

Связь GATA3, FOXA1, ELF5 с клинико-морфологическими параметрами люминального рака молочной железы

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

¹НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

Link between GATA3, FOXA1, ELF5 and clinicopathologic parameters of luminal breast cancer

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

¹Cancer Research Institute (Tomsk)

²Siberian State Medical University (Tomsk)

АННОТАЦИЯ

В настоящее время актуальным является изучение молекулярно-биологических факторов, играющих роль в прогнозе рака молочной железы (РМЖ). Большой интерес представляет анализ в опухоли транскрипционных факторов GATA3, FOXA1, ELF5, участвующих в дифференцировке эпителия молочной железы, а также в патогенезе РМЖ и механизмах опухолевой прогрессии.

В исследовании, посвященном изучению экспрессии транскрипционных факторов в зависимости от клинико-морфологических характеристик РМЖ, участвовала 101 пациентка (возраст от 30 лет до 81 года, средний возраст 54.9 ± 10.4 г.) с карциномой молочной железы ($T_{1-4}N_{1-3}M_0$). Критерии включения: люминальный РМЖ, отсутствие предоперационного лечения. Критерий исключения — IV стадия заболевания. Анализировались экспрессионные характеристики исследуемых маркеров в связи с различными клинико-морфологическими параметрами узла новообразования. Выявлено, что негативная экспрессия ELF5 ассоциирована с большим размером новообразования. Экспрессия GATA3, FOXA1 ниже у пациенток с негативной экспрессией к рецепторам прогестерона. Резко выраженная экспрессия ELF5 связана с феноменом ретракции. Характер экспрессии изучаемых маркеров ассоциирован с развитием лимфогенного метастазирования.

Таким образом, экспрессионные характеристики GATA3, FOXA1 и ELF5 могут быть полезными в качестве дополнительных прогностических факторов, используемых для оценки риска лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, факторы транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5, феномен ретракции, лимфогенное метастазирование.

ABSTRACT

Currently relevant is the study of molecular biological factors that play a role in the prognosis of breast cancer (BC). Of great interest is the analysis of the transcription factors GATA3, FOXA1, ELF5 involved in differentiation of the mammary gland epithelium, as well as in the pathogenesis of BC and the mechanisms of tumor progression.

101 patients (age from 30 years to 81 years, mean age 54.9 ± 10.4 years) with breast carcinoma ($T_{1-4}N_{1-3}M_0$) participated in the study of transcription factors expression depending on clinical and morphological characteristics of BC. Inclusion criteria: luminal breast cancer, no preoperative treatment. The exclusion criterion is stage IV disease. The expression characteristics of the studied markers in the context of different clinical and morphological parameters of the neoplasm node were analyzed. Negative expression of ELF5 was found to be associated with a large tumor size. Expression of GATA3, FOXA1 is lower in patients with negative expression to progesterone receptors. The pronounced expression of ELF5 is associated with the phenomenon of retraction. The character of expression of the studied markers is associated with the development of lymphogenic metastasis.

Поступила 26.07.2019
Принята 15.09.2019

*Автор, ответственный за переписку
Васильченко Дмитрий Владимирович: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com

Received 26.07.2019
Accepted 15.09.2019

*Corresponding author
Vasilchenko Dmitriy Vladimirovich: Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050.
E-mail: vasilchenkodmitry1991@gmail.com

Thus, the expression characteristics of GATA3, FOXA1 and ELF5 may be useful as additional prognostic factors used to assess the risk of lymphogenic metastasis.

Keywords: luminal breast cancer, GATA3, FOXA1, ELF5 transcription factors, retraction phenomenon, lymph nodes metastasis.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающейся онкологической патологией среди женщин, как в России, так и во всем мире, занимая первое место среди всех злокачественных новообразований. В России за 2017 г. по летальности РМЖ имел наибольший удельный вес (16.4 %), а средний возраст больных составил 66 лет, при этом РМЖ в большинстве случаев был диагностирован у женщин трудоспособного и социально активного возраста [1, 2]. Несмотря на серьезные продвижения в диагностике, РМЖ устанавливается более чем у 40 % пациенток на поздних стадиях заболевания, в то время как выявление этой патологии на ранних стадиях значительно увеличивает вероятность выживания [3, 4].

Одно из основных направлений современной онкологии — прогнозирование течения рака молочной железы с целью определения вероятности развития опухолевой прогрессии, а также возможность предсказания развития лекарственной устойчивости к проводимой терапии. В последние годы наиболее перспективными являются исследования, нацеленные на детальное изучение биологических свойств новообразования с проецированием полученных данных на параметры прогрессирования злокачественного процесса и выявление дополнительных гистологических и молекулярно-генетических прогностических маркеров [5, 6]. В настоящее время широко изучаются такие молекулярно-биологические факторы, как GATA3, FOXA1 и ELF5.

GATA3 — транскрипционный фактор, ведущий ролью которого является регуляция развития многих типов клеток и тканей, в том числе в морфогенезе тканей молочной железы [7]. M.L. Asselin-Labat et al. показали на модели мышей, что GATA3 участвует в дифференцировке люминальных клеток молочной железы с заметным уменьшением количества альфа-положительных (эстрогеновых) рецепторов в опухоли молочной железы с выключенным геном *GATA3* [8]. На модели мышей с эстроген-отрицательной (ER–) клеточной линией опухоли было показано, что GATA3 взаимодействует с BRCA1 для репрессии генов, связанных с тройным негативным и базально-подобным раком молочной железы.

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common cancer pathology in women, both in Russia and around the world, taking first place among all malignant neoplasms. In Russia in 2017 the mortality rate of breast cancer was the highest (16.4%) and the average age of patients was 66 years, with breast cancer in most cases diagnosed in women of working and socially active age [1, 2]. Despite significant advances in diagnosis, BC is established in more than 40% of patients in the late stages of the disease, while the detection of this pathology in the early stages significantly increases the likelihood of survival [3, 4].

One of the main directions of modern oncology is the prediction of the course of breast cancer in order to determine the likelihood of tumor progression, as well as the possibility of predicting the development of drug resistance to therapy. In recent years, the most promising studies are aimed at a detailed study of the biological properties of the tumor with the projection of the data obtained on the parameters of the progression of the malignant process and the identification of additional histological and molecular genetic prognostic markers [5, 6]. Molecular biological factors such as GATA3, FOXA1, and ELF5 are currently widely studied.

GATA3 is a transcription factor, the leading role of which is the regulation of the development of many types of cells and tissues, including the morphogenesis of breast tissues [7]. M.L. Asselin-Labat et al. showed in a mouse model that GATA3 is involved in the differentiation of luminal cells of the mammary gland with a noticeable decrease in the number of alpha-positive (estrogen) receptors in breast tumors with the *GATA3* gene turned off [8]. In a mouse model with an estrogen-negative (ER–) tumor cell line GATA3 was shown to interact with BRCA1 to repress genes associated with triple negative and basal-like breast cancer. In cases of mutation, BRCA1 cannot bind to GATA3, which led to the absence of a protein complex with the formation of drug-resistant breast cancer and its mesenchyme-like phenotype [9]. There is an evidence in the literature that somatic mutations of the *GATA3* gene, changes in its expression characteristics, as well

В случаях мутации *BCRA1* не может связываться с *GATA3*, что приводило к отсутствию белкового комплекса с формированием лекарственно-устойчивого РМЖ и его мезенхимоподобного фенотипа [9]. В литературе имеются данные, что соматические мутации гена *GATA3*, изменения его экспрессионных характеристик, а также aberrации являются одними из наиболее встречающихся в популяции, что, несомненно, играет роль в механизмах патогенеза РМЖ [10, 11]. Так, в одном из последних исследований было показано, что наличие мутаций гена *GATA3*, *TP53* или *PIK3CA* у пациенток с люминальным раком молочной железы влияло на прогноз и эффективность терапии, что позволило авторам предположить, что геномное профилирование с разделением таких пациенток на подгруппы поможет в будущем индивидуализировать подход к тактике лечения больных РМЖ [12].

На данный момент результаты исследования транскрипционного фактора *GATA3* у больных с карциномой молочной железы как прогностического маркера противоречивы и неоднозначны. Известно, что экспрессия этого белка в опухолевых клетках у пациенток с РМЖ сопряжена с лучшим прогнозом и выживаемостью [13, 14]. Напротив, имеются данные, что пациентки с ER– и *GATA3*+ РМЖ имели худшую выживаемость [15]. Данные о роли *GATA3* в прогнозировании ответа на лечение также неоднозначны. Известно, что экспрессия *GATA3* у больных карциномой молочной железы коррелирует с благоприятным ответом на эндокринную терапию [16], тогда как в других работах экспрессия *GATA3* не имела прогностического значения [17].

FOXA1 — транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в дифференцировке и пролиферации люминальных клеток молочной железы и являющийся стимулятором клеточного роста. FOXA1 связывается с хроматинизированной ДНК, открывая хроматин и способствуя взаимодействию альфа-рецепторов ER с его мишенями. Ряд исследований показали, что повышенный уровень экспрессии FOXA1 в опухолевых клетках ассоциирован с лучшим прогнозом в группе больных с ER-положительным статусом опухоли [18, 19]. Также экспрессия FOXA1 связана с функциональным комплексом рецептора эстрогена и, вероятно, положительным ответом на гормональную терапию. Кроме того, FOXA1 способствует процессам транскрипции таких белков, как E-кадгерин, и ингибитора клеточной циклин-зависимой киназы p27 (Kip1), тем самым приводя к деактивации клеточной подвиж-

as aberrations are among the most common in the population, which undoubtedly plays a role in the mechanisms of breast cancer pathogenesis [10, 11]. So, in one of recent study, it was shown that the presence of *GATA3*, *TP53* or *PIK3CA* gene mutations in patients with luminal breast cancer affected the prognosis and effectiveness of therapy, which allowed the authors to suggest that gene profiling with the division of such patients into subgroups will help in the future individualize the approach to the tactics treatment of breast cancer patients [12].

Currently, the results of a study of the transcription factor *GATA3* in patients with breast carcinoma as a prognostic marker are contradictory and ambiguous. It is known that the expression of this protein in tumor cells in patients with breast cancer is associated with a better prognosis and survival [13, 14]. In contrast, there is evidence that patients with ER– and *GATA3*+ BC had poorer survival rates [15]. Data on the role of *GATA3* in predicting a response to treatment is also ambiguous. It is known that *GATA3* expression in patients with breast carcinoma correlates with a favorable response to endocrine therapy [16], while in other studies *GATA3* expression was not predictive [17].

FOXA1 is a transcription factor that plays a key role in the differentiation and proliferation of breast luminal cells and is a stimulator of cell growth. FOXA1 binds to chromatinized DNA, opening up chromatin and facilitating the interaction of ER alpha receptors with its targets. A number of studies have shown that an increased level of FOXA1 expression in tumor cells is associated with a better prognosis in the group of patients with ER-positive tumor status [18, 19]. Also, the expression of FOXA1 is associated with the functional complex of the estrogen receptor and, probably, a positive response to hormonal therapy. In addition, FOXA1 promotes the processes of transcription of proteins such as E-cadherin and the inhibitor of the cyclin-dependent kinase p27 cell (Kip1), thereby leading to inactivation of cell motility and, consequently, to a decrease in the invasive properties of tumor cells and metastasis [20]. In cases of triple-negative breast cancer, negative expression of FOXA1, as well as *GATA3*, is more often observed [21].

ELF5 is a protein of the ETS family of transcription factors encoded in the 11p13–15 area of the genome and is located in the epithelial cells of various tissues, including the luminal cells of the mammary gland, responsible for the formation of lobules

ности, а следовательно, к снижению инвазивных свойств опухолевых клеток и метастазирования [20]. В случаях трижды негативного РМЖ чаще наблюдается отрицательная экспрессия FOXA1, а также GATA3 [21].

ELF5 является белком семейства ETS транскрипционных факторов, кодируемых в 11p13–15 области генома и находится в эпителиальных клетках различных тканей, в том числе и в люминальных клетках молочной железы, отвечая за формирование долек во время беременности и развитие продуцирующих молоко люминальных клеток посредством активации системы RANK-лигандов [22, 23]. Имеются данные о том, что в опухолевых клетках при люминальном РМЖ между ER и ELF5 формируется взаимная отрицательно-регуляторная петля, в которой преобладает действие ER и, таким образом, поддерживается низкий уровень ELF5, и наоборот: при базальноподобном раке молочной железы отмечается высокий уровень экспрессии ELF5 по сравнению с ER, что говорит о снижении чувствительности к проводимой антиэстрогеновой терапии [24, 25]. Есть данные о том, что транскрипционный фактор ELF5 играет ключевую роль в механизмах эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на моделях клеточной линии мышей MMTV-neu с РМЖ показано, что ELF5 подавляет ЭМП, непосредственно ингибируя транскрипцию такого белка, как Snail2 [26].

В последние годы ведутся исследования таких гистологических критериев, как феномен ректракции и краудинга, которые обнаруживаются в карциномах многих локализациях. Известно, что наличие данных признаков в ткани новообразования у больных с РМЖ ассоциировано с высоким риском лимфогенного метастазирования и неблагоприятным прогнозом [27].

Таким образом, несмотря на большое число работ, посвященных изучению роли GATA3, FOXA1 и ELF5 при раке молочной железы, недостаточно исследована связь данных факторов при люминальном РМЖ с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить экспрессию транскрипционных факторов GATA3, FOXA1, ELF5 в зависимости от клинико-морфологических характеристик люминального рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включена 101 пациентка с карциномой молочной железы стадии T₁₋₄N₁₋₃M₀.

during pregnancy and the development of milk-producing luminal cells by activating the RANK system ligands [22, 23]. There is an evidence that a mutually negative regulatory loop is formed between ER and ELF5 in tumor cells in luminal breast cancer, in which the action of ER predominates and thus low ELF5 levels are maintained and vice versa: with basal-like BC, a high level of expression ELF5 compared with ER, which indicates a decrease in sensitivity to ongoing antiestrogen therapy [24, 25]. There is evidence that the transcription factor ELF5 plays a key role in the mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition (EMT). *In vitro* and *in vivo* experiments on cell line models of MMTV-neu mice with BC showed that ELF5 suppresses EMT by directly inhibiting the transcription of a protein such as Snail2 [26].

In recent years, studies have been conducted on such histological criteria as the phenomenon of retraction and crowding, which are found in many localized carcinomas. It is known that the presence of these signs in neoplastic tissue in patients with BC is associated with a high risk of lymphogenous metastasis and an unfavorable prognosis [27].

Thus, despite the large number of studies on the role of GATA3, FOXA1, and ELF5 in BC, the relationship of these factors in luminal BC with the clinical and morphological parameters of the tumor has not been adequately studied.

AIM OF THE RESEARCH

To study the expression of transcription factors GATA3, FOXA1, ELF5 depending on the clinical and morphological characteristics of luminal BC.

MATERIALS AND METHODS

The study included 101 patients with stage T₁₋₄N₁₋₃M₀ breast carcinoma. All the participants of the study were treated at the Cancer Research Institute (Tomsk) in the period from 2015 to 2018. All women underwent surgery in the volume of radical mastectomy or sectoral resection without neoadjuvant therapy. The aged patients from 30 years to 81 years, the average age of 54.9 ± 10.4; 33% of patients had retained menstrual function, and 68% had menopause. The molecular biological the tumor subtype was evaluated based on the data of core-biopsy of the breast (immunohistochemical study to ER, PR (progesterone), Ki-67, Her2/neu). Criteria for inclusion in the study: luminal BC, lack of preoperative treatment. The exclusion criterion is stage IV of the disease.

Все участницы исследования проходили лечение в НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в период с 2015 по 2018 г. Всем женщинам была проведена операция в объеме радикальной мастэктомии либо секторальной резекции без неоадъювантной терапии. Возраст пациенток — от 30 лет до 81 года, средний возраст 54.9 ± 10.4 г. У 33 % пациенток была сохранена менструальная функция, а у 68 % имела место менопауза. Молекулярно-биологический субтип опухоли оценивался на основании данных core-биопсии молочной железы (иммуногистохимическое исследование к ER, PR (прогестерону), Ki-67, Her2/neu). Критерии включения в исследование: люминальный РМЖ, отсутствие предоперационного лечения. Критерий исключения — IV стадия заболевания.

Морфологическое исследование проводилось по стандартной методике. Оценивались фрагменты первичного опухолевого узла, а также удаленные лимфатические узлы. В препаратах с первичной опухолью устанавливался гистологический вариант рака молочной железы согласно классификации ВОЗ (2012). Лимфатические узлы оценивались на предмет метастатического поражения. Степень злокачественности опухоли определялась по Ноттингемской шкале (Bloom — Richardson — Elston grading), включающей оценку количества тубул и железистых структур, ядерного полиморфизма и митотической активности. В каждом случае анализировалось наличие и отсутствие феномена ретракции и краудинга, степень выраженности воспалительной инфильтрации оценивали в баллах (1 балл — слабовыраженная или отсутствует, 2 балла — умеренно выраженная, 3 балла — резко выраженная).

Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Были использованы поликлональные кроличьи антитела фирмы Flarebio к GATA3, FOXA1 и ELF5. Рабочие разведения 1 : 200, 1 : 100 и 1 : 150 соответственно. В качестве положительного контроля нами были использованы срезы нормальной ткани молочной железы. В оценку были включены такие параметры, как наличие экспрессии маркеров (положительная либо отрицательная), интенсивность экспрессии (шкала от 1 до 3 баллов), а также уровень опухолевых клеток с позитивным иммунным окрашиванием к исследуемому антителу (на 1000 клеток в 10 полях зрения при увеличении 400). Дополнительно оценивался характер распределения анализируемых мар-

Morphological research was carried out according to standard methods. Fragments of the primary tumor node, as well as removed lymph nodes were evaluated. In preparations with a primary tumor, a histological variant of BC was established according to the WHO classification (2012). Lymph nodes were evaluated for metastatic lesions. The degree of malignancy of the tumor was determined according to the Nottingham scale (Bloom — Richardson — Elston grading), including an estimate of the number of tubules and glandular structures, nuclear polymorphism and mitotic activity. In each case the presence and absence of the phenomenon of retraction and crowding was analyzed, the manifestation rate of inflammatory infiltration was evaluated in points (1 point — mild or absent, 2 points — moderately expressed, 3 points — pronounced).

Immunohistochemical studies were carried out according to standard methods. “Flarebio” polyclonal rabbit antibodies to GATA3, FOXA1 and ELF5 were used. Working dilutions were 1 : 200, 1 : 100 and 1 : 150 respectively. As a positive control we used sections of normal breast tissue. The evaluation included parameters such as the presence of marker expression (positive or negative), expression intensity (scale from 1 to 3 points), as well as the level of tumor cells with positive immune staining for the test antibody (per 1000 cells in 10 fields of view at 400 magnification). Additionally, the nature of the distribution of the analyzed markers in the tumor was evaluated. In the case of uniform staining in tumor cells, regardless of its intensity, expression was considered homogeneous. The presence of foci with positive and negative expression, as well as foci with varying degrees of staining, were treated as heterogeneous expression.

Statistical analysis of the data was performed using the STATISTICA10 program using analysis of variance and χ^2 criterion. Results with $p < 0.05$ significance of differences are discussed.

RESULTS AND DISCUSSION

In our study, the distribution of transcription factors in the tumor in patients with invasive carcinoma of a nonspecific type was as follows: in 96 (95.1%) — positive expression of the GATA3 marker versus 5 (4.9%) with negative; positive expression of FOXA1 — in 91 (90.1%) patients, negative — in 10 (9.9%); positive expression of ELF5 was observed in 89 (88.1%) patients, against 12 patients (11.9%) with negative. Depending on the expression variants of the studied markers, the patients were

керов в опухоли. В случае равномерного окрашивания в опухолевых клетках, независимо от его интенсивности, экспрессию считали гомогенной. Наличие фокусов с позитивной и негативной экспрессией, а также очагов с различной степенью выраженности окрашивания трактовали как гетерогенную экспрессию.

Статистический анализ данных производился с помощью программы STATISTICA10 с применением дисперсионного анализа и критерия χ^2 . Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании распределение факторов транскрипции в опухоли у пациенток с инвазивной карциномой неспецифического типа было следующим: у 96 (95.1 %) — позитивная экспрессия маркера GATA3 против 5 (4.9 %) с негативной; позитивная экспрессия FOXA1 — у 91 (90.1 %) пациентки, негативная — у 10 (9.9 %); позитивная экспрессия ELF5 — у 89 (88.1 %) пациенток, против 12 пациенток (11.9 %) — с негативной. В зависимости от вариантов экспрессии исследуемых маркеров больные распределились следующим образом: 79 пациенток имели фенотип GATA3+ FOXA1+ ELF5+, у 8 отмечалась позитивная экспрессия только GATA3 и FOXA1, у 4 отмечался фенотип FOXA1+ ELF5+ GATA3–, у 3 пациенток — GATA3+ FOXA1– ELF5–, у 5 пациенток — GATA3+ ELF5+ FOXA1–, у 1 больной отмечалась позитивная экспрессия ELF5 и 1 пациентка была с негативной экспрессией всех трех исследуемых маркеров.

На первом этапе проведен анализ экспрессии изучаемых транскрипционных факторов в зависимости от возраста, состояния менструальной функции пациенток, молекулярно-генетического субтипа (люминальный A, B1, B2), а также стадии заболевания. Установлено, что частота экспрессии и процент позитивно окрашенных опухолевых клеток к GATA3, FOXA1 и ELF5 статически не отличались в зависимости от приведенных выше характеристик.

Однако процент экспрессии ELF5 в опухоли достоверно отличался в зависимости от размера первичной опухоли. Так, при отсутствии экспрессии в опухоли ELF5 (рис. 1) размер новообразования был значимо больше по сравнению с группой пациенток, в которой экспрессия данного маркера была позитивной (2.45 ± 0.9 и 1.8 ± 0.8 см соответственно, $F = 5.2$, $p = 0.02$). Аналогичная тенденция наблюдалась и для FOXA1 (2.43 ± 1.08 и 1.9 ± 0.8 см соответственно, $F = 3.7$, $p = 0.05$). Для

distributed as follows: 79 patients had the GATA3+ FOXA1+ ELF5+ phenotype, 8 had positive expression of only GATA3 and FOXA1, 4 had the FOXA1+ ELF5+ GATA3– phenotype, 3 patients had GATA3+ FOXA1– ELF5–, 5 patients had GATA3+ ELF5+ FOXA1–, 1 patient showed positive expression of ELF5 and 1 patient had negative expression of all three markers studied.

At the first stage the expression of the studied transcription factors was analyzed depending on the age, the state of the menstrual function of the patients, the molecular genetic subtype (luminal A, B1, B2), as well as the stage of the disease. It was found that the frequency of expression and the percentage of positively stained tumor cells for GATA3, FOXA1 and ELF5 did not statistically differ depending on the above characteristics.

However, the percentage of ELF5 expression in the tumor was significantly different depending on the size of the primary tumor. So, in the absence of ELF5 expression in the tumor (Fig. 1), the size of the neoplasm was significantly larger compared to the group of patients in which the expression of this marker was positive (2.45 ± 0.9 and 1.8 ± 0.8 cm respectively, $F = 5.2$, $p = 0.02$). A similar trend was observed for FOXA1 (2.43 ± 1.08 and 1.9 ± 0.8 cm respectively, $F = 3.7$, $p = 0.05$). For GATA3 we did not find such a dependence (1.8 ± 0.8 and 1.9 ± 0.8 cm respectively, $F = 0.08$, $p = 0.76$). It should be noted that in the study of the dependence of the expression of GATA3, FOXA1 and ELF5 on the size of the neoplasm, statistically significant data were not obtained.

At the second stage, we examined the parameters of marker expression depending on the morphological characteristics of the neoplasm. One of these parameters, as well as an important prognostic criterion, is the degree of carcinoma malignancy. According to our data, the expression of the studied transcription factors did not significantly depend on this histological criterion.

An important parameter in BC is the presence of receptors for ER and PR in carcinoma. We found that the expression of GATA3 and FOXA1 was significantly lower in patients with negative expression for progesterone receptors (87.2 ± 22.15 and $98.15 \pm 6.14\%$ respectively, $F = 14.3$, $p = 0.0002$; 77.65 ± 29.93 and $92.2 \pm 19.04\%$ respectively, $F = 5.14$, $p = 0.02$). According to a number of studies, patients with ER+ / PR– receptor status are characterized by a lower level of ER expression, N+ status, a larger tumor size, as well as a weaker response to hormonal therapy.

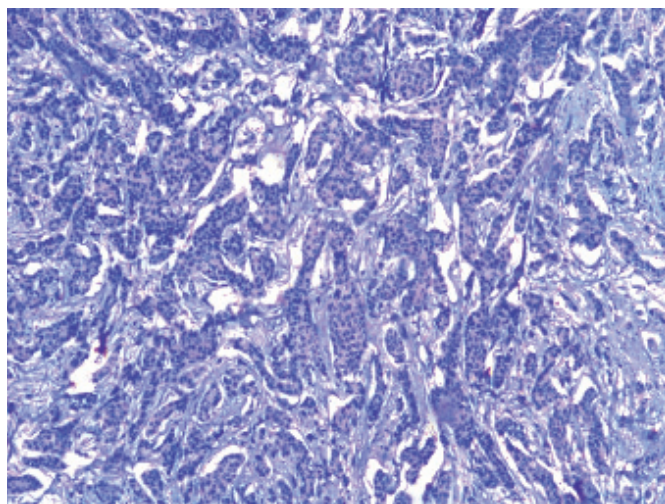


Рис. 1. Негативная экспрессия фактора ELF5 (ядерная) в опухолевых клетках инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа (×10). Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование

Fig. 1. Negative expression of factor ELF5 (nuclear) in tumor cells of invasive breast carcinoma of a non-specific type (×10). Immunohistochemical (IHC) study

GATA3 подобной зависимости нами обнаружено не было (1.8 ± 0.8 и 1.9 ± 0.8 см соответственно, $F = 0.08$, $p = 0.76$). Стоит отметить, что при исследовании зависимости экспрессии GATA3, FOXA1 и ELF5 от размера новообразования статистически значимых данных получено не было.

На втором этапе мы исследовали параметры экспрессии маркеров в зависимости от морфологических характеристик новообразования. Одним из таких параметров, а также важным прогностическим критерием является степень злокачественности карцином. Согласно нашим данным экспрессия исследуемых транскрипционных факторов существенно не зависела от данного гистологического критерия.

Важным параметром при РМЖ является наличие в карциноме рецепторов к ER и PR. Нами было обнаружено, что экспрессия GATA3 и FOXA1 была значимо ниже у пациенток с негативной экспрессией к рецепторам прогестерона (87.2 ± 22.15 и 98.15 ± 6.14 % соответственно, $F = 14.3$, $p = 0.0002$; 77.65 ± 29.93 и 92.2 ± 19.04 % соответственно, $F = 5.14$, $p = 0.02$). По данным ряда исследований пациентки с ER+/PR– рецепторным статусом отличаются более низким уровнем экспрессии ER, N+ статусом, большим размером опухоли, а также более слабым ответом на проводимую гормонотерапию.

Большой интерес вызывал феномен краудинга, который характеризуется скоплением и скучиванием клеток в единице объема вследствие повышенной пролиферации и нарушений апоптоза клеток. Проведенная нами оценка связи выраженности экспрессии исследуемых мар-

Of great interest was the phenomenon of crowding, which is characterized by the accumulation and crowding of cells per unit volume due to increased proliferation and impaired cell apoptosis. Our assessment of the link between the expression of the studied markers (GATA3, FOXA1, ELF5) and the phenomenon above described did not show statistically significant results ($F = 1.26$, $p = 0.2$; $F = 1.24$, $p = 0.2$; $F = 2.25$, $p = 0.1$ respectively).

Infiltration by immune cells in the tumor is the part of the microenvironment involved in many processes, including proliferation, angiogenesis, apoptosis, invasion, and others. An analysis was made of the studied transcription factors in the tumor, depending on the degree of inflammatory infiltration in the stroma of the neoplasm. It was revealed that the expression of GATA3, FOXA1, ELF5 does not differ in tumors with different degrees of infiltration by immunocompetent cells ($p = 0.3$, $p = 0.6$, $p = 0.7$ respectively).

The study of the parameters of lymphogenous metastasis in BC patients depending on the expression characteristics of the studied markers showed a connection between tumor progression and such an indicator as the expression pattern. Thus, the homogeneous expression of transcription factors GATA3 and ELF5 in tumor cells (Fig. 2) was observed in patients with the presence of metastases in the lymph nodes (N+) (Table 1).

In assessing the dependence of the expression pattern of the transcription factor FOXA1 on the frequency of lymphogenous metastasis, we found a tendency of a similar direction ($\chi^2 = 3.6$, $p = 0.05$).

кер (GATA3, FOXA1, ELF5) с описанным выше феноменом не показала статистически значимых результатов ($F = 1.26, p = 0.2$; $F = 1.24, p = 0.2$; $F = 2.25, p = 0.1$ соответственно).

Инфильтрация иммунными клетками в опухоли является частью микроокружения, участвующего во многих процессах, включая пролиферацию, ангиогенез, апоптоз, инвазию и др. Был проведен анализ изучаемых факторов транскрипции в опухоли в зависимости от степени воспалительной инфильтрации в строме новообразования. Выявлено, что экспрессия GATA3, FOXA1, ELF5 не отличается в опухолях с различной степенью инфильтрации иммунокомпетентными клетками ($p = 0.3, p = 0.6, p = 0.7$ соответственно).

Исследование параметров лимфогенного метастазирования у больных РМЖ в зависимости от экспрессионных характеристик изучаемых маркеров показало связь опухолевой прогрессии с таким показателем, как характер экспрессии. Так, гомогенный характер экспрессии в опухолевых клетках транскрипционных факторов GATA3 и ELF5 (рис. 2) отмечался у пациенток с наличием метастазов в лимфатических узлах (N+) (табл. 1).

При оценке зависимости характера экспрессии транскрипционного фактора FOXA1 от частоты лимфогенного метастазирования нами была обнаружена тенденция аналогичной направленности ($\chi^2 = 3.6, p = 0.05$).

С учетом того, что метастатическое поражение лимфатических узлов является наиболее

Considering that metastatic damage to the lymph nodes is the earliest manifestation of tumor progression, the study of such a morphological parameter as the retraction phenomenon (Fig. 3), which is considered a factor contributing to the invasion of tumor cells, was of interest.

When assessing the intensity of staining for ELF5 and the presence of the phenomenon of retraction in the tumor, it was revealed that, with pronounced marker expression, this histological indication was significantly more often present (Table 2). In addition, in 42 (63%) patients with a detected retraction phenomenon in the neoplasm, the expression of the transcription factor GATA3 was more homogeneous ($\chi^2 = 4.9, p = 0.02$).

Our study of transcription factors GATA3, FOXA1 and ELF5 in a tumor in patients with invasive breast carcinoma of the luminal molecular subtype revealed a number of clinical and morphological features:

1. Link between the expression of ELF5 and FOXA1 with the size of the neoplasm.
2. Significantly lower expression of GATA3 and FOXA1 in patients with negative expression to PR receptors, which may be associated with a violation of the mechanisms of its transcription through the signaling pathways of the studied markers, however, the results require further investigation.
3. Link between the expression variants of the studied markers and such a parameter of tumor progression as lymphogenous metastasis. With a homogeneous expression of GATA3 and ELF5, lymphogenous metastasis was more often observed, which was also associated with the presence of a retraction phenomenon in the tumor.

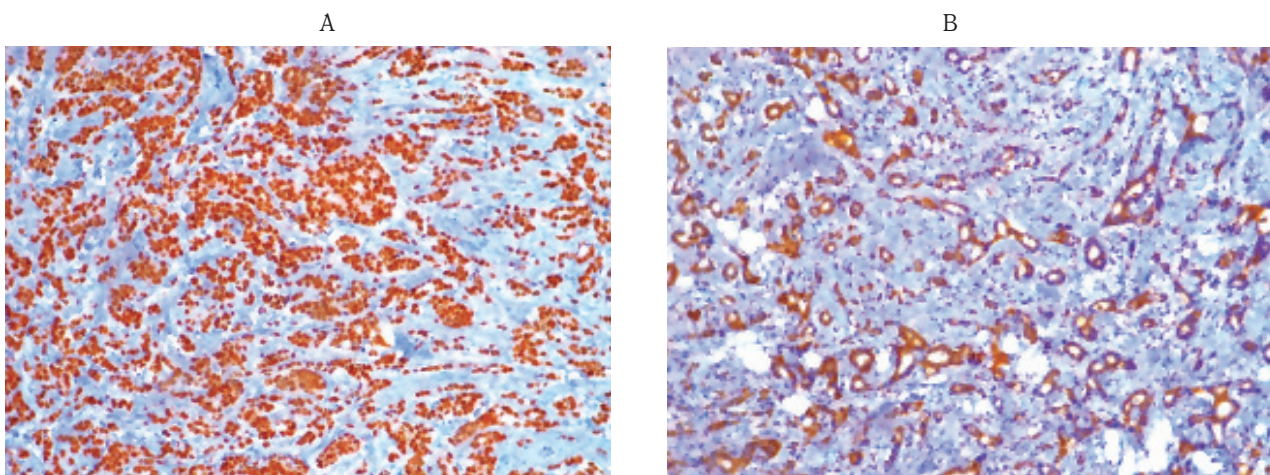


Рис. 2. Позитивная гомогенная экспрессия (ядерная) в опухолевых клетках инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа ($\times 100$). ИГХ исследование:

А — фактора GATA3; В — фактора ELF5

Fig. 2. Positive homogeneous expression (nuclear) in tumor cells of invasive breast carcinoma of non-specific type ($\times 100$). IHC:

A — of factor GATA 3; B — of factor ELF5

Таблица 1. Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от характера экспрессии GATA3 и ELF5 у больных люминальным раком молочной железы**Table 1.** The frequency of lymphogenous metastasis depending on the expression pattern of GATA3 and ELF5 in patients with luminal breast cancer

Характер экспрессии Expression pattern	Состояние регионарных лимфатических узлов, абс. (%) The state of regional lymph nodes, abs. (%)		χ^2	<i>p</i>
	No	N+		
G A T A 3				
Гомогенный (<i>n</i> = 66) / Homogeneous (<i>n</i> = 66)	38 (58)	28 (42)	5.8	0.01
Гетерогенный (<i>n</i> = 29) / Heterogeneous (<i>n</i> = 29)	24 (83)	5 (17)		
E L F 5				
Гомогенный (<i>n</i> = 67) / Homogeneous (<i>n</i> = 67)	39 (58)	28 (42)	4.0	0.04
Гетерогенный (<i>n</i> = 22) / Heterogeneous (<i>n</i> = 22)	18 (82)	4 (18)		

ранним проявлением опухолевой прогрессии, интерес вызывало исследование такого морфологического параметра, как феномен ретракции (рис. 3), который считается фактором, способствующим инвазии опухолевых клеток.

При оценке интенсивности окрашивания к ELF5 и наличия феномена ретракции в опухоли выявлено, что при резко выраженной экспрессии маркера значимо чаще присутствовал данный гистологический признак (табл. 2). Кроме того, у 42 (63 %) пациенток с обнаруженным феноменом ретракции в новообразовании чаще отмечался гомогенный характер экспрессии транскрипционного фактора GATA3 ($\chi^2 = 4.9$, $p = 0.02$).

Проведенное нами исследование транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 в опухоли у больных инвазивной карциномой молочной железы люминального молекулярного суб-

The results of the study demonstrate the importance of the GATA3, FOXA1 and ELF5 proteins as additional prognostic factors in assessing the risk of lymphogenous metastasis in BC patients and can be used to predict the course of the disease when choosing management tactics for this category of patients.

CONCLUSION

Negative expression of ELF5 was found to be associated with a large tumor size. Expression of GATA3, FOXA1 is lower in patients with negative expression to progesterone receptors. The pronounced expression of ELF5 is associated with the phenomenon of retraction. The character of expression of the studied markers is associated with the development of lymphogenic metastasis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

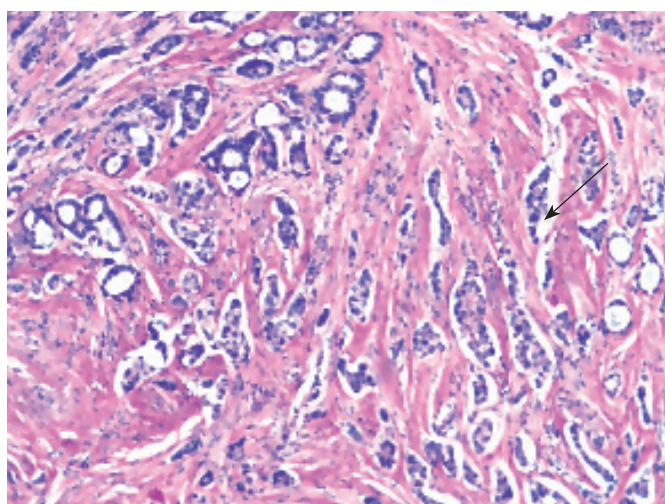


Рис. 3. Наличие феномена ретракции (указано стрелкой) вокруг структур инфильтративного компонента инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа ($\times 100$). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. The presence of a retraction phenomenon (indicated by an arrow) around the structures of the infiltrative component of invasive breast carcinoma of a non-specific type ($\times 100$). Hematoxylin and eosin stain

Таблица 2. Взаимосвязь между интенсивностью экспрессии ELF5 и наличием феномена ретракции у больных инвазивным раком молочной железы, абс. (%)**Table 2.** Link between the intensity of ELF5 expression and the presence of the retraction phenomenon in patients with invasive breast cancer, abs. (%)

Феномен ретракции Retraction phenomenon	Слабая экспрессия Weak expression	Умеренная экспрессия Moderate expression	Резко выраженная экспрессия Pronounced expression
Отсутствует (n = 28) Absent (n = 28)	1 (4)	13 (46)	14 (50)
Присутствует (n = 61) Present (n = 61)	4 (7)	8 (13)	49 (80)

Примечание / Note. $\chi^2 = 11.8, p = 0.002$.

типа выявило ряд клинико-морфологических особенностей:

1. Связь экспрессии ELF5 и FOXA1 с размером новообразования.

2. Значимо более низкую экспрессию GATA3 и FOXA1 у пациенток с негативной экспрессией к рецепторам PR, что, возможно, связано с нарушением механизмов его транскрипции через сигнальные пути исследуемых маркеров, однако полученные результаты требуют дальнейшего исследования.

3. Взаимосвязь вариантов экспрессии исследуемых маркеров с таким параметром опухолевой прогрессии, как лимфогенное метастазирование. При гомогенном характере экспрессии GATA3 и ELF5 чаще наблюдалось лимфогенное метастазирование, которое также было связано с наличием феномена ретракции в опухоли.

Результаты проведенного исследования демонстрируют значимость белков GATA3, FOXA1

и ELF5 как дополнительных прогностических факторов в оценке риска лимфогенного метастазирования у больных РМЖ и могут быть использованы для прогноза течения заболевания при выборе тактики ведения данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Негативная экспрессия ELF5 ассоциирована с большим размером новообразования. Экспрессия GATA3, FOXA1 ниже у пациенток с негативной экспрессией к рецепторам прогестерона. Резко выраженная экспрессия ELF5 связана с феноменом ретракции. Характер экспрессии изучаемых маркеров ассоциирован с развитием лимфогенного метастазирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. С. 4–6.
2. Cancer Today: Cancer Fact Sheets // International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018. URL: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Дата обращения: 10.08.2018.
3. Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю. Современные возможности редукционной маммопластики при органосохраняющем лечении больных раком молочной железы // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, № 4. С. 12–16.
4. Wang L., Guyatt G.H., Kennedy S.A. et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies // CMAJ. 2016. Vol. 188 (14). E352–E361. doi: 10.1503/cmaj.151276.
5. Bernardo G.M., Keri R.A. FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer // Biosci. Rep. 2012. Vol. 32 (2). P. 113–130. doi: 10.1042/BSR20110046.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.) (2017). *Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (Morbidity and Mortality)*. Moscow, 2018, pp. 4–6. In Russ.
2. Cancer Today: Cancer Fact Sheets (2018). International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Retrieved Aug 10, 2018 from <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
3. Volchenko A.A., Pak D.D., Usov F.N., Fetisova E.Yu. (2012). Current state of reduction mammoplasty in conservational surgery for breast cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*, 23, 4, 12–16.
4. Wang L., Guyatt G.H., Kennedy S.A. et al. (2016). Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ*, 188 (14), E352–E361. doi: 10.1503/cmaj.151276.
5. Bernardo G.M., Keri R.A. (2012). FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer. *Biosci. Rep.*, 32 (2), 113–130. doi: 10.1042/BSR20110046.

6. Chivukula M., Picarsic J., Bulusu G. et al. Prognostic significance of transcription factors FOXA1 and GATA-3 in ductal carcinoma *in situ* in terms of recurrence and estrogen receptor status // *J. Cancer Metastasis Treat.* 2015. Vol. 1. P. 84–89. doi: 10.4103/2394-4722.157600.
7. Wang C.C., Jamal L., Janes K.A. Normal morphogenesis of epithelial tissues and progression of epithelial tumors // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2012. Vol. 4 (1). P. 51–78. doi: 10.1002/wsbm.159.
8. Asselin-Labat M.L., Sutherland K.D., Vaillant F. et al. Gata-3 negatively regulates the tumor-initiating capacity of mammary luminal progenitor cells and targets the putative tumor suppressor caspase-14 // *Mol. Cell. Biol.* 2011. Vol. 31 (22). P. 4609–4622. doi: 10.1128/MCB.05766-11.
9. Tkocz D., Crawford N.T., Buckley N.E. et al. BRCA1 and GATA3 corepress FOXC1 to inhibit the pathogenesis of basal-like breast cancers // *Oncogene*. 2012. Vol. 31 (32). P. 3667–3678. doi: 10.1038/onc.2011.531.
10. Ciriello G., Gatz M.L., Beck A.H. et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer // *Cell*. 2015. Vol. 163 (2). P. 506–519. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.033.
11. Mertins P., Mani D.R., Ruggles K.V. et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer // *Nature*. 2016. Vol. 534 (7605). P. 55–62. doi: 10.1038/nature18003.
12. Park C., Yoon K.A., Kim J. et al. Integrative molecular profiling identifies a novel cluster of estrogen receptor-positive breast cancer in very young women // *Cancer Sci.* 2019. Vol. 110 (5). P. 1760–1770. doi: 10.1111/cas.13982.
13. Mehra R., Varambally S., Ding L. et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65 (24). P. 11259–11264. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2495.
14. Yoon N.K., Maresh E.L., Shean D. et al. Higher levels of GATA3 predict better survival in women with breast cancer // *Hum. Pathol.* 2010. Vol. 41 (12). P. 1794–1801. doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.010.
15. Gulbahce H.E., Sweeney C., Surowiecka M. et al. Significance of GATA-3 expression in outcomes of patients with breast cancer who received systemic chemotherapy and/or hormonal therapy and clinicopathologic features of GATA-3-positive tumors // *Hum. Pathol.* 2013. Vol. 44 (11). P. 2427–2431. doi: 10.1016/j.humpath.2013.05.022.
16. Fang S.H., Chen Y., Weigel R.J. GATA-3 as a marker of hormone response in breast cancer // *J. Surg. Res.* 2009. Vol. 157 (2). P. 290–295. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.015.
17. Voduc D., Cheang M., Nielsen T. GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008. Vol. 17 (2). P. 365–373. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-1090.
18. Rangel N., Fortunati N., Osella-Abate S. et al. FOXA1 and AR in invasive breast cancer: new findings on their co-expression and impact on prognosis in ER-positive patients // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18 (1). P. 703. doi: org/10.1186/s12885-018-4624-y.
6. Chivukula M., Picarsic J., Bulusu G. et al. (2015). Prognostic significance of transcription factors FOXA1 and GATA-3 in ductal carcinoma *in situ* in terms of recurrence and estrogen receptor status. *J. Cancer Metastasis Treat.*, 1, 84–89. doi: 10.4103/2394-4722.157600.
7. Wang C.C., Jamal L., Janes K.A. (2012). Normal morphogenesis of epithelial tissues and progression of epithelial tumors. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 4 (1), 51–78. doi: 10.1002/wsbm.159.
8. Asselin-Labat M.L., Sutherland K.D., Vaillant F. et al. (2011). Gata-3 negatively regulates the tumor-initiating capacity of mammary luminal progenitor cells and targets the putative tumor suppressor caspase-14. *Mol. Cell. Biol.*, 31 (22), 4609–4622. doi: 10.1128/MCB.05766-11.
9. Tkocz D., Crawford N.T., Buckley N.E. et al. (2012). BRCA1 and GATA3 corepress FOXC1 to inhibit the pathogenesis of basal-like breast cancers. *Oncogene*, 31 (32), 3667–3678. doi: 10.1038/onc.2011.531.
10. Ciriello G., Gatz M.L., Beck A.H. et al. (2015). Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell*, 63 (2), 506–519. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.033.
11. Mertins P., Mani D.R., Ruggles K.V. et al. (2016). Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer. *Nature*, 534 (7605), 55–62. doi: 10.1038/nature18003.
12. Park C., Yoon K.A., Kim J. et al. (2019). Integrative molecular profiling identifies a novel cluster of estrogen receptor-positive breast cancer in very young women. *Cancer Sci.*, 110 (5), 1760–1770. doi: 10.1111/cas.13982.
13. Mehra R., Varambally S., Ding L. et al. (2005). Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res.*, 65 (24), 11259–11264. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2495.
14. Yoon N.K., Maresh E.L., Shean D. et al. (2010). Higher levels of GATA3 predict better survival in women with breast cancer. *Hum. Pathol.*, 41 (12), 1794–1801. doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.010.
15. Gulbahce H.E., Sweeney C., Surowiecka M. et al. (2013). Significance of GATA-3 expression in outcomes of patients with breast cancer who received systemic chemotherapy and/or hormonal therapy and clinicopathologic features of GATA-3-positive tumors. *Hum. Pathol.*, 44 (11), 2427–2431. doi: 10.1016/j.humpath.2013.05.022.
16. Fang S.H., Chen Y., Weigel R.J. (2009). GATA-3 as a marker of hormone response in breast cancer. *J. Surg. Res.*, 157 (2), 290–295. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.015.
17. Voduc D., Cheang M., Nielsen T. (2008). GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17 (2), 365–373. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-1090.
18. Rangel N., Fortunati N., Osella-Abate S. et al. (2018). FOXA1 and AR in invasive breast cancer: new findings on their co-expression and impact on prognosis in ER-positive patients. *BMC Cancer*, 18 (1), 703. doi: org/10.1186/s12885-018-4624-y.
19. Hu Q., Luo Z., Xu T. et al. (2014). FOXA1: a promising prognostic marker in breast cancer. *Asian*

19. Hu Q., Luo Z., Xu T. et al. FOXA1: a promising prognostic marker in breast cancer // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15 (1). P. 11–16. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.1.11.
20. Williamson E.A., Wolf I., O’Kelly J. et al. BRCA1 and FOXA1 proteins coregulate the expression of the cell cycle-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) // *Oncogene*. 2006. Vol. 25 (9). P. 1391–1399. doi: 10.1038/sj.onc.1209170.
21. De Lara S., Nyqvist J., Werner Rönnerman E. et al. The prognostic relevance of FOXA1 and Nestin expression in breast cancer metastases: a retrospective study of 164 cases during a 10-year period (2004–2014) // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19 (1): 187. doi: org/10.1186/s12885-019-5373-2.
22. Choi Y.S., Chakrabarty R., Escamilla-Hernandez R., Sinha S. Elf5 conditional knockout mice reveal its role as a master regulator in mammary alveolar development: failure of Stat5 activation and functional differentiation in the absence of Elf5 // *Dev. Biol.* 2009. Vol. 329 (2). P. 227–241. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.02.032.
23. Oakes S.R., Naylor M.J., Asselin-Labat M.L. et al. The Ets transcription factor Elf5 specifies mammary alveolar cell fate // *Genes Dev.* 2008. Vol. 22 (5). P. 581–586. doi: 10.1101/gad.1614608.
24. Kalyuga M., Callego-Ortega D., Lee H.J. et al. ELF5 suppresses estrogen sensitivity and underpins the acquisition of antiestrogen resistance in luminal breast cancer // *PLoS Biol.* 2012. Vol. 10 (12): e1001461. doi: 10.1371/journal.pbio.1001461.
25. Omata F., McNamara K.M., Suzuki K. et al. Effect of the normal mammary differentiation regulator ELF5 upon clinical outcomes of triple negative breast cancers patients // *Breast Cancer*. 2018. Vol. 25 (4). P. 489–496. doi: org/10.1007/s12282-018-0842-z.
26. Chakrabarti R., Hwang J., Andres Blanco H. et al. Elf5 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in mammary gland development and breast cancer metastasis by transcriptionally repressing Snail2 // *Nat. Cell Biol.* 2012. Vol. 14 (11). P. 1212–1222. doi: 10.1038/ncb2607.
27. Acs G., Paragh G., Rakosy Z., Laronga C., Zhang P.J. The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma // *Mod. Pathol.* 2012. Vol. 25 (2). P. 163–177. doi: 10.1038/modpathol.2011.
- Pacific J. Cancer Prev.*, 15 (1), 11–16. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.1.11.
20. Williamson E.A., Wolf I., O’Kelly J. et al. (2006). BRCA1 and FOXA1 proteins coregulate the expression of the cell cycle-dependent kinase inhibitor p27(Kip1). *Oncogene*, 25 (9), 1391–1399. doi: 10.1038/sj.onc.1209170.
21. De Lara S., Nyqvist J., Werner Rönnerman E. et al. (2019). The prognostic relevance of FOXA1 and Nestin expression in breast cancer metastases: a retrospective study of 164 cases during a 10-year period (2004–2014). *BMC Cancer*, 19 (1), 187. doi: org/10.1186/s12885-019-5373-2.
22. Choi Y.S., Chakrabarty R., Escamilla-Hernandez R., Sinha S. (2009). Elf5 conditional knockout mice reveal its role as a master regulator in mammary alveolar development: failure of Stat5 activation and functional differentiation in the absence of Elf5. *Dev. Biol.*, 329 (2), 227–241. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.02.032.
23. Oakes S.R., Naylor M.J., Asselin-Labat M.L. et al. (2008). The Ets transcription factor Elf5 specifies mammary alveolar cell fate. *Genes Dev.*, 22 (5), 581–586. doi: 10.1101/gad.1614608.
24. Kalyuga M., Callego-Ortega D., Lee H.J. et al. (2012). ELF5 suppresses estrogen sensitivity and underpins the acquisition of antiestrogen resistance in luminal breast cancer. *PLoS Biol.*, 10 (12), e1001461. doi: 10.1371/journal.pbio.1001461.
25. Omata F., McNamara K.M., Suzuki K. et al. (2018). Effect of the normal mammary differentiation regulator ELF5 upon clinical outcomes of triple negative breast cancers patients. *Breast Cancer*, 25 (4), 489–496. doi: org/10.1007/s12282-018-0842-z.
26. Chakrabarti R., Hwang J., Andres Blanco H. et al. (2012). Elf5 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in mammary gland development and breast cancer metastasis by transcriptionally repressing Snail2. *Nat. Cell Biol.*, 14 (11), 1212–1222. doi: 10.1038/ncb2607.
27. Acs G., Paragh G., Rakosy Z., Laronga C., Zhang P.J. (2012). The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma. *Mod. Pathol.*, 25 (2), 163–177. doi: 10.1038/modpathol.2011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вторушин Сергей Владимирович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); заведующий патолого-анатомическим отделением клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (Томск); ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Васильченко Дмитрий Владимирович — ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); врач-

ABOUT THE AUTHORS

Vtorushin Sergey Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk); Head of the Pathology Division of the Clinics, Siberian State Medical University (Tomsk); Leading Researcher, Pathology Department, Cancer Research Institute (Tomsk).

Vasilchenko Dmitriy Vladimirovich — Assistant Professor of the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk); Pathologist of the Pathology Division of the Clinics, Siberian State Medical University (Tomsk).

Krakhmal' Nadezhda Valeryevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk); Pathologist of the Pathology Division of the Clinics, Siberian State Medical University (Tomsk).

патологоанатом патолого-анатомического отделения клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Крахмаль Надежда Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Паталяк Станислав Викторович — канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением дневного стационара ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Образец цитирования: 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. С. 62–74.

Patalyak Stanislav Victorovich — Cand. Sci (Med.), Head of Oncology Department of Day Hospital, Cancer Research Institute (Tomsk).

Citation example: Vtorushin S.V., Vasilchenko D.V., Krakhmal' N.V., Patalyak S.V. (2019). Link between GATA3, FOXA1, ELF5 and clinicopathologic parameters of luminal breast cancer. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 62–74.