

结直肠癌免疫微环境对西妥昔单抗耐药的影响：机制与潜在应对策略

叶唐毅, 龚 瑾*

暨南大学附属第一医院胃肠外科, 广东 广州

收稿日期: 2025年11月23日; 录用日期: 2025年12月18日; 发布日期: 2025年12月25日

摘 要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的消化道恶性肿瘤之一, 发病率位居第三, 是癌症相关死亡的重要原因。传统以手术和化疗为主的综合治疗虽可延长患者生存, 但总体预后仍不理想。近年来, 以西妥昔单抗(cetuximab, CET)为代表的抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单克隆抗体显著改善了RAS/RAF野生型转移性结直肠癌(metastatic CRC, mCRC)患者的结局。然而, 无论是原发性耐药还是继发性耐药, 均严重限制了CET的临床获益。既往研究多聚焦于肿瘤细胞内基因突变及下游通路激活, 对肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment, TME)在CET耐药中的作用关注有限。近年证据表明, M2型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)及髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等免疫抑制性细胞亚群, 通过分泌IL-10、TGF- β 等抑制性因子、上调免疫检查点分子以及重塑EGFR及其旁路信号通路, 可削弱CET依赖的抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), 并促进肿瘤免疫逃逸。此外, 液体活检技术的快速发展, 为动态监测RAS/RAF突变演化及免疫相关标志物变化提供了无创手段, 有望用于评估免疫抑制性微环境状态及CET再挑战机会。本文综述了结直肠癌免疫微环境相关细胞在CET耐药中的作用机制, 重点讨论TAMs、Tregs及MDSCs等亚群的关键分子通路, 并总结液体活检及靶向免疫抑制性微环境的潜在应对策略, 以期对mCRC的个体化联合治疗提供理论依据。

关键词

结直肠癌(CRC), 西妥昔单抗(CET), 肿瘤微环境(TME), 耐药

The Influence of the Colorectal Cancer Immune Microenvironment on Resistance to Cetuximab: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies

*通讯作者。

文章引用: 叶唐毅, 龚瑾. 结直肠癌免疫微环境对西妥昔单抗耐药的影响: 机制与潜在应对策略[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2612-2622. DOI: 10.12677/acm.2025.15123695

Tangyi Ye, Jin Gong*

Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: November 23, 2025; accepted: December 18, 2025; published: December 25, 2025

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors of the digestive tract worldwide, ranking third in incidence and representing a major cause of cancer-related mortality. Although conventional multidisciplinary treatment centered on surgery and chemotherapy can prolong survival, the overall prognosis remains unsatisfactory. In recent years, anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies, represented by cetuximab (CET), have significantly improved outcomes in patients with RAS/RAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). However, both primary and acquired resistance substantially limit the clinical benefit of CET. Previous studies have mainly focused on genetic alterations within tumor cells and activation of downstream signaling pathways, while relatively little attention has been paid to the role of the tumor immune microenvironment (tumor microenvironment, TME) in CET resistance. Emerging evidence indicates that immunosuppressive cell subsets, such as M2-polarized tumor-associated macrophages (TAMs), regulatory T cells (Tregs), and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), can attenuate CET-dependent antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and promote tumor immune escape by secreting inhibitory factors including IL-10 and TGF- β , upregulating immune checkpoint molecules, and reshaping EGFR and its bypass signaling pathways. In addition, the rapid development of liquid biopsy technologies provides a noninvasive approach for dynamically monitoring the evolution of RAS/RAF mutations and changes in immune-related biomarkers, which holds promise for evaluating the status of the immunosuppressive microenvironment and determining the optimal timing for CET rechallenge. This review summarizes the mechanisms by which immune microenvironment-related cellular components contribute to CET resistance in colorectal cancer, with a particular focus on key molecular pathways involving TAMs, Tregs, and MDSCs, and discusses potential strategies targeting the immunosuppressive microenvironment and incorporating liquid biopsy, with the aim of providing a theoretical basis for individualized combination therapy in patients with mCRC.

Keywords

Colorectal Cancer (CRC), Cetuximab (CET), Tumor Microenvironment (TME), Drug Resistance

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言**1.1. 结直肠癌的现状与流行病学**

《2022 年全球癌症统计》的数据显示, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第二大致死性恶性肿瘤, 在癌症发病率排名中, 其排名第三[1]。目前, 手术与化疗仍是结直肠癌的主要治疗方式。常用化疗方案包括以氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)为主的单药治疗, 以及含多种药物的联合化疗方案。研究显示, 化疗可使结直肠癌患者的总体生存期(overall survival, OS)延长至约 20 个月, 成为改善预后的重要治疗手

段之一[2][3]。然而, 结直肠癌的总体预后仍不理想。

近年来, 针对致癌信号通路的靶向药物相继问世, 并在结直肠癌患者治疗中取得显著疗效, 不仅拓宽了肿瘤患者的治疗选择, 也延长了患者的生存期 and 提高了生存质量。西妥昔单抗是一种靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的嵌合型人鼠 IgG1 单克隆抗体; 其通过与 EGFR 胞外配体结合域高亲和结合, 阻断内源性配体结合, 从而抑制 EGFR 及其下游信号通路的激活与磷酸化, 负向调控肿瘤细胞生长并诱导凋亡。此外, CET 还可通过抗体依赖的细胞介导细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)增强机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤[4]。临床上, CET 抗联合化疗是转移性结直肠癌患者的常用治疗策略之一, 可提高治疗反应率并降低转移性结直肠癌(mCRC)进展的风险[5]。

然而, CET 在改善 CRC 患者生存方面仍受到多种限制, 其中最主要的是 EGFR 靶向治疗相关的原发性和继发性耐药[6]。原发性耐药指肿瘤对药物治疗无反应, 而继发性耐药则是在药物治疗一段时间后出现。研究表明, CET 联合化疗对 RAS/BRAF 基因均为野生型的患者疗效较好, 而部分患者因 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 KRAS/BRAF 突变、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及蛋白激酶 B (AKT)上调等机制导致耐药, 从而无法从 CET 治疗中获益[7]。即使 RAS/BRAF 野生型的患者对 CET 初期治疗有效, 其缓解期通常仅维持 12~18 个月, 之后几乎所有患者都会出现继发性耐药, 导致疗效下降[8]。

尽管目前针对 EGFR 的靶向治疗显著改善了 RAS/BRAF 野生型 mCRC 的预后, 但 CET 疗效仍受免疫微环境显著影响。当前研究多聚焦于肿瘤细胞内突变通路, 而忽视了肿瘤相关免疫细胞通过分泌抑制性细胞因子、重塑 Fc 受体通路及激活旁路信号所介导的耐药机制。免疫微环境的重塑已被证实是影响西妥昔单抗抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)的关键因素。因此, 从“免疫微环境-分子机制-CET 耐药”的角度系统梳理, 是当前研究的重要突破口。在本文中, 我们重点探讨结直肠癌肿瘤微环境在 CET 耐药形成中的机制及相关潜在应对策略。

1.2. 肿瘤微环境的定义与组成

肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)是一个动态而复杂的功能单元, 其核心是各类免疫细胞与间质细胞在细胞外基质(ECM)中形成的相互作用网络。关键的免疫细胞主要包括肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、自然杀伤细胞(natural killer, NK)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)等[9][10]。

早期研究认为, 这些免疫细胞是机体对肿瘤的排斥反应的表现。在肿瘤发生早期, 免疫系统可通过激活巨噬细胞和 T 细胞对癌症作出反应, 起到免疫识别、清除并降低癌症发病率的作用[11]。然而, 随着肿瘤进展, TME 逐渐向免疫抑制表型重塑, 表现为抑制性细胞亚群富集、抑制性细胞因子分泌增加以及免疫检查点分子上调等特征[12]。在此过程中, 肿瘤细胞及其微环境通过重编程免疫细胞表型与功能, 削弱效应 T/NK 细胞介导的细胞毒性反应, 促进免疫逃逸并推动耐药克隆的选择与扩张。

2. 免疫微环境介导西妥昔单抗耐药机制

2.1. CET 与免疫细胞介导的 ADCC 机制

CET 的抗肿瘤机制之一是通过免疫细胞上的 Fc 受体(FcγRs)介导的 ADCC 作用[13]。研究发现, 接受 CET 治疗的结直肠癌(CRC)患者中, 携带 FcγRIIa-131R 和/或 FcγRIIIa-158F 基因型的患者其无进展生存期(PFS)较短, 而携带 131H/H 和/或 158V/V 基因型的患者则表现出更长的 PFS [14]。在 CRC 细胞系暴露于 CET 后, 人类自然杀伤(NK)细胞显著增加了协同刺激分子 CD137 的表达[15]。将 CET 与抗 CD137

单抗联合使用具有协同作用, 能够实现完全的肿瘤消退和延长生存期, 这一效果依赖于 NK 细胞的参与[16]。此外, IL-2 和 IL-15 可与 CET 协同作用, 激活 NK 细胞并增强其细胞毒功能[17]。然而, 当 T 细胞缺乏 Fc γ 受体时, 西妥昔单抗和帕尼单抗(panitumumab)均无法有效调动 T 细胞。因此, 通过修饰 T 细胞来增强抗 EGFR 药物的 ADCC 活性成为可能的研究方向[18]。双特异性 T 细胞接合抗体(BiTE)能够靶向结合西妥昔单抗和帕尼单抗的结合域, 从而将 T 细胞与癌细胞暂时连接, 引发重新定向的靶细胞裂解作用。研究显示, 基于 CET 的 BiTE 抗体在体外能有效介导 KRAS 和 BRAF 突变的 CRC 细胞系的重新定向裂解, 并抑制来自异种移植肿瘤的生长[18]。CET 介导的 ADCC 依赖 NK 细胞活化与 Fc γ R 多态性, 但其效应会受到 TAMs 等免疫抑制细胞的显著调控, 后者通过分泌 IL-10 和 TGF- β 削弱免疫反应, 从而降低抗 EGFR 抗体疗效。

另外, Toll 样受体 9 (TLR9)在多种免疫细胞中表达, 包括巨噬细胞、NK 细胞、B 淋巴细胞和浆细胞样树突状细胞[19][20]。激活 TLR9 可以通过干扰癌细胞增殖和血管生成来发挥抗肿瘤作用[21]。IMO 是一种新型第二代改良型免疫调节 TLR9 激动剂, 已被证明在 CET 耐药的 CRC 细胞系和小鼠模型中, 通过增强 CET 的 ADCC 活性协同抑制肿瘤生长, 并且这一作用与 KRAS 基因型无关[22][23]。

2.2. 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的作用

肿瘤内部存在的巨噬细胞群被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs), 巨噬细胞可分为两种状态, 即 M1 型和 M2 型, 前者具有促炎、杀菌和抗肿瘤功能, 而后者则具有抗炎、修复组织和调节免疫平衡功能[24]-[26]。完全极化的 M1 型和 M2 型巨噬细胞是一个广泛分类的极端表型。在肿瘤微环境中, 肿瘤相关巨噬细胞主要是起到促进肿瘤进展的 M2 型极化的巨噬细胞[27][28]。

在肿瘤微环境中, M2 型 TAMs 是构建免疫抑制性生态位的关键细胞。其通过分泌 IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子, 削弱 CD8 $^{+}$ T 细胞和 NK 细胞的活化与效应功能, 并诱导 PD-L1 及 CTLA-4 配体等免疫检查点分子上调, 从而直接减弱 CET 依赖的 ADCC 效应[29][30]。与此同时, TAMs 分泌的 IL-10、TGF- β 及 CCL22 等趋化因子可促进调节性 T 细胞(Tregs)的分化与募集, 进一步放大免疫抑制环路。值得注意的是, M2 型 TAMs 还能分泌表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), 激活肿瘤细胞内 EGFR 及其下游信号通路, 在功能上“抵消”CET 对 EGFR 的阻断作用, 形成免疫抑制和信号激活“双重耐药”屏障[31][32]。因此, TAMs 除抑制 ADCC 外, 还可通过 EGF/IL-6 等因子介导 EGFR 及其旁路信号再激活, 从而在免疫与信号转导层面共同促成耐药。

2.3. 调节性 T 细胞(Tregs)的作用

Tregs 是 T 细胞亚群的一类对控制自身耐受和炎症反应起着重要的作用, 分为 CD4 $^{+}$ Treg 和 CD8 $^{+}$ Treg 两种类型[23]。最新的研究表明, 在接受 CET 治疗的患者中, 肿瘤内 CD4 $^{+}$ FOXP3 $^{+}$ Treg 的频率明显增加, 这些 Treg 表达 CTLA-4、CD39 和 TGF β , 使得肿瘤组织及外周血中 CTLA-4 $^{+}$ Tregs 的水平显著上升, 这一现象与 NK 细胞介导的 ADCC 减弱密切相关[33]。TME 中富集的 Tregs 可以直接或通过分泌 TGF- β 和 IL-10 抑制 CD8 $^{+}$ T 细胞和 NK 细胞, 上调免疫检查点通路, 对 CD8 $^{+}$ T 细胞和 NK 细胞介导的 ADCC 产生抑制, 削弱 CET 所依赖的免疫效应机制, 促进肿瘤免疫逃逸[34]。此外, Tregs 可能通过改变肿瘤微环境中的趋化因子表达及代谢环境, 抑制效应细胞(如 NK 细胞、CD8 $^{+}$ T 细胞)的浸润, 进一步削弱抗 EGFR 抗体的免疫效应[35]。

除此之外, Treg 还可以通过调节细胞因子的表达(如 IL-6)等影响 CRC 细胞生长[36]。更进一步, Treg 通过抑制 Th1 细胞活性从而减少其分泌的血管生成抑制因子(TGF- β 等)的产生, 并促进血管生成相关因子如神经菌素 1 (neuropilin-1, NRP-1)的产生, 提供肿瘤生长所需的营养, 从而直接或间接层面上促进 CRC 免疫逃逸以及血管生成, 形成对 CET 治疗的耐药屏障[37][38]。

因此, 深入了解 Tregs 在 CET 治疗中的作用机制, 尤其是其如何通过免疫抑制途径削弱 ADCC 反应, 是提高结直肠癌患者治疗效果的关键。未来可以考虑结合 Treg 靶向策略(如 CTLA-4 抑制剂)与 CET 治疗, 以期克服免疫逃逸现象, 增强抗肿瘤免疫反应。

2.4. 髓源性抑制细胞(MDSCs)的作用

MDSCs 的主要来源包括骨髓中的未成熟巨噬细胞、树突状细胞(DCs)以及粒细胞祖细胞。在肿瘤微环境中, 肿瘤分泌的多种细胞因子和趋化因子(如粒细胞集落刺激因子 G-CSF、巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF、血管内皮生长因子 VEGF、转化生长因子 β TGF- β 及白介素-6 IL-6 等)可促使造血干细胞异常分化, 导致髓系细胞成熟受阻, 从而积聚大量功能异常的未成熟髓系细胞, 即 MDSCs [39]。这些细胞在外周血及肿瘤组织中被持续激活, 释放多种免疫抑制性因子, 包括 TGF- β 、IL-10、活性氧(ROS)、一氧化氮(NO)、精氨酸酶-1 (Arg-1)及吡啶胺 2,3-双加氧酶(IDO)等。

这些分子通过多条互补的免疫抑制机制发挥作用: 一方面, MDSCs 高表达 Arg-1, 消耗微环境中的 L-精氨酸, 抑制 T 细胞受体(TCR)信号传导, 降低 CD8⁺效应性 T 细胞增殖与细胞毒性活性; MDSCs 还通过 NOX2-介导的 ROS 与过氧亚硝酸盐生成, 直接修饰 T 细胞表面受体, 造成其“激活阈值”升高、应答能力下降, 使其更难活化; 另一方面, MDSCs 可诱导调节性 T 细胞(Tregs)的扩增, 并抑制树突状细胞(DCs)的抗原呈递功能, 从而削弱整体抗肿瘤免疫反应[40] [41]。此外, MDSCs 还能分泌血管生成因子, 促进肿瘤新生血管形成及间质重塑, 为肿瘤细胞的持续生长和远处转移提供有利条件。

在结直肠癌中, MDSCs 的积聚与免疫抑制性微环境的形成密切相关。研究发现, CRC 患者外周血及肿瘤组织中的 MDSCs 数量显著增加, 其水平与肿瘤分期、转移状态及患者预后呈正相关[42]。肿瘤来源相关因子(tumor-derived factors, TDFs)如 VEGF、IL-6、GM-CSF 等, 可通过激活 STAT3、NF- κ B、PI3K/Akt 等信号通路, 促进 MDSCs 的募集、增殖及免疫抑制基因表达[43]。激活的 MDSCs 进一步分泌免疫抑制因子, 形成一个自我放大的正反馈环路, 从而持续抑制效应 T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)的功能, 导致肿瘤免疫逃逸与免疫治疗耐受。

此外, MDSCs 与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)之间存在相互促进的关系。MDSCs 通过分泌 IL-6 和 TGF- β 可诱导肿瘤细胞上调干性相关转录因子(如 Nanog、SOX2、OCT4), 从而增强肿瘤细胞的自我更新能力与耐药性。这一机制在结直肠癌对 CET 治疗的继发耐药中也可能发挥重要作用[44]。

综上, MDSCs 不仅通过多途径抑制抗肿瘤免疫反应, 还能与肿瘤细胞形成复杂的双向调控网络, 共同塑造免疫抑制性肿瘤微环境。针对 MDSCs 的功能阻断或分化诱导已成为改善免疫治疗和靶向治疗疗效的新兴策略, 为结直肠癌的精准治疗提供了新的理论依据。

3. 液体活检在监测免疫抑制性微环境中的应用

在阐明免疫抑制性微环境介导耐药后, 如何动态、无创地监测这种状态成为关键, 液体活检为此提供可能。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是由原发肿瘤或转移灶脱落并进入外周血液循环中的肿瘤细胞群体[45]。这些循环肿瘤细胞不仅携带着原发肿瘤的基因特征, 还可动态反映肿瘤的异质性及其进化过程。肿瘤细胞在浸润周围组织后, 进一步进入血液或淋巴系统, 形成 CTCs, 并通过循环系统迁移至远端组织, 在新的微环境中存活、适应并最终建立转移灶[46]。虽然 CTCs 来源于原发性肿瘤, 但它们具备上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的特征, 这种转化促进了肿瘤细胞脱离原发灶并进入血流。在循环过程中, CTCs 可形成细胞簇以增强其生存与转移潜能, 同时表现出干细胞样特性, 从而提高其启动转移的能力[47]。由于 CTCs 来自于原发性肿瘤, 具有很高的肿瘤特异性与肿瘤的转移和复发密切相关, 且其为“液体活检”可检测到的, 因此通过监测外周血中的 CTCs 来评估结直肠癌肿瘤复发转移风险, 相对

无创，具有较高的临床应用价值[48]。与传统组织活检相比，液体活检具有创伤小、可重复性高、能实时监测肿瘤分子变化的优势，因此被广泛用于肿瘤早期筛查、治疗反应评估及耐药机制研究。

在临床实践中，液体活检能够早期发现肿瘤复发，并在靶向治疗耐药突变的诱导过程中发挥重要作用。液体活检是一种新兴的方法，涉及对来自多种来源的遗传物质进行分析，主要包括血液(也涉及尿液、胸水和腹水)。该方法提供了与致癌过程相关的基因突变和拷贝数变化的信息。液体活检不仅能检测循环肿瘤细胞(CTCs)，还包括循环肿瘤 DNA (ctDNA)、循环肿瘤 RNA (ctRNA)、外泌体(exosomes)及肿瘤相关蛋白等多种生物标志物。ctDNA 来源于肿瘤细胞凋亡或坏死释放的 DNA 片段，可反映肿瘤的基因突变谱。通过高灵敏度的测序技术，如数字 PCR 或二代测序(NGS)，可实时监测 KRAS、NRAS、BRAF、EGFR 等基因突变状态的动态变化。多项研究表明，ctDNA 分析在指导 CET 治疗中具有重要价值。CET 作为抗 EGFR 单抗，其疗效高度依赖于 RAS/RAF 信号通路的状态。通过液体活检检测 ctDNA，可在疾病进展前发现 RAS 突变的出现，从而提前调整治疗方案。在 CET 治疗过程中，一旦检测到疾病进展，液体活检可用于评估再次治疗的时机[49]。在一项对既往有抗 EGFR 治疗获益证据并再次接受抗 EGFR 治疗(采用 ctDNA 液体活检评估 RAS 状态的策略)患者的荟萃分析中，有 46%的患者在接受抗 EGFR 治疗后，RAS 由野生型转化为突变型。在这些患者中，相较于 RAS 从头突变，再次激发前维持野生型 RAS 预后更佳[50]。此外，ctDNA 检测在评估原发灶与转移灶之间的分子一致性方面也具有显著优势。研究发现，mCRC 患者中 ctDNA 突变谱与组织样本具有较高的相关性，其中 KRAS、NRAS 及 BRAF 突变结果高度吻合，一致性可达 96.15% [51]。

因此，除 KRAS/NRAS/BRAF 等驱动基因突变外，液体活检还可监测 PD-L1、STAT3、CSF1R 等免疫相关标志物及免疫细胞来源外泌体的表达变化，从而在一定程度上反映 TAMs、MDSCs 等免疫抑制性细胞亚群的活化状态。基于此，液体活检不仅有助于动态评估 CET 治疗过程中耐药克隆的出现与演化，也为识别免疫抑制性微环境、高风险人群以及选择联合免疫治疗策略提供了无创的早期预警工具。

综上，液体活检作为一种无创、动态、灵敏的检测技术，正在成为结直肠癌免疫治疗及靶向治疗耐药监测的重要工具，为实现精准化治疗提供了新的临床路径。

4. 克服免疫抑制性微环境介导耐药的潜在应对策略

基于上述免疫细胞与液体活检的认识，围绕 TAMs/Tregs/MDSCs 的干预以及免疫联合治疗，构成克服 CET 耐药的主要策略方向。在免疫微环境介导的 CET 耐药中，肿瘤相关免疫细胞的功能异常与表型极化起着关键作用。尤其是 M2 型肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、调节性 T 细胞(Tregs)及髓源性抑制细胞(MDSCs)等亚群，它们通过抑制效应 T/NK 细胞活性、促进免疫逃逸及重塑 EGFR 信号网络，共同削弱 CET 依赖的 ADCC 效应。在此总结各免疫细胞耐药机制表 1 以及提出针对结直肠癌 CET 耐药的潜在应对策略。

Table 1. Mechanism of immune cell resistance
表 1. 免疫细胞耐药机制

免疫细胞亚型	核心调控分子	主要耐药途径
M2 型 TAMs	IL-10, TGF- β , ARG1, VEGF CSF1/CSF1R 信号	抑制 CD8 ⁺ /NK 功能、抑制 ADCC；促进肿瘤生长与血管生成。
调节性 T 细胞(Tregs)	FOXP3, CTLA-4, IL-10, TGF- β	抑制 CD8 ⁺ T 细胞和 NK 细胞、抑制 ADCC；削弱 CET 所依赖的免疫效应机制。
髓源抑制细胞(MDSCs)	Arg-1, iNOS, ROS, VEGF, TGF- β , IL-6, GM-CSF	抑制 T 细胞、分泌免疫抑制因子并促进肿瘤耐药克隆生长；MDSC 富集可削弱免疫介导的抗肿瘤活性。

4.1. 靶向免疫细胞(TAMs/Tregs/MDSCs)

近年来, 针对肿瘤免疫抑制性细胞的治疗策略不断发展。对于 TAMs, 研究发现集落刺激因子 1 受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R)所介导的信号通路是 TAMs 维持和生存的关键轴, 抑制 CSF1R 能够降低 CD206 表达和 IL-10 分泌, 从而削减免疫抑制性 TAM 的维持与存活; CSF1R 抑制剂(如 BLZ945、PLX3397 等)可在多种模型中显著降低 TAMs 浸润并提高效应 T 细胞进入肿瘤, 通过降低免疫抑制性 M2 型 TAMs 分泌, 间接解除对 NK/CD8⁺T 细胞的抑制, 从而为依赖 ADCC 效应的抗体(如 CET)创造更为有利的免疫环境, 具备与 CET 联用的生物学合理性与临床前依据[52]。由于同一肿瘤内同时存在 M1 和 M2 型 TAMs, 因此可以将免疫抑制型 M2 “重编程”为促炎型 M1, 从而直接提高肿瘤免疫清除能力并增强 ADCC 介导的抗体效应。IMO 类 TLR9 激动剂可在 KRAS 突变等对 EGFR 抑制剂耐药的 CRC/胰腺癌模型中, 完全抑制了 Ras 下游主要信号转导分子 MAPK 的磷酸化/激活, 与 CET 联用实现协同抑瘤并增强 ADCC, 同时伴随 M2 型 TAMs 向 M1 样免疫微环境转变, 从免疫侧增强 CET 效应[23]。

在 Treg 方面, 选择性阻断其免疫抑制功能已成为研究热点。针对活化 Treg 特异的 GARP-TGF- β 1 复合物的抗体 ABBV-151 (livmoniplimab)可以抑制 Tregs 中 TGF- β 1 的激活; 在结肠癌(CT26)和黑色素瘤小鼠模型中, 抗 GARP 与抗 PD-1 抗体联合使用时, 能够显著增强抗肿瘤 CD8⁺T 细胞的效应功能, 进而有效克服耐药性, 导致肿瘤的完全或部分退化[53]。

在 EGFR 单抗耐药后的 MSS/RAS 突变型 mCRC 中, 髓系抑制性细胞(MDSCs)通过 CXCR1/2 等趋化轴维持免疫抑制微环境, 是导致免疫治疗低应答与再挑战受限的关键因素; 近年的转化研究与综述提示, 阻断 MDSCs 的募集是 MSS-CRC 重新激活免疫反应的可药化方向, 为联合 EGFR 抑制剂或免疫检查点抑制剂提供了生物学依据, 抑制其募集或功能的药物正在快速推进。CXCR1/2 小分子抑制剂 SX-682 在转移性结直肠癌(mCRC) I/II 期临床试验中表现出良好的耐受性, 并在与 PD-1 抗体联合治疗时显示出增强的免疫活化, 为“去髓系化”治疗提供了有力依据[54]。

4.2. 免疫联合治疗

抗 EGFR 抗体 CET 抗肿瘤主要是通过免疫细胞介导的 ADCC 作用, 而抗 PD-L1 抗体阿维鲁单抗(Avelumab AVE)是一种全人源 IgG1, 具有双重作用机制。它阻断了 PD1 和 PD-L1 之间的相互作用, 并且能够增强 NK 细胞介导的 ADCC [55]。免疫检查点抑制剂与 EGFR 通路联合治疗在结直肠癌中展现出新的可能性。CAVE 研究显示 AVE 与 CET 联用可提高抗 EGFR 和抗 PD-L1 活性的疗效; 该方案在 RAS/BRAF 野生型、MSS 的复发难治型 mCRC 再挑战人群中显示出临床活性与良好耐受性[55]。与此同时, KRAS G12C 抑制剂阿达格拉西布(adagrasib)联合 CET 的方案已于 2024 年获得美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准, 验证了联合阻断 EGFR 与耐药通路的治疗思路。

4.3. 液体活检指导精准用药

随着 ctDNA 技术的发展, 液体活检正成为指导 CET 再挑战治疗的重要手段。如前文所述, ctDNA 及其他液体活检标志物可实时反映 RAS/RAF 突变状态及部分免疫相关分子表达情况, 为 CET 再挑战和联合免疫治疗的时机选择提供客观依据。

综上, 免疫抑制性微环境通过多亚群协同与信号串扰共同推动 CET 耐药形成。基于上述机制, 当前靶向 TAMs/Tregs/MDSCs 及液体活检指导再挑战的策略为克服耐药提供了重要方向。然而, 三类免疫细胞之间的交互网络及其研究局限仍需进一步讨论。

5. 讨论

本综述系统梳理了免疫抑制性肿瘤微环境在结直肠癌患者 CET 耐药中的关键作用,但仍需从整体免疫生态的角度进一步讨论 TAMs、Tregs 以及 MDSCs 三大免疫亚群之间的协同网络、对 EGFR 信号及旁路通路的重塑效应,以及液体活检在 CET 再挑战治疗中的潜在应用价值。同时,现有研究仍存在一定局限性,亟须明确未来需攻克的关键科学问题,以推动抗 EGFR 治疗在 mCRC 中的精准化与长期获益。

5.1. TAMs、Tregs 与 MDSCs 的协同作用与信号串扰

基于前文对 TAMs、Tregs 与 MDSCs 单独机制的综述证据,本节进一步从整体免疫角度加以整合。既往关于 CET 耐药的免疫学研究多聚焦单一细胞亚群,但免疫抑制性微环境更可能由多种抑制性细胞长期共同维持。TAMs、Tregs 与 MDSCs 之间存在交叉调控并形成正反馈网络:M2 型 TAMs 通过 IL-10、TGF- β 及 CCL22 诱导/募集 FOXP3⁺ Tregs,后者又进一步通过 IL-10/TGF- β 促进 TAMs 维持 M2 表型,并持续抑制 NK 与 CD8⁺ T 细胞效应、削弱 CET 依赖的 ADCC。与此同时,MDSCs 分泌 IL-6、GM-CSF 推动 TAMs 向 M2 极化,而 TAMs 释放 VEGF、CSF1 促进 MDSCs 募集与扩增;MDSCs 还可借助 Arg-1、iNOS、ROS/NO 诱导 Tregs 扩增,Tregs 则通过对树突状细胞抗原呈递与共刺激功能的抑制间接维持 MDSCs 积聚。三者构成了一个高度稳固且可自我放大的免疫抑制网络,是推动 CET 耐药形成的重要生态学基础。

5.2. 免疫抑制细胞对 EGFR 及旁路信号通路的重塑

基于前述各亚群机制,本节整合其对 EGFR 旁路的共同重塑效应。免疫抑制性细胞除通过削弱 ADCC 诱导耐药外,还通过细胞因子与表型重编程促进 EGFR 信号再激活及旁路增强,形成对 CET 的双重耐药屏障。TAMs 分泌 EGF 可直接激活肿瘤细胞 EGFR 及其下游通路,从功能上部分抵消 CET 的阻断作用;同时 TAMs 产生的 IL-6 等因子可通过 JAK/STAT3 通路促进 EGFR 家族旁路(如 HER2)活化,增强肿瘤细胞在 EGFR 抑制下的生存能力。MDSCs 同样可通过 IL-6—STAT3 轴上调 EGFR 配体与旁路信号,ROS/NO 介导的应激反应也可维持 ERK/MAPK 等通路持续激活,并促进耐药表型稳定化。Tregs 分泌的 TGF- β 可直接抑制效应免疫细胞且诱导肿瘤细胞 EMT,降低肿瘤对 EGFR 通路阻断的依赖程度。因此,免疫抑制性亚群通过“旁路再激活 + 免疫抑制”双路径协同,削弱抗 EGFR 治疗对肿瘤生物学行为的长期控制。

5.3. 液体活检在免疫监测与 CET 再挑战时机中的意义

随着液体活检的发展,ctDNA 动态监测为再挑战策略提供了时间学依据:除识别 RAS/RAF 等突变外,液体活检的核心价值在于捕捉耐药克隆随停药后的衰减趋势与免疫抑制状态的时间动态。临床实践中可在停用抗 EGFR 治疗后每 4~8 周复测 ctDNA;若连续两次检测提示 RAS/RAF 突变负荷降至不可检出或呈稳定下降并恢复野生型趋势,可考虑进入再挑战评估流程[49] [50]。进一步地,当 ctDNA 显示耐药突变负荷显著下降并恢复野生型趋势,同时液体活检或外周免疫标志物提示免疫抑制相关指标下行迹象出现时,可能对应 CET 再挑战的更优窗口期,未来仍需前瞻性临床研究验证该决策模型的可靠性与可应用性。

5.4. 当前研究的局限性

尽管现有证据支持免疫抑制性细胞在 CET 耐药中的重要作用,但仍存在一些不足。首先,多数机制证据来自体外共培养或小鼠模型,而人与鼠的免疫细胞表型存在差异,临床前模型难以完整模拟真实人类 TME 中的动态免疫重塑与信号旁路激活。尤其需要指出的是,目前关于 TAMs、Tregs 与 MDSCs 串扰的证据仍以相关性观察为主,缺乏在同一模型中对因果链条及其空间-时间动态的系统验证。其次,液体活检在反映免疫状态方面缺乏标准化体系,目前主要为 ctDNA 驱动突变监测,但免疫外泌体与循环免

疫标志物的临床阈值尚未建立。且靶向 TAMs/MDSCs/Tregs 的联合策略多处于早期研究阶段, 尚缺乏大规模临床试验验证。最后, 现有再挑战研究多基于分子突变清除动力学, 尚未系统整合免疫抑制动态变化, 仍需进一步完善。

5.5. 未来需要解决的关键科学问题

为推动抗 EGFR 治疗耐药机制研究及精准联合策略优化, 未来亟须解决以下问题: (1) TAMs、Tregs 与 MDSCs 之间是否存在驱动免疫抑制生态位的核心分子节点及可药化靶点; (2) 三者对 EGFR 旁路激活贡献的相对权重与可量化评估方式; (3) 免疫抑制生态位的可逆性及其对应的治疗“时间窗口”界定; (4) 如何建立基于液体活检的免疫抑制综合评分体系; (5) CET 再挑战最佳时机能否由“耐药克隆清除动力学 + 免疫抑制动态趋势”联合决定。上述问题的系统解决, 将为 mCRC 患者实现更持久的 EGFR 靶向获益提供关键理论与实践基础。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Seymour, M.T., Maughan, T.S., Ledermann, J.A., Topham, C., James, R., Gwyther, S.J., *et al.* (2007) Different Strategies of Sequential and Combination Chemotherapy for Patients with Poor Prognosis Advanced Colorectal Cancer (MRC FOCUS): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **370**, 143-152. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61087-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61087-3)
- [3] Koopman, M., Antonini, N.F., Douma, J., Wals, J., Honkoop, A.H., Erdkamp, F.L., *et al.* (2007) Sequential versus Combination Chemotherapy with Capecitabine, Irinotecan, and Oxaliplatin in Advanced Colorectal Cancer (CAIRO): A Phase III Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **370**, 135-142. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61086-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61086-1)
- [4] 安富荣, 崔岚, 戈升荣. 治疗转移性结直肠癌新药——西妥昔单抗[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(7): 927-930.
- [5] Bertotti, A., Papp, E., Jones, S., Adleff, V., Anagnostou, V., Lupo, B., *et al.* (2015) The Genomic Landscape of Response to EGFR Blockade in Colorectal Cancer. *Nature*, **526**, 263-267. <https://doi.org/10.1038/nature14969>
- [6] Benson, A.B., Venook, A.P., Al-Hawary, M.M., Cederquist, L., Chen, Y., Ciombor, K.K., *et al.* (2018) NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 359-369. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0021>
- [7] 张智勇, 裘丰. 长链非编码 RNA Linc00658 在结直肠癌中的表达及其与西妥昔单抗抵抗的关系[J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(11): 890-895.
- [8] Bardelli, A. and Siena, S. (2010) Molecular Mechanisms of Resistance to Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.6116>
- [9] Matos, A.I., Carreira, B., Peres, C., Moura, L.I.F., Conniot, J., Fourniols, T., *et al.* (2019) Nanotechnology Is an Important Strategy for Combinational Innovative Chemo-Immunotherapies against Colorectal Cancer. *Journal of Controlled Release*, **307**, 108-138. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.06.017>
- [10] Bussard, K.M., Mutkus, L., Stumpf, K., Gomez-Manzano, C. and Marini, F.C. (2016) Tumor-Associated Stromal Cells as Key Contributors to the Tumor Microenvironment. *Breast Cancer Research*, **18**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0740-2>
- [11] Dunn, G.P., Old, L.J. and Schreiber, R.D. (2004) The Three Es of Cancer Immunoediting. *Annual Review of Immunology*, **22**, 329-360. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>
- [12] Gajewski, T.F., Schreiber, H. and Fu, Y. (2013) Innate and Adaptive Immune Cells in the Tumor Microenvironment. *Nature Immunology*, **14**, 1014-1022. <https://doi.org/10.1038/ni.2703>
- [13] Bibeau, F., Lopez-Crapez, E., Di Fiore, F., Thezenas, S., Ychou, M., Blanchard, F., *et al.* (2009) Impact of FcγRIIa-FcγRIIIa Polymorphisms and *kras* Mutations on the Clinical Outcome of Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Cetuximab Plus Irinotecan. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1122-1129. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.0463>
- [14] Calemme, R., Ottaiano, A., Trotta, A.M., Nasti, G., Romano, C., Napolitano, M., *et al.* (2012) Fc Gamma Receptor IIIa Polymorphisms in Advanced Colorectal Cancer Patients Correlated with Response to Anti-EGFR Antibodies and Clinical Outcome. *Journal of Translational Medicine*, **10**, Article No. 232. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-232>

- [15] Kohrt, H.E., Colevas, A.D., Houot, R., Weiskopf, K., Goldstein, M.J., Lund, P., *et al.* (2014) Targeting CD137 Enhances the Efficacy of Cetuximab. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 2668-2682. <https://doi.org/10.1172/jci73014>
- [16] Houot, R. and Kohrt, H. (2014) CD137 Stimulation Enhances the Vaccinal Effect of Anti-Tumor Antibodies. *OncoImmunology*, **3**, e941740. <https://doi.org/10.4161/21624011.2014.941740>
- [17] Rocca, Y.S., Roberti, M.P., Juliá, E.P., Pampena, M.B., Bruno, L., Rivero, S., *et al.* (2016) Phenotypic and Functional Dysregulated Blood NK Cells in Colorectal Cancer Patients Can Be Activated by Cetuximab Plus IL-2 or IL-15. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article No. 413. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00413>
- [18] Lutterbuese, R., Raum, T., Kischel, R., Hoffmann, P., Mangold, S., Rattel, B., *et al.* (2010) T Cell-Engaging BiTE Antibodies Specific for EGFR Potently Eliminate KRAS- and BRAF-Mutated Colorectal Cancer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 12605-12610. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000976107>
- [19] Akkaya, M., Akkaya, B., Kim, A.S., Miozzo, P., Sohn, H., Pena, M., *et al.* (2018) Toll-Like Receptor 9 Antagonizes Antibody Affinity Maturation. *Nature Immunology*, **19**, 255-266. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0052-z>
- [20] Ishiguro, N., Moriyama, M., Furusho, K., Furukawa, S., Shibata, T., Murakami, Y., *et al.* (2019) Activated M2 Macrophages Contribute to the Pathogenesis of IgG4-Related Disease via Toll-Like Receptor 7/Interleukin-33 Signaling. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 166-178. <https://doi.org/10.1002/art.41052>
- [21] Damiano, V., Caputo, R., Garofalo, S., Bianco, R., Rosa, R., Merola, G., *et al.* (2007) TLR9 Agonist Acts by Different Mechanisms Synergizing with Bevacizumab in Sensitive and Cetuximab-Resistant Colon Cancer Xenografts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 12468-12473. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705226104>
- [22] Damiano, V., Caputo, R., Bianco, R., D'Armiento, F.P., Leonardi, A., De Placido, S., *et al.* (2006) Novel Toll-Like Receptor 9 Agonist Induces Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibition and Synergistic Antitumor Activity with EGFR Inhibitors. *Clinical Cancer Research*, **12**, 577-583. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1943>
- [23] Rosa, R., Melisi, D., Damiano, V., *et al.* (2011) Toll-Like Receptor 9 Agonist IMO Cooperates with Cetuximab in K-Ras Mutant Colorectal and Pancreatic Cancers. *Clinical Cancer Research*, **17**, 6531-6541.
- [24] Pace, J.L., Russell, S.W., Schreiber, R.D., Altman, A. and Katz, D.H. (1983) Macrophage Activation: Priming Activity from a T-Cell Hybridoma Is Attributable to Interferon-Gamma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **80**, 3782-3786. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.12.3782>
- [25] Celada, A., Gray, P.W., Rinderknecht, E. and Schreiber, R.D. (1984) Evidence for a Gamma-Interferon Receptor That Regulates Macrophage Tumoricidal Activity. *The Journal of experimental medicine*, **160**, 55-74. <https://doi.org/10.1084/jem.160.1.55>
- [26] Mills, C.D., Kincaid, K., Alt, J.M., Heilman, M.J. and Hill, A.M. (2000) M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm. *The Journal of Immunology*, **164**, 6166-6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>
- [27] Tariq, M., Zhang, J., Liang, G., Ding, L., He, Q. and Yang, B. (2017) Macrophage Polarization: Anti-Cancer Strategies to Target Tumor-Associated Macrophage in Breast Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **118**, 2484-2501. <https://doi.org/10.1002/jcb.25895>
- [28] Mantovani, A., Sozzani, S., Locati, M., Allavena, P. and Sica, A. (2002) Macrophage Polarization: Tumor-Associated Macrophages as a Paradigm for Polarized M2 Mononuclear Phagocytes. *Trends in Immunology*, **23**, 549-555. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(02\)02302-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(02)02302-5)
- [29] Molgora, M. and Colonna, M. (2021) Turning Enemies into Allies—Reprogramming Tumor-Associated Macrophages for Cancer Therapy. *Med*, **2**, 666-681. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.05.001>
- [30] Boutilier, A.J. and Elsawa, S.F. (2021) Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6995. <https://doi.org/10.3390/ijms22136995>
- [31] Yamaguchi, H., Lorenz, M., Kempiak, S., Sarmiento, C., Coniglio, S., Symons, M., *et al.* (2005) Molecular Mechanisms of Invadopodium Formation: The Role of the N-WASP-Arp2/3 Complex Pathway and Cofilin. *The Journal of Cell Biology*, **168**, 441-452. <https://doi.org/10.1083/jcb.200407076>
- [32] Xu, J., Ding, L., Mei, J., Hu, Y., Kong, X., Dai, S., *et al.* (2025) Dual Roles and Therapeutic Targeting of Tumor-Associated Macrophages in Tumor Microenvironments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02325-5>
- [33] Jie, H., Schuler, P.J., Lee, S.C., Srivastava, R.M., Argiris, A., Ferrone, S., *et al.* (2015) CTLA-4+ Regulatory T Cells Increased in Cetuximab-Treated Head and Neck Cancer Patients Suppress NK Cell Cytotoxicity and Correlate with Poor Prognosis. *Cancer Research*, **75**, 2200-2210. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-2788>
- [34] Ben-Shmuel, A., Biber, G. and Barda-Saad, M. (2020) Unleashing Natural Killer Cells in the Tumor Microenvironment—The Next Generation of Immunotherapy? *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 275. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00275>
- [35] Kalim, K.W., Yang, J., Wunderlich, M., Modur, V., Nguyen, P., Li, Y., *et al.* (2022) Targeting of Cdc42 Gtpase in

- Regulatory T Cells Unleashes Antitumor T-Cell Immunity. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004806. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004806>
- [36] De Simone, V., Franzè, E., Ronchetti, G., Colantoni, A., Fantini, M.C., Di Fusco, D., *et al.* (2014) Th17-Type Cytokines, IL-6 and TNF- α Synergistically Activate STAT3 and NF- κ B to Promote Colorectal Cancer Cell Growth. *Oncogene*, **34**, 3493-3503. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.286>
- [37] Shen, E., Zhao, K., Wu, C. and Yang, B. (2011) The Suppressive Effect of Cd25⁺ Treg Cells on Th1 Differentiation Requires Cell-Cell Contact Partially via TGF- β Production. *Cell Biology International*, **35**, 705-712. <https://doi.org/10.1042/cbi20100528>
- [38] Chaudhary, B. and Elkord, E. (2014) Novel Expression of Neuropilin 1 on Human Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer Liver Metastases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **19**, 147-161. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.977784>
- [39] He, S., Zheng, L. and Qi, C. (2025) Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) in the Tumor Microenvironment and Their Targeting in Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02208-3>
- [40] Umansky, V., Blattner, C., Gebhardt, C. and Utikal, J. (2016) The Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSC) in Cancer Progression. *Vaccines*, **4**, Article No. 36. <https://doi.org/10.3390/vaccines4040036>
- [41] Arshad, J., Rao, A., Repp, M.L., Rao, R., Wu, C. and Merchant, J.L. (2024) Myeloid-Derived Suppressor Cells: Therapeutic Target for Gastrointestinal Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 2985. <https://doi.org/10.3390/ijms25052985>
- [42] Wu, Y., Yi, M., Niu, M., Mei, Q. and Wu, K. (2022) Myeloid-Derived Suppressor Cells: An Emerging Target for Anti-cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01657-y>
- [43] Sieminska, I. and Baran, J. (2020) Myeloid-Derived Suppressor Cells in Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01526>
- [44] Al-Mterin, M.A. and Elkord, E. (2022) Myeloid-Derived Suppressor Cells in Colorectal Cancer: Prognostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, **3**, 497-510. <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00097>
- [45] Pachmann, K., Clement, J.H., Schneider, C., Willen, B., Camara, O., Pachmann, U., *et al.* (2005) Standardized Quantification of Circulating Peripheral Tumor Cells from Lung and Breast Cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **43**, 617-627. <https://doi.org/10.1515/cclm.2005.107>
- [46] Gilbey, A.M., Burnett, D., Coleman, R.E. and Holen, I. (2004) The Detection of Circulating Breast Cancer Cells in Blood. *Journal of Clinical Pathology*, **57**, 903-911. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.013755>
- [47] Pantel, K. and Speicher, M.R. (2015) The Biology of Circulating Tumor Cells. *Oncogene*, **35**, 1216-1224. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.192>
- [48] Liu, H., Liu, Z., Li, K., Li, S., Song, L., Gong, Z., *et al.* (2017) TBL1XR1 Predicts Isolated Tumor Cells and Micrometastasis in Patients with TNM Stage I/II Colorectal Cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **32**, 1570-1580. <https://doi.org/10.1111/jgh.13749>
- [49] Heitzer, E., Haque, I.S., Roberts, C.E.S. and Speicher, M.R. (2018) Current and Future Perspectives of Liquid Biopsies in Genomics-Driven Oncology. *Nature Reviews Genetics*, **20**, 71-88. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0071-5>
- [50] Vlachou, M.S., Mauri, D., Zarkavelis, G., Ntellas, P., Tagkas, C., Gkoura, S., *et al.* (2023) Plasma ctDNA RAS Status Selects Patients for Anti-EGFR Treatment Rechallenge in Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Experimental Oncology*, **43**, 252-256. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16592>
- [51] Vitiello, P.P., De Falco, V., Giunta, E.F., Ciardiello, D., Cardone, C., Vitale, P., *et al.* (2019) Clinical Practice Use of Liquid Biopsy to Identify RAS/BRAF Mutations in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): A Single Institution Experience. *Cancers*, **11**, Article No. 1504. <https://doi.org/10.3390/cancers11101504>
- [52] Chen, K., Li, X., Dong, S., Guo, Y., Luo, Z., Zhuang, S., *et al.* (2025) Modulating Tumor-Associated Macrophages through CSF1R Inhibition: A Potential Therapeutic Strategy for HNSCC. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-06036-3>
- [53] Lazennec, G., Rajarathnam, K. and Richmond, A. (2024) CXCR2 Chemokine Receptor—A Master Regulator in Cancer and Physiology. *Trends in Molecular Medicine*, **30**, 37-55. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.09.003>
- [54] Fasano, M., Della Corte, C.M., Di Liello, R., Barra, G., Sparano, F., Viscardi, G., *et al.* (2020) Induction of Natural Killer Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity and of Clinical Activity of Cetuximab plus Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer. *ESMO Open*, **5**, e000753. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000753>
- [55] Napolitano, S., Martini, G., Ciardiello, D., Di Maio, M., Normanno, N., Avallone, A., *et al.* (2022) CAVE-2 (Cetuximab-AVELumab) mCRC: A Phase II Randomized Clinical Study of the Combination of Avelumab plus Cetuximab as a Re-challenge Strategy in Pre-Treated RAS/BRAF Wild-Type mCRC Patients. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 940523. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.940523>