

О.С. Придко^{1,2},
А.В. Русин^{1,2}

¹ Ужгородський національний
університет,

² КНП “Закарпатський
протипухлинний центр”,
Ужгород, Україна

Ключові слова: рак молочної
залози, неоад'ювантна
гормонотерапія, предиктивні
маркери, мікроРНК

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.04.255>

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МІКРОРНК В ЯКОСТІ ПРЕДИКТИВНИХ МАРКЕРІВ ГОРМОНОЗАЛЕЖНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Гормонозалежні злоякісні новоутворення є найбільш розповсюдженою формою раку молочної залози (РМЗ) у всьому світі. Висока гетерогенність клінічних проявів та відповіді на лікування вказує на необхідність пошуку прогностичних та предиктивних маркерів для прогнозування агресивності перебігу гормонозалежного РМЗ та призначення індивідуалізованої тактики лікування. МікроРНК — це короткі молекули РНК, які приймають участь у регуляції експресії багатьох генів. Це пов'язано з тим, що мікроРНК відіграють важливу роль у модуляції процесів росту, диференціювання та формуванні метастатичного потенціалу злоякісних новоутворень різного гістогенезу, в тому числі РМЗ. МікроРНК можуть бути використані для прогнозування перебігу захворювання та вибору оптимальної тактики лікування, оскільки їх рівні можна визначати не лише в пухлинній тканині, а і в сироватці крові. Систематизація та узагальнення результатів власних досліджень, дані літератури щодо можливості використання мікроРНК в якості предиктивних маркерів гормонозалежного РМЗ вказують на перспективність використання мікроРНК для моніторингу перебігу пухлинного процесу та для визначення чутливості пухлин до неоад'ювантної гормональної терапії.

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок України. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2022 р. в Україні було зареєстровано близько 16 тис. нових випадків РМЗ, що становить 19,6% від усіх нових випадків раку у жінок [1]. За останні 20 років захворюваність на РМЗ збільшилася втричі. Високі показники захворюваності і смертності хворих на РМЗ визначають це захворювання не лише як сучасну важливу проблему онкології, але і як актуальну соціально-медичну проблему, основними питаннями якої є своєчасна діагностика та адекватне лікування цієї патології, а також збільшення тривалості життя жінок [2]. Для її вирішення необхідно вжити комплексні заходи, спрямовані на підвищення рівня обізнаності жінок про захворювання, його ранню діагностику та ефективне лікування.

Проблему зниження смертності хворих на РМЗ можна вирішити двома шляхами. Перший — це своєчасна діагностика патології молочної залози і збільшення частки хворих з ранніми формами РМЗ за допомогою впровадження скринінгових програм із застосуванням мамографії. Другий — оптимізація лікування хворих шляхом впровадження індивідуальних програм у залежності від розповсюдженості пухлинного процесу, патофізіологічних, патоморфологічних, молекулярно-біоло-

гічних особливостей пухлинного росту, чутливості/резистентності РМЗ [3].

Особливо це стосується місцевопоширених форм РМЗ, частота яких у світі становить щорічно 300–350 тис. випадів вперше діагностованого РМЗ [4]. В США доля вперше виявлених випадків місцево поширеного РМЗ (МПРМЗ) не перевищує 7–8% серед усіх випадків РМЗ [5], в Україні серед вперше діагностованих випадків РМЗ доля хворих на МПРМЗ в 2020 р. становила 22–28% [6].

Поняття “місцевопоширений рак молочної залози” (МПРМЗ) було введено Hortobagyi G. [7]. МПРМЗ відноситься до групи новоутворень з різноманітними клінічними та біологічними характеристиками. За даними опублікованих досліджень, з МПРМЗ пов'язують розвиток локорегіонарних рецидивів та метастазів.

Основними характеристиками МПРМЗ є наступні: первинна пухлина має розміри від 3 до 5 см або перевищує 5 см в діаметрі, може займати більшу частину молочної залози малого розміру, при цьому спостерігається поширення пухлини на шкіру чи сосково-ареоларний комплекс, фасцію грудних м'язів чи грудну стінку, наявність в аксиллярній ділянці метастатичних лімфатичних вузлів (поодиноких чи конгломерату), які визначаються пальпаторно [8]. Як видно з вищенаведених критеріїв, група хворих на МПРМЗ є неоднорідною за

розмірами первинної пухлини і статусом регіонарних лімфатичних вузлів. Тому за системою TNM МПРМЗ відноситься до стадій ІІВ–ІІІВ ($T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$, $T_3N_1M_0$, $T_4N_0M_0$, $T_4N_1M_0$). При визначенні категорій “місцево поширений” і “первинно операбельний” РМЗ думки вчених розходяться, коли мова йде про хворих на РМЗ стадії ІІВ [9].

Враховуючи різноманітність клінічних проявів, а також той факт, що МПРМЗ за результатами багатьох досліджень асоціюється з підвищеним ризиком розвитку локо-регіонарних рецидивів та метастазів [10], лікування хворих з цієї формою РМЗ є складною проблемою, особливо з погляду сучасних тенденцій онкології щодо проведення органозберігаючого лікування. Подане обумовлює положення, що лікування хворих на МПРМЗ потребує науково обґрунтованого комплексного підходу з урахуванням клінічних, патофізіологічних, патоморфологічних, молекулярно-біологічних даних.

У 2006 р. були видані рекомендації міжнародної групи експертів з неоад'ювантної (первинної) системної терапії первинного операбельного РМЗ, в яких констатовано, що неоад'ювантна гормональна терапія (НГТ) є методом вибору лікування хворих на МПРМЗ і стандартним компонентом комплексного лікування [11]. Доцільність використання гормональних препаратів як першого етапу лікування хворих на МПРМЗ можна обґрунтувати наступними положеннями: під час НГТ гинуть клоногенні клітини первинної пухлини, які можуть бути джерелом метастазування; ступінь зменшення розмірів пухлини і регіонарних метастазів є простим і раннім показником чутливості пухлини до медикаментозного лікування; НГТ супресує виділення пухлиною субстанцій, які захищають її від дії імунної системи організму; після НГТ виникає більше передумов до проведення органозберігаючих операцій; є можливість визначити не лише клінічну, але і морфологічну відповідь пухлини на гормональну терапію (різні ступені лікувального патоморфозу) і на цій підставі судити про чутливість/резистентність раку, що має суттєве значення для подальшого коректного лікування хворих; за умови чутливості пухлин можна передбачити тривалість безрецидивного періоду; за умови резистентності пухлин і відсутності лікувального патоморфозу є можливість акцентувати увагу на корекції подальшої терапії.

Все подане служить обґрунтованою підставою для твердження, що НГТ хворих на РМЗ є унікальною моделлю для визначення чутливості/резистентності МПРМЗ до застосованої терапії [12].

Оцінити “відповідь” пухлини на НГТ та її чутливість/резистентність можна двома методами — клінічним і патоморфологічним. Клінічний метод включає визначення стану пухлини і метастатичних лімфовузлів за допомогою порівняння ре-

зультатів мамографічного обстеження хворих до лікування і після 2 курсів НГТ.

Зазвичай хворим на МПРМЗ призначають 2–4 курси НГТ, але відповідь на проведені лікування різна. У деяких пацієнтів максимальне зменшення первинної пухлини відмічають після першого курсу НГТ, в інших — після перших двох курсів. Існують групи пацієнток, у яких зменшення первинної пухлини проходить повільно, але зі зростанням клінічного ефекту після кожного курсу. Такі хворі потребують тривалого лікування. Є також хворі, у яких відзначається прогресування пухлинного процесу на фоні проведеної терапії. В деяких випадках, після перших курсів НГТ пухлина зменшується в розмірах, а при збільшенні кількості курсів НГТ має місце прогресування пухлинного процесу. Інколи, незважаючи на кількість курсів проведеної терапії, розмір пухлини зовсім не змінюється [13].

Крім того, “відповідь” пухлини на проведену НГТ оцінюють комплексно, використовуючи клінічні критерії RECIST [14] та морфологічні критерії — ступінь лікувального патоморфозу [15]. Для оцінки відповіді за системою RECIST визначають відсоток гальмування пухлинного росту або відсоток зменшення найбільшого діаметру пухлини за умов динамічного спостереження.

Не применшуючи значення клінічних ознак регресії/прогресії пухлинного процесу у молочній залозі після НГТ, слід все таки констатувати, що найбільш об'єктивним критерієм, який вказує на чутливість/резистентність МПРМЗ, є ступінь лікувального патоморфозу — ступінь морфологічної регресії пухлини. Незважаючи на численні дослідження, присвячені лікувальному патоморфозу пухлин різного генезу, до цього часу дослідники користуються різними класифікаціями. Критерії оцінки ступенів лікувального патоморфозу остаточно не систематизовані відповідно до кожної нозології і у деякій мірі є суб'єктивними [16].

Широке використання молекулярно-біологічних досліджень, вивчення гетерогенності експресії молекулярних маркерів пухлинного росту, а також систематизація результатів стали підставою для створення молекулярно-генетичної класифікації РМЗ [17], яка запропонована для впровадження у клінічну онкологічну практику.

Згідно цієї класифікації РМЗ поділяють на наступні молекулярні типи у залежності від експресії певних молекулярних маркерів, а саме рецепторів стероїдних гормонів (ER — рецептори естрогенів, PR — рецепторів прогестерону) і білка Her-2/neu: тричі рецептор-негативний (ER^- , PR^- , Her-2/neu $^-$), люмінальний А тип (ER^+ , PR^+ , Her-2/neu $^-$), люмінальний Б тип (ER^+ , PR^+ , Her-2/neu $^+$), Her-2/neu позитивний (ER^- , PR^- , Her-2/neu $^+$).

Слід зазначити, що серед хворих на тричі рецептор-негативний тип є підгрупи хворих з базаль-

ним і некласифікованим підтипами (в англомовній літературі — normal-like breast cancer) [18]. Базальний підтип РМЗ характеризується відсутністю експресії ER/PR та Her-2/neu і наявністю експресії цитокератинів 5/6 та 5/14 [19].

Визначення молекулярного типу РМЗ як прогностичного та провісного фактору ввійшло в клінічну практику і використовується для індивідуалізації лікування хворих та оцінки прогнозу клінічного перебігу захворювання [20].

В останні три десятиліття переглядаються принципи та підходи до лікування хворих на РМЗ. Це стосується, перш за все, об'єму оперативного втручання. Накопичений клінічний досвід і результати вивчення факторів прогнозу свідчать, що при РМЗ обсяг операції не має вирішального впливу на результати лікування. В останні роки, в зв'язку з великою увагою до органозберігаючих методів хірургічного втручання, а також завдяки накопиченню даних про механізми гормонального канцерогенезу і естрогензалежних форм РМЗ, все частіше використовують НГТ, перш за все на основі антиестрогенів та інгібіторів ароматази [21].

Завдяки молекулярно-біологічним дослідженням останнього десятиріччя, сформувалася концепція необхідності гормонотерапії при лікуванні естроген-рецептор-позитивного (люмінального А та Б підтипів) РМЗ [22]. У порівнянні з хіміотерапією вона характеризується значно меншою токсичністю і, за даними мета аналізу, забезпечує високі показники виживаності. Вважається, що клінічний перебіг гормонозалежного РМЗ є відносно сприятливим, проте це не завжди вірно. Так, було показано, що у пацієнок з люмінальним Б РМЗ спостерігалася вища частота місцевих рецидивів і метастазів у кістки, ніж у пацієнок із рецептор-негативними пухлинами, проте хворі з гормон-чутливими пухлинами мали кращі показники виживаності при адекватному лікуванні [23].

Незважаючи на те, що естроген-рецептор-позитивний РМЗ є найпоширенішим підтипом, клінічні рекомендації щодо неоад'ювантного лікування пацієнок з ER⁺ МПРМЗ непослідовні або відсутні в більшості випадків. Існують дані, які свідчать про те, що неоад'ювантна хіміотерапія (НХТ) забезпечує такий самий загальний рівень безрецидивної виживаності, як і ад'ювантна хіміотерапія при ER⁺ пухлинах [24]. Однак, також добре відомо, що ER⁺ пухлини часто погано реагують на НХТ, і тому такі випадки потребують пошуку надійних альтернатив [24]. На жаль, впровадження НГТ для лікування пацієнок з ER⁺ пухлинами відбувається набагато повільніше. Насьогодні лікарям доступні три категорії НГТ: селективні модулятори ER (головним чином тамоксифен), селективні деградатори ER (фулвестрант) та інгібітори ароматази (включаючи летрозол, анастрозол і екземестан), які блокують синтез естрогену [25].

Історично НГТ була зарезервована для пацієнтів, які вважалися занадто слабкими або непридатними для операції чи хіміотерапії; однак нещодавні дані свідчать про розширення цієї групи лікування [26]. Застосування НГТ протягом 3–4 міс. призводить до зменшення розміру пухлин у двох третин пацієнок і може сприяти переведенню до 50% кандидатів на мастектомію в кандидати на органозберігаючу операцію [27]. Наразі існує обмежена кількість клінічних рекомендацій, які визначають, який неоад'ювантний ендокринний препарат використовувати, або оптимальну тривалість застосування у жінок у постменопаузі з ER та/або PgR⁺ РМЗ [25].

Одним зі шляхів підвищення ефективності терапії хворих на РМЗ з різним рецепторно-гормональним статусом є оптимізація лікування шляхом впровадження індивідуальних програм в залежності від біологічних особливостей пухлинного росту. Наведене свідчить про необхідність розробки підходів до прогнозування ефективності НГТ з урахуванням молекулярно-біологічних характеристик РМЗ кожної конкретної хворої.

Більшість молекулярно-біологічних маркерів, що сьогодні вивчаються, залучені до процесів, які в сукупності визначають здатність клітини до злоякісного росту та прогресії. Згідно з даними численних клінічних спостережень, прогнозування клінічного перебігу РМЗ та чутливості до медикаментозного лікування може здійснюватися на підставі визначення рівня експресії певних молекулярних маркерів у пухлинних клітинах, а саме: рецепторного статусу, апоптозу, проліферації тощо. Одним з актуальних напрямків фундаментальної та клінічної онкології останніх років також є вивчення епігенетичних порушень при розвитку та прогресії злоякісних новоутворень, в тому числі РМЗ [28]. Особлива увага приділяється дослідженню мікроРНК.

мікроРНК як біомаркери РМЗ. мікроРНК — це малі (19–25 нуклеотидів у довжину) ендегенні некодуєчі РНК, які, як вважається, відіграють важливу роль у регуляції експресії генів. Порушення експресії мікроРНК ідентифіковано при різних патологічних процесах, включаючи розвиток РМЗ [29]. мікроРНК регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні через зв'язування з 3' або 5' нетрансльованими ділянками матричної РНК-мішені (мРНК), безпосередньо порушуючи деградацію мРНК або інгібування трансляції. На додаток до їх інгібіторної ролі, було описано, що мікроРНК сприяють збільшенню рівнів певних транскриптів, підвищуючи експресію генів [30]. Як правило, одна мікроРНК може регулювати експресію сотень генів-мішеней, при цьому, одна і та сама мРНК може бути мішенню кількох мікроРНК, які завдяки спільній взаємодії істотно впливають на експресію конкретного гена [31].

В нормі мікроРНК беруть участь у таких процесах як проліферація, диференціювання, апоптоз, регуляція імунної відповіді, епітеліально-мезенхімальний перехід, тощо [32]. Унікальна здатність цих молекул зберігати свою стабільність протягом тривалого часу робить їх перспективними інформативними молекулярно-біологічними маркерами [33]. Окрім пухлинно-асоційованих, на сьогодні ідентифіковано низку циркулюючих мікроРНК (ц-мікроРНК) у плазмі або сироватці крові [34]. Вони транспортуються до клітин-мішеней, або у складі білково-нуклеотидних комплексів, або у складі везикул, зокрема, екзосом. Останні дані вказують на те, що ц-мікроРНК беруть участь у регуляції експресії генів-мішеней у віддалених органах, в якості паракринних та аутокринних регуляторів, що суттєво впливає на метаболічну активність злоякісно-трансформованих клітин [35].

Вперше зв'язок експресії мікроРНК із онкогенезом був описаний Lee et al. у 1993 р. [36], і з того часу їх роль як діагностичних, прогностичних та предиктивних маркерів злоякісного росту активно вивчається. З 2008 р. з'явилися перші роботи, в яких мікроРНК розглядали як перспективний біомаркер для діагностики злоякісних новоутворень, в тому числі РМЗ. Насьогодні встановлено, що профіль пухлинно-асоційованих та сироваткових мікроРНК можна використовувати для субстратифікації РМЗ на окремі підтипи, а також для ідентифікації молекулярних підтипів цієї форми раку [37]. При цьому, експресію низки мікроРНК пов'язують з ініціацією та прогресією злоякісних пухлин, а також з їх чутливістю до гормональної терапії. З'ясовано, що у клітинах гормонозалежного РМЗ естрогени, що зв'язуються з ER α , запускають специфічний патерн транскриптому, який включає як кодуючі, так і некодуючі РНК. Завдяки останнім даним, стало очевидним, що мікроРНК здатні регулювати експресію ER α і суттєво впливати на естроген-залежні сигнальні каскади. Крім того, було доведено, що ER β і GPER1 беруть участь у регуляції експресії мікроРНК [38].

Використання мікроРНК для прогнозування ефективності НГТ у хворих на РМЗ. Згідно даних низки доклінічних досліджень останніх років, показники експресії мікроРНК можуть бути використані в якості маркерів, асоційованих із відповіддю пацієток з РМЗ на НГТ. Це пов'язано з тим, що деякі мікроРНК беруть участь у формуванні ендокринної резистентності РМЗ шляхом регуляції численних сигнальних каскадів [39]. Показано, що мікроРНК let-7a може пригнічувати ER α -опосередкований ріст ER-позитивних стовбурових клітин РМЗ [40].

Формування фенотипу медикаментозної резистентності до тамоксифену супроводжується зниженням експресії мікроРНК-135a у клітинах гормонозалежного РМЗ, що сприяє активації шля-

хів ERK1/2 і AKT [41]. Характерною ознакою клітин, резистентних до тамоксифену, згідно даних іншого експериментального дослідження, також є низькі показники експресії мікроРНК-451, що асоціюється з активацією передачі сигналів HER2, EGFR і MAPK та призводить до посилення клітинної проліферації та міграції [42].

Однак, слід враховувати, що більшість існуючих на сьогодні даних базується на результатах експериментів *in vitro* (в тому числі, із застосуванням клітинних ліній РМЗ), що дозволило з'ясувати молекулярні механізми дії мікроРНК. В той же час, достовірність онкотестів, що ґрунтуються на визначенні пухлинно-асоційованих та циркулюючих мікроРНК та ідентифікація їх предиктивного потенціалу, потребує подальшої валідації [43].

Відомо, що терапія інгібіторами ароматази (ІА) є першою лінією лікування жінок у постменопаузі. Встановлено, що дерегуляція експресії мікроРНК-23b, -484, -21, -301 і -193a сприяє активації AKT-шляху, що сприяє формуванню фенотипу медикаментозної резистентності до ІА [44]. Використання антагоністів мікроРНК, асоційованих з резистентністю до НГТ (табл.), зокрема мікроРНК-125b, сприяє підвищенню чутливості гормонозалежного РМЗ до ІА [45]. Іншим шляхом подолання резистентності до ІА є метаболічне перепрограмування мікроРНК-155, підвищення експресії якої у тканині РМЗ корелює з низькою клінічною ефективністю НГТ [46].

Таблиця

Пухлинні мікроРНК, асоційовані з резистентністю гормонозалежного РМЗ до НГТ

мікроРНК	Ген-мішень	Препарат	Джерело
мікроРНК-125b	Akt/mTOR	Летрозол, анастрозол	[45]
мікроРНК-128a	TGF β RI	Летрозол	[46]
мікроРНК-155	HK2, STAT3	Анастрозол	[46]
мікроРНК-205	Akt/mTOR	Летрозол/анастрозол	[45]
мікроРНК-432-5p	TGF- β	Летрозол/анастрозол	[47]
мікроРНК-433-3p	MAPK	Летрозол/анастрозол	[47]

Результати власних досліджень підтверджують доцільність використання пухлинно-асоційованих мікроРНК для прогнозування ефективності НГТ у хворих на РМЗ. Виявлено прямий зв'язок показників експресії експресії мікроРНК-125b-2, -155 та -221 у тканині гормонозалежного РМЗ з чутливістю хворих до летрозолу [48]. Показано, що чутливі до тамоксифену пухлини характеризувались високими рівнями мікроРНК-125b-2 та -230a, а рівні мікроРНК-221 корелювали із відповіддю на НГТ тамоксифеном за критеріями RECIST [49].

Сучасні протоколи лікування метастатичного РМЗ також включають використання фулвестранту в якості препарату другої лінії НГТ. Встановлено, що формування стійкості до фулвестранту не залежить від ER α -статусу, а асоціюється з метилюванням промоторної області ER та порушенням експресії мікроРНК-214, -130a, -27a та -451 у тканині РМЗ [50].

Як було зазначено раніше, найбільш перспективним для прогнозування ефективності до медикаментозної терапії вважається аналіз циркулюючих мікроРНК [51]. Застосування такого підходу дозволяє не лише проводити оцінку чутливості РМЗ до НГТ, але й здійснювати моніторинг пухлинного процесу, оскільки дане дослідження не потребує наявності пухлинної тканини. Першою екзосомальною мікроРНК, для якої було доведено зв'язок з чутливістю гормонозалежного РМЗ до тамоксифену та фулвестранту була мікроРНК-221/222, оскільки порушення її експресії призводить до дерегуляції ER α [46, 52]. З'ясовано, що рівні мікроРНК-221 у плазмі крові були вищими у хворих на гормонозалежний РМЗ, резистентний до НГТ тамоксифеном, та прямо корелювали із ризиком місцевих рецидивів та виникненням метастазів. Специфічність визначення циркулюючої мікроРНК-221 для прогнозування ефективності тамоксифену становить 71,4%, а чутливість дорівнює 82,4%, що вказує на доцільність її використання для прогнозування ефективності НГТ у хворих на РМЗ [53].

У дослідженні NEOCENT доведено перспективи використання мікроРНК let-7a в якості малоінвазивного маркера для оцінки ефективності НГТ у жінок із МПРМЗ в постменопаузі [40].

Існують також поодинокі повідомлення, результати яких свідчать про перспективність використання показників експресії циркулюючої мікроРНК-205 для моніторингу перебігу гормонозалежного РМЗ та визначення чутливості до ІА в неоад'ювантному режимі [54].

Таким чином, гормонозалежний РМЗ є найбільш розповсюдженою формою раку молочної залози у всьому світі. Одним з основних методів комплексного лікування при МПРМЗ є гормональна терапія, головне завдання якої — зниження продукції естрогенів, нормалізація їх балансу та/або блокування впливу на злоякісно трансформовані клітини. Результати фундаментальних досліджень та клінічних спостережень останніх років є підтвердженням доцільності використання пухлинно-асоційованих та циркулюючих мікроРНК для визначення чутливості гормонозалежного РМЗ до препаратів різних класів. Застосування мікрочіпів для комплексного профілювання мікроРНК, а також велика кількість робіт, сфокусованих на вивченні окремих мікроРНК як предиктивних маркерів цієї патології дозволили накопичити обсяг

валідованих даних, які є основою для доклінічних та клінічних досліджень з метою впровадження аналізу рівнів мікроРНК у хворих на РМЗ в рутинну практику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Fedorenko Z, et al.** Cancer in Ukraine, 2021–2022. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Kyiv, 2023. **24**. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index_e.htm
2. **Kovalev OO, Kostyuk OG, Tkachuk TV.** War as a risk factor for breast cancer. 2023. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/19708>
3. **Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al.** Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J cell physiol* 2018; **233** (7): 5200–13.
4. **Mathur P, Sathishkumar K, Chaturvedi M, et al.** Cancer statistics, 2020: report from national cancer registry programme India. *JCO Glob Oncol* 2020; **6**: 1063–75. doi: 10.1200/GO.20.00122.
5. **Ko NY, Hong S, Winn RA, Calip GS.** Association of insurance status and racial disparities with the detection of early-stage breast cancer. *JAMA oncol* 2020; **6** (3): 385–92. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5672.
6. **Fedorenko Z, et al.** Cancer in Ukraine, 2020–2021. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Kyiv, 2022. **23**. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm
7. **Garg PK, Prakash G.** Current definition of locally advanced breast cancer. *Curr Oncol* 2015; **22** (5): 409–10. doi: 10.3747/co.22.2697.
8. **Acar E, Turgut B, Yigit S, Kaya G.** Comparison of the volumetric and radiomics findings of 18F-FDG PET/CT images with immunohistochemical prognostic factors in local/locally advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2019; **40** (7): 764–72. doi: 10.1097/MNM.0000000000001019.
9. **Klein J, Tran W, Watkins E, et al.** Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: a retrospective cohort analysis. *BMC cancer* 2019; **19** (1): 1–11. doi: 10.1186/s12885-019-5499-2.
10. **Shenkier T, Weir L, Levine M, et al.** Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; **170** (6): 983–94. doi: 10.1503/cmaj.1030944.
11. **Madigan LI, Dinh P, Graham JD.** Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res* 2020. **22** (1), 1–13. doi: 10.1186/s13058-020-01314-6.
12. **Liu SV, Melstrom L, Yao K, et al.** Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2010; **101** (4): 283–91. doi: 10.21037/coo-20-123.
13. **Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al.** Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26** (18): 2999–3005.
14. **Khokher S, Qureshi MU, Chaudhry NA.** Comparison of WHO and RECIST criteria for evaluation of clinical response to chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; **13** (7): 3213–18. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3213.

15. Vinnik Y, Belevtsova Y, Sadchikova M. Prospects for increasing the efficiency of treatment of patients heaving of locally-distributed breast cancer. *Eureka: Health Sciences* 2020; (3): 6–12.
16. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; **49**: 44–8.
17. Gadaleta E, Fourgoux P, Pirrò S, *et al.* Characterization of four subtypes in morphologically normal tissue excised proximal and distal to breast cancer. *NPJ breast cancer* 2020; **6** (1): 38. doi: 10.1038/s41523-020-00182-9.
18. Turner KM, Yeo SK, Holm TM, *et al.* Heterogeneity within molecular subtypes of breast cancer. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; **321** (2): C343–C354. doi: 10.1152/ajpcell.00109.2021.
19. Tong L, Yu X, Wang S, *et al.* Research progress on molecular subtyping and modern treatment of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2023; 647–658.
20. Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. In: *Seminars in radiation oncology* 2009; **19** (4): 204–10.
21. Dixon JM, Anderson TJ, Miller WR. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective. *Eur J Cancer* 2002; **38** (17): 2214–21. doi: 10.1016/s0959-8049-(02)00265-4.
22. Munzone E, Colleoni M. Optimal management of luminal breast cancer: how much endocrine therapy is long enough? *Ther Adv Med Oncol* 2018; **10**: 1758835918777437. doi: 10.1177/1758835918777437
23. Li ZH, Hu PH, Tu JH, Yu NS. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget* 2016; **7** (40): 65024. doi: 10.18632/oncotarget.11344.
24. Yeo B, Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast* 2015; **24**: S78–S83. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.019
25. Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women — a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res* 2020; **22** (1): 1–13. doi: 10.1186/s13058-020-01314-6.
26. Allevi G, Strina C, Andreis D, *et al.* Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013; **108** (8), 1587–1592. doi: 10.1038/bjc.2013.151.
27. Rusz O, Vörös A, Varga Z, *et al.* One-year neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2015; **21** (4): 977–84. doi:10.1007/s12253-015-9911-1.
28. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, *et al.* Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (17): 4287. doi: 10.3390/cancers13174287.
29. Heneghan HM, Miller N, Kelly R, *et al.* Systemic miRNA-195 differentiates breast cancer from other malignancies and is a potential biomarker for detecting noninvasive and early stage disease. *Oncologist* 2010; **15** (7): 673–82. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0103.
30. Place RF, Li LC, Pookot D, *et al.* MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105** (5): 1608–13. doi: 10.1073/pnas.0707594105.
31. Riolo G, Cantara S, Marzocchi C, Ricci C. miRNA targets: from prediction tools to experimental validation. *Methods Protoc* 2020; **4** (1): 1. doi: 10.3390/mps4010001.
32. Cantini L, Bertoli G, Cava C, *et al.* Identification of microRNA clusters cooperatively acting on epithelial to mesenchymal transition in triple negative breast cancer. *Nucleic Acids Res* 2019; **47** (5): 2205–15. doi: 10.1093/nar/gkz016.
33. Glinge C, Clauss S, Boddum K, *et al.* Stability of circulating blood-based micrornas — pre-analytic methodological considerations. *PLoS One* 2017; **12** (2): e0167969. doi: 10.1371/journal.pone.0167969.
34. Bahmanpour Z, Sheervailou R, Choupani J, *et al.* A new insight on serum microRNA expression as novel biomarkers in breast cancer patients. *J Cell Physiol* 2019; **234** (11): 19199–211. doi: 10.1002/jcp.28656.
35. Agbu P, Carthew RW. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; **22** (6): 425–38. doi: 10.1038/s41580-021-00354-w.
36. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; **75** (5): 843–54. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
37. Lowery AJ, Miller N, Devaney A, *et al.* MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu receptor status in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; **11** (3): R27. doi: 10.1186/bcr2257.
38. Treeck O, Haerteis S, Ortmann O. Non-coding RNAs modulating estrogen signaling and response to endocrine therapy in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2023; **15** (6): 1632. doi: 10.3390/cancers15061632.
39. Muluhngwi P, Klinge CM. Roles for miRNAs in endocrine resistance in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; **22** (5): R279–R300. doi: 10.1530/ERC-15-0355.
40. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, *et al.* NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; **148** (3): 581–90. doi: 10.1007/s10549-014-3183-4.
41. Zhang W, Wu M, Chong QY, *et al.* Loss of estrogen-regulated MIR135A1 at 3p21.1 promotes tamoxifen resistance in breast cancer. *Cancer Res* 2018; **78** (17): 4915–28. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0069.
42. Bergamaschi A, Katzenellenbogen BS. Tamoxifen down-regulation of miR-451 increases 14-3-3 ζ and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance. *Oncogene* 2012; **31** (1): 39–47. doi: 10.1038/onc.2011.223.
43. Petrović N, Nakashidze I, Nedeljković M. Breast cancer response to therapy: can microRNAs lead the way? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2021; **26** (2): 157–78. doi: 10.1007/s10911-021-09478-3.
44. Hoppe R, Fan P, Büttner F, *et al.* Profiles of miRNAs matched to biology in aromatase inhibitor resistant breast cancer. *Oncotarget* 2016; **7** (44): 71235. doi: 10.18632/oncotarget.12103.
45. Ouyang YX, Feng J, Wang Z, *et al.* miR-221/222 sponge abrogates tamoxifen resistance in ER-positive breast cancer cells through restoring the expression of ER α . *Molecular Biomedicine* 2021; **2** (1): 20. doi: 10.1186/s43556-021-00045-0.
46. Rao X, Di Leva G, Li M, *et al.* MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways. *Oncogene* 2011; **30** (9): 1082–97. doi: 10.1038/onc.2010.487.
47. Muluhngwi P, Klinge CM. Identification of miRNAs as biomarkers for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2017; **456**: 76–86. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.004.

48. **Pridko O, Borikun T, Rossylina O, Rusyn AV.** Association of miRNA expression pattern with outcome of letrozole therapy in breast cancer patients. *Exp Oncol* 2023; **45** (2): 180–6. doi: <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.02.180>.
49. **Pridko O, Borikun T, Rossylina O, et al.** Expression pattern of miR-125b-2,-155,-221, and-320a is associated with response of breast cancer patients to tamoxifen. *Exp Oncol* 2022; **44** (4): 295–9. doi: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.19152>.
50. **Kudela E, Samec M, Koklesova L, et al.** miRNA expression profiles in luminal a breast cancer-implications in biology, prognosis, and prediction of response to hormonal treatment. *Int J Mol Sci* 2020; **21** (20): 7691. doi: [10.3390/ijms21207691](https://doi.org/10.3390/ijms21207691).
51. **Liu X, Papukashvili D, Wang Z, et al.** Potential utility of miRNAs for liquid biopsy in breast cancer. *Front Oncol* 2022; **12**: 940314. doi: [10.3389/fonc.2022.940314](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.940314).
52. **Wei Y, Lai X, Yu S, et al.** Exosomal miR-221/222 enhances tamoxifen resistance in recipient ER-positive breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2014; **147** (2): 423–31. doi: [10.1007/s10549-014-3037-0](https://doi.org/10.1007/s10549-014-3037-0).
53. **Amiruddin A, Massi MN, Islam AA, et al.** microRNA-221 and tamoxifen resistance in luminal-subtype breast cancer patients: A case-control study. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; **73**: 103092. doi: [10.1016/j.amsu.2021.103092](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103092).
54. **Di Cosimo S, Appierto V, Pizzamiglio S, et al.** Plasma miRNA levels for predicting therapeutic response to neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer: results from the NeoALTTO trial. *Clin Cancer Res* 2019; **25** (13): 3887–95. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-2507](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2507).

PROSPECTS OF USING microRNAS AS PREDICTIVE MARKERS OF HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER

O.S. Pridko^{1,2}, A.V. Rusyn^{1,2}

¹ *Uzhhorod National University,*

² *MNE “Transcarpathian Antitumor Center”,
Uzhhorod, Ukraine*

Summary. *Hormone-dependent malignant neoplasms are the most common form of breast cancer (BC) worldwide. The high heterogeneity of clinical manifestations and response to treatment indicates the need to search for prognostic and predictive markers to predict the aggressiveness of the course of hormone-dependent BC and prescribe individualized treatment tactics. MicroRNAs are short RNA molecules that play an important role in regulating the expression of many genes. This is due to the fact that miRNAs are important modulators of growth, differentiation and metastasis of malignant neoplasms of various histogenesis, including BC. MicroRNAs can*

be used to predict the course of the disease and choose optimal treatment tactics, since their levels can be determined not only in tumor tissue but also in blood serum. The systematization and generalization of the results of our own research and data from the literature on the possibility of using microRNA as predictive markers of hormone-dependent BC indicates the perceptiveness of using microRNA to monitor the course of the tumor process and to determine the sensitivity of tumors to neoadjuvant hormonal therapy.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant hormone therapy, predictive markers, microRNA.

Адреса для листування:

Придко О.С.
88000, Ужгород, вул. Бродлаковича, 2
Ужгородський національний університет
E-mail: kaf-oncology@uzhnu.edu.ua

Одержано: 18.12.2023