

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ      ЗНАЧИМОСТЬ      ФАКТОРА      РОСТА  
ГЕПАТОЦИТОВ      ПРИ      НЕМЕСТАСТИЧЕСКОМ  
КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

Богомоллова И. А. <sup>1</sup>,  
Долгова Д. Р. <sup>2</sup>,  
Антонеева И. И. <sup>2,3</sup>,  
Абакумова Т. В. <sup>2</sup>,  
Генинг Т. П. <sup>2</sup>,  
Удалов Ю. Д. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России.

<sup>2</sup> Ульяновский государственный университет.

<sup>3</sup> ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска.

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HEPATOCYTE GROWTH FACTOR  
IN NON-METASTATIC COLORECTAL CANCER**

Bogomolova I. A. <sup>a</sup>,  
Dolgova D. R. <sup>b</sup>,  
Antoneeva I. I. <sup>b, c</sup>,  
Abakumova T. V. <sup>b</sup>,  
Gening T. P. <sup>b</sup>,  
Udalov Yu. D. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> FSBI "Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology" of  
FMBA of Russia.

<sup>b</sup> Ulyanovsk State University.

<sup>c</sup> Regional Clinical Oncology Center of Ulyanovsk.

## Резюме

Фактор роста гепатоцитов (HGF) - продуцируется мезенхимальными клетками и является лигандом к тирозинкиназному рецептору с-MET, действует как цитокин на клетки эпителиального происхождения. В опухолевых клетках стимулирует митогенез и ангиогенез. HGF обнаружен во многих органах, включая молочные железы, легкие, почки и печень. Опухолевые клетки некоторых солидных опухолей, в частности, клетки аденокарциномы поджелудочной железы, в отличие от стромальных звездчатых клеток железы, не секретируют HGF. Целью исследования была оценка прогностической значимости экспрессии HGF в опухолевой ткани при колоректальном раке. В ретроспективное исследование были включены 50 пациентов с колоректальным раком II-III стадии. Всем пациентам проведено радикальное оперативное лечение, с последующей адъювантной химиотерапией по схеме FOLFOX/XELOX. В образцах первичной опухоли, полученных интраоперационно, методом количественной ПЦР оценивали уровень экспрессии HGF. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием ПО STATISTICA 13.0 (StatSoft, USA), BioStat v.7.1., Jamovi 1.6.8. Исследование направлено на изучение нового маркера, носит поисковый характер. Сравнение признаков в случае ненормального распределения проводилось с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для анализа выживаемости без прогрессирования использовались критерии линейной регрессии Кокса и Каплан-Майера. При обсуждении результатов были использованы полученные нами ранее данные по уровню экспрессии TGF $\beta$ , CXCL8 в опухолевой ткани пациентов с колоректальным раком. В результате проведенных исследований установлено, что в 60% исследованных образцов опухоли изученный маркер не экспрессировался, но при этом был значимо выше, чем в образцах линии резекции. Анализ безрецидивной выживаемости по Каплан-Майеру у пациентов с колоректальным раком по уровню экспрессии HGF (спрогнозированный уровень по оценке пропорциональных рисков – 0,7) показал, что медиана дожития в 1 (экспрессия HGF более 0,7) и 2 (экспрессия HGF менее 0,7) группах составила 23,3 и 62,9 месяцев, соответственно (лонг-ранговый критерий  $p=0,215$ ). Таким образом, установлено, что уровень мРНК HGF в опухоли пациентов с колоректальным раком не зависит от возраста, стадии заболевания и чувствительности к химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX. Значимо снижен уровень экспрессии в опухолях с KRAS-мутацией и повышен в опухолях с BRAF-мутацией EGFR-сигнального пути и при низкой дифференцировке опухоли. Таким образом, использование уровня экспрессии HGF в опухолевой ткани пациентов с неметастатическим колоректальным раком до начала химиотерапии для оценки прогноза безрецидивного периода возможно только в совокупности с показателями экспрессии TGF $\beta$ , CXCL8 в ткани и уровня РЭА в крови этих больных.

**Ключевые слова:** фактор роста гепатоцитов, колоректальный рак, химиотерапия, KRAS, NRAS, BRAF.

### **Abstract**

Hepatocyte growth factor (HGF) - produced by mesenchymal cells, stimulates mitogenesis and angiogenesis in tumor cells. Tumor cells of some solid tumors do not secrete HGF. The aim of the study was to evaluate the prognostic significance of HGF expression in tumor tissue in colorectal cancer (CRC). The study included 50 patients with stage II-III colorectal cancer; they underwent radical surgical treatment, followed by adjuvant chemotherapy according to the FOLFOX/XELOX regimen. In primary tumor samples, quantitative PCR was used to assess the level of HGF expression. Statistical processing of the obtained data was carried out using STATISTICA 13.0, BioStat v.7.1., Jamovi 1.6.8 software. The study aims to study a new marker. Comparison of characteristics in the case of non-normal distribution was carried out using the nonparametric Mann-Whitney U test. Cox and Kaplan-Meier linear regression tests were used to analyze progression-free survival. When discussing the results, we used our previously obtained data on the level of expression of TGF $\beta$  and CXCL8 in the tumor tissue. As a result of the studies, it was found that in 60% of tumor samples HGF was not expressed, but it was significantly higher than in the resection line samples. Analysis of relapse-free survival in patients with CRC according to the level of HGF expression (predicted level by proportional hazards assessment - 0.7) showed that the median survival in groups 1 (HGF expression more than 0.7) and 2 (HGF expression less than 0.7) was 23.3 and 62.9 months, respectively (long rank test  $p=0.215$ ). It was shown that the level of HGF mRNA in CRC tumors does not depend on age, stage of the disease, and sensitivity to FOLFOX/XELOX chemotherapy. The expression level is significantly reduced in tumors with a KRAS mutation and increased in those with a BRAF mutation, in poorly differentiated tumors. Using the level of HGF expression in the tumor tissue of patients with non-metastatic CRC before the start of chemotherapy to assess the prognosis of the relapse-free period is only possible in conjunction with the expression of TGF $\beta$ , CXCL8 in the tissue and the level of CEA in the blood of these patients.

**Keywords:** hepatocyte growth factor, colorectal cancer, chemotherapy, KRAS, NRAS, BRAF.

## 1 Введение

Ось фактор роста гепатоцитов (HGF) /рецептор с-MET участвует в передаче сигналов в базовых биологических процессах, таких как стимуляция движения эпителиальных клеток, трехмерный морфогенез и регулирование апоптоза [1]. Недавние исследования, показали, что aberrantная передача сигналов HGF/с-MET может приводить к неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток, их повышенной подвижности, способности к инвазии и ангиогенезу, играя существенную роль в развитии рака, включая рак желудка [2], рак молочной железы [3], колоректальный рак [4].

HGF продуцируется мезенхимальными клетками и является лигандом к тирозинкиназному рецептору с-MET, действует как цитокин на клетки эпителиального происхождения, стимулируя митогенез и ангиогенез [5].

Фактор роста гепатоцитов обнаружен во многих органах, включая молочные железы, легкие, почки и печень. Неоднозначной является информация о том, что опухолевые клетки некоторых солидных опухолей, в частности, клетки аденокарциномы поджелудочной железы, в отличие от стромальных звездчатых клеток железы, не секретируют HGF [6]. Показано, что в опухолевых клетках HGF играет важную роль в пролиферации и ангиогенезе и способствует росту опухолевых клеток, инфильтрации в окружающие ткани и метастазированию [7].

В то же время в литературе представлены данные, подтверждающие, что более высокая экспрессия как HGF, так и его рецептора с-MET была связана с лучшим прогнозом [8]. Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных опухолей, как у мужчин, так и у женщин и второй по значимости причиной смертности от рака во всем мире [9]. Современный подход к лечению предполагает использование различных схем химиотерапии, таргетной или иммунотерапии в зависимости от клинической ситуации и молекулярно-генетического подтипа опухоли. Механизмы возникновения резистентности опухоли к проводимой терапии при этом до конца не изучены. Одной из причин резистентности к антиангиогенной терапии может быть переключение на альтернативный путь ангиогенеза – формирование сосудов из предшествующих, инвагинация, васкулогенез, сосудистая мимикрия, дифференцировка опухолевых клеток в эндотелиоциты, рост опухоли вдоль сосудов, в том числе и переключении с VEGF-A на альтернативный проангиогенный фактор. Гипоксия, с одной стороны, приводит к клональному отбору опухолевых клеток с высоким инвазивным потенциалом [10]. С другой стороны, гипоксия активирует инвазивную программу роста, управляемую HGF. Последний позволяет избежать опухолевым клеткам действия антиангиогенной терапии [11].

*Цель исследования.*

Оценка прогностической значимости экспрессии HGF в опухолевой ткани при неметастатическом колоректальном раке (КРР).

## 2 Материалы и методы

Ретроспективное исследование выполнено на базе научно-исследовательского медико-биологического центра Ульяновского государственного университета (УлГУ). В качестве биоматериала были использованы гистологические срезы опухолей, содержащих не менее 80% опухолевых клеток и срезы с блоков линий резекции этих же образцов опухолей, полученных интраоперационно у пациентов с КРР, получавших лечение на базе ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска в период с 2014 по 2020 гг. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры УлГУ (№9 от 15.09.2014). В клиническое исследование включено 50 пациентов с неметастатическим КРР. Характеристика клинических наблюдений представлена в таблице 1.

Обследование пациентов проводили каждые 2 мес. химиотерапии (ХТ) и после её завершения. При этом оценивали общеклинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, кровь на раковый эмбриональный антиген (РЭА), СА 19/9. Проводились инструментальные методы обследования: рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, фиброколоноскопия (по показаниям). При сомнительных результатах стандартных методов обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием. По окончании лечения пациенты находились под динамическим наблюдением врача-онколога, с периодическим контрольным обследованием в соответствии с клиническими рекомендациями.

Для проведения экспрессионного анализа в исследовании использовали FFPE-образцы опухоли. Выделение РНК из парафиновых блоков (FFPE) проводили из срезов опухоли толщиной 10-15 мкм (общей площадью не менее 2 см<sup>2</sup>) с использованием магнитных частиц SileksMagNA (набор KIRFFPE0100, ООО «Силекс», г.Москва, Россия) согласно протоколу производителя. Сразу же после выделения ДНК проводили постановку реакции обратной транскрипции (ОТ). Для получения к ДНК на матрице РНК использовали случайный гексануклеотидный (random-primer) праймер и компоненты набора MMLVRT Kit (ООО «ЕврогенЛаб», г.Москва). Затем проводили количественную ПЦР в реальном времени с использованием интеркалирующего красителя Sybr. Праймеры для ПЦР, специфические к HGF1 (Forward: GTAAATGGGATTCCAACACGAACA Reverse: TGTCGTGCAGTAAGAACCCCAACTC) синтезированы на базе ООО "ЕврогенЛаб" (г.Москва, Россия). В качестве гена-рефери (house-keeping) использовали ген GAPDH. Реакционная смесь для ПЦР содержала 5 мклPCRmix (набор «Готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HSSYBR»), смесь прямого и обратного праймеров в конечной концентрации 0,4мкМ, к ДНК 5-8 мкл (50нг на реакцию), стерильная вода в объеме, необходимом до 25 мкл

реакции. ПЦР проводилась в триплетах на амплификаторе CFX-96 BioRad (USA). Расчет нормализованной экспрессии исследованного гена относительно гена-рефери проводили с использованием ПО CFX Manager BioRad Laboratories.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием ПО STATISTICA 13.0 (StatSoft, USA), BioStat v.7.1., Jamovi 1.6.8. Исследование направлено на изучение нового маркера, носит поисковый характер. Сравнение признаков в случае ненормального распределения проводилось с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для анализа выживаемости без прогрессирования использовались критерии линейной регрессии Кокса и Каплан-Майера. При обсуждении результатов были использованы полученные нами ранее данные по уровню экспрессии TGF $\beta$ , CXCL8 в опухолевой ткани пациентов с КРР [12].

### 3 Результаты исследований

В результате проведенных исследований установлено, что в 60% исследованных образцов опухоли изученный маркер не экспрессировался, в остальных случаях - уровень мРНК HGF в опухоли у пациентов с КРР не зависел от возраста, не отличался достоверно на II и III стадиях заболевания, но при этом был значимо выше, чем в образцах линии резекции. При наличии в опухоли BRAF- мутации EGFR-сигнального пути уровень мРНК HGF значимо превышает таковой в опухолях «дикого типа», в опухолевой ткани с NRAS- и KRAS- мутациями. Выраженные отличия по уровню мРНК HGF выявлены в низкодифференцированной первичной опухоли по сравнению с умеренно- и высокодифференцированной (табл.2).

Нами ранее установлена зависимая гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста TGF $\beta$  и интерлейкина-8 (CXCL8), которые характеризуют определенный фенотип опухоли КРР с высоким метастатическим потенциалом [12]. В мультивариантном варианте регрессии Кокса установлено, что зависимыми прогностическими факторами в возникновении рецидива у пациентов при II-III стадиях КРР являются правосторонняя локализация, повышение в крови уровня РЭА (HR 23,04 CI95%1,95-272,74, p=0,013), повышенная коэкспрессия HGF (HR 0,64 CI95% 0,42-0,98, p=0,039), TGF $\beta$  (HR 0,17 CI95% 0,04-0,72, p=0,017), CXCL8 (HR 3,51 CI95%1,16-10,56, p=0,026) в первичной опухоли (p<0,05).

Анализ безрецидивной выживаемости по Каплан-Майера у пациентов КРР по уровню экспрессии HGF (спрогнозированный уровень по оценке пропорциональных рисков – 0,7) показал, что медиана дожития в 1 (экспрессия HGF более 0,7) и 2 (экспрессия HGF менее 0,7) группах составила 23,3 и 62,9 месяцев, соответственно (лонг-ранговый критерий p=0,215) (рис.1).

### 4 Обсуждение

В качестве факторов прогноза при КРР сегодня используется наличие мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF. Показано, что мутации гена KRAS имеют место в 30-50% случаев КРР [13]. На сегодня установлено, что мутации KRAS ухудшают прогноз при раке правой половины ободочной



кишки. Однако статистически значимой зависимости прогрессирования заболевания от статуса KRAS не выявлено [14]. Нами установлены более низкие значения мРНК HGF в опухолях с KRAS-мутацией.

Онкоген BRAF играет важную роль в митоген-активируемом сигнальном протеиназном пути. Около 10% пациентов с КРР имеют мутацию гена BRAF, что определяет усиленную клеточную пролиферацию и, соответственно, рост опухоли [15]. В наших исследованиях мы определили, что в опухолях с BRAF-мутацией EGFR-сигнального пути уровень мРНК HGF значимо выше такового по сравнению с опухолями «дикого типа» и опухолевой ткани с NRAS- и KRAS-мутациями. Такая резкая активация HGF/c-MET сигнального пути позволяет приблизиться к расшифровке механизмов, определяющих, в данном случае, высокую агрессивность опухоли.

Мы не установили значимых различий уровней мРНК HGF в опухолях пациентов с неметастатическим КРР с различной чувствительностью к ХТ, что согласуется с данными, полученными при наблюдении за пациентами с раком молочной железы. В то же время Oliveres Н., с соавт. (2020) была показана положительная корреляция уровня экспрессии HGF со степенью дифференцировки. При оценке первичных опухолей пациентов с КРР мы установили значимо более высокие уровни мРНК HGF в низкодифференцированных по сравнению с умеренно- и высокодифференцированными опухолями.

## 5 Заключение

Использование уровня экспрессии HGF в опухолевой ткани пациентов с неметастатическим колоректальным раком до лечения для оценки прогноза безрецидивного периода возможно только в совокупности с показателями экспрессии TGF $\beta$ , CXCL8 в ткани и уровня РЭА в крови этих больных.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

*Концепция и дизайн исследования:* Богомолова И.А., Генинг Т.П., Удалов Ю.Д.

*Сбор и обработка материалов:* Богомолова И.А., Долгова Д.Р.

*Статистическая обработка:* Богомолова И.А., Долгова Д.Р.

*Написание текста:* Генинг Т.П., Богомолова И.А.

*Редактирование:* Генинг Т.П., Антонеева А.И., Абакумова Т.В.

## AUTHORS CONTRIBUTION

*Concept and design of the study:* Irina A. Bogomolova, Tatyana P. Gening, Yuri D. Udalov

*Collection and processing of the material:* Irina A. Bogomolova, Dinara R. Dolgova

*Statistical processing:* Irina A. Bogomolova, Dinara R. Dolgova

*Writing of the text:* Tatyana P. Gening, Irina A. Bogomolova

*Editing:* Tatyana P. Gening, Inna I. Antoneeva, Tatyana V. Abakumova

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Характеристика клинических наблюдений.

**Table 1.** Characteristics of clinical observations.

| Показатель/Parameter                                                                                                                                                                                          | Количество пациентов/<br>number of patients<br>(n=50) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Пол/sex:<br>– мужской/male<br>– женский/female                                                                                                                                                                | 24 (48%)<br>26 (52%)                                  |
| Возраст (лет)/ Age(years):<br>– меньше/ less 55<br>– больше/ more 55                                                                                                                                          | 21 (42%)<br>29 (58%)                                  |
| Стадия заболевания/ Disease stage:<br>–II<br>–III                                                                                                                                                             | 14 (28%)<br>36 (72%)                                  |
| Оценка распространенности первичной опухоли/<br>Estimation of the extent of the primary tumor:<br>– T2<br>– T3<br>– T4                                                                                        | 2 (4%)<br>34 (68%)<br>14 (28%)                        |
| Оценка метастатического поражения регионарных<br>лимфоузлов (N)/ Metastatic lesions of regional lymph<br>nodes:<br>–N0<br>–N1<br>–N2                                                                          | 17 (34%)<br>27 (54%)<br>6 (12%)                       |
| Степень дифференцировки/Differentiation:<br>– низкодифференцированная/ poorly differentiated<br>– умереннодифференцированная/ moderately<br>differentiated<br>– высокодифференцированная/ well differentiated | 6 (12%)<br>31 (62%)<br>13 (26%)                       |
| Расположение опухоли (сторона)/ Tumor location<br>(side):<br>– левосторонняя/ left-handed<br>– правосторонняя/ right-handed                                                                                   | 35 (70%)<br>15 (30%)                                  |
| Наличие мутаций генов EGFR-сигнального пути/<br>Presence of mutations in EGFR signaling pathway<br>genes:<br>– NRAS<br>– KRAS<br>– BRAF<br>– «Дикий тип»/ «Wild Type»                                         | 5 (10%)<br>18 (36%)<br>4 (8%)<br>23 (46%)             |

|                                                                                                                                                        |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Наследственность/ Heredity:<br>– Отягощена/ Burdened<br>– Не отягощена/ Not burdened<br>– Неизвестно/ Unknown                                          | 10 (20%)<br>35 (70%)<br>5 (10%) |
| Уровень РЭА в крови/ CEA level in blood:<br>- Ниже уровня 23 нг/мл/ Below the level of 23 ng/ml<br>- Выше уровня 23 нг/мл/ Above the level of 23 ng/ml | 41 (82%)<br>9 (18%)             |

**Таблица 2.** Нормализованная экспрессия HGF в образцах первичной опухоли КРР.

**Table 2.** Normalized HGF expression in primary CRC tumor samples.

| Группы/<br>group         | Линия<br>резекции/<br>Resection<br>line<br>(n=8) | Опухолевая ткань КРР/ Tumor tissue of colorectal cancer                                  |                                    |                                    |                                    |                                    |                                  |                                                   |                                   |                            |
|--------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
|                          |                                                  | Мутации генов EGFR-<br>сигнального пути/<br>Mutations of EGFR signaling<br>pathway genes |                                    |                                    |                                    | Стадии/ Stages                     |                                  | Дифференцировка опухоли/<br>Tumor differentiation |                                   |                            |
| Показатель/<br>Indicator |                                                  | «Дикий<br>тип»/<br>«Wild<br>type»,<br>n=8                                                | NRAS,<br>n=6                       | KRAS,<br>n=6                       | BRAF,<br>n=3                       | II<br>(n=7)                        | III<br>(n=13)                    | Низкая/<br>Low<br>(n=8)                           | Умеренная<br>/ Moderate<br>(n=12) | Высокая<br>/ High<br>(n=8) |
| Med<br>(Q1-Q3)           | 0,074<br>(0-<br>0,409)                           | 3,420<br>(1,330<br>-<br>5,950)                                                           | 1,550<br>(1,02<br>5-<br>3,107<br>) | 0,942<br>(0,06<br>5-<br>1,830<br>) | 9,64<br>(8,42<br>5-<br>10,23<br>3) | 1,829<br>(0,17<br>1-<br>7,947<br>) | 1,696<br>(1,450-<br>4,405)       | 4,405<br>(3,66<br>7-<br>11,77<br>9)               | 1,670<br>(1,508-<br>5,230)        | 1,185<br>(0,147-<br>1,985) |
| p                        |                                                  |                                                                                          | p=0,<br>010                        | p=0,<br>006                        | p=0,<br>003                        | p1<0<br>,0001<br>*                 | p1<0,0<br>001;<br>p2=<br>0,562 * |                                                   | p=0,008                           | p=0,003                    |

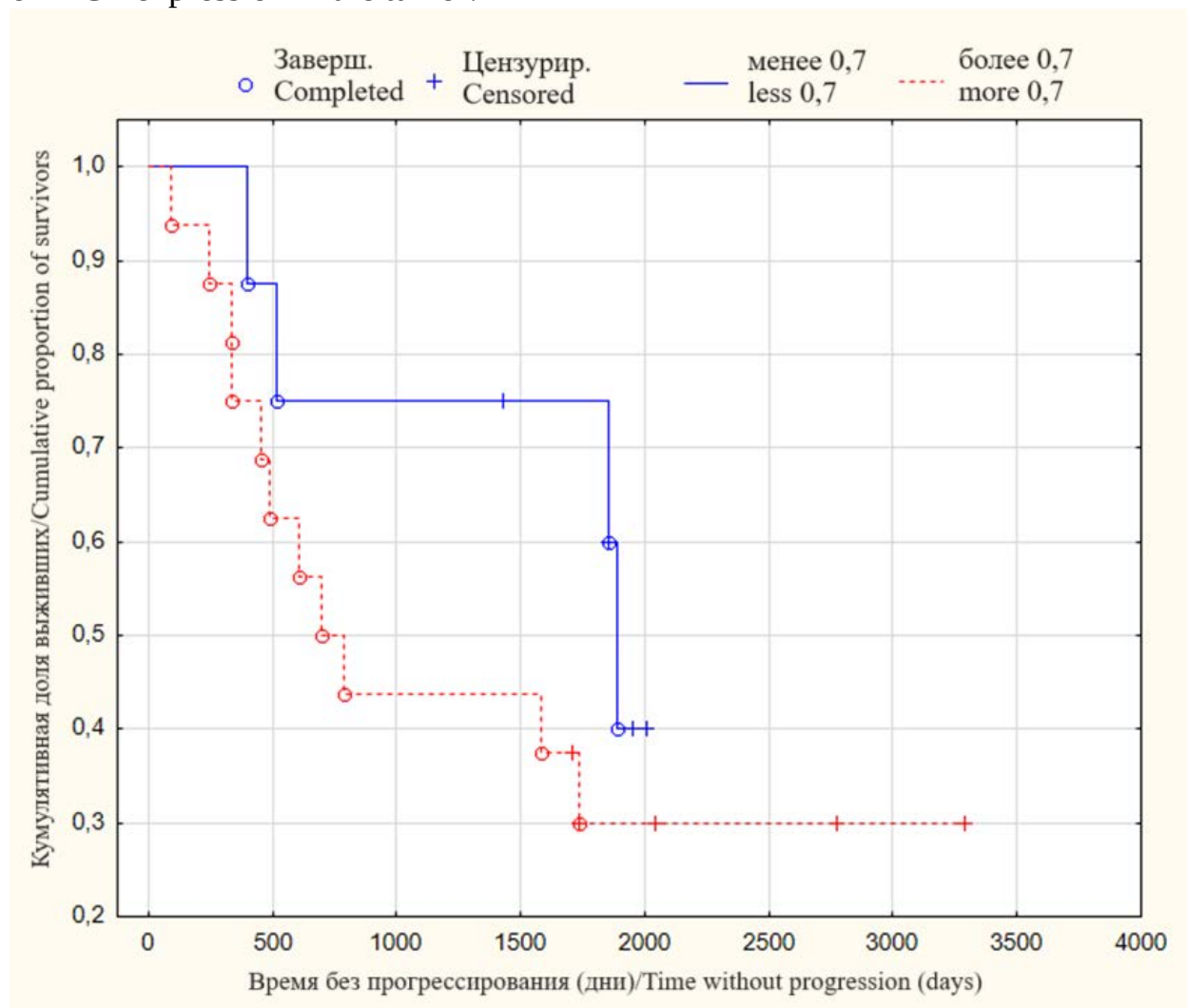
**Примечание:** \* p1 – в сравнении с линией резекции; p2 – в сравнении с предыдущей стадией.

**Note:** \* p1 – in comparison with the resection line; p2 – in comparison with the previous stage.

## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Кривая времени без прогрессирования пациентов с колоректальным раком в зависимости от экспрессии HGF в опухоли.

**Figure 1.** Progression-free time curve of patients with colorectal cancer depending on HGF expression in the tumor.



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДАННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

**Богомолова Ирина Александровна** – Заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии стационара, «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России;

адрес: ФМБА России. 433507, Россия, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5В'

телефон, факс: 8(908)4824126;

e-mail: [73bogomolova@gmail.com](mailto:73bogomolova@gmail.com)

**Irina A. Bogomolova** – Head of the department of antitumor drug therapy of the hospital, FSBI «Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology» of FMBA of Russia;

address: 5V, Kurchatov Str., Dimitrovgrad, 433507, Russia;

telephone, fax: 8(908)4824126;

e-mail: [73bogomolova@gmail.com](mailto:73bogomolova@gmail.com)

### Блок 2. Информация об авторах

**Долгова Динара Ришатовна** – к.б.н., доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии УлГУ, директор Научно-исследовательского медико-биологического центра;

**Dinara R. Dolgova** – Ph.D., Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulsu; Director of the Medical and Biological Research Center;

**Антонеева Инна Ивановна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики УлГУ; заведующий отделением онкогинекологии Областного клинического онкологического диспансера г.Ульяновск;

**Inna I. Antoneeva** – Doctor of medical sciences, Professor, professor at the department of oncology and radiology, Ulsu, Head of the Department of Oncogynecology of the Regional Clinical Oncological Center, Ulyanovsk;

**Абакумова Татьяна Владимировна** – д.б.н., доцент, профессор кафедры физиологии и патофизиологии УлГУ;

**Tatyana V. Abakumova** – Doctor of Biological sciences, Associate Professor, professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulsu;

**Генинг Татьяна Петровна** – д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии УлГУ;

**Tatyana P. Gening** – Doctor of Biological sciences, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology, Ulsu;

**Удалов Юрий Дмитриевич** – д.м.н., доцент, главный внештатный специалист ФМБА России по медицинской радиологии, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России;

**Yuri D. Udalov** – Doctor of medical sciences, Associate Professor, external expert of the FMBA of Russia in medical radiology, general manager of FSBI «Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology» of FMBA of Russia.

### **Блок 3. Метаданные статьи**

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРА РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ  
ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ  
PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HEPATOCYTE GROWTH FACTOR IN  
NON-METASTATIC COLORECTAL CANCER

#### **Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ФАКТОР РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ  
КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ  
HEPATOCYTE GROWTH FACTOR IN NON-METASTATIC COLORECTAL  
CANCER

**Ключевые слова:** фактор роста гепатоцитов, колоректальный рак, химиотерапия, KRAS, NRAS, BRAF.

**Keywords:** hepatocyte growth factor, colorectal cancer, chemotherapy, KRAS, NRAS, BRAF.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 1.

27.03.2024

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядков<br>й номер<br>ссылки | Авторы, название публикации и<br>источника, где она<br>опубликована, выходные данные                                                                                             | ФИО, название публикации и<br>источника на английском                                                                                                                            | Полный интернет-адрес<br>(URL) цитируемой статьи<br>или ее doi. |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1.                            | Trusolino L, Bertotti A, Comoglio P.M. MET signalling: Principles and functions in development, organ regeneration and cancer. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010;11:834–848.           | Trusolino L, Bertotti A, Comoglio P.M. MET signalling: Principles and functions in development, organ regeneration and cancer. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010;11:834–848.           | doi: 10.1038/nrm3012.                                           |
| 2.                            | Wang C, Xi W, Ji J, et al. The prognostic value of HGF-c-MET signaling pathway in Gastric Cancer: a study based on TCGA and GEO databases. Int J Med Sci. 2020;17(13):1946-1955. | Wang C, Xi W, Ji J, et al. The prognostic value of HGF-c-MET signaling pathway in Gastric Cancer: a study based on TCGA and GEO databases. Int J Med Sci. 2020;17(13):1946-1955. | doi: 10.7150/ijms.44952.                                        |
| 3.                            | Jones GS, Hoadley KA, Olsson LT, et al. Hepatocyte growth factor pathway expression in breast cancer by race and subtype. Breast Cancer Res. 2021;23(1):80.                      | Jones GS, Hoadley KA, Olsson LT, et al. Hepatocyte growth factor pathway expression in breast cancer by race and subtype. Breast Cancer Res. 2021;23(1):80.                      | doi: 10.1186/s13058-021-01460-5.                                |
| 4.                            | Seneviratne D, Ma J, Tan X, et al. Genomic instability causes HGF gene activation in colon cancer                                                                                | Seneviratne D, Ma J, Tan X, et al. Genomic instability causes HGF gene activation in colon cancer cells, promoting                                                               | doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.019.                              |

|    |                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                            |                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|    | cells, promoting their resistance to necroptosis. Gastroenterology. 2015;148(1):181-191.e17.                                                                                                                               | their resistance to necroptosis. Gastroenterology. 2015;148(1):181-191.e17.                                                                                                                                                |                                  |
| 5. | Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. Science. 1991;251(4995):802-4.                                                       | Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. Science. 1991;251(4995):802-4.                                                       | doi: 10.1126/science.1846706.    |
| 6. | Xu Z, Pang TCY, Liu AC, et al. Targeting the HGF/c-MET pathway in advanced pancreatic cancer: a key element of treatment that limits primary tumour growth and eliminates metastasis. Br J Cancer. 2020;122(10):1486-1495. | Xu Z, Pang TCY, Liu AC, et al. Targeting the HGF/c-MET pathway in advanced pancreatic cancer: a key element of treatment that limits primary tumour growth and eliminates metastasis. Br J Cancer. 2020;122(10):1486-1495. | doi: 10.1038/s41416-020-0782-1.  |
| 7. | Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003 Dec;4(12):915-25.                                                                                           | Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003 Dec;4(12):915-25.                                                                                           | doi: 10.1038/nrm1261.            |
| 8. | Qiu SQ, van Rooijen J, Nienhuis HH, et al. High hepatocyte growth factor expression in primary tumor predicts better overall survival in                                                                                   | Qiu SQ, van Rooijen J, Nienhuis HH, et al. High hepatocyte growth factor expression in primary tumor predicts                                                                                                              | doi: 10.1186/s13058-020-01266-x. |



|     |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|     | male breast cancer. Breast Cancer Res. 2020;22(1):30.                                                                                                                                                 | better overall survival in male breast cancer. Breast Cancer Res. 2020;22(1):30.                                                                                                                      |                                      |
| 9.  | Viale PH. The American Cancer Society's Facts & Figures: 2020 Edition. J Adv Pract Oncol. 2020;11(2):135-136.                                                                                         | Viale PH. The American Cancer Society's Facts & Figures: 2020 Edition. J Adv Pract Oncol. 2020;11(2):135-136.                                                                                         | doi:<br>10.6004/jadpro.2020.11.2.1.  |
| 10. | Rapisarda A, Melillo G. Role of the hypoxic tumor microenvironment in the resistance to anti-angiogenic therapies. Drug Resist Updat. 2009;12(3):74-80.                                               | Rapisarda A, Melillo G. Role of the hypoxic tumor microenvironment in the resistance to anti-angiogenic therapies. Drug Resist Updat. 2009;12(3):74-80.                                               | doi:<br>10.1016/j.drug.2009.03.002.  |
| 11. | Jahangiri A, De Lay M, Miller LM, et al. Gene expression profile identifies tyrosine kinase c-Met as a targetable mediator of antiangiogenic therapy resistance. Clin Cancer Res. 2013;19(7):1773-83. | Jahangiri A, De Lay M, Miller LM, et al. Gene expression profile identifies tyrosine kinase c-Met as a targetable mediator of antiangiogenic therapy resistance. Clin Cancer Res. 2013;19(7):1773-83. | doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1281.  |
| 12. | Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Мягдиева И.Р., Песков А.Б., Генинг Т.П. Предикивная значимость регуляторов воспаления TGFb1 и CXCL8 в                                  | Bogomolova I.A., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Myagdieva I.R., Peskov A.B., Gening T.P. Predictive value of inflammatory regulators TGFb1 and CXCL8 in tumor                          | doi: 10.20538/1682-0363-2023-1-7-13. |

|     |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | опухолевой ткани при колоректальном раке. Бюллетень сибирской медицины. 2023;22(1):7–13.                                                                                                                          | tissue in colorectal cancer. Bulletin of Siberian Medicine. 2023;22(1):7–13.                                                                                                                                  |                                                                                                 |
| 13. | Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Частота и спектр мутаций гена <i>kras</i> при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности. Молекулярная медицина. 2015;5: 26-29. | Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. Frequency and spectrum of <i>kras</i> gene mutations in advanced colorectal cancer. Clinical and morphological characteristics. Molecular Medicine. 2015;5: 26-29. | <a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=24344373">https://elibrary.ru/item.asp?id=24344373</a> |
| 14. | Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. Колопроктология. 2021;20(2):42–49.                                                                | Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. Prognostic factors in colorectal cancer. Coloproctology. 2021;20(2):42–49.                                                                                         | doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49.                                                        |
| 15. | Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological Significance of BRAFV600E Mutation in Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. J Cancer. 2019;10(10):2332-2341.                                           | Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological Significance of BRAFV600E Mutation in Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. J Cancer. 2019;10(10):2332-2341.                                       | doi: 10.7150/jca.30789                                                                          |

