



Прогностическое значение маркеров опухолевых стволовых клеток и компонентов опухолевого микроокружения для оценки эффективности химиолучевого лечения у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки

©А.Ю. Георгиева^{1*}, В.Н. Бодня^{1,2}, А.А. Веревкин²

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* А.Ю. Георгиева, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1-го Мая, 167, doc_georgieva@mail.ru

Поступила в редакцию 30 мая 2025 г. Исправлена 26 июня 2025 г. Принята к печати 25 июля 2025 г.

Резюме

Актуальность: Несмотря на внедрение неоадьювантной химиолучевой терапии в стандарт лечения местнораспространенного рака прямой кишки, значительная вариабельность терапевтического ответа сохраняется. Это подчеркивает необходимость стратификации пациентов на основе прогностических биомаркеров. Выявление надежных морфологических и иммуногистохимических предикторов резистентности опухоли может повысить эффективность индивидуализированной терапии.

Цель исследования: Изучить прогностическую значимость маркеров опухолевых стволовых клеток и компонентов опухолевого микроокружения в оценке эффективности химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки.

Материалы и методы: В исследование были включены гистологические блоки, полученные из биопсийного и послеоперационного материалов 75 пациентов с гистологически подтвержденной аденокарциномой прямой кишки, которым было проведено неоадьювантное химиолучевое лечение. В рамках настоящего исследования была изучена степень опухолевого регресса (Tumor regression grading (TRG)), иммуногистохимическая экспрессия Aldehyde Dehydrogenase 1 (ALDH1), TWIST, CD44, Е-кадгерина, LAG3, CD20. Пороговые значения маркеров определялись методом ROC-анализа. Оценивалась связь экспрессии маркеров с клинико-морфологическими характеристиками и ответом на лечение.

Результаты: Установлена достоверная ассоциация между низкой эффективностью химиолучевого лечения (TRG 2–3) и высокой экспрессией следующих маркеров: ALDH1 >20% – у 78,4% пациентов (против 26,3% в группе TRG 0–1), TWIST >15% – у 73,0% (против 31,6%), CD44 >25% – у 64,9% (против 23,7%), LAG3 >10% – у 64,9% (против 28,9%), CD20 >25% – у 62,2% (против 21,1%). Снижение экспрессии Е-кадгерина <30% наблюдалось у 62,2% пациентов с TRG 2–3 по сравнению с 23,7% в группе выраженного морфологического ответа.

Заключение: Оценка уровня экспрессии патоморфологических маркеров ALDH1, TWIST, CD44, Е-кадгерина, LAG3 и CD20 являются значимыми прогностическими маркерами ответа опухоли на химиолучевую терапию. Интеграция алгоритма комплексной оценки может быть использована для индивидуализации лечения при местнораспространенном раке прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевое лечение, ALDH1, TWIST, CD44, LAG3, CD20, Е-кадгерин

Цитировать: Георгиев А.Ю., Бодня В.Н., Веревкин А.А. Прогностическое значение маркеров опухолевых стволовых клеток и компонентов опухолевого микроокружения для оценки эффективности химиолучевого лечения у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(3):23–29. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-23-29>

Prognostic Significance of Cancer Stem Cell Markers and Tumor Microenvironment Components for Assessing the Efficacy of Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced rectal cancer

©Anastasiya Yu. Georgieva^{1*}, Vadim N. Bodnya^{1,2}, Alexander A. Verevkin¹

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Anastasiya Yu. Georgieva, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, doc_georgieva@mail.ru

Received: May 30, 2025. Received in revised form: June 26, 2025. Accepted: July 25, 2025.



Abstract

Background: Despite the incorporation of neoadjuvant chemoradiotherapy into the standard treatment of locally advanced rectal cancer, significant variability in therapeutic response persists. This highlights the need for patient stratification using prognostic biomarkers. The identification of reliable morphological and immunohistochemical predictors of tumor resistance may enhance the effectiveness of personalized treatment strategies.

Objective: To assess the prognostic value of cancer stem cell markers and components of the tumor microenvironment in predicting response to chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.

Materials and Methods: The study included histological blocks obtained from biopsy and postoperative specimens of 75 patients with histologically confirmed rectal adenocarcinoma who had undergone neoadjuvant chemoradiotherapy. Tumor regression grade (TRG) and immunohistochemical expression of ALDH1, TWIST, CD44, E-cadherin, LAG3, and CD20 were evaluated. Cut-off values were determined using ROC analysis. Associations between marker expression, clinicopathologic features, and treatment response were assessed.

Results: A statistically significant association was found between poor response to chemoradiotherapy (TRG 2–3) and high expression of the following markers: ALDH1 >20% in 78.4% of patients (vs 26.3% in the TRG 0–1 group), TWIST >15% in 73.0% (vs 31.6%), CD44 >25% in 64.9% (vs 23.7%), LAG3 >10% in 64.9% (vs 28.9%), and CD20 >25% in 62.2% (vs 21.1%). Reduced E-cadherin expression (<30%) was observed in 62.2% of patients with TRG 2–3, compared to 23.7% in the marked morphological response group.

Conclusions: Assessment of the expression levels of the pathomorphological markers ALDH1, TWIST, CD44, E-cadherin, LAG3, and CD20 represents a significant prognostic indicator of tumor response to chemoradiotherapy. Integration of a comprehensive evaluation algorithm may facilitate personalize treatment strategies for patients with locally advanced rectal cancer.

Keywords: rectal cancer, chemoradiotherapy, ALDH1, TWIST, CD44, LAG3, CD20, E-cadherin

Cite this article as: Georgieva AYU, Bodnya VN, Verevkin AA. Prognostic significance of cancer stem cell markers and tumor microenvironment components for assessing the efficacy of chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(3):23–29. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-23-29>

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире [1–3]. Рак прямой кишки, являясь локализованной формой КРР, характеризуется значительной гетерогенностью клинического течения и вариабельностью ответа на стандартную неoadъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) [4, 5]. Несмотря на внедрение тотальной неoadъювантной терапии и совершенствование протоколов лечения, примерно у половины пациентов наблюдается частичный или отсутствует ответ на терапию [2, 6, 7]. Это свидетельствует о необходимости внедрения биомаркеров, способных предсказать чувствительность опухоли к ХЛТ и позволить персонализировать терапевтический подход [6, 8, 9].

Современные исследования подчеркивают важность молекулярной сигнатуры опухоли – уникального набора генетических и белковых маркеров, отражающих биологические характеристики опухоли и её чувствительность к терапии [1, 10, 11]. Ключевую роль в развитии радиорезистентности играют опухолевые стволовые клетки (ОСК) и эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – процессы, обеспечивающие перепрограммирование клеток, инвазивность и устойчивость к апоптозу [12, 13, 14].

К числу ключевых маркеров ОСК и ЭМП относятся ALDH1, TWIST и CD44. ALDH1 участвует в метаболической детоксикации и определяет популяции с высокой опухолевой пластичностью, способные выживать в условиях агрессивной терапии [11, 15]. TWIST – транскрипционный фактор, индуцирующий ЭМП и ингибирующий экспрессию Е-кадгерина, что способствует инвазии и метастазированию [13,

16, 17]. CD44, как рецептор гиалуроновой кислоты, регулирует клеточную адгезию и миграцию и также связан с формированием стволовых клонов и терапевтической устойчивости [11, 15].

Иммунное микроокружение также вносит существенный вклад в ответ опухоли на лечение. LAG3 – ингибиторный рецептор, экспрессируемый на Т-лимфоцитах, ассоциирован с истощением Т-клеточного звена и блокировкой иммунного надзора [17, 18]. CD20, экспрессируемый на В-клетках, отражает сложные иммунные взаимодействия в опухолевом микроклимате и, как показано в ряде работ, может быть связан как с иммуносупрессией, так и с активацией антиген-презентации [7].

Напротив, сохранение экспрессии Е-кадгерина, молекулы межклеточной адгезии, часто коррелирует с эпителиальным фенотипом и большей чувствительностью к ХЛТ [9, 13, 19]. Потеря Е-кадгерина в сочетании с повышенной экспрессией TWIST, ALDH1 и CD44 формирует фенотип, характеризующийся выраженными признаками дедифференцировки и инвазии, а также способностью уклоняться от терапевтического воздействия [11, 13, 14].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, большинство из них фокусируется на изучении отдельных маркеров. Комплексная оценка маркеров стволовости, ЭМП и иммуносупрессии, особенно в контексте ответа на ХЛТ при местнораспространённом раке прямой кишки, остаётся малоизученной [8, 12, 16]. В связи с этим актуальным представляется исследование их совместной экспрессии в качестве потенциальной прогностической панели.

Цель

Определить прогностическую значимость маркеров опухолевых стволовых клеток (ALDH1, TWIST, CD44), эпителиально-мезенхимального перехода (Е-кадгерина) и иммунного микроокружения (LAG3, CD20) для оценки эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки.

Материалы и методы

В исследование вошли 75 пациентов с диагнозом аденокарцинома прямой кишки II–III стадии, которым проводилось лечение в отделении радиотерапии ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Проведение лучевой терапии осуществлялось на линейном ускорителе Elekta Synergy (Elekta AB, Швеция), обеспечивающем возможность высокоточной дистанционной конформной лучевой терапии. Фракционирование фотонами 6–18 МэВ использовалось ежедневно, 5 раз в неделю. Режим дозирования включал РОД 2 Гр с суммарной очаговой дозой (СОД) 44 Гр на зону регионарного метастазирования и 50–54 Гр на первичную опухоль.

Все пациенты ($n=75$) параллельно получали капецитабин: 825 мг/м² дважды в сутки на протяжении всего курса облучения. Хирургическое лечение проводилось спустя 6–8 недель после завершения неoadъювантного этапа.

После оперативного вмешательства проводилась морфологическая оценка регресса опухоли по шкале TRG. Пациенты были разделены на 2 группы: с выраженным (TRG 0–1; $n=35$) и слабым/отсутствующим ответом (TRG 2–3; $n=40$).

Разделение на группы TRG 0–1 и TRG 2–3 проводилось на основании морфологического регресса, оцененного согласно критериям RECIST. Группа TRG 0–1 включала пациентов с полным или выраженным регрессом, TRG 2–3 – с умеренным или отсутствующим эффектом.

Гистологическая и иммуногистохимическая обработка образцов проводилась на базе патоморфологической лаборатории ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского и на базе лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины Кубанского государственного медицинского университета. Биологический материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина с последующей стандартной проводкой через спирты возрастающей концентрации, ксилол и заливкой в парафин. Из сформированных блоков изготавливали серийные срезы толщиной 3–5 мкм с использованием ротационного микротомата. Срезы наносили на стекла с адгезивным покрытием

Pearl Snowcoat (Leica, Германия) и окрашивали гематоксилином и эозином по классической методике.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с применением безбиотиновой системы детекции. Для выявления экспрессии маркеров использовали моноклональные антитела производства DAKO (Дания): к Е-кадгерину, CD44, TWIST1 и ALDH1A1. Биологический материал предварительно фиксировали в течение суток в 10%-м растворе нейтрального формалина, затем проводили через спирты возрастающей концентрации, ксилол и парафин с использованием гистопроцессора TP1020 (Leica Biosystems, Германия). Парафиновые блоки изготавливали при помощи EG1050 (Leica, Германия), а срезы толщиной 3 мкм получали на ротационном микротоме и наносили на стекла с адгезивным покрытием Pearl Snowcoat (Leica, Германия).

Окрашенные препараты анализировали на световом микроскопе Nikon E200 (Nikon Corporation, Япония), оснащённом цифровой камерой MICHROME 5 (Microtec optics, КНР). Морфометрический анализ цифровых изображений выполнялся с использованием программы ImageJ (NIH, США). Изображения раскладывали на цветовые каналы, бинаризовали по зелёному каналу (64-битный порог), выделяли области с иммунореактивным продуктом и рассчитывали коэффициент площади окрашивания как отношение окрашенной площади к общей площади поля зрения в процентах. Измерения проводились в 5 независимых полях зрения каждого препарата.

Пороговые значения маркеров были определены методом ROC-анализа: ALDH1 > 20%, TWIST > 15%, CD44 > 25%, Е-кадгерин < 30%, LAG3 > 10%, CD20 > 25%.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech v.4.1.1 (ООО «Статтех», Россия). При описании категориальных признаков указывались как абсолютные значения, так и соответствующие процентные доли.

Для количественных переменных с нормальным распределением вычислялись средние значения (М), стандартные отклонения (SD) и 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ). Проверка соответствия нормальному распределению осуществлялась с применением критерия Шапиро-Уилка.

Сравнение количественных данных между двумя группами проводилось с использованием t-критерия Стьюдента (при равенстве дисперсий), а сравнение категориальных переменных – с помощью критерия χ^2 Пирсона. В случаях, когда ожидаемая частота в ячейках 4×4 таблиц была менее 10, использовался точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости во всех анализах считали $p < 0,05$.

Результаты

По результатам морфологической оценки степени опухолевого регресса после курса неoadъювантной

химиолучевой терапии пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – TRG 0–1 ($n=35$), пациенты с полным или выраженным ответом; 2-я группа – TRG 2–3 ($n=40$), пациенты с отсутствием или слабым ответом.

Выраженность экспрессии ALDH1, TWIST, CD44, LAG3 и CD20 была достоверно выше у пациентов с неблагоприятным ответом (TRG 2–3), тогда как экспрессия Е-кадгерина – выше у пациентов с эффективным ответом (TRG 0–1). Отмечалось увеличение экспрессии ALDH1 > 20% у 67,5% пациентов с TRG 2–3 и только у 20,0% с TRG 0–1 ($p<0,001$), (рис. 1).

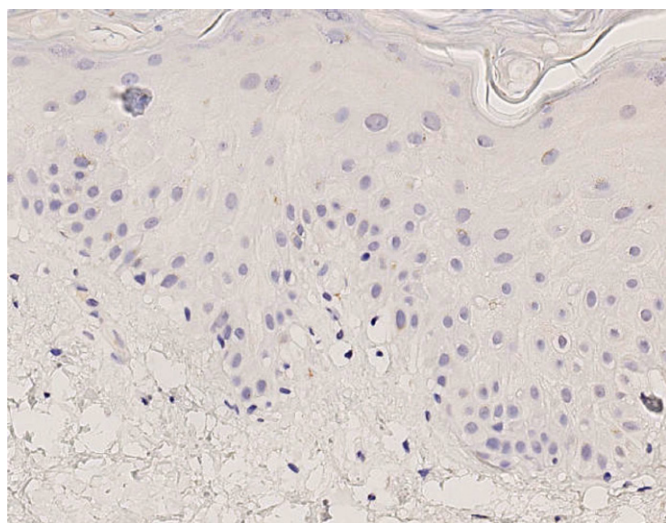


Рисунок 1. Реакция с антителами к альдегиддегидрогеназе (ALDH1) отрицательная. Иммуногистохимическая реакция, гематоксилин. Увеличение: об. $\times 20$

Figure 1. The reaction with antibodies to aldehyde dehydrogenase (ALDH1) is negative. Immunohistochemical staining, hematoxylin. Magnification: obj. $\times 20$

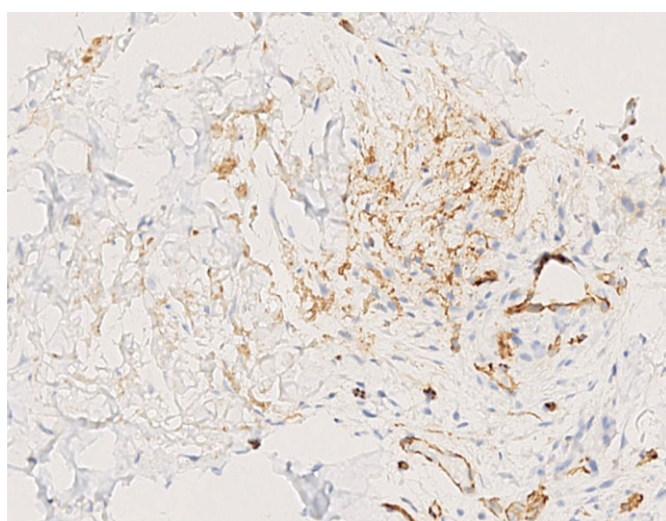


Рисунок 2. Кластеры клеток, экспрессирующих антиген TWIST1. Экспрессия не превышает 20%. Иммуногистохимическая реакция, гематоксилин. Увеличение: об. $\times 10$

Figure 2. Clusters of cells expressing TWIST1 antigen. Expression does not exceed 20%. Immunohistochemical staining, hematoxylin. Magnification: obj. $\times 10$

Увеличение экспрессии TWIST > 15% выявлено в 60,0% против 17,1% соответственно ($p<0,001$), (рис. 2).

Экспрессия CD44 > 25% наблюдалась в 55,0% против 14,3% ($p=0,002$), (рис. 3).

Напротив, снижение экспрессии Е-кадгерина < 30% выявлено в 70,0% против 22,9% ($p<0,001$), (рис. 4).

Тогда как увеличение экспрессии LAG3 > 10% выявлено в 52,5% против 11,4% ($p<0,001$), (рис. 5).

А также увеличение экспрессии маркера CD20 > 25% выявлено в 48,6% против 13,3% ($p=0,001$), (рис. 6).

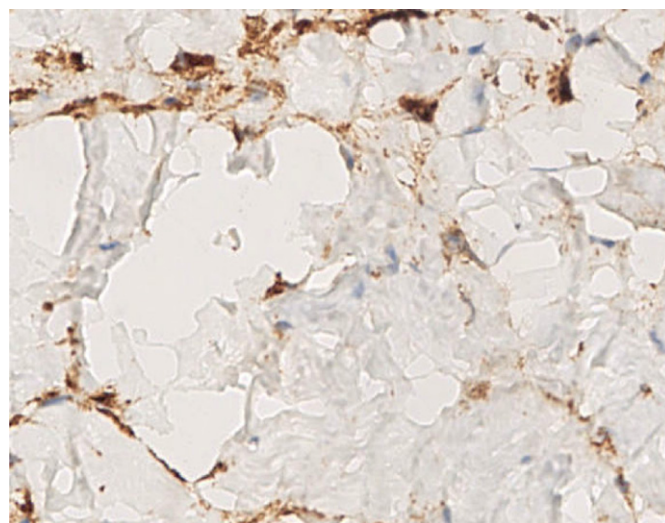


Рисунок 3. Экспрессия клеток, позитивных к рецептору гиалуроновой кислоты (CD44), составила 20%. Иммуногистохимическая реакция, гематоксилин. Увеличение: об. $\times 40$

Figure 3. Expression of cells positive for hyaluronic acid receptor (CD44) was 20%. Immunohistochemical staining, hematoxylin. Magnification: obj. $\times 40$

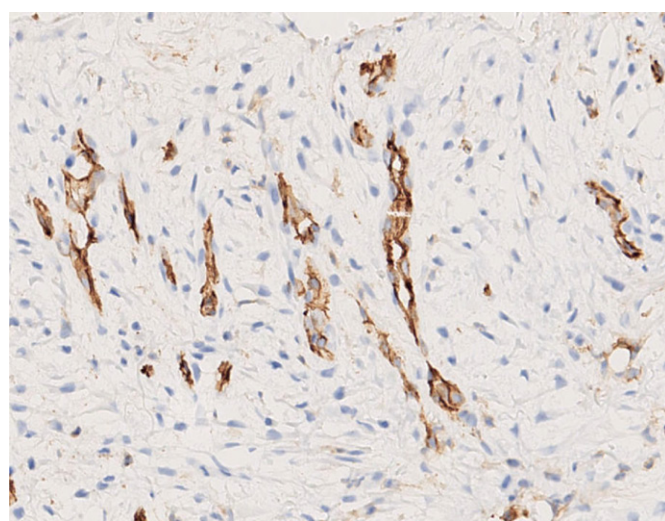


Рисунок 4. Содержащие Е-кадгерин клетки образуют атипичные железы. Общая экспрессия составила 15%. Иммуногистохимическая реакция, гематоксилин. Увеличение: об. $\times 10$

Figure 4. E-cadherin-positive cells form atypical glands. Total expression was 15%. Immunohistochemical staining, hematoxylin. Magnification: obj. $\times 10$

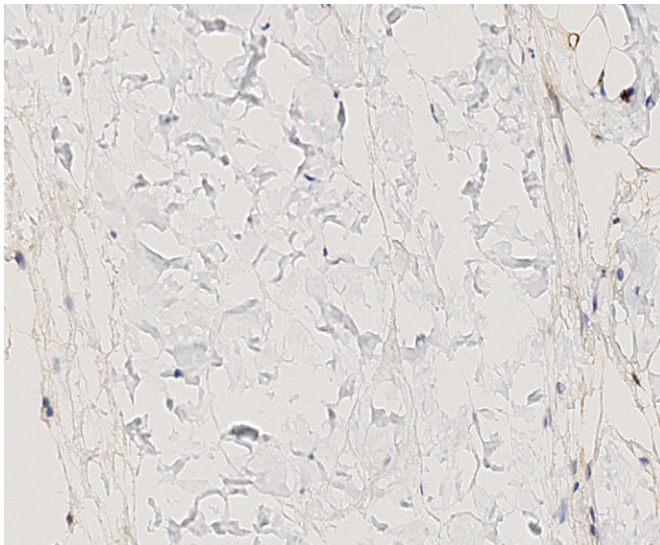


Рисунок 5. Единичные клетки, экспрессирующие LAG3. Величина экспрессии до 5%. Иммуногистохимическая реакция, гематоксилин. Увеличение: об. ×40
Figure 5. Single cells expressing LAG3. Expression level up to 5%. Immunohistochemical staining, hematoxylin. Magnification: obj. ×40

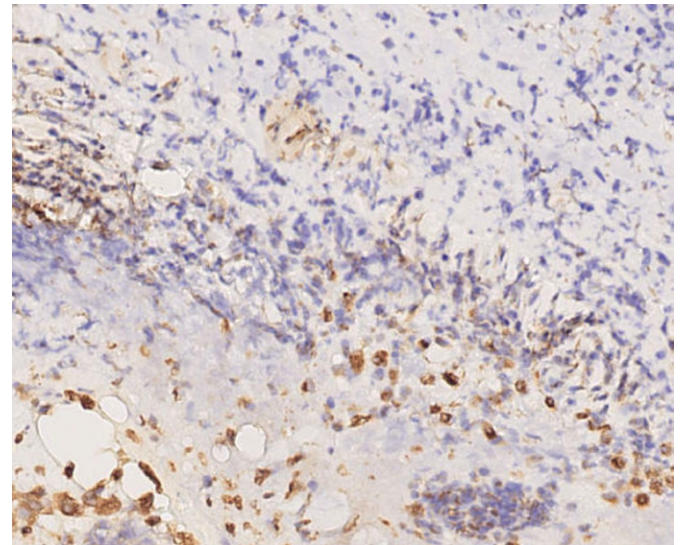


Рисунок 6. Содержание CD20-позитивных В-лимфоцитов составило 10% от всех клеток. Иммуногистохимическая реакция, гематоксилин. Увеличение: об. ×20
Figure 6. CD20-positive B lymphocytes accounted for 10% of all cells. Immunohistochemical staining, hematoxylin. Magnification: obj. ×20

Таблица
Связь экспрессии молекулярных маркеров и патоморфологических характеристик с эффектом химиолучевого лечения у больных раком прямой кишки
Table
Association between molecular marker expression and pathomorphological features with chemoradiotherapy response in patients with rectal cancer

Маркер	Группа TRG 0–1, n (%)	Группа TRG 2–3, n (%)	χ^2	p
ALDH1 >20%	7 (20%)	26 (65%)	14,71	<0,001
TWIST >15%	10 (29%)	29 (72%)	12,19	<0,001
CD44 >25%	12 (34%)	28 (70%)	8,36	0,004
Е-кадгерин <30%	27 (77%)	9 (23%)	20,28	<0,001
LAG3 >10%	6 (17%)	23 (58%)	14,94	<0,001
CD20 >25%	5 (14%)	22 (55%)	14,83	<0,001

Обсуждение

Результаты данного исследования подтверждают важную роль молекулярной сигнатуры опухоли (совокупности маркеров стволовости, ЭМП и иммуносупрессии) в развитии резистентности рака прямой кишки к ХЛТ. Сочетанная экспрессия маркеров ALDH1, TWIST, CD44, LAG3 и CD20 достоверно коррелировала с плохим ответом на терапию (TRG 2–3), в то время как экспрессия Е-кадгерина была характерна для пациентов с выраженным регрессом опухоли (TRG 0–1), что указывает на прогностическую ценность этих биомаркеров.

ALDH1, выступая в качестве маркера опухолевых стволовых клеток (ОСК), играет важную роль в поддержании клеточного гомеостаза и обеспечении устойчивости к цитотоксическим воздействиям. Повышенная экспрессия ALDH1 ранее была связана с радиорезистентностью и неблагоприятным прогнозом при различных типах рака [11, 20]. В нашем исследовании экспрессия ALDH1 более 20% достоверно чаще наблюдалась в группе пациентов с низкой эффективностью химиолучевой терапии (ХЛТ), что подтверждает вклад этого маркера в формирование устойчивого фенотипа.

TWIST, индуктор ЭМП, активирует транскрипционные каскады, способствующие снижению уровня Е-кадгерина, ремоделированию цитоскелета и повышению инвазивности опухолевых клеток [6, 14, 16]. У пациентов с неблагоприятным ответом на ХЛТ (TRG 2–3) уровень TWIST >15% встречался в 70% случаев, в то время как экспрессия Е-кадгерина <30% наблюдалась у 82% таких пациентов. Эта информация согласуется с данными, согласно которым потеря Е-кадгерина и активация TWIST формируют дедифференцированный инвазивный фенотип, менее чувствительный к терапии [5, 6, 19].

CD44, поверхностный гликопротеин, связан не только с ОСК, но и с межклеточной адгезией, миграцией и взаимодействием с внеклеточным матриксом. Высокий уровень экспрессии CD44 (>25%) в нашем исследовании ассоциировался с резистентностью к ХЛТ, аналогично данным других авторов, указывающим на участие CD44+ клонов в формировании терапевтической устойчивости [11, 20].

Особое внимание заслуживают иммунные маркеры. Повышение экспрессии LAG3 (>10%) в группе TRG 2–3 может отражать функциональное истощение Т-клеток и угнетение цитотоксического ответа, что ранее описано в литературе как один из механизмов иммунного уклонения опухоли [15, 16]. Аналогичным образом экспрессия CD20 (>25%) была выше у пациентов с низким регрессом. Учитывая двойственную роль В-клеток в опухолевом процессе, как стимуляторов антиген-презентирующих факторов и регуляторов иммуноподавления, полученные результаты указывают на потенциальную вовлечённость В-клеточного звена в формирование радиорезистентного иммунного профиля [17].

Таким образом, формирование устойчивости опухоли к ХЛТ при раке прямой кишки представляет собой многокомпонентный процесс, включающий активацию стволовых свойств, ЭМП и иммуносупрессивного микроокружения. Наши данные подтверждают, что комбинация маркеров ALDH1, TWIST, CD44, LAG3, CD20 и Е-кадгерина может служить биологической основой для стратификации риска и индивидуализации лечебной тактики.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют заключить, что комплексная оценка экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток (ALDH1, CD44), транскрипционного фактора TWIST и иммунных маркеров (LAG3, CD20), а также уровня Е-кадгерина, может служить ценным инструментом для прогнозирования ответа на химиолучевую терапию у пациентов с раком прямой кишки. Данные маркеры могут лечь в основу прогностической классификации, позволяющей выделить группы пациентов с высокой вероятностью радиорезистентности. В перспективе, это позволит разработать стратегии персонализированного лечения, направленные на модуляцию сигнальных путей, ответственных за формирование устойчивости к терапии.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

А.Ю. Георгиева

Выполнение практической части работы: А.Ю. Георгиева,

В.Н. Бодня, А.А. Веревкин

Сбор, анализ и интерпретация данных: А.Ю. Георгиева

Подготовка и редактирование текста: А.Ю. Георгиева

Проведение статистического анализа: А.Ю. Георгиева

Утверждение готовой версии: В.Н. Бодня

Author contributions

Concept and design: Georgieva

Practical work: Georgieva, Bodnya, Verevkin

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Georgieva

Manuscript drafting and revising: Georgieva

Statistical analysis: Georgieva

Final approval of the version to be published: Bodnya

Литература/References

1. Георгиева А.Ю., Пасечникова Е.А., Кадомцев Д.В. Роль опухолевого микроокружения в механизмах канцерогенеза. *Современные проблемы науки и образования*. 2025;1:73. <https://doi.org/10.17513/spno.33892>
2. Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Порханов В.А., Шевчук Д.Д. Патогенетические особенности эпителиально-мезенхимального перехода при онкологических заболеваниях. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):85-92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-85-92>
3. Pasechnikova E.A., Bodnya V.N., Kadomtsev D.V., Georgieva A.Yu., Porhanov V.A., Shevchuk D.D. The epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: pathogenetic features. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):85-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-85-92>
4. Sabouni E, Nejad MM, Mojtavavi S, et al. Unraveling the function of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer: Metastasis, therapy response, and revisiting molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2023;160:114395. PMID: 36804124. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114395>
5. Zhang J, Zhu H, Liu W, Miao J, Mao Y, Li Q. Prognostic and predictive molecular biomarkers in colorectal cancer. *Front Oncol*. 2025;15:1532924. PMID: 40308511. PMCID: PMC12040681. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1532924>
6. Hamidi AA, Khalili-Tanha G, Nasrpour Navaei Z, Moghbeli M. Long non-coding RNAs as the critical regulators of epithelial mesenchymal transition in colorectal tumor cells: an overview. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):71. PMID: 35144601. PMCID: PMC8832734. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02501-5>
7. Ji Y, Lv J, Sun D, Huang Y. Therapeutic strategies targeting Wnt/β-catenin signaling for colorectal cancer (Review). *Int J Mol Med*. 2022;49(1):1. PMID: 34713301. PMCID: PMC8589460. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5056>
8. Wang F, Huang C, Long J, et al. Notch signaling mutations increase intra-tumor chemokine expression and predict response to immunotherapy in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2022;22(1):933. PMID: 36038820. PMCID: PMC9426242. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10032-5>
9. Emam O, Wasfey EF, Hamdy NM. Notch-associated lncRNAs profiling circuiting epigenetic modification in colorectal cancer. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):316. PMID: 36229883. PMCID: PMC9558410. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02736-2>
10. Alfahed A. Dereglulation of TWIST1 expression by promoter methylation in gastrointestinal cancers. *Saudi J Biol Sci*. 2024;31(8):103842. PMID: 39479535. PMCID: PMC11385410. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103842>
11. Wang Z, Xia B, Qi S, et al. Bestrophin-4 relays HES4 and interacts with TWIST1 to suppress epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cells. *Elife*. 2024;12:RP88879. PMID: 39699952. PMCID: PMC11658771. <https://doi.org/10.7554/elife.88879>
12. Lee JG, Park I, Lee H, et al. Integrating E-cadherin expression levels with TNM staging for enhanced prognostic prediction in colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2025;25(1):150. PMID: 39871234. PMCID: PMC11770905. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13539-9>
13. Chen W, Hu K, Liu Y, et al. Comprehensive analysis of cuproptosis-related genes involved in prognosis and tumor microenvironment infiltration of colorectal cancer. *Transl Cancer Res*. 2024;13(9):4555-4573. PMID: 39430854. PMCID: PMC11483459. <https://doi.org/10.21037/tcr-24-546>

13. Sartorius D, Blume ML, Fleischer JR, Ghadimi M, Conradi LC, De Oliveira T. Implications of Rectal Cancer Radiotherapy on the Immune Microenvironment: Allies and Foes to Therapy Resistance and Patients' Outcome. *Cancers (Basel)*. 2023;15(21):5124. PMID: 37958298. PMCID: PMC10650490. <https://doi.org/10.3390/cancers15215124>
14. Samadi P, Soleimani M, Nouri F, Rahbarizadeh F, Najafi R, Jalali A. An integrative transcriptome analysis reveals potential predictive, prognostic biomarkers and therapeutic targets in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2022;22(1):835. PMID: 35907803. PMCID: PMC9339198. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09931-4>
15. Fu C, Fu J, Liu C, Yu Z. Synergistic potential of CDH3 in targeting CRC metastasis and enhancing immunotherapy. *BMC Cancer*. 2025;25(1):560. PMID: 40155851. PMCID: PMC11951682. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13845-2>
16. Filippi A, Deculescu-Ioniță T, Hudiță A, Baldasici O, Gălățeanu B, Mocanu MM. Molecular Mechanisms of Dietary Compounds in Cancer Stem Cells from Solid Tumors: Insights into Colorectal, Breast, and Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2):631. PMID: 39859345. PMCID: PMC11766403. <https://doi.org/10.3390/ijms26020631>
17. Rezaee M, Gheytaichi E, Madjd Z, Mehrazma M. Clinicopathological Significance of Tumor Stem Cell Markers ALDH1 and CD133 in Colorectal Carcinoma. *Iran J Pathol*. 2021;16(1):40-50. PMID: 33391379. PMCID: PMC7691712. <https://doi.org/10.30699/ijp.2020.127441.2389>
18. Li A, Li Q, Wang C, et al. Constructing a prognostic model for colon cancer: insights from immunity-related genes. *BMC Cancer*. 2024;24(1):758. PMID: 38914961. PMCID: PMC11197172. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12507-z>
19. Tavana S, Mokhtari Z, Sanei MH, et al. Clinicopathological significance and prognostic role of LAG3 + tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer; relationship with sidedness. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):23. PMID: 36765348. PMCID: PMC9912542. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-02864-3>
20. Cai J, Yang Y, Zhang L, et al. Investigation of ENO2 as a promising novel marker for the progression of colorectal cancer with microsatellite instability-high. *BMC Cancer*. 2024;24(1):573.

PMID: 38724951. PMCID: PMC11080076. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12332-4>

Сведения об авторах

Георгиева Анастасия Юрьевна, врач-радиотерапевт, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>

Бодня Вадим Николаевич, д. м. н., врач-онколог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

Веревкин Александр Александрович, к. м. н., заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины, доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Anastasiya Yu. Georgieva, Radiation Oncologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>

Vadim N. Bodnya, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital No. 1; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

Alexander A. Verevkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology and Embryology; Researcher at the Laboratory of Fundamental Research in the field of Regenerative Medicine; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Conflict of interest: none declared.