

Особенности гетерогенности опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы

Константин Вячеславович Конышев, Сергей Владимирович Сазонов*

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;
Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

В обзоре рассмотрены вопросы опухолевой гетерогенности при раке молочной железы. Гетерогенность опухолей классифицируют по основному признаку, демонстрирующему отличия в различных регионах опухоли (например, гетерогенность клинических проявлений, гистологическая гетерогенность, гетерогенность экспрессии белка и др.) и по регионам опухоли (различия между первичной опухолью и метастазами, между клонами клеток в пределах одного опухолевого узла и др.). Также выделяют временную гетерогенность, проявляющуюся в клональной эволюции клеток опухоли. В обзоре раскрыты вопросы гетерогенности экспрессии четырёх биомаркёров из «золотого стандарта» иммуногистохимической диагностики рака молочной железы: рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона, Her2/neu и Ki67 в ткани первичной опухоли и регионарных метастазов. Дискордантность статуса рецепторов эстрогенов опухолевых клеток первичной опухоли и метастазов, по данным различных исследований, выявляют с частотой от 4 до 62%, рецепторов прогестерона — от 12 до 54%, Her2/neu — от 0 до 24%, Ki67 — от 4 до 39%. Кратко описаны результаты исследований изменений уровней экспрессии отдельных маркёров в метастазах рака молочной железы, а также гетерогенность суррогатных подтипов опухолевой ткани при метастазировании. Освещены возможные причины гетерогенности экспрессии ключевых прогностических и предиктивных маркёров клетками первичной опухоли и метастазов, такие как искусственные факторы на преаналитическом и аналитическом этапах исследования, поликлональность первичной опухоли до метастазирования, клональная эволюция клеток опухоли в процессе метастазирования, селекция опухолевых клонов под давлением терапии.

Ключевые слова: обзор, рак молочной железы, метастазирование, опухолевая гетерогенность, иммуногистохимия.

Для цитирования: Конышев К.В., Сазонов С.В. Особенности гетерогенности опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 716–725. DOI: 10.17816/KMJ2021-716.

Features of tumor heterogeneity in regional metastasis of breast cancer

K.V. Konyshev, S.V. Sazonov

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

Institute of medical cellular technologies, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The review looked at the issues of tumor heterogeneity in breast cancer. Tumor heterogeneity is classified according to the main feature demonstrating regional differences within a tumor (for example, heterogeneity of clinical manifestations, histological heterogeneity, heterogeneity of protein expression, etc.) and by tumor regions (differences between primary tumors and metastases, differences between cell clones within a single tumor node, etc.). Temporal heterogeneity is also distinguished, which manifests itself in the clonal evolution of tumor cells. The review covers the heterogeneity in the expression of four biomarkers from the “gold standard” for immunohistochemical staining of breast cancer: estrogen receptors, progesterone receptors, Her2/neu and Ki67 in primary tumor tissue and regional metastases. According to various studies, discordance in estrogen receptor status of primary tumor cells and metastases was observed with a frequency of 4 to 62%, progesterone receptors — from 12 to 54%, Her2/neu — from 0 to 24%, Ki67 — from 4 to 39%. The results of studies of changes in the expression

levels of individual markers in breast cancer metastases, as well as the heterogeneity of surrogate subtypes of tumor tissue in metastasis, are briefly described. Possible reasons for heterogeneity in the expression of key prognostic and predictive markers by primary tumor and metastatic cells, such as artificial factors at the preanalytic and analytic stages of the study, polyclonality of the primary tumor before metastasis, clonal evolution of tumor cells during metastasis, selection of tumor clones under the therapy are highlighted.

Keywords: review, breast cancer, metastasis, tumor heterogeneity, immunohistochemistry.

For citation: Konyshov K.V., Sazonov S.V. Features of tumor heterogeneity in regional metastasis of breast cancer. 2021; 102 (5): 716–725. DOI: 10.17816/KMJ2021-716.

Введение. Методические достижения последних лет существенно расширили и усложнили представления о морфологии, патофизиологии, молекулярной биологии и генетике рака молочной железы (РМЖ). Одной из наиболее актуальных проблем стала в настоящее время гетерогенность опухоли [1–4]. Различия морфологических свойств опухолевой ткани, сосуществование участков с различными гистологическими характеристиками у одного пациента известны на протяжении всей истории микроскопического исследования опухолевых поражений любой локализации и утвердились в официальных классификациях заболеваний и правилах формулировки диагноза.

Успехи в изучении молекулярных и генетических характеристик опухолей и соответствующих аспектов канцерогенеза привели к формированию современных комплексных представлений о гетерогенности опухолей [5–7]. В соответствии с ними, выделены следующие уровни гетерогенности опухоли.

1. Гетерогенность клинических проявлений.
2. Гетерогенность лучевой визуализации.
3. Макроскопическая гетерогенность.
4. Микроскопическая (гистологическая) гетерогенность.
5. Гетерогенность экспрессии белка.
6. Генетическая гетерогенность.

Кроме того, гетерогенность опухоли может быть пространственной и временной.

Временная гетерогенность опухоли отражает клональную эволюцию клеток в процессе развития опухоли.

Пространственная гетерогенность опухоли проявляется в следующих различиях.

1. Различия между фокусами опухоли при мультицентрическом/мультифокальном росте.
2. Различия между первичной опухолью и метастазами.
3. Различия между первичной опухолью и рецидивом.
4. Различия между клонами клеток в одной опухоли.
5. Отличия отдельных клеток в пределах одной опухоли друг от друга.

Проблемы, связанные с гетерогенностью опухолей, в частности РМЖ, в настоящее время активно исследуют [8–10]. При этом генетические различия клонов опухолевых клеток изучают как в пределах первичной опухоли, так и между клонами клеток первичных и метастатических опухолей, а различия в уровнях экспрессии белковых биомаркёров сравнивают, как правило, между тканью первичных и метастатических опухолей [11–14].

В «золотой стандарт» исследования РМЖ входит иммуногистохимическая оценка уровней экспрессии рецепторов к эстрогену (РЭ), рецепторов к прогестерону (РП), онкобелка Her2/neu и маркёра пролиферации Ki67 в ткани первичной опухоли для оценки прогноза и назначения персонализированной терапии. Важность каждого из этих маркёров для принятия клинических решений, а также их связь с ключевыми механизмами канцерогенеза обуславливают на протяжении более 20 лет неослабевающий интерес к вопросам несоответствия уровней экспрессии каждого из них в ткани первичной и метастатической опухолей [15–18].

Понимание механизмов изменений уровней экспрессии биомаркёров, входящих в «золотой стандарт» исследования РМЖ, при метастазировании и последующее изменение клинических рекомендаций по диагностике этой патологии позволят уменьшить количество случаев с недостаточным терапевтическим эффектом назначаемых по показаниям лекарственных схем [19].

Различия клеток регионарных метастазов и первичной опухоли при РМЖ по уровню экспрессии клинически значимых биомаркёров остаются предметом изучения с 1970-х годов. Так, различия концентраций РЭ в клетках первичного и метастатического опухолевых очагов при РМЖ были исследованы биохимическими методами Р.Р. Rosen и соавт. В данной работе обнаруженная частота различий РЭ-статусов первичной опухоли и метастазов любых локализаций составила 38%, причём частота наличия РЭ-положительной ткани метастаза при РЭ-отрицательной ткани пер-

вичной опухоли и РЭ-отрицательной ткани метастаза при РЭ-положительной ткани первичной опухоли не демонстрировала достоверных различий [20].

В течение последующих лет регулярно публиковались работы, посвящённые исследованию вопросов соответствия статусов рецепторов к половым стероидным гормонам и онкобелка Her2/neu в ткани первичной и метастатической опухолей при РМЖ [21–23].

Гетерогенность РЭ в опухоли при регионарном метастазировании РМЖ. При исследовании изменения статуса РЭ в большинстве работ показано существование определённой доли случаев РМЖ, в которых РЭ-статус метастатической ткани и ткани первичной опухоли не совпадают [24, 25].

В метаанализе, объединившем результаты 33 исследований (4200 случаев) различий РЭ-статусов первичной и метастатической опухолей, выполненном G. Aurilio и соавт., приведено объединённое значение доли случаев с различиями РЭ-статусов первичной опухоли и метастазов, равное 0,2 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,25], а аналогичный показатель при включении в исследование только регионарных метастазов составил 0,16 (95% ДИ 0,11–0,22). При этом доля случаев с РЭ-негативным статусом метастатической ткани при РЭ-позитивном статусе ткани первичной опухоли составила 0,24 (95% ДИ 0,18–0,31), а доля случаев с РЭ-позитивным статусом ткани метастазов при РЭ-негативном статусе первичной опухоли составила 0,14 (95% ДИ 0,09–0,20). Достоверность различий полученных пропорций была подтверждена статистически [1].

При анализе доступных источников частота случаев с изменением статуса РЭ при метастазировании РМЖ составляла от 4 до 62% всех случаев с метастазами [26–28]. Не было обнаружено работ, демонстрирующих полное отсутствие изменения статуса РЭ при регионарном метастазировании РМЖ.

Гетерогенность РП в опухоли при регионарном метастазировании РМЖ. Исследования, посвящённые изменению статуса РП при регионарном метастазировании РМЖ, начали проводить позже, чем исследования несоответствия статусов РЭ. Первая найденная публикация на эту тему была выпущена в 1983 г. I.M. Holdaway и J.V. Bowditch, которые обнаружили частоту расхождений РП-статусов первичной и метастатической опухолей на уровне 35%, с преобладанием частоты случаев появления РП-отрицательных метастазов при РП-положительной ткани первичной опухоли над

частотой случаев с изменением в противоположном направлении [29].

Аналогично исследованиям РЭ, концентрацию РП в опухолевых клетках оценивали биохимическими методами до начала 1990-х годов, когда общепринятым методом определения РП-статуса РМЖ стало иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани [30].

Доля расхождений РП-статусов в ткани первичной и метастатической опухолей в большинстве работ превышает аналогичный показатель для РЭ [31–33]. Так, в рассмотренном выше метаанализе G. Aurilio и соавт., основанном на материале 24 работ и включившем 2739 пациентов, приведено объединённое значение доли случаев с различиями РП-статусов первичной опухоли и метастазов, равное 0,33 (95% ДИ 0,29–0,38). Для рассмотренных отдельно регионарных метастазов этот показатель составил 0,26 (95% ДИ 0,21–0,32). Доля случаев с отрицательным РП-статусом метастазов при положительном РП-статусе первичной опухоли составляла 0,46 (95% ДИ 0,37–0,55) и была достоверно выше доли случаев с положительным РП-статусом ткани метастазов при РП-отрицательной ткани первичной опухоли, составлявшей 0,15 (95% ДИ 0,12–0,17) [1].

Частота изменений РП-статуса при метастазировании, в соответствии с результатами доступных публикаций, составляла от 12 до 54% среди всех случаев метастатического РМЖ [30, 34]. Работ, авторы которых не обнаружили изменения РП-статуса при метастазировании РМЖ, среди доступных источников найдено не было.

Гетерогенность онкобелка Her2/neu в опухоли при регионарном метастазировании РМЖ. Наличие изменений Her2/neu-статуса клеток РМЖ при метастазировании остаётся предметом для дискуссии среди исследователей. Первой найденной работой, посвящённой сравнению уровней экспрессии Her2/neu клетками первичной опухоли и регионарных метастазов, было исследование H. Lacroix и соавт. В представленной работе исследователи сопоставляли уровни экспрессии онкобелка Her2/neu и амплификацию кодирующего его гена Erbb2 в ткани первичной и метастатической опухолей и пришли к выводу, что исследованные параметры сохраняются при регионарном метастазировании [35].

В дальнейшем появляются работы, как опровергающие, так и подтверждающие существование изменений Her2/neu-статуса опухолевой ткани РМЖ при метастазировании [36–43]. Среди рассмотренных работ наибольшая

частота изменений Her2/neu-статуса опухолевой ткани при метастазировании была обнаружена P. Regitnig и соавт., она составляла 0,24 (95% ДИ 0,07–0,5) [44]. Доля изменений статуса Her2/neu при метастазировании РМЖ приведена в метаанализе G. Aurilio и соавт., объединившем материал 2987 случаев из 31 исследования, и составляет 0,08 (95% ДИ 0,06–0,10) [1].

В отличие от определения статусов РЭ и РП, основанного на результатах иммуногистохимического исследования опухолевой ткани, при исследовании расхождений Her2/neu-статусов первичной опухоли и метастазов в ряде случаев использовали также метод гибридизации *in situ*, позволяющий оценить амплификацию гена ErbB2, кодирующего белок Her2/neu [45–47].

Гетерогенность маркера пролиферации Ki67 в опухоли при регионарном метастазировании РМЖ. Исследования гетерогенности экспрессии маркера пролиферации Ki67 начали публиковать позже, чем аналогичные исследования гетерогенности экспрессии РЭ, РП и Her2/neu, что связано с более поздним вхождением оценки пролиферативного статуса по уровню экспрессии Ki67 в «золотой стандарт» диагностики РМЖ. Пороговое значение доли Ki67-положительных опухолевых клеток, разделяющее случаи РМЖ с высоким и низким уровнями пролиферации, изменялось с течением времени. В настоящее время рекомендованным для диагностики считают пороговое значение 20% окрашенных опухолевых клеток, однако обсуждают вопрос о введении двух пороговых значений, предусматривающих случаи с низким (окрашено $\leq 10\%$ опухолевых клеток), промежуточным (окрашено от 10 до 30% опухолевых клеток) и высоким (окрашено $\geq 30\%$ опухолевых клеток) уровнем пролиферативной активности РМЖ [48, 49]. При этом рекомендованным для диагностики остаётся пороговое значение 20% окрашенных опухолевых клеток.

Самое раннее найденное исследование, посвящённое изменению пролиферативного статуса опухоли при метастазировании, было проведено в 2002 г. F. Vuxant и соавт., наблюдавшими достоверное повышение уровня экспрессии Ki67 в ткани метастазов ($29,8 \pm 12,2\%$) в сравнении с тканью первичной опухоли ($21,8 \pm 9,8\%$) [50]. Более поздние исследования подтверждают существование определённой группы случаев, в которых Ki67-статус опухолевой ткани изменяется с частотой от 4,4 до 38,8% [51, 52].

В рассмотренных работах не было обнаружено достоверных различий частоты случаев с высоким пролиферативным статусом

ткани метастаза при низком пролиферативном статусе ткани первичной опухоли и частоты случаев с обратным изменением Ki67-статуса при метастазировании. При этом в ряде работ, посвящённых изучению изменений уровня экспрессии Ki67 в ткани РМЖ при метастазировании, обнаружено достоверное повышение пролиферативной активности ткани метастазов в сравнении с тканью первичной опухоли [31, 50, 53].

Различные подходы к изучению иммунофенотипической гетерогенности РМЖ при регионарном метастазировании. Высокая предиктивная ценность иммуногистохимического исследования уровня экспрессии РЭ, РП, онкобелка Her2/neu и маркера пролиферации Ki67 в ткани РМЖ неразрывно связана с последующей оценкой статуса каждого из этих маркеров. Последующее принятие терапевтических решений основано именно на информации о положительном или отрицательном статусе каждого из клеточных рецепторов и высоком или низком пролиферативном статусе опухоли, определяемом с помощью иммуногистохимического окрашивания среза ткани антителами к Ki67.

В связи с выраженной клинической направленностью большинства опубликованных исследований основной интерес для их авторов представлял феномен различия статусов биомаркеров в ткани первичной и метастатической опухолей при РМЖ, а также влияние изменений рецепторного и пролиферативного статусов при метастазировании на выбор тактики лечения и прогностические показатели [54, 55]. Изменения уровней экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67 при метастазировании РМЖ, отражающие биологические закономерности опухолевого прогрессирования, в доступной литературе освещены недостаточно широко.

В работе A. Falck и соавт. (2013) приведены данные об отсутствии значимых различий уровней экспрессии РЭ и Ki67 и понижении уровня экспрессии РП при сравнении этих биомаркеров в ткани регионарных метастазов и первичной опухоли при РМЖ [56]. При этом не найдено работ, содержащих комплексное методически единообразное описание и анализ взаимосвязей между изменениями уровней экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67, а также о связанных с этими изменениями механизмах канцерогенеза.

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани при РМЖ служит суррогатным методом определения молекулярно-генетического подтипа, поскольку различные сочетания положительных и отрицательных статусов РЭ,

РП, Her2/neu и высокого и низкого Ki67-статуса достоверно соответствуют истинным молекулярно-генетическим подтипам РМЖ, определяемым при помощи мультигенных сигнатур [48, 57].

Фенотипическая гетерогенность РМЖ, проявляющаяся в изменении суррогатного подтипа опухоли при метастазировании, была описана в нескольких публикациях. Частота изменений молекулярно-биологического подтипа, приведённая в этих работах, составляла от 11 до 32% среди исследованных случаев РМЖ с регионарными метастазами [58]. Статистическая достоверность различий (тест МакНемара–Боекера на асимметрию) направлений изменений подтипа опухоли при регионарном метастазировании была обнаружена для ткани первичной опухоли, относящейся к люминальному А подтипу РМЖ (прогностически самый благоприятный подтип). В тех случаях этой подгруппы, когда изменения подтипа происходили, метастатическая ткань имела признаки более агрессивных молекулярных подтипов. При исследовании случаев РМЖ с любым молекулярным подтипом первичной опухоли направленность изменений подтипа при метастазировании не была статистически подтверждена [56].

Причины и клиническое значение гетерогенности первичной и метастатической опухолей при РМЖ. По мнению ряда исследователей, опухолевая гетерогенность и различия клонов клеток в настоящее время являются наиболее вероятными объяснениями недостаточной эффективности противоопухолевой терапии при РМЖ [59, 60]. Однако подобную позицию нельзя считать общепринятой, поскольку ряд авторов связывают наблюдаемые различия не с биологическими феноменами, а с техническими ошибками или ограничениями методов. В литературе описано четыре группы возможных причин несоответствия рецепторного и пролиферативного статуса ткани метастазов и первичной опухоли при РМЖ.

1. *Ошибки или ограничения методов на преаналитическом и аналитическом этапах исследования гистологического материала.* После взятия образца ткани РМЖ во время операции или при трепан-биопсии результаты последующего иммуногистохимического исследования могут оказаться ложными вследствие холодной ишемии, недостаточной или избыточной фиксации, использования фиксаторов, не рекомендованных производителем иммуногистохимических реагентов, термической обработки для ускорения фиксации, нарушения рекомендованных объёмов и сроков замены фиксатора.

Также к ложным результатам иммуногистохимического исследования опухолевой ткани могут вести неоптимальное выполнение протокола окрашивания, использование некачественных реагентов и ошибок в настройке техники. Различия условий обработки материала первичной опухоли и регионарных метастазов, таким образом, могут вести к наблюдаемым различиям уровней экспрессии исследуемых биомаркёров.

На аналитическом этапе к несовпадению результатов иммуногистохимического исследования ткани первичной и метастатической опухолей могут вести недостаточная стандартизация методов оценки результатов окрашивания или невыполнение рекомендаций по оценке результатов окрашивания [61].

2. *Предшествующая метастазированию поликлональность опухоли.* В ряде случаев уровень экспрессии биомаркёров, который оценивают при иммуногистохимическом исследовании РМЖ, неодинаков в различных участках первичной опухоли. В тех случаях, когда материал первичной опухоли забирают при помощи трепан-биопсии, его объём ограничен, и в срез могут не попасть клетки, совпадающие по иммунофенотипу с клетками метастазов.

Также возможно метастазирование клеток, представляющих клон с иными свойствами, чем те клоны, к которым относится большинство клеток первичной опухоли и которые формируют её иммунофенотип. В таком случае в результате размножения клеток метастаза уровень экспрессии биомаркёров в его ткани будет иным по сравнению с тканью первичной опухоли [39, 62].

3. *Эволюция клеток в процессе развития опухоли.* Изменение генетического профиля клеток РМЖ происходит за счёт мутационных и других изменений экспрессии отдельных генов. Изменение иммунофенотипа в таких случаях связано с приобретением клеткой способности образовывать метастазы [39].

4. *Клональная селекция опухолевых клеток под давлением терапии.* Гормональная терапия, действие которой направлено на опухолевые клетки, экспрессирующие рецепторы к половым стероидным гормонам, приводит к подавлению развития соответствующих клонов и не действует на те опухолевые клоны, в развитии которых не задействованы сигнальные пути, связанные с РЭ и РП. Опухолевые клоны, на которые не действует гормональная терапия, получают преимущество в развитии и обеспечивают появление метастазов. Таргетная анти-Her2/neu терапия аналогичным образом

подавляет клоны Her2/neu-позитивных клеток, предоставляя преимущество клонам с отрицательным Her2/neu-статусом опухолевых клеток, которые участвуют в метастазировании [61].

Несовпадение рецепторного и пролиферативного статусов первичной опухоли и метастазов при РМЖ, как показано в ряде исследований, имеет прогностическую и предиктивную значимость. В ряде работ показано ухудшение прогноза в случаях с изменением статуса РЭ, РП или Her2/neu в опухолевых клетках при метастазировании независимо от направления изменений [63] или при появлении РЭ-, РП- или Her2/neu-негативных метастазов при позитивной первичной опухоли [52, 64]. Кроме того, в доступной литературе есть данные об отсутствии влияния расхождения статусов ключевых биомаркёров в ткани первичной и метастатической опухолей при РМЖ на прогноз заболевания [65].

Заключение. Недостаточный объём и противоречивость данных о существовании, причинах и биологических механизмах изменений рецепторного и пролиферативного статусов при метастазировании рака, отсутствие единого взгляда среди экспертов на клиническую значимость этого феномена не позволяют включить обязательную комплексную оценку уровней экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67 в ткани метастазов в клинические рекомендации [66–69]. Однако в последнее время иммуногистохимическое исследование статуса ключевых биомаркёров в метастатической ткани РМЖ начинает входить в клинические рекомендации в качестве дополнительного исследования [70] или обязательного исследования только Her2/neu-статуса [71]. В 2020 г. поднят вопрос о введении сравнительного исследования первичной опухоли и метастаза при выявлении метастатических лимфатических узлов в клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов [72].

Таким образом, среди исследователей не существует единого мнения о механизмах опухолевой гетерогенности и закономерностях изменения уровней экспрессии рецепторного аппарата клеток РМЖ при метастазировании. В большинстве работ не подвергают сомнению феномен различий статусов и уровней экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67 в ткани первичной и метастатической опухолей [73]. При этом в части работ не было обнаружено преимущественного направления изменений статусов и уровней экспрессии различных компонентов рецепторного аппарата клеток РМЖ при регионарном метастазировании, тогда как

результаты тех работ, авторы которых описали закономерности таких изменений, противоречивы. Отсутствие единой точки зрения в этом вопросе свидетельствует о необходимости продолжения исследований на данную тему.

Несмотря на обширные сведения о внутриклеточных механизмах, связанных с метастазированием опухолей, крайне скудным остаётся объём фактического материала, описывающего участие различных компонентов рецепторного аппарата клеток в метастазировании РМЖ.

При реализации в опухолевых клетках сигнальных путей, связанных с РЭ, РП и Her2/neu, происходит взаимное влияние этих молекул. При этом закономерности их взаимодействия при метастазировании РМЖ остаются неизученными.

Участие авторов. К.В.К. — концепция и дизайн исследования, поиск и анализ источников, написание текста; С.В.С. — редактирование текста, руководство работой.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., Bagnardi V., Viale G., Curigliano G., Adamoli L., Munzone E., Sciandivasci A., De Vita F., Goldhirsch A., Nole F. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur. J. Cancer*. 2014; 50 (2): 277–289. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.10.004.
2. Конышев К.В., Сазонов С.В. Изменение экспрессии иммуногистохимических маркёров в регионарных метастазах рака молочной железы. *Архив патол.* 2020; 82 (4): 19–26. [Konyshev K.V., Sazonov S.V. Changes in expression of immunohistochemical markers in regional breast cancer metastases. *Arkhiv patologii*. 2020; 82 (4): 19–26. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20208204119.
3. Ерофеева Л.М., Мнихович М.В. Сравнительная характеристика лимфоидной инфильтрации при инвазивном раке молочной железы разных молекулярно-биологических подтипов. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2021; 171 (1): 80–85. [Erofeeva L.M., Mnikhovich M.V. Related characteristic of lymphoid infiltration in invasive cancer of breast of the different molecular-biological subtypes. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2021; 171 (1): 80–85. (In Russ.)] DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-1-80-85.
4. Мнихович М.В., Мидибер К.Ю., Галлямова А.Р., Эрзиева А.Г., Лучинин В.В., Анистратов С.В., Шилов А.В. Иммуногистохимическая оценка экспрессии кадгерин-катенинового комплекса при раке молочной железы. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2017; 6 (1): 63–68. [Mnikhovich M.V., Midiber K.Yu., Gallyamova A.R., Erzieva A.G., Luchinin V.V., Anistratov S.V., Shilov A.V. Immunohistochemical evaluation of cadherin-catenin complex

expression in breast cancer. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2017; 6 (1): 63–68. (In Russ.) DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68.

5. Алексеенко И.В., Кузьмич А.И., Плешкан В.В., Тюлькина Д.В., Зиновьева М.В., Костина М.Б., Свердлов Е.Д. Причина раковых мутаций: поправимая плохая жизнь или неизбежные стохастические ошибки репликации? *Молекулярн. биол.* 2016; 50 (6): 906–921. [Aleksenko I.V., Kuzmich A.I., Pleshkan V.V., Tyulkin D.V., Zinovyeva M.V., Kostina M.B., Sverdlov E.D. The cause of cancer mutations: improvable bad life or inevitable stochastic replication errors? *Molecular biology*. 2016; 50 (6): 799–811. (In Russ.)] DOI: 10.1134/S0026893316060030.

6. Zardavas D., Irrthum A., Swanton C., Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12 (7): 381–394. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.73.

7. Сагакянц А.Б., Ульянова Е.П., Шульгина О.Г., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Карнаухов Н.С., Кузнецова М.А., Ващенко Л.Н., Петриашвили И.Р., Лысенко Е.П. Экспрессия маркеров опухолевых стволовых клеток в региональных и дистантных метастазах рака молочной железы. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2020; (4): 128. [Sagakyants A.B., Ulyanova E.P., Shulgina O.G., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Karnaukhov N.S., Kuznetsova M.A., Vaschenko L.N., Petriashvili I.R., Lysenko E.P. Expression of tumor stem cell markers in regional and distant breast cancer metastases. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; (4): 128. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30045.

8. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патол.* 2018; 80 (6): 62–67. [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya I.V. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *Arkhiv patologii*. 2018; 80 (6): 62–67. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20188006162.

9. Конышев К.В., Сазонов С.В. HER2-позитивные подтипы первичной опухоли при раке молочной железы часто имеют гетерогенные метастазы, тогда как трижды негативный подтип опухоли остаётся стабильным при метастазировании. *Вестн. уральской мед. акад. науки*. 2020; 17 (4): 285–289. [Konyshev K.V., Sazonov S.V. Her2-positive subtypes of the primary tumor in breast cancer often have heterogeneous metastases, whereas the triple-negative subtype of the tumor remains stable when metastasized. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2020; 17 (4): 285–289. (In Russ.)] DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-285-289.

10. Konyshev K.V., Sazonov S.V., Kazantseva N.V. Changes of the luminal A subtype of breast cancer in local metastasis. *Virchows Archiv*. 2020; 477 (Suppl. 1): S226. DOI: 10.1007/s00428-020-02938-x.

11. Конышев К.В., Сазонов С.В. Исследование Her2/neu-статуса клеток рака молочной железы при регионарном метастазировании в случаях с неопределённым (2+) уровнем экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли. *Вестн. уральской мед. акад. науки*. 2018; 15 (1): 48–54. [Konyshev K.V., Sazonov S.V. Study of her2/neu status of locoregionally metastasizing breast cancer cells in the cases with equivocal (2+) level of her2/neu oncoprotein expression in primary tumor tissue. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2018; 15 (1): 48–54. (In Russ.)] DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-48-54.

12. Konyshev K.V., Sazonov S.V. Changes of oestrogen receptor, progesterone receptor and Her2/neu statuses

of local metastases compared with primary tumour in breast cancer. *Virchows Archiv*. 2019; 475 (Suppl. 1): S84. DOI: 10.1007/s00428-019-02631-8.

13. Sazonov S.V., Konyshev K.V. Relationship of Her2/neu and oestrogen receptor changes in local metastases compared with primary tumour in breast cancer patients with equivocal (2+) Her2/neu expression level in primary tumour. *Virchows Archiv*. 2019; 475 (Suppl. 1): S91. DOI: 10.1007/s00428-019-02631-8.

14. Колядина И.В., Поддубная И.В., Van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Bastiaannet E., Dekker-Ensink N.G. Иммунологическая гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое, популяционное и прогностическое значение (опыт международного сотрудничества). *Соврем. онкол.* 2015; 17 (1): 30–38. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., Frank G.A., Komov D.V., Karseladze A.I., Bastiaannet E., Dekker-Ensink N.G. Immunological heterogeneity of stage I breast cancer: biological, population-based and prognostic value (international cooperation experience). *Sovremennaya onkologiya*. 2015; 17 (1): 30–38. (In Russ.)]

15. Carlsson J., Nordgren H., Sjöström J., Wester K., Villman K., Bengtsson N.O., Ostenstad B., Lundqvist H., Blomqvist C. HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. *Brit. J. Cancer*. 2004; 90 (12): 2344–2348. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601881.

16. Cui X., Schiff R., Arpino G., Osborne C.K., Lee A.V. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (30): 7721–7735. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.004.

17. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Уровень экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли и регионарных метастазов при раке молочной железы. *Уральский мед. ж.* 2015; (7): 51–55. [Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Ki67 level in primary tumor and locoregional metastases of breast cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 130 (7): 51–55. (In Russ.)]

18. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение экспрессии рецепторов к эстрогену клетками карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. *Вестн. уральской мед. акад. науки*. 2015; (2): 4–6. [Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Change of estrogen receptor expression in breast cancer cells in locoregional metastases. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2015; (2): 4–6. (In Russ.)]

19. Pectasides D., Gaglia A., Arapantoni-Dadioti P., Bobota A., Valavanis C., Kostopoulou V., Mylonakis N., Karelis A., Pectasides M., Economopoulos T. HER-2/neu status of primary breast cancer and corresponding metastatic sites in patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab-based therapy. *Anticancer Res*. 2006; 26 (1B): 647–653. PMID: 16739334.

20. Rosen P.P., Menendez-Botet C.J., Urban J.A., Fracchia A., Schwartz M.K. Estrogen receptor protein (ERP) in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. *Cancer*. 1977; 39 (5): 2194–2200. DOI: 10.1002/1097-0142(197705)39:5<2194::AID-CN-CR2820390537>3.0.CO;2-Y.

21. Liedtke C., Broglio K., Moulder S., Hsu L., Kau S.W., Symmans W.F., Albarracin C., Meric-Bernstam F., Woodward W., Theriault R.L., Kiesel L., Hortobagyi G.N., Pusztai L., Gonzalez-Angulo A.M. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (12): 1953–1958. DOI: 10.1093/annonc/mdl263.

22. Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (6): 1254–1261. DOI: 10.1093/annonc/mdp427.
23. Dawood S., Broglio K., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (1): 92–98. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9844.
24. Hoefnagel L.D.C., van de Vijver M.J., van Slooten H.-J., Wesseling P., Wesseling J., Westenend P.J., Bart J., Seldenrijk C.A., Nagtegaal I.D., Oudejans J., van der Valk P., van der Groep P., de Vries E.G.E., van der Wall E., van Diest P.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R75. DOI: 10.1186/bcr2645.
25. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P., Anderson E., Skene A., Dewar J.A., Purdie C.A. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R92. DOI: 10.1186/bcr2771.
26. Гатауллин И.Г., Хасанова А.И., Хусайнова Г.Н., Петров С.В., Хасанов Р.Ш. Обоснование выбора оптимальной схемы лечения больных метастатическим раком молочной железы. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2010; (9): 55–58. [Gataullin I.G., Khasanov A.I., Khusainova G.N., Petrov S.V., Khasanov R.Sh. Rationale for optimal treatment of patients with metastatic breast cancer. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2010; (9): 55–58. (In Russ.)]
27. Van Agthoven T., Timmermans M., Dorssers L.C.J., Henzen-Logmans S.C. Expression of estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in primary and metastatic breast cancer. *Intern. J. Cancer.* 1995; 63 (6): 790–793. DOI: 10.1002/ijc.2910630607.
28. Amir E., Ooi W.S., Simmons C., Kahn H., Christakis M., Popovic S., Kalina M., Chesney A., Singh G., Clemons M. Discordance between receptor status in primary and metastatic breast cancer: An exploratory study of bone and bone marrow biopsies. *Clin. Oncol.* 2008; 20 (10): 763–768. DOI: 10.1016/j.clon.2008.08.005.
29. Holdaway I.M., Bowditch J.V. Variation in receptor status between primary and metastatic breast cancer. *Cancer.* 1983; 52 (3): 479–485. DOI: 10.1002/1097-0142(19830801)52:3<479::AID-CNCR2820520317>3.0.CO;2-O.
30. Hammond M.E.H., Hayes D.F., Dowsett M., Allred D.C., Hagerty K.L., Badve S., Fitzgibbons P.L., Francis G., Goldstein N.S., Hayes M., Hicks D.G., Lester S., Love R., Mangu P.B., McShane L., Miller K., Osborne C.K., Paik S., Perlmutter J., Rhodes A., Sasano H., Schwartz J.N., Sweep F.G.C., Taube S., Torlakovic E.E., Valenstein P., Viale G., Visscher D., Wheeler T., Williams R.B., Wittliff J.L., Wolff A.C. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (6): 907–1101. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6529.
31. Nishimura R., Osako T., Okumura Y., Tashima R., Toyozumi Y., Arima N. Changes in the ER, PgR, HER2, p53 and Ki-67 biological markers between primary and recurrent breast cancer: Discordance rates and prognosis. *World J. Surg. Oncol.* 2011; 9: 131. DOI: 10.1186/1477-7819-9-131.
32. Bogina G., Bortesi L., Marconi M., Venturini M., Lunardi G., Coati F., Massocco A., Manfrin E., Pegoraro C., Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: Clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch.* 2011; 459 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s00428-011-1097-7.
33. Idirisinghe P.K., Thike A.A., Cheok P.Y., Tse G.M.-K., Lui P.C.-W., Fook-Chong S., Wong N.S., Tan P.H. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer: pathologic correlations and clinical significance. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133 (3): 416–429. DOI: 10.1309/AJCPJ57FLJRXKPV.
34. Sari E., Guler G., Hayran M., Gullu I., Altundag K., Ozisik Y. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. *Med. Oncol.* 2011; 28 (1): 57–63. DOI: 10.1007/s12032-010-9418-2.
35. Lacroix H., Iglehart J.D., Skinner M.A., Kraus M.H. Overexpression of erbB-2 or EGF receptor proteins present in early stage mammary carcinoma is detected simultaneously in matched primary tumors and regional metastases. *Oncogene.* 1989; 4 (2): 145–151. PMID: 2564657.
36. Tapia C., Savic S., Wagner U., Schönegg R., Novotny H., Grilli B., Herzog M., Barascud A.D., Zlobec I., Cathomas G., Terracciano L., Feichter G., Bubendorf L. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res.* 2007; 9 (3): R31. DOI: 10.1186/bcr1676.
37. Vincent-Salomon A., Pierga J.-Y., Couturier J., D'Enghien C.D., Nos C., Sigal-Zafrani B., Lae M., Fréneaux P., Diéras V., Thiéry J.-P., Sastre-Garau X. HER2 status of bone marrow micrometastasis and their corresponding primary tumours in a pilot study of 27 cases: A possible tool for anti-HER2 therapy management? *British J. Cancer.* 2007; 96 (4): 654–659. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603584.
38. Cho E.Y., Han J.J., Choi Y.-L., Kim K.-M., Oh Y.L. Comparison of Her-2, EGFR and cyclin D1 in primary breast cancer and paired metastatic lymph nodes: An immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *J. Korean Med. Sci.* 2008; 23 (6): 1053–1061. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.6.1053.
39. Pusztai L., Viale G., Kelly C.M., Hudis C.A. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist.* 2010; 15 (11): 1164–1168. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0059.
40. Aoyama K., Kamio T., Nishikawa T., Kameoka S. A comparison of HER2/neu gene amplification and its protein overexpression between primary breast cancer and metastatic lymph nodes. *Japanese J. Clin. Oncol.* 2010; 40 (7): 613–619. DOI: 10.1093/jjco/hyq019.
41. Bozzetti C., Negri F.V., Lagrasta C.A., Crafa P., Basano C., Tamagnini I., Gardini G., Nizzoli R., Leonardi F., Gasparro D., Camisa R., Cavalli S., Capelli S., Silini E.M., Ardizzoni A. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *British J. Cancer.* 2011; 104 (9): 1372–1376. DOI: 10.1038/bjc.2011.121.
42. Chang H.J., Han S.-W., Oh D.-Y., Im S.-A., Jeon Y.K., Park I.A., Han W., Noh D.-Y., Bang Y.-J., Kim T.-Y. Discordant human epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor status in primary and metastatic breast cancer and response to trastuzumab. *Japanese J. Clin. Oncol.* 2011; 41 (5): 593–599. DOI: 10.1093/jjco/hyr020.
43. Fabi A., Di Benedetto A., Metro G., Perracchio L., Nisticò C., Di Filippo F., Ercolani C., Ferretti G., Meluc-

- ci E., Buglioni S., Sperduti I., Papaldo P., Cognetti F., Mottolese M. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: Significance and impact on patient care. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (7): 2055–2064. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1920.
44. Regitnig P., Schippinger W., Lindbauer M., Samonigg H., Lax S.F. Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. *J. Pathol.* 2004; 203 (4): 918–926. DOI: 10.1002/path.1592.
45. Xiang J., Pan X., Xu J., Fu X., Wu D., Zhang Y., Shen L., Wei Q. Human epidermal growth factor receptor 2 protein expression between primary breast cancer and paired asynchronous local-regional recurrences. *Experim. Therap. Med.* 2011; 2 (6): 1187–1191. DOI: 10.3892/etm.2011.335.
46. Xiao C., Gong Y., Han E.Y., Gonzalez-Angulo A.M., Sneige N. Stability of HER2-positive status in breast carcinoma: A comparison between primary and paired metastatic tumors with regard to the possible impact of intervening trastuzumab treatment. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (7): 1547–1553. DOI: 10.1093/annonc/mdq623.
47. Zurrida S., Montagna E., Naninato P., Colleoni M., Goldhirsch A. Receptor status (ER, PgR and HER2) discordance between primary tumor and locoregional recurrence in breast cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (2): 479–480. DOI: 10.1093/annonc/mdq688.
48. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (9): 2206–2223. DOI: 10.1093/annonc/mdt303.
49. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., Gelber R.D., Gnant M., Piccart-Gebhart M. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (8): 1533–1546. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
50. Buxant F., Anaf V., Simon P., Fayt I., Noël J.C. Ki-67 immunostaining activity is higher in positive axillary lymph nodes than in the primary breast tumor. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 75 (1): 1–3. DOI: 10.1023/A:1016504129183.
51. D'Andrea M.R., Limiti M.R., Bari M., Zambenedetti P., Montagutti A., Ricci F., Pappagallo G.L., Sartori D., Vinante O., Mingazzini P.L. Correlation between genetic and biological aspects in primary non-metastatic breast cancers and corresponding synchronous axillary lymph node metastasis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 101 (3): 279–284. DOI: 10.1007/s10549-006-9300-2.
52. Ibrahim T., Farolfi A., Scarpi E., Mercatali L. Hormonal receptor, human epidermal growth factor receptor-2, and Ki67 discordance between primary breast cancer and paired metastases: Clinical impact. *Oncology.* 2013; 84 (3): 150–157. DOI: 10.1159/000345795.
53. Paksoy S.E., Tasdelen I., Balaban A.S., Ozkaya G., Tolunay S. A comparison of Ki67 proliferative index in primary tumor and axillary metastatic lymph nodes with length of survival in patients with breast cancer. *Bratislavské lekárske listy.* 2013; 114 (11): 645–649. DOI: 10.4149/bll_2013_138.
54. Rossi S., Basso M., Strippoli A., Dadduzio V., Cerchiaro E., Barile R., D'Argento E., Cassano A., Schinzari G., Barone C. Hormone receptor status and HER2 expression in primary breast cancer compared with synchronous axillary metastases or recurrent metastatic disease. *Clin. Breast Cancer.* 2015; 15 (5): 307–312. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.03.010.
55. Raica M., Cîmpean A.M., Ceausu R.A., Fulga V., Nica C., Rudico L., Saptefrati L. Hormone receptors and HER2 expression in primary breast carcinoma and corresponding lymph node metastasis: Do we need both? *Anti-cancer Res.* 2014; 34 (3): 1435–1440. PMID: 24596391.
56. Falck A.K., Bendahl P.O., Chebil G., Olsson H., Fernö M., Rydén L. Biomarker expression and St Gallen molecular subtype classification in primary tumours, synchronous lymph node metastases and asynchronous relapses in primary breast cancer patients with 10 years' follow-up. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 140 (1): 93–104. DOI: 10.1007/s10549-013-2617-8.
57. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Данилова Т.В. Подтипы рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2012; (3–4): 13–19. [Pak D.D., Rasskazova E.A., Danilova T.V. Subtypes of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy.* 2012; (3–4): 13–19. (In Russ.)]
58. Falck A.-K., Fernö M., Bendahl P.-O., Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases — aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: Results from a prospective randomised trial. *BMC Cancer.* 2013; 13: 558. DOI: 10.1186/1471-2407-13-558.
59. Ufen M.-P., Kohne C.H., Wischneswky M., Wolters R., Novopashenny I., Fischer J., Constantinidou M., Possinger K., Regierer A.C. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Ann. Oncol.* 2013; 25 (1): 95–100. DOI: 10.1093/annonc/mdt429.
60. Aurilio G., Monfardini L., Rizzo S., Sciandivas-ci A., Preda L., Bagnardi V., Disalvatore D., Pruneri G., Munzone E., Della Vigna P., Renne G., Bellomi M., Curigliano G., Goldhirsch A., Nolè F. Discordant hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in bone metastases compared to primary breast cancer. *Acta Oncologica.* 2013; 52: 1649–1656. DOI: 10.3109/0284186X.2012.754990.
61. Khasraw M., Brogi E., Seidman A.D. The need to examine metastatic tissue at the time of progression of breast cancer: is re-biopsy a necessity or a luxury? *Curr. Oncol. Rep.* 2011; 13 (1): 17–25. DOI: 10.1007/s11912-010-0137-9.
62. Zardavas D., Irrthum A., Swanton C., Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12 (7): 381–394. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.73.
63. Niikura N., Liu J., Hayashi N., Mittendorf E.A., Gong Y., Palla S.L., Tokuda Y., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Ueno N.T. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (6): 593–599. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.8889.
64. Dieci M.V., Barbieri E., Piacentini F., Ficarra G., Bettelli S., Dominici M., Conte P.F., Guarneri V. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: A single-institution analysis. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (1): 101–108. DOI: 10.1093/annonc/mds248.
65. Amir E., Miller N., Geddie W., Freedman O., Kassam F., Simmons C., Oldfield M., Dranitsaris G., Tomlinson G., Laupacis A., Tannock I.F., Clemons M. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (6): 587–592. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5232.
66. Петров С.В. Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии. *Уральский мед. ж.* 2014; (8): 5–9. [Petrov S.V. The capabilities and limitations of immunohistochemical ana-

lysis in clinical oncology. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (8): 5–9. (In Russ.)]

67. Ieni A., Barresi V., Caltabiano R., Cascone A.M., Del Sordo R., Cabibi D., Zeppa P., Lanzafame S., Sidoni A., Franco V., Tuccari G. Discordance rate of HER2 status in primary breast carcinomas versus synchronous axillary lymph node metastases: A multicenter retrospective investigation. *Onco Targets Ther.* 2014; 7: 1267–1272. DOI: 10.2147/OTT.S65294.

68. Kaufman P.A., Bloom K.J., Burris H., Gralow J.R., Mayer M., Pegram M., Rugo H.S., Swain S.M., Yardley D.A., Chau M., Lalla D., Yoo B., Brammer M.G., Vogel C.L. Assessing the discordance rate between local and central HER2 testing in women with locally determined HER2-negative breast cancer. *Cancer.* 2014; 120 (17): 2657–2664. DOI: 10.1002/cncr.28710.

69. Sighoko D., Liu J., Hou N., Gustafson P., Huo D. Discordance in hormone receptor status among primary, metastatic, and second primary breast cancers: biological difference or misclassification? *Oncologist.* 2014; 19 (6): 592–601. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0427.

70. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., Kyriakides S., Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Suppl. 7): VIII1–VIII9. DOI: 10.1093/annonc/mds232.

71. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (2): 241–256. DOI: 10.5858/arpa.2013-0953-SA.

72. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы 2021. М.: АБВ-пресс. 2020; 23–28. [“Zolotoy standart” diagnostiki i lecheniya raka molochnoy zhelezy 2021. (Golden standard of breast cancer diagnostics and treatment 2021.) М.: ABV-press. 2020; 23–28. (In Russ.)]

73. Кобышев К.В., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Изменение рецепторного аппарата клеток карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. Екатеринбург: Редакция журнала «Вестник Уральской медицинской академической науки». 2019; 88–92. [Kobyshev K.V., Sazonov S.V., Leont'ev S.L. *Izmenenie retseptornogo apparata kletok kartsinomy molochnoy zhelezy pri regionarnom metastazirovaniy.* (Changes in the receptor apparatus of breast carcinoma cells during regional metastasis.) Yekaterinburg: Redaktsiya zhurnala “Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki”. 2019; 88–92. (In Russ.)]