

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ КАРЦИНОМАТОЗЕ И МЕТАСТАЗАХ РАКА В ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

Шубин В.П., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Цуканов А.С.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России
(ул.Саляма Адилы, д.2, г.Москва, 123423, Россия)

ЦЕЛЬ: провести анализ литературы, посвящённой молекулярно-генетическим особенностям у больных перитонеальным карциноматозом и метастазами рака толстой кишки в печень.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: при подготовке обзора проанализированы статьи, имеющиеся в информационных базах биомедицинской литературы РИНЦ, Google Scholar, PubMed, Web of Science. По теме исследования было проанализировано более 200 источников литературы, из которых 67 были включены в данный обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в обзоре литературы рассмотрены данные о молекулярно-генетических изменениях, происходящих при реализации перитонеального карциноматоза и метастазов в печень у больных раком толстой кишки. Выделены ключевые моменты, на которые необходимо обратить внимание при назначении лечения больным метастатическим колоректальным раком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: представленные данные обобщают молекулярно-генетические исследования, позволяющие клиническим онкологам, хирургам и химиотерапевтам выбрать стратегию лечения.

[Ключевые слова: перитонеальный карциноматоз, метастазы в печень, имплантационное метастазирование, эпителиально-мезенхимальный переход, циркулирующая опухолевая ДНК]

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шубин В.П., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Цуканов А.С. Молекулярно-генетические особенности опухолей толстой кишки при перитонеальном карциноматозе и метастазах рака в печени (обзор литературы). *Колопроктология*. 2020; т.19, №4, с. 177-187. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-177-187>

MOLECULAR-GENETIC FEATURES OF COLORECTAL TUMORS IN PERITONEAL CARCINOMATOSIS AND LIVER METASTASES (review)

Vitaly P.Shubin, Sergey I.Achkasov, Oleg I.Sushkov, Alexey S.Tsukanov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology
(Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

AIM: to analyze the literature on the molecular genetic characteristics in patients with peritoneal carcinomatosis and liver metastases of colorectal cancer.

PATIENTS AND METHODS: RSCI, Google Scholar, PubMed, Web of Science databases were used for review. Over 200 literature sources on the given subject were analyzed, of which 67 were included in this review.

RESULTS: in the review, the data on molecular genetic changes occurring during peritoneal carcinomatosis and liver metastases in patients with colorectal cancer were presented. The key points for treatment patients with metastatic colorectal cancer were identified.

CONCLUSION: the presented data summarizes molecular genetic studies, which in turn enable clinical oncologists, surgeons and chemotherapists to determine treatment modality.

[Key words: peritoneal carcinomatosis, liver metastases, implantation metastasis, epithelial-mesenchymal transition, circulating tumor DNA]

CONFLICTS OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest.

Адрес для переписки: Шубин Виталий Павлович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилья, д. 2, Москва, 123423, Россия, тел.: +7(916)3445479; e-mail: shwit@mail.ru

Address for correspondence: Shubin V.P., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; +7(916)3445479; e-mail: shwit@mail.ru

Дата поступления – 26.08.2020
Received – 26.08.2020

После доработки – 09.09.2020
Revised – 09.09.2020

Принято к публикации – 09.12.2020
Accepted for publication – 09.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной, приводящей к высокой смертности при колоректальном раке (КРР), являются метастазы в отдалённые органы. Чаще всего они образуются в печени, лёгких и на париетальной или висцеральной брюшине [1]. Метастазы на брюшине также называют перитонеальный карциноматоз (ПК) [2,3].

Ещё в 1931 году Сэмпсон Д.А. показал, что имплантационный ПК возникает в результате восстановления повреждений брюшины, вызванных раковыми клетками, которые проникли в брюшную полость и укрепились на поверхности серозной мембраны [4]. Сэмпсон выделил три основных этапа, необходимых для успешной реализации перитонеального карциноматоза:

- выход раковых клеток в брюшную полость;
- транспортировка этих клеток к месту их

имплантации;

- реакция брюшины на имплантацию опухолевой клетки.

В третьем этапе было выделено три стадии:

- фиксация раковых клеток фибрином;
- организация фибрина;
- развитие опухолевых клеток.

В тоже время, выделяя имплантационный путь как основной, Сэмпсон не исключал, что ПК при определённых обстоятельствах может формироваться лимфогенным или гематогенным путём. Фактом, свидетельствующим в пользу такого суждения, было обнаружение у больных с перитонеальным карциноматозом опухолевых клеток в лимфоузлах. Однако в настоящее время имеются данные, показывающие, что метастазы, образованные имплантационным и гематогенным путём, имеют ряд молекулярно-генетических отличий [5].

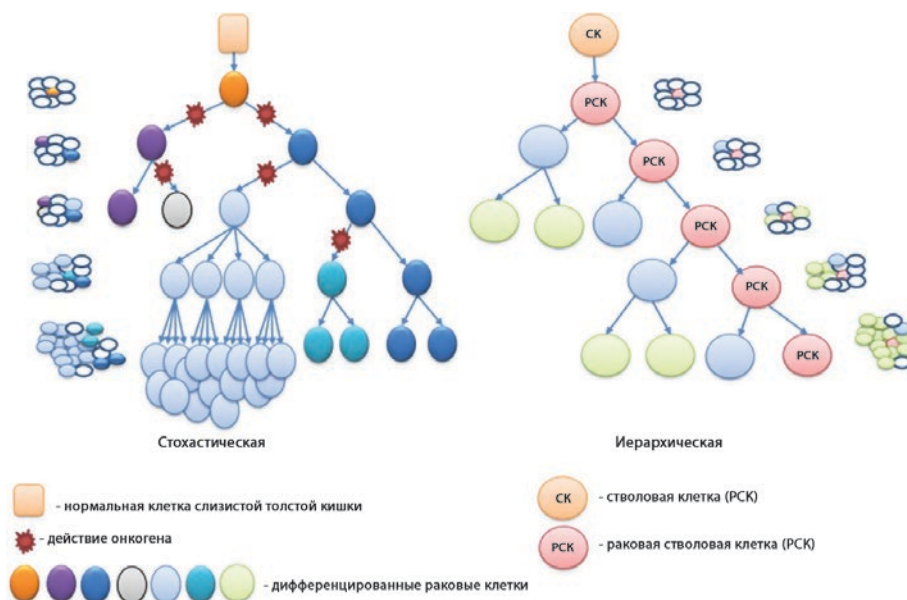


Рисунок 1. Модели канцерогенеза согласно Antoniou A. и соавт. с доработками [15]
Figure 1. Models of carcinogenesis according to Antoniou A. et al. with modifications [15]

Таблица 1. Маркёры раковых стволовых клеток толстой кишки
Table 1. Markers of colon cancer stem cells

Маркёр	Сигнальный путь	Высокая экспрессия маркеров	Ссылка
<i>Lgr5</i>	Wnt/ β -catenin	Регистрируется в доброкачественных аденомах, локализована на границе раздела опухоль-хозяин и в сформировавшихся опухолях	[16,17]
<i>EpcAM</i>	Wnt/ β -catenin	Свидетельствует о передаче сигналов, миграции, пролиферации и дифференцировке клеток	[18]
<i>CD24</i>	Notch	Связана с активацией Notch 1 в ответ на ингибирование TGF- β в культуре клеток	[19]
<i>CD44 (MDU3)</i>	Wnt/ β -catenin	Ассоциирована с ранним событием в превращении аденомы в карциному; используется в качестве маркёра незрелой дифференцировки	[20]
<i>PROM1 (CD133)</i>	Ras-Raf-MEK-ERK	Связана с положительной корреляцией отдалённых метастазов, лимфатической и сосудистой инвазии	[21,22]
<i>ALCAM (CD166)</i>	Wnt/ β -catenin Notch	Ассоциирована с ранним событием превращения аденомы в карциному; используется также в качестве маркера клеточной адгезии	[23,24]
<i>BMI1</i>	Wnt/ β -catenin Hedgehog Notch	Связана с высоким метастатическим потенциалом и свидетельствует об активации одного из сигнальных путей	[25]
<i>Nanog</i>	Wnt	Указывает на мультипотентность опухолевых клеток	[26]

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОПУХОЛИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Согласно общепринятой теории канцерогенеза, рак возникает в результате мутационных изменений в клетке-предшественнице [6]. При этом для наследственных форм рака достаточно одной соматической мутации, так как вторая уже была унаследована от родителей или возникла на этапе эмбриогенеза. В случае спорадических опухолей должны реализоваться две соматические мутации [6]. При колоректальном раке опухоль возникает в клетках слизистой оболочки толстой кишки, среди которых различают 4 типа: всасывающие, бокаловидные (мукоциты), эндокринные и недифференцированные (стволовые) клетки [7]. Также, у основания крипт встречаются единичные клетки Панета, чаще обнаруживаемые в проксимальных отделах толстой кишки [8]. Необходимо отметить, что на протяжении всей кишки соотношение этих клеток разное. Так, содержание бокаловидных и эндокринных клеток увеличивается по направлению к прямой кишке [7]. Поэтому, согласно «стохастической» модели канцерогенеза, которая предполагает, что любая клетка при действии онкогена может перерасти в раковую, в дистальной части толстой кишки должны чаще обнаруживаться муцинозные опухоли с большим содержанием железистого компонента муцина, выделяемого бокаловидными клетками [9]. Однако, по морфологическим данным, частота муцинозных опухолей в правых отделах ободочной кишки выше, чем в левых [10,11]. Вероятно, это связано с тем, что опухоли начинают

развиваться из какой-то первоначальной клетки с последующим сценарием канцерогенеза, зависящим от ряда факторов, в том числе индивидуальных особенностей пациента.

Начиная с 2012 года, после появления доказательств о существовании раковых стволовых клеток (РСК), в данном случае, толстой кишки, образующихся от стволовых клеток толстой кишки [12], «стохастическую» модель канцерогенеза вытесняет «иерархическая», согласно которой опухоль может развиваться только от РСК [13,14] (Рис.1).

Благодаря современным методам исследований, таким как проточная цитометрия, цифровая капельная полимеразно-цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, а также обнаружению молекулярно-генетических маркеров (Табл.1), появляется все больше убедительных данных в пользу этой теории. Так, в эксперименте O'Brien C.A. на мышах, которым были трансплантированы клетки рака толстой кишки человека, показано, что у них росли опухоли, отличающиеся высокой экспрессией *CD133(PROM1)* [27]. В исследовании Zhou Y. замечено, что для развития метастазов или рецидива достаточно отделения от опухоли даже небольшого числа РСК [28]. Dallas N.A. обнаружил, что опухолевые клетки, не ответившие на действие химиотерапии, демонстрировали высокую экспрессию маркеров, свойственных для раковых стволовых клеток [29]. Причиной, из-за которой раковые стволовые клетки не поддаются действию химиотерапии, может быть схожесть их со своими родоначальниками – стволовыми клетками [12]. Другими словами, трудно подобрать анти-РСК терапию, так как она будет действовать не только на РСК,

но и на нормальные стволовые клетки стенки толстой кишки. Таким образом, данные исследования показывают, насколько значимы РСК для опухоли.

Если наличие раковых стволовых клеток в опухоли является неблагоприятным фактором, то можно предположить, что при перитонеальном карциноматозе их число должно быть высоким. Однако Neumann J., изучая экспрессию маркера РСК *Lgr5*, показал, что в опухолях больных колоректальным раком с ПК, без отдалённых метастазов других локализаций, отсутствуют клетки, экспрессирующие этот маркер [30]. А при метастазах в печени ситуация обратная: в опухоли обнаружены клетки с высоким уровнем экспрессии *Lgr5* [30,31]. Эти данные не исключают причастность раковых стволовых клеток к образованию перитонеального карциноматоза, а лишь указывают на то, что ПК может реализовываться и без их участия. Также можно предположить, что наихудшая форма заболевания связана с проявлениями одновременно ПК и метастазов в печени, что может быть связано с клеточной гетерогенностью первичной опухоли.

Исследования метастатического потенциала злокачественных новообразований толстой кишки показывают, что наряду с раковыми стволовыми клетками отделяться от опухоли могут и эпителиальные опухолевые клетки. Однако, для этого эпителиальная клетка должна преобразоваться в мезенхимальную. Процесс трансформации неподвижной эпителиальной клетки в подвижную мезенхимальную называется эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) [32]. В процессе ЭМП в эпителиальной клетке опухоли запускается механизм активации генов мезенхимального фенотипа (*VIMENTIN*, *TWIST*, *ZEB1*, *ZEB2*, *SNAIL1*, *SNAIL2*) и инактивации генов, отвечающих за эпителиальный фенотип (*CDH1*, *CDH2*) [33]. Эпителиальные клетки с изменённым мезенхимальным фенотипом теряют свойства адгезии, плотные контакты друг с другом и уже в изменённом состоянии способны к миграции [34].

В данном контексте невозможно оставить без внимания ятрогенный фактор, например, травматизацию первичной опухоли во время операции как механизм её диссеминации [35].

МИГРАЦИЯ КЛЕТОК ОПУХОЛИ

Известны два пути миграции опухолевых клеток при развитии метастазов в печени и перитонеального карциноматоза: **гематогенный** и **перитонеальный** [5].

Гематогенный путь подразумевает выход опухолевых клеток в кровяное русло. При этом клетки, которые отделились от опухоли и попали в кровоток, называются циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК)

[36]. Известно, что попадание в кровь каких-либо агентов, в том числе и опухолевых клеток, активирует защитный механизм, направленный на их устранение. Так, из крови ЦОК могут быть элиминированы с помощью естественных клеток-киллеров [37]. Чтобы избежать элиминирования, к ЦОК присоединяются нейтрофилы, тромбоциты и макрофаги, образующие защитный слой [37]. В присутствии нейтрофилов и макрофагов циркулирующие опухолевые клетки на своей поверхности повышают экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости, активируют его, что препятствует обнаружению их естественными клетками-киллерами [37]. Кроме того, у тромбоцитов выделяется TGF- β и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), которые также ингибируют активность естественных клеток-киллеров [38]. Поэтому при гематогенных метастазах часто наблюдаются высокие показатели уровня тромбоцитов в крови [39]. Интересные наблюдения были сделаны McDonald B. в исследовании факторов адгезии циркулирующих опухолевых клеток [40]. Так, для того чтобы ЦОК могли связаться с гепатоцитами печени, они активируют рецептор адгезии CD44. Эта активация происходит в крови благодаря таким элементам как: гиалуронан, остеоопонтин, коллаген и металлопротеиназа [40,41]. Уровень данных элементов может быть напрямую связан с метастатическим потенциалом ЦОК. Кроме того, Nicolazzo C. было показано, что ЦОК из опухолей дистальных отделов толстой кишки, по сравнению с опухолями проксимальных отделов, демонстрируют преобладание клеток с мезенхимальным фенотипом [42]. При этом у больных с опухолями из правых отделов ободочной кишки в крови обнаружено доминирование апоптотических ЦОК, отличающихся низкой метастатической активностью [42,43].

Перитонеальный путь метастазирования, в отличие от гематогенного, не подразумевает выхода опухолевых клеток в кровоток на этапе отделения их от опухоли. Если в полость брюшины попали единичные клетки, то у них с высокой долей вероятности включится процесс аноикиса. Аноикис – это процесс самоликвидации, отражающий апоптотическую гибель клетки вследствие потери межклеточного взаимодействия [44]. Чтобы избежать запуска аноикиса, опухолевые клетки образуют плотные контакты между собой за счёт активации коллагенов, интегринов или кадгеринов [45]. Важная роль кадгеринов в этом процессе была доказана в исследованиях Bergin E. и Orford K., где продемонстрировано, что блокирование E-кадгерина приводит к аноикису [46], в то время как увеличение экспрессии β -катенина, нисходящего регулятора передачи сигналов E-кадгерина, вызывает устойчивость к аноикису в эпителиальных клетках [47]. После

преодоления всех препятствий опухолевые клетки начинают связываться с клетками брюшины и имплантироваться.

ЭКСТРАВАЗАЦИЯ И ЭКСФОЛИАЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Формирование метастазов является достаточно сложным процессом. Тем не менее, было выделено несколько ключевых моментов, отличающих гематогенное и имплантационное метастазирование (Рис.2).

Процессы экстравазации при гематогенном и эксфолиации при имплантационном метастазировании связаны, прежде всего, с нишами, к которым доставляются клетки. Как уже было продемонстрировано, при гематогенном метастазировании важную роль выполняет рецептор CD44, который в процессе транспортировки по кровеносным сосудам связывается с гиалуронатом, остеопонтином, коллагеном или металлопротеиназой. Формирование этого комплекса необходимо для связывания в печени с синусоидными эндотелиоцитами [40]. После связывания опухолевых клеток с клетками печени включается процесс, в ходе которого опухолевые клетки теряют свои мезенхимальные и приобретают эпителиальные свойства. Этот процесс обратной перестройки называется мезенхимально-эпителиальным переходом

[48]. В ходе мезенхимально-эпителиального перехода инактивируются гены мезенхимального фенотипа (*VIM*, *TWIST*, *ZEB1*, *ZEB2*, *SNAIL1*, *SNAIL2*) и активируются гены эпителиального фенотипа (*CDH1*, *CDH2*) [34,48]. После полной трансформации опухолевые клетки могут находиться в состоянии покоя или перейти в фазу активного роста. Takeda A. показал, что формирование метастазов зависит от скорости ангиогенеза, то есть от скорости образования кровеносных сосудов [49]. Сосудистая сеть во вторичном очаге необходима для транспортировки питательных веществ. Важную роль в ангиогенезе выполняет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), имеющий, как минимум, 5 изоформ: VEGF121, VEGF-145, VEGF-165, VEGF-189 и VEGF206 [49,50]. Активация любой из этих изоформ может привести к быстрому росту и, следовательно, плохому прогнозу [49].

Процесс эксфолиации при имплантационном метастазировании тесно связан с фиксацией опухолевых клеток фибрином в брюшной полости. Используя современные методы исследования, такие как иммуногистохимический анализ (ИГХ), электронная микроскопия, высокоскоростная микрокинематография, Shahid S. подтвердил, что карциноматозные узлы развиваются на брюшине из-за образования на ней фибрина [51]. Также в эксперименте *in vitro* им было установлено, что опухолевые клетки, культивируемые с брюшной жидкостью, меняют свою конформацию и приобретают мезенхимальные свойства, которые проявляются изменением экспрессии

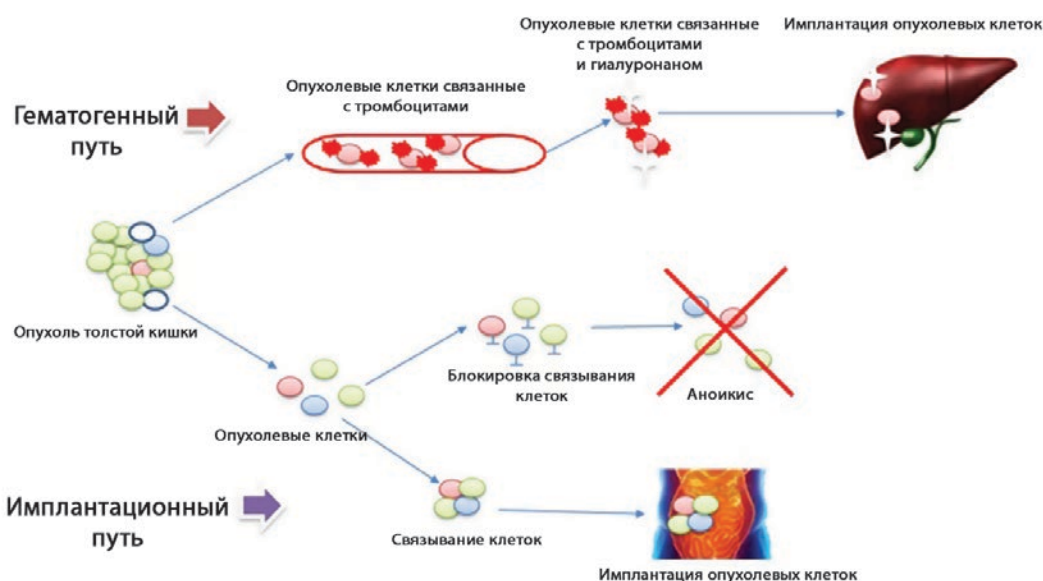


Рисунок 2. Схема процессов гематогенного и имплантационного метастазирования

Figure 2. Hematogenous and implantation metastasis

SLUG, VIMENTIN, N-CAGHERIN, TWIST и FIBRONECTIN, в отличие от опухолевых клеток, культивируемых без брюшной жидкости ($p=0,001$) [51]. Видимо, мезенхимальная трансформация опухолевых клеток происходит из-за благоприятной микросреды в брюшине [51]. Данный факт может указывать на то, что процесс эпителиально-мезенхимального перехода при карциноматозе брюшины реализуется не при отделении опухолевых клеток от первичного очага, хотя этого нельзя исключать, а непосредственно в брюшной полости.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

На данный момент молекулярно-генетические исследования биомаркеров являются неотъемлемой частью при назначении противоопухолевой терапии больным колоректальным раком.

Мутации генов семейства RAS

Мутационный статус генов семейства RAS (*KRAS*, *NRAS*) служит маркером целесообразности назначения анти-EGFR препаратов больным колоректальным раком. Частота соматических мутаций этих генов у больных колоректальным раком с метастазами в печени составляет 45% [52], а у пациентов с перитонеальным карциноматозом – 55% [53].

Мутации в гене BRAF

Мутации в гене *BRAF* у больных с метастазами в печени обнаруживаются редко. Согласно данным мета-анализа, проведённого Pikoulis E., частота мутаций этого гена составляет 2-9% [54]. Самая частая мутация – V600E. Реже встречаются единичные мутации в 599, 594 и 596 кодонах. Если для V600E клиническая значимость доказана, то для мутаций в 599, 594 и 596 кодонах, из-за их редкой встречаемости, исследования не проводились [54].

Частота мутаций гена *BRAF* у больных колоректальным раком с перитонеальным карциноматозом составляет 15-30% [53,55]. При этом Schirripa M. в 10% случаев обнаружила мутации в 601 и 597 кодонах, в 90% случаев в 600 кодоне и ни в одном случае – в 594 и 596 кодонах [55].

Статус микросателлитной нестабильности (MSI статус)

Микросателлитная нестабильность (MSI) при IV стадии колоректального рака встречается редко. Fujiyoshi K., исследуя 401 больного с IV стадией коло-

ректального рака, обнаружил MSI статус в 15(3,7%) случаях [56]. Из этих 15 пациентов у 9 был выявлен перитонеальный карциноматоз, а у 4 – метастазы в печень.

Циркулирующие опухолевые ДНК

Одним из перспективных способов регистрации опухолевых клеток в крови является молекулярно-генетическое исследование циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), наличие которой может указывать на появление метастазов в печени [57,58].

Исследовать цоДНК стало возможно сравнительно недавно. Бурному развитию данного направления способствовало появление новых методических подходов и высокочувствительных приборов, с помощью которых стали выделять ДНК из плазмы крови и её регистрировать. В исследованиях Bidard F.-C. и Шубин В.П. [59,60] было показано, что наличие мутации в гене *KRAS* или *NRAS* в опухоли у больных с колоректальным раком с метастазами в печени коррелирует с наличием мутации в цоДНК. Также Bidard F.-C. заметил, что после удаления опухоли толстой кишки присутствие остаточной цоДНК в крови больных коррелирует с низкой общей выживаемостью [59]. Osumi H., исследуя больных с метастатическим колоректальным раком, получивших химиотерапию, выявил у 87% больных соматические мутации в цоДНК [61]. Hardingham J.E. доказал, что обнаружение цоДНК в крови, концентрация которой существенно снижается после хирургического удаления опухоли и метастазов, может свидетельствовать о возврате болезни [62].

Анализ экспрессии генов

Регистрация изменения уровня экспрессии генов позволяет выявлять такие процессы, как эпителиально-мезенхимальный и мезенхимально-эпителиальный переходы. По изменению экспрессии генов Sadanandam A. выделил несколько подтипов опухолей, характеризующихся экспрессией определённых генов [63]. «Стволовоподобный» (stem-like) подтип отличается высоким уровнем экспрессии гена *SFRP2*. Опухоли с таким подтипом развиваются из стволовых раковых клеток и имеют плохой прогноз. Воспалительный (inflammatory) подтип характеризуется высоким уровнем экспрессии гена *RARRES*. Транзит-усиливающий (transit-amplifying) подтип включает в себя ещё 2 группы: цетуксимаб-резистентный и цетуксимаб-чувствительный. Цетуксимаб-резистентный имеет плохой, а цетуксимаб-чувствительный – хороший прогноз в отношении выживаемости. Биомаркерами транзит-усиливающего подтипа выступают гены *CFTR*, *FLNA* и их белки. Причём уровень экспрессии *CFTR* повышен как при цетуксимаб-резистентном, так и при цетуксимаб-чувствительном

подтипе, а в случае с *FLNA* повышен только при цетуксимаб-резистентном. Бокаловидноподобный (goblet-like) подтип имеет высокий уровень экспрессии генов *MUC2*, *TFF3* и их белков, при этом характеризуется хорошим прогнозом. При энтероцитном (enterocyte) подтипе профиль биомаркеров такой же, как и при бокаловидноподобном. Единственное отличие – пониженный уровень экспрессии гена *TFF3* и его продукта. Прогноз в отношении выживаемости такой же, как и при воспалительном подтипе.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОПУХОЛИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно, что колоректальный рак является гетерогенным заболеванием, возникающим в результате накопления молекулярно-генетических нарушений. Blank A. показал, что опухоли с одинаковой морфологической картиной могут иметь разные молекулярно-генетические характеристики и, наоборот, опухоли со сходной молекулярной картиной могут отличаться по морфологическим признакам [64]. Более наглядно эти данные можно рассмотреть в исследованиях Цуканова А.С. и Shelygin Yu.A., где показано, что опухоли с G3 стадией дифференцировки встречаются у 50% больных с синдромом Линча, первичные опухоли которых характеризуются отсутствием отдалённых метастазов [65], а также при колоректальном раке с синхронным карциноматозом брюшины в 70% наблюдений [66]. Однако на молекулярно-генетическом уровне все опухоли при синдроме Линча характеризуются наличием микросателлитной нестабильности (MSI) и отсутствием соматической мутации в гене *BRAF* [65]. При карциноматозе брюшины все опухоли микросателлитностабильные (MSS) и в 23% случаев, имеют соматическую мутацию в гене *BRAF* [53]. Между первичной опухолью и её метастазами существует гетерогенность, причиной развития которой может быть химиотерапия. Например, Федянин М.Ю. отмечает, что такая неоднородность может возникать по онкогенам *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, что указывает на необходимость выполнения повторных биопсий с целью коррекции лечения [66]. Более того, согласно рассмотренной модели канцерогенеза – иерархиче-

ской, химиотерапия может влиять на раковые стволовые клетки, что, в свою очередь, может привести к делению и образованию опухолевых клеток с новыми молекулярно-генетическими характеристиками. В то же время важно понимать, что успешное проведение повторных молекулярно-генетических исследований соматических мутаций в опухоли не всегда возможно из-за прямого или косвенного влияния химио-, таргетной или лучевой терапии на структуру ДНК [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время можно утверждать, что в процессе метастазирования от опухоли могут отделяться клетки разных молекулярно-генетических подтипов. Многие исследователи все больше внимания уделяют раковым стволовым клеткам, так как именно для них труднее всего подобрать эффективную терапию. Видимо, это происходит из-за их схожести с нативными стволовыми клетками, а также их высокой пластичности. Во время диссеминации опухолевые клетки используют, так называемые, клетки-помощники (тромбоциты, нейтрофилы и др.), без которых цепь метастатических событий может прерваться. Важная роль в метастазировании отводится таким процессам, как эпителиально-мезенхимальный и мезенхимально-эпителиальный переходы, являющимся важными звеньями на этапах экстравазации и эксфолиации. Внутритропуховая гетерогенность, которая может существовать в первичной опухоли или возникнуть на этапе лечения, диктует необходимость проведения молекулярно-генетической диагностики с целью выбора или коррекции схем химиотерапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Шубин В.П., Цуканов А.С.

Сбор и обработка материала: Шубин В.П.

Написание текста: Шубин В.П., Сушков О.И.

Редактирование: Ачкасов С.И., Сушков О.И., Цуканов А.С.

THE PARTICIPATION OF THE AUTHORS:

Concept and design of the study: Shubin V.P., Tsukanov A.S.

Collection and processing of the material: Shubin V.P.

Writing of the text: Shubin V., Sushkov O.I.

Editing: Achkasov S.I., Sushkov O.I., Tsukanov A.S.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hugen N, Van de Velde CJH, De Wilt JHW. et al. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014;25(3):651–657. DOI:10.1093/annonc/mdt591
2. Сушков О.И., Ачкасов С.И. Перитонеальный карциноматоз при

раке толстой кишки. Подходы к лечению (Обзор литературы). *Колопроктология.* 2016; №4(58),с.69-79.

3. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный карциноматоз. *Сибирский онкологический журнал.* 2014;№5,с.45-53.

4. Sampson JA. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol.* 1931;5(7):423-444.
5. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J. et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol.* 2019;20191-13. DOI:10.1155/2019/7407190
6. Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973;70(12(I)):3324-3328. DOI:10.1073/pnas.70.12.3324
7. Чуркова М.Л., Костюкевич С.В. Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;№5,с.128-132.
8. Munro MJ, Wickremesekera SK, Peng L. et al. Cancer stem cells in colorectal cancer: A review. *J Clin Pathol.* 2018; 71(2):110-116. DOI:10.1136/jclinpath-2017-204739
9. Odoux C, Fohrer H, Hoppe T. et al. A stochastic model for cancer stem cell origin in metastatic colon cancer. *Cancer Res.* 2008; 68(17):6932-6941. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-5779
10. Luo C, Cen S, Ding G et al. Mucinous colorectal adenocarcinoma: Clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun.* 2019; 39(1):13. DOI:10.1186/s40880-019-0361-0
11. Nozoe T, Anai H, Nasu S. et al. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol.* 2000;75(2):103-107. DOI:10.1002/1096-9098(200010)75:2<103::AID-JSO6>3.0.CO;2-C
12. Spit M, Koo BK, Maurice MM. Tales from the crypt: Intestinal niche signals in tissue renewal, plasticity and cancer. *Open Biol.* 2018;8(9):180120. DOI:10.1098/rsob.180120
13. Schepers AG, Snippert HJ, Stange DE. et al. Lineage tracing reveals Lgr5+ stem cell activity in mouse intestinal adenomas. *Science.* 2012;337(6095):730-735. DOI:10.1126/science.1224676
14. Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В., Денисов Е.В. Основные достижения в фундаментальной онкологии в 2012. *Практическая онкология.* 2013;№1(14),с.1-12.
15. Antoniou A, Hébrant A, Dom G et al. Cancer stem cells, a fuzzy evolving concept: A cell population or a cell property? *Cell Cycle.* 2013; 12(24):3743-3748. DOI:10.4161/cc.27305
16. He S, Zhou H, Zhu X. et al. Expression of Lgr5, a marker of intestinal stem cells, in colorectal cancer and its clinicopathological significance. *Biomed Pharmacother.* 2014;68(5):507-513. DOI:10.1016/j.biopha.2014.03.016
17. Takahashi H, Ishii H, Nishida N. et al. Significance of Lgr5+ve cancer stem cells in the colon and rectum. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(4):1166-1174. DOI:10.1245/s10434-010-1373-9
18. Patriarca C, Macchi RM, Marschner AK. et al. Epithelial cell adhesion molecule expression (CD326) in cancer: A short review. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(1):68-75. DOI:10.1016/j.ctrv.2011.04.002
19. Okano M, Konno M, Kano Y. et al. Human colorectal CD24+ cancer stem cells are susceptible to epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol.* 2014;45(2):575-580. DOI:10.3892/ijo.2014.2462
20. Thapa R, Wilson GD. The Importance of CD44 as a Stem Cell Biomarker and Therapeutic Target in Cancer. *Stem Cells Int.* 2016;20161-15. DOI:10.1155/2016/2087204
21. Huang R, Mo D, Wu J. et al. CD133 expression correlates with clinicopathologic features and poor prognosis of colorectal cancer patients: An updated meta-analysis of 37 studies. *Med (United States).* 2018;97(23):e10446. DOI:10.1097/MD.00000000000010446
22. Kemper K, Versloot M, Cameron K. et al. Mutations in the Ras-Raf axis underlie the prognostic value of CD133 in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(11):3132-3141. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-3066
23. Weichert W, Knösel T, Bellach J. et al. ALCAM/CD166 is overexpressed in colorectal carcinoma and correlates with shortened patient survival. *J Clin Pathol.* 2004;57(11):1160-1164. DOI:10.1136/jcp.2004.016238
24. Smith NR, Davies PS, Levin TG. et al. Cell Adhesion Molecule CD166/ALCAM Functions Within the Crypt to Orchestrate Murine Intestinal Stem Cell Homeostasis. *Cmgh.* 2017;3(3):389-409. DOI:10.1016/j.jcmgh.2016.12.010
25. Liu Y, Yang Y, Xu H. et al. Implication of usp22 in the regulation of BMI-1, c-Myc, p16INK4a, p14ARF, and cyclin D2 expression in primary colorectal carcinomas. *Diagnostic Mol Pathol.* 2010;19(4):194-200. DOI:10.1097/PDM.0b013e3181e202f2
26. Tamura S, Isobe T, Ariyama H. et al. E-cadherin regulates proliferation of colorectal cancer stem cells through NANOG. *Oncol Rep.* 2018;40(2):693-703. DOI:10.3892/or.2018.6464
27. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S. et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumor growth in immunodeficient mice. *Nature.* 2007;445(7123):106-110. DOI:10.1038/nature05372
28. Zhou Y, Xia L, Wang H. et al. Cancer stem cells in progression of colorectal cancer. *Oncotarget.* 2018;9(70):33403-33415. DOI:10.18632/oncotarget.23607
29. Dallas NA, Xia L, Fan F. et al. Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem cell phenotype, and increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition. *Cancer Res.* 2009;69(5):1951-1957. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-2023
30. Neumann J, Löhns L, Albertsmeier M. et al. Cancer Stem Cell Markers Are Associated with Distant Hematogenous Liver Metastases but Not with Peritoneal Carcinomatosis in Colorectal Cancer. *Cancer Invest.* 2015;33(8):354-360. DOI:10.3109/07357907.2015.1047507
31. De Sousa E Melo F, Kurtova AV, Harnoss JM. et al. A distinct role for Lgr5+ stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature.* 2017;543(7647):676-680. DOI:10.1038/nature21713
32. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178-196. DOI:10.1038/nrm3758
33. Gonzalez D.M., Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal.* 2014;7(344):re8. DOI:10.1126/scisignal.2005189
34. Шубин В.П., Шельгин Ю.А., Сушков О.И. и соавт. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в развитии колоректального рака (обзор литературы). *Колoproктология.* 2018;№2(64),с.111-117.
35. Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. In: *Cancer treatment and research.* Springer {US},149-168.
36. Кайгородова Е.В. Циркулирующие опухолевые клетки: клиническое значение при раке молочной железы (обзор литературы). *Вестник РАМН.* 2017;№6(72),с.450-457. DOI: 10.15690/vramn833
37. Placke T, Örgel M, Schaller M. et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res.* 2012;72(2):440-448. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-1872
38. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell.* 2017;168(4):670-691. DOI:10.1016/j.cell.2016.11.037
39. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(2):123-134. DOI:10.1038/nrc3004
40. McDonald B, McAvoy EF, Lam F. et al. Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liver sinusoids. *J Exp Med.* 2008; 205(4):915-927. DOI:10.1084/jem.20071765
41. Senbanjo LT, Chellaiah MA. CD44: A multifunctional cell surface adhesion receptor is a regulator of progression and metastasis of cancer cells. *Front Cell Dev Biol.* 2017;5(MAR): DOI:10.3389/fcell.2017.00018
42. Nicolazzo C, Raimondi C, Gradilone A. et al. Circulating tumor cells in right-and left-sided colorectal cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(8):1042. DOI:10.3390/cancers11081042
43. Kallergi G, Konstantinidis G, Markomanolaki H. et al. Apoptotic circulating tumor cells in early and metastatic breast cancer patients.

Mol Cancer Ther. 2013;12(9):1886–1895. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-12-1167

44. Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13(5):555–562. DOI:10.1016/S0955-0674(00)00251-9

45. Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2013;1833(12):3481–3498. DOI:10.1016/j.bbamcr.2013.06.026

46. Bergin E, Levine JS, Koh JS. et al. Mouse proximal tubular cell-cell adhesion inhibits apoptosis by a cadherin-dependent mechanism. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2000;278(5 47-5):F758–F768. DOI:10.1152/ajprenal.2000.278.5.f758

47. Orford K, Orford CC, Byers SW. Exogenous expression of β -catenin regulates contact inhibition, anchorage-independent growth, anoikis, and radiation-induced cell cycle arrest. *J Cell Biol.* 1999;146(4):855–867. DOI:10.1083/jcb.146.4.855

48. Pei D, Shu X, Gassama-Diagne A. et al. Mesenchymal–epithelial transition in development and reprogramming. *Nat Cell Biol.* 2019;21(1):44–53. DOI:10.1038/s41556-018-0195-z

49. Takeda A, Stoeltzing O, Ahmad SA. et al. Role of angiogenesis in the development and growth of liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(7):610–616. DOI:10.1007/bf02574475

50. Tischer E, Mitchell R, Hartman T et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem.* 1991;266(18):11947–11954.

51. Shahid S, Iman A, Matti U. et al. Fibrin Deposit on the Peritoneal Surface Serves as a Niche for Cancer Expansion in Carcinomatosis Patients. *Neoplasia (United States).* 2019;21(11):1091–1101. DOI:10.1016/j.neo.2019.08.006

52. Shubin V.P., Ponomarenko A.A., Tsukanov A.S. et al. Heterogeneity in Colorectal Primary Tumor and Synchronous Liver Metastases. *Russ J Genet.* 2018;54(6):698–702.

53. Shelygin Yu.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Epithelial-Mesenchymal Transition and Somatic Alteration in Colorectal Cancer with and without Peritoneal Carcinomatosis. *Biomed Res Int.* 2014; 20141–7. DOI:10.1155/2014/629496

54. Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N. et al. Prognostic role of braf mutations in colorectal cancer liver metastases. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4805–4811. DOI:10.21873/anticancer.11040

55. Schirripa M, Biason P, Lonardi S. et al. Class 1, 2, and 3 BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: A detailed clinical, pathologic, and molecular characterization. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3954–3961. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0311

56. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T. et al. Metastatic Pattern

of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017;37(1):239–247. DOI:10.21873/anticancer.11313

57. Marcuello M, Vymetalkova V, Neves RPL. et al. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol Aspects Med.* 2019;69:107–122. DOI:10.1016/j.mam.2019.06.002

58. Ding Y, Li W, Wang K. et al. Perspectives of the Application of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer. *Biomed Res Int.* 2020;2020. DOI:10.1155/2020/6843180

59. Bidard F-C, Kiavue N, Ychou M. et al. Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA Detection in Potentially Resectable Metastatic Colorectal Cancer: A Prospective Ancillary Study to the Unicancer Prodiges-14 Trial. *Cells.* 2019;8(6):516. DOI:10.3390/cells8060516

60. Шубин В.П., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и соавт. Поиск мутаций гена KRAS в циркулирующей опухолевой ДНК при колоректальном раке разных стадий. *Вопросы онкологии.* 2019;№5(65),с.701–707.

61. Osumi H, Shinozaki E, Takeda Y. et al. Clinical relevance of circulating tumor DNA assessed through deep sequencing in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Med.* 2019;8(1):408–417. DOI:10.1002/cam4.1913

62. Hardingham JE, Kotasek D, Sage RE. et al. Detection of circulating tumor cells in colorectal cancer by immunobead-PCR is a sensitive prognostic marker for relapse of disease. *Mol Med.* 1995;1(7):789–794. DOI:10.1007/bf03401893

63. Sadanandam AA, Lyssiotis CA, Homicsko K. et al. Colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med.* 2013;5(19):619–25. DOI: 10.1038/nm.3175

64. Blank A, Roberts DE, Dawson H. et al. Tumor heterogeneity in primary colorectal cancer and corresponding metastases. Does the apple fall far from the tree? *Front Med.* 2018;5(AUG): DOI:10.3389/fmed.2018.00234

65. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и соавт. Клинико-генетические особенности российских пациентов с синдромом Линча. *Молекулярная медицина.* 2015;№1,с.24–28.

66. Федянин М.Ю., Строгонова А.М., Сендерович А.И. и соавт. Изучение конкордантности мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки. *Злокачественные опухоли.* 2017;№2,с.6–13.

67. Woods D., Turchi JJ. Chemotherapy induced DNA damage response Convergence of drugs and pathways. *Cancer Biol Ther.* 2013;14(5):379–389. DOI:10.4161/cbt.23761

REFERENCES

1. Hugen N, Van de Velde CJH, De Wilt JHW. et al. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014;25(3):651–657. DOI:10.1093/annonc/mdt591

2. Sushkov O.I., Achkasov S.I. Peritoneal colorectal carcinomatosis. Approaches to treatment (Review). *Koloproctologia.* 2016; no.4(58), pp.69–79. (in Russ.).

3. Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. *Siberian journal of oncology.* 2014; no.5, pp.45–53. (in Russ.).

4. Sampson JA. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol.* 1931;5(7):423–444.

5. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J. et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol.* 2019;2019:1–13. DOI:10.1155/2019/7407190

6. Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973;70(12(I)):3324–3328. DOI:10.1073/pnas.70.12.3324

7. Churkova ML, Kostyukevich SV. The epithelium mucosal of colon in normal and in functional and inflammatory bowel diseases. *Experimental*

and Clinical Gastroenterology. 2018; no.5, pp.128–132. (in Russ.).

8. Munro MJ, Wickremesekera SK, Peng L. et al. Cancer stem cells in colorectal cancer: A review. *J Clin Pathol.* 2018; 71(2):110–116. DOI:10.1136/jclinpath-2017-204739

9. Odoux C, Fohrer H, Hoppe T. et al. A stochastic model for cancer stem cell origin in metastatic colon cancer. *Cancer Res.* 2008; 68(17):6932–6941. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-5779

10. Luo C, Cen S, Ding G et al. Mucinous colorectal adenocarcinoma: Clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun.* 2019; 39(1):13. DOI:10.1186/s40880-019-0361-0

11. Nozoe T, Anai H, Nasu S. et al. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol.* 2000;75(2):103–107. DOI:10.1002/1096-9098(200010)75:2<103::AID-JSO6>3.0.CO;2-C

12. Spit M, Koo BK, Maurice MM. Tales from the crypt: Intestinal niche signals in tissue renewal, plasticity and cancer. *Open Biol.* 2018;8(9):180120. DOI:10.1098/rsob.180120

13. Schepers AG, Snippert HJ, Stange DE. et al. Lineage tracing

- reveals Lgr5+ stem cell activity in mouse intestinal adenomas. *Science*. 2012;337(6095):730–735. DOI:10.1126/science.1224676
14. Cherdyntseva N.V., Lityakov N.V., Denisov E.V. Major achievements in fundamental oncology in 2012. *Practical oncology*. 2013; no.1(14), pp.1-12. (in Russ.).
 15. Antoniou A, Hébrant A, Dom G et al. Cancer stem cells, a fuzzy evolving concept: A cell population or a cell property? *Cell Cycle*. 2013; 12(24):3743–3748. DOI:10.4161/cc.27305
 16. He S, Zhou H, Zhu X. et al. Expression of Lgr5, a marker of intestinal stem cells, in colorectal cancer and its clinicopathological significance. *Biomed Pharmacother*. 2014;68(5):507–513. DOI:10.1016/j.biopha.2014.03.016
 17. Takahashi H, Ishii H, Nishida N. et al. Significance of Lgr5+ve cancer stem cells in the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1166–1174. DOI:10.1245/s10434-010-1373-9
 18. Patriarca C, Macchi RM, Marschner AK. et al. Epithelial cell adhesion molecule expression (CD326) in cancer: A short review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(1):68–75. DOI:10.1016/j.ctrv.2011.04.002
 19. Okano M, Konno M, Kano Y. et al. Human colorectal CD24+ cancer stem cells are susceptible to epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol*. 2014;45(2):575–580. DOI:10.3892/ijo.2014.2462
 20. Thapa R, Wilson GD. The Importance of CD44 as a Stem Cell Biomarker and Therapeutic Target in Cancer. *Stem Cells Int*. 2016;2016:1–15. DOI:10.1155/2016/2087204
 21. Huang R, Mo D, Wu J. et al. CD133 expression correlates with clinicopathologic features and poor prognosis of colorectal cancer patients: An updated meta-analysis of 37 studies. *Med (United States)*. 2018;97(23):e10446. DOI:10.1097/MD.00000000000010446
 22. Kemper K, Versloot M, Cameron K. et al. Mutations in the Ras-Raf axis underlie the prognostic value of CD133 in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(11):3132–3141. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-3066
 23. Weichert W, Knösel T, Bellach J. et al. ALCAM/CD166 is overexpressed in colorectal carcinoma and correlates with shortened patient survival. *J Clin Pathol*. 2004;57(11):1160–1164. DOI:10.1136/jcp.2004.016238
 24. Smith NR, Davies PS, Levin TG. et al. Cell Adhesion Molecule CD166/ALCAM Functions Within the Crypt to Orchestrate Murine Intestinal Stem Cell Homeostasis. *Cmgh*. 2017;3(3):389–409. DOI:10.1016/j.jcmgh.2016.12.010
 25. Liu Y, Yang Y, Xu H. et al. Implication of usp22 in the regulation of BMI-1, c-Myc, p16INK4a, p14ARF, and cyclin D2 expression in primary colorectal carcinomas. *Diagnostic Mol Pathol*. 2010;19(4):194–200. DOI:10.1097/PDM.0b013e3181e202f2
 26. Tamura S, Isobe T, Ariyama H. et al. E-cadherin regulates proliferation of colorectal cancer stem cells through NANOG. *Oncol Rep*. 2018;40(2):693–703. DOI:10.3892/or.2018.6464
 27. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S. et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumor growth in immunodeficient mice. *Nature*. 2007;445(7123):106–110. DOI:10.1038/nature05372
 28. Zhou Y, Xia L, Wang H. et al. Cancer stem cells in progression of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(70):33403–33415. DOI:10.18632/oncotarget.23607
 29. Dallas NA, Xia L, Fan F. et al. Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem cell phenotype, and increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition. *Cancer Res*. 2009;69(5):1951–1957. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-2023
 30. Neumann J, Löhns L, Albertsmeier M. et al. Cancer Stem Cell Markers Are Associated with Distant Hematogenous Liver Metastases but Not with Peritoneal Carcinomatosis in Colorectal Cancer. *Cancer Invest*. 2015;33(8):354–360. DOI:10.3109/07357907.2015.1047507
 31. De Sousa E Melo F, Kurtova AV, Harnoss JM. et al. A distinct role for Lgr5 + stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature*. 2017;543(7647):676–680. DOI:10.1038/nature21713
 32. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178–196. DOI:10.1038/nrm3758
 33. Gonzalez D.M., Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal*. 2014;7(344):re8. DOI:10.1126/scisignal.2005189
 34. Shubin V.P., Shelygin Yu.A., Shushkov O.I. et al. The role of the epithelial-mesenchymal transition in the development of colorectal cancer (Review). *Koloproktologia*. 2018; no.2(64),pp.111-117. (in Russ.).
 35. Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. In: *Cancer treatment and research*. Springer {US};149–168.
 36. Kaigorodova E. V. Circulating tumor cells: Clinical significance in breast cancer (review). *Vestn Ross Akad Meditsinskikh Nauk*. 2017;72(6):450–457. DOI:10.15690/vramn833
 37. Placke T, Örgel M, Schaller M. et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res*. 2012;72(2):440–448. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-1872
 38. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*. 2017;168(4):670–691. DOI:10.1016/j.cell.2016.11.037
 39. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123–134. DOI:10.1038/nrc3004
 40. McDonald B, McAvoy EF, Lam F. et al. Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liver sinusoids. *J Exp Med*. 2008; 205(4):915–927. DOI:10.1084/jem.20071765
 41. Senbanjo LT, Chellaiyah MA. CD44: A multifunctional cell surface adhesion receptor is a regulator of progression and metastasis of cancer cells. *Front Cell Dev Biol*. 2017;5(MAR): DOI:10.3389/fcell.2017.00018
 42. Nicolazzo C, Raimondi C, Gradilone A. et al. Circulating tumor cells in right-and left-sided colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1042. DOI:10.3390/cancers11081042
 43. Kallergi G, Konstantinidis G, Markomanolaki H. et al. Apoptotic circulating tumor cells in early and metastatic breast cancer patients. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(9):1886–1895. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-12-1167
 44. Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(5):555–562. DOI:10.1016/S0955-0674(00)00251-9
 45. Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2013;1833(12):3481–3498. DOI:10.1016/j.bbamcr.2013.06.026
 46. Bergin E, Levine JS, Koh JS. et al. Mouse proximal tubular cell-cell adhesion inhibits apoptosis by a cadherin-dependent mechanism. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2000;278(5 47-5):F758-F768. DOI:10.1152/ajprenal.2000.278.5.f758
 47. Orford K, Orford CC, Byers SW. Exogenous expression of β -catenin regulates contact inhibition, anchorage-independent growth, anoikis, and radiation-induced cell cycle arrest. *J Cell Biol*. 1999;146(4):855–867. DOI:10.1083/jcb.146.4.855
 48. Pei D, Shu X, Gassama-Diagne A. et al. Mesenchymal-epithelial transition in development and reprogramming. *Nat Cell Biol*. 2019;21(1):44–53. DOI:10.1038/s41556-018-0195-z
 49. Takeda A, Stoeltzing O, Ahmad SA. et al. Role of angiogenesis in the development and growth of liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(7):610–616. DOI:10.1007/bf02574475
 50. Fischer E, Mitchell R, Hartman T et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem*. 1991;266(18):11947–11954.
 51. Shahid S, Iman A, Matti U. et al. Fibrin Deposit on the Peritoneal Surface Serves as a Niche for Cancer Expansion in Carcinomatosis Patients. *Neoplasia (United States)*. 2019;21(11):1091–1101. DOI:10.1016/j.neo.2019.08.006
 52. Shubin V.P., Ponomarenko A.A., Tsukanov A.S. et al. Heterogeneity

in Colorectal Primary Tumor and Synchronous Liver Metastases. *Russ J Genet.* 2018;54(6):698–702.

53. Shelygin Yu.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Epithelial-Mesenchymal Transition and Somatic Alteration in Colorectal Cancer with and without Peritoneal Carcinomatosis. *Biomed Res Int.* 2014; 20141–7. DOI:10.1155/2014/629496

54. Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N. et al. Prognostic role of braf mutations in colorectal cancer liver metastases. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4805–4811. DOI:10.21873/anticancer.11040

55. Schirripa M, Biason P, Lonardi S. et al. Class 1, 2, and 3 BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: A detailed clinical, pathologic, and molecular characterization. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3954–3961. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0311

56. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T. et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017;37(1):239–247. DOI:10.21873/anticancer.11313

57. Marcuello M, Vymetalkova V, Neves RPL. et al. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol Aspects Med.* 2019;69:107–122. DOI:10.1016/j.mam.2019.06.002

58. Ding Y, Li W, Wang K. et al. Perspectives of the Application of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer. *Biomed Res Int.* 2020;2020. DOI:10.1155/2020/6843180

59. Bidard F-C, Kiavue N, Ychou M. et al. Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA Detection in Potentially Resectable Metastatic Colorectal Cancer: A Prospective Ancillary Study to the Unicancer Prodige-14 Trial. *Cells.* 2019;8(6):516. DOI:10.3390/cells8060516

60. Shubin V.P., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I. et al. Investigation KRAS mutation in circulation tumor DNA in different stages of colorectal cancer. *Voprosy onkologii.* 2019;no.5(65), pp.701-707. (in Russ.).

61. Osumi H, Shinozaki E, Takeda Y. et al. Clinical relevance of circulating tumor DNA assessed through deep sequencing in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Med.* 2019;8(1):408–417. DOI:10.1002/cam4.1913

62. Hardingham JE, Kotasek D, Sage RE. et al. Detection of circulating tumor cells in colorectal cancer by immunobead-PCR is a sensitive prognostic marker for relapse of disease. *Mol Med.* 1995;1(7):789–794. DOI:10.1007/bf03401893

63. Sadanandam AA, Lyssiotis CA, Homicsko K. et al. Colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med.* 2013;5(19):619–25. DOI: 10.1038/nm.3175

64. Blank A, Roberts DE, Dawson H. et al. Tumor heterogeneity in primary colorectal cancer and corresponding metastases. Does the apple fall far from the tree? *Front Med.* 2018;5(AUG): DOI:10.3389/fmed.2018.00234

65. Tsukanov A.S., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Clinical and genetic characteristics of russian patients with lynch syndrome. *Molecular medicine.* 2015;no.1,pp.24-28.(in Russ.).

66. Fedyanin M.Y., Strogonova A.M., Senderovich A.I. et al. Concordance of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA mutation status between the primary tumor and metastases in patients with colorectal cancer. *Maligtumours.* 2017;v.2:6–13. (in Russ.)

67. Woods D, Turchi JJ. Chemotherapy induced DNA damage response Convergence of drugs and pathways. *Cancer Biol Ther.* 2013;14(5):379–389. DOI:10.4161/cbt.23761