

*К.В. Коньшев, С.В. Сазонов*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СТАТУСОВ РЕЦЕПТОРОВ К ЭСТРОГЕНУ, РЕЦЕПТОРОВ К ПРОГЕСТЕРОНУ И HER2/NEU В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ РЕГИОНАРНОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация;  
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

*K. V. Konyshov, S. V. Sazonov*

## ESTROGEN RECEPTOR, PROGESTERONE RECEPTOR AND HER2/NEU STATUSES OF TUMOR CELLS CHANGE IN BREAST CANCER LOCAL METASTASIS

Institute of medical cell technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;  
Ural state medical university of Ministry of health of Russia,  
Yekaterinburg, Russian Federation

**Резюме. Введение.** Принятие клинических решений с учетом гетерогенности опухолей, в частности, при раке молочной железы (РМЖ) — возможный путь повышения эффективности противоопухолевой терапии. **Цель исследования:** оценка частоты изменений рецепторного статуса клеток карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. **Материал и методы.** Операционный материал первичной опухоли и регионарных метастазов 104 пациенток с диагнозом рак молочной железы исследовался иммуногистохимическим (рецепторы к эстрогену, рецепторы к прогестерону, Her2/neu) и SISH (ген HER2) методами, для оценки результатов реакций применялись системы оценки Allred и ASCO/CAP 2013. Оценивались общая частота изменений статуса каждого биомаркера при регионарном метастазировании, а также частоты изменения статусов с положительного на отрицательный и с отрицательного на положительный. **Результаты.** Выявленные частоты изменений статусов рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и онкобелка Her2/neu при регионарном метастазировании рака молочной железы составляли 9,6%, 16,3%, 8,6% соответственно. Частоты изменений статусов гормональных рецепторов с положительного на отрицательный и с отрицательного на положительный не имели значимых различий, в то время как частоты изменений статуса Her2/neu при РМЖ составляли 31,2% и 4,6% соответственно. **Заключение.** Частоты изменений статусов рецепторов к стероидным гормонам в клетках РМЖ при регионарном метастазировании не имеют значимых различий, при этом выявлено преобладание частоты случаев с изменением Her2/neu-статуса с положительного на отрицательный над частотой случаев с противоположным направлением изменений.

**Abstract. Background.** Management of cancer patients taking into account tumor heterogeneity is the possible way to increase therapy success. **Objective of the study:** to assess the rate of receptor status change in the cells of breast carcinoma with local metastasis. **Methods.** Postoperative specimens of the primary tumor and local metastases of 104 patients diagnosed with breast cancer were studied by immunohistochemical (estrogen receptors, progesterone receptors, Her2/neu) and SISH (HER2 gene) methods. Allred and ASCO/CAP 2013 scoring systems were used to evaluate the results of the reactions. The overall frequency of changes of each biomarker status in regional metastases compared with primary tumor, as well as the frequency of status changes from positive to negative and from negative to positive were estimated. **Results.** The revealed frequencies of estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu statuses changes in regional metastasis of breast cancer were 9.6%, 16.3%, 8.6%, respectively. The frequencies of changes in the status of hormonal receptors from positive to negative and from negative to positive had no significant differences, while the frequencies of changes in the Her2/neu status of breast cancer were 31.2% and 4.6%, respectively. **Conclusion.** The frequency of changes of steroid hormones receptors statuses in the cells of breast cancer in primary tumor and regional metastasis had no significant differences, while the predominance of the frequency of cases with a change in Her2/neu-status from positive to negative over the frequency of cases with the opposite direction of change was revealed.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазирование, рецепторы к эстрогену, рецепторы к прогестерону, Her2/neu, гетерогенность опухоли

**Keywords:** breast cancer, metastasis, estrogen receptor, progesterone receptor, Her2/neu, tumor heterogeneity

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сазонов Сергей Владимирович  
imct@celltechnologies.ru

Дата поступления 09.07.2019 г.

Образец цитирования:

Коньшев К.В., Сазонов С.В. Исследование изменений статусов рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и Her2/neu в опухолевых клетках при регионарном метастазировании рака молочной железы. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №3, с. 322-329, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-322-329

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Sergey V. Sazonov  
imct@celltechnologies.ru

Received 09.07.2019

For citation:

Konyshov K.V., Sazonov S.V. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor and Her2/neu Statuses of Tumor Cells Change in Breast Cancer Local Metastasis. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 3, pp. 322-329. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-322-329 (In Russ)

## Введение

Исчерпывающая фенотипическая и генотипическая характеристика опухолевой ткани в настоящее время является невозможной вследствие присущей опухолям гетерогенности. Вопросы гетерогенности опухолей активно исследуются как для понимания ее биологических механизмов, так и для поиска учитывающих ее терапевтических подходов [1, 2].

Различия экспрессии рецепторов к эстрогену (РЭ), рецепторов к прогестерону (РП), онкобелка Her2/neu и маркера пролиферации Ki67 между клетками первичной и метастатической опухоли при раке молочной железы привлекают внимание исследователей, поскольку учет этого варианта опухолевой гетерогенности является возможным путем повышения эффективности терапии и оценки прогноза заболевания [3-6]. До настоящего времени не существует единого мнения о природе и значении для клиники таких различий. Некоторые авторы отрицают биологическое происхождение гетерогенности экспрессии белков, выявляемых иммуногистохимическим методом, сводя их к артефактам [7, 8]. Однако в большинстве работ, опубликованных в последние годы, существование биологически обусловленной иммунофенотипической гетерогенности ткани первичной опухоли и метастазов не подвергается сомнению, а рекомендация оценивать Her2/neu-статус метастазов включена в рекомендации ASCO/CAP в редакции 2013 года [9, 10, 11].

При этом до настоящего времени нет единой точки зрения на закономерности изменений экспрессии РЭ, РП, Her2/neu и Ki67 при метастазировании РМЖ.

## Цель исследования

Целью исследования стало оценить частоту изменений рецепторного статуса клеток карциномы молочной железы при регионарном метастазировании.

## Материал и методы

Операционный материал от 104 пациенток с диагнозом инвазивного неспецифицированного рака молочной железы, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, не получавших неoadъю-

## Background

Comprehensive phenotypic and genotypic characterization of tumor tissue is currently impossible due to the inherent heterogeneity of tumors. Tumor heterogeneity is actively investigated both to understand its biological mechanisms and to find therapeutic approaches that take it into account [1, 2].

Differences in the expression of estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), oncoprotein Her2/neu and proliferation marker Ki67 between primary and metastatic tumor cells in breast cancer attract the attention of researchers, because taking into account this variant of tumor heterogeneity is possible way to increase the effectiveness of therapy and assessing the prognosis of the disease [3-6]. To date, there is no consensus on the nature and significance for the clinic of such differences. Some authors deny the biological origin of heterogeneity of expression of proteins detected by immunohistochemical method, reducing it to artifacts [7, 8]. However, in most of the papers published in recent years, the existence of biologically determined immunophenotypic heterogeneity of primary tumor tissue and metastases is not in doubt, and the recommendation to assess the Her2/neu status of metastases is included in the recommendations of ASCO/CAP in the 2013 edition [9, 10, 11].

At the same time, to date there is no single point of view on the regularities of changes in the expression of ER, PR, Her2/neu and Ki67 in breast cancer metastasis.

## Objective

The aim of the study was to assess the frequency of changes of breast carcinoma cells receptor status of in regional metastasis compared with primary tumor.

## Methods

Surgical material from 104 patients diagnosed with invasive not otherwise specified breast cancer, having metastatic lesion of regional lymph nodes, who did not receive neoadjuvant therapy, was studied by histological and immunohistochemical (IHC) methods.

Sections of the formalin-fixed, paraffin-filled material of the primary tumor and regional lymph nodes with a

вантную терапию, исследовался гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами.

Срезы фиксированного формалином, залитого в парафиновые блоки материала первичной опухоли и регионарных лимфоузлов толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином для постановки диагноза и подтверждения наличия метастазов.

При исследовании ИГХ-методом срезы толщиной 5 мкм окрашивались моноклональными антителами к рецепторам к эстрогену (клон 1D5, Dako, Дания), рецепторам к прогестерону (клон PgR636, Dako, Дания) с использованием автостейнера Dako Link и моноклональными антителами к Her2/neu (клон 4B5, Ventana, США) при помощи автостейнера Ventana Benchmark GX. Ядра клеток докрашивались гематоксилином.

Результаты окрашивания опухолевых клеток антителами к стероидным гормонам оценивались в соответствии с системой оценки Allred, которая предполагает учет доли опухолевых клеток с окрашенными ядрами и интенсивности окрашивания ядер с последующим выставлением балльной оценки: 0 или 2 балла — отрицательный гормонрецепторный статус опухоли, 3-8 баллов — положительный [13].

Результаты ИГХ-окрашивания ткани опухоли с антителами к Her2/neu оценивались в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013 года, которые предусматривают выставление оценки в баллах. При уровне экспрессии онкобелка Her2/neu на мембранах опухолевых клеток 0 или 1+ опухоль имеет отрицательный, при уровне экспрессии 3+ — положительный, при уровне оценки 2+ — неопределенный Her2/neu-статус [10].

Материал первичной опухоли в случаях с неопределенным уровнем экспрессии онкобелка Her2/neu исследовался методом усиленной серебром гибридизации *in situ* (SISH) для оценки амплификации гена HER2 (INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, Ventana, США) с использованием автостейнера Ventana Benchmark XT. Результаты SISH-исследования оценивались в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013 года, предполагающими положительный Her2/neu-статус опухоли при амплификации гена HER2 и отрицательный в случаях без амплификации данного гена [7].

Для каждого биомаркера вычисляли общую частоту изменений статуса при регионарном метастазировании, а также частоты изменения статуса с положительного на отрицательный и с отрицательного на положительный, которые затем сравнивались при помощи точного теста Фишера [14].

Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel 2007. Принятый уровень статистической значимости ( $p$ ) составлял 0,05 и менее.

### Результаты и обсуждение

Изменение статуса рецепторов к эстрогену произошло в 10 случаях из 104 (9,6%, 95% ДИ 5,0-17,4%),

thickness of 5 microns were stained with hematoxylin and eosin to diagnose and confirm the presence of metastases.

In the IHC study, 5 micron thick sections were stained with monoclonal antibodies to estrogen receptors (clone 1D5, Dako, Denmark), progesterone receptors (clone PgR636, Dako, Denmark) using Dako Link autostainer and monoclonal antibodies to Her2/neu (clone 4B5, Ventana, USA) using Ventana Benchmark GX autostainer. The cell nuclei were stained with hematoxylin.

The results of tumor cells staining with antibodies to steroid hormones were evaluated using Allred scoring system, which takes into account the proportion of tumor cells with colored nuclei and the intensity of staining of nuclei, followed by a score: 0 or 2 points — negative hormone receptor status of the tumor, 3-8 points — positive [13].

The results of IHC staining of tumor tissue with antibodies to Her2/neu were evaluated using ASCO/CAP 2013 guideline, which provide scoring in points. At the level of Her2/neu expression on the membranes of tumor cells 0 or 1+, the tumor has a negative, at the level of expression 3+ — positive, at the level of evaluation 2+ — equivocal Her2/neu status [10].

The primary tumor material in cases with equivocal expression level of Her2/neu was studied by silver-enhanced *in situ* hybridization (SISH) to assess the amplification of the HER2 gene (INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, Ventana, USA) using the Ventana Benchmark XT autostainer. The results of the SISH study were evaluated using ASCO/CAP 2013 guidelines, suggesting a positive HER2/neu-status of the tumor if the HER2 gene is amplified and negative in cases without amplification of this gene [7].

For each biomarker, the total frequency of status changes in regional metastasis was calculated, as well as the frequency of status changes from positive to negative and from negative to positive, which were then compared using Fisher's exact probability test [14].

Statistical analysis was carried out using MS Excel 2007. The accepted level of statistical significance ( $p$ ) was 0.05 or less.

### Results and discussion

Change of estrogen receptor status occurred in 10 cases out of 104 (9.6%, 95% CI 5.0-17.4%), while the ER status of tumor cells during metastasis changed from positive to negative in 5 cases out of 73 (6.8%, 95% CI 2.5-15.9%), from negative to positive in 5 cases out of 31 (16.1%, 95% CI 6.1-34.5%). When comparing the frequency of cases with changes of estrogen receptor status of tumor cells from positive to negative and from negative to positive, no significant differences were found ( $p=0.16$ ) (Fig. 1).



при этом РЭ-статус опухолевых клеток при метастазировании изменился с положительного на отрицательный в 5 случаях из 73 (6,8%, 95% ДИ 2,5-15,9%), с отрицательного на положительный в 5 случаях из 31 (16,1%, 95% ДИ 6,1-34,5%). При сравнении частот случаев с изменением статуса рецепторов к эстрогену в опухолевых клетках с положительного на отрицательный и с отрицательного на положительный не обнаружено значимых различий ( $p=0,16$ ) (рис. 1).

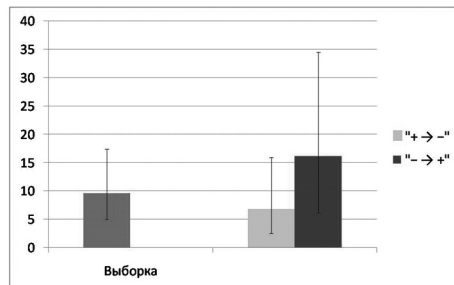


Рисунок 1. Частоты случаев с изменением РЭ-статуса клеток РМЖ при регионарном метастазировании (%): общая частота в выборке, частоты случаев с изменением РЭ-статуса с положительного на отрицательный, с отрицательного на положительный.

Изменение статуса рецепторов к прогестерону произошло в 17 случаях из 104 (16,3%, 95% ДИ 10,1-25,2%), при этом РП-статус опухолевых клеток метастазов изменился с положительного на отрицательный в 7 случаях из 58 (12,1%, 95% ДИ 5,4-23,9%), с отрицательного на положительный в 10 случаях из 46 (21,7%, 95% ДИ 11,4-36,8%). При сравнении частот случаев с изменением статуса рецепторов к прогестерону в опухолевых клетках с положительного на отрицательный и с отрицательного на положительный не обнаружено значимых различий ( $p=0,28$ ) (рис. 2). Из 17 случаев с изменением статуса рецепторов к прогестерону в 3 случаях наблюдалось изменение статуса рецепторов к эстрогену в опухолевых клетках метастазов при сравнении с клетками первичной опухоли.

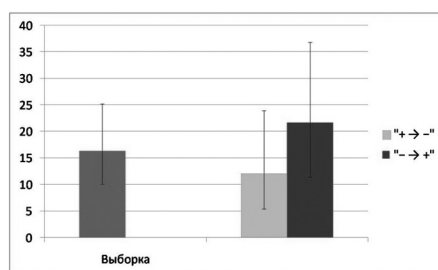


Рисунок 2. Частоты случаев с изменением РП-статуса клеток РМЖ при регионарном метастазировании (%): общая частота в выборке, частоты случаев с изменением РП-статуса с положительного на отрицательный, с отрицательного на положительный.

Изменение статуса онкобелка Her2/neu произошло в 9 случаях из 104 (8,6%, 95% ДИ 4,3-16,2%). При этом Her2/neu-статус опухолевых клеток метастазов изме-

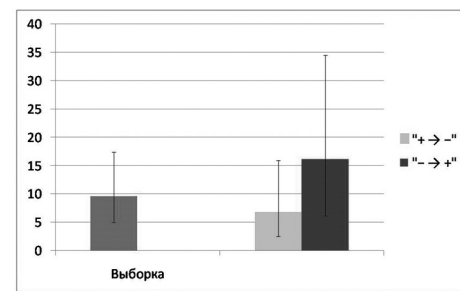


Figure 1. Frequencies of cases with ER status changes in local metastasizing of breast cancer (%): frequency in the whole sample, frequency of cases with ER status changes from positive to negative and from negative to positive.

Change of progesterone receptor status occurred in 17 cases out of 104 (16.3%, 95% CI 10.1-25.2%), while the PR status of tumor cells during metastasis changed from positive to negative in 7 cases out of 58 (12.1%, 95% CI 5.4-23.9%), from negative to positive in 10 cases out of 46 (21.7%, 95% CI 11.4-36.8%). When comparing the frequency of cases with changes of progesterone receptor status of tumor cells from positive to negative and from negative to positive, no significant differences were found ( $p=0.28$ ) (Fig. 2). Of the 17 cases with a change in the status of progesterone receptors, 3 cases showed a change in the status of estrogen receptors in tumor cells of metastases when compared with cells of the primary tumor.

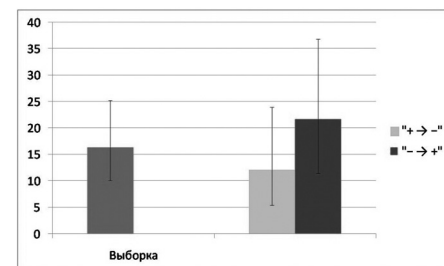


Figure 2. Frequencies of cases with PR status changes in local metastasizing of breast cancer (%): frequency in the whole sample, frequency of cases with PR status changes from positive to negative and from negative to positive.

Change of the status of the Her2/neu cancer protein occurred in 9 cases out of 104 (8.6%, 95% CI 4.3-16.2%). Her2/neu status of tumor cells of metastases changed from positive to negative in 5 cases out of 16 (31.2%, 95% CI 12.1-58.5%), from negative to positive in 4 cases out of 88 (4.6%, 95% CI 1.5-11.9%) (Fig.3). When comparing these frequencies, a significant predominance of the frequency of cases with a change in the status of tumor cells from positive to negative in regional metastasis of breast cancer ( $p=0.004$ ) was found (Fig. 4). Of the 9 cases with a change of Her2/neu status in 2 cases was found change of estrogen receptor status, in 4 cases — change of progesterone receptor status in metastatic tumor cells when compared with the cells of primary tumor.

нился с положительного на отрицательный в 5 случаях из 16 (31,2%, 95% ДИ 12,1-58,5%), с отрицательно на положительный в 4 случаях из 88 (4,6%, 95% ДИ 1,5-11,9%) (рис. 3). При сравнении данных частот обнаружено достоверное преобладание частоты случаев с изменением статуса опухолевых клеток с положительного на отрицательный при регионарном метастазировании рака молочной железы ( $p=0,004$ ) (рис. 4). Из 9 случаев с изменением Her2/neu-статуса в 2 случаях наблюдалось изменение статуса рецепторов к эстрогену, в 4 случаях – рецепторов к прогестерону в опухолевых клетках метастазов при сравнении с клетками первичной опухоли.

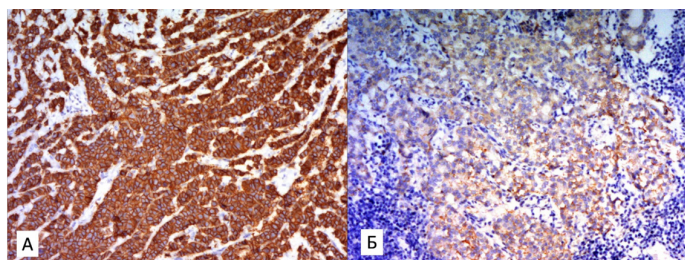


Рисунок 3. Экспрессия Her2/neu в клетках РМЖ: А – первичная опухоль, уровень экспрессии 3+ (положительный Her2/neu-статус опухоли), Б – регионарный метастаз, уровень экспрессии 1+ (отрицательный Her2/neu-статус опухоли). Метод окраски: ИГХ-реакция с антителами к Her2/neu (клон 4B5, Ventana), докрасивание ядер гематоксилином, увеличение  $\times 100$ .

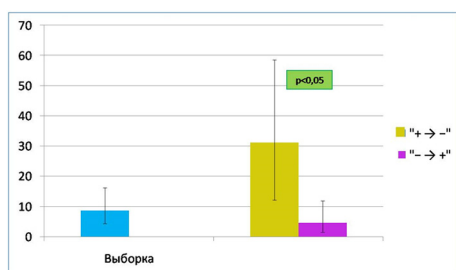


Рисунок 4. Частоты случаев с изменением Her2/neu-статуса клеток РМЖ при регионарном метастазировании (%): общая частота в выборке, частоты случаев с изменением Her2/neu-статуса с положительного на отрицательный, с отрицательного на положительный.

В крупнейшем метаанализе, посвященном данной теме, приведены частоты изменений статусов рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и онкобелка Her2/neu на материале более 2000 пациентов. Частота изменения статусов рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и Her2/neu при формировании регионарных метастазов составляла соответственно 16% (95% ДИ 11-22%), 26% (95% ДИ 21-32%) и 6% (95% ДИ 3-9%) [15]. При сравнении полученных в нашем исследовании результатов с данными метаанализа не обнаружено достоверных различий ( $p=0,17$ ,  $p=0,09$ ,  $p=0,46$  соответственно).

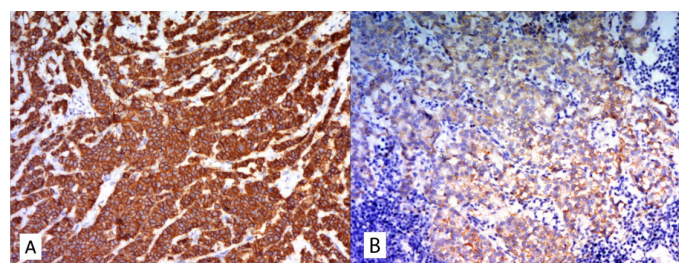


Figure 3. Her2/neu expression in breast cancer cells: A – primary tumor, expression level 3+ (positive Her2/neu status of the tumor), B – local metastasis, expression level 1+ (negative Her2/neu status of the tumor). Staining method: IHC reaction with anti-Her2/neu antibodies (clone 4B5, Ventana), haematoxylin staining of the nuclei, magnification  $\times 100$ .

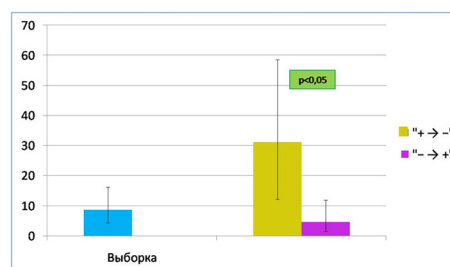


Figure 4. Frequencies of cases with Her2/neu status changes in local metastasizing of breast cancer (%): frequency in the whole sample, frequency of cases with Her2/neu status changes from positive to negative and from negative to positive.

In the largest meta-analysis on this topic, the frequencies of changes in the statuses of estrogen receptor, progesterone receptor and oncoprotein HER2/neu on the material of more than 2000 patients are given. The frequency of changes of the statuses of estrogen receptor, progesterone receptor and Her2/neu in the regional metastases compared with primary tumor was 16% (95% CI 11-22%), 26% (95% CI 21-32%) and 6% (95% CI 3-9%), respectively [15]. When comparing the results obtained in our study with the meta-analysis data, no significant differences were found ( $p=0.17$ ,  $p=0.09$ ,  $p=0.46$ , respectively).

## Conclusions

1. Statuses of estrogen receptors, progesterone receptors and HER2/neu oncoprotein change in regional metastasis of breast cancer with a frequency of 9.6%, 16.3%, 8.6%, respectively.

2. In regional metastasis of breast cancer, negative Her2/neu-status of metastasis cells with a positive status of primary tumor cells is observed more often (31.2%) than positive Her2/neu-status of metastasis cells with a negative status of primary tumor cells (4.6%).

3. The frequency of changes in the status of steroid hormone receptors in tumor cells from positive to negative and from negative to positive in regional metastasis of breast cancer have no significant differences.

4. Changes in the statuses of estrogen receptors,

**Выводы**

1. Статусы рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и онкобелка Her2/neu изменяются при регионарном метастазировании рака молочной железы с частотой 9,6%, 16,3%, 8,6% соответственно.

2. При регионарном метастазировании рака молочной железы отрицательный Her2/neu-статус клеток метастаза при положительном статусе клеток первичной опухоли наблюдается чаще (31,2%), чем положительный Her2/neu-статус клеток метастаза при отрицательном статусе клеток первичной опухоли (4,6%).

3. Частоты изменений статусов рецепторов к стероидным гормонам в опухолевых клетках с положительного на отрицательный и с отрицательного на положительный при регионарном метастазировании рака молочной железы не имеют достоверных различий.

4. Изменения статусов рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и Her2/neu клеток опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы происходят независимо друг от друга.

5. Обнаруженные частоты изменений статусов рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и онкобелка Her2/neu при регионарном метастазировании карциномы молочной железы соответствуют данным международных исследований.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО УГМУ № 056-00151-18-00.*

progesterone receptors and Her2/neu tumor cells in regional metastasis of breast cancer occur independently of each other.

5. The detected frequencies of changes in the statuses of estrogen receptors, progesterone receptors and HER2/neu cancer protein in regional metastasis of breast carcinoma correspond to the data of international studies.

*The work was carried out with financial support of the state task FGBOU VO USMU № 056-00151-18-00.*

**ЛИТЕРАТУРА**

- Zardavas D., Irrthum A., Swanton C., Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12 (7): 381–394. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.73
- Коньшев К.В., Сазонов С.В. Исследование Her2/neu-статуса клеток рака молочной железы при регионарном метастазировании в случаях с неопределенным (2+) уровнем экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2018; 15 (1): 48-54. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-48-54
- Коньшев К.В., Сазонов С.В. Изменения экспрессии онкобелка HER2/neu и рецепторов к эстрогену в опухолевых клетках при регионарном метастазировании рака молочной железы с неопределенным уровнем экспрессии HER2/neu в клетках первичной опухоли. *Успехи молекулярной онкологии,* 2018, Т.5, №4, С. 67-68.
- 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
- Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Ki67 and estrogen receptor changes in breast cancer local metastases. *Virchows Archiv.* 2016; 469 (S1): 61

**REFERENCES**

- Zardavas D., Irrthum A., Swanton C., Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12 (7): 381–394. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.73
- 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 [Issledovanie Her2/neu-statusa kletok raka molochnoj zhelezy pri regionarnom metastazirovanii v sluchajah s neopredelennym (2+) urovnem jekspressii Her2/neu v tkani pervichnoj opuholi]. *Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik ural'skoi meditsinskoj akademicheskoi nauki].* 2018; 15 (1): 48-54. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-48-54
- Konyshev K.V., Sazonov S.V. Changes in the expression of HER2 / neuoncoprotein and estrogen receptors in tumor cells during regional metastasis of breast cancer with an undetermined level of HER2/neu expression in primary tumor cells [Konyshev K.V., Sazonov S.V. Izmeneniya ekspressii onkobelka HER2/neu i retseptorov k estrogenu v opukholevykh kletkakh pri regionarnom metastazirovanii raka molochnoj zhelezy s neopredelennym urovnem ekspressii HER2/neu v kletkakh pervichnoj opukholi]. *Advances in molecular oncology [Uspekhi molekulyarnoy onkologii].* 2018; 5 (4): 67-68. (In Russ.)
- Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J.,



6. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение экспрессии рецепторов к эстрогену клетками карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015; 53 (2): 4-6.
7. Konyshev K., Sazonov S. Correlation of changes of estrogen receptor and progesterone receptor expression levels in locoregional metastases of breast cancer comparing with primary tumor. *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*, 2018: T.473 (1), S. 50.
8. Amir E., Miller N., Geddie W., Freedman O., Kassam F., Simmons C. et al. 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
9. Сазонов С.В., Леонтьев С.Л., Бриллиант А.А. Опыт работы референс-лаборатории по HER2/Neu тестированию карциномы молочной железы в Свердловской области. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013. №1 (43). С.56-60.
10. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M. et al. 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
11. Sazonov S.V., Konyshev K.V. Her2/neu in local metastases and primary focus of breast cancer. *Virchows Archiv.* 2015; 467 (S1): S55.
12. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Her2/neu-статус первичной опухоли и регионарных метастазов при раке молочной железы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015; 54 (3): 40-42.
13. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod. Pathol.* 1998; 11 (2): 155–68.
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
15. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., Bagnardi V., Viale G. 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
- 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
5. Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Ki67 and estrogen receptor changes in breast cancer local metastases. *Virchows Archiv.* 2016; 469 (S1): 61
6. Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Change of estrogen receptor expression in breast cancer cells in locoregional metastases [Изменение экспрессии рецепторов к эстрогену клетками карциномы молочной железы при регионарном метастазировании]. *Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki]*. 2015; 53 (2): 4-6.
7. Konyshev K., Sazonov S. Correlation of changes of estrogen receptor and progesterone receptor expression levels in locoregional metastases of breast cancer comparing with primary tumor. *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*, 2018: T.473 (1), p. 50.
8. Amir E., Miller N., Geddie W., Freedman O., Kassam F., Simmons C. et al. 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.
9. Sazonov S.V., Leontyev S.L., Brilliant A.A. Experience of reference laboratory for HER2/Neu testing of breast carcinoma in the Sverdlovsk region [Opyt raboty referens-laboratorii po HER2/Neu testirovaniyu kartsinomy molochnoy zhelezy v Sverdlovskoy oblasti]. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science [Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki]*. 2013; 43 (1): 56-60. (In Russ.)
10. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M. et al. 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
11. Sazonov S.V., Konyshev K.V. Her2/neu in local metastases and primary focus of breast cancer. *Virchows Archiv.* 2015; 467 (S1): S55.
12. Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V., Leontiev S.L. Her2/neu-status of the primary tumor and locoregional metastases in breast cancer [Her2/neu-status первичной опухоли и регионарных метастазов при раке молочной железы]. *Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki]*. 2015; 54 (3): 40-42.
13. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod. Pathol.* 1998; 11 (2): 155–68.
14. Petri A., Sebin K. Medical statistics at a glance. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
15. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., Bagnardi V., Viale G. 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

**Авторы**

Коньшев Константин Вячеславович  
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом  
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ  
Младший научный сотрудник  
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а  
kon-konyshev@yandex.ru

Сазонов Сергей Владимирович  
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий  
Д.м.н., профессор, заведующий патолого-анатомическим отделением  
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ  
Заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии  
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а  
imct@celltechnologies.ru

**Authors**

Konstantin V. Konyshev  
Institute of Medical Cell Technologies  
Cand. Sci. (Med.), pathologist  
Ural State Medical University  
Reseracher  
Russian Federation, 620137, Yekaterinburg, Vilonova str., 76a  
kon-konyshev@yandex.ru  
Sergey V. Sazonov  
Institute of Medical Cell Technologies  
MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Pathology Department  
Ural State Medical University  
Head of Department of Histology, Cytology and Embryology  
Russian Federation, 620137, Yekaterinburg, str. Vilonova, 76a  
imct@celltechnologies.ru