

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРА РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Богомолова 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> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Димитровград, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

<sup>3</sup> ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия

**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 радиакальное 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 Inc., США), 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 Каплана–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

### Адрес для переписки:

Богомолова Ирина Александровна  
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр  
медицинской радиологии и онкологии Федерального  
медико-биологического агентства России»  
433507, Россия, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в.  
Тел./факс: 8 (908) 482-41-26.  
E-mail: 73bogomolova@gmail.com

### Address for correspondence:

Irina A. Bogomolova  
Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology  
and Oncology  
5v Kurchatov St  
Dimitrovgrad  
433507 Russian Federation  
Phone/fax: +7 (908) 482-41-26.  
E-mail: 73bogomolova@gmail.com

### Образец цитирования:

И.А. Богомолова, Д.Р. Долгова, И.И. Антонеева,  
Т.В. Абакумова, Т.П. Генинг, Ю.Д. Удалов  
«Прогностическая значимость фактора роста  
гепатоцитов при неметастатическом колоректальном  
раке» // Российский иммунологический журнал, 2024.  
Т. 27, № 2. С. 383-390.  
doi: 10.46235/1028-7221-16652-PSO

© Богомолова И.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

I.A. Bogomolova, D.R. Dolgova, I.I. Antoneeva,  
T.V. Abakumova, T.P. Gening, Yu.D. Udalov “Prognostic  
significance of hepatocyte growth factor in non-metastatic  
colorectal cancer”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 383-390.  
doi: 10.46235/1028-7221-16652-PSO

© Bogomolova I.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16652-PSO

был значимо выше, чем в образцах линии резекции. Анализ безрецидивной выживаемости по Каплану–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 дифференцировки 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

## 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> Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Dimitrovgrad, Russian Federation

<sup>b</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russian Federation

**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., and 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

## 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 [11]. 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 [13], рак молочной железы [7], колоректальный рак [10].

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 [15]. Показано, что в опухолевых клетках HGF играет важную роль в пролиферации и ангиогенезе и способствует росту опухолевых клеток, инфильтрации в окружающие ткани и метастазированию [4].

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 [12]. 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 [9]. С другой

стороны, гипоксия активирует инвазивную программу роста, управляемую HGF. Последний позволяет избежать опухолевым клеткам действия антиангиогенной терапии [6].

**Цель исследования** — оценка прогностической значимости экспрессии HGF в опухолевой ткани при неметастатическом колоректальном раке (КРР).

## 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 ее 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», Москва, Россия) согласно протоколу производителя. Сразу же после выделения ДНК проводили поста-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF CLINICAL OBSERVATIONS

Показатель Parameter	Количество пациентов Number of patients (n = 50)
<b>Пол / sex:</b> – мужской / male – женский / female	24 (48%) 26 (52%)
<b>Возраст (лет) / Age (years):</b> – меньше / less 55 – больше / more 55	21 (42%) 29 (58%)
<b>Стадия заболевания / Disease stage:</b> – II – III	14 (28%) 36 (72%)
<b>Оценка распространенности первичной опухоли / Estimation of the extent of the primary tumor:</b> – T2 – T3 – T4	2 (4%) 34 (68%) 14 (28%)
<b>Оценка метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N) / Metastatic lesions of regional lymph nodes:</b> – N0 – N1 – N2	17 (34%) 27 (54%) 6 (12%)
<b>Степень дифференцировки / Differentiation:</b> – низкодифференцированная / poorly differentiated – умереннодифференцированная / moderately differentiated – высокодифференцированная / well differentiated	6 (12%) 31 (62%) 13 (26%)
<b>Расположение опухоли (сторона) / Tumor location (side):</b> – левосторонняя / left-handed – правосторонняя / right-handed	35 (70%) 15 (30%)
<b>Наличие мутаций генов EGFR-сигнального пути / Presence of mutations in EGFR signaling pathway genes:</b> – NRAS – KRAS – BRAF – «Дикий тип» / «Wild Type»	5 (10%) 18 (36%) 4 (8%) 23 (46%)
<b>Наследственность / Heredity:</b> – Отягощена / Burdened – Не отягощена / Not burdened – Неизвестно / Unknown	10 (20%) 35 (70%) 5 (10%)
<b>Уровень РЭА в крови / CEA level in blood:</b> – Ниже уровня 23 нг/мл / Below the level of 23 ng/mL – Выше уровня 23 нг/мл / Above the level of 23 ng/mL	41 (82%) 9 (18%)

новку реакции обратной транскрипции (ОТ). Для получения к ДНК на матрице РНК использовали случайный гексануклеотидный (random-primer) праймер и компоненты набора MMLVRT Kit (ООО «ЕврогенЛаб», Москва, Россия). 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» (Москва, Россия). В качестве гена-рефери (house-keeping) использовали ген GAPDH. Реакционная смесь для ПЦР содержала 5 мкл PCRMix (набор «Готовая смесь для ПЦР qPCRMix-HSSYBR»), смесь прямого и обратного праймеров в конечной концентрации 0,4 мкМ, к ДНК 5-8 мкл (50 нг на реакцию), стерильная вода в объеме, необхо-

димом до 25 мкл реакции. ПЦР проводилась в триплетах на амплификаторе CFX-96 Bio-Rad (США). Расчет нормализованной экспрессии исследованного гена относительно гена-рефери проводили с использованием ПО CFX Manager Bio-Rad Laboratories.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием ПО STATISTICA 13.0 (StatSoft, США), 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 Каплана–Майера. При обсуждении результатов были использованы полученные нами ранее данные по уровню экспрессии TGF-β, CXCL8 в опухолевой ткани пациентов с КРР [1].

## Результаты и обсуждение

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 опухо-

лях «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 зависимость гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста TGF-β и интерлейкина-8 (CXCL8), которые характеризуют определенный фенотип опухоли КРР с высоким метастатическим потенциалом [1]. 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 CI 95% 1,95-272,74, p = 0,013), повышенная коэкспрессия HGF (HR 0,64 CI 95% 0,42-0,98, p = 0,039), TGF-β (HR 0,17 CI 95% 0,04-0,72, p = 0,017), CXCL8 (HR 3,51 CI 95% 1,16-10,56, p = 0,026) в первичной опухоли (p < 0,05).

Анализ безрецидивной выживаемости по Каплану–Майеру 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).

В качестве факторов прогноза при КРР сегодня используется наличие мутаций генов KRAS,

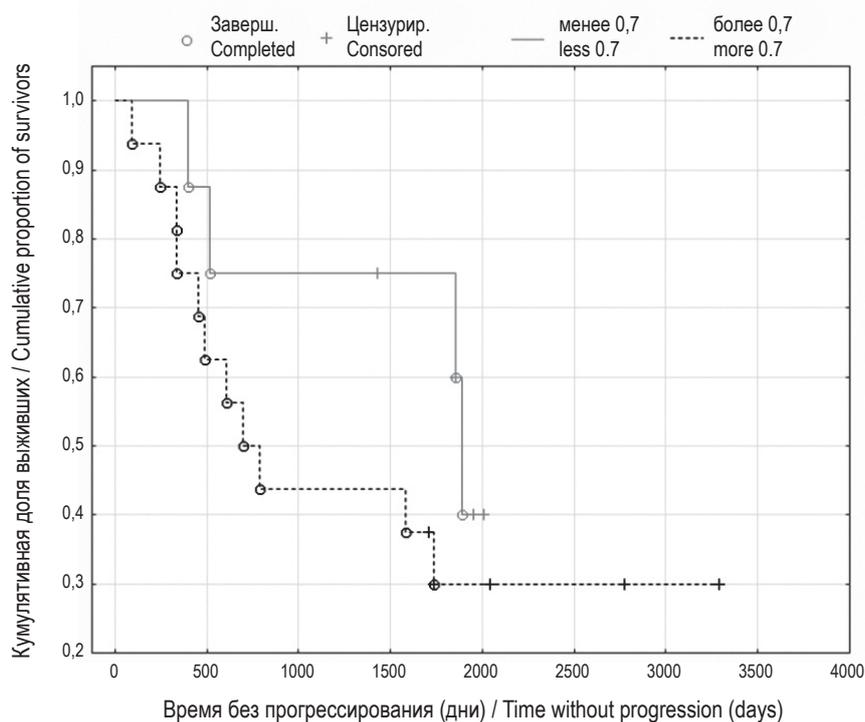
ТАБЛИЦА 2. НОРМАЛИЗОВАННАЯ ЭКСПРЕССИЯ HGF В ОБРАЗЦАХ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ КРР

TABLE 2. NORMALIZED HGF EXPRESSION IN PRIMARY CRC TUMOR SAMPLES

Группы Groups	Линия резекции Resection line (n = 8)	Опухолевая ткань КРР Tumor tissue of colorectal cancer								
		Мутации генов EGFR-сигнального пути Mutations of EGFR signaling pathway genes				Стадии Stages		Дифференцировка опухоли Tumor differentiation		
		«Дикий тип» "Wild Type" n = 8	NRAS n = 6	KRAS n = 6	BRAF n = 3	II (n = 7)	III (n = 13)	Низкая Low (n = 8)	Умеренная Moderate (n = 12)	Высокая High (n = 8)
Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	0,074 (0,000-0,409)	3,420 (1,330-5,950)	1,550 (1,025-3,107)	0,942 (0,065-1,830)	9,64 (8,425-10,233)	1,829 (0,171-7,947)	1,696 (1,450-4,405)	4,405 (3,667-11,779)	1,670 (1,508-5,230)	1,185 (0,147-1,985)
p		p <sub>1</sub> = 0,010	p <sub>1</sub> = 0,006	p <sub>1</sub> = 0,003		p <sub>1</sub> < 0,0001*	p <sub>1</sub> < 0,0001; p <sub>2</sub> = 0,562 *		p <sub>1</sub> = 0,008	p <sub>1</sub> = 0,003

Примечание. \* p<sub>1</sub> – в сравнении с линией резекции; p<sub>2</sub> – в сравнении с предыдущей стадией.

Note. \* p<sub>1</sub>, in comparison with the resection line; p<sub>2</sub>, in comparison with the previous stage.



**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

NRAS, BRAF. Показано, что мутации гена KRAS имеют место в 30-50% случаев КРР [2]. 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 [3]. Нами установлены более низкие значения мРНК HGF в опухоли 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 [14]. 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 H. и 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.

## 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.

## Список литературы / References

1. Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонева И.И., Абакумова Т.В., Мягдиева И.Р., Песков А.Б., Генинг Т.П. Предииктивная значимость регуляторов воспаления TGFb1 и CXCL8 в опухолевой ткани при колоректальном раке // Бюллетень сибирской медицины, 2023. Т. 22, № 1. С. 7-13. [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 tissue in colorectal cancer. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2023, Vol. 22, no. 1, pp. 7-13. (In Russ.)]
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И. Частота и спектр мутаций гена *kras* при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности // Молекулярная медицина, 2015. № 5. С. 26-29. [Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Vodolazhsky D.I. Frequency and spectrum of *kras* gene mutations in advanced colorectal cancer. Clinical and morphological characteristics. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2015, no. 5, pp. 26-29. (In Russ.)]
3. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харатегзов Д.А., Каймакчи Д.О., Полуэктов С.И., Дашков А.В., Гудцкова Т.Н. Современные прогностические факторы при колоректальном раке // Колопроктология, 2021. Т. 20, № 2. С. 42-49. [Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Timoshkina N.N., Kharagezov D.A., Kaymakchi D.O., Poluektov S.I., Dashkov A.V., Gudtskova T.N. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology*, 2021, Vol. 20, no. 2, pp. 42-49. (In Russ.)]
4. Birchmeier C., Birchmeier W., Gherardi E., Woude G.F.V. Met, metastasis, motility and more. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2003, Vol. 4, no. 12, pp. 915-925.
5. Bottaro D.P., Rubin J.S., Faletto D.L., Chan A.M., Kmieciak T.E., Woude G.F.V., Aaronson S.A. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the *c-met* proto-oncogene product. *Science*, 1991, Vol. 251, no. 4995, 802-804.
6. Jahangiri A., de Lay M., Miller L.M., Carbonell W.S., Hu Y.-L., Lu K., Tom M.W., Paquette J., Tokuyasu T.A., Tsao S., Marshall R., Perry A., Bjorgan K.M., Chaumeil M.M., Ronen S.M., Bergers G., Aghi M.K. Gene expression profile identifies tyrosine kinase *c-Met* as a targetable mediator of antiangiogenic therapy resistance. *Clin. Cancer Res.*, 2013, Vol. 19, no. 7, pp. 1773-1783.
7. Jones G.S., Hoadley K.A., Olsson L.T., Hamilton A.M., Bhattacharya A., Kirk E.L., Tipaldos H.J., Fleming J.M., Love M.I., Nichols H.B., Olshan A.F., Troester M.A. Hepatocyte growth factor pathway expression in breast cancer by race and subtype. *Breast Cancer Res.*, 2021, Vol. 23, no. 1, 80. doi: 10.1186/s13058-021-01460-5.
8. Qiu S.Q., van Rooijen J., Nienhuis H.H., van der Vegt B., Timmer-Bosscha H., van Leeuwen-Stok E., Walenkamp A.M.E., van Deurzen C.H.M., de Bock G.H., de Vries E.G.E., Schröder C.P. High hepatocyte growth factor expression in primary tumor predicts better overall survival in male breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 2020, Vol. 22, no. 1, 30. doi: 10.1186/s13058-020-01266-x.
9. Rapisarda A., Melillo G. Role of the hypoxic tumor microenvironment in the resistance to anti-angiogenic therapies. *Drug Resist. Updat.*, 2009, Vol. 12, no. 3, pp. 74-80.
10. Seneviratne D., Ma J., Tan X., Kwon Y.-K., Muhammad E., Melhem M., DeFrances M.C., Zarnegar R. Genomic instability causes HGF gene activation in colon cancer cells, promoting their resistance to necroptosis. *Gastroenterology*, 2015, Vol. 148, no. 1, pp. 181-191.e17.
11. Trusolino L., Bertotti A., Comoglio P.M. MET signalling: Principles and functions in development, organ regeneration and cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010, Vol. 11, pp. 834-848.
12. Viale P.H. The American Cancer Society's Facts & Figures: 2020 Edition. *J. Adv. Pract. Oncol.*, 2020, Vol. 11, no. 2, pp. 135-136.
13. Wang C., Xi W., Ji J., Cai Q., Zhao Q., Jiang J., Zhou C., Shi M., Zhang H., Zhu Z., Zhang J. 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, Vol. 17, no. 13, pp. 1946-1955.
14. Wang J., Shen J., Huang C., Cao M., Shen L. Clinicopathological significance of BRAFV600E mutation in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J. Cancer*, 2019, Vol. 10, no. 10, pp. 2332-2341.
15. Xu Z., Pang T.C.Y., Liu A.C., Pothula S.P., Mekapogu A.R., Perera C.J., Murakami T., Goldstein D., Pirola R.C., Wilson J.S., Apte M.V. 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, Vol. 122, no. 10, pp. 1486-1495.

### Авторы:

**Богомолова И.А.** — заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии стационара ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Димитровград, Россия

### Authors:

**Bogomolova I.A.**, Head, Department of Antitumor Drug Therapy of the Hospital, Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Dimitrovgrad, Russian Federation

**Долгова Д.Р.** — к.б.н., доцент кафедры физиологии и патофизиологии, директор Научно-исследовательского медико-биологического центра ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

**Антонеева И.И.** — д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; заведующий отделением онкогинекологии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия

**Абакумова Т.В.** — д.б.н., доцент, профессор кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

**Генинг Т.П.** — д.б.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

**Удалов Ю.Д.** — д.м.н., доцент, главный внештатный специалист ФМБА России по медицинской радиологии, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Димитровград, Россия

**Dolgova D.R.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Director of the Medical and Biological Research Center, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Antoneeva I.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Oncology and Radiology, Ulyanovsk State University; Head, Department of Oncogynecology, Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russian Federation

**Abakumova T.V.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Gening T.P.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

**Udalov Yu.D.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, External Expert of the FMBA of Russia in Medical Radiology, General Manager, Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Dimitrovgrad, Russian Federation

---

Поступила 27.03.2024

Отправлена на доработку 30.03.2024

Принята к печати 09.04.2024

Received 27.03.2024

Revision received 30.03.2024

Accepted 09.04.2024