

# Прогностические возможности FOXA1 при раке молочной железы T1–2N0M0

Р.М. Палтуев, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, А.И. Целуйко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

**Контакты:** Руслан Маликович Палтуев [paltuev@mail.ru](mailto:paltuev@mail.ru)

**Введение.** В настоящее время активно ведутся исследования новых биологических маркеров рака молочной железы (РМЖ) с целью их использования в качестве прогностических факторов для определения прогноза РМЖ и выработки на их основе оптимальных подходов к лечению. Одним из актуальных маркеров является белок FOXA1, прогностическая значимость которого в отношении РМЖ отмечается в ряде исследований.

**Цель исследования** – оценить прогностические возможности FOXA1 при РМЖ T1–2N0M0.

**Материалы и методы.** Определяли уровень экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках больных РМЖ гормонозависимого и гормонезависимого типов в соответствии с разработанным нами способом (патент № RU2748716C1 от 03.06.2020): выполняли иммуногистохимическое исследование гистологического препарата, изготовленного из ткани опухоли, в ходе которого проводилась специфичная для данного белка реакция с вызывающими его окрашивание антителами; осуществляли учет и оценку по шкале Allred количества клеток с окрашенными ядрами и интенсивности их окраски; вычисляли суммарный балл по шкале Allred, который и являлся прогностическим параметром. При значении данного параметра от 4 до 8 баллов прогноз оценивали как благоприятный. Осуществляли наблюдение за соответствующими группами пациентов, в результате которого была получена информация о выживаемости. Провели однофакторный анализ риска летального исхода в зависимости от уровня экспрессии FOXA1.

**Результаты.** У 75 % наблюдаемых пациентов с РМЖ гормонозависимого типа и у 82 % наблюдаемых пациентов с РМЖ гормонезависимого типа (стадии T1–2, N0 в обеих группах) значение прогностического параметра, определенного с использованием шкалы Allred, составило от 4 до 8 баллов, 10-летняя общая выживаемость в данных группах больных составила 93 и 92 % соответственно.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой вероятности прогнозирования РМЖ при использовании описанного способа. Разработанный способ может применяться для определения прогноза РМЖ на ранних стадиях заболевания (T1–2, N0) и расширяет спектр способов прогнозирования РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, прогноз рака молочной железы, прогностические маркеры, FOXA1, ожидаемая общая выживаемость

**Для цитирования:** Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Прогностические возможности FOXA1 при раке молочной железы T1–2N0M0. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):82–88. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-82-88

## Prognostic value of FOXA1 in patients with T1–2N0M0 breast cancer

R.M. Paltuev, A.G. Kudaybergenova, V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov, A.I. Tseluyko

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

**Contacts:** Ruslan Malikovich Paltuev [paltuev@mail.ru](mailto:paltuev@mail.ru)

**Background.** New biomarkers of breast cancer are actively being studied to use them for breast cancer prognosis and develop optimal approaches to therapy. FOXA1 is one of these factors whose prognostic value for breast cancer has been analyzed in several studies.

**Aim.** To evaluate the prognostic value of FOXA1 in patients with T1–2N0M0 breast cancer.

**Materials and methods.** We measured FOXA1 expression in tumor cells of patients with hormone-dependent and hormone-independent breast cancer using the method developed by us (patent No. RU2748716C1 dated 03.06.2020). We

performed immunohistochemical examination of tumor tissue using specific antibodies for staining. The Allred scale was used for results interpretation (to assess the number of cells with stained nuclei and the intensity of their staining). Then the total Allred score was calculated and used as a prognostic parameter. Patients with the Allred score between 4 and 8 had a favorable prognosis. We followed up patients in the groups and evaluated their survival. A univariate analysis was used to assess the risk of lethal outcome depending on the level of FOXA1 expression.

**Results.** In 75 % of patients with hormone-dependent and 82 % of patients with hormone-independent breast cancer (stages T1–2, N0 in both groups), the prognostic parameter measured using the Allred scale ranged between 4 and 8 points; their 10-year overall survival was 93 % and 92 %, respectively.

**Conclusion.** Our findings suggest high accuracy of our method for breast cancer prognosis. It can be used for breast cancer prognosis in early stages (T1–2, N0) and expands the range of techniques for breast cancer prognosis.

**Keywords:** breast cancer, breast cancer prognosis, prognostic markers, FOXA1, predicted overall survival

**For citation:** Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. Prognostic value of FOXA1 in patients with T1–2N0M0 breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(2): 82–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-82-88

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. В России РМЖ является ведущей онкологической патологией (22,1 %) и основной причиной смерти от злокачественных новообразований у женского населения (15,8 %) [1].

Рак молочной железы представляет собой гетерогенную группу опухолей с различными гистологическими формами, молекулярными свойствами и клиническими особенностями. Анализ этих параметров на индивидуальном уровне должен улучшать результаты лечения пациентов и, соответственно, качество жизни и выживаемость [2–5].

Активно развивающимся направлением современной онкологии является индивидуализация лечения РМЖ на основе анализа прогностических и/или предиктивных маркеров. Персонализированный подход позволяет не только повысить эффективность лечения и качество жизни пациентов, но и снизить затраты на оказание медицинской помощи за счет выбора оптимальной схемы лечения [6].

В настоящее время лечение РМЖ опирается лишь на ряд клинико-морфологических прогностических факторов и ограниченное число предиктивных биомаркеров. Для практического здравоохранения представляют важность новые научные данные, практические рекомендации и разработки в данной области.

В настоящее время активно ведутся исследования новых биологических маркеров РМЖ с целью их использования в качестве прогностических факторов в способах прогнозирования РМЖ. Под прогнозом РМЖ понимается вероятностная оценка исхода заболевания у больных РМЖ, в том числе ожидаемая общая выживаемость.

Одним из актуальных прогностических маркеров и новой терапевтической мишенью является белок FOXA1, относящийся к транскрипционным факторам семейства вилочных головок. В ряде исследований

установлено, что экспрессия FOXA1 наблюдается при многих видах злокачественных опухолей, включая РМЖ, а также то, что экспрессия FOXA1 ассоциирована с благоприятным прогнозом [7–10].

FOXA1 как член семейства транскрипционных факторов FOX экспрессируется в тканях печени, молочной, поджелудочной и предстательной желез, мочевого пузыря, толстой кишки и легкого. Белок способен соединяться с промоторами более 100 генов, участвующих в регуляции клеточных сигналов и клеточного цикла [11].

Продemonстрировано, что FOXA1 может функционировать и как индуктор, и как супрессор роста. В первом случае FOXA1 функционирует как иницирующий фактор, соединяющийся с хроматином, деконъюгирующий хроматин и способствующий присоединению эстрогеновых рецепторов (ЭР) к своим таргетным генам, таким как *TFF1* [12]. Помимо активности, модулирующей ЭР, FOXA1 также непосредственно связывается с промотором рецептора ЭР и необходим для экспрессии мРНК ЭР в клетках РМЖ [13]. Данные результаты свидетельствуют о том, что FOXA1 необходим не только для активности ЭР, но и для их экспрессии. Во втором случае для FOXA1 были обнаружены 2 механизма подавления роста: подавление метастатической прогрессии и дифференциальная регуляция ЭР-зависимого сигнального пути [11]. Таким образом, роль FOXA1 при РМЖ двойственна: белок имеет свойство опухолевого промотора на начальных стадиях заболевания и опухолевого супрессора при более поздних стадиях.

Хотя все факторы, способствующие повышению активности ЭР, могут считаться негативными для опухолевого роста, FOXA1 не попадает в данную категорию [14]. В связи со сложным взаимодействием между ЭР и ассоциированными сигнальными путями пересечение между FOXA1 и ЭР способствует в большей степени экспрессии генов, ассоциированных с дифференцировкой, нежели экспрессии генов, ассоциированных

с пролиферацией [14]. Таким образом, FOXA1 может способствовать возникновению высокодифференцированного РМЖ с высокой экспрессией ЭР, что является положительным прогностическим фактором при РМЖ. В дополнение к этому экспрессия FOXA1 является обязательным фактором ответа на тамоксифен даже в тех случаях, когда имеется резистентность [15].

Клиническая значимость экспрессии белка FOXA1 изучалась в различных когортах пациентов. В здоровой ткани молочной железы экспрессия FOXA1 наблюдается в ядрах небольшого количества люминальных клеток и отсутствует в цитоплазме. Экспрессия в опухолевых клетках варьирует от низкой (11,5 %) до высокой (55,1 %). Частота выявления экспрессии FOXA1 в опухоли находится в диапазоне 41,51–85,90 %, медиана частоты составляет 77,97 % [16].

Высокая экспрессия FOXA1 значимо коррелирует с благоприятным прогнозом независимо от уровня Ki-67 при гормоноположительном РМЖ. В когорте больных гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ с высокой экспрессией FOXA1 не наблюдалось статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости между теми больными, которые проходили адъювантную гормонотерапию, и теми, которые проходили адъювантную химиотерапию с последующей гормонотерапией [17]. Такие результаты позволяют предположить, что FOXA1 служит полезным маркером для выявления пациентов с благоприятным прогнозом при гормоноположительном HER2-отрицательном РМЖ, которые не нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии.

В исследовании М. Kawase и соавт. была проанализирована экспрессия FOXA1 наряду с другими прогностическими факторами (ЭР и Ki-67) до и после лечения с целью изучения прогностической и предиктивной значимости у больных ЭР-положительным HER2-отрицательным ранним РМЖ, проходивших неоадъювантную химиотерапию в антрациклин- и таксансодержащих режимах. Значимого снижения экспрессии FOXA1 на фоне неоадъювантной химиотерапии, в отличие от остальных параметров, не наблюдалось. Высокая экспрессия FOXA1 в постнеоадъювантных образцах опухоли демонстрировала значимую корреляцию с увеличением безрецидивной выживаемости [9].

С. Ху и соавт. провели ретроспективное исследование оценки предиктивной значимости FOXA1 для определения чувствительности опухоли к химиотерапии у больных РМЖ ( $n = 123$ ), нуждавшихся в проведении неоадъювантного лечения. Выявлена значимая взаимосвязь между изменением экспрессии FOXA1 после неоадъювантной химиотерапии и химиочувствительностью ( $p = 0,024$ ). При многофакторном анализе продемонстрировано, что экспрессия FOXA1 до проведения неоадъювантной химиотерапии является независимым предиктором химиочувствительности

при ЭР-положительном люминальном РМЖ подтипа А ( $p = 0,002$ ; относительный риск (ОР) 0,163; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,053–0,500 и  $p = 0,002$ ; ОР 0,055; 95 % ДИ 0,008–0,353 соответственно). Кроме того, изменение экспрессии FOXA1 после неоадъювантной химиотерапии оказалось независимым предиктором химиочувствительности при люминальном подтипе В ( $p = 0,012$ ; ОР 0,153; 95 % ДИ 0,035–0,665). Таким образом, уровень экспрессии FOXA1 может быть независимым предиктором ответа на химиотерапию [18].

J. Shou и соавт. выполнили крупный метаанализ для оценки прогностической значимости FOXA1 при РМЖ. Было изучено 9 крупных исследований, суммарно включавших 6386 больных РМЖ. В 5 исследованиях изучена безрецидивная выживаемость, в остальных – общая выживаемость. Метаанализ продемонстрировал, что высокая экспрессия FOXA1 положительно коррелировала с безрецидивной выживаемостью (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,23–0,81;  $p < 0,05$ ) и общей выживаемостью (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,26–0,60;  $p < 0,05$ ) у больных РМЖ, а также, что экспрессия FOXA1 отрицательно коррелирует со статусом HER2. Результаты свидетельствуют о том, что высокая экспрессия FOXA1 связана с благоприятным результатом лечения РМЖ [19].

Прогностическая значимость FOXA1 в отношении РМЖ отмечается и в других работах [20, 21].

В связи с вышесказанным разработка способов прогнозирования РМЖ, основанных на определении уровня экспрессии белка FOXA1 в ядрах опухолевых клеток у пациентов с диагнозом РМЖ, представляется важной задачей.

Известен способ прогнозирования выживаемости больных РМЖ [22], который включает определение уровня экспрессии белка FOXA1 в ядрах опухолевых клетках с последующим использованием полученных данных для прогностической оценки выживаемости больных. При этом уровень экспрессии белка FOXA1 определяют, в частности, путем иммуногистохимического исследования гистологического препарата опухоли, в ходе которого проводят специфичную для указанного белка реакцию с антителами, вызывающими его окрашивание, затем осуществляют оценку уровня экспрессии белка FOXA1 с использованием системы оценки, учитывающей количество окрашенных клеток и интенсивность их окраски. В указанной системе процент ядерного окрашивания клеток классифицируют как «0», если окрашивание не наблюдается, «1» – при окрашивании 1–10 % опухолевых клеток, «2» – при 11–20 % и так далее до максимальной оценки «10». Интенсивность окрашивания оценивают как «1+», «2+» и «3+» для слабого, умеренного и сильного окрашивания соответственно. Числовую оценку (S) определяют как произведение процента (P)

и интенсивности (I) ядерной экспрессии ( $S = P \times I$ ). При значении указанного параметра  $<3$  опухоль оценивают как отрицательную в отношении FOXA1, а при значении  $>3$  — как положительную в отношении указанного фактора. Для больных с FOXA1-положительным типом опухоли прогноз считается благоприятным.

Однако применение данного способа прогноза РМЖ ограничено кругом больных с гормонозависимым типом опухоли. Расширение арсенала способов прогноза РМЖ остается актуальной задачей.

**Цель исследования** — оценить прогностические возможности FOXA1 при РМЖ T1–2N0M0.

### Материалы и методы

Оценку прогностических возможностей FOXA1 проводили путем определения экспрессии данного белка в опухолевых клетках больных РМЖ гормонозависимого и гормоннезависимого типов с помощью разработанного нами способа и последующего наблюдения за соответствующими группами пациентов.

Разработанный нами способ прогнозирования РМЖ (патент № RU 2748716 C1 от 03.06.2020) [23] основан на оценке экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках в ходе иммуногистохимического исследования гистологического препарата с использованием балльной шкалы Allred (Олреда). Способ осуществляют следующим образом:

- 1) проводят микроскопическое исследование гистологических препаратов, приготовленных из образцов опухоли, отобранных у пациентов с диагнозом РМЖ (биоптаты или материал хирургической резекции). Предпочтительно использовать гистологические препараты, приготовленные в виде тонких срезов (3–4 мкм) из фиксированных в парафине образцов опухолевой ткани (парафиновый блок) и окрашенных гематоксилином и эозином, но могут быть использованы и другие виды препаратов, приготовленных по известным в области гистологии методикам;
- 2) обрабатывают исследуемый препарат сывороткой, содержащей антитела к белку FOXA1, в частности используют кроличьи моноклональные антитела (клон EP277) в разведении 1:100;
- 3) определяют прогностический параметр, а именно уровень экспрессии белка FOXA1, с использованием балльной шкалы Allred. При значении указанного параметра от 4 до 8 баллов прогноз оценивают как благоприятный (при котором выживаемость пациента составляет 10 и более лет).

Шкала Allred [24] предназначена преимущественно для оценки уровня экспрессии стероидных гормонов с целью выработки рекомендаций по тактике лечения больных с диагнозом РМЖ. Данная шкала предполагает определение 2 характеристик: доля кле-

ток с окрашенными ядрами (процент положительных клеток) и интенсивность их окрашивания. Затем на основе этих показателей рассчитывают суммарный балл, используемый в качестве оценочного параметра. Процент положительных клеток оценивается от 0 до 5 баллов, а интенсивность окрашивания — от 0 до 3 баллов.

Реализация предложенного способа основана на использовании автоматизированных приемов обработки и анализа цифровых изображений исследуемых гистологических препаратов с помощью компьютерных программ. Для осуществления способа используют аппаратуру, способную обеспечить получение цифрового (виртуального) микроскопического изображения гистологического препарата, обработку и анализ изображения, снабженную пакетом программ, обеспечивающих подсчет количества клеток с окрашенными ядрами, оценку интенсивности их окраски и подсчет суммарного балла. В частности, может быть использована система Pannoramic 250 (3DHISTECH) ([www.3dhistech.com](http://www.3dhistech.com)), снабженная пакетом программ Pannoramic Nuclear Quant.

Гистологические и иммуногистохимические исследования были проведены в лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Следует отметить, что данный способ был предложен по результатам длительных исследований и анализа полученных данных: 1) ретроспективного анализа анамнестических, клинических, патоморфологических и иммуногистохимических данных пациенток с РМЖ, полученных из объединенного канцер-регистра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 2000–2012 гг.; 2) гистологических и иммуногистохимических исследований архивного материала из парафиновых блоков опухолей исследуемой популяции больных T1–2N0M0 РМЖ ( $n = 1216$ ) с окрашиванием антителами как к широко используемым маркерам, так и к малоизученным (в том числе к FOXA1); 3) расчета показателей безрецидивной и общей выживаемости (о способах получения данных см. [25]); 4) анализа распределения прогностических и предиктивных маркеров РМЖ в зависимости от возраста и степени злокачественности опухоли; 5) статистической обработки полученных данных. Информация о проведенных исследованиях представлена в работе [25].

С целью оценки возможности определения прогноза РМЖ с использованием данного способа осуществляли наблюдение за 394 больными с диагнозом РМЖ гормонозависимого типа (стадии T1–2, N0) и 257 больными с диагнозом РМЖ гормоннезависимого типа (стадии T1–2, N0). После оперативного лечения проводили исследование гистологических препаратов, приготовленных из образцов опухоли, полученных при ее хирургической резекции. В результате

гистологического исследования для каждого пациента осуществляли оценку уровня экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках, определяли значение прогностического параметра с использованием шкалы Allred, как указано выше.

Наблюдение осуществляли на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Кроме того, проведен однофакторный анализ влияния уровня экспрессии FOXA1 на риск летального исхода через 5 и 10 лет.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

### Результаты

Шкала Allred широко применяется в онкологии для оценки иммуногистохимических маркеров с ядерной экспрессией и обладает высокой воспроизводимостью как при визуальной оценке, так и при использовании современных автоматизированных систем анализа цитологических препаратов; это позволило успешно адаптировать указанные системы и необходимые для их работы прикладные программы без существенной их доработки для определения уровня экспрессии белка FOXA1 в предложенном нами способе прогноза РМЖ.

Как показали исследования, предлагаемый критерий применим на ранних стадиях заболевания (T1–2, N0) для всех молекулярных подтипов РМЖ, в том числе и для гормоннезависимых видов опухолей.

Из 394 наблюдаемых больных с диагнозом РМЖ гормонозависимого типа (стадии T1–2, N0), у которых оценивали уровень экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках, у 296 (75 %) указанный параметр имел значение от 4 до 8 баллов.

За 10 лет общая выживаемость больных в данной группе составила 93 %, что при РМЖ указанного молекулярного типа (стадии T1–2, N0) считается статистически благоприятной группой.

У 211 (82 %) из 257 наблюдаемых больных с диагнозом РМЖ гормоннезависимого типа (стадии T1–2, N0), у которых аналогичным образом оценивали уровень экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках, анализируемый прогностический параметр имел значение от 4 до 8 баллов.

За 10 лет общая выживаемость больных в данной группе составила 92 %, что при РМЖ указанного типа (стадии T1–2, N0) считается статистически благоприятной группой.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой вероятности прогнозирования РМЖ при использовании описанного выше способа.

Следует отметить, что реализация способа основана на использовании автоматизированных приемов обработки и анализа цифровых изображений гистологических препаратов с помощью компьютерных программ. При этом не требуется осуществления сложных трудоемких манипуляций с исследуемым материалом и использования дорогостоящих препаратов и специального оборудования. Процедура определения прогностического параметра является практически оператор-независимой, что повышает точность и объективность способа. Таким образом, техническим результатом предложенного способа является возможность осуществления прогнозирования РМЖ.

Результаты однофакторного анализа влияния уровня экспрессии FOXA1 на риск летального исхода при РМЖ также служат подтверждением возможности использования такого маркера, как FOXA1, для прогнозирования исхода РМЖ на протяжении 5 и 10 лет (см. таблицу).

### Заключение

Активно развивающимся направлением современной онкологии является индивидуализация лечения РМЖ на основе анализа прогностических и/или предиктивных маркеров, что позволяет не только повысить эффективность терапии и качество жизни

Однофакторный анализ влияния уровня экспрессии FOXA1 на риск летального исхода при раке молочной железы через 5 и 10 лет  
Univariate analysis of the impact of FOXA1 expression on the risk of lethal outcome in breast cancer patients after 5 and 10 years

Показатель Parameter	Наступление летального исхода, частота (риск, %) Frequency of lethal outcome (risk, %)		Изменение риска (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	Относительный риск (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval)	p
	Фактора нет* No factor*	Фактор есть* Factor is present*			
Летальный исход через 5 лет Lethal outcome in 5 years	17 (2,9)	7 (7,6)	4,7 (–0,9; 10,3)	2,6 (1,11; 6,10)	0,0244
Летальный исход через 10 лет Lethal outcome in 10 years	74 (12,7)	15 (16,3)	3,6 (–4,5; 11,6)	1,28 (0,77; 2,13)	0,3479

\*Оцениваемый фактор влияния — уровень экспрессии FOXA1 <8,0.

\*Risk factor analyzed: FOXA1 expression <8.0.

пациентов, но и снизить затраты на оказание медицинской помощи за счет выбора оптимальной схемы лечения. Все более актуальным становится изучение новых биологических маркеров РМЖ с целью их использования в качестве прогностических факторов в способах прогнозирования РМЖ. Одним из таких маркеров и новой терапевтической мишенью является белок FOXA1, прогностическая значимость которого в отношении РМЖ отмечена в ряде исследований.

Нами разработан способ прогнозирования РМЖ, предполагающий иммуногистохимическое исследование гистологического препарата из ткани опухоли, в ходе которого определяют уровень экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках, а в качестве системы оценки уровня экспрессии белка FOXA1 используют балльную шкалу Allred. При значении определяемого параметра от 4 до 8 баллов прогноз оценивают

как благоприятный. Благоприятным прогнозом считают выживаемость пациента 10 и более лет.

Определение экспрессии белка FOXA1 и последующее наблюдение за больными с диагнозом РМЖ (стадии T1–2, N0) показало, что у большинства наблюдаемых пациентов с РМЖ гормонозависимого и гормоннезависимого типов (75 и 82 % соответственно) значение прогностического параметра, определенного по шкале Allred, составило от 4 до 8 баллов; 10-летняя общая выживаемость в данных группах больных составила 93 и 92 % соответственно. Данные результаты свидетельствуют о высокой вероятности прогноза РМЖ при использовании описанного способа.

Разработанный способ может быть использован для определения прогноза РМЖ на ранних стадиях заболевания (T1–2, N0) и расширяет спектр способов прогнозирования РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.  
Situation with cancer care in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
2. Kim T.M., Yang I.S., Seung B.J. et al. Cross-species oncogenic signatures of breast cancer in canine mammary tumors. *Nat Commun* 2020;11(1):3616. DOI: 10.1038/s41467-020-17458-0
3. Lee J.L., Ekambaram P., Carleton N. M. et al. MALT1 is a targetable driver of epithelial-to-mesenchymal transition in claudin-low, triple-negative breast cancer. *Molecular Cancer Res* 2022;20(3):373–86. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0208
4. Tabariès S., McNulty A., Ouellet V. Afadin cooperates with Claudin-2 to promote breast cancer metastasis. *Genes Devel* 2019;33(3–4):180–93. DOI: 10.1101/gad.319194.118
5. Tabariès S., Annis M.G., Lazaris A. et al. Claudin-2 promotes colorectal cancer liver metastasis and is a biomarker of the replacement type growth pattern. *Commun Biol* 2021;4(1):657. DOI: 10.1038/s42003-021-02189-9
6. De Lima M.A.G., Clemons M., Katwyk S.V. Cost analysis of using Magee scores as a surrogate of Oncotype DX for adjuvant treatment decisions in women with early breast cancer. *Eval Clin Pract* 2020;26(3):889–92. DOI: 10.1111/jep.13223
7. Hisamatsu Y., Tokunaga E., Yamashita N. et al. Impact of FOXA1 expression on the prognosis of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;4(19):1145–52. DOI: 10.1245/s10434-011-2094-4
8. Ijichi N., Shigekawa T., Ikeda K. Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Hormones Cancer* 2012;4(3):147–59. DOI: 10.1007/s12672-012-0111-0
9. Kawase M., Toyama T., Takahashi S. FOXA1 expression after neoadjuvant chemotherapy is a prognostic marker in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer* 2015;3(22):308–16. DOI: 10.1007/s12282-013-0482-2
10. Liu N., Niu Y., Wang S.-L. et al. Diagnostic and prognostic significance of FOXA1 expression in molecular subtypes of breast invasive ductal carcinomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;20(90):1403–7.
11. Wolf I., Bose S., Williamson E.A. et al. FOXA1: Growth inhibitor and a favorable prognostic factor in human breast cancer. *Int J Cancer* 2007;5(120):1013–22. DOI: 10.1002/ijc.22389
12. Beck S., Sommer P., dos Santos E. et al. Silva Hepatocyte nuclear factor 3 (winged helix domain) activates trefoil factor gene TFF1 through a binding motif adjacent to the TATAA box. *DNA Cell Biol* 1999;2(18):157–64. DOI: 10.1089/104454999315547
13. Bernardo G.M., Bebek G., Ginther C.L. FOXA1 represses the molecular phenotype of basal breast cancer cells. *Oncogene* 2013;5(32):554–63. DOI: 10.1038/ncr.2012.62
14. Nakshatri H., Badve S. FOXA1 as a therapeutic target for breast cancer. *Exp Opin Ther Targ* 2007;4(11):507–14. DOI: 10.1517/14728222.11.4.507
15. Hurtado A., Holmes K.A., Ross-Innes C.S. et al. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response. *Nat Genet* 2011;43(3):27–33. DOI: 10.1038/ng.730
16. Badve S., Turbin D., Thorat M.A. et al. FOXA1 expression in breast cancer – correlation with luminal subtype A and survival. *Clin Cancer Res* 2007;15 Pt 1(13):4415–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0122
17. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin M. et al. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010;2(11):174–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1
18. Xu C., Wei Q., Guo J. et al. FOXA1 expression significantly predict response to chemotherapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015;6(22):2034–9. DOI: 10.1245/s10434-014-4313-2
19. Shou J., Lai Y., Xu J. et al. Prognostic value of FOXA1 in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2016;27(3):35–43. DOI: 10.1016/j.breast.2016.02.009
20. 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(4):62–74.  
Vtorushin S.V., Vasilchenko D.V., Krakhmal N.V., Patalyak S.V. Association between GATA3, FOXA1, ELF5 and clinical and

- morphological parameters of luminal breast cancer. Journal of Siberian Medical Sciences 2019;(4):62–74. (In Russ.)
21. Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):10–29. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29  
Paltuev R.M. Biological rationale for a patients-specific approach in the treatment of breast cancer. Clinical value of novel biomarkers of breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):10–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29
  22. Badve S., Nakshatri H. Cancer therapy prognosis. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20100068717A1/en?q=US+2010068717>.
  23. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Способ прогноза рака молочной железы. Патент на изобретение № RU2748716C1 от 03.06.2020.
  - Paltuev R.M., Kудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. et al. A method for predicting breast cancer. Patent for invention No. RU2748716C1 dated 03.06.2020. (In Russ.)
  24. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M. et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Modern Pathol 1998;11(2):155–68.
  25. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Прогностические и предиктивные возможности разработанной 100-балльной шкалы у больных раком молочной железы T1–2N0M0. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):56–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-56-68  
Paltuev R.M., Kудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. et al. Prognostic and predictive capacity of the developed 100-point scale in patients with T1–2N0M0 breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):56–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-56-68

**Вклад авторов**

Р.М. Палтуев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;  
А.Г. Кудайбергенова: проведение иммуногистохимических исследований;

В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, А.И. Целуйко: сбор данных для анализа, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

R.M. Paltuev: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.G. Kудайбергенова: immunohistochemical studies;

V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov, A.I. Tseluyko: data collection for analysis, analysis of the data obtained.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

А.Г. Кудайбергенова / A.G. Kудайбергенова: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

**Compliance with patient rights and rules of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia.

**Статья поступила:** 19.06.2023. **Принята к публикации:** 18.07.2023.

**Article submitted:** 19.06.2023. **Accepted for publication:** 18.07.2023.