

Дискордантность статуса эстрогеновых рецепторов между первичным и метастатическим раком молочной железы — возможные причины и прогностическая значимость

Т. А. БОГУШ¹, А. С. ПОПОВА², Е. А. ДУДКО¹, Е. О. ИГНАТОВА¹,
Б. Е. ПОЛОЦКИЙ¹, С. А. ТЮЛЯНДИН¹, М. И. ДАВЫДОВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»
Российской академии медицинских наук, Москва

² Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

Discordance of Estrogen Receptor Status Between Primary and Metastatic Breast Cancer — Possible Reasons and Prognostic Value

T. A. BOGUSH, A. S. POPOVA, E. A. DUDKO, E. O. IGNATOVA, B. E. POLOTSKY, S. A. TJULJANDIN, M. I. DAVYDOV

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
Department of Fundamental Medicine, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Целью данного обзора явилась систематизация сведений о дискордантности экспрессии эстрогеновых рецепторов в первичном и метастатическом раке молочной железы, в разных метастазах, при повторных анализах одной и той же ткани. Обсуждаются возможные причины этого феномена. Авторы подчеркивают необходимость проведения анализа эстрогеновых рецепторов в метастазах рака молочной железы, независимо от рецепторного статуса первичной опухоли, для прогнозирования течения метастатической болезни и адекватного лечения метастатической опухоли в строгом соответствии с её рецепторным статусом на момент лекарственной терапии. Проанализированы работы, цитированные в поисковой системе Pub Med до мая 2013 года.

Ключевые слова: дискордантность, эстрогеновые рецепторы, рак молочной железы, метастазы рака молочной железы, прогноз, терапия.

The aim of the review was systematization of the data on discordance in expression of estrogen receptors between primary and metastatic breast cancer, different metastases and repeated analyses of the same tissue. The possible reasons for the phenomenon are discussed. The authors emphasize the need to analyze estrogen receptors in breast cancer metastases, regardless of the receptor status of the primary tumor, for predicting the course of the metastatic disease and providing an adequate treatment of the metastatic tumor in strict accordance with its receptor status during drug therapy. The works cited in the search engine Pub Med to May 2013 were analyzed.

Key words: discordance, estrogen receptors, breast cancer, metastatic breast cancer, prognosis, therapy.

Введение

Эстрогены играют важную роль в возникновении и развитии рака молочной железы, при этом гормональная чувствительность ткани определяется наличием в ней эстрогеновых рецепторов. Эстрогеновые рецепторы являются важнейшей клеточной мишенью, воздействуя на которую можно не только контролировать процессы канцерогенеза, но и подавлять рост уже трансформированных опухолевых клеток. Блестящим подтверждением этого является результат многолетнего, с начала 1970-х гг., применения

первого таргетного препарата тамоксифена у больных раком молочной железы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов в опухоли. Препарат позволяет значительно улучшить отдалённые результаты хирургического лечения, снижая риск рецидива заболевания и смертность больных, эффективен в качестве средства адъювантной терапии пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы. Именно поэтому определение рецепторного статуса опухоли является общепринятой рутинной процедурой, выполнение которой необходимо для выбора правильной тактики лечения.

Однако, несмотря на проведение адъювантной терапии соответственно рецепторному подтипу первичной опухоли, примерно у 20% паци-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 115478, г. Москва, Каширское ш., 24.
РОНЦ им. Н. Н. Блохина

енток с ранним раком молочной железы возникает метастатическая болезнь. В таких случаях выбор дальнейшего лечения зачастую основывается на характеристиках первичной опухоли, в основном из-за сложности взятия образца из метастаза [1] и отсутствия единой тестовой методики [2], несмотря на то что в литературе накоплено достаточно данных об изменении молекулярных маркеров метастатических опухолей по сравнению с первичными. Для эстрогеновых рецепторов подобная дискордантность впервые была отмечена более чем 30 лет назад [3].

Учитывая тот факт, что статус эстрогеновых рецепторов в опухоли является общепринятым и безусловно доказанным прогностическим маркером течения заболевания и предиктивным маркером эффективности антиэстрогеновой терапии, целью написания данного обзора явилась систематизация сведений о дискордантности экспрессии эстрогеновых рецепторов в первичном и метастатическом раке молочной железы, в разных метастазах, при повторных анализах одной и той же опухоли, а также обсуждение возможных причин этого феномена. Проанализированы работы, цитированные в поисковой системе Pub Med до мая 2013 года.

Дискордантность статуса эстрогеновых рецепторов между первичным раком молочной железы, регионарными и отдалёнными метастазами

Оценка дискордантности статуса эстрогеновых рецепторов с использованием биохимических методов. До середины 90-х годов для определения в опухоли эстрогеновых рецепторов (ЭР) применялись методы анализа, основанные на оценке клеточного уровня белков, связывающих эстрогены (так называемые неселективные биохимические радиолигандные методы). Свежзамороженный образец опухоли гомогенизировали и при центрифугировании получали неочищенный цитозоль. Далее проводили инкубацию с радиоактивным эстрадиолом- ^3H и после градиентного

центрифугирования определяли уровень эстрогеновых рецепторов по количеству свободной и связанной с белками цитозоля радиоактивной метки. Позднее стали чаще проводить анализ, при котором для разделения связанного и несвязанного эстрадиола применяли нагруженную декстраном угольную пыль.

В разных исследованиях использовали разные начальные уровни позитивности статуса эстрогеновых рецепторов в опухоли — от 3 до 10 фмоль/мг цитозольного белка, и разные детали проведения анализа [4]. В целом, методы анализа, основанные на связывании лиганда, являются технически сложными, в ряде случаев требуют использования радиоактивных реагентов, больших объёмов свежзамороженной ткани. К тому же они характеризуются низкой чувствительностью и неспецифичностью, поскольку позволяют измерять лишь общую концентрацию эстрогеновых рецепторов, в том числе многочисленных продуктов их деградации, связывающих лиганд [5], что отражается на результатах сравнительной оценки эстрогеновых рецепторов в первичной опухоли и метастазах.

Как видно из табл. 1, уровень дискордантности в ранних исследованиях варьировал очень широко и достигал 50%. Одной из явных причин этого является выраженная вариабельность начального уровня положительного статуса эстрогеновых рецепторов в опухоли, принятого разными исследователями — 3, 5, 7 и 10 фмоль/мг цитозольного белка. В среднем, конверсия рецепторного статуса рака молочной железы отмечена в 31% исследованных опухолей. Видна тенденция к более частой смене в метастатической опухоли «позитивности» на отрицательный статус эстрогеновых рецепторов (в 18,3% случаев), по сравнению с противоположной дискордантностью (в 12,2% случаев).

Оценка дискордантности статуса эстрогеновых рецепторов с использованием иммуногистохимических методов исследования. Введение в лабораторную практику для определения эстрогеновых рецепторов специфических антител первона-

Таблица 1. Уровни дискордантности статуса эстрогеновых рецепторов (ЭР) в первичном и метастатическом раке молочной железы при использовании биохимических методов изучения цитозоля замороженных образцов ткани

Ссылки	Число больных	Уровень «позитивности» статуса ЭР (фмоль/мг)	Число больных (%)		Уровень дискордантности (%)
			+/-	-/+	
[3]	19	≥ 10	3 (15,8)	2 (10,5)	26,3
[6]	37	$> 3,0$	0 (0)	7 (18,9)	18,9
[7]	35	> 7	5 (14,3)	1 (2,9)	17,2
[8]	28	≥ 5	6 (21,4)	9 (32,1)	53,5
[9]	75	> 5	8 (10,7)	6 (8,0)	18,7
[10]	83	> 3	13 (15,7)	11 (13,3)	28,9
[11]	10	> 10	5 (50,0)	0 (0)	50,0
Средний уровень дискордантности	287		18,3%	12,2%	30,5%

начально было успешным только на срезах свежемороженой ткани, но совершенствование методов и получение новых видов специфических антител позволило проводить анализ и фиксированного формальдегидом опухолевого материала. Простота иммуногистохимического исследования, доступность относительно недорогих реагентов для рутинных исследований, возможность оценки малых образцов и уверенность в том, что оцениваются только опухолевые клетки, привело к тому, что метод получил повсеместное распространение для определения гормональных рецепторов [4].

В ранних иммуногистохимических исследованиях, как и при использовании биохимических методов, не было общепринятого пограничного уровня, относительно которого опухоль можно считать эстроген-рецептор положительной или отрицательной. Реакцию определяли как негативную (нет окрашивания), слабо положительную (несколько слегка окрашенных клеток) и положительную (средне- или сильноокрашенные клетки) [12]. В дальнейшем, было принято считать опухоль эстроген-рецептор положительной, если окрашивалось $\geq 10\%$ клеток, исходя из данных, что такие опухоли с большей вероятностью отвечают на гормональную терапию. В 2010 году были опубликованы рекомендации, целью которых явилась стандартизация проведения и оценки результатов иммуногистохимического анали-

за. Согласно этим рекомендациям опухоль признаётся эстроген-рецептор положительной, если окрашивается как минимум 1% клеток [4].

Результаты работ разных исследователей по оценке статуса эстрогеновых рецепторов в первичной и метастатической опухоли при пограничных положительных уровнях «позитивности» 1 и 10% представлены в таблице 2.

Первое, что обращает на себя внимание — тенденция к более частой конверсии рецепторного статуса первичного рака молочной железы по сравнению с метастазом как с положительного на отрицательный, так и с отрицательного на положительный, при пограничном уровне «позитивности» рецепторного статуса опухоли 10% в сравнении с 1%. Средний показатель конверсии в первом случае составил 23,3%, а во втором — 16,8%. При этом независимо от начального уровня «позитивности», отчетливо видно, что частота конверсии положительного рецепторного статуса в отрицательный приблизительно в 2 раза чаще, чем с отрицательного на положительный.

Помимо описанного способа характеристики эстрогенового статуса рака молочной железы существует шкала баллов Оллреда (баллы от 0 до 8 выставляют, исходя из суммы пропорций окрашенных клеток и интенсивности окраски), при которой позитивность рецепторного статуса находится в диапазоне от 3 до 8 баллов. С использованием этой шкалы проведено проспективное

Таблица 2. Уровни дискордантности статуса эстрогеновых рецепторов (ЭР) в первичном и метастатическом раке молочной железы при использовании пограничного уровня «позитивности» 1% и 10%

Ссылки	Число больных	Локализация образцов*	Число больных (%)		Уровень дискор- дантности (%)
			+/-	-/+	
	Пограничный уровень «позитивности» — 1%				
[13]	233	ОМ	23 (10,0)	12 (5,0)	15,1
[14]	140	РМ или ОМ	8 (5,7)	1 (0,7)	6,4
[15]	75	РМ или ОМ	16 (21,3)	11 (14,7)	36,0
[16]	99	ОМ	10 (10,1)	5 (5,1)	15,2
[17]	118	РМ или ОМ	10 (8,5)	4 (3,4)	11,9
[18]	94	ОМ	11 (11,7)	4 (4,3)	16,0
[19]	34	РМ или ОМ	5 (14,7)	1 (2,9)	17,6
Средний уровень дискордантности	793		11,7%	5,2%	16,9%
	Пограничный уровень «позитивности» — 10%				
[1]	87	РМ	15 (17,2)	6 (6,9)	24,1
[20]	200	РМ или ОМ	39 (20,0)	21 (10,0)	30,0
[21]	75	РМ или ОМ	8 (10,7)	9 (12)	22,7
[22]	9	ОМ	4 (44,4)	1 (11,1)	55,5
[13]	233	ОМ	17 (7,3)	7 (3,0)	10,3
[23]	117	РМ или ОМ	12 (18,0)	7 (13,0)	31,0
[24]	262	РМ	12 (4,6)	7 (2,7)	7,3
[25]	26	ОМ	10 (38,5)	1 (3,8)	42,3
[2]	227	РМ или ОМ	10 (4,4)	7 (3,1)	7,5
[26]	97	РМ или ОМ или ИЛРМЖ	8 (8,2)	2 (2,1)	10,3
[27]	120	РМ или ОМ	11 (9,2)	8 (6,6)	15,8
[28]	119	РМ или ОМ	13 (10,9)	3 (2,5)	13,4
[29]	459	РМ или ОМ	113 (24,6)	36 (7,8)	32,4
Средний уровень дискордантности	2031		16,8%	6,5%	23,3%

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — РМ — регионарные метастазы; ОМ — отдалённые метастазы; ИЛРМЖ — инсультальный рак молочной железы.

исследование статуса эстрогеновых рецепторов в первичном раке молочной железы в сравнении с отдалёнными и регионарными метастазами у 137 пациенток. В 10,2% случаев выявлена разнонаправленная дискордантность рецепторного статуса метастазов по сравнению с первичной опухолью, что привело к корректировке дальнейшей тактики лечения у 14 пациенток [30]. При аналогичной оценке статуса эстрогеновых рецепторов у 13 больных с метастатическим раком молочной железы смена позитивного на негативный рецепторный статус отмечена только у 1 больной [31].

По нашему мнению, важнейшим выводом анализа этого блока исследований, полученных при изучении образцов первичного рака молочной железы, регионарных и отдалённых метастазов разных локализаций у более 2500 пациенток, может служить заключение о возможной разнонаправленной конверсии эстрогенового статуса опухоли. Это каждая пятая или шестая пациентка, у которой в метастазе рака молочной железы по сравнению с первичной опухолью позитивный статус эстрогеновых рецепторов может поменяться на отрицательный и наоборот.

Использование разных антител при оценке дискордантности статуса эстрогеновых рецепторов методом иммуногистохимии. Рассматривая дискордантность статуса эстрогеновых рецепторов в первичной и метастатической опухоли, описанную в работах, использовавших иммуногистохимические методы исследования, следует указать некоторые аналитические особенности, которые могут давать ложноотрицательные или ложноположительные результаты. Иммуногистохимическое определение, несмотря на упомянутые выше достоинства, является качественным и к недостаткам метода можно отнести отсутствие единых критериев позитивности рецепторного статуса опухолей, субъективность визуальной оценки рецепторного статуса, проводимой патоморфологами, и различия в иммунореактивности используемых антител. Последнее может являться одной из очевидных причин различий в оценке эстрогеновых рецепторов в первичной и метастатической опухоли с использованием разных антител.

Для иммуногистохимического анализа применяется достаточно широкий спектр моноклональных антител, производимых разными фирмами, реже — поликлональные антитела к эстрогеновым рецепторам. Во избежание терминологической путаницы, необходимо указать, что с 1996 года в связи с открытием нового типа рецепторов — эстрогеновых рецепторов β , «классические» рецепторы эстрогена получили название эстрогеновые рецепторы альфа ($\text{ER}\alpha$). Многие современные антитела позволяют строго квалифицировать эти два типа рецепторов и даже их

изоформы, но несмотря на это во многих работах, и особенно в клинической практике, $\text{ER}\alpha$ по-прежнему называют «эстрогеновые рецепторы».

В настоящее время для иммуногистохимической оценки статуса $\text{ER}\alpha$ наиболее часто используются мышиные антитела фирмы DAKO (клон 1D5), связывающиеся с аминотерминальным фрагментом молекулы $\text{ER}\alpha$, и мышиные антитела фирмы Novocastra (клон 6F11), специфичные к полноразмерной форме рецептора. В некоторых работах проводили окрашивание антителами обоих указанных клонов, и в случае расхождения результатов количество $\text{ER}\alpha$ -позитивных клеток, выявленных при помощи антител 1D5, обычно уступало таковому при использовании антител 6F11. Например, в одной из работ окрашивание клеток антителами 1D5 не выявило наличия $\text{ER}\alpha$, а при окрашивании препаратов тех же опухолей антителами 6F11 доля $\text{ER}\alpha$ -позитивных опухолей составила 67% [32]. В то же время по неизвестной причине антитела клона 6F11 не выявляют наличие цитоплазматических $\text{ER}\alpha$ [33]. В одном из последних исследований показана значительно меньшая иммунореактивность обоих широко используемых антител клонов 1D5 и 6F11 относительно кроличьих моноклональных антител фирмы Akris (клон SP1), специфичных к карбокситерминальному фрагменту $\text{ER}\alpha$, чья аффинность к рецептору в 8 раз выше [34, 35].

Таким образом, различные антитела реагируют против различных частей или эпитопов $\text{ER}\alpha$, имеют разную иммунореактивность, поэтому для исключения аналитической ошибки при проведении сравнительного анализа экспрессии $\text{ER}\alpha$ в первичной и метастатической опухоли вид антитела обязательно должен быть одинаковым.

В таблице 3 приведены данные сравнительной оценки результатов таких работ. Анализ $\text{ER}\alpha$ в первичном раке молочной железы, а также в регионарных и отдалённых метастазах проведён с использованием перечисленных выше специфических антител фирмы DAKO, Novocastra и Acris. Независимо от вида антитела прослеживается тенденция, описанная выше: количество случаев конверсии позитивного статуса $\text{ER}\alpha$ на негативный больше, чем противоположное изменение. При этом обращают на себя внимание значительные различия между показателями дискордантности у разных авторов при использовании одинаковых антител: для DAKO 1D5 — от 3 до 24%, для Novocastra 6F11 — от 7 до 42%, для антител Acris SP1 — от 6 до 18%. Как можно объяснить такие различия в аккуратно выполненных исследованиях — непонятно. Возможно, это связано с недостаточным количеством опухолевых образцов, включённых в исследование. Однако существование дискордантности между статусом эстрогеновых рецепторов в первичном раке

Таблица 3. Уровни дискордантности статуса эстрогеновых рецепторов альфа (ЭР α) в первичном и метастатическом раке молочной железы при использовании разных видов специфических моноклональных антител

Антитела: фирма, клон, вид	Ссылки	Число больных	Локализация образцов*	Число больных (%)		Уровень дискор- дантности (%)
				+/-	-/+	
DAKO, 1D5, мышинные	[36]	117	PM	4 (6,7)	0 (0)	4 (6,7)
	[1]	87	PM	15 (17,2)	6 (6,9)	21 (24,1)
	[35]	278	PM или OM	9 (3,2)	0 (0)	9 (3,2)
	Средний уровень дискордантности	482		9,0%	2,3%	11,3 %
Novocastra, 6F11, мышинные	[21]	75	PM или OM	8 (10,0)	9 (12,0)	17 (22,0)
	[30]	137	PM или OM	11 (8,0)	3 (2,2)	14 (10,2)
	[25]	26	OM	10 (38,5)	1 (3,8)	11 (42,3)
	[2]	227	PM или OM	10 (4,4)	7 (3,1)	17 (7,5)
	Средний уровень дискордантности	465		15,2%	5,3%	20,5 %
	Acris, SP1, кроличьи[23]	117	OM	10 (14,0)	3 (4,0)	13 (18,0)
			PM	2 (4,0)	4 (9,0)	6 (13,0)
	[14]	140	PM или OM	8 (5,7)	1 (0,7)	9 (6,4)
	[17]	118	PM или OM	10 (8,5)	4 (3,5)	14 (12,0)
	[28]	119	PM или OM	13 (11,0)	3 (2,4)	16 (13,4)
	[18]	94	OM	11 (11,5)	4 (4,5)	15 (16)
	[19]	34	PM или OM	5 (14,7)	1 (2,9)	6 (17,6)
	Средний уровень дискордантности	622		9,9%	5,3%	13,8%

молочной железы, регионарными и отдалёнными метастазами очевидно.

Зависимость дискордантности между первичным раком молочной железы и метастазами от промежуточной терапии. В 1980 J. C. Allegra et al. продемонстрировали тенденцию к уменьшению концентрации эстрогеновых рецепторов в опухоли после лечения тамоксифеном — в среднем с 66 до 8 фмоль/мг [37]. Считалось, что тамоксифен связывает эстрогеновые рецепторы, меняя их статус с положительного на отрицательный.

Однако в более позднем исследовании было показано, что после проведения химио- или гормональной терапии у большего числа пациентов с ЭР-положительными опухолями диагностируются ЭР-негативные метастазы, чем у пациентов, которым промежуточная терапия не проводилась [7]. Эти результаты объяснялись тем, что тамоксифен мог селективно устранять ЭР-положительные клетки, вследствие чего более агрессивные ЭР-отрицательные клетки давали начало метастазам [38]. В то же время показано, что адъювантная химио-, лучевая и гормональная терапия значимого влияния на конкордантность эстрогенового статуса первичной и метастатической опухоли не оказывает [2, 10, 21]. Дальнейшие иммуногистохимические исследования подтвердили, что приём тамоксифена не является причиной дискордантности между эстрогеновым статусом первичной и метастатической опухоли [2, 14, 18, 20, 21].

Тем не менее некоторые исследования демонстрируют, что адъювантная терапия может явиться причиной конверсии рецепторного статуса. Так, среди пациенток, получавших адъювантно гормональное лечение, ЭР-положительный статус в первичной опухоли сменился на ЭР-отрица-

тельный в метастазах в 18%, а у больных, которым гормонотерапия не проводилась, — только в 4% случаев [23].

Показано также, что изменение рецепторного статуса с позитивного на негативный встречается значительно чаще в группе пациенток, получавших химиотерапию и/или гормональное лечение, чем при отсутствии лекарственной терапии, и среди пациенток, получивших химиотерапию, чем гормональное лечение [29]. Аналогичные результаты описаны в исследовании J. Jensen et al.: адъювантная гормонотерапия вызывала изменение статуса эстрогеновых рецепторов в метастазе по сравнению с первичной опухолью, причём чаще с положительного на отрицательный, чем наоборот [17].

В работе Y. Gong et al. проведено сравнение влияния разных гормональных препаратов на конкордантность статуса в первичном и метастатическом раке молочной железы. Изменение в метастазе ЭР α -положительного статуса первичной опухоли на ЭР α -отрицательный отмечено у 9 из 117 пациенток: в 13,3% случаев — при приёме тамоксифена; в 3,9% — при терапии тамоксифеном и ингибитором ароматазы; в 5,3% случаев — при лечении ингибитором ароматазы. Однако различия между группами сравнения не достигли статистической значимости, так же как и при сравнении уровня конверсии статуса ЭР α в зависимости от продолжительности гормонотерапии [2]. Таким образом, при оценке влияния гормональной, лучевой и химиотерапии на экспрессию ЭР α и дискордантность эстрогенового статуса первичной и метастатической опухоли результаты не всегда однозначны. По мнению авторов, причиной этого могут быть не только трудности в от-

боре групп сравнения, идентичных по схеме, дозовому и временному режиму химиотерапии, но и индивидуальные различия в чувствительности опухоли к лекарственному воздействию, связанные с возрастом и клиническим статусом больного, гистологической структурой опухоли и т.д.

Влияние дискордантности статуса эстрогеновых рецепторов между первичной и метастатической опухолью на выживаемость больных. При сравнительной оценке течения болезни в группах пациентов с разным соотношением статуса эстрогеновых рецепторов в первичной и метастатической опухоли отмечен худший клинический исход в случае конверсии показателя в сравнении с конкордантностью: медиана продолжительности безрецидивного периода составила 27 и 50 мес. ($p=0,01$), а общей выживаемости — 59 и 112 мес. ($p=0,0005$) соответственно. При этом средняя общая выживаемость для пациентов с изменением с ЭР-положительного на ЭР-негативный статус составила 59 мес., а при отсутствии конверсии ЭР-положительного статуса — 130 мес. ($p=0,001$) [28].

Показано также, что продолжительность безрецидивного течения болезни меньше в случаях, когда первичная опухоль ЭР-положительная, а метастаз — ЭР-отрицательный, чем у пациентов с изменением отрицательного рецепторного статуса на положительный — 28 и 51 мес. соответственно ($p=0,04$) [10]. Однако С. Iguchi et al. показали, что выживаемость пациентов с ЭР-положительной первичной опухолью значимо лучше по сравнению с пациентами с ЭР-отрицательной первичной опухолью ($p=0,0086$), но конверсия экспрессии ЭР в вовлечённых лимфатических узлах не коррелирует с выживаемостью [1].

У пациентов с ЭР-положительной первичной и метастатической опухолью медиана выживаемости почти в 2 раза больше в сравнении с отрицательной конверсией эстрогенового статуса (1131 и 669 дней, соответственно, $p<0,05$). Медиана выживаемости была значительно короче у пациентов с —/— статусом эстрогеновых рецепторов в первичной и метастатической опухоли соответственно (580 дней, $p<0,001$) по сравнению +/+ ($p<0,001$) или с —/+ рецепторным статусом (1131, $p<0,02$) [20].

В работе R. Macfarlane et al. отмечено увеличение продолжительности безрецидивного течения заболевания у больных с +/+ по сравнению с +/- рецепторным статусом первичной опухоли и метастаза — 4,2 года и 1,9 лет соответственно [39].

Таким образом, в литературе представлены убедительные данные, которые свидетельствуют, что дискордантность статуса эстрогеновых рецепторов в первичной и метастатической опухоли, в частности конверсия положительного статуса на отрицательный, является неблагоприятным прогностическим фактором течения рака молочной железы.

Заключение

Анализируя причины описанной дискордантности статуса эстрогеновых рецепторов между первичным и метастатическим раком молочной железы, между разными метастазами, при применении разных видов лечения и т.д., вновь можно вернуться к аналитическим ошибкам — к недостаткам иммуногистохимического анализа, связанного с субъективизмом оценки, с трудностью унификации условий фиксации, дегидратации, гидратации и т.д. В этом смысле очень показательна работа, в которой авторы провели повторное иммуногистохимическое исследование ранее изученного ими маркера репарации ERCC1 в 589 образцах немелкоклеточного рака лёгкого с теми же моноклональными антителами [40]. Дискордантность результатов достигла 36%, при этом, как и в случае с эстрогеновыми рецепторами, конверсия была не только отрицательной, что можно было бы объяснить неудовлетворительными условиями хранения опухолевых образцов, но и положительной.

Возможны разные варианты объяснения такого рода дискордантности результатов при повторном исследовании, включая колебания активности антител в разных партиях, а также гетерогенность опухоли по уровню экспрессии опухолевых маркеров, учесть которую при исследовании локального участка опухоли невозможно. Но в любом случае, очевидны безусловные методические недостатки, преодолеть или свести к минимуму которые можно, развивая инструментальные методы точной количественной оценки экспрессии опухолевых маркеров, исследуя максимально большое число клеток на панели из нескольких специфических антител к эстрогеновым рецепторам альфа с адекватным количеством положительных и отрицательных контролей. Считаем, что реализация такого подхода в рутинной клинической практике возможна при включении в иммунофлуоресцентный анализ метода проточной цитофлуориметрии [41, 42], который лишён субъективизма и позволяет одномоментное исследование суспензии клеток, полученных из разных участков опухоли с количественным инструментальным анализом 10 и более тысяч клеток. Чрезвычайная важность для точной молекулярной диагностики интегральной оценки уровня экспрессии маркеров по всему опухолевому узлу убедительно продемонстрирована в одной из последних работ [43]. При иммуногистохимическом исследовании 15 участков одного и того же образца немелкоклеточного рака лёгкого гетерогенность показателей экспрессии ERCC1, RRM1, TUBB-3 и Ki-67 выявлена у 33—67% больных.

Что касается необходимости анализа статуса эстрогеновых рецепторов в метастазах рака молочной железы, результаты представленных работ с определённой ясностью указывают, что делать это необходимо, независимо от рецепторного статуса

первичной опухоли. Во-первых, чтобы прогнозировать течение метастатической болезни не только в связи с рецепторным статусом первичной опухоли, но и ориентируясь на доказанную неблагоприятную прогностическую значимость конверсии положительного статуса первичной опухоли на отрицательный. Во-вторых, чтобы

провести лечение метастатической опухоли в строгом соответствии с её рецепторным статусом на момент лекарственной терапии. Авторы солидарны с высказыванием Андреа Л. Ричардсон на ASCO в 2010 году: «...мы должны лечить опухоль, существующую сейчас, а не опухоль, которая была годами ранее» [27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Iguchi C., Nio Y., Itakura M. Heterogenic expression of estrogen receptor between the primary tumor and the corresponding involved lymph nodes in patients with node-positive breast cancer and its implications in patient outcome. *J Surg Oncol* 2003; 83: 2: 85–93.
2. Gong Y., Han E. Y., Guo M. et al. Stability of estrogen receptor status in breast carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 4: 705–713.
3. Rosen P. P., Menendez-Botet C. J., Urban J. A. et al. Estrogen receptor protein (ERP) in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 5: 2194–2200.
4. Hammond M. E. H., Hayes D. F., Dowsett M. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (Unabridged Version). *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 7: e48–e72.
5. Harvey J. M., Clark G. M., Osborne C. K., Allred D. C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 5: 1474–1474.
6. Hoehn J. L., Plotka E. D., Dickson K. B. Comparison of estrogen receptor levels in primary and regional metastatic carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1979; 190: 1: 69–71.
7. Lee Y.-T. Variability of steroid receptors in multiple biopsies of breast cancer: effect of systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 2: 185–193.
8. Holdaway I. M., Bowditch J. V. Variation in receptor status between primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 3: 479–485.
9. Raemaekers J. M., Beex L. V., Koenders A. J. et al. Concordance and discordance of estrogen and progesterone receptor content in sequential biopsies of patients with advanced breast cancer: relation to survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 8: 1011–1018.
10. Li B. D. L., Byskosh A., Duda R. B., Molteni A. Estrogen and progesterone receptor concordance between primary and recurrent breast cancer. *J Surg Oncol* 1994; 57: 2: 71–77.
11. Shimizu C., Fukutomi T., Tsuda H. et al. C-erbB-2 protein overexpression and p53 immunoreaction in primary and recurrent breast cancer tissues. *J Surg Oncol* 2000; 73: 1: 17–20.
12. Kamby C., Rasmussen B. B., Kristensen B. Oestrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. *Br J Cancer* 1989; 60: 2: 252–257.
13. Hoefnagel L., van de Vijver M., van Slooten H.-J. et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 5: R75.
14. Bogina G., Bortesi L., Marconi M. et al. 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.
15. Sari E., Guler G., Hayran M. et al. 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.
16. Botteri E., Disalvatore D., Curigliano G. et al. Biopsy of liver metastasis for women with breast cancer: impact on survival. *Breast* 2012; 21: 3: 284–288.
17. Jensen J., Knoop A., Ewertz M., Laenkholm A.-V. ER, HER2, and TOP2A expression in primary tumor, synchronous axillary nodes, and asynchronous metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 2: 511–521.
18. Amir E., Miller N., Geddie W. 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.
19. Romain P. St., Madan R., Tawfik O. W. et al. Organotropism and prognostic marker discordance in distant metastases of breast carcinoma: fact or fiction? A clinicopathologic analysis. *Hum Pathol* 2012; 43: 3: 398–404.
20. Lower E., Glass E., Bradley D. et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 1: 65–70.
21. Guarneri V., Giovannelli S., Ficarra G. et al. Comparison of HER-2 and hormone receptor expression in primary breast cancers and asynchronous paired metastases: impact on patient management. *Oncologist* 2008; 13: 8: 838–844.
22. Amir E., Ooi W. S., Simmons C. et al. Discordance between receptor status in primary and metastatic breast cancer: an exploratory study of bone and bone marrow biopsies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20: 10: 763–768.
23. Idirisinghe P. K. A., Thike A. A., Cheok P. Y. et al. 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.
24. Falck A.-K., Fernö M., Bendahl P.-O., Rydén L. Does analysis of biomarkers in tumor cells in lymph node metastases give additional prognostic information in primary breast cancer? *World J Surg* 2010; 34: 7: 1434–1441.
25. Hilton J. F., Amir E., Hopkins S. et al. Acquisition of metastatic tissue from patients with bone metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 3: 761–765.
26. Nishimura R., Osako T., Okumura Y. et al. 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
27. Ibrahim T., Farolfi A., Scarpi E. et al. 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.
28. Dieci M. V., Barbieri E., Piacentini F. et al. 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.
29. Lindström L. S., Karlsson E., Wilking U. M. et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012; 30: 21: 2601–2608.
30. Thompson A., Jordan L., Quinlan P. et al. 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: 6: R92.
31. Koo J. S., Jung W., Jeong J. Metastatic breast cancer shows different immunohistochemical phenotype according to metastatic site. *Tumori* 2010; 96: 3: 424–432.
32. Dabbs D. J., Landreneau R. J., Liu Y. et al. Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 2: 403–406.
33. Raso M. G., Behrens C., Herynk M. H. et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors identifies a subset of NSCLCs and correlates with EGFR mutation. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 17: 5359–5368.
34. Huang Z., Zhu W., Szekeres G., Xia H. Development of new rabbit monoclonal antibody to estrogen receptor: immunohistochemical assessment on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 1: 91–95.
35. Gomez-Fernandez C., Daneshbod Y., Nassiri M. et al. Immunohistochemically determined estrogen receptor phenotype remains stable in recurrent and metastatic breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 6: 879–882.

36. Umekita Y., Sagara Y., Yoshida H. Estrogen receptor mutations and changes in estrogen receptor and progesterone receptor protein expression in metastatic or recurrent breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 1: 27—32.
37. Allegra J. C., Barlock A., Huff K. K., Lippman M. E. Changes in multiple or sequential estrogen receptor determinations in breast cancer. *Cancer* 1980; 45: 4: 792—794.
38. Johnston S. R. D., Saccani-Jotti G., Smith I. E. et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor, and pS2 expression in tamoxifen-resistant human breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 15: 3331—3338.
39. Macfarlane R., Seal M., Speers C. et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *Oncologist* 2012; 17: 2: 172—178.
40. Friboulet L., Olaussen K. A., Pignon J.-P. et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 12: 1101—1110.
41. Бозуш Т. А., Шатунова А. С., Дудко Е. А. и др. Количественная иммунофлуоресцентная оценка с использованием проточной цитофлуориметрии экспрессии эстрогеновых рецепторов β в солидных опухолях человека. *Вестн Моск ун-та Сер 2. Химия* 2011; 52: 4: 305—312.
42. Бозуш Т. А., Тихомиров М. В., Дудко Е. А. и др. Количественное иммунофлуоресцентное определение экспрессии Pgr в солидных опухолях человека с использованием метода проточной цитофлуориметрии. *Вестн Моск ун-та* 2012; 53: 3: 207—215.
43. Jakobsen J. N., Santoni-Rugiu E., Ravn J., Sorensen J. B. Intratumour variation of biomarker expression by immunohistochemistry in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 11: 2494—2503.