

# Meme kanserinin klinikopatolojik özelliklerinin moleküler alt tipe göre değerlendirilmesi

## Evaluation of clinicopathological features of breast cancer according to molecular subtypes

Melek ÜNÇEL<sup>1</sup>, Gamze AKÖZ<sup>1</sup>, Zübeyde YILDIRIM<sup>1</sup>, Gönül PİŐKİN<sup>2</sup>, Mustafa DEĞİRMENCİ<sup>3</sup>,  
Dudu SOLAKOĐLU KAHRAMAN<sup>1</sup>, Duygu AYAZ<sup>1</sup>, Gökhan AKBULUT<sup>4</sup>, Gülden DİNİZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İzmir

<sup>2</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniđi, İzmir

<sup>3</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniđi, İzmir

<sup>4</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniđi, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık gözlenen malignitedir. Meme kanseri, histolojik olarak benzer ve aynı evredeki tümörlerde bile farklı tedavi yanıtı sergileyen heterojen bir tümördür. Bu çalışmada meme kanserinin klinik ve patolojik özelliklerini, tümörün moleküler alt tiplerine göre karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tam konup tedavi olmuş 292 meme kanserli olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Farklı alt tipler tanımlayıcı ve çıkarımsal analizlerle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Toplam 292 invazif meme karsinom olgusu çalışmaya dâhil edildi. Ortalama yaş 55,5±12,8 yıl (28-85 yıl) olup, farklı gruplardaki ortalama yaş birbirine yakındı. Doksan olgu (%30,8) luminal A, 87 olgu (%29,8) luminal B, 78 olgu (%26,7) HER2 pozitif ve 37 (%12,7) olgu triple negatif olarak tanımlandı. Ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi Luminal A grubunda 5 (1-12), Luminal B'de 28,4 (15-80), Her2+ olgularda 24,1 (1-95) ve tripl negatiflerde 43 (1-85) bulundu. Ortalama izlem süresi 22,5±10,9 aydı. Tüm hastalar bazında eksitus oranı %10,6 (n=31) bulundu. Sağ kalm oranı en düşük grup triple negatif hastalardı (%78,4; n=29). Sağ kalm oranı en yüksek grup literatürle uyumlu şekilde Luminal A olarak değerlendirilen olgulardı (n=83, %92,2). Her2 pozitif olgular hedefe yönelik tedaviyle en yüksek sağ kalm oranına sahip ikinci grubu oluşturuyordu (n=71, %91).

**Sonuç:** Meme kanserinin histolojik derecesi veya histopatolojik özellikleri tek başına güvenilir prognostik öngörü sağlamamaktadır. Meme kanserinin heterojen bir tümör olduğu her zaman dikkate alınmalıdır. Bu yüzden meme kanserinde moleküler alt tiplerine göre kişiye özel tedavileri uygulamak, hastalar için en yüksek yarar sağlayacak gibi görünmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, moleküler alt tip, Luminal A-B, Her2 pozitif, Tripl negatif

### ABSTRACT

**Objective:** Breast cancer is the most common malignancy observed among women worldwide. Breast cancer is a heterogeneous tumor, with different responses to therapy even among tumors of similar histology and stage. In this study we aimed to compare the clinical and pathological features of breast cancer according to the molecular subtypes.

**Methods:** We retrospectively reviewed the 292 cases with breast cancer, who were diagnosed and treated at the İzmir Tepecik Education and Research Hospital between 2011 and 2014. Descriptive and inferential analyses between different intrinsic subtypes were performed.

**Results:** A total of 292 females with invasive breast cancer were included in this study. The mean age of the patients was 55.5±12.8 years (28-85 years) which was similar to mean ages of patients with different tumor types. We identified 90 (30.8%) cases of luminal A, 87 (29.8%) luminal B, 78 (26.7%) HER2+, and 37 (12.7%) triple negative. The mean Ki-67 proliferation index was found to be 5 (1-12) in Luminal A group, 28.4 (15-80) in Luminal B group, 24.1 (1-95) in Her2 positive group and 43 (1-85) in triple negative group. The mean follow-up period was 22.5±10.9 months. Mean mortality rate was found as 10.6% (n = 31) in all patients. The least survival rate was determined in triple negative patients (78.4%, n=29). The highest survival rate was assessed (as compatible with the literature) in the luminal A group (n= 83, 92.2%). HER2-positive cases had second highest survival rate with tailored treatment (n= 71, 91%).

**Conclusion:** Histopathologic features or histological grade of breast cancer alone are not reliable prognostic factors. It must be always considered that breast cancer is a heterogeneous tumor. Therefore in breast cancer, tailored therapy according to the molecular subtypes of tumor, seems to provide the highest benefit for patients.

**Key words:** Breast cancer, molecular subtype, Luminal A-B, Her2 positive, Triple negative

**Alındığı tarihi:** 28.09.2015

**Kabul tarihi:** 12.10.2015

**Yazışma adresi:** Ass. Melek Ünçel, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gaziler Cad. Yeniřehir-Konak-İzmir  
**e-mail:** melek.uncel@gmail.com

## GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen, aynı zamanda akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüme neden olan kanser türüdür <sup>(1,2)</sup>. Epidemiyolojik çalışmalarda prevalansı %22-26, meme kanserine bağlı mortalite riski ise %18 dolayındadır <sup>(3,4)</sup>. Malign meme tümörlerinin sınıflaması geleneksel olarak histolojik görünümüne göre yapılmaktayken, günümüzde moleküler özelliklerine göre bazı alt tipler tanımlanmıştır <sup>(5-8)</sup>. İlk kez 2000 yılında Perou ve ark. <sup>(9)</sup> gen ekspresyon çalışmaları ışığında östrojen reseptörü (ER) varlığına göre meme kanserlerinin alt tiplerini tanımlamışlardır. Hâlâ geçerliliğini koruyan bu sınıflamaya göre; ER pozitif tümörler; meme bezlerinin lümene bakan (luminal) hücrelerine benzer gen ekspresyonu, sitokeratin profili ve diğer luminal hücrelerle ilişkili belirleyicileri bulundurlar. Tersine ER negatif tümörlerin bir kısmı İHK'sal olarak insan büyüme faktörü 2 reseptörü (CerbB2) pozitifler ya da tümör hücrelerinde human (insan) epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Her-2) gen amplifikasyonu gösterilebilir. Bu grup Her2 pozitif tümörler olarak bilinir. Luminal grup dışı tümörlerin Her2 negatif olanları ise meme bezlerinin normal bazal hücrelerine benzer gen ekspresyonu ve immün reaktivite gösterirler. Bunlarda genellikle ER ve PR de negatif olduğundan bu grup bazal-benzeri (basal-like) ya da triple (üçlü) negatif tümör grubu olarak adlandırılır <sup>(9-13)</sup>. Yapılan çalışmalar ve meta analizler sonucu meme tümörlerinin %75'inde ER ve/veya progesteron reseptörü (PR) bulunduğu, yani çoğu tümörün luminal grupta olduğu anlaşılmıştır <sup>(7)</sup>. Ancak, luminal gruptaki tümörlerin farklı davranış göstermesi, bu grubu da luminal A ve B olarak alt tiplerine ayırma gereksinimi doğurmuştur. Meme kanserleri içinde en yüksek prevalansa sahip luminal A grubu; proliferatif aktivitesi, mitoz oranı ve histolojik derecesi düşük, Her2 negatif tümörleri kapsar. Luminal A tümörlü hastaların prognozları çok iyi olup, metastazlar çoğu kez kemiklerle sınırlıdır. Luminal-B tümörler, daha agresif seyirlidirler. Bu grubun en önemli farkı tümörlerin yüksek proliferas-

yon hızına sahip olmalarıdır. Luminal A ile B arasındaki sınır değeri, genellikle immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin %14'ünden azının nükleer Ki67 ekspresyonu göstermesi olarak kabul edilir. Ayrıca Her2 pozitif tümörlerden yaklaşık %30 kadarı immünohistokimyasal olarak luminal B fenotipindedir <sup>(14-21)</sup>.

Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, meme kanseri hâlen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Meme kanserinde bilinen prognostik faktörler; lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, uzak metastaz durumu, tümörün hücresel diferansiasyon derecesi, hastanın yaşı, tümördeki hormon reseptörlerinin durumu, Her-2 over ekspresyonu, tümörün proliferasyon indeksi, lenfovasküler invazyon, tümörün histolojisi, neoadjuvan kemoterapi ve hormonoterapiye yanıt durumu ve p53 mutasyonudur.

Bu çalışmada meme kanseri tanısı ile tedavi edilip izlemi yapılan kadınlarda, tümörün moleküler alt tiplerine göre klinik, patolojik ve prognostik özelliklerini karşılaştırmayı ve meme kanserli olgularımızın özelliklerinin literatür verileriyle uyumunu irdelemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tanımlayıcı çalışmada Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesinde 2011 ve 2014 tarihleri arasında memede kitle nedeniyle kalın iğne biyopsisi, segmental rezeksiyon, modifiye radikal mastektomi uygulanan veya dış merkezde opere edilip bölümümüze konsulte edilen 292 olguya ait veriler geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Olguların tümü kadın olup, moleküler özelliklerine göre tümörler luminal A, luminal B, triple negatif veya bazal-benzeri ve Her2 pozitif olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

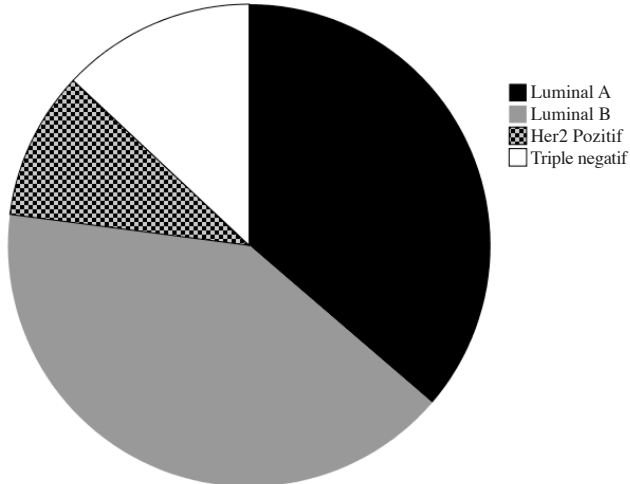
Alt gruplara göre lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, uzak metastaz durumu, tümörün diferansiasyonu, hastanın yaşı, tümördeki hormon reseptörlerinin durumu, Her-2 over ekspresyonu, tümörün proliferasyon indeksi, lenfovasküler invazyon, tümörün histolojisi, neoadjuvan kemoterapi ve hormonotera-

piye yanıt durumu ve p53 mutasyonu benzeri prognostik faktörler karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmelerde, niteliksel verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında grubu oluşturan olgu sayısı ve dağılımlarına göre One-way ANOVA veya Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Toplam 292 invazif meme karsinom olgusu çalışmaya dâhil edildi. Ortalama tanı yaşı 55,5 olup, kadınların yaşları 28 ile 85 arasında değişmekteydi. Farklı gruplardaki ortalama yaş birbirine yakındı ( $p=0,803$ ). Doksan olgu (%30,8) luminal A, 87 olgu (%29,8) luminal B, 78 olgu (%26,7) HER2 pozitif ve 37 (%12,7) olgu triple negatif olarak tanımlandı (Resim 1). Ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi Luminal A grubunda 5 (1-12), Luminal B’de 28,4 (15-80), Her2+ olgularda 24,1 (1-95) ve triple negatiflerde 43 (1-85) bulundu. İstatistiksel olarak moleküler gruplarla Ki67 indeksi arasında ilişki bulundu ( $p=0,001$ ). Ancak özellikle luminal A ve B arasındaki ayrım Ki67 proliferasyon indeksine bağlı yapıldığından bu sonuç dikkate alınmadı.



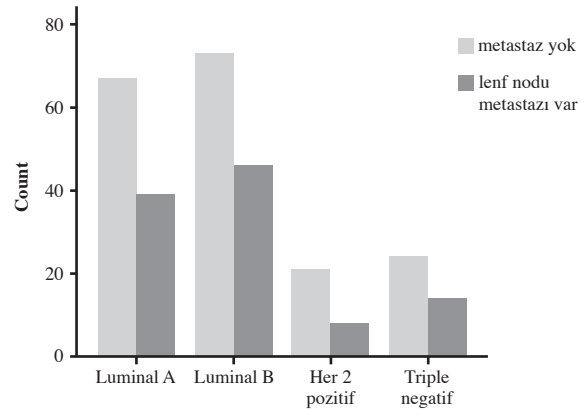
Resim 1. Tümörlerin moleküler alt tiplerine göre dağılımı.

İzlem süresi 8 ile 77 ay arasında değişmekte olup, ortalama izlem süresi  $22,5 \pm 10,9$  aydı. İzlem süresi içerisinde Luminal A grubunda eks olan hastaların

oranı %7,8 iken, triple negatif olgularda bu oran %21,6 olarak bulundu. Tüm hastalar bazında eksitus oranı %10,6 ( $n=31$ ) idi. Sağ kalım oranı en düşük grup triple negatif hastalar olup, yaşayan olgu sayısı 29 (%78,4) bulundu. Sağ kalım oranı en yüksek grup literatürle uyumlu şekilde Luminal A olarak değerlendirilen olgulardı ( $n=83$ , %92,2). Her2 pozitif olgular hedefe yönelik tedaviyle en yüksek sağ kalım oranına sahip ikinci grubu oluşturuyordu ( $n=71$ , %91). Ancak moleküler alt tipler ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,090$ ).

Östrojen reseptörü 221 olguda (%75) pozitif saptandı. İmmunohistokimyasal olarak cerbB2 3 pozitif bulunan olgu sayısı 29 (yaklaşık %10) olup, bunlarda ileri inceleme yapılmadı. İHK’sal CerbB-2 ekspresyonu 2 pozitif değerlendirildiği için floresans in-situ hibridizasyon (FISH) testi uygulanan 92 olgunun yaklaşık yarısında ( $N=49$ ) amplifikasyon saptandı.

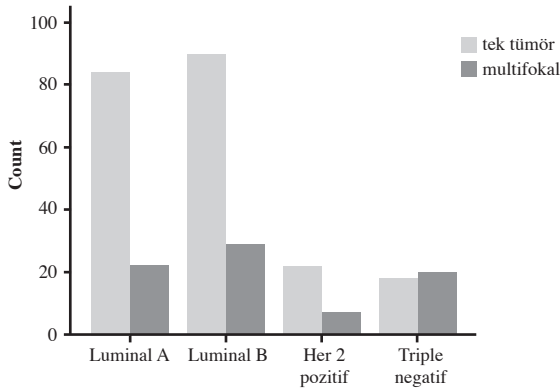
Lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastaların oranı gruplar arasında %62,2 ile %75,6 arasında değişmekteydi. İstatistiksel olarak lenf nodu metastazı ile moleküler alt tip arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,738$ ) (Resim 2). Değerler birbirine yakın olmakla birlikte, tümörde en düşük lenfovasküler invazyon varlığı Luminal B sınıfında (%25,3) ve en yüksek invazyon varlığı ise Luminal A sınıfında (%28,9) bulundu. Perinöral invazyon varlığı değerlendirilen olgular içerisinde en düşük oran %13,5 ile triple negatif olgular iken, en yüksek (%25,3) Luminal B sınıfında saptandı. Ancak istatistiksel olarak moleküler



Resim 2. Tümörlerde moleküler alt tiplerine göre lenf nodu metastaz oranı.

ler alt tipe göre lenfovasküler invazyon ( $p=0,721$ ) ve perinöral invazyon ( $p=0,209$ ) açısından anlamlı ilişki saptanmadı.

Tümör çapı, milimetik boyuttan 13 cm'ye kadar değişmekte olup, ortalama çap 2,2 cm olarak saptandı. Tümör boyutuyla moleküler alt tip arasında ilişki yoktu ( $p=0,391$ ). Multifokalite en yüksek oranda triple negatif grupta bulundu (Resim 3). Triple negatif olguların %51,4'ünde multinodüler kitle izlenmiş olup, tek kitle saptananların oranı ise %48,6 idi. Diğer gruplarda ise multifokalite yaklaşık %25 oranındaydı. Multifokalite ile moleküler alt tip arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu ( $p=0,003$ ).



Resim 3. Moleküler alt tipe göre multifokalite oranı.

Histolojik derece olarak grade 3 olguların en fazla oranda oldukları grup (%66,7) Her2 pozitif grup olup, bu grubu %60 oranıyla triple negatifler izliyordu. Aksine luminal A grubundaki grade 3 olguların oranı yalnızca %37,4 idi. İstatistiksel olarak moleküler alt tipler ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,004$ ).

Tümör çapı ve TNM evreleme sistemine göre T-evresi, uzak organ metastazı ve aksiller lenf nodu yayılımından sonraki üçüncü önemli prognostik faktördür. Çalışmamızda T-evresine göre 24-aylık genel sağkalım oranlarını T1, T2 ve T3 için sırası ile %96,8, %95,3 ve %55,6 olarak bulundu ( $p<0,0001$ ). Moleküler alt tiplerine göre ise genellikle triple negatif tümörler arasında en çok T1 tümörler varken, diğer gruplarda en büyük çoğunluğu T2 tümörlerin oluşturduğu gözlemlendi ( $p=0,015$ ). Serimizde tanı anın-

da ileri evrede olup, uzak metastaz saptanan olgu yoktu.

## TARTIŞMA

Yaklaşık 20 yıl öncesine dek meme kanserleri histopatolojik özelliklerine göre duktal, lobüler, medüller benzeri adlandırmalarla sınıflandırılıyordu<sup>(1-5)</sup>. Geliştirilen moleküler teknikler yardımıyla günümüzde, farklı onkogen/pro-onkogen aktivasyonu ve/veya tümör süpresör gen fonksiyonlarında kayıplara bağlı olarak, histopatolojik görünümüleri aynı bile olsa tümörlerin farklı davranış, tedavi yanıtı ve prognoz gösterdikleri anlaşılmıştır<sup>(7-9)</sup>. Özetle günümüzde cErbB-2, p53, Ki67, ER ve PR benzeri çeşitli belirleyicilerin, meme kanserinin prognozunu öngörmeye ve tedavi şeklini belirlemeye yol gösterici olduğu anlaşılmıştır<sup>(15-21)</sup>. Çalışmamızda histopatolojik özelliklerine ek olarak, hastanemizde tanı konulup, tedavi ve izlemi yapılan olguları moleküler alt tiplerine göre yeniden değerlendirip; klinikopatolojik özelliklerinin dökümünü yaptık. Çalışmamızın tek merkezli olması, geriye dönük yapılmış olması, hastalarda tanı anında değerlendirilmiş olan parametrelerin yapılan operasyonun özelliklerine göre değişkenlik göstermesi benzeri kısıtlılıkları vardır.

Meme tümörlerinin köken aldığı terminal duktal lobuler ünite (TDLÜ); meme bezlerinin sekretuar bölümü olan asinileri ve duktusları kapsar. İnvaziv meme kanserlerinin %85-90'ı duktus epitelinden kaynaklanır. İnvaziv duktal karsinom (İDK) en sık görülen meme kanseri tipidir<sup>(1-3)</sup>. Çalışmamızda, hastaların %62,5'i İDK ve %22,5'i in situ komponenti baskın İDK tanısı almıştır. Literatür verileriyle uyumlu olarak İDK oranı toplamda %85 olarak tespit edilmiştir. İnvaziv meme kanserlerinde tümörün derecesi (grade) prognostik açıdan önemlidir. Tümör derecesi arttıkça diferansiyasyon kaybı olur ve grade 3 tümörlerde daha çok relaps tespit edilir<sup>(7)</sup>. Çalışmamızda, grade 1, 2 ve 3 olan hastaların 24-aylık genel sağkalım oranları sırası ile %93,3, %91,1 ve %87,6 olarak tespit edilmiştir. Ancak aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,443$ ). Buna karşı-

lık moleküler alt tip ile histolojik derece ilişkili bulunmuş olup, literatürle uyumlu olarak luminal A gruptaki tümörlerin en düşük histolojik dereceli oldukları gözlenmiştir (p=0,004).

Aksiller lenf noduna yayılım olması meme kanserinde metastazdan sonra en önemli prognostik faktördür<sup>(5-11)</sup>. Çalışmamızda aksiller lenf noduna yayılım olan hastaların 24-aylık genel sağkalımı %85,7 iken, aksiller lenf nodu yayılımı olmayan hastaların %97,4 olduğu tespit edildi ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,047). Ancak moleküler alt tiplerine göre lenf nodu metastaz oranı değişmekteydi.

Medikal tedavilerin gelişmesi sonrasında tümörde ER pozitifliği önem kazanmıştır. ER pozitif meme kanserlerinde anti-östrojenik etkili bazı ilaçlar kullanılmakta ve özellikle luminal tümörlerde çok iyi yanıt alınmaktadır. Literatürde meme kanserlerinin %60-65 kadarında ER pozitifliği bildirilmektedir<sup>(20,21)</sup>. ER negatif meme kanserlerinin ise genellikle yüksek tümör derecesinde (grade) olup, daha kötü prognozlu olduğu anlaşılmıştır<sup>(21)</sup>. ER negatif meme kanserlerinin gelişimiyle ilgili ileri sürülen hipotezler; tümör gelişimi sırasında ER ekspresyonunun down regüle olması, tümörün ER eksprese etmeyen hücrelerin farklılaşmasıyla gelişmesi ya da tümörün ER eksprese etmeyen myoepitelyal hücrelerden gelişmesi olarak özetlenebilir<sup>(21)</sup>. Bu çalışmada ER pozitifliği %76,8 olarak bulunmuştur. ER pozitif meme kanserlerinde 24-aylık genel sağkalım %92,5 iken, ER negatif tümörlerde %81,9 olarak bulunmuştur. Ancak aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.079).

Meme kanserlerinde Her2 aşırı ekspresyonu, tedaviyi değiştiren bir diğer önemli parametredir. Her2 aşırı ekspresyonu tespit edilen meme kanserlerinin tedavisinde, son yıllarda geliştirilen, her2 reseptörlerini bloke eden özel hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır. Her2 aşırı ekspresyon oranı literatürde %15-25 arasında bildirilmekte olup, daha genç hastalarda oran daha yüksek bulunmuştur<sup>(13-16)</sup>. Çalışmamızda, hastaların %29,5'inde Her2 pozitifliği tespit edilmiştir. Serimizde ortalama yaş düşük

olmamasına karşın göreceli olarak Her2 pozitif grubun oranının yüksek bulunma nedenini, çalışma grubunu oluştururken tam bir randomizasyon olmamasına ve laboratuvarımızda FISH inceleme yapılabilmesinden dolayı bu alt gruptaki hastaların merkezimizde toplanmasına bağlamaktayız. Her2 pozitif hasta grubunun daha agresif seyirli olduğu bilinmekle birlikte, günümüzde geliştirilen hedefe yönelik tedaviler bu handikapı gidermiş görünmektedir. Çalışmamızda, her2 pozitif grupta 24 aylık genel sağkalım %91 bulunurken, Her2 negatif hastalarda %88,3 olarak bulunması da bu bilgiyi desteklemektedir.

Meme kanserinin etiyojisi tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, günümüze dek aile öyküsü, östrojen maruziyeti, obezite, ileri yaş, alkol kullanımı benzeri meme kanseriyle ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır<sup>(4-6)</sup>. Meme kanserine ilişkin kaydedilen gelişmeler içerisinde belki de en önemlileri; meme kanserinin heterojen yapısının anlaşılması, olgulara geniş bir perspektifle yaklaşılması ve multidisipliner tedavi protokollerinin uygulanmasıdır. Bizler bu çalışmada Türkiye'nin en büyük illerinden birinin büyük bir merkez hastanesindeki meme kanserli olguların kapsamlı bir dökümünü yapmayı ve bu yolla meme kanserinin bölgesel panoramasını sunmayı amaçladık.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90. Cancer statistics, 2015.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21254>
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International Journal of Cancer* 2001. p. 153-6. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.1440>
4. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(23):2339-47. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra012284>
5. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008;359(20):2143-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0802968>
6. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95.

- [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09454-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09454-0)
7. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):412-24.  
<http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>
  8. de Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJ, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:119-126.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-009-0499-6>
  9. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.  
<http://dx.doi.org/10.1038/35021093>
  10. Ignatiadis M, Bedard P, HaibeKains B, Singhal S, Loi S, Criscitiello C, et al. A meta analysis of gene expression profiling studies identifies clinically relevant oncogenic pathways in basal like breast cancer. *Cancer Res* 2009;69:106.  
<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS-09-106>
  11. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res* 2011;13:221.  
<http://dx.doi.org/10.1186/bcr2904>
  12. Fu X, Osborne CK, Schiff R. Biology and therapeutic potential of PI3K signaling in ER+/HER2-negative breast cancer. *Breast* 2013;22(Suppl 2):12-18.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.08.001>
  13. Eliyatkin N, Özgür H, Erçetin P, Aktaş S, Küpelioğlu A. Meme kansinolarında HER-2 durumunun immünohistokimyasal ve moleküler analizlerle değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit ve Araşt Hast Dergisi* 2015;25(1):19-27.
  14. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007;26:6469-6487.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>
  15. Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:55-62.
  16. Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Kataoka A, Kinoshita J, Hachitanda Y. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:165-167.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(02\)01203-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(02)01203-5)
  17. Diniz G, Irkkan Ç, Kelten C, Özekinci S. HER2 değerlendirmesindeki ipucu ve tuzaklar. *Tepecik Eğit ve Araşt Hast Dergisi* 2015;25(1):7-12.
  18. Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8). pii: dju165.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju165>
  19. Wesolowski R, Ramaswamy B. Gene expression profiling: changing face of breast cancer classification and management. *Gene Expr* 2011;15:105-115.  
<http://dx.doi.org/10.3727/105221611X13176664479241>
  20. Putti TC, El-Rehim DMA, Rakha EA, Paish CE, Lee AHS, Pinder SE, et al. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Mod Pathol* 2005;18(1):26-35.  
<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800255>
  21. Kesse-Adu R, Shousha S. Myoepithelial markers are expressed in at least 29% of oestrogen receptor negative invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2004;17(6):646-52.  
<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800103>