовна – врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>
SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165
ResearcherID: H-2460-2018

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 06.12.2023; одобрена после рецензирования 02.02.2024; принята к публикации 27.02.2024

© Тишина А. В., Владимирова Л. Ю., Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Новикова И. А., Златник Е. Ю., 2024

Immunologic aspects of colorectal cancer progression

A. V. Tishina[✉], L. Yu. Vladimirova, A. B. Sagakyants, E. A. Dzhenkova, I. A. Novikova, E. Yu. Zlatnik

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ tishina@sc-te.ru

ABSTRACT

Colorectal cancer remains in the leading positions in the structures of morbidity and mortality among both sexes. A large number of studies are aimed to reveal new biomarkers targeted at both early diagnosis and improving the effectiveness of drug therapy. Colorectal carcinoma (CC) is heterogeneous in its morphological, molecular and immunological aspects and is a heterogeneous disease. The existing molecular genetic classifications and biomarkers capable of predicting the effectiveness of therapy aren't optimal enough. New prognostic markers would make it possible to identify a subgroup of patients with a high risk of tumor recurrence, for whom enhanced monitoring and diagnostic monitoring should be established, as well as the selection of highly effective methods in the treatment of colorectal cancer. It has been established that some immune cells in the tumor microenvironment are able to stimulate the development of disease progression. Cytokines and chemokines in the tumor microenvironment stimulate the development of metastases, and their serum levels reflect the current inflammatory response in the tumor tissue. The identification and analysis of immune markers involved in the processes of metastasis and the mechanisms of progression remains an important task of modern medicine. The purpose of the study was to analyze modern ideas about the importance of the immunological microenvironment in the progression of colorectal cancer. The effect of molecular heterogeneity of the tumor on the development of metastases, as well as on resistance to ongoing antitumor therapy. The review reflects the immunological characteristics of CC, including in the context of molecular biological subtypes. It describes the involvement of cells of the immune system (lymphocytes, macrophages) and their products (cytokines, chemokines) in the progression of colorectal cancer, including in the processes of neoangiogenesis, as well as the relationship of the T- and B-cell composition of the tumor microenvironment on the course of the disease. The review also shows the immunogenomic stratification of CC, which can be used to predict the response to immunotherapy for colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, molecular genetic subtypes, tumor-associated macrophages, cytokines, chemokines

For citation: Tishina A. V., Vladimirova L. Yu., Sagakyants A. B., Dzhenkova E. A., Novikova I. A., Zlatnik E. Yu. Immunologic aspects of colorectal cancer progression. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 52-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-6>, <https://elibrary.ru/wjwrxu>

For correspondence: Anna V. Tishina – MD, oncologist of the Department of Oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>

SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165

ResearcherID: H-2460-2018

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 06.12.2023; approved after reviewing 02.02.2024; accepted for publication 27.02.2024

Колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции в структурах заболеваемости и смертности [1–6]. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и терапии рака (таргетная терапия, иммунотерапия), продолжительность жизни пациентов с этим недугом значительно не увеличивается. Причиной этому может являться прогрессирование заболевания, а также развитие резистентности к проводимой терапии [7–9]. Ключевую роль в метастазировании играют молекулярные механизмы прогрессирования [10].

К настоящему времени предложены две классификации колоректального рака, отражающие молекулярно-генетическую характеристику опухоли [11–13]. В 2012 г. Cancer Genome представил молекулярный анализ колоректальной карциномы с использованием технологии полногеномного секвенирования [11]. В ходе исследования КРР был разделен на 2 группы, к первой относились опухоли с высокой мутационной нагрузкой или имеющие микросателлитную нестабильность (MSI), вторую группу составили опухоли с низкой мутационной нагрузкой либо имеющие микросателлитную стабильность (MSS).

Однако применяемых в этой классификации критериев оказалось недостаточно. В ходе анализа данных были выявлены новые биомаркеры колоректальной карциномы, которые легли в основу новой классификации. В 2016 г. Guinney и соавт., учитывая новые данные консорциума Consensus Molecular Subtype (CMS), разделили КРР на 4 подтипа (CMS1–CMS4) (табл. 1) [12]. Первый подтип CMS1 характеризовался наличием MSI, фенотипа метилирования CpG-островков (CIMP), наличием мутации

в гене BRAF и получил название MSI-иммунный. Вторым подтипом CMS2 – канонический, характеризуется наличием высокого уровня соматических копий (SCNA), активацией MYC и сигнального пути WNT. CMS3 или третий подтип – метаболический, к нему можно отнести опухоли, имеющие смешанный статус MSI, низкий уровень SCNA и CIMP, наличие мутации в гене KRAS. Четвертый CMS4 – мезенхимальный – с наличием высокого уровня SCNA, стромальной инфильтрации, активацией TGFβ и ангиогенеза. При этом авторы не только распределяют колоректальную карциному в определенные подтипы с учетом их молекулярно-генетических особенностей, но и дают прогноз относительно выживаемости пациентов [12].

Так, например, пациенты с CMS1 имеют меньше шансов выжить после рецидива заболевания нежели пациенты с другими подтипами, а пациенты с CMS4 имеют наиболее худший прогноз по общей выживаемости без рецидива по сравнению с другими подтипами.

Однако и этой классификации недостаточно, так как причина прогрессирования КРР также связана с молекулярной гетерогенностью опухоли, являющейся частью эволюционного и временного процесса [14, 15]. Гетерогенность также расценивается как причина резистентности к проводимой противоопухолевой терапии (рис. 1).

Зачастую гетерогенность опухоли обусловлена изменением в сигнальном пути RAS, который, в свою очередь, является составляющей каскада RAS-МЕК-ERK. Для преодоления резистентности к ингибиторам EGFR используются комбинации лекарственных препаратов, в первую очередь

Таблица 1. Молекулярные подтипы колоректального рака [12]

CMS1 (иммунный)	CMS2 (канонический)	CMS3 (метаболический)	CMS4 (мезенхимальный)
14 %	37 %	13 %	23 %
Повышенная экспрессия генов MSI; Высокий уровень эпителиальной дифференцировки; Высокая мутационная активность	Эпителиальная дифференцировка; Высокая соматическая копийность	Смешанный статус по MSI; Низкий уровень эпителиальной дифференцировки; Низкая соматическая копийность	Эпителиально-мезенхимальный переход; Высокая соматическая копийность
Мутации BRAF		Мутации KRAS	
Иммунная инфильтрация	Активация сигнального пути WNT и MYC	Метаболическая дисрегуляция	Активация TGF-β; Стромальная инфильтрация; Ангиогенез

Примечание: MSI – микросателлитная нестабильность; TGF – трансформирующий фактор роста

антиEGFR [16]. Но и такой подход дает лишь незначительное улучшение выживаемости пациентов с метастатическим КРР. С целью поиска альтернативных путей преодоления резистентности к проводимой терапии, а также маркеров эффективности лекарственных препаратов проводится генотипирование опухоли на основе образцов крови, изучается влияние иммунной системы на опухолевую ткань, в том числе поиск новых биомаркеров.

В классификации, предложенной Guinney и соавт. [12], частично затрагиваются иммунологические характеристики КРР, в частности CMS1 подтип характеризуется наличием инфильтрации иммунными клетками опухолевой стромы. Помимо этого, данный подтип несет в себе способность к высокому уровню мутационной активности с образованием неоантигенов (возникающих в результате соматической мутации опухолевой клетки), стимулирующих противоопухолевый иммунный ответ. Этим и объясняется высокая иммуногенность опухоли и инфильтрация ее иммунными клетками, особенно активированными лимфоцитами – CD8+ Т-клетками, CD4+ Т-клетками памяти, Th1, активированными дендритными клетками, NK-клетками и макрофагами M1. Также известно, что опухоли CMS1 подтипа способны экспрессировать гены с последующим высвобождением в межклеточное пространство CXCL9 и CXCL10, принимающих участие в хемотаксисе Т-клеток, а также IL-15, IFN γ , CXCL13 и др. [17]. Кроме того, показано, что экспрессия молекул иммунных контрольных точек

(PD-1, PD-L1, CTLA-4) опухоли этого подтипа позволяет им уклоняться от иммунного надзора [18], хотя и предполагает эффективность применения иммунотерапии ингибиторами этих контрольных точек в лечении таких опухолей.

Подтип CMS2 характеризуется низким уровнем лимфоцитов, моноцитов и миелоидных клеток, а, следовательно, слабым противоопухолевым ответом. Помимо этого, опухоли «канонического» подтипа практически не экспрессируют PD-1, PD-L1 [12].

Для опухолей, относящихся к подтипу CMS3, как и для опухолей с подтипом CMS2, характерен иммунологически обедненный клеточный состав. Однако в отличие от предыдущей подгруппы, опухолевые клетки несут на своей поверхности PD-L1, в их микроокружении имеются Th17, «наивные» В- и Т-клетки [12, 19, 20]. Такое микроокружение, по-видимому, не может обеспечить эффективный противоопухолевый ответ, т.к. у Th17 описаны проонкогенные свойства, а «наивные» лимфоциты не обладают функциональной активностью.

Четвертая подгруппа колоректальных карцином характеризуется высоким уровнем инфильтрирующих лимфоцитов и макрофагов, с фенотипом M2, тогда как количество M1 снижено. Также обнаруживается высокое содержание регуляторных Т-клеток (T-reg), а концентрация CD8+, CD4+ Т-клеток снижена. Наличие TGF- β , CXCL12 и VEGF способствует поддержанию воспалительной среды и, как следствие, обуславливает развитие и прогрессирование опухоли [12, 13, 19, 20].



Рис. 1. Принципы эволюционной и временной гетерогенности рака [14]

Ряд авторов считает, что, зная иммунологическую, молекулярно-генетическую составляющую различных подтипов колоректального рака, можно предварительно прогнозировать ответ на проводимое противоопухолевое лечение [13, 19, 20].

В настоящее время активно исследуются иммунологические маркеры в качестве прогностических показателей прогрессирования [19–21], в частности не только тип иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, входящих в состав опухолевого микроокружения, но и плотность инфильтрации этими клетками. При этом подход к изучению может быть комплексным или мультиплексным и однофакторным – исследование конкретных биомаркеров. Актуальность исследования иммунологических маркеров обусловлена участием иммунных клеток в прогрессировании рака [22, 23]. Цитокины и хемокины как формируют воспалительную среду, так и активируют противоопухолевый иммунитет. Например, IL-12, IL-15, IL-18, IFN-γ стимулируют ответ на опухолевые антигены, а прогрессированию опухоли способствуют IL-6, IL-17A, IL-22, IL-23; влияют на неоангиогенез, рост и выживаемость опухолевых клеток – TNF-α, лиганды EGFR, TGF-β, IL-6 [24]. Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) занимают ключевую роль в развитии как воспалительной реакции, так и в процессах прогрессирования, а также являются источником широкого спектра цитокинов.

Макрофаги – наиболее распространенные иммунные клетки в микроокружении колоректальной

карциномы. Макрофаги способны не только влиять на процессы воспаления в микроокружении, но и участвуют в канцерогенезе и прогрессировании опухоли. Помимо этого, TAM способны модулировать ответ на стандартные методы лечения (химиотерапия, лучевая терапия, терапия препаратами, подавляющими неоангиогенез), приводя к развитию резистентности и последующей прогрессии опухоли [25–28]. Так, например, экспрессия макрофагами IL-6 и TNF-α способствует передаче сигналов опухолевыми клетками и развитию резистентности к противоопухолевой терапии. Инвазии неопластических клеток способствует целенаправленное высвобождение цитокинов/хемокинов, таких как EGF, CCCL18, IL-4. В процессах неоангиогенеза макрофаги принимают участие путем стимуляции экспрессии VEGF-A эндотелиальными клетками, что в свою очередь приводит к образованию аномальной сосудистой сети, которая характеризуется излишней разветвленностью, большим количеством капилляров, отсутствием герметичности сосудов, изменяя тем самым гемодинамику в опухолевой ткани, затрудняя доставку лекарственных веществ. Макрофаги также способны влиять на цитотоксические лимфоциты, модулируя иммунный ответ. Угнетение ответа цитотоксических Т-лимфоцитов может происходить посредством экспрессии лигандов семейства B7 или путем высвобождения IL-10 через CCL22 с подавлением продукции IL-12 дендритными клетками.

GROUP A	GROUP B	GROUP C	GROUP D
14 %	26 %	16 %	43 %
MSI-H (82 %)	MSS (86 %)	MSS (94 %)	MSS (75 %),
Right side (82 %)	Left side (63 %)	Left side (94 %)	MSI (25 %)
CIMP high (68 %)	CIMP negative (77 %)	CIMP negative (66 %)	Left side
BRAF mt (50 %)	BRAF mt (4 %)	BRAF mt (3 %)	CIMP negative (69 %)
KRAS mt (18 %)	KRAS mt (47 %)	KRAS mt (22 %)	KRAS mt (49 %),
PI3K mt (39 %)	TP53 mt (65 %)	TP53 mt (62 %)	NRAS mt (13 %)

Рис. 2. Кластерное типирование иммунного ответа (CIRC)

Таблица 2. Гены кластеров, координирующих иммунный ответ [33]							
Группа	Гены						
Группа А	HLA-DQA1	HLA-DQA2	HLA-DRB5	HLA-DMA	PDCD1LG2	ICAM1	CD274
Группа В	STAT1	IRF1	IFNG	CTLA4	TBX21	CCL5	LAG-3
Группа С	CD247	ICOS	IL18RAP	GNLY	CXCL10	HLA-DPB1	HLA-DPA1
Группа D	HLA-DMB	HLA-DRA	HLA-DMA	CD80	HLA-DOA	CD4	HAVCR2

Иммуносупрессивную роль играют регуляторные Т-клетки (T-reg) за счет выработки противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β [29]. Нередко наблюдается В-клеточная инфильтрация при КРР благодаря большому представительству этих клеток в третичных лимфоидных структурах, которые происходят из периферической лимфоидной ткани при длительном воздействии воспалительных сигналов, опосредованных хемокинами и цитокинами [30]. В-клетки в микроокружении опухоли наряду с Т-клеточным компонентом (цитотоксические CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клетки, другие субпопуляции Т-клеток) ассоциированы с благоприятным прогнозом. Однако присутствие макрофагов в микроокружении КРР стимулирует развитие воспаления и, как следствие, оказывает влияние на прогрессирование опухоли [31].

Явления, происходящие в иммунокомпетентных клетках микроокружения КРР, могут различаться и на молекулярно-генетическом уровне. Так, Laghi L. и соавт., в 2020 г. опубликовали работу, направленную на выявление связи между генетической и иммунной составляющей колоректального рака [32]. Известно, что опухоли с MSI имеют большое количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs), однако опухоли с MSS, также могут иметь высокий уровень TILs. Благоприятный прогноз при КРР ассоциирован с высоким уровнем TILs, что в свою очередь может являться биомаркером для выявления когорты пациентов с низкой вероятностью рецидива заболевания и влиять на выбор терапии.

Поиск биомаркеров, способных прогнозировать эффективность проводимой терапии при КРР, продолжается. Lal N. и соавт. опубликовали работу о иммуногенной стратификации колоректальной карциномы, используемой для описания ответа на иммунотерапию КРР [33]. Основой для стратификации было кластерное типирование иммунного

ответа (CIRC) (рис. 2) [33], подразделяющее пациентов с КРР на четыре группы в зависимости от уровня экспрессии совокупности генов, не полностью совпадающие с молекулярно-генетическими субтипами (табл. 2).

Стратификация связывает генетику и иммунобиологию КРР. При этом были найдены соответствия экспрессии иммунных контрольных точек и генов цитокинов/хемокинов с экспрессией некоторых вариантов главного комплекса гистосовместимости HLA (табл. 2).

Для группы А характерно MSI-H и мутации гена POLE, высокая мутационная нагрузка и высокая иммунная инфильтрация, что может быть полезно при применении препаратов ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Тогда как в группе D и В присутствовали мутации в генах семейства RAS, и эти пациенты были устойчивы к терапии ИКТ. Тем не менее, продолжает оставаться вопросом, на какую из классификаций КРР ориентироваться при прогнозировании ответа на лечение, в частности, на иммунотерапию [34]. Разработка новых подходов к стратификации пациентов с КРР продолжается, как и поиск новых направлений для устранения резистентности в популяции пациентов, устойчивых к имеющимся методам лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухолевое микроокружение иммунными клетками играет одну из ключевых ролей в процессах прогрессирования колоректального рака и механизмах развития резистентности к проводимой терапии, что может быть значимо для персонализированного подхода к противоопухолевому лечению и поиску предиктивных маркеров эффективности проводимой терапии, в том числе иммунологических.

Список источников

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89–103. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
4. Осомбаев М. Ш., Джекшенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеев М. А. Эпидемиология колоректального рака. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2021;1(7):37–42. <https://doi.org/10.17513/srms.1169>, EDN: LYEMDE

5. Водолажский Д. И., Антоненц А. В., Двадненко К. В., Владимиров Л. Ю., Геворкян Ю. А., Касаткин В. Ф. и др. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов Юга России. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014;1(1):65–68.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им.П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с.
7. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 20;5(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>
8. Giordano G, Remo A, Porras A, Pancione M. Immune Resistance and EGFR Antagonists in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 31;11(8):1089. <https://doi.org/10.3390/cancers11081089>
9. Woolston A, Khan K, Spain G, Barber LJ, Griffiths B, Gonzalez-Exposito R, et al. Genomic and Transcriptomic Determinants of Therapy Resistance and Immune Landscape Evolution during Anti-EGFR Treatment in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*. 2019 Jul 8;36(1):35-50.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.05.013>
10. Malki A, ElRuz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa AE. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 24;22(1):130. <https://doi.org/10.3390/ijms22010130>
11. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
12. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
13. Wang Y, Han G, Wang K, Liu G, Wang R, Xiao H, et al. Tumor-derived GM-CSF promotes inflammatory colon carcinogenesis via stimulating epithelial release of VEGF. *Cancer Res*. 2014 Feb 1;74(3):716–726. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1459>
14. Gaiani F, Marchesi F, Negri F, Greco L, Malesci A, de'Angelis GL, et al. Heterogeneity of Colorectal Cancer Progression: Molecular Gas and Brakes. *Int J Mol Sci*. 2021 May 15;22(10):5246. <https://doi.org/10.3390/ijms22105246>
15. Hunter KW, Amin R, Deasy S, Ha NH, Wakefield L. Genetic insights into the morass of metastatic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2018 Apr;18(4):211–223. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.126>
16. Реутова Е. В., Лактионов К. К., Ардзинба М. С., Нелюбина Л. А., Арзуманян А. Л. Приобретенная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR: пути преодоления. *Медицинский Совет*. 2017;(14):24–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-14-24-28>
17. Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, Pilati C, Buttard B, Lacroix L, et al. Immune and Stromal Classification of Colorectal Cancer Is Associated with Molecular Subtypes and Relevant for Precision Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2016 Aug 15;22(16):4057–4066. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2879>
18. Karpinski P, Rossowska J, Sasiadek MM. Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017 Dec 1;8(62):105299–105311. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22169>
19. Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2019 Dec 1;125(23):4139–4147. <https://doi.org/10.1002/cncr.32163>
20. Okita A, Takahashi S, Ouchi K, Inoue M, Watanabe M, Endo M, et al. Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):18698–18711. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24617>
21. Zafari N, Khosravi F, Rezaee Z, Esfandiyari S, Bahraei M, Bahramy A, et al. The role of the tumor microenvironment in colorectal cancer and the potential therapeutic approaches. *J Clin Lab Anal*. 2022 Aug;36(8):e24585. <https://doi.org/10.1002/jcla.24585>
22. Никипелова Е. А., Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А., Владимиров Л. Ю. и др. Иммунологические критерии развития отдаленных метастазов рака толстой кишки. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;(3-2(195-2)):96–101. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-3-2-96-101>, EDN: ZQTDAB
23. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю. и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;3:86. <https://doi.org/10.17513/spno.31695>

24. Mager LF, Wasmer MH, Rau TT, Krebs P. Cytokine-Induced Modulation of Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2016 Apr 19;6:96. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00096>
25. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell.* 2015 Apr 13;27(4):462–472. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.02.015>
26. Coffelt SB, de Visser KE. Immune-mediated mechanisms influencing the efficacy of anticancer therapies. *Trends Immunol.* 2015 Apr;36(4):198–216. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.02.006>
27. Engblom C, Pfirschke C, Pittet MJ. The role of myeloid cells in cancer therapies. *Nat Rev Cancer.* 2016 Jul;16(7):447–462. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.54>
28. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014 Jul 17;41(1):49–61. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>
29. Whiteside TL. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? *Semin Cancer Biol.* 2012 Aug;22(4):327–334. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.03.004>
30. Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2019 Jun;19(6):307–325. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0144-6>
31. Liu Q, Yang C, Wang S, Shi D, Wei C, Song J, et al. Wnt5a-induced M2 polarization of tumor-associated macrophages via IL-10 promotes colorectal cancer progression. *Cell Commun Signal.* 2020 Mar 30;18(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00557-2>
32. Laghi L, Negri F, Gaiani F, Cavalleri T, Grizzi F, De' Angelis GL, et al. Prognostic and Predictive Cross-Roads of Microsatellite Instability and Immune Response to Colon Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 18;21(24):9680. <https://doi.org/10.3390/ijms21249680>
33. Lal N, Beggs AD, Willcox BE, Middleton GW. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2015 Mar;4(3):e976052. <https://doi.org/10.4161/2162402X.2014.976052>
34. Zheng X X, Ma Y, Bai Y, Huang T, Lv X, Deng J, et al. Identification and validation of immunotherapy for four novel clusters of colorectal cancer based on the tumor microenvironment. *Front Immunol.* 2022;13:984480. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984480>

Информация об авторах:

Тишина Анна Викторовна ✉ – врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>, SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165, ResearcherID: H-2460-2018

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Сагакянц Александр Борисович – д.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., профессор, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Новикова Инна Арнольдовна – д.м.н, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, ResearcherID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, ResearcherID: AAI-1311-2020, Scopus Author ID: 6603160432

Вклад авторов:

Дженкова Е. А., Владимирова Л. Ю. – научное руководство, итоговые выводы;
Златник Е. Ю., Тишина А. В. – написание исходного текста;
Сагакянц А. Б., Новикова И. А. – доработка и коррекция текста, итоговые выводы.