

Исследование факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 в оценке прогноза у больных люминальным раком молочной железы

Вторушин С.В.^{1,2}, Васильченко Д.В.^{1,2}, Завьялова М.В.^{1,2}, Крахмаль Н.В.¹, Паталяк С.В.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Выявление предсказательных молекулярных маркеров люминального рака молочной железы (РМЖ) позволит оценить риск развития отдаленных метастазов и определить персонализированный подход к прогнозированию течения заболевания при проведении гормонотерапии.

Цель. Изучить взаимосвязь транскрипционных факторов GATA3, FOXA1, ELF5 в опухоли с возникновением отдаленных метастазов у больных люминальным подтипом РМЖ при проведении адъювантной гормонотерапии.

Материалы и методы. В исследование включена 101 больная РМЖ (возраст от 30 лет до 81 года, средний возраст $(54,8 \pm 10,3)$ года), стадии T₁₋₄N₁₋₃M₀. Срок наблюдения составил не менее 5 лет. Критериями включения в исследование явились: люминальный молекулярно-генетический подтип опухоли, отсутствие предоперационного лечения. Критерий исключения – IV стадия заболевания. Исследование транскрипционных факторов проводилось иммуногистохимическим методом с использованием поликлональных антител фирмы Flarebio (Австрия) к GATA3, FOXA1 и ELF5.

Результаты. Выявлено значимое снижение процента экспрессии FOXA1 и ELF5 в опухоли при развитии отдаленных метастазов ($p = 0,000015$ и $p = 0,000002$ соответственно). Кроме того, показано, что большая частота развития гематогенных метастазов сопряжена с гетерогенной экспрессией в опухоли FOXA1 ($\chi^2 = 6,42$; $p = 0,01$) и ELF5 ($\chi^2 = 14,46$; $p = 0,0001$). Подобных отличий в отношении экспрессии GATA3 не обнаружено.

Заключение. Уровень и характер экспрессии транскрипционных факторов FOXA1 и ELF5 в первичной опухоли могут рассматриваться в качестве потенциальных молекулярных маркеров в оценке риска гематогенного метастазирования у больных люминальным подтипом карциномы молочной железы.

Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, факторы транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5, прогноз, отдаленные метастазы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента НШ-2701.2020.7 «Разработка новых подходов к прогнозированию течения карцином молочной железы и легких с учетом морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности опухоли».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа проведена согласно принципам добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288) на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 4994 от 27.10.2016).

✉ Вторушин Сергей Владимирович, e-mail: wtorushin@rambler.ru.

Для цитирования: Вторушин С.В., Васильченко Д.В., Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Паталяк С.В. Исследование факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 в оценке прогноза у больных люминальным раком молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 30–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-30-37>.

Studying GATA3, FOXA1, and ELF5 transcription factors in the evaluation of prognosis in luminal breast cancer patients

Vtorushin S.V.^{1,2}, Vasilchenko D.V.^{1,2}, Zavyalova M.V.^{1,2}, Krakhmal' N.V.^{1,2}, Patalyak S.V.²

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The identification of predictive molecular markers of luminal breast cancer will help to assess the risk of developing distant metastases and determine a personalized approach to predicting the outcome of the disease during hormone therapy.

The aim of the study was to investigate the relationship between the transcription factors GATA3, FOXA1, and ELF5 in the tumor and the occurrence of distant metastases in patients with luminal subtype of breast cancer during adjuvant hormone therapy.

Materials and methods. The study included 101 patients with breast cancer (aged from 30 years to 81 years, average age (54.8 ± 10.3) years), with stages $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ of the disease. The follow-up period was at least 5 years. The inclusion criteria for the study were luminal molecular genetic subtype of the tumor and lack of preoperative treatment. The exclusion criterion was stage IV disease. The study of transcription factors was carried out by the immunohistochemical method using polyclonal antibodies to GATA3, FOXA1, and ELF5, manufactured by Flarebio (Austria).

Results. Low expression of FOXA1 and ELF5 in the tumor was associated with the development of distant metastases ($p = 0.000015$ and $p = 0.000002$, respectively). In addition, it was found that high incidence of hematogenous metastases was associated with heterogeneous expression of FOXA1 ($\chi^2 = 6.42$; $p = 0.01$) and ELF5 ($\chi^2 = 14.46$; $p = 0.0001$) in the tumor. No similar differences were found in the study of GATA3 expression.

Conclusion. The level of expression of transcription factors FOXA1 and ELF5 and their distribution in the primary tumor can be considered as potential molecular markers in assessing the risk of hematogenous metastasis in patients with luminal breast cancer.

Key words: luminal breast cancer, transcription factors GATA3, FOXA1, ELF5, prognosis, distant metastases.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the Presidential Grant NSh-2701.2020.7 “Development of new approaches to predicting the course of breast and lung carcinomas taking into account the morphological and molecular genetic heterogeneity of the tumor”.

Compliance with the principles of ethics. All patients signed informed consent to participate in the study. The work was carried out in accordance with the principles of voluntariness and confidentiality in accordance with the “Fundamentals of the legislation of the Russian Federation on the protection of public health” (Decree of the President of the Russian Federation of December 24, 1993 No. 2288) on the basis of the permission of the local committee on biomedical ethics of the Research Institute of Oncology of the Tomsk Scientific Research Center (Protocol No. 4994 of 27.10.2016).

For citation: Vtorushin S.V., Vasilchenko D.V., Zavyalova M.V., Krakhmal' N.V., Patalyak S.V. Studying GATA3, FOXA1, and ELF5 transcription factors in the evaluation of prognosis in luminal breast cancer patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 30–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-30-37>.

ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия общий уровень заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) у женщин остается стабильно высоким, при этом отмечается незначительное увеличение общей пятилетней выживаемости. В России РМЖ является ведущей онкологической патологией у женского населения и составляет 20,9%, занимая наибольший удельный вес в возрастной группе 30–59 лет [1, 2]. В последнее время наибольший интерес вызывают транскрипционные факторы (ТФ) как значимые предикторы течения первичного рака молочной железы.

GATA-связывающий белок 3 (GATA3) является транскрипционным фактором семейства цинковых пальцев, который в норме регулирует пролиферацию и дифференцировку люминальных клеток молочной железы [3]. Мутация данного транскрипционного фактора играет важную роль в канцерогенезе РМЖ, занимая 3-е место после мутаций TP53 и PIK3CA [4]. Группа исследователей (METABRIC Group) провела анализ 2 433 и 2 000 образцов ткани карциномы молочной железы на наличие значимых мутаций, обнаружив, что мутантные опухоли GATA3 в подгруппе больных с ER + РМЖ отличались низкой степенью злокачественности и, соответственно, благоприятным прогнозом и лучшей общей 10-летней выживаемостью [5]. Позитивная экспрессия в карциноме молочной железы GATA3 при иммуногистохимическом исследовании также сопряжена с лучшим прогнозом и выживаемостью, а потеря экспрессии характеризуется противоположными эффектами [6].

Имеющиеся в литературе данные о связи данного фактора транскрипции с развитием метастазов также противоречивы и неоднозначны. В одном из исследований было обнаружено несоответствие уровня экспрессии описанного транскрипционного фактора в первичной опухоли и в пораженных метастазами лимфатических узлах. Авторы показали, что в части случаев позитивная экспрессия GATA3 отмечалась в пораженных лимфатических узлах при отрицательной экспрессии маркера в первичной опухоли молочной железы и наоборот [7]. В ряде других исследований авторы, оценив экспрессионные характеристики GATA3 в гематогенных метастазах карциномы молочной железы различной локализации, обнаружили, что при развитии метастатических очагов в легких экспрессия изучаемого ТФ была значительно ниже в сравнении с параметрами его экспрессии в метастазах других органов и тканей. Полученные данные могут говорить о возможном участии GATA3 в механизмах, препятствующих метастазированию [8, 9].

Forkhead box A1 (FOXA1), или печеночный ядерный фактор 3 α (HNF3 α), как и GATA3, является транскрипционным фактором, который не только играет ключевую роль в эмбриональном развитии различных органов и тканей, но также участвует в онкогенезе РМЖ [10]. Имеющиеся в литературе данные позволяют говорить о возможном значимом потенциале ТФ GATA3 в оценке прогноза и ответа на проводимую гормонотерапию [11, 12]. По данным ряда авторов, пациентки с РМЖ, у которых первичные опухоли характеризовались позитивной экспрессией FOXA1 при ER+/PR+ статусе, имели более продолжительную общую и безрецидивную выживаемость [13, 14]. Прогноз заболевания у пациенток, в первую очередь, обусловлен тем, что фактор FOXA1 участвует в процессах эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), взаимодействуя с ключевыми транскрипционными факторами Twist1 и Slug, что приводило к снижению общей выживаемости [15].

E74-подобный фактор 5 (ELF5) – транскрипционный фактор семейства E26 (ETS) – участвует в развитии ткани молочной железы, при этом первоочередное значение ТФ играет в формировании альвеол и трансформации клеток предшественников в зрелые ацинарные клетки [16]. Важное значение ТФ отводится к механизмам его участия в ЭМП, в частности показано ингибирующее влияние ELF5 на ЭМП при раке молочной железы [17]. На моделях мышей линии MCF-7 также было показано, что экспрессия указанного маркера в опухоли может быть сопряжена с резистентностью к гормонотерапии [18].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные остаются противоречивыми, что позволяет говорить о необходимости изучения транскрипционных факторов ELF5, FOXA1 и GATA3 у пациенток с РМЖ с целью уточнения механизмов опухолевой прогрессии и рассмотрения исследуемых маркеров в отношении возможной оценки прогноза для создания персонализированного подхода к лечению заболевания.

Цель исследования – изучить взаимосвязь экспрессионных особенностей транскрипционных факторов GATA3, FOXA1, ELF5 в опухоли с возникновением отдаленных метастазов у больных люминальным подтипом рака молочной железы при проведении адъювантной гормонотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование была включена 101 больная раком молочной железы (возраст от 30 лет до 81 года, средний возраст (54,8 ± 10,3) года), стадии T₁₋₄N₁₋₃M₀. Все пациентки находились на лечении в НИИ онкологии ТНИМЦ. Диагноз рака молочной железы устанавливался на основании исследования соге-

биопсии опухоли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2012). Молекулярно-биологический подтип новообразования оценивался иммуногистохимическим методом с окрашиванием антителами к ER (клон1D5, Dako, Германия), PR (клон PgR636, Dako, Германия), Ki-67 (клон MIB-1, Dako, Германия), Her2/neu (поликлональное, c-erB-2, Dako, Германия).

Предоперационного лечения пациентки не получали. В плане хирургического лечения всем женщинам была проведена операция в объеме радикальной мастэктомии либо органосохраняющего лечения в объеме секторальной резекции. У 33% пациенток на момент установления диагноза была сохранена менструальная функция, у 68% имело место состояние менопаузы. После этапа хирургического лечения все пациентки получали гормонотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы. Срок наблюдения составил не менее 5 лет. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты, оценивалось наличие местного рецидива заболевания, наличие и локализация отдаленных метастазов опухоли. Критериями включения в исследование явились люминальный молекулярно-генетический подтип опухоли, отсутствие предоперационного лечения. Критерий исключения – IV стадия заболевания.

При исследовании операционного материала проводилась оценка размера опухолевого узла, ткани молочной железы вне образования, состояния краев резекции, а также всех удаленных аксиллярных лимфатических узлов на предмет наличия метастатического поражения. Степень злокачественности опухоли определялась по Ноттингемской шкале (Bloom-Richardson в модификации Elston). В строме опухоли оценивалась выраженность инфильтрации иммунными клетками в баллах (1 балл – нет или слабо выраженная, 2 балла – умеренно выраженная, 3 балла – резко выраженная).

Имуногистохимическое исследование транскрипционных факторов проводилось по стандартной методике. Были использованы поликлональные кроличьи антитела фирмы Flarebio (Австрия) к GATA3 (титр 1 : 200), FOXA1 (титр 1 : 200) и ELF5 (титр 1 : 150). Интерпретация результатов окрашивания включала учет следующих признаков: наличие экспрессии маркера (позитивная экспрессия либо негативная), интенсивность экспрессии изучаемого маркера (по шкале от 1 до 3 баллов). Подсчитывали долю (%) опухолевых клеток с позитивным иммунным окрашиванием (подсчет производили на 1 000 клеток в 10 полях зрения при $\times 40$). Дополнительно оценивали характер распределения экспрессии исследуемых факторов транскрипции в опухоли.

В случае равномерного окрашивания в опухолевых клетках, независимо от степени интенсивности экспрессии маркера, экспрессию считали гомогенной. Наличие в срезе опухоли очагов с позитивной и негативной экспрессией, а также очагов с различной степенью выраженности интенсивности окрашивания оценивали как гетерогенный вариант.

Статистический анализ данных производили с помощью программы Statistica 10 с применением дисперсионного анализа, критерия χ^2 , непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1 \div Q_3)$. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нами был проведен анализ частоты экспрессии изучаемых транскрипционных факторов в опухоли и возможные варианты сочетания данных маркеров у больных с люминальным РМЖ. Частота встречаемости позитивного окрашивания была следующей: у 96 (95,1%) пациенток отмечалась позитивная ядерная экспрессия маркера GATA3, в 5 (4,9%) случаях экспрессия маркера была негативной. Позитивная экспрессия FOXA1 определялась у 91 (90,1%) больной, негативная – у 10 (9,9%) пациенток. При этом позитивная экспрессия фактора ELF5 была отмечена в 89 (88,1%) случаях, в 12 (11,9%) наблюдениях данный фактор в опухоли обнаружен не был.

Анализ сочетания экспрессии всех трех изучаемых факторов транскрипции показал достаточно высокую вариабельность их коэкспрессии. Фенотип GATA3+FOXA1+ELF5+ был доминирующим в исследуемой группе пациенток и составил 78,2% (79/101). В восьми случаях в опухоли отмечалось позитивное окрашивание только с антителами к GATA3 и FOXA1 (GATA3+FOXA1+ELF5-), в четырех – опухолевые клетки имели фенотип GATA3-FOXA1+ELF5+. В трех наблюдениях новообразование имело фенотип GATA3+FOXA1-ELF5-, у пяти пациенток – GATA3+FOXA1-ELF5+. Следует подчеркнуть, что один случай в исследованной группе характеризовался наличием только позитивной экспрессии ELF5 (GATA3-FOXA1-) и еще один имел негативную экспрессию всех трех исследуемых маркеров в первичной опухоли (GATA3-FOXA1-ELF5-).

Проведенный нами анализ показал, что частота позитивной экспрессии, вариант сочетания экспрессии всех трех изучаемых транскрипционных факторов не имели каких-либо статически значимых различий в зависимости от следующих клинико-морфологических признаков: возраст пациенток,

менструальный статус, вариант люминального подтипа (A, B1, B2), стадия онкологического заболевания. Показано, что процент позитивно окрашенных опухолевых клеток к GATA3, FOXA1 и ELF5 статистически не отличался в зависимости от приведенных выше клинико-морфологических параметров.

Ранее нами показано, что имеется связь экспрессии маркеров ELF5 и FOXA1 с таким важным параметром, как размер первичной опухоли. Кроме того, было обнаружено, что характер экспрессии GATA3 и ELF5 был сопряжен с частотой возникновения лимфогенных метастазов [19].

На этапах динамического наблюдения у 9 (8,9%) пациенток были диагностированы локальные рецидивы опухоли. В 8 (88,9%) случаях местные рецидивы опухоли развивались в области послеоперационного рубца, в 1 (11,1%) наблюдении – в оставшейся ткани молочной железы после органосохраняющего лечения. В 7 (77,8%) наблюдениях рецидив опухоли был представлен единичным узлом, в 2 (22,2%) случаях отмечалось множественное опухолевое поражение. Оценка зависимости экспрессии факторов транскрипции в опухоли не выявила существенных статистически значимых закономерностей с частотой развития локальных рецидивов в исследованной группе пациенток.

Отдаленные метастазы были диагностированы у 15 (14,8%) пациенток. Оценивалась локализация метастатических очагов и срок их возникновения после операции. Изолированные метастазы в кости были обнаружены в 9 (60%) из 15 случаев, в 6 (40%) наблюдениях отмечалось множественное опухолевое поражение костей и висцеральных органов. Представляло интерес изучение клинико-морфологических и молекулярных характеристик опухоли у больных люминальным РМЖ в зависимости от развития гематогенной диссеминации. Частота развития отдаленных метастазов была сопряжена с размером первичной опухоли ($p = 0,002$), наличием лимфогенных метастазов в регионарных лимфатических узлах ($\chi^2 = 10,9$; $p = 0,00095$). Отмечалась отчетливая тенденция к большей частоте гематогенной диссеминации при нарастании степени злокачественности опухоли ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,08$). Однако развитие отдаленных метастазов не было сопряжено с показателем пролиферативной активности Ki67 в опухоли ($p = 0,8$) и вариантом люминального подтипа новообразования ($p = 0,6$). При этом были выявлены существенные различия в экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. Так, в группе больных с наличием гематогенных метастазов экспрессия (%) обоих типов рецепторов была значимо ниже (табл. 1).

Таблица 1

Показатели экспрессии рецепторов половых гормонов в опухоли в зависимости от наличия отдаленных метастазов у больных люминальным РМЖ, Me ($Q_1 \div Q_3$)		
Рецепторы половых гормонов в опухоли	Экспрессия в опухоли, %	
	Отсутствие гематогенных метастазов	Наличие гематогенных метастазов
ER	94,7 (70÷100)	69,3 (51,5÷93) $p_{1-2} = 0,02$
PR	83 (59,5÷98)	49 (32÷74,4) $p_{1-2} = 0,038$

Анализ связи экспрессии изучаемых транскрипционных факторов в опухоли в группах больных в зависимости от наличия или отсутствия гематогенных метастазов выявил значимые различия в проценте экспрессии FOXA1 и ELF5. Обнаружено, что при развитии отдаленных метастазов процент экспрессии FOXA1 и ELF5 в клетках первичной опухоли достоверно ниже в сравнении с теми случаями, в которых признаки прогрессии болезни отсутствовали. Подобные отличия в отношении экспрессии маркера GATA3 не регистрировались (табл. 2).

Таблица 2

Показатели экспрессии транскрипционных факторов в опухоли в зависимости от наличия отдаленных метастазов у больных люминальным РМЖ, Me ($Q_1 \div Q_3$)		
Транскрипционный фактор	Экспрессия в опухоли, %	
	Отсутствие гематогенных метастазов	Наличие гематогенных метастазов
GATA3	100 (98÷100)	100 (100÷100)
FOXA1	100 (90,3÷100)	70 (42÷76) $p_{1-2} = 0,000015$
ELF5	100 (100÷100)	76 (65÷100) $p_{1-2} = 0,000002$

Исследование показало наличие зависимости между характером распределения экспрессии изучаемых маркеров и частотой гематогенного метастазирования.

Наиболее часто гематогенные метастазы наблюдались при гетерогенной экспрессии в опухоли факторов FOXA1 (рис. 1) ($\chi^2 = 6,42$; $p = 0,01$) и ELF5 ($\chi^2 = 14,46$; $p = 0,0001$) (табл. 3).

При исследовании характера распределения экспрессии GATA3 в опухоли (рис. 2) с частотой развития гематогенных метастазов не выявлены статистически значимые различия. Инфильтрация опухоли клетками иммунной системы является важным компонентом микроокружения, влияющим на процессы пролиферации, ангиогенеза, инвазии, и может определять особенности опухолевой прогрессии, поскольку вовлечена в механизмы метастатического каскада.

Таблица 3

Частота гематогенного метастазирования в зависимости от характера распределения экспрессии маркеров FOXA1 и ELF5 у больных люминальным РМЖ		
Характер распределения экспрессии маркера в первичной опухоли	Гематогенные метастазы, абс. число (%)	
	Отсутствие гематогенных метастазов	Наличие гематогенных метастазов
	FOXA1	
Гомогенный, <i>n</i> = 45	44 (97%)	1 (3%)
Гетерогенный, <i>n</i> = 46	36 (78,2%)	10 (21,8%)
ELF5		
Гомогенный, <i>n</i> = 56	54 (96,4%)	2 (3,6%)
Гетерогенный, <i>n</i> = 33	21 (63,6%)	12 (36,4%)

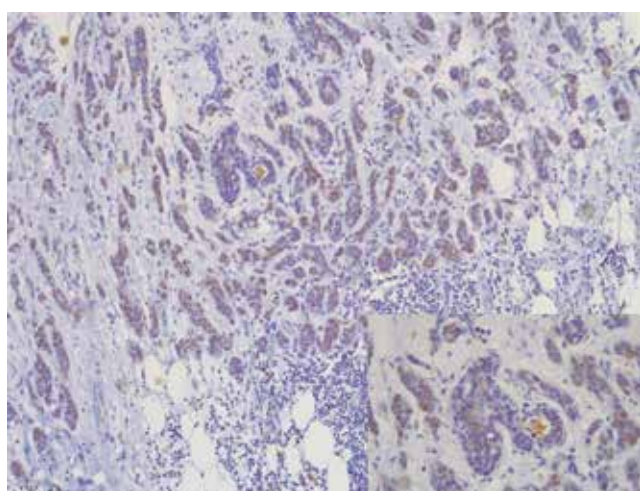


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование: умеренно выраженная гетерогенная ядерная экспрессия фактора FOXA1 в опухолевых клетках инвазивной карциномы молочной железы, $\times 100$. В нижнем углу справа показано наличие опухолевых клеток с позитивной и негативной экспрессией, $\times 400$

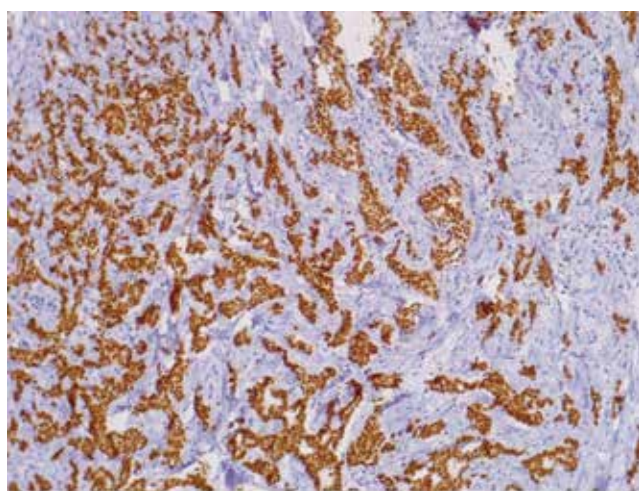


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование: позитивная гомогенная ядерная экспрессия фактора GATA3 в опухолевых клетках инвазивной карциномы молочной железы, $\times 100$

Проведен анализ экспрессии изучаемых факторов транскрипции в опухоли в зависимости от степени воспалительной инфильтрации в строме новообразования. Исследование показало, что экспрессия GATA3, FOXA1, ELF5 не отличается в опухолях с различной степенью инфильтрации иммунокомпетентными клетками, последняя, в свою очередь, не была значимо сопряжена с частотой развития отдаленных метастазов ($p = 0,57$).

Проведенное исследование транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 в первичной опухоли у больных люминальным подтипом РМЖ позволило показать отчетливую зависимость с развитием такой формы опухолевой прогрессии, как гематогенное метастазирование. Обнаруженные связи между низким уровнем экспрессии ELF5 и FOXA1 и частотой гематогенного метастазирования можно объяснить с разных позиций.

С одной стороны, выявленные закономерности могут быть обусловлены патогенетическим влиянием указанных факторов на процессы пролиферации опухолевых клеток и ангиогенез, являясь, в первую очередь, проявлением активации эпителиально-мезенхимального перехода как ключевого механизма в развитии гематогенного прогрессирования. Известно, что факторы транскрипции ELF5 и FOXA1 оказывают супрессорное воздействие на ЭМП, в связи с этим снижение уровня их экспрессии в опухоли может способствовать активации важных факторов Twist1 и Slug. Однако данные аспекты требуют дальнейшего изучения. С другой стороны, гематогенное прогрессирование в группе больных с низким уровнем экспрессии факторов FOXA1 и ELF5 при гетерогенном характере их распределения в опухоли в совокупности с низким уровнем экспрессии ER и PR могут определять развитие резистентности к проводимой гормональной терапии, а следовательно, становится патогенетической основой ее неэффективности и прогрессии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую значимость транскрипционных факторов FOXA1 и ELF5 в оценке риска гематогенного метастазирования у больных люминальным подтипом РМЖ и могут быть использованы для прогноза течения заболевания при выборе тактики ведения данной категории пациенток. Анализ данных факторов транскрипции в опухоли может быть выполнен на дооперационном этапе при проведении стандартного иммуноморфологического исследования и учтен в качестве дополнительных параметров опухоли при планировании тактики лечения пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rebecca L., Kimberly D., Ahmedin J. Cancer statistics. 2020. *Ca: Cancer J. Clin.* 2020; 70 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Статистика злокачественных новообразований в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Shaoxian T., Baohua Y., Xiaoli X., Yufan C., Xiaoyu T., Hongfen L., Rui B., Xiangjie S., Ruohong S., Wentao Y. Characterisation of GATA3 expression in invasive breast cancer: differences in histological subtypes and immunohistochemically defined molecular subtypes. *J. Clin. Pathol.* 2017; 70 (11): 926–934. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204137.
4. Koboldt D., Fulton R., McLellan M. et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2012; 490 (7418): 61–70. DOI: 10.1038/nature11412.
5. Pereira B., Chin S.F., Rueda O.M., Vollen H.K., Provenzano E., Bardwell H.A., Pugh M., Jones L., Russell R., Sammut S.J., Tsui D.W., Liu B., Dawson S.J., Abraham J., Northen H., Peden J.F., Mukherjee A., Turashvili G., Green A.R., McKinney S., Oloumi A., Shah S., Rosenfeld N., Murphy L., Bentley D.R., Ellis I.O., Purushotham A., Pinder S.E., Borresen-Dale A.L., Earl H.M., Pharoah P.D., Ross M.T., Aparicio S., Caldas C. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nature Comm.* 2016; 7: 11479. DOI: 10.1038/ncomms11479.
6. Liu J., Prager-van der Smissen W.J., Look M.P., Sieuwerts A.M., Smid M., Meijer-van Gelder M.E., Foekens J.A., Hollestelle A., Martens J.W. GATA3 mRNA expression, but not mutation, associates with longer progression-free survival in ER-positive breast cancer patients treated with first-line tamoxifen for recurrent disease. *Cancer Letters.* 2016; 376 (1): 104–109. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.038.
7. Calvo J., Sanchez-Cid L., Munoz M., Lozano J.J., Thomson T.M., Fernandez P.L. Infrequent loss of luminal differentiation in ductal breast cancer metastasis. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78097. DOI: 10.1371/journal.pone.0078097.
8. McCleskey B.C., Penedo T.L., Zhang K., Hameed O., Siegal G.P., Wei S. GATA3 expression in advanced breast cancer: prognostic value and organ-specific relapse. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015; 144 (5): 756–763. DOI: 10.1309/AJCP5MMR1FJVVTPK.
9. Soni A., Ren Z., Hameed O., Chanda D., Morgan C.J., Siegal G.P., Wei S. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015; 143 (4): 471–478. DOI: 10.1309/AJCPY05FSV3UPEXS.
10. Rakha E.A., Pareja F.G. New advances in molecular breast cancer pathology. *Semin. Cancer Biol.* 2020; S1044-579X (20): 30080–30088. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.03.014.
11. Fu X., Pereira R., De Angelis C., Veeraraghavan J., Nanda S., Qin L., Cataldo M.L., Sethunath V., Mehravaran S., Gutierrez C., Chamness G.C., Feng Q., O'Malley B.W., Selenica P., Weigelt B., Reis-Filho J.S., Cohen O., Wagle N., Nardone A., Jeselsohn R., Brown M., Rimawi M.F., Osborne C.K., Schiff R. FOXA1 upregulation promotes enhancer and transcriptional reprogramming in endocrine-resistant breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2019. 116 (52): 26823–26834. DOI: 10.1073/pnas.1911584116.
12. Forma E., Jozwiak P., Ciesielski P., Zaczek A., Starska K., Brys M., Krzeslak A. Impact of OGT deregulation on EZH2 target genes *FOXA1* and *FOXC1* expression in breast cancer cells *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0198351. DOI: 10.1371/journal.pone.0198351.
13. He K., Zeng H., Xu X., Li A., Cai Q., Long X. Clinicopathological significance of forkhead box protein A1 in breast cancer: a meta-analysis. *Exper. Ther. Med.* 2016; 11 (6): 2525–2530. DOI: 10.3892/etm.2016.3229.
14. Shou J., Lai Y., Xu J., Huang J. Prognostic value of FOXA1 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Breast.* 2016; 27: 35–43. DOI: 10.1016/j.breast.2016.02.009.
15. Xu Y., Qin L., Sun T., Wu H., He T., Ya Z., Mo Q., Liao L., Xu J. Twist1 promotes breast cancer invasion and metastasis by silencing Foxa1 expression. *Oncogene.* 2017; 36 (8): 1157–1166. DOI: 10.1038/ncr.2016.286.
16. Oakes S.R., Naylor M.J., Asselin-Labat M.L., Blazek K.D., Gardiner-Garden M., Hilton H.N., Kazlauskas M., Pritchard M.A., Chodosh L.A., Pfeffer P.L., Lindeman G.J., Visvader J.E., Ormandy C.J. The ets transcription factor Elf5 specifies mammary alveolar cell fate. *Genes Dev.* 2008; 22 (5): 581–586. DOI: 10.1101/gad.1614608.
17. Chakrabarti R., Hwang J., Andres Blanco M., Wei Y., Lukacisin M., Romano R.A., Smalley K., Liu S., Yang Q., Ibrahim T., Mercatali L., Amadori D., Haffty B.G., Sinha S., Kang Y. Elf5 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in mammary gland development and breast cancer metastasis by transcriptionally repressing Snail2. *Nature Cell Biology.* 2012; 14 (11): 1212–1222. DOI: 10.1038/ncb2607.
18. Kalyuga M., Gallego-Ortega D., Lee H.J., Roden D.L., Cowley M.J., Caldon C.E., Stone A., Allerdice S.L., Valdes-Mora F., Launchbury R., Statham A.L., Armstrong N., Alles M.C., Young A., Egger A., Au W., Piggin C.L., Evans C.J., Ledger A., Brummer T., Oakes S.R., Kaplan W., Gee J.M., Nicholson R.I., Sutherland R.L., Swarbrick A., Naylor M.J., Clark S.J., Carroll J.S., Ormandy C.J. ELF5 Suppresses estrogen sensitivity and underpins the acquisition of antiestrogen resistance in luminal breast cancer. *PLoS Biol.* 2012; 10 (12): e1001461. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001461.
19. Вторушин С.В., Васильченко Д.В., Крахмаль Н.В., Паталяк С.В. Связь GATA3, FOXA1, ELF5 с клинико-морфологическими параметрами люминального рака молочной железы. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019; (4): 62–74. DOI: 10.31549/2542-1174-2019-4-62-74.

Вклад авторов

Вторушин С.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных. Васильченко Д.В. – анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме рукописи. Завьялова М.В. – анализ и интерпретация данных. Крахмаль Н.В. –

проведение иммуногистохимического исследования, анализ данных. Паталяк С.В. – подбор случаев для исследования, работа с медицинской документацией, анализ данных.

Сведения об авторах

Вторушин Сергей Владимирович, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ; руководитель отделения общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1195-4008.

Васильченко Дмитрий Владимирович, ассистент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9780-0770.

Завьялова Марина Викторовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ; вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9429-9813.

Крахмаль Надежда Валерьевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1909-1681.

Паталяк Станислав Викторович, канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением дневного стационара, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9468-1980.

(✉) **Вторушин Сергей Владимирович**, e-mail: wtorushin@rambler.ru.

Поступила в редакцию 29.05.2020

Подписана в печать 29.09.2020