*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення*
DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i3.13951
УДК 618.9-006.6:65.277.3:577.214

ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ мікроРНК ДЛЯ ВИБОРУ ЧЕРГОВОЇ ЛІНІЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

©О. С. Карашівська, І. Й. Галайчук, Л. В. Нітефор, Т. Ю. Угляр

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. У статті представлено огляд теоретичних даних і власних практичних результатів досліджень застосування мікроРНК для вибору хіміотерапії у хворих на рецидиви або прогресування раку молочної залози після попередніх ліній хіміотерапії. Проаналізовано та зіставлено результати власних досліджень з даними наукових публікацій про прогностичну значимість молекул мікроРНК при злоякісних пухлинах. На основі клінічного спостереження за участю 29 хворих на рак молочної залози встановлено, що показники циркулюючих мікроРНК є важливим прогностичним маркером ефективності хіміотерапії.

Мета роботи – проаналізувати власний досвід застосування мікроРНК для вибору хіміопрепаратів під час лікування рецидиву раку молочної залози.

Матеріал і методи. У дослідження включено 29 пацієнтів з рецидивом раку молочної залози. Для визначення експресії панелі мікроРНК у сироватці крові застосовували метод зворотно-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Проаналізовано та зіставлено результати власних досліджень з даними сучасної літератури про прогностичну значимість молекул мікроРНК при злоякісних пухлинах. Клінічний ефект терапії оцінювали відповідно до стандартів оцінки відповіді пухлини згідно з критеріями RECIST 1.1 з підрахунком розмірів таргетних вогнищ. У 11 (37,9 %) пацієнтів досягнуто повного регресу захворювання, у 13 (44,8 %) хворих – часткового регресу, у 5 (17,3 %) хворих – стабілізації.

Висновки. На основі клінічного спостереження за участю 29 хворих встановлено, що показники циркулюючих мікроРНК є важливим прогностичним маркером ефективності хіміотерапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мікроРНК; хіміотерапія; рак молочної залози.

Вступ. Лікування хворих на рецидивний або метастатичний рак молочної (грудної) залози все ще залишається складним питанням, незважаючи на досягнення молекулярної онкології і застосування сучасних схем цитостатиків та імунотерапії. Це змушує переглядати варіанти вибору лікування та вивчати нові діагностичні й прогностичні біологічні маркери у хворих на рак молочної залози (РМЗ).

Завдяки розвитку молекулярної біології розкрито нові форми рибонуклеїнової кислоти (РНК) – родина некодуючих РНК, яка включає дуже короткі некодуючі РНК, так звані «мікроРНК». МікроРНК – це РНК, що складаються приблизно з 18–25 нуклеотидів. Сьогодні визначено понад 2000 мікроРНК, які беруть участь у регуляції приблизно третини геному людини [15].

У контексті РМЗ відомо понад 500 мікроРНК, серед них є онкогенні й онкосупресорні [17]. Експресія онкогенних мікроРНК призводить до збільшення проліферації клітин, інвазії, активації ангіогенезу, знижує активність апоптозу і диференціювання клітин – все це сприяє розвитку злоякісної пухлини. Онкосупресорні мікроРНК, навпаки, пригнічують ріст і поширення злоякісних клітин [10, 11]. Експресія різних мікроРНК може бути використана як біомаркер для діагностики злоякісної пухлини, прогнозу, оцінки ефективності лікування або формування резистентності до медикаментів [19].

Пацієнтки з високими рівнями у плазмі крові мікроРНК-221 демонструють гіршу відповідь на неоад'ювантну поліохіміотерапію антрациклінами і таксанами [23]. Порушення експресії мікроРНК-451, -145, -298, -200c, -326 у клітинах РМЗ викликає активацію гена MDR1 і погіршує чутливость до терапії антрациклінами [9]. Підвищений рівень мікроРНК-4530 у сироватці крові свідчить про високу чутливість до неоад'ювантної хіміотерапії на основі антрациклінів і таксанів [25]. Також визначено, що відповідь РМЗ на хіміотерапію антрациклінами і таксанами дозволяє оцінити показники циркулюючих мікроРНК-125b, -19a і -205 [12, 22, 24] і панель мікроРНК-200a, -210, -451 [18]. Встановлено мікроРНК, які відповідають за розвиток пухлини, її прогресування, в тому числі виникнення метастазів, що робить їх перспективними прогностичними маркерами [4].

Сьогодні лікування хворих на РМЗ базується на персоналізованому підході з урахуванням молекулярно-генетичних підтипів раку (люмінальний А, люмінальний В, Her2neu-негативний і тричі негативний). Однак у хворих на рецидивний або метастатичний РМЗ нерідко настає момент, коли дієвість декількох попередніх схем поліхіміотерапії (ПХТ) не дає бажаного ефекту. Виходом із цього "глухого кута" може бути персоналізоване визначення чутливості цитостатиків на основі тес-

тування мікроРНК для вибору третьої і наступної лінії хіміотерапії.

Клінічні дослідження та численні наукові публікації підтверджують доцільність використання циркулюючих мікроРНК для визначення чутливості найпоширеніших солідних злоякісних пухлин до хіміотерапії антинеопластичними препаратами різних класів [2].

Мета даної роботи – проаналізувати власний досвід застосування мікроРНК для персоналізованого вибору цитостатичних хіміопрепаратів під час лікування хворих на рецидивний і метастатичний РМЗ.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження було включено 29 хворих на рецидивний і метастатичний РМЗ; вік жінок був від 43 до 69 років, в середньому 58 років. З анамнезу: у 14 (48,3 %) пацієнток була II стадія захворювання (T2N0-1M0, T3N0M0), у 11 (37,9 %) – III стадія (T2-3N1-2M0), у 4 (13,8 %) IV стадія (T3-4N1M1). За даними імуногістохімічного дослідження пухлин молочної залози люмінальний А підтип був у 5 (17,3 %) жінок, люмінальний В – у 20 (68,9 %), тричі негативний – у 4 (13,8 %).

Неоад'юванту хіміотерапію з використанням антрациклінів і таксанів отримали 25 хворих. Радикальні мастектомії були виконані у 19 (65,5 %) пацієнток, а органозберігальні операції – у 6 (20,7 %). Післяопераційна хіміотерапія була призначена 11, а гормонотерапія – 24 пацієнткам. Хворі з IV стадією отримували лише цикли хіміопроменевого лікування.

Середній час до настання прогресування РМЗ становив 34,5 місяця (від 9 до 54 міс.). Прогресування захворювання було підтверджено променевими методами візуалізації (КТ, МРТ, остеосцинтиграфія, УЗД). Вісцеральні метастази (легені, печінка, лімфатичні вузли середостіння) були діагностовані у 72,4 % хворих (табл. 1).

Таблиця 1. Локалізація метастазів при різних підтипах раку молочної залози

Молекулярні підтипи РМЗ	Число хворих	Локалізація віддалених метастазів		
		кістки n (%)	м'які тканини грудної клітки n (%)	вісцеральні метастази n (%)
Люмінальний-А	5	2 (40,0)	0	3 (60,0)
Люмінальний-В Her2neu (-)	20	4 (20,0)	2 (10,0)	14 (70,0)
Тричі негативний	4	0	0	4 (100)

У зв'язку з метастатичним прогресуванням РМЗ всі пацієнтки отримали дві лінії хіміотерапії. Перша лінія лікування складала 2–3 цикли хіміотерапії (протокол АС, ЕС, CMF), друга – 3 цикли (таксанвмісні схеми). Контрольні КТ дослідження не встановили стабілізації хвороби (за критеріями RECIST 1.1).

Першу лінію ПХТ отримують практично всі хворі на РМЗ за вже погодженим протоколом лікування. Але вибір другої і третьої ліній терапії вже не є таким однозначним, і тому часто доводиться приймати рішення інтуїтивно, виходячи з клінічного досвіду. Тому для вибору третьої лінії хіміотерапії нами було застосовано визначення чутливості РМЗ до цитостатиків на основі аналізу експресії мікроРНК.

Дослідження експресії мікроРНК виконувались у медичній лабораторії «Онкотераностика» (м. Київ) із застосуванням методу зворотно-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) у реальному часі на системі виявлення AppliedBiosystems 7500 HT FastReal-Time PCR System з використанням TaqManMicroRNAAssay. На основі аналізу показників експресії мікроРНК (згідно з базовою прогностичною панеллю) у сироватці крові пацієнтів, що асоційовані з рівнем чутливості до протипухлинної терапії, було визначено потенційну чутливість хворих до досліджуваних цитостатиків. Вибір наступної схеми лікування базувався на результатах лабораторного дослідження.

У досліджуваних панелях мікроРНК, які асоційовані з чутливістю раку молочної залози до протипухлинної терапії, вивчали такі гени-мішені як ABCA2, BCL2, CDKN1A, FOXM1, GSTM1, NANOG, NOTCH1, PDCD4, MDR1, TP3, BRCA1.

Результати й обговорення. 29 хворих на метастатичний РМЗ отримали лікування відповідно до визначення чутливості до цитостатиків. Для третьої лінії хіміотерапії було обрано протоколи лікування на основі таких препаратів, як карбоплатин, паклітаксел, епірубіцин, доцетаксел, гемцитабін, вінорельбін, мітоксантрон, мітоміцин, метотрексат, капецитабін.

Оцінка ефективності хіміотерапії проведена після двох циклів ПХТ і після завершення лікування. Клінічний ефект мРНК-корегованої ПХТ оцінювали на КТ відповідно до критеріїв RECIST 1.1 з підрахунком розмірів таргетних вогнищ. У 11 (37,9 %) хворих досягнуто повного регресу метастатичних вогнищ, у 13 (44,8 %) – часткового регресу, у 5 хворих (17,3 %) – стабілізації.

Клінічний приклад. Пацієнтка А., 65 років, у 2021 році вперше був встановлений діагноз: інва-

зивний часточковий рак лівої молочної залози T3N1M1G3, метастатичне ураження легень. ІГХ: люмінальний В тип РМЗ, Ki67–60 %. Хвора отримала лікування: 4 цикли ПХТ за протоколом АС (доксорубіцин, ендоксан) зі стабілізацією метастатичних вогнищ. Далі продовжила лікування паклітакселом (щотижня, 6 циклів). Під час контрольного КТ відмічено прогресування – збільшення розмірів метастазів у легенях.

Для вибору наступної схеми ПХТ проведено аналіз експресії мікроРНК, задіяних у регуляції генів ABCG2, PDCD4, BCL2 з оцінкою чутливості РМЗ до цитостатиків й встановлено потенційну чутливість до мітоксантрону, мітоміцину і метотрексату. Пацієнтка отримала 6 циклів ПХТ за протоколом МММ (мітоксантрон, мітоміцин, метотрексат). На контрольних КТ після завершення лікування відмічено повний візуальний регрес пухлини молочної залози і більшості метастатичних вогнищ у легенях.

Останнім часом все більша кількість персоналізованих методів лікування базується на результатах генетичного тестування. Однак більшість цих методик обирають таргетні препарати або імунотерапію відповідно до результатів тестування. Проте нерідко ефективність такого лікування не є значно вищою, ніж від застосування хіміотерапії. Це означає, що одного генетичного тестування не завжди достатньо для досягнення ефекту. Тому очевидно, що є потреба у більш ефективній і доступній системі визначення чутливості до хіміотерапії, яка може забезпечити точні прогнози щодо лікувального ефекту в режимі реального часу і де прогнозовані результати мають високий рівень відповідності з клінічними результатами.

Лікування хворих за результатами мРНК тестування щодо визначення чутливості до хіміотерапії може проявити кращі результати у випадках прогресування хвороби після попередніх протоколів ПХТ.

MiR-137 і miR-138 регулюють активність KDM5 – гістона метилази, яка контролює ріст і міграцію клітин раку молочної залози [6]. MiR-21 бере участь у процесах проліферації та міграції ракових клітин шляхом інгібування гена Smad7 через епідермальний фактор росту (EGF) і трансформуючий фактор росту-β (TGF-b) [8].

Аналіз 1280 зразків сироватки крові хворих на РМЗ з Національного онкологічного центру Biobank (NCCB) у порівнянні зі здоровими людьми та пацієнтами з іншими видами пухлин визначив п'ять комбінацій мікроРНК (miR-1246, miR-1307- 3p, miR-4634, miR-6861-5p і miR-6875-5p), які мають значення у ранній діагностиці даної патології [20, 21]. Циркулюючі мікроРНК також можуть мати прогностичну цінність. Досліджено, що група з чотирьох мікроРНК може бути предиктором рецидиву і загального виживання пацієнтів з тричі негативним раком молочної залози [16]. Це пояснюється відсутністю гормональних рецепторів естрогену, прогестерону і відсутністю чутливості рецептора HER-2. Тричі негативний рак молочної залози складає майже 15 % від усіх випадків і має більш несприятливий прогноз [7].

Наше дослідження показало, що використання персоналізованого тесту визначення чутливості до цитостатиків на основі аналізу експресії мікроРНК, привело до клінічної відповіді у вигляді повного регресу пухлин (вісцеральні метастатичні пухлини, локальний рецидив) у 37,9 % випадків, а у 44,8 % хворих досягнуто часткового регресу. Своєчасність вибору ефективного плану лікування приводить до покращення виживання пацієнтів.

Висновки. Епігенетичне (мРНК) тестування чутливості цитостатиків дозволяє індивідуалізувати схеми поліхіміотерапії у хворих на рецидивний або метастатичний рак молочної залози.

У нашій серії досліджень завдяки мРНК цілеспрямованій хіміотерапії третьої лінії вдалось досягти повного візуального (за критеріями RECIST) регресу вісцеральних метастазів раку молочної залози у 37,9 % хворих, а часткової відповіді – у 44,8 % хворих.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення мікроРНК, які визначають чутливість пухлин до цитостатиків і таргетних препаратів, може бути основою для персоналізованого лікування хворих і вирішення проблеми резистентності до хіміотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Київ, 2023. – № 24. – 120 с.

2. Циркулюючі мікроРНК: перспективи використання для ранньої діагностики та моніторингу перебігу пухлинного процесу / Н. Ю. Лук'янова, Т. В. Борікун, Т. М. Яловенко [та ін.] // Онкологія. – 2019. – № 21 (3). – С. 181–191.

3. Tissue and serum miRNA profile in locally advanced breast cancer (LABC) in response to neo-adjuvant chemotherapy (NAC) treatment / M. Al-Khanbashi, S. Caramuta, A. M. Alajmi [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, No. 4. – e0152032.

4. Backes C. Specific miRNA disease biomarkers in blood, serum and plasma: challenges and prospects / C. Backes, E. Meese, A. Keller // Mol. Diagnosis Ther. – 2016. – Vol. 20, No. 6. – P. 509–518.

5. The clinical significance of tumor miR-122,-155,-182, and-200b expression in patients with breast cancer / V. Chekhun, N. Lukianova, T. Borikun [et al.] // Science and Innovation. – 2017. – Vol. 13, No. 5. – P. 63–69.

6. MicroRNAs regulate KDM5 histone demethylases in breast cancer cells / H. Denis, O. Van Grembergen, B. Delatte [et al.] // Mol. BioSyst. – 2016. – No. 12. – P. 404–413.

7. Downregulation of miR-221/222 enhances sensitivity of breast cancer cells to tamoxifen through upregulation of TIMP3 / R. Gan, Y. Yang, X. Yang [et al.] // Cancer Gene Ther. – 2014. – Vol. 21, No. 7. – P. 290–296.

8. MicroRNA-21 induces breast cancer cell invasion and migration by suppress- ing smad7 via EGF and TGF-β pathways / M. Han, F. Wang, Y. Gu [et al.] // Oncol. Rep. – 2016. – No. 35. – P. 73–80.

9. Jung J. MicroRNAs in therapy resistance of breast cancer / J. Jung, V. Wagner, C. Körner // EMJ Oncol. – 2016. – Vol. 4, No. 1. – P. 103–112.

10. Kasinski A. L. MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy / A. L. Kasinski, F. J. Slack // Nat. Rev. Cancer. – 2011. – Vol. 11, No. 12. – P. 849–864.

11. Clinical relevance of microRNA expressions in breast cancer validated using the cancer genome atlas (TCGA) / S. Y. Kim, T. Kawaguchi, L. Yan [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 24, No. 10. – P. 2943–2949.

12. Circulating miR-19a and miR-205 in serum may predict the sensitivity of luminal A subtype of breast cancer patients to neoadjuvant chemotherapy with epirubicin plus paclitaxel / Q. Li, M. Liu, F. Ma [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, No. 8. – e104870.

13. New concepts in cancer biomarkers: circulating miRNAs in liquid biopsies / E. Larrea, C. Sole, L. Manterola [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, No. 5. – P. 627.

14. Matsuzaki J. Circulating microRNAs and extracellular vesicles as potential cancer biomarkers: a systematic review / J. Matsuzaki, O. Takahiro // Int. J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 22, No. 3. – P. 413–420.

15. McGuire A. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring / A. McGuire, J. A. Brown, M. J. Kerin // Cancer Metastasis Rev. – 2015. – No. 4. – P. 145–155.

16. A serum microRNA signature predicts tumor relapse and sur- vival in triple-negative breast cancer patients / K. K. Sahlberg, G. Bottai, B. Naume [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2015. – No. 21. – P. 1207–1214.

17. Dysregulation of microRNAs in breast cancer and their potential role as prognostic and predictive biomarkers in patient management / E. Schooneveld, H. Wildiers, I. Vergote [et al.] // Breast Cancer Res. – 2015. – No. 17. – P. 21.

18. Plasma microRNAs predict chemoresistance in patients with metastatic breast cancer / B. Shao, X. Wang, L. Zhang [et al.] // Technology in Cancer Res. Treat. – 2019. – No. 18. – P. 1–9.

19. Various types and management of breast cancer: an overview / G. N. Sharma, R. Dave, J. Sanadya [et al.] // J. Adv. Pharm. Technol. Res. – 2010. – Vol. 1, No. 2. – P. 109–126.

20. A novel combination of serum microRNAs for detecting breast cancer in the early stage / A. Shimomura, S. Shiino, J. Kawauchi [et al.] // Cancer Sci. – 2016. – No. 107. – P. 326–334.

21. MiniSY-5–4A novel combination of serum microRNAs for detecting breast cancer and predicting efficacy of treatment / A. Shimomura, S. Shine, J. Kawauchi [et al.] // Ann. Oncol. – 2016. – No. 27. – P. 53.

22. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer / H. Wang, G. Tan, L. Dong [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 4. – e34210.

23. Plasma miR-221 as a predictive biomarker for chemoresistance in breast cancer patients who previously received neoadjuvant chemotherapy / R. Zhao, J. Wu, W. Jia [et al.] // Onkologie. – 2011. – Vol. 4, No. 12. – P. 675–680.

24. MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression / M. Zhou, Z. Liu, Y. Zhao [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285, No. 28. – P. 21496–21507.

25. Serum miR-4530 sensitizes breast cancer to neoadjuvant chemotherapy by suppressing RUNX2 / X. X. Wang, F. G. Ye, J. Zhang [et al.] // Cancer Management Res. – 2018. – No 10. – P. 4393–400.

REFERENCES

1. (2023). *Rak v Ukraini, 2021-2022. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2021–2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service]. Biuleten natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy – Bul. National Cancer Registry of Ukraine*. Kyiv [in Ukrainian].

2. Lukianova, N.Iu., Borikun, T.V., Yalovenko, T.M., Zadvornyi,T.V., Malyshok, N.V., & Nosylna, O.V. (2019). Tsyrkuliuiuchi mikroRNK: perspektyvy vykorystannia dlia rannoi diahnostyky ta monitorynhu perebihu pukhlynnoho protsesu. [Circulating microRNAs: prospects of use for early diagnosis and monitoring of tumor progression]. *Onkolohiia – Oncology,* 21(3), 181-191 [in Ukrainian].

3. Al-Khanbashi, M., Caramuta, S., & Alajmi, A.M. (2016). Tissue and serum miRNA profile in locally advanced breast cancer (LABC) in response to neo-adjuvant chemotherapy (NAC) treatment. *PLoS One*, 11(4).

4. Backes, C., Meese, E., & Keller, A. (2016). Specific miRNA disease biomarkers in blood, serum and plasma: challenges and prospects. *Mol. Diagnosis Ther.*, 20(6), 509-518.

5. Chekhun, V., Lukianova, N., & Borikun, T. (2017). The clinical significance of tumor miR-122,-155,-182, and-200b expression in patients with breast cancer. *Science and Innovation*, 13(5), 63-69.

6. Denis, H., Van Grembergen, O., Delatte, B., Dedeurwaerder, S., Putmans, P., Calonne, E., Rothé, F., … Deplus, R. (2016). MicroRNAs regulate KDM5 histone demethylases in breast cancer cells. *Mol. BioSyst.*, 12, 404-413.

7. Gan, R., Yang, Y., & Yang, X. (2014). Downregulation of miR-221/222 enhances sensitivity of breast cancer cells to tamoxifen through upregulation of TIMP3. *Cancer Gene Ther.*, 21(7), 290-296.

8. Han, M., Wang, F., Gu, Y., Pei, X., Guo, G., Yu, C., Li, L., … Wang, Y. (2016). MicroRNA-21 induces breast cancer cell

invasion and migration by suppress- ing smad7 via EGF and TGF-β pathways. *Oncol. Rep.*, 35, 73-80.

9. Jung, J., Wagner, V., & Körner, C. (2016). MicroRNAs in therapy resistance of breast cancer. *EMJ Oncol.*, 4(1), 103-112.

10. Kasinski, A.L., & Slack, F.J. (2011). MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 11(12), 849-864.

11. Kim, S.Y., Kawaguchi, T., & Yan, L. (2017). Clinical relevance of microRNA expressions in breast cancer validated using the cancer genome atlas (TCGA). *Ann. Surg. Oncol.*, 24(10), 2943-2949.

12. Li, Q., Liu, M., & Ma, F. (2014). Circulating miR-19a and miR-205 in serum may predict the sensitivity of luminal A subtype of breast cancer patients to neoadjuvant chemotherapy with epirubicin plus paclitaxel. *PLoS One*, 9(8).

13. Larrea E., Sole C., & Manterola L. (2016). New concepts in cancer biomarkers: circulating miRNAs in liquid biopsies. *Int. J. Mol. Sci.*, 17 (5), 627.

14. Matsuzaki J., & Takahiro O. (2017). Circulating microRNAs and extracellular vesicles as potential cancer biomarkers: a systematic review. *Int. J. Clin. Oncol.*, 22 (3), 413-420.

15. McGuire, A., Brown, J.A., & Kerin, M.J. (2015). Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. *Cancer Metastasis Rev.*, 4, 145-155.

16. Sahlberg, K.K., Bottai, G., Naume, B., Burwinkel, B., Calin, G.A., Børresen-Dale, A., & Santarpia, L. (2015). A serum microRNA signature predicts tumor relapse and survival in triple-negative breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 21, 1207-1214.

17. Schooneveld, E., Wildiers, H., & Vergote, I. (2015). Dysregulation of microRNAs in breast cancer and their potential role as prognostic and predictive biomarkers in patient management. *Breast Cancer Res.*, 17, 21.

18. Shao, B., Wang, X., & Zhang, L. (2019). Plasma microRNAs predict chemoresistance in patients with metastatic breast cancer. *Technology in Cancer Res. Treat.*, 18, 1-9.

19. Sharma, G.N., Dave, R., & Sanadya, J. (2010). Various types and management of breast cancer: an overview. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, 1(2), 109-126.

20. Shimomura, A., Shiino S., Kawauchi J., Takizawa, S., Sakamoto, H., Matsuza- ki, J., Ono, M., Ochiya, T. (2016). A novel combination of serum microRNAs for detecting breast cancer in the early stage. *Cancer Sci.*, 107, 326-334.

21. Shimomura, A, Shine, S, & Kawauchi, J. (2016). MiniSY-5–4A novel combination of serum microRNAs for detecting breast cancer and predicting efficacy of treatment. *Ann. Oncol.*, 27, 53.

22. Wang, H., Tan, G., & Dong, L. (2012). Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer. *PLoS One*, 7(4).

23. Zhao, R., Wu, J., & Jia, W. (2011). Plasma miR-221 as a predictive biomarker for chemoresistance in breast cancer patients who previously received neoadjuvant chemotherapy. *Onkologie*, 4(12), 675-680.

24. Zhou, M., Liu, Z., & Zhao, Y. (2010). MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression. *J. Biol. Chem.*, 285(28), 21496-21507.

25. Wang, X.X., Ye, F.G., & Zhang, J. (2018). Serum miR-4530 sensitizes breast cancer to neoadjuvant chemotherapy by suppressing RUNX2. *Cancer Management Res.*, 10, 4393-4400.

DETERMINATION OF miRNA EXPRESSION FOR SELECTION OF THE NEXT LINE OF CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

©O. S. Karashivska, I. Y. Galaychuk, L. V. Nitefor, T. Yu. Uglyar

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. This article presents an overview of theoretical data and own practical results of research on the use of miRNA for the choice of treatment tactics in case of recurrence of malignant tumors on the previous line of chemotherapy. The results of our own research were also analyzed and compared with data from scientific literature on the prognostic significance of miRNA molecules in malignant tumors. On the basis of clinical observation with the participation of 29 patients, it was established that the indicators of circulating microRNAs are an important prognostic marker of the effectiveness of chemotherapy.

The aim – to analyze one's own experience of using miRNA for the choice of treatment tactics for breast cancer recurrence.

Material and Methods. 29 patients with relapsed breast cancer were included in the study. To study the expression of the miRNA panel in blood serum, the method of reverse transcription polymerase chain reaction was used.

Results. the results of own research were analyzed and compared with data from scientific literature on the prognostic significance of microRNA molecules in malignant tumors. The clinical effect of therapy was evaluated by to the standards of tumor response assessment according to the RECIST 1.1 criteria with the calculation of the size of target foci. Complete response of the disease was achieved in 11 (37.9 %) patients, partial response in 13 (44.8 %) patients, and stabilization in 5 (17.3 %) cases.

Conclusions. on the basis of clinical observation with the participation of 29 patients, it was established that the indicators of circulating microRNAs are an important prognostic marker of the effectiveness of chemotherapy.

KEY WORDS: microRNA (miRNA); chemotherapy; breast cancer.

Отримано 29.06.2023

Електронна адреса для листування: gotsko_okst@tdmu.edu.ua