

Discordance du statut HER entre tumeur primitive et métastases : implications thérapeutiques

C. DUBOT *, F. SELLE, J. GLIGOROV, A. KHALIL, J.P. LOTZ
(Paris)

Résumé

La prise en charge du cancer du sein métastatique a progressé ces dernières années tant du point de vue de la chimiothérapie que des thérapeutiques ciblées. Notamment, le trastuzumab ainsi que les autres thérapeutiques ciblant HER2 ont permis d'améliorer la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2. Cependant, la gravité de cette maladie métastatique fait que son pronostic reste altéré et que les rechutes sont de règle, posant ainsi la question des éléments venant participer à la résistance des cellules tumorales au cours de l'évolution carcinologique. Parmi les facteurs explicatifs possibles, l'instabilité phénotypique des cellules cancéreuses est un phénomène bien décrit qui contribue à changer l'expression des récepteurs hormonaux et de HER2 à la surface des cellules tumorales. Ces dernières années, une littérature fournie a été produite sur la question de l'objectivation au moyen de biopsies de la modification du statut d'expression de ces cibles membranaires au niveau des sites métastatiques ganglionnaires ou à distance. Des cas de discordance entre expression phénotypique de la tumeur initiale et des métastases ont ainsi été rapportés à des taux variables. La mise à

Hôpital Tenon - Service d'oncologie médicale - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

* Correspondance : coraline.dubot@gmail.com

disposition du clinicien de cette information de discordance aboutit à une remise en question des modalités thérapeutiques théoriquement basées sur le phénotype de la tumeur initiale. Cette revue a pour objectif de décrire les différents cas de discordance d'expression des récepteurs HER2 rapportés dans les séries de la littérature, leurs conséquences en termes d'adaptation du choix thérapeutique ainsi que leur valeur pronostique, dans le but de discuter l'indication d'une biopsie d'un site métastatique dans la pratique courante.

Mots clés : cancer du sein métastatique, HER2, discordance

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Coraline Dubot, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Malgré les apports liés aux différents traitements adjuvants dans la prise en charge initiale d'un cancer du sein localisé, environ 20 % des patientes auront une rechute métastatique [1]. Les marqueurs tels que les récepteurs aux œstrogènes (RE), les récepteurs à la progestérone (RP) et HER2, connus sur la tumeur initiale sont alors utilisés lors des décisions thérapeutiques en phase métastatique. En particulier, HER2 surexprimé dans 12 à 15 % des tumeurs primitives [2] indique une valeur pronostique mais aussi une valeur prédictive de l'efficacité du trastuzumab tant en situation adjuvante, avec une réduction du risque de récurrence ou de décès d'environ 50 % [3], qu'en situation métastatique. Le traitement par trastuzumab en situation métastatique permet ainsi d'effacer le mauvais pronostic de cette population de patientes en restaurant un pronostic globalement identique à celui d'une population ne surexprimant pas HER2 [4]. Les enjeux d'un tel traitement pèsent donc dans le choix thérapeutique en phase métastatique.

Cependant, plusieurs études ont rapporté une discordance des statuts de ces récepteurs entre la maladie initiale et la rechute, reflétant ainsi des variations phénotypiques entre la tumeur primitive et les métastases ganglionnaires ou à distance. Cette hétérogénéité tumorale a déjà été rapportée depuis plus de 30 ans [5] et sous-tend la question de la résistance aux traitements en phase métastatique. En effet, les cellules tumorales sont soumises à une instabilité génomique qui génère une multiplicité des altérations géniques lors de la progression tumorale. Les choix thérapeutiques basés sur les cibles thérapeutiques connues sur la tumeur primitive peuvent donc être remis en question par une modification de ces cibles sur les cellules métastatiques.

Dans le but de décrire ces modifications phénotypiques des cibles thérapeutiques que sont RE, RP et HER2 entre site primitif et rechute métastatique, de nombreuses études rétrospectives proposant des séries de biopsies des sites métastatiques comparées aux données anatomo-pathologiques de la tumeur initiale ont été rapportées. Deux études prospectives de grande envergure [6, 7] de même qu'une méta-analyse [8] ont été récemment publiées afin d'évaluer l'impact d'une discordance d'expression des récepteurs dans le choix thérapeutique ainsi que sa valeur pronostique.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. Données rétrospectives

Une synthèse des données publiées est résumée dans le tableau 1. La plupart de ces études rétrospectives ont été menées sur des effectifs relativement réduits de patientes et ont porté sur la variabilité d'expression des RH et de HER2 tant pour les récidives locorégionales que pour les rechutes métastatiques. Les taux de discordance rapportés ont varié de 10 à 40 % pour les RE et RP [9]. Concernant HER2, les taux de discordance retrouvés dans la littérature sont moindres et avoisinent les 5 % [10]. La série de Santinelli *et al.* a rapporté un taux de discordance de 13,3 % pour les récidives locorégionales et de 28,6 % dans les récidives métastatiques métachrones [11]. Une autre étude de Regitnig *et al.* portant sur 31 patientes a rapporté 15 cas de modification du statut HER2, dont 3 ayant impacté la décision thérapeutique [12]. Sur les 48 patientes rapportées par Zidan *et al.*, 14 % ont eu une modification de leur statut HER2 entre tumeur primitive et métastatique [13]. Une série

Tableau 1 - Résultats d'études rétrospectives de discordance du statut HER2 (d'après [9, 16])

Auteurs	Localisation secondaire biopsiée	Nombre de patientes (n)	Taux de discordance HER2 T. primitive/site métastatique	Taux de modification thérapeutique
Masood <i>et al.</i> [25]	M ^a	50	8 %	-
Shimizu <i>et al.</i> [26]	LR ^b /M	21	0 %	-
Simon <i>et al.</i> [27]	N ^c	125	9,6 %	-
Tanner <i>et al.</i> [28]	M	46	0 %	-
Vincent-Salomon <i>et al.</i> [29]	M	44	4,5 %	-
Lindström <i>et al.</i> [17]	M	104	14,5 %	-
Gancberg <i>et al.</i> [30]	M	107	6 %	-
Taucher <i>et al.</i> [31]	LR	85	10 %	-
Burstein <i>et al.</i> [32]	LR	23	26 %	-
Regitnig <i>et al.</i> [12]	M	31	22 %	-
Carlsson <i>et al.</i> [33]	N	47	0 %	-
Zidan <i>et al.</i> [13]	M	58	14 %	7 %
Gong <i>et al.</i> [34]	LR/M	60	3 %	-
Pectasides <i>et al.</i> [35]	M	16	38 %	-
Hurley <i>et al.</i> [36]	RL	23	43 %	-
D'Andrea <i>et al.</i> [37]	N	90	3,9 %	-
Harris <i>et al.</i> [38]	LR	18	11 %	-
Mittendorf <i>et al.</i> [39]	LR	25	32 %	-
Simmons <i>et al.</i> [40]	M	13	0 %	-
Lower <i>et al.</i> [41]	M	382	34 %	-
Wilking <i>et al.</i> [42]	LR/N/M	151	10 %	-
Thompson <i>et al.</i> [6]	M	137	9 %	-
Cardoso <i>et al.</i> [43]	N	370	2 %	-
Lear-Kaul <i>et al.</i> [44]	M	12	41 % IHC-0 % FISH	-
Lorincz <i>et al.</i> [45]	M	23	8,7 %	-
Santinelli <i>et al.</i> [11]	LR/N/M	119/M (35)	28,6 % M	-
Tapia <i>et al.</i> [46]	M	105	7,6 %	-
Niikura <i>et al.</i> [16]	M	182	24 %	-
Aitken <i>et al.</i> [47]	N	194	8,9 %	-
Amir <i>et al.</i> [7]	LR/M	271	10 %	14 %
Broom <i>et al.</i> [48]	M	100	5,5 %	-
Xiao <i>et al.</i> [14]	M	66	15,1 %	-
Guarneri <i>et al.</i> [49]	M	75	16 %	13 %
Hoefnagel <i>et al.</i> [50]	M	233	5,2 %	-
Idrisinghe <i>et al.</i> [51]	LR/M	117	7 %	-
Liedtke <i>et al.</i> [52]	M	789	13,6 %	-
Curigliano <i>et al.</i> [15]	M	255	13,9 %	12,1 %
Sari <i>et al.</i> [53]	LR/M	78	14,7 %	-
Sekido <i>et al.</i> [54]	LR/M	44	4,5 %	-
Wu <i>et al.</i> [55]	M	10	50 %	-

a : rechute métastatique ; b : rechute locorégionale ; c : rechute ganglionnaire

de 66 patientes avec une tumeur primitive surexprimant HER2 a été rapportée par Xiao *et al.* dans le but de déterminer l'impact du traitement par trastuzumab sur la variabilité de l'expression de HER2. Une concordance du statut HER2 a été montrée pour 84,9 % des patientes, mais les tests de corrélation évaluant l'impact du trastuzumab ou des autres thérapeutiques anti-tumorales se sont avérés non concluants [14].

Récemment, quelques études rétrospectives de plus grande envergure ont été rapportées, posant la question du changement d'option thérapeutique consécutif aux résultats de biopsies des sites métastatiques et de l'impact des discordances tumorales en termes de survie. Une série de 255 patientes ayant eu une biopsie hépatique d'une lésion métastatique métachrone d'une tumeur primitive mammaire a été sélectionnée à partir des 1 250 biopsies hépatiques disponibles entre 1999 et 2009 sur la base de données de l'European Institute of Oncology [15]. Parmi ces 255 patientes, 27 (14,5 %) ont eu une modification pour le statut RE, 124 pour le statut RP (48,6 %) et 24 pour le statut HER2 (13,9 %). Le changement de thérapeutique global induit par ces résultats a concerné 31 patientes, soit 12,1 % de la cohorte. Le MD Anderson Cancer Center a également rapporté une série de 182 patientes surexprimant HER2 sur leur tumeur initiale pour lesquelles une biopsie d'un site métastatique avait été pratiquée entre 1997 et 2008 [16]. Quarante-quatre (24 %) de ces patientes ont eu une négativation de leur statut HER2. Les taux de discordance rapportés ont été significativement plus élevés pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie ($p = 0,022$) mais n'ont pas été influencés par l'administration de trastuzumab ($p = 0,296$). Une diminution significative de la survie globale a concerné les patientes ayant une discordance de leur statut HER2 comparativement aux patientes ayant un statut HER2 stable (hazard ratio [HR] = 0,43 ; $p = 0,003$). Bien qu'elle porte essentiellement sur les modifications d'expression des RH, l'étude suédoise du Karolinska Cancer Center est intéressante [17], tant de par ses effectifs (plus de 1 000 patientes) que par la description qu'elle offre des variabilités d'expression des différents récepteurs au cours de rechutes successives (plusieurs biopsies ont été pratiquées au fur et à mesure des différentes rechutes chez une même patiente). Les taux de discordances observés sur cette cohorte ont été de 32,4 %, 40,7 % et 14,5 % pour les RE, les RP et HER2 respectivement. Les rechutes successives (2 à 6 rechutes) ont été évaluées pour l'expression de RE (119 patientes), des RP (116 patientes) et de HER2 (32 patientes) et ont montré une variabilité de 33,6 %, 32 % et 15,7 % respectivement. La survie des patientes ayant négativé leur statut RE a été significativement altérée comparativement aux patientes exprimant le RE de façon stable (hazard ratio = 1,48 ; 95 % CI, 1,08-2,05).

2. Données prospectives

L'essai BRITS est un essai prospectif, multicentrique, incluant 205 patientes en rechute locorégionale et/ou métastatique d'un cancer du sein [10]. Après la biopsie du site métastatique, un total de 137 patientes a été retenu avec un âge moyen à 62,6 ans, ménopausées pour 60,6 % d'entre elles, présentant une rechute après un délai médian de 92,2 mois par rapport au diagnostic initial. L'objectif de cet essai était de décrire les taux de discordance dans l'expression des récepteurs RE, RP et HER2 et de déterminer la proportion de patientes qui, du fait de cette discordance, a connu un changement de choix thérapeutique. Un switch du statut de RE a été observé dans 10,2 % des cas ($n = 14$), 24,8 % ($n = 34$) pour les RP et 2,9 % ($n = 4$) pour HER2. La rechute a été métastatique dans 35,8 % des cas mais aucune différence n'a été observée dans le taux de discordance selon que la rechute était métastatique ou bien locorégionale. *In fine*, 24 patientes ont vu leur thérapeutique modifiée par le changement du statut de leurs récepteurs. Les auteurs concluent que la biopsie d'une localisation métachrone à distance d'un cancer du sein permet de modifier l'orientation thérapeutique dans un cas sur six.

En 2009, une étude pilote a inclus 40 patientes atteintes d'un cancer du sein avec une suspicion de rechute métastatique, parmi lesquelles 35 ont pu avoir une biopsie permettant d'avoir 29 échantillons, tous relus de façon centralisée [18]. La discordance concernant les RH a été évaluée à 40 % et 8 % concernant le statut HER2. Ces variations se sont traduites par un changement de thérapeutique dans 20 % des cas. C'est sur les bases de cette étude pilote qu'a été mené l'essai DESTINY rapporté par Amir *et al.* en 2012 [7]. Il s'agit d'un essai prospectif portant sur 121 patientes en rechute métastatique ou bien locorégionale inopérable d'un cancer du sein. Quatre-vingt pour cent des biopsies ont pu être analysées retrouvant une discordance pour RE, RP et HER2 de 16 %, 40 % et 10 % respectivement. L'objectif principal de cet essai était de déterminer le taux de modifications thérapeutiques consécutif aux résultats des biopsies : il a été de 14 %. Les objectifs secondaires étaient la description du taux de discordances, des risques liés à la biopsie, l'évaluation de la satisfaction des patientes biopsiées ainsi que leur survie. Les complications ont été rares, mais la procédure a généré un délai médian de prise en charge thérapeutique de 15 jours (2-56). Les patientes ont cependant adhéré à la procédure puisque le questionnaire de satisfaction révèle que 87,8 % d'entre elles recommanderaient aux autres patientes de faire une biopsie d'un site métastatique. Contrairement aux observations des cohortes rétrospectives, la survie sans progression de

même que la survie globale n'ont pas été corrélées à l'existence d'une discordance d'expression des récepteurs.

Récemment, une méta-analyse regroupant les données individuelles des patientes incluses dans les essais BRITS et DESTINY a été rapportée [8]. Un total de 289 patientes présentant une rechute locorégionale ou métastatique de leur cancer du sein ont été analysées. Les résultats des biopsies ont révélé un autre diagnostic dans 7,6 % des cas (pathologie bénigne ou bien second cancer), et des discordances dans les statuts de RE, RP et HER2 dans 12,6 %, 31,2 %, et 5,5 % des cas, respectivement. La décision thérapeutique a été modifiée par le résultat pour 14,2 % des patientes. Le taux de discordance n'a pas été corrélé au profil initial de la tumeur, ni au site de rechute ou encore à l'intervalle libre entre le diagnostic initial et la rechute. D'autre part, l'impact de la discordance sur la survie n'a pas été analysé étant donné que l'essai BRITS ne disposait pas de ces données.

3. Discussion

Les données actuelles de la littérature permettent de montrer la variabilité phénotypique des cellules tumorales au cours de leur évolution. L'ensemble de ces résultats plaide en faveur de la pratique d'une biopsie au moment de la rechute, qu'elle soit métastatique ou locorégionale, car elle permettrait une adaptation de la décision thérapeutique dans environ un cas sur sept [7, 15]. Ainsi, certaines patientes ne seraient pas inutilement exposées à une thérapie anti-HER2 et verraient leur traitement adapté de la façon la plus appropriée possible. La question réside de savoir pourquoi, alors qu'il existe un faisceau d'arguments en sa faveur, la réalisation d'une biopsie d'un site métastatique est peu effectuée dans la pratique courante.

La première critique qui peut être apportée à l'ensemble de ces études demeure dans les limites des techniques anatomopathologiques utilisées pour évaluer le statut des récepteurs cibles. En effet, les techniques d'immunohistochimie (IHC) sont opérateur-dépendantes et ont une reproductibilité relativement limitée. L'évaluation du statut HER par FISH est communément admise comme plus fiable, mais seule une partie de ces études y a fait appel exclusivement [7, 29, 37, 40, 46], les autres ayant associé une technique d'IHC +/- FISH selon le score de surexpression de HER2 [11-13, 27, 29, 30, 33, 34, 44, 45, 47, 49-55]. Par exemple, bien qu'il existe une relecture centralisée pour l'étude DESTINY [7], il n'a pas été retenu par les auteurs d'effectuer une relecture dans le cas où la biopsie réalisée sur la tumeur initiale

avait été pratiquée dans leur centre. Cependant, ce choix peut s'avérer critiquable [19] au vu des résultats d'une étude ayant testé trois laboratoires centraux qui avaient participé à de grands essais de phase III en adjuvant [20]. Les résultats ont montré qu'au sein d'une même institution, une interprétation de mêmes données d'immunohistochimie ou de FISH pouvait occasionner des discordances de conclusion dans 8 % des cas.

Au-delà des considérations portant sur les techniques analytiques, la question soulevée par ces différentes études est de savoir si la balance bénéfique/risque pèse en faveur d'une biopsie systématique des sites métastatiques. Autrement dit, l'impact sur la décision thérapeutique démontré par certaines de ces études est-il suffisant pour justifier la pratique courante de ces biopsies ? La démonstration d'un impact sur la survie permettrait sans doute de trancher cette question, cependant les données disponibles sur la relation entre survie et discordance du statut HER2 sont contradictoires. En effet, des données rétrospectives ont pu rapporter une altération de la survie chez les patientes présentant une discordance du statut de leurs récepteurs [16, 17], mais cela n'a pas été démontré en prospectif [7]. La démonstration du bénéfice par une amélioration de la survie des patientes ayant vu leur thérapeutique modifiée par la connaissance d'une discordance de leur statut HER2 est donc un point essentiel qui n'a pas encore été éclairci.

La réticence à effectuer un geste invasif est également un argument souvent mis en avant pour expliquer la réserve des praticiens à l'égard d'un geste biopsique de la maladie métastatique. Les données de l'étude de Amir *et al.* ont effectivement montré qu'un tel geste peut occasionner un délai médian de prise en charge de 15 jours [7]. Malgré tout, les auteurs rapportent une bonne acceptabilité de la part des patientes. Toutefois, les données de l'étude de Centre Karolinska [17] semblent indiquer la nécessité de biopsier les métastases à chaque nouvelle évolution de la maladie, ce qui paraîtrait concordant avec l'idée d'un processus continu d'évolution tumorale que connaîtraient les cellules au cours de la maladie métastatique. Faut-il alors imposer un geste invasif à nos patientes à chaque évolution tumorale, lorsqu'il est techniquement réalisable ? D'autre part, étant donné l'objectivation faite d'une telle hétérogénéité tumorale, se pose la question de la variabilité phénotypique d'un site métastatique à l'autre. Bien que des études portant sur des autopsies n'aient pas démontré une grande variabilité entre les différents sites métastatiques au sein d'une même maladie tumorale [21], l'expérience de chacun a déjà été d'être confronté à une réponse dissociée entre plusieurs sites métastatiques à

l'issue d'une ligne thérapeutique. Y a-t-il donc d'autres moyens moins invasifs à même de pouvoir préjuger de l'hétérogénéité tumorale et de son évolutivité ?

Il semblerait que certaines alternatives puissent être proposées, ou du moins des informations complémentaires apportées à celles révélées par une biopsie de métastases. Concernant l'évaluation du statut HER2, un premier élément de réponse peut être apporté par l'utilisation du dosage du taux circulant de la portion extra-membranaire de HER2. Cette portion extra-membranaire du récepteur HER2 peut être clivée puis larguée dans la circulation. Cette protéine tronquée circulante semblerait corrélée au statut HER en immunohistochimie [22], mais l'existence d'une relation entre le taux de protéine tronquée circulante et une conversion du phénotype des métastases n'est pas établie. Des avancées peuvent également paraître intéressantes dans l'analyse du statut HER2 sur les cellules tumorales circulantes (CTC). Cependant, le seuil de détection des CTC (30 à 60 % des patientes [23]), leur corrélation plus ou moins variable avec le statut HER2 évalué sur biopsie d'une cible métastatique [23] et le faible nombre de patientes évaluées pour cette technique à l'heure actuelle ne permettent pas encore d'entrevoir leur utilisation en pratique courante. Enfin, l'imagerie nucléaire par tomographie par émission de positons (TEP), en utilisant un traceur ciblant les cellules sur-exprimant HER2 serait peut-être à l'avenir un outil intéressant. En effet, dans une publication récente, le traceur 18F-ZHER2:342-Affibody a démontré sur des modèles murins une bonne corrélation au statut HER2 en immunohistochimie, et une spécificité meilleure que le 18-FDG [24].

CONCLUSION

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein en phase métastatique se doit d'être adaptée au mieux dans l'optique d'optimiser leur survie. La démonstration de plus en plus étoffée de la variation phénotypique des statuts des RH et de HER2 à la surface des cellules tumorales dans le cadre d'une évolution métastatique d'un cancer du sein plaide en faveur d'une réévaluation du phénotype tumoral par le moyen de biopsies des cibles métastatiques. Bien que l'impact thérapeutique d'une telle réévaluation soit désormais clair, l'estimation de son influence sur la survie des patientes évaluées demeure une question essentielle.

Bibliographie

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
- [2] Navolanic PM, Steelman LS, McCubrey JA. EGFR family signalling and its association with breast cancer development and resistance to chemotherapy. *Int J Oncol* 2003;22:237-52.
- [3] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of Her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007;7:153.
- [4] Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010; 28:92-8.
- [5] Brennan MJ, Donegan WL, Appleby DE. The variability of estrogen receptors in metastatic breast cancer. *Am J Surg* 1979; 137:260-262.
- [6] Thompson AM, Jordan LB, 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:R92.
- [7] 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.
- [8] Amir E, Clemons M, Purdie CA *et al.* Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: Pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treatment Reviews* 2012;38:708-714.
- [9] Jacot W, Pouderoux S, Bibeau F, Leahy C, Chateau MC, Chapelle A, Romieu G. Variation d'expression des récepteurs hormonaux et d'HER-2 dans l'évolution du cancer du sein : quelles implications en pratique clinique ? *Bull Cancer* 2011;98:1059-1070.
- [10] Houssami N, Macaskill P, Balleine RL *et al.* HER2 discordance between primary breast cancer, its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:659-74.
- [11] Santinelli A, Pisa E, Stramazzotti D, Fabris G. HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy. *Int J Cancer* 2008; 122:999-1004.
- [12] Regitnig P, Schippinger W, Lindbauer M, Samonigg H, Lax SF. Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. *J Pathol* 2004;203:918-26.
- [13] Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, Basher W, Cozacov C, Hadary A. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005;93:552-6.
- [14] Xiao C, Gong Y, Han EY, Gonzalez-Angulo AM and 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. *Annals of Oncology* 2011;22:1547-1553.
- [15] Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, Fumagalli L, Rotmensz N, Aurilio G, Locatelli M, Pruneri G, Giudici S, Bellomi M, Della Vigna P, Monfardini L, Orsi F, Nole F, Munzone E, Goldhirsch A. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? *Annals of Oncology* 2011;22:2227-2233.
- [16] Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, Tokuda Y, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Ueno NT. 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.
- [17] Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, Hatschek T, Skoog L, and Bergh J. 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 Jul 20;30(21):2601-8.
- [18] Simmons C, Miller N, Geddie W *et al.*

Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol* 2009;20:1499-504.

[19] Chia S. Testing for discordance at metastatic relapse: Does it matter? *J Clin Oncol* 2012;30(6):575-576.

[20] Perez EA, Dueck AC, Press MF *et al.* Round-robin review of HER2 testing in the context of adjuvant therapy for breast cancer (NCCTG N9831/BCIRG006/ BCIRG005). *Cancer Res* 2010;70, (suppl; abstr PD10-02).

[21] Wu JM, Fackler MJ, Halushka MK, Molavi DW, Taylor ME, Teo WW, Griffin C, Fetting J, Davidson NE, De Marzo AM, Hicks JL, Chitale D, Ladanyi M, Sukumar S, Argani P. Heterogeneity of breast cancer metastases: comparison of therapeutic target expression and promoter methylation between primary tumors and their multifocal metastases. *Clin Cancer Res* 2008;14:1938-1946.

[22] Kong SY, Nam BH, Lee KS *et al.* Predicting tissue HER2 status using serum HER2 levels in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem* 2006;52:1510-5.

[23] Fehm T, Becker S, Duerr-Stoerzer S *et al.* Determination of HER2 status using both serum HER2 levels and circulating tumor cells in patients with recurrent breast cancer whose primary tumor was HER2 negative or of unknown HER2 status. *Breast Cancer Res* 2007;9:R74.

[24] Kramer-Marek G, Bernardo M, Kiesewetter DO, Bagci U, Kuban M, Omer A, Zielinski R, Seidel J, Choyke P, Capala J. PET of HER2-Positive pulmonary metastases with 18F-ZHER2:342 Affibody in a murine model of breast cancer: comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med* 2012;53:939-946.

[25] Masood S, Bui MM. Assessment of Her-2/ neu overexpression in primary breast cancers and their metastatic lesions: An immunohistochemical study. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30:259-265.

[26] 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;73:17-20.

[27] Simon R, Nocito A, Hübscher T *et al.* Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1141-1146.

[28] Tanner M, Järvinen P, Isola J. Amplifi-

cation of HER-2/neu and topoisomerase IIalpha in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:5345-5348.

[29] Vincent-Salomon A, Jouve M, Genin P *et al.* HER2 status in patients with breast carcinoma is not modified selectively by preoperative chemotherapy and is stable during the metastatic process. *Cancer* 2002;94:2169-73.

[30] Gançberg D, Di Leo A, Cardoso F *et al.* Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann Oncol* 2002;13:1036-1043.

[31] Taucher S, Rudas M, Mader RM *et al.* Influence of neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel on the expression of HER2/neu in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:207-213.

[32] Burstein HJ, Harris LN, Gelman R *et al.* Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: A pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53.

[33] Carlsson J, Nordgren H, Sjöström J *et al.* HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases: Original data and literature review. *Br J Cancer* 2004; 90:2344-2348.

[34] Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:1763-1769.

[35] Pectasides D, Gaglia A, Arapantoni-Dadioti P *et al.* 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;26:647-653.

[36] Hurley J, Doliny P, Reis I *et al.* Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1831-1838.

[37] D'Andrea MR, Limiti MR, Bari M *et al.* Correlation between genetic and biological aspects in primary non-metastatic breast cancers and corresponding synchronous axillary lymph node metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:279-284.

[38] Harris LN, You F, Schnitt SJ *et al.* Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast

cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1198-1207.

[39] Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M *et al.* Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009;15:7381-7388.

[40] Simmons C, Miller N, Geddie W *et al.* Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol* 2009;20:1499-1504.

[41] Lower EE, Glass E, Blau R *et al.* HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;113:301-306.

[42] Wilking U, Karlsson E, Skoog L *et al.* HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: Discordances during tumor progression. *Breast Cancer Res Treat* 2010;125:553-561.

[43] Cardoso F, Di Leo A, Larsimont D *et al.* Evaluation of HER2, p53, bcl-2, topoisomerase II-alpha, heat shock proteins 27 and 70 in primary breast cancer and metastatic ipsilateral axillary lymph nodes. *Ann Oncol* 2001;12:615-20.

[44] Lear-Kaul KC, Yoon HR, Kleinschmidt-DeMasters BK, McGavran L, Singh M. Her-2/neu status in breast cancer metastases to the central nervous system. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1451-7.

[45] Lorincz T, Toth J, Badalian G, Timar J, Szendroi M. HER-2/neu genotype of breast cancer may change in bone metastasis. *Pathol Oncol Res* 2006;12:149-52.

[46] Tapia C, Savic S, Wagner U *et al.* HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res* 2007;9:R31.

[47] Aitken SJ, Thomas JS, Langdon SP, Harrison DJ, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Ann Oncol* 2010;21:1254-61.

[48] Broom RJ, Tang PA, Simmons C *et al.* Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009;29:1557-62.

[49] 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;13:838-44.

[50] Hoefnagel LD, van de Vijver MJ, van Slooten HJ *et al.* Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res* 2010;12:R75.

[51] Idirisinghe PK, Thike AA, Cheok PY *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;133:416-29.

[52] Liedtke C, Broglio K, Moulder S *et al.* Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1953-8.

[53] 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;28:57-63.

[54] Sekido Y, Umemura S, Takekoshi S *et al.* Heterogeneous gene alterations in primary breast cancer contribute to discordance between primary and asynchronous metastatic/recurrent sites: HER2 gene amplification and p53 mutation. *Int J Oncol* 2003;2:1225-32.

[55] Wu JM, Fackler MJ, Halushka MK *et al.* Heterogeneity of breast cancer metastases: comparison of therapeutic target expression and promoter methylation between primary tumors and their multifocal metastases. *Clin Cancer Res* 2008;14:1938-46.