

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616-006.66

**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ  
ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ****Сарытаева М.О., Сатыбалдиев О.А., Камарли З.П., Макимбетов Э.К.***Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

В настоящее время четко установлено, что колоректальный рак (КРР) – это системное заболевание. Ежегодно в мире диагностируется более 1 миллиона первичных случаев КРР. Это заболевание характеризуется частым и ранним метастазированием в печень, легкие, головной мозг и брюшину. Рак толстой кишки прогрессирует через четко определенную серию превращений из нормальных эпителиальных клеток толстой кишки в поражения аденомы-предшественника, которые в конечном итоге развиваются во все более инвазивные и злокачественные стадии. Метастазирование – это многоступенчатый процесс, включающий инвазию первичных опухолевых клеток через базальную мембрану и проникновение в близлежащие лимфатические или кровеносные сосуды. Затем эти опухолевые клетки транспортируются в отдаленные участки органа, где они экстравазируют и колонизируют вторичный участок органа, образуя микрометастазы, которые размножаются, расширяясь до макрометастазов. Анализ экспрессии метастазов КРР выявил несколько специфических генов, связанных с метастазированием в печень, легкие и другие органы. Они были тесно связаны с миграцией клеток, адгезией, пролиферацией, а также экспрессией таких генов, как PI3K-AKT/APOH/F5/CXCL14, APC, TP53 и KRAS, которые являются наиболее часто мутирующими генами. Эти гены очень значимы в прогнозе и лечении КРР.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, метастазы, гены, экспрессия, регуляция, инициация

**GENE EXPRESSION IN METASTATIC COLORECTAL CANCER****Sarytaeva M.O., Satybaldiev O.A., Kamarli Z.P., Makimbetov E.K.***Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Currently, it is clearly established that colorectal cancer (CRC) is a systemic disease. Every year, more than 1 million people with primary cases of CRC are diagnosed worldwide. This disease is characterized by frequent and early metastasis to the liver, lungs, brain and peritoneum. Colon cancer progresses through a well-defined series of transformations from normal colon epithelial cells to progenitor adenoma lesions, which eventually develop into increasingly invasive and malignant stages. Metastasis is a multi-stage process involving the invasion of primary tumor cells through the basement membrane and penetration into nearby lymphatic or blood vessels. Then these tumor cells are transported to distant parts of the organ, where they extravasate and colonize the secondary part of the organ, forming micrometastases that multiply, expanding to macrometastases. The analysis of the expression of CRC metastases revealed several specific genes associated with metastasis to the liver, lungs and other organs. They were closely related to cell migration, adhesion, proliferation, and expression of genes such as PI3K-AKT/APOH/F5/CXCL14, APC, TP53, and KRAS, which are the most frequently mutated genes. These genes are important in the prognosis and treatment of CRC.

**Keywords:** colon cancer, metastases, genes, expression, regulation, initiation

С геномной точки зрения колоректальный рак – это не отдельное заболевание, а гетерогенная группа злокачественных новообразований, возникающих в толстой и прямой кишке. На долю колоректального рака приходится примерно 10% всех ежегодно диагностируемых случаев рака и смертей, связанных с раком, во всем мире. В настоящее время это четвертый по смертности рак в мире, от которого ежегодно умирает почти 900 000 чел. [1, 2]. Метастазы в печень, легкие, головной мозг или брюшину присутствуют примерно у 90% пациентов с IV стадией заболевания. Двадцать процентов пациентов с КРР имеют метастазы на момент постановки диагноза. Около 40% пациентов со II–III стадией страдают от рецидива в течение следующих 5 лет после хирургического лечения [3]. Метастазы в печень часто обнаруживаются только

на поздних стадиях заболевания, и, даже когда резекция сочетается с современными системными адъювантными схемами, она излечима только у 20% пациентов, при этом у 70% развивается рецидив. Из-за трудностей в выявлении и лечении метастатического распространения КРР исследование основано на выявлении групп пациентов с высоким риском и новых биомаркеров, основанных на различиях между метастатическими и неметастатическими клетками [4].

Цель обзора – изучить современные представления о генетических аспектах колоректального рака по данным мировой литературы.

**Материалы и методы исследования**

По данным литературы за последние 10 лет проведен поиск литературных источников с включением ключевых слов: рак

толстой кишки, метастазы, гены, экспрессия, регуляция, инициация опухоли. Поиск проведен по специальным медицинским статьям в Pubmed, Cochrane library, Medline и др.

### Результаты исследования и их обсуждение

Рак толстой кишки прогрессирует через четко определенную серию превращений из нормальных эпителиальных клеток толстой кишки в поражения аденомы-предшественника, которые в конечном итоге развиваются во все более инвазивные и злокачественные стадии. Как правило, определяющим признаком метастазирования является развитие любой вторичной массы, которая больше не связана напрямую с исходной опухолью. Метастазы представляют собой отдельные и уникальные подмножества клеток, которые эмигрировали из первичной опухоли и молекулярно, генетически и биохимически отличаются от клеток, оставшихся в месте происхождения опухоли [5].

Метастатические клетки способны успешно диссоциировать, распространяться и колонизировать вторичные участки, поэтому они приобретают свойства в дополнение к тем, которые необходимы для превращения в опухолевые: подвижность и инвазию, способность модулировать вторичный участок или локальное микроокружение, пластичность и способность колонизировать вторичные ткани. Образование опухоли в чужеродном органе тесно связано с приобретением раковыми клетками фенотипа, подобного стволовому. Недавние результаты свидетельствуют о том, что раковые стволовые клетки (Cancer Stem Cells) представляют собой фенотипически и функционально гетерогенную популяцию, которая является динамичной и способна адаптироваться в результате различных внешних и внутренних клеточных факторов [6]. Метастатические стволовые клетки используют множество фенотипов и поведения и критически зависят от их взаимодействия с микросредой, чтобы мигрировать, выживать в кровообращении и процветать в чужеродном органе.

Крупное исследование пациентов с CRC, изучающее молекулярные различия между первичными опухолями, метастазами в лимфатических узлах и отдаленными метастазами с использованием секвенирования следующего поколения (NGS) и иммуногистохимии, показало, что лимфатические и отдаленные метастазы имеют разные профили мутаций по сравнению с их первичной опухолью и между собой [7]. Транскриптомы первичного CRC и их метастати-

ческих поражений как на уровне гена, так и на уровне пути были сравнены и показали различия между ними. Также были опубликованы принципы и различия в отношении органотропизма CRC, эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза и воспаления. Однако сложное краткое описание особенностей метастатических колоректальных клеток через призму молекулярной биологии отсутствует [8].

Метастатические клетки обладают способностью, метастатической компетенцией, точно настраивать злокачественные свойства раковых клеток первичной опухоли, опираясь на уже имеющуюся опухолевую программу, усиливая свои собственные стволовые свойства и становясь преобладающими во время прогрессирования заболевания и распространения метастазов.

Согласно традиционной модели постепенного приобретения мутаций во время канцерогенеза толстой кишки, метастатическая способность/компетентность приобретается позже во время многоступенчатого процесса прогрессирования опухоли после накопления генетических изменений. Мутации K-RAS, B-RAF, APC и P53 в случае CIN и мутации в генах восстановления несоответствия в случае MSI приводят к постепенному переходу аденомы в карциному (12). Считается, что способность к метастазированию приобретается на более поздних стадиях канцерогенеза. Ограниченное число клеток приобретает способность перемещаться из первичной опухоли в кровоток или лимфатическую систему, мигрировать в отдаленное место в организме и превращаться в опухоли в новом месте [9].

Метастатический потенциал опухолей человека кодируется в основной массе первичной опухоли, а сигнатуры экспрессии генов первичных опухолей предсказывают отдаленный рецидив. Тесные генетические связи между первичными опухолями и метастазами при различных типах рака указывают на то, что, по крайней мере, в определенных случаях клетки, образующие метастатическую колонию, происходят из доминирующей клональной субпопуляции первичной опухоли. Этим популяциям удастся выполнить все этапы, необходимые как для формирования первичной опухоли, так и для последующей многоступенчатой инвазии каскада метастазирования. Завершение этого каскада зависит не только от генетических изменений, но особенно от специфически эпигенетически организованных программ, которые дополняют ранее приобретенные генетические мутации [10].

Теория эволюции опухолей «Большого взрыва» гласит, что после трансформации

некоторые раковые клетки растут как единое расширение, приводящее к образованию эффективных субклонов, составляющих внутриопухолевую гетерогенность. Геномное профилирование 349 отдельных образцов из 15 колоректальных опухолей показало отсутствие селективных этапов, равномерно высокий уровень ИТН и смешение субклонов в отдаленных регионах. Наиболее обнаруживаемый ИТН происходит от ранних частных изменений, а не от более поздних клональных экспансий. Недавно были проведены крупные исследования колоректального рака и его метастазов, показывающие, что расхождение генома первичных опухолей и парных метастазов невелико, а их инвазивный и метастатический потенциал был приобретен на ранней стадии, даже в то время, когда опухоль не могла быть диагностирована. Важным открытием является то, что подавляющее большинство (90%) первичных опухолей демонстрирует субклональный отбор, согласующийся с тем, что метастатический клон получает преимущество селективного роста. С другой стороны, субклональный отбор был обнаружен только у 33% пациентов с ранней стадией КРР [11].

Колоректальный рак демонстрирует последовательную органоспецифическую колонизацию, причем первым местом метастазирования обычно является печень, а затем легкое. Сосредоточим внимание на этих наиболее частых местах метастазирования: 70% случаев колоректального рака метастазируют в печень, а у 47,5% пациентов метастазы локализуются в легких, отдаленных лимфатических узлах (16%) и брюшине (15%) [12]. Когда дело доходит до метастазов, возникающих в толстой кишке и проксимальных отделах прямой кишки, портальная система направляет кровоток непосредственно в печень. При гематогенном распространении тромбоциты и нейтрофилы помогают тканям, защищая их от элиминации НК-клетками. Попадание клеток колоректальной карциномы в микроциркуляторное русло печени может инициировать провоспалительный каскад, который приводит к тому, что клетки Купфера, а также звездчатые клетки запускаются для секреции хемокинов, которые повышают регуляцию рецепторов сосудистой адгезии, тем самым обеспечивая адгезию в микроциркуляторном русле печени. Нейтрофилы поддерживают метастатическое распространение, образуя внеклеточную ловушку для СТС в кровотоке, помогая им прилипать к эндотелиальным клеткам и экстравазироваться. Антигены группы крови sLea и sLex могут играть важную роль в при-

креплении. Сама первичная опухоль может активно поддерживать подготовку предметастатической ниши путем рекрутирования VEGFR-1, экспрессирующих гемопоэтические клетки-предшественники. Преопухолевое микроокружение состоит из воспалительных и иммунных клеток, включая ассоциированные с раком фибробласты (CAFs), нейтрофилы и макрофаги, а также условия окружающей среды, такие как гипоксия, растворимые факторы, сигнальные молекулы и компоненты ЕСМ. На ранних стадиях провоспалительные TAMs подтипа 1 активны и работают на уничтожение злокачественных клеток. На более поздних стадиях макрофаги переключаются на иммуносупрессивный TAMs подтипа 2, создавая микроокружение, благоприятное для роста опухоли, путем секреции компонентов, разрушающих ЕСМ (MMP1, 7, 9, 12) (11). Метастатический каскад заканчивается инвазией клеток колоректального рака, а также адаптацией и колонизацией паренхимы печени [13].

Прежде чем стать метастатическими, клетки теряют способность к полной дифференцировке; они не ингибируются межклеточным контактом; они не зависят от привязки; они генетически нестабильны.

Метастазы в легкие обычно появлялись вместе с метастазами в печень (73% при раке толстой кишки, 60% при раке прямой кишки). Клетки CRC распространяются через портальное кровообращение в печень, а оттуда в легкие. Метастатические клетки попадают в легкие непосредственно по лимфатической системе или из дистального отдела прямой кишки через системный кровоток через геморроидальные вены. Метастазы в кости и нервную систему у пациентов с КРР чаще встречаются у пациентов с метастазами в легкие, но являются спорадическими у пациентов с метастазами в печень. Это указывало на то, что легкие являются важной отправной точкой для дальнейшего распространения метастазов. Исследование начала роста метастазов в легких показало, что у некоторых пациентов с КРР с изолированным синхронным метастазированием в печень уже есть метастазы в легких, даже если считается, что места метастазирования ограничены печенью. По сравнению с другими дистальными метастазами метастазы в легких растут медленно и имеют лучшую общую выживаемость [14].

Анализ экспрессии метастазов КРР выявил 22 специфических гена, связанных с метастазированием в печень, и они были тесно связаны: 1) с миграцией клеток, адгезией, пролиферацией (клеточная адгезия / фокальная адгезия / сигнальный путь

хемокина / сигнальный путь PI3K-AKT/APOH/ F5/CXCL14); 2) с иммунным ответом (врожденная иммунная реакция/активация комплемента/реакция в острой фазе/SERPIN A1/CXCL14). CXCL14 может быть благоприятным фактором прогнозирования, который участвует в метастазировании рака толстой кишки в печень. Анализ сигнальной сети показал, что путь PI3K-AKT сильно активируется при метастазах в печени от колоректального рака по сравнению с подобранными первичными опухолями [15].

Тестирование генной сигнатуры в метастатическом процессе метастазирования CRC в легкие выявило, что APC, TP53 и KRAS являются наиболее часто мутирующими генами. Мутации в генах EGFR, GNAQ, KIT, MET и RPTN11 были связаны с ранним легочным рецидивом. Двумя наиболее сильно затронутыми путями были сигнальный путь RAS (EGFR, KIT, MET и RPTN11) и сигнальный путь RAP1 (EGFR, GNAQ, KIT и MET). KPP также метастазирует в брюшную полость, что приводит к негематогенным метастазам в яичниках. Все части желудочно-кишечной системы имеют общий лимфатический отток, идущий в левую подключичную вену. Более того, метастазы могут распространяться через перитонеальную жидкость внутри брюшной полости [16].

Образование метастазов – это многоступенчатый процесс, включающий инвазию первичных опухолевых клеток через базальную мембрану и проникновение в близлежащие лимфатические или кровеносные сосуды. Затем эти опухолевые клетки должны пережить транспортировку в отдаленные участки органа (обычно печень при CRC), где они экстравазируют и колонизируют вторичный участок органа, образуя микрометастазы, которые пролиферируют, расширяясь до макрометастазов [17].

Любые признаки метастазирования накладываются на признаки самого рака. Признаки метастатических клеток включают подвижность и инвазию, способность модулировать вторичный участок или локальное микроокружение, пластичность и способность колонизировать вторичные ткани [18].

Чтобы проявлять свои свойства и жить без связи с первичной опухолью, клетки должны обладать способностью перемещаться и проникать через базальную мембрану. Клеточное движение требует скоординированной межклеточной и межклеточной адгезии, деградации матрикса и активности цитоскелета. Во время подвижности и инвазии клетки организуют адгезивные, протеолитические и подвижные

компоненты в специализированные структуры: инвадоподии [19].

Одним из первых шагов в инвазии при KPP является почкование опухоли, которое представляет собой инфильтрирующую модель роста на фронте инвазии. Он способствует прогрессированию и распространению опухолевых клеток, проникая в сосудистые и лимфатические сосуды. Баланс между проопухолевыми (зарождающимися) и противоопухолевыми (иммунный ответ или определенные типы воспалительных клеток) факторами на инвазивном фронте колоректального рака может быть решающим в определении прогрессирования опухоли при KPP [20].

Инвазивный фронт в опухолях KPP и взаимодействия внутри него представляют собой критический интерфейс, охватывающий динамический процесс дедифференцировки клеток колоректальной карциномы. Гистопатологический анализ инвазивных клеток предполагает их внутреннюю сложность, при этом вторгающиеся клетки на переднем крае прокладывают путь для последующих клеток, к которым они остаются прикрепленными через межклеточные соединения. Ведущие клетки на фронтах инвазии проявляют определенные мезенхимальные черты во время коллективной миграции. По сравнению с эпителиальными клетками, ведущие клетки на инвазивном фронте обладают повышенной подвижностью, инвазивностью и способностью разрушать компоненты внеклеточного матрикса. Такие вторгающиеся лидеры высвобождают протеазы, которые разрушают внеклеточный матрикс, что в противном случае препятствовало бы дальнейшему прогрессу когорты в целом. Более того, такие клетки-лидеры могут также обладать подвижностью, обеспечивающей поступательное движение когорты в целом [21].

Дедифференцировка первоначально эпителиальных клеток колоректального рака на клетки с инвазивным потенциалом и способностью инициировать опухоль запускается индукцией программ эпителиально-мезенхимального перехода. Передача сигналов WNT играет ключевую роль в инициации рака толстой кишки и последующей активации, а также лежит в основе возникновения мигрирующих стволовых клеток на инвазивном фронте первичного поражения, которые локально проникают в микроокружение опухоли и в конечном итоге образуют отдаленные метастазы. Процесс дедифференцировки может быть альтернативным механизмом приобретения CSC-подобных свойств в клетках колоректального рака человека. Внешняя стимуляция TGF- $\beta$  и индукция TWIST1 превратили эпителиальный

KPP в недифференцированные стволовые клетки, что привело к значительному увеличению свойств стволовых клеток при колоректальном раке человека [22].

Эпителиально-мезенхимальный переход характеризуется переключением продукции E-кадгерина (эпителиального) на N-кадгерин. Восстановление E-кадгерина регулируется двумя группами факторов транскрипции: 1) прямые репрессоры E-кадгерина, включая SNAI1 и 2, ZEB1, ZEB2, E12/E47, Brachyury и AP4; 2) косвенные репрессоры: Twist1,2, FOXC2, TCF4, SOX2, OCT4, NANOG, PROX1, SIX1, PRRX1, HMGA1 и FRA-1, которые регулируют транскрипцию E-кадгерина на различных уровнях, включая активацию прямых репрессоров [23]. Что касается клинического значения при CRC, то репрессоры AP4, SOX2 и OCT4 были связаны с метастазированием в печень. Кроме того, у 85% пациентов с CRC наблюдается умеренная или сильная экспрессия репрессора Twist1, что связано с узловой инвазией и плохим исходом. Повышенная регуляция SNAI2 значительно коррелирует с сильной экспрессией виментина, и экспрессия как SNAI2, так и Виментина связана с метастазированием в лимфатические узлы и плохим прогнозом [24].

### Заклучение

Этот обзор демонстрирует растущее понимание биологических и молекулярных особенностей метастатических колоректальных клеток и описывает молекулярные факторы и усилители метастазирования при KPP. Центральным основным свойством метастатических клеток является их клеточная пластичность, которая лежит в основе почти всех других признаков: подвижность, инвазивность, способность разрушать компоненты внеклеточного матрикса, способность колонизировать отдельные органы и способность инициировать метастазирование. Диссеминированные раковые клетки демонстрируют промежуточные фенотипы, характеризующиеся как эпителиальными, так и мезенхимальными характеристиками, в зависимости от изменяющихся условий внутри метастатического каскада. Способность модулировать локальное микроокружение основана на сильной активации опухолевых иммунных клеток и блокаде их рецепторов и лигандов. После процесса интравазации метастатические клетки возвращаются от инвазивных свойств к своему пролиферативному потенциалу и способности дифференцироваться в большее количество типов клеток для формирования макрометастаза. Основываясь

на различных молекулярных и клинико-патологических признаках, таких как статус мутации KRAS, BRAF, статус TP53 и MSI, каждая из классификационных групп имеет различные пути лечения. Таким образом, в этом обзоре кратко излагаются биологические свойства метастатических колоректальных клеток, их генетические и молекулярные детерминанты метастатической компетентности и активных молекулярных путей. Более глубокое понимание молекулярных сигнатур метастатических клеток может привести к поиску новых терапевтических мишеней и схем лечения метастатической диссеминации.

### Список литературы

1. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019. Vol. 394. P. 1467–1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Qiu M., Hu J., Yang D., Cosgrove D.P., Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: A SEER based study. *Oncotarget*. 2015. No. 6. P. 38658–38666. DOI: 10.18632/oncotarget.6130.
4. Lui R. Zarour, Sudarshan Anand, Kevin G. Billingsley, William H. Bisson, Andrea Cercek, Michael F. Clarke, Lisa M. Coussens, Charles E. Gast, Cristina B. Geltzeiler, Lissi Hansen, Katherine A. Kelley, Charles D. Lopez, Shushan R. Rana, Rebecca Ruhl, V. Liana Tsikitis, Gina M. Vaccaro, Melissa H. Wong, Skye C. Mayo. Colorectal cancer liver metastasis: Evolving paradigms and future directions. *Cell Molecular Gastroenterology Hepatology*. 2017. Vol. 3. P. 163–173. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.006.
5. Welch D.R., Hurst D.R. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Research*. 2019. Vol. 79. P. 3011–3027. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0458.
6. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*. 2017. Vol. 168. P. 670–691. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.037.
7. Hirata A., Hatano Y., Niwa M., Hara A., Tomita H. Heterogeneity of colon cancer stem cells. *Advances of Experimental Medical Biology*. 2019. Vol. 1139. P. 115–126. DOI: 10.1007/978-3-030-14366-4\_7.
8. Tauriello D.V., Calon A., Lonardo E., Batlle E. Determinants of metastatic competency in colorectal cancer. *Molecular Oncology*. 2017. Vol. 11. P. 97–119. DOI: 10.1002/1878-0261.12018.
9. Puccini A., Xiu J., Goldberg R.M., Grothey A., Shields A.F., Salem M.E., Seeber A., Battaglin F., Berger M.D., El-Deiry W.S. Molecular differences between lymph nodes (LNs) and distant metastases (mets) in colorectal cancer (CRC) *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37 (Suppl 15). P. 3130. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.3130.
10. Kamal Y., Schmit S.L., Hoehn H.J., Amos C.I., Frost H.R. Transcriptomic differences between primary colorectal adenocarcinomas and distant metastases reveal metastatic colorectal cancer subtypes. *Cancer Research*. 2019. Vol. 79. P. 4227–4241. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3945.
11. Pretzsch E., Bösch F., Neumann J., Ganschow P., Bazhin A., Guba M., Werner J., Angele M. Mechanisms of metastasis in colorectal cancer and metastatic organotropism: Hematogenous versus peritoneal spread. *Journal of Oncology*. 2019. Vol. 2019. P. 7407190. DOI: 10.1155/2019/7407190.

12. Tariq K., Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: A review of mechanisms. *Cancer Biology Medicine*. 2016. Vol. 13. P. 120–135. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2015.0103.
13. Ramaswamy S., Ross K.N., Lander E.S., Golub T.R. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *National Genetics*. 2003. Vol. 33. P. 49–54. DOI: 10.1038/ng1060.
14. Naxerova K., Jain R.K. Using tumour phylogenetics to identify the roots of metastasis in humans. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015. Vol. 12. P. 258–272. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.238.
15. Meacham C.E., Morrison S.J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 2013. Vol. 501. P. 328–337. DOI: 10.1038/nature12624.
16. Sottoriva A., Kang H., Ma Z., Graham T.A., Salomon M.P., Zhao J., Marjoram P., Siegmund K., Press M.F., Shibata D., Curtis C. A big bang model of human colorectal tumor growth. *Nat Genet*. 2015. Vol. 47. P. 209–216. DOI: 10.1038/ng.3214.
17. Hu Z., Ding J., Ma Z., Sun R., Seoane J.A., Scott Shaffer J., Suarez C.J., Berghoff A.S., Cremolini C., Falcone A., Loupakis F., Birner P., Preusser M., Heinz-Josef Lenz, Curtis C. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *National Genetics*. 2019. Vol. 51. P. 1113–1122. DOI: 10.1038/s41588-019-0423-x.
18. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heine-mann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *European Journal of Cancer*. 2017. Vol. 70. P. 87–98. DOI: 10.1016/j.ejca. 2016.10.007.
19. Auguste P., Fallavollita L., Wang N., Burnier J., Bikfalvi A., Brodt P. The host inflammatory response promotes liver metastasis by increasing tumor cell arrest and extravasation. *American Journal of Pathology*. 2007. Vol. 170. P. 1781–1792. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060886.
20. Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist J., Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 29765. DOI: 10.1038/srep29765.
21. Prasanna T., Craft P.S., Chua Y.J., Karapetis C.S., Gibbs P., Wong R., Tie J., Roder D.M., Price T.J., Padbury R. The outcome of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) based on site of metastases (mets) and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35 (suppl 15). P. S3560. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.3560.
22. Sadahiro S., Suzuki S., Ishikawa K., Nakamura T., Tanaka Y., Ishizu K., Yasuda S., Makuuchi H., Murayama C. Estimation of the time of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients with isolated synchronous liver metastasis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 35. P. 18–22. DOI: 10.1093/jjco/hyi1010.
23. Liu J., Wang D., Zhang C., Zhang Z., Chen X., Lian J., Liu J., Wang G., Yuan W., Sun Z., et al. Identification of liver metastasis-associated genes in human colon carcinoma by mRNA profiling. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2018. Vol. 30. P. 633–646. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.06.08.
24. Schweiger T., Liebmann-Reindl S., Glueck O., Starlinger P., Laengle J., Birner P., Klepetko W., Pils D., Streubel B., Hoetzenecker K. Mutational profile of colorectal cancer lung metastases and paired primary tumors by targeted next generation sequencing: Implications on clinical outcome after surgery. *Journal of Thoracic Diseases*. 2018. Vol. 10. P. 6147–6157. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.72.