

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Ковалева О.В.¹, Грачев А.Н.¹, Басов А.Г.¹, Бежанова С.Д.¹, Зыбина Н.Н.², Матвеев В.Б.¹, Кушлинский Н.Е.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ ГАЛЕКТИНА-3 И KISS1 ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522, Москва, Россия;

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

Представлены данные комплексного иммуноферментного сравнительного исследования содержания растворимых форм галектина-3 и KISS1 в сыворотке крови 82 больных светлоклеточным почечно-клеточным раком (ПКР) и 20 здоровых доноров контрольной группы. Определена клиническая и прогностическая значимость исследованных белков. Исследование показало, что содержание галектина-3 и KISS1 значимо выше у пациентов с ПКР. Так в сыворотке крови здоровых доноров медиана содержания галектина-3 составила 7,99 нг/мл, а KISS1 106,3 пг/мл, а в группе пациентов с ПКР 9,88 нг/мл и 291,1 пг/мл соответственно. Обнаружены различия в содержании исследованных белков в зависимости от клинико-морфологических характеристик заболевания. Концентрация KISS1 в сыворотке крови прямо значимо коррелирует с возрастом больных ПКР, размером опухоли и стадией заболевания, а также со степенью дифференцировки. Таким образом, повышенное содержание KISS1 отражает процесс опухолевой прогрессии. Дополнительно показано, что содержание растворимой формы галектина-3 прямо значимо коррелирует с содержанием KISS1 в группе здоровых доноров, в то время как у пациентов с ПКР данная закономерность не выявлена, что может свидетельствовать о том, что механизмы взаимодействия данных белков нарушаются в процессе опухолевой трансформации. Анализ прогностической значимости галектина-3 и KISS1 показал, что высокое содержание обоих белков одновременно является значимым фактором неблагоприятного прогноза, что свидетельствует в пользу разработки широких панелей маркеров, для эффективной диагностики и мониторинга онкологических заболеваний.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак; галектин-3; KISS1; сыворотка крови

Для цитирования: Ковалева О.В., Грачев А.Н., Басов А.Г., Бежанова С.Д., Зыбина Н.Н., Матвеев В.Б., Кушлинский Н.Е. Прогностическая значимость комплексной оценки растворимых форм галектина-3 и KISS1 при светлоклеточном почечно-клеточном раке. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (6): 251-256.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-6-251-256>

Для корреспонденции: Ковалева Ольга Владимировна, д-р. биол. наук, ст. науч. сотр.; e-mail: ovkovaleva@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00291, <https://rscf.ru/project/22-15-00291>.

Поступила 05.05.2024

Принята к печати 12.05.2024

Опубликовано 25.05.2024

Kovaleva O.V.¹, Gratchev A.N.¹, Basov A.G.¹, Bezhanova S.D.¹, Zybina N.N.², Matveev V.B.¹, Kushlinski N.E.¹

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF SOLUBLE FORMS OF GALECTIN-3 AND KISS1 IN CLEAR CELL RENAL CELL CANCER

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Russia;

²Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia; 194044, St. Petersburg, Russia

The data of the complex comparative study of the content of soluble forms of galectin-3 and KISS1 in blood serum of 82 patients with clear cell renal cell cancer (RCC) and 20 healthy donors of the control group are presented. The clinical and prognostic significance of the studied proteins was determined. The study showed that the contents of galectin-3 and KISS1 are significantly higher in patients with RCC. Thus, in the serum of healthy donors the median concentration of galectin-3 was 7.99 ng/mL, and KISS1 106.3 pg/mL, and in the group of patients with renal cancer 9.88 ng/mL and 291.1 pg/mL, respectively. Differences were found in the content of the studied proteins depending on the clinical and morphologic characteristics of the disease. The concentration of KISS1 in serum correlates directly and significantly with the age of RCC patients, tumor size and stage of the disease, as well as with the degree of differentiation. Thus, increased KISS1 content reflects the process of tumor progression. Additionally, it was shown that the content of soluble form of galectin-3 directly significantly correlates with the content of KISS1 in the group of healthy donors, while in patients with RCC this pattern was not revealed, which may indicate that the mechanisms of interaction of these proteins are disturbed in the

process of tumor transformation. The analysis of prognostic significance of galectin-3 and KISS1 showed that high content of both proteins simultaneously is a significant factor of unfavorable prognosis, which testifies in favor of development of wide panels of markers for effective diagnostics and monitoring of oncological diseases.

Key words: clear cell renal cell carcinoma; galectin-3; KISS1; blood serum

For citation: Kovaleva O.V., Gratchev A.N., Basov A.G., Bezhanova S.D., Zybina N.N., Matveev V.B., Kushlinskii N.E. Prognostic significance of comprehensive assessment of soluble forms of galectin-3 and KISS1 in clear cell renal cell cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (6): 251-256 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-6-251-256>

For correspondence: Kovaleva Olga Vladimirovna, Doctor of Biological Sciences; e-mail: ovkoveva@gmail.com

Information about authors:

Kovaleva O.V., <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>;

Gratchev A.N., <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>;

Basov A.G., <https://orcid.org/0009-0000-9351-880X>;

Bezhanova S.D., <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>;

Zybina N.N., <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>;

Matveev V.B., <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>;

Kushlinskii N.E., <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>.

Conflict of interests. *The authors declare no conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study was conducted with the support of the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00291, <https://rscf.ru/project/22-15-00291>).*

Received 05.05.2024

Accepted 12.05.2024

Published 25.05.2024

Введение. Поиск новых маркеров мониторинга и прогноза почечно-клеточного рака (ПКР) является актуальной задачей современной онкоурологии. Одним из перспективных прогностических маркеров ПКР считаются белки семейства галектинов, и в частности, галектин-3 [1]. Галектин-3 широко экспрессируется во многих опухолях, включая почечно-клеточную карциному и, как было показано, участвует в различных клеточных процессах, включая рост, пролиферацию, дифференцировку, адгезию, регулирование клеточного цикла, ангиогенез и апоптоз [2]. Клинические данные показали, что его экспрессия также ассоциирована со злокачественным потенциалом опухолей различных локализаций, в том числе и ПКР [3]. Однако на сегодняшний день очевидно, что для эффективной диагностики или мониторинга онкологического заболевания необходимо использовать панель маркеров, для достижения должной чувствительности и специфичности.

Ген *KISS1* был открыт J.H. Lee и соавторами [4] в 1996 году при кариотипическом анализе меланомы. Было обнаружено, что более чем в 80% случаев метастатической меланомы человека наблюдаются транслокации и/или делеции длинного плеча 6 хромосомы. При введении целой копии 6 хромосомы в метастатическую клеточную линию меланомы C8161, у мышей отмечалось подавление метастазирования в легкие и лимфоузлы более чем на 95% по сравнению с исходной линией, без заметного влияния на рост первичной опухоли. С помощью вычитающей гибридизации установили, что в полученной линии активировалась экспрессия гена *KISS1*, который впоследствии назвали геном-супрессором метастазирования меланомы [4]. Введение гена *KISS1* в клеточные линии меланомы (C8161) и рака молочной железы (MDA-MB-435) подавляло метастазирование *in vivo* [5, 6]. Подавление метастази-

рования кисспептинами может быть опосредовано различными механизмами [6]. Так, предшественник *KISS1* может взаимодействовать с другими белками в клетке, а секретированные кисспептины могут активировать рецепторы GPR54 как на поверхности опухолевой клетки в аутокринной петле, так и рецепторы GPR54 на поверхности других клеток, например, стромальных. Таким образом, возможно стромальные белки оказывают антипролиферативное действие на опухолевые клетки, переводя их в состояние покоя. Секретируемые кисспептины могут также накапливаться во внеклеточном матриксе, вызывая его реорганизацию также приводя опухолевые клетки в состояние покоя. Несмотря на то, что *KISS1* описан в качестве супрессора метастазирования, его роль в онкогенезе до конца не определена и для некоторых типов опухолей он может являться маркером плохого прогноза [7].

Цель исследования – анализ клинической и прогностической значимости комплексной оценки содержания *KISS1* и галектина-3 в сыворотке крови больных светлоклеточным почечно-клеточным раком.

Материал и методы. В исследование включили 82 больных светлоклеточным ПКР (средний возраст 59 лет) и 20 здоровых доноров (средний возраст 46 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием больных ПКР и здоровых доноров, соответствуют этическим стандартам этического комитета организации и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого участника, включенного в исследование, получено информированное добровольное согласие. Клинический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического

исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей почки (ВОЗ,

2016). Описание исследованной выборки представлено в табл.1.

Таблица 1

Клинико-морфологические характеристики больных ПКР

Характеристика	Число случаев абс. (%)
Возраст, годы	
≤60 лет	40 (49)
>60 лет	42 (51)
Пол:	
мужской	52 (63)
женский	30 (37)
Стадия:	
I-II	47 (57)
III-IV	35 (43)
Размер опухоли (T):	
T1-T2	53 (65)
T3-T4	29 (35)
Регионарные метастазы (N):	
N0	74 (90%)
N+	8 (10)
Отдаленные метастазы (M):	
M0	68 (83)
M+	14 (17)
Дифференцировка опухоли по Фурман (G):	
G1-G2	51 (62)
G3-G4	31 (38)

Концентрацию галектина-3 и KISS1 определяли в сыворотке крови до начала лечения с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Galectin-3 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) и Kisspeptin 1 – KISS1 (Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) или нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prizm 10.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ общей выживаемости выполняли по методу Каплана–Майера. Сравнение статистической значимости различий между показателями проводили при помощи логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ концентрации растворимых форм галектина-3 и KISS1 в сыворотке крови 82 первичных больных ПКР и 20 здоровых доноров. Медиана содержания галектина-3 в сыворотке крови здоровых доноров составила 7,99 (5,83-10,21) нг/мл, а в группе пациентов с раком почки 9,88 (7,92-11,78) нг/мл, что достоверно выше, чем

в контрольной группе ($p=0,033$). Медиана содержания KISS1 в сыворотке крови здоровых доноров составила 106,3 (12,97-146,9) пг/мл, а в группе пациентов с ПКР - 291,1 (175,1-419,8) пг/мл, что также достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,0001$). Результаты представлены на рис. 1.

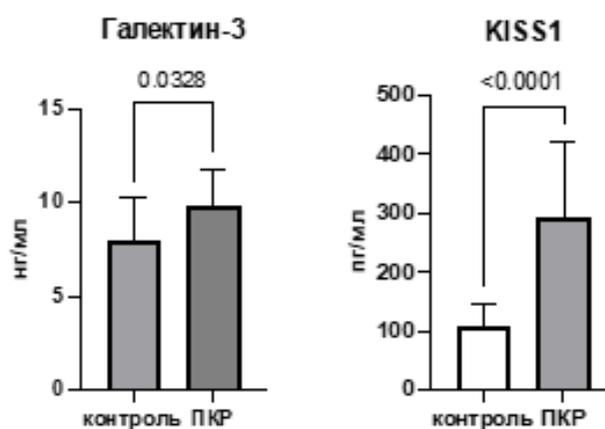


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания галектина-3 и KISS1 у больных ПКР и здоровых доноров.

Далее проводили анализ клинической значимости сывороточного содержания галектина-3 и KISS1 у больных почечно-клеточным раком. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Корреляционный анализ содержания галектина-3 в сыворотке крови больных ПКР с учетом клинико-морфологических характеристик заболевания

Показатели	Галектин-3 в сыворотке крови, нг/мл vs						
	Возраст	Пол	Стадия	T	N	M	G
r	0,404	0,378	0,146	0,242	0,048	0,131	0,099
95% ДИ	0,198 – 0,576	0,169 – 0,555	-0,079 – 0,357	0,019 – 0,441	-0,177 – 0,268	-0,095 – 0,344	-0,127 – 0,316
p	0,0002*	0,0005*	0,189	0,028*	0,668	0,241	0,374

Примечание. Здесь и в табл. 3: * - статистически значимо.

Таблица 3

Корреляционный анализ содержания KISS1 в сыворотке крови больных ПКР с учетом клинико-морфологических характеристик заболевания

Показатели	KISS1 в сыворотке крови, нг/мл vs						
	Возраст	Пол	Стадия	T	N	M	G
r	0,029	-0,378	0,437	0,339	0,114	0,179	0,239
95% ДИ	-0,194 – 0,251	-0,555 – -0,169	0,236 – 0,602	0,126 – 0,523	-0,112 – 0,329	-0,045 – 0,387	0,017 – 0,439
p	0,789	0,0005*	<0,0001*	0,0018*	0,167	0,107	0,030*

Показано, что содержание галектина-3 значимо коррелирует с возрастом и полом пациентов, а также с размером опухоли. Содержание KISS1 прямо значимо коррелирует с возрастом пациентов, размером опухоли и стадией заболевания, а также со степенью дифференцировки. Таким образом, повышенное со-

держание KISS1 отражает процесс опухолевой прогрессии и, вероятно, может являться маркером мониторинга опухолевого роста. На следующем этапе исследования оценили прогностическую значимость исследованных маркеров. Результаты представлены на рис. 2 и в табл. 4.

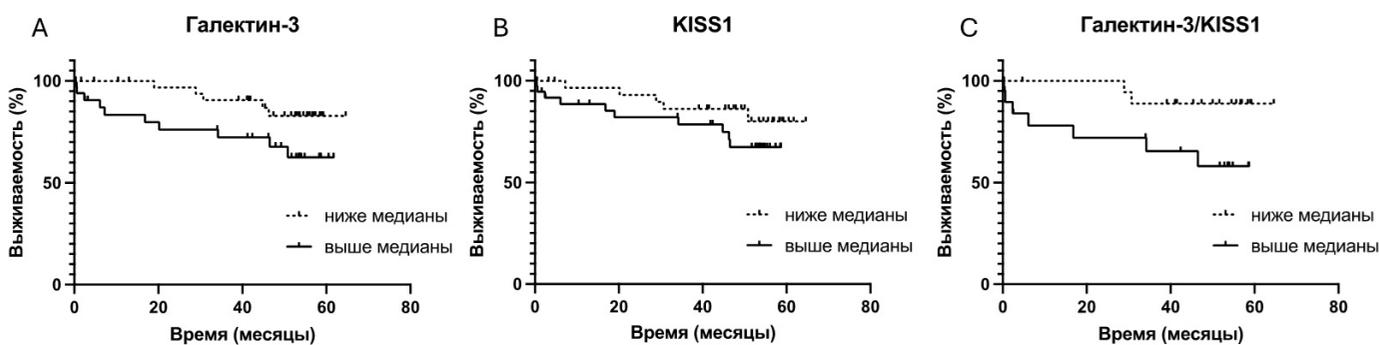


Рис 2. Прогностическая значимость содержания галектина-3 (А), KISS1 (В) и комплексного содержания галектина-3 и KISS1 (С) в сыворотке крови больных светлоклеточным ПКР.

Показано, что содержание KISS1 не является прогностически значимым фактором для пациентов с ПКР, в то время как содержание галектина-3 выше медианы имеет тенденцию к неблагоприятному прогнозу

($p=0,056$). Проведенный регрессионный анализ Кокса показал, что высокое содержание галектина-3 при ПКР является независимым фактором прогноза, ассоциированным со снижением выживаемости.

Таблица 4

Статистический анализ прогностической значимости галектина-3 и KISS1 у больных светлоклеточным ПКР

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Число	OR (95% ДИ)	p	Число	OR (95% ДИ)	p
Галектин-3 (высокий/низкий)	2,712	(0,977–5,578)	0,056	1,200	(1,045–1,365)	0,005*
KISS1 (высокий/низкий)	1,962	(0,713–5,399)	0,209	1,000	(0,996–1,004)	0,915

Дополнительно проведен комплексный анализ прогностической значимости галектина-3 и KISS1. Оказалось, что сочетание высокого содержания сывороточного галектина-3 совместно с высоким содержанием KISS1 является значимым фактором неблагоприятного прогноза ($p=0,040$).

На заключительном этапе исследования провели корреляционный анализ содержания галектина-3 и KISS1 в сыворотке крови больных светлоклеточным ПКР. Проведенный анализ не выявил корреляции между содержанием исследуемых белков у пациентов со светлоклеточным ПКР ($r=0,119$; $p=0,609$), однако в контрольной группе содержание галектина-3 статистически значимо коррелировало с содержанием KISS1 ($r=0,480$; $p=0,032$) и это может свидетельствовать о том, что механизмы взаимодействия данных белков нарушаются в процессе опухолевой трансформации.

Проведенное исследование посвящено изучению прогностической значимости галектина-3 и KISS1. Галектин-3 достаточно давно привлекает внимание исследователей в качестве маркера развития различных патологий [8]. Так известно, что его экспрессия повышается при сердечно-сосудистых [9], аутоиммунных [10], нейродегенеративных [11] и онкологических заболеваниях [3]. Мы показали, что у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком содержание растворимой формы данного белка значимо выше по сравнению с контрольной группой, что согласуется с различными исследованиями, например, показавшими повышение тканевой экспрессии галектина-3 в образцах ПКР [1]. В целом исследований, посвященных именно растворимой форме галектина-3 при злокачественных новообразованиях, достаточно мало. Так показано, что выявление данного белка в кровотоке может служить маркером эффективности химиотерапии при раке молочной железы [12]. Также показано, что повышение содержания растворимой формы галектина-3 характерно при развитии различных солидных опухолей, например, рака желудка [13], поджелудочной железы [14] и гепатоцеллюлярной карциномы [15], что свидетельствует о недостаточной специфичности данного маркера. Мы показали, что повышение содержания галектина-3 коррелирует с размером опухоли, что свидетельствует о его опухоль-прототирующей функции. Этот результат соответствует данным, полученным другими исследователями при изучении ПКР. Так, M. Sakaki и соавторы [8] показали ассоциацию галектина-3 с метастазированием ПКР. Также мы показали, что высокое содержание данного белка имеет тенденцию к неблагоприятному прогнозу заболевания. В целом прогностическая значимость галектина-3 противоречива. Так, например, при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и раке желудка показано, что данный белок не является значимым прогностическим фактором [13, 16]. В то же время галектин-3 является маркером плохого прогноза рака поджелудочной железы и холангиокарциномы [17]. Так как использование одного маркера недостаточно для эффективной диагностики, мониторинга и прогнозирования течения болезни, в данной работе в дополнение к галектину-3 мы провели анализ клинической значимости белка KISS1. Данный белок был описан в качестве супрессора метастазирования при меланоме, однако его роль в канцерогенезе

и опухолевой прогрессии до сих пор противоречива. С одной стороны для ряда опухолей, например мочевого пузыря, показано, что потеря экспрессии KISS1 опухолевыми клетками ассоциирована с прогрессией заболевания и неблагоприятным исходом заболевания [18]. С другой стороны, в случае тройного негативного рака молочной железы показана неблагоприятная прогностическая значимость высокой экспрессии KISS1 [19]. Также было выдвинуто предположение, что растворимая форма KISS1 обеспечивает дормантное состояние опухолевых клеток [20]. Мы показали, что содержание KISS1 в сыворотке крови пациентов с ПКР не является значимым прогностическим фактором, что согласуется с данными, полученными при исследовании НМРЛ. Однако, проведя комплексный анализ прогностической значимости комбинации KISS1 и галектина-3, мы показали, что одновременное высокое содержание обоих исследованных маркеров является значимым фактором неблагоприятного прогноза ПКР.

Заключение. На данный момент очевидно, что использование комбинаций различных маркеров необходимо для правильной постановки диагноза и полноценной оценки назначения терапии. Многочисленные попытки выявить новые индивидуальные маркеры диагностики и мониторинга солидных опухолей, доступные для неинвазивного анализа, в большинстве своем не увенчались успехом. Полученные в данной работе результаты подтверждают тот факт, что необходимо разрабатывать новые широкие панели маркеров, специфичные для каждого типа опухоли, которые позволят повысить качество диагностики и эффективности мониторинга заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xu Y., Li C., Sun J., Li J., Gu X., Xu W. Antitumor effects of galectin-3 inhibition in human renal carcinoma cells. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2016; 241 (13): 1365-73.
- Dong R., Zhang M., Hu Q., Zheng S., Soh A., Zheng Y., Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41 (2): 599-614.
- Song L., Tang J.W., Owusu L., Sun M.Z., Wu J., Zhang J. Galectin-3 in cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2014; 431: 185-91.
- Lee J.H., Miele M.E., Hicks D.J., Phillips K.K., Trent J.M., Weissman B.E., Welch D.R. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88 (23): 1731-7.
- Lee J.H., Welch D.R. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res.* 1997; 57 (12): 2384-7.
- Nash K.T., Welch D.R. The KISS1 metastasis suppressor: mechanistic insights and clinical utility. *Front Biosci.* 2006; 11: 647-59.
- Chen H., Chen P., Lin F., Chen S., Lin J. KISS1 protein expression is associated with worse prognosis in osteosarcoma patients: a long-term follow-up study. *Transl. Cancer Res.* 2019; 8 (5): 1756-62.
- Sakaki M., Fukumori T., Fukawa T., Elsamman E., Shiirevnyamba A., Nakatsuji H. et al. Clinical significance of Galectin-3 in clear cell renal cell carcinoma. *J. Med. Invest.* 2010; 57 (1-2): 152-7.
- Clementy N., Garcia B., Andre C., Bisson A., Benhenda N., Pierre B. et al. Galectin-3 level predicts response to ablation and outcomes in patients with persistent atrial fibrillation and systolic heart failure. *PLoS One.* 2018; 13 (8): e0201517.
- de Oliveira F.L., Gatto M., Bassi N., Luisetto R., Ghirardello A., Punzi L. et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2015; 240 (8): 1019-28.
- Ashraf G.M., Baeesa S.S. Investigation of Gal-3 Expression Pattern in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients Suffering From Neurode-

- generative Disorders. *Front Neurosci.* 2018; 12: 430.
12. Shafiq A., Moore J., Suleman A., Faiz S., Farooq O., Arshad A. et al. Elevated soluble galectin-3 as a marker of chemotherapy efficacy in breast cancer patients: a prospective study. *Int. J. Breast Cancer.* 2020; 2020: 4824813.
 13. Cheng D., Liang B., Li Y. Serum galectin-3 as a potential marker for gastric cancer. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 755-60.
 14. Yi N., Zhao X., Ji J., Xu M., Jiao Y., Qian T. et al. Serum galectin-3 as a biomarker for screening, early diagnosis, prognosis and therapeutic effect evaluation of pancreatic cancer. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24 (19): 11583-91.
 15. Jiang S.S., Weng D.S., Wang Q.J., Pan K., Zhang Y.J., Li Y.Q. et al. Galectin-3 is associated with a poor prognosis in primary hepatocellular carcinoma. *J. Transl. Med.* 2014; 12: 273.
 16. Kataoka Y., Igarashi T., Ohshio Y., Fujita T., Hanaoka J. Predictive importance of galectin-3 for recurrence of non-small cell lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 67 (8): 704-11.
 17. Shimura T., Shibata M., Gonda K., Kofunato Y., Okada R., Ishigame T. et al. Significance of circulating galectin-3 in patients with pancreaticobiliary cancer. *Anticancer Res.* 2017; 37 (9): 4979-86.
 18. Sanchez-Carbayo M., Capodiceci P., Cordon-Cardo C. Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome. *Am. J. Pathol.* 2003; 162 (2): 609-17.
 19. Marot D., Bieche I., Aumas C., Esselin S., Bouquet C., Vacher S., Lazennec G. et al. High tumoral levels of Kiss1 and G-protein-coupled receptor 54 expression are correlated with poor prognosis of estrogen receptor-positive breast tumors. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007; 14 (3): 691-702.
 20. Nash K.T., Phadke P.A., Navenot J.M., Hurst D.R., Accavitti-Loper M.A., Sztul E. et al. Requirement of KISS1 secretion for multiple organ metastasis suppression and maintenance of tumor dormancy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99 (4): 309-21.