

ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСПРЕСІЇ МІКРОРНК-15А ВИЗНАЧЕНОЇ В ТКАНИНАХ ПУХЛИНИ У ЯКОСТІ ПРОГНОСТИЧНОГО БІОМАРКЕРА НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ

Ю.О. Мицик¹, В.Є. Досенко², Ю.Б. Борис¹,
П.О. Іллюк³, І.Р. Максимович³, Н.В. Чернова³

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАМН України

³ Львівська міська клінічна лікарня № 4

Вступ. Нирково-клітинний рак (НКР) складає близько 3% серед злоякісних пухлин дорослого населення. В онкоурології цей вид новоутворень посідає третє місце після раку передміхурової залози і сечового міхура. Незважаючи на широке застосування сучасних методів діагностики і лікування, захворюваність і смертність на НКР в Україні і всьому світі невинно зростають [1, 2].

Перебіг захворювання та прогноз хворого із НКР залежить від низки факторів, серед яких згідно з Рекомендаціями Європейської Асоціації Урології (EAU) виділяють анатомічні, гістологічні, клінічні та молекулярні. До анатомічних відносять TNM класифікацію American Joint Committee on Cancer (AJCC); до гістологічних – ступінь ядерної атипії за Fuhrman, гістологічний підтип НКР, наявність саркоматоїдної диференціації, мікроваскулярної інвазії, некрозу пухлини, інвазії збиральної системи нирки; до клінічних факторів належать загальний стан хворого, локальні симптоми, кахексія, анемія, рівні тромбоцитів та нейтрофілів, співвідношення кількості нейтрофілів до кількості лімфоцитів [3]. Так, коефіцієнт ризику – hazardratio (HR) хворих із НКР та стадіями T2N0M0, T3N0M0 та T4N0M0 (по відношенню до стадії T1N0M0) має значні відмінності і становить відповідно 2,71, 5,20 та 18,88. Водночас, 5-річне канцер-специфічне виживання – cancer specific survival (CSS) хворих із світлоклітинним НКР (скНКР), папілярним НКР (пНКР) та хромофобним НКР (хрНКР) також значно відрізняється і становить 71%, 91% та 88% відповідно, а HR при II, III та IV ступенях диференціації пухлини за Fuhrman (по відношенню I ступеня) становить відповідно 1,16, 1,97 та 2,82 [4, 5]. За останнє десятиріччя було вивчено чимало молекулярних прогностичних факторів, серед яких вуглецева ангідраза (CaIX), васкулярний ендотеліальний

фактор росту (VEGF), гіпоксія-індукований фактор (HIF), клітинний маркер проліферації Ki67, гомолог фосфатази і тензину (PTEN), E-кадгерин, протеїни p53, p21 та багато інших. Проте, нині жоден із вивчених молекулярних факторів не продемонстрував достатньої точності в прогнозуванні перебігу НКР та не є рекомендованим до застосування у клінічній практиці [3].

В останні роки увага дослідників сфокусована на визначенні експресії різноманітних генів для прогнозування перебігу НКР, серед яких обнадійливу роль відводять мікроРНК (міРНК) [6–9]. Існують дані щодо важливого значення miR-15a, яка походить з кластера хромосомної ділянки 13q14, у патогенезі НКР [12]. У зв'язку з цим нами було припущено, що визначення експресії miR-15a може бути використано для прогнозування виживаності хворих із даною патологією.

Мета дослідження: встановити потенціал застосування експресії мікроРНК-15а, визначеної в тканинах пухлини у якості прогностичного біомаркера НКР.

Матеріали і методи дослідження. Ретроспективне дослідження було дозволено Етичною комісією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та проводилось на базі кафедри урології вказаної вище установи, клініки Обласної клінічної лікарні Львова та Відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України впродовж 2015–2017 рр.

При підготовці до дослідження було проаналізовано архівні історії хвороб пацієнтів із НКР, яким було проведено хірургічне лікування – парціальну чи радикальну нефректомію в період з 2008 до 2012 р., з подальшим патоморфологічним аналізом: таким чином було виокремлено 75 випадків. Подальшим критерієм включення з дослідження (для обрахування CSS)

служувала причина смерті хворого у віддаленому післяопераційному періоді не пов'язана з перебігом НКР, всього таких випадків було 11 з 75. Таким чином, кінцева кількість випадків, включених у дослідження становила 64 хворих, вони склали основну групу. Для визначення експресії міРНК-15а в тканинах пухлини з архіву було відібрано парафінові блоки зі збереженими в них зразками тканин видаленого новоутворення. Для контролю в 15 парафінових блоків було поміщено нормальну згідно з даними по-

смертних патоморфологічних висновків ниркової паренхіми, від спеціально підібраних хворих: в усіх випадках смерть пацієнтів наступила від гострих порушень мозкового кровообігу внаслідок інсульту та за даними історії хвороб патології нирок у жодному випадку не спостерігалось; також хворі були підібрані за віком. Детальна характеристика груп хворих відображена у табл. 1.

У всіх випадках було здійснено визначення експресії міР-15а в тканинах пухлини (ос-

Таблиця 1

Детальна характеристика груп хворих

Характеристика	Показник
Основна група	n=64
Середній вік	61,2±6,33 року
Гендерний розподіл:	
Чоловіки	n=37 (57,81%)
Жінки	n=27 (42,19%)
Сторона:	
Права	n=30 (46,88%)
Ліва	n=34 (53,12%)
Середній розмір пухлини	8,52±3,59 см
Класифікація згідно з TNM:	
T1aN0M0	n=13 (20,31%)
T1bN0M0	n=10 (15,63%)
T2aN0M0	n=16 (25,0%)
T2bN0M0	n=8 (12,5%)
T2bN1M0	n=2 (3,13%)
T3aN0M0	n=9 (14,06%)
T3aN1M0	n=5 (7,81%)
T3bN0M0	n=1 (1,56%)
Усього N-	n=57 (89,06%)
Усього N+	n=7 (10,94%)
Усього M-	n=64 (100%)
Гістологічний підтип НКР:	
скНКР	n=42 (65,63%)
пНКР	n=12 (18,75%)
хрНКР	n=10 (15,63%)
Ступінь диференціації за Furhman:	
Ступінь 1	n=15 (23,44%)
Ступінь 2	n=14 (21,88%)
Ступінь 3	n=22 (34,38%)
Ступінь 4	n=13 (20,31%)
Наявність некрозу пухлини	n=14 (21,88%)
Об'єм оперативного лікування:	
Парціальна нефректомія	n =14 (21,88%)
Радикальна нефректомія	n=50 (78,12%)
Контрольна група	n=15
Середній вік	56,1±6,79 року
Гендерний розподіл	
Чоловіки	n=9 (60,0%)
Жінки	n=6 (40,0%)

новна група) чи нормальної ниркової паренхіми (контрольна група). Для депарафінізації усіх зразків тканин та ізоляції РНК було використано набір PureLink FFPE RNA Isolation Kit (Applied Biosystems, США), які виконували згідно з протоколом виробника. Визначення концентрації РНК проводили із використанням спектрофотометра (NanoDrop ND1000, NanoDrop Technologies Inc, США). МікроРНК визначали методом зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. Зворотну транскрипцію виконували, застосовуючи набір Taq Man Micro RNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США), специфічного праймера для мікроРНК та 10 нг тотальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводили з використанням Taq Man Micro RNA Assays (Applied Biosystems, США): U6 snRNA, ID 001973 (як ендогенний контроль), hsa-miR-15a, ID 000389 (Applied Biosystems, США). Температурні цикли були такі: крок ініціальної денатурації 95 °C 10 хв; 50 циклів 95 °C – 15 с та 60 °C – 60 с. Рівень експресії міРНК нормалізовано до U6 snRNA і представлено в умовних одиницях ($2^{\Delta\Delta Ct} \cdot 10^0$, УО). Ампліфікацію проводили на «7500 FastReal-time PCR» (Applied Biosystems, США). Отримані результати були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення «7500 FastReal-time PCR» та відображені за допомогою графіків.

Для оцінки різниці у експресії miR-15a в основній і контрольній групах застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз. Нормальність розподілу даних проводилась з використанням тесту Шапіро-Вілка ($W=0.531$, $p=0.001$). Оскільки W -статистика була значимою ($p<0,05$), то гіпотеза, що розподіл даних є нормальний, була відхилена та вірогідність відмінностей визначалась за допомогою непараметричного U тесту Мана-Вітні. Статистично достовірним результатом вважався при значенні $p<0,05$. Кореляційний аналіз здійснювався із використанням методу Пірсона. CSS відображали у вигляді кривих Каплана-Маєра. Для статистичної обробки отриманих даних використовувались програми SPSSv.22 та Microsoft Excel 2016.

Результати та їх обговорення. У результаті проведеного визначення експресії miRНК-15a в тканинах НКР та здорової ниркової паренхіми нами було отримано статистично достовірну різницю ($p<0,001$) між середніми значеннями даного показника в основній та контрольній групах. Детальна статистична характеристика експресії miRНК-15a в основній та контрольній групах наведена у табл. 2. При цьому, у

хворих із НКР медіана експресії miRНК-15a була значно вищою, ніж у осіб без ниркової патології: $0,10 \pm 2,62$ УО проти $4,84E-03 \pm 3,11E-03$ УО (рис. 1). При проведенні кореляційного аналізу було встановлено сильний позитивний взаємозв'язок між розміром пухлини у хворих із НКР та рівнем експресії miRНК-15a, коефіцієнт кореляції Пірсона становив 0,724. Графік кореляції розміру пухлини при НКР та експресії miR-15a у тканинах новоутвору зображено на рисунку 2. Крім цього, ми спостерігали статистично достовірну різницю ($p<0,05$) між середніми значеннями експресії miRНК-15 у хворих з та без поширення злоякісного процесу в регіонарні лімфатичні вузли, при останньому варіанті рівні експресії були значно нижчими (рис. 3).

Аналіз показників експресії miRНК-15 у підгрупах хворих із скНКР, пНКР та хрНКР засвідчив відсутність між ними статистично достовірної різниці ($p>0,05$), оскільки значення експресії накладались (рис. 4, табл. 2). Водночас, було констатовано вищі рівні експресії miRНК-15a при вищих ступенях диференціації НКР за Fughman (табл. 2, рис. 5), статистичне порівняння даних підгруп представлено у табл. 3. Цікавим спостереженням було те, що середні значення експресії miRНК-15a в тканинах НКР при наявності некротичних змін у пухлині та при їх відсутності достовірно відрізнялись ($p<0,05$): некроз пухлини був асоційований зі значно вищою експресією (рис. 6).

При аналізі виживаності було встановлено, що 3-річне та 5-річне CSS хворих із НКР складало 92,19% та 76,6% відповідно. Водночас, спостерігали відмінності у CSS хворих із різною експресією miRНК-15 в тканинах пухлини (рис. 7): у хворих із НКР та рівнем експресії $\leq 0,10$ УО (медіана експресії) 3-річне та 5-річне CSS становили 100% та 97,0% відповідно, а середня тривалість виживання складала $59,88 \pm 0,12$ місяця (95% ДІ – 59,66–60,11), у той час, коли 3-річне та 5-річне CSS у підгрупі пацієнтів із експресією miRНК-15 $>0,10$ УО значно відрізнялись ($p<0,001$) і становили 83,9% та 54,8% відповідно, середня тривалість виживання була $49,74 \pm 2,16$ місяця (95% ДІ – 45,51–53,97).

Деякі дослідники спостерігали знижені рівні експресії miR-15a при таких злоякісних пухлинах, як рак передміхурової залози, меланома, гліома, рак молочної залози, назофарингіальний рак [10, 11]. У нашій роботі ми, навпаки, констатували гіперекспресію miR-15a в групі хворих із НКР в той час, коли у здорових осіб цей показник був достовірно нижчий ($p<0,001$).

Статистична характеристика показників експресії міРНК-15а в основній і контрольній групах та в підгрупах хворих

Група / підгрупа	N	Середнє арифм.	Медіана	Станд. відх.	95%-вий довірчий інтервал (ДІ) для середнього арифметичного		Мін.	Макс.
					нижня межа	верхня межа		
НКР	64	1,52	0,10	2,62	0,86	2,17	0,01	9,25
Нормальний контроль	15	4,53E-03	4,84E-03	3,11E-03	2,80E-03	6,25E-03	3,04E-05	9,99E-03
скНКР	42	2,01	0,15	2,99	1,08	2,95	0,01	9,25
пНКР	12	0,70	0,06	1,60	0,32	1,71	0,01	5,26
хрНКР	10	0,41	0,04	0,92	0,25	1,07	0,01	2,98
НКР без некрозу	50	0,82	0,05	1,85	0,29	1,34	0,01	7,91
НКР з некрозом	14	4,01	4,77	3,42	2,03	6,0	0,05	9,25
НКР без пошир. в лімфовузлі (N-)	57	1,10	0,06	2,29	0,49	1,71	0,01	8,13
НКР з пошир. в лімфовузлі (N+)	7	4,92	4,17	2,80	2,33	7,52	1,63	9,25
НКР ступінь диференціації 1	15	0,02	0,02	0,01	0,02	0,03	0,01	0,05
НКР ступінь диференціації 2	14	0,35	0,04	1,13	0,30	1,0	0,02	4,27
НКР ступінь диференціації 3	22	1,47	0,15	2,39	0,41	2,53	0,04	7,16
НКР ступінь диференціації 4	13	4,57	4,97	3,19	2,64	6,50	0,28	9,25

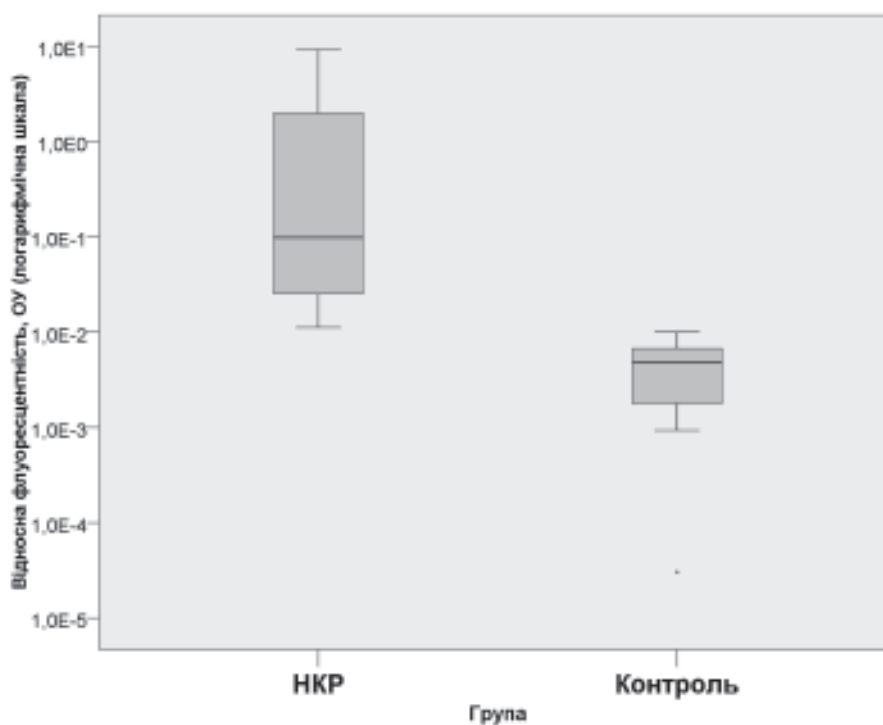


Рис. 1. Коробкова діаграма експресії міРНК-15а в тканинах НКР та нормальної ниркової паренхіми

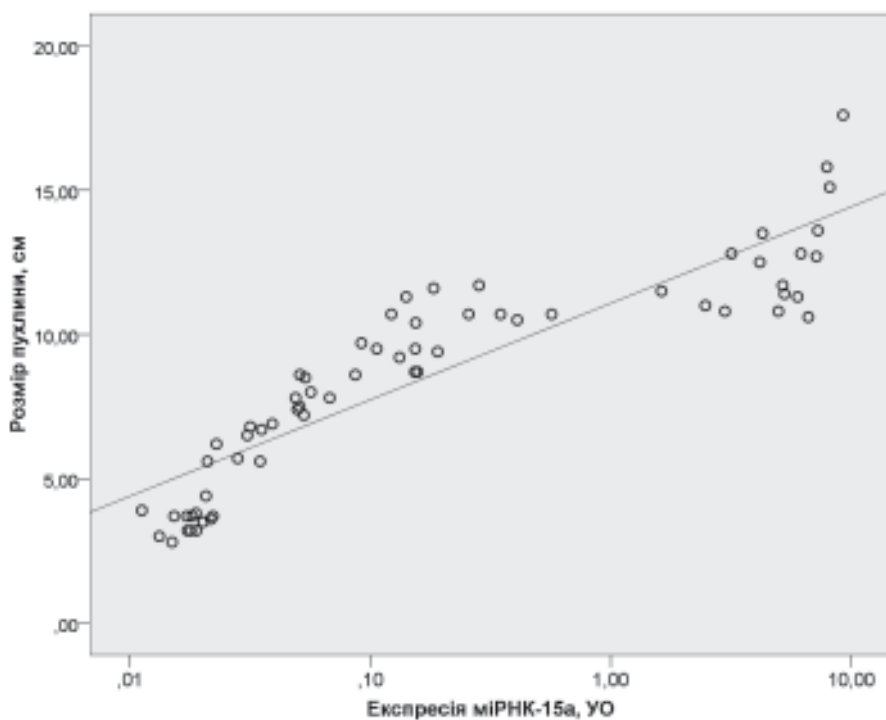


Рис. 2. Графік кореляції розміру пухлини при НКР та експресії miR-15a у тканинах НКР

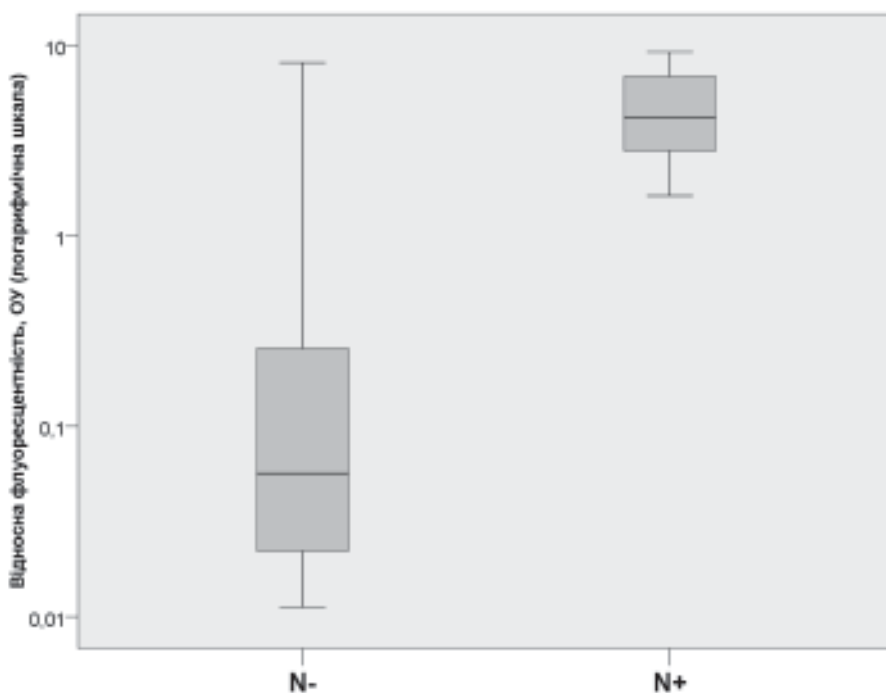


Рис. 3. Коробкова діаграма експресії міРНК-15а при НКР без (N-) та з поширенням (N+) у регіонарні лімфатичні вузли

Водночас, отримані нами дані певною мірою співвідносяться із результатами дослідження Brandenstein, згідно з якими експресія miR-15a у сечі була значно вищою у хворих із НКР, ніж у пацієнтів із доброякісними пухлинами ни-

рок: 18,62–248 УО проти 0,35–10,86 УО відповідно, різницю у рівнях експресії при НКР отриманих в нашій і вказаній вище роботі ми пояснюємо відмінностями у методиках ізоляції та ампліфікації міРНК[12].

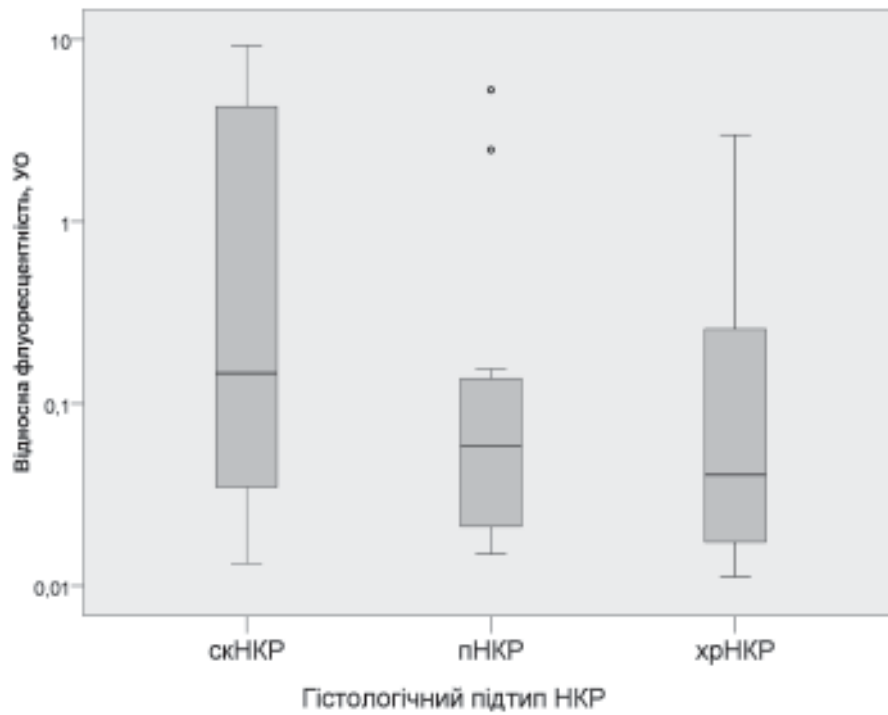


Рис. 4. Коробкова діаграма експресії міРНК-15а в тканинах світлоклітинного, папілярного та хромофобного НКР (логарифмічна шкала)

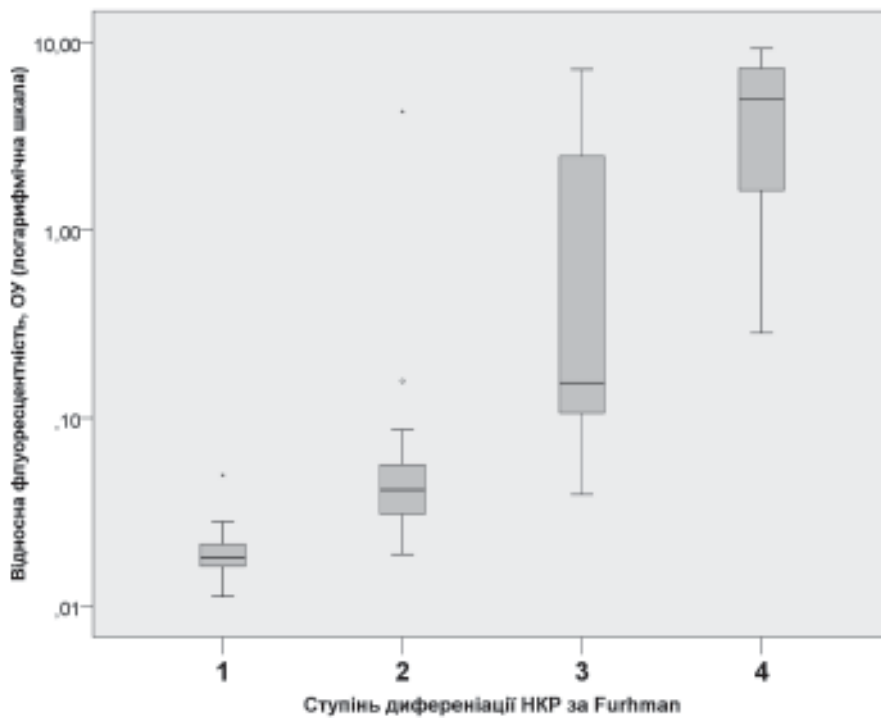


Рис. 5. Коробкова діаграма експресії міРНК-15а при НКР різного ступеня ядерної атипії за Furhman

Висновки

1. Вперше були отримані дані щодо рівнів експресії міРНК-15а в тканинах НКР та нормальної ниркової паренхіми: у хворих із НКР

даний показник був значно вищим, ніж у групі контролю ($p < 0,001$);

2. Вищі рівні експресії міРНК-15а в тканинах НКР були асоційовані з більшим розміром

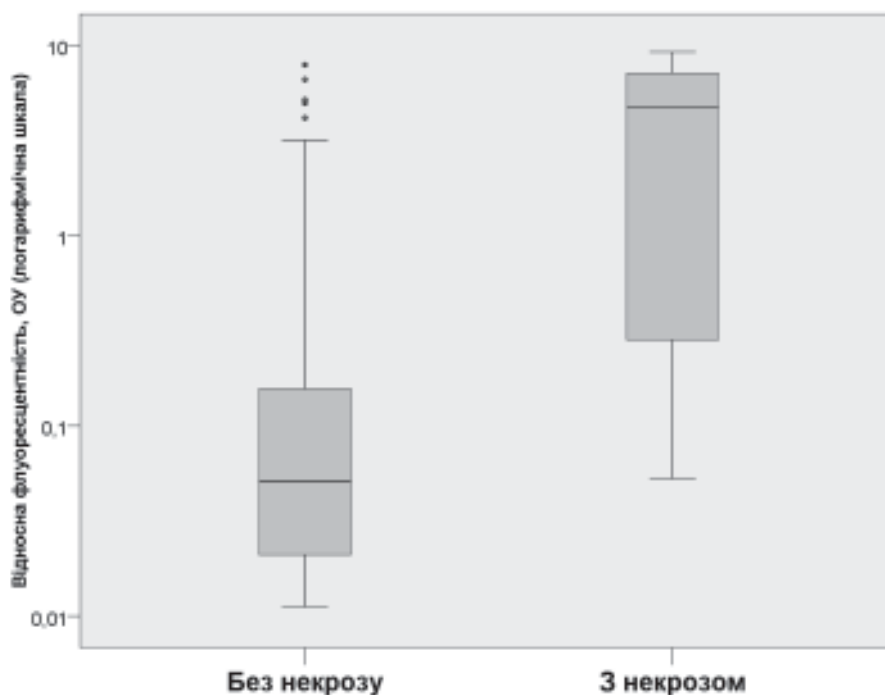


Рис. 6. Коробкова діаграма експресії міРНК-15а у хворих на НКР з та без некротичних змін у пухлині

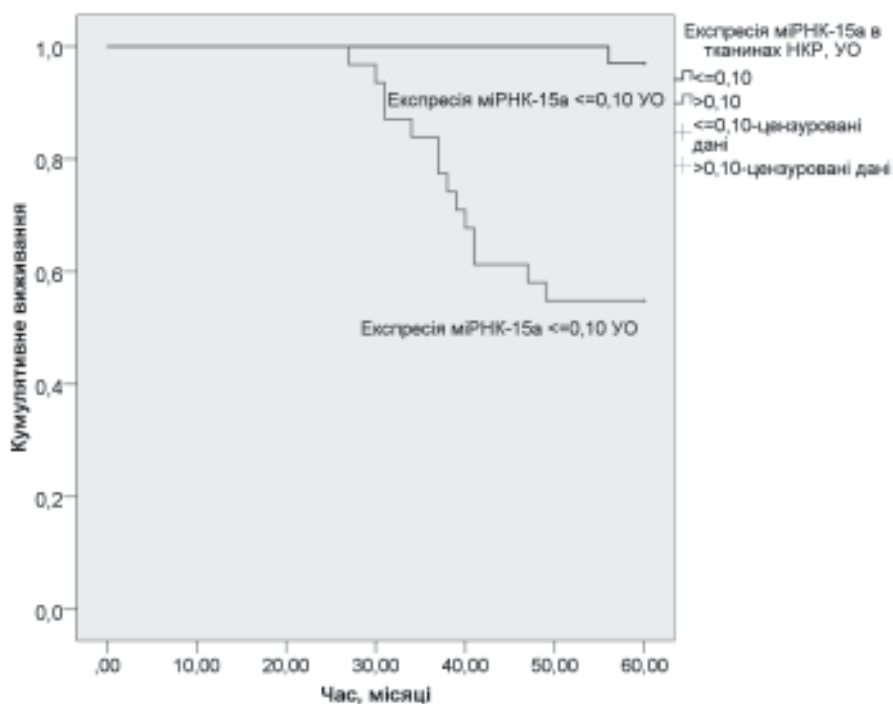


Рис. 7. Криві виживаності Каплана-Маєра в підгрупах хворих із НКР із різною експресією міРНК-15а після нефректомії: порівняння між $\leq 0,10$ та $> 0,10$ — $p < 0,001$ (є різниця)

пухлини, вищим ступенем ядерної атипії, наявністю некротичних змін та поширенням у регіонарні лімфатичні вузли, що характерно для більш агресивної біологічної поведінки даного захворюван-

ня. Взаємозв'язку рівнів експресії міРНК-15а із гістологічним підтипом НКР виявлено не було;

3. 5-річне CSS хворих із НКР та рівнями експресії міРНК-15а $\geq 0,10$ УО було значно мен-

Статистична достовірність відмінностей у середніх значеннях експресії міРНК-15а у хворих з НКР різних ступенів диференціації

Порівнювані підгрупи	p
НКР ступеня диференціації 1 проти 2	0,2929 (немає різниці)
НКР ступеня диференціації 1 проти 3	0,0095 (є різниця)
НКР ступеня диференціації 1 проти 4	0,0002 (є різниця)
НКР ступеня диференціації 2 проти 3	0,0671 (немає різниці)
НКР ступеня диференціації 2 проти 4	0,0004 (є різниця)
НКР ступеня диференціації 3 проти 4	0,0065 (є різниця)

шим, ніж у хворих із експресією нижче цієї позначки ($p < 0,001$) і становило 54,8% проти 97,0%;

4. Отримані дані свідчать про можливість застосування міРНК-15а у якості прогностич-

ного біомаркера НКР, та про її потенційно важливе значення у перебігу цього захворювання. Необхідні подальші дослідження для більш глибокого вивчення ролі міРНК-15а в патогенезі НКР.

Список літератури

1. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. Рак в Україні, 2014–2015. / Бюл. нац. канцерреєстру України №17. – Київ, 2015. – С. 56–57.
2. Pierorazio Phillip M., Michael H. et al. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. // *The Journal of Urology*. – 2016 – V. 196, N 4. – P. 989–999.
3. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah A. et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*. – 2016. – P. 17–20.
4. Keegan K.A. et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage // *J. Urol.* – 2012. – V. 188. – P. 391.
5. Leibovich B.C. et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 2010. – V. 183. – P. 1309.
6. Wotschovsky Z., L. Gumlich, J. Liep, Carsten Stephan, ErginKilic, Klaus Jung, Jean-Noel Billaud, and Hellmuth-Alexander Meyer. Integrated microRNA and mRNA Signature Associated with the Transition from the Locally Confined to the Metastasized Clear Cell Renal Cell Carcinoma Exemplified by miR-146-5p // *PloS One*. – 2016. – V. 11, N 2.
7. Nofech-Mozes Roy, Heba W. Z. Khella, Andreas Scorilas, Leza Youssef, Sergey N. Krylov, EviLianidou, Konstantinos G. Sidiropoulos, Manal Gabril, Andrew Evans, and George M. Yousef. MicroRNA-194 Is a Marker for Good Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma // *Cancer Medicine*. – 2016. – V. 5, N 4. – P. 656–664.
8. Samaan Sara, Heba W. Z. Khella, Andrew Girgis, Andreas Scorilas, EviLianidou, Manal Gabril, Sergey N. Krylov et al. miR-210 Is a Prognostic Marker in Clear Cell Renal Cell Carcinoma // *The Journal of Molecular Diagnostics*. – 2015. – N 2. – P. 136–144.
9. Nakata Wataru, Motohide Uemura, Mototaka Sato, Kazutoshi Fujita, KentaroJingushi, Yuko Ueda, Kaori Kitae, KazutakeTsujikawa, and Norio Nonomura. Expression of miR-27a-3p Is an Independent Predictive Factor for Recurrence in Clear Cell Renal Cell Carcinoma // *Oncotarget*. – 2015. – N 25. – P. 21645–21654.
10. Terzuoli Erika, Sandra Donnini, Federica Finetti et al. Linking Microsomal Prostaglandin E Synthase-1/PGE-2 Pathway with miR-15a and -186 Expression: Novel Mechanism of VEGF Modulation in Prostate Cancer // *Oncotarget*. – 2016. – N 1. – P. 2–6.
11. Zhu Kang, Ying He, Cui Xia et al. MicroRNA-15a Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in CNE1 Nasopharyngeal Carcinoma Cells // *Oncology Research*. – 2016. – N 3(24). – P. 145–151.
12. Brandenstein Melanie, Jency J. Pandarakalam, Lukas Kroon et al. MicroRNA 15a, Inversely Correlated to PKC δ , Is a Potential Marker to Differentiate between Benign and Malignant Renal Tumors in Biopsy and Urine Samples // *The American Journal of Pathology*. – 2012. – N. 5(180). – P. 1787–1797.

Реферат

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК-15А ОПРЕДЕЛЁННОЙ В ТКАНЯХ ОПУХОЛИ В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО БИОМАРКЕРА ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Ю.О. Мыщик, В.Е. Досенко,
Ю.Б. Борис, П.О. Иллюк,
И.Р. Максимович, Чернова Н.В.

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет приблизительно 3% злокачественных опухолей взрослого населения. Течение заболевания и прогноз больного с ПКР зависят от ряда факторов, среди которых выделяют анатомические, гистологические, клинические и молекулярные. Ныне, ни один из изученных молекулярных факторов не продемонстрировал достаточной точности в прогнозировании течения ПКР и не рекомендуется к использованию в клинической практике.

Целью работы было установить потенциал использования экспрессии микроРНК-15а (миРНК), определённой в тканях опухоли в качестве прогностического биомаркера ПКР.

В ретроспективное исследование вошли 64 больных с ПКР после нефрэктомии. Для контроля были отобраны 15 случаев со здоровой почечной паренхимой. Определение экспрессии миРНК-15а проводили после депарафинизации блоков с образцами тканей с последующей изоляцией РНК. МиРНК определяли методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Получена статистически достоверная разница ($p < 0,001$) между средними значениями экспрессии миРНК-15а в тканях ПКР и здоровой почечной паренхимы: $1,52 \pm 2,62$ условных единиц (УЕ) против $4,53 \times 10^{-3} \pm 3,11 \times 10^{-3}$ УЕ соответственно. У больных с ПКР медиана экспрессии миРНК-15а была значительно выше, чем у лиц без почечной патологии: $0,10 \pm 2,62$ УЕ против $4,84 \times 10^{-3} \pm 3,11 \times 10^{-3}$ УЕ. Более высокие уровни экспрессии миРНК-15а в тканях ПКР были ассоциированы с большим размером опухоли (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,724$), высшим уровнем ядерной атипии, наличием некротических изменений и распространением в регионарные лимфатические узлы. Взаимосвязи уровней экспрессии миРНК-15а с гистологическим подтипом ПКР обнаружено не было. У больных с ПКР и уровнем экспрессии миРНК-15а $\leq 0,10$ УЕ 3-летнее и 5-летнее кан-

Summary

APPLICATION OF MICRORNA-15A MEASURED IN TUMOR TISSUES AS A PROGNOSTIC BIOMARKER OF THE RENAL CELL CARCINOMA

Yu.O. Mytsyk, V.E. Dosenko,
Yu.B. Borys, P.O. Illiuk,
I.R. Maksymovych, N.V. Chernova

Renal cell carcinoma (RCC) represents about 3 % of total oncologic pathology of adult population. The course of the disease and prognosis depends on many factors, among which anatomical, histological, clinical and molecular. At the moment neither of investigated molecular factors demonstrated sufficient accuracy in prediction of RCC biologic behavior and not recommended for use in clinical practice.

The aim of the study was to assess the potential for use microRNI-15a expression (miRNA), which was detected in tumor tissues as a prognostic biomarker of RCC.

The retrospective study included 64 patients with RCC after nephrectomy. For control 15 cases with healthy renal parenchyma were selected. Determination of miRNI-15a expression conducted after deparafinisation of blocks with tissuesamples with the following RNAisolation. MiRNAexpression was measuredusing reverse transcription and real-time polymerase chain reaction (PCR).

We achieved strong statistic evidence ($p < 0.01$) of difference in miR-15a expression values in RCC tissues and in healthy renal parenchyma: $1,52 \pm 2,62$ relative units (RU) vs $4,53 \times 10^{-3} \pm 3,11 \times 10^{-3}$ RU accordingly. In patients with RCC median of miRNA-15a expression was significantly higher than in patients without renal pathology: $0,10 \pm 2,62$ RU vs $4,84 \times 10^{-3} \pm 3,11 \times 10^{-3}$ RU. Higher levels of miRNA-15a expression was associated with larger tumor size (Pearson correlation coefficient $r = 0,724$), higher level of nuclear atypia, presence of necrosis and involvement of the regional lymph nodes. Relationship between level of miRNI-15a expression values and histological subtype of RCC wasn't detected. In patients with RCC and with the level of miRNA-15a expression $\leq 0,10$ RU 3-year and 5-year cancer-specific survival (CSS) were 100% and 97,0% accordingly, the average duration of survival was $59,88 \pm 0,12$ months (95% CI – 59,66–60,11); 3-year and 5-year CSS in patients with expression $> 0,10$ RU were 83,9% and 54,8% accordingly, the average duration of survival was $49,74 \pm 2,16$ months (95% CI – 59,66–60,11).

цер-специфическое выживание (CSS) составляло 100% и 97,0% соответственно, средняя продолжительность выживания была $59,88 \pm 0,12$ месяца (95% ДИ – 59,66–60,11); 3-летнее и 5-летнее CSS больных экспрессией $>0,10$ УЕ составляло 83,9% и 54,8%, средняя продолжительность выживания была $49,74 \pm 2,16$ месяца (95% ДИ – 45,51–53,97).

Более высокие уровни экспрессии миРНК-15а в тканях ПКР были ассоциированы с признаками более агрессивным биологическим поведением опухоли, 5-летняя CSS больных с ПКР и высокими уровнями экспрессии миРНК-15а была значительно меньше, чем у больных с экспрессией $<0,10$ УЕ ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о возможности использования миРНК-15а в качестве прогностического биомаркера ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, микроРНК, биомаркер, прогнозирование, выживание

Адреса для листування

Ю.О. Мицик

E-mail: mytskyk.yulain@i.ua

Higher levels of microRNA-15a expression was associated with symptoms of more aggressive biological behavior of the disease, 5-year CSS in patients with RCC and with high levels of miRNA-15a expression was lower than in patients with a level of expression $<0,10$ RU ($p < 0,001$). MiRNA-15a can be used as a prognostic biomarker of RCC.

Keywords: renal cell carcinoma, microRNA, biomarker, prognosis, survival.