



Meme Kanseri Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Breast Cancer Cases

Tuba Devrim, Merva Aydemir Akkaya, Pınar Atasoy, Mahi Balcı, Canan Altunkaya, Mehmet Zengin

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the clinicopathological parameters retrospectively and to investigate the molecular subtypes in women diagnosed with breast cancer.

Material and Method: In this study, 191 patients who were diagnosed as breast cancer between January 2007 and June 2019 were examined by scanning the archives of Kırıkkale University Medical Faculty Department of Medical Pathology.

Results: Among the types of histopathological tumors examined, according to the World Health Organization 2012 classification of breast tumors, the highest rate (89%) was found to be non-specific type (NST, ductal) breast cancer cases. The largest group (48.7%) in terms of tumor diameter was found to be 2–5 cm. Breast cancer grade 2 (55.5%) tumors evaluated using the modified Scarff-Bloom-Richardson system were the largest group in our study. As the age group increased, the tumor grade was increased significantly ($p < 0.001$). High levels of staining with hormone receptors (ER and PgR) were detected in the tumors. Lymph node invasion was detected in 61.2% of the patients. Patients with regional lymph node stage (pN) 0 constituted the largest group with 38.8%. In terms of molecular subtype, the luminal A (LA) type was the most common (48.2%). This was followed by luminal B (LB) (37.4%), HER2 overexpressed (HO) (10.8%), and triple-negative (TN) (4.6%). LB was found to be more advanced in terms of histological tumor grade than LA ($p < 0.001$). Tumor grade was higher in HO and TN than LA ($p < 0.005$). In terms of tumor diameter, HO was found to be higher than LA ($p < 0.05$). A higher age level was found in TN than HO ($p < 0.05$).

Conclusion: In breast cancer, which is a heterogeneous tumor, tumor grade is one of the most important prognostic factors. When our study data were evaluated together, it was concluded that the identification of breast cancer molecular subtypes would provide essential benefits for routine histopathological analysis.

Key words: breast cancer; estrogen receptor; progesterone receptor; HER2, molecular subtype

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile meme kanseri tanısı almış kadınlarda klinikopatolojik parametrelerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve moleküler alt tiplerin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamız kapsamında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak Ocak 2007-Haziran 2019 tarihleri arasında meme kanseri tanısı verilmiş 191 hasta incelendi.

Bulgular: İncelenen histopatolojik tümör tipleri, meme tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü 2012 sınıflamasına göre, en yüksek oranda (%89) özel tip olmayan (NST, duktal) meme kanseri olgularına ait olduğu belirlendi. Tümör çapı bakımından en büyük grubu (%48,7) 2–5 cm arası olan olguların oluşturduğu anlaşıldı. Modifiye Scarff-Bloom-Richardson ile değerlendirilen meme kanseri derece 2 (%55,5) tümörler, çalışmamızdaki en büyük grubu oluşturdu. Yaş grubu arttıkça tümör derecesinin arttığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) belirlendi. Tümörlerde, hormon reseptörleri (ER ve PgR) ile yüksek oranda boyanma saptandı. Hastaların %61,2'sinde lenf nodu invazyonu belirlendi. Bölgesel lenf nodu evresi (pN) 0 olan hastalar %38,8 ile en büyük grubu oluşturdu. Moleküler alt tip bakımından ise en çok (%48,2) luminal A (LA) tipi izlendi. Bunu luminal B (LB) (%37,4), HER2 overekspresye (HO) (%10,8) ve triple negatif (TN) (%4,6) oranları takip etti. LB'nin, LA'ya göre histolojik tümör derecesi bakımından daha ileri olduğu ($p < 0,001$) anlaşıldı. Tümör derecesi HO ve TN'de LA'ya göre daha ileri ($p < 0,005$) düzeyde saptandı. Tümör çapı bakımından ise HO, LA'ya göre yüksek düzeyde tespit ($p < 0,05$) edildi. TN'de HO'ya göre daha büyük bir yaş düzeyi ($p < 0,05$) saptandı.

Sonuç: Heterojen bir tümör olan meme kanserinde, tümör derecesi en önemli prognostik faktörlerden biridir. Çalışma verilerimiz bir arada değerlendirildiğinde, meme kanseri moleküler alt tiplerinin belirlenmesinin rutin histopatolojik analiz için önemli yararlar sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: meme kanseri; östrojen reseptörü; progesteron reseptörü; HER2, moleküler alt tip

İletişim/Contact: Tuba Devrim, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, 71450 Kırıkkale, Türkiye • Tel: 0543 202 20 88 • E-mail: tubadevrim@gmail.com • Geliş/Received: 26.11.2019 • Kabul/Accepted: 20.02.2020

ORCID: Tuba Devrim, 0000-0002-5321-2002 • Merva Aydemir Akkaya, 0000-0002-2745-6177 • Pınar Atasoy, 0000-0002-5603-8265 • Mahi Balcı, 0000-0001-5836-2344 • Canan Altunkaya, 0000-0001-9074-6671 • Mehmet Zengin, 0000-0003-1937-2771

Giriş

Dünya çapında her yıl 450.000 ölüme neden olan ve görülme sıklığı her geçen yıl artan meme kanseri, kadınlarda kanserin sebebiyet verdiği ölümler arasında önde gelmektedir^{1,2}. Son 25 yılda, batılı ülkelerde meme kanseri insidansının yaklaşık %30 oranında arttığı bildirilmiştir³. Heterojen bir özellik sergileyen ve çeşitli histopatolojik tiplere sahip olan meme kanseri, değişken moleküler profillerde gen ifadeleri ortaya koymaktadır⁴. Günümüzde tümör boyutu, derecesi, histolojik alt tip, lenfovasküler ve aksiller lenf nodu invazyonu gibi parametreler meme kanseri prognozunu belirlemede en önemli faktörler olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, tümör hücresindeki östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2'nin (HER-2) varlığı da bu listeye eklenmiştir⁵⁻⁷.

Meme tümörünün sahip olduğu heterojenite, uzun klinik sonuçlar ve histopatolojik bulgularla doğrulanmış ve sınıflandırmada temel oluşturmuştur. Meme kanserinde, histopatolojiye dayalı geleneksel sınıflandırmaya ilave olarak, hastalık mekanizmalarını klinik sonuçla koordine etme potansiyeline sahip farklı moleküler alt tiplerle de gruplandırılmıştır⁸.

Gen düzenleyici mekanizmaların meme kanseri alt tiplerinde klinik ile güçlü bir şekilde ilişki gösterdiği belirlenmiştir⁹. En yaygın kullanılan immünohistokimyasal markırlar olan ER, PR ve HER2 kullanılarak, invaziv meme karsinomu; luminal A (LA), luminal B (LB), HER2 overeksprese (HO) ve triple-negatif (TN) alt tiplerine ayrılır. Her ne kadar immünohistokimyasal temelli moleküler sınıflandırma çalışmaları, gen ekspresyon profiline benzer bulgular göstermiş olsa da; terminolojide ve alt tipler için kullanılan biyobelirteçlerdeki standardizasyon eksiklikleri nedeniyle hala kısıtlamalar bulunmaktadır¹⁰. Bu çalışma ile Anabilim Dalımızda meme kanseri tanısı almış olguların klinikopatolojik parametreleri bakımından retrospektif olarak değerlendirilmesi ve moleküler alt tiplerine göre gruplandırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmamız kapsamında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak, Ocak 2007- Haziran 2019 tarihleri arasında meme kanseri tanısı verilmiş tüm hastalar incelenerek, tru-kat biyopsi, eksizyon ve mastektomi örnekleri çalışma kapsamına dâhil edildi. İnvaziv karsinomun; histolojik alt tipi, histolojik derecesi (modifiye

Scarff-Bloom-Richardson) ve lenfovasküler invazyon varlığını içeren histopatolojik özellikler kaydedildi. Tümörün histolojik derecesi, tubül formasyonu, mitoz sayısı ve nükleer pleomorfizmine göre ayrı ayrı değerlendirilerek, 1-3 olarak skorlandı. Toplam skor 3-5 ise grade 1, 6-7 ise grade 2, 8-9 puan ise grade 3 olarak değerlendirildi. Patoloji raporlarında, hormon reseptörleri (ER ve PR) ve HER2 durumu değerlendirilen olgular dört moleküler alt tipten biri olarak sınıflandırıldı. HER2 bakımından skor 3 düzeyinde olan olgular, HER2-pozitif olarak kabul edildi. Olgular *luminal A* (ER-pozitif ve/veya PR-pozitif, HER2-negatif), *luminal B* (ER-pozitif ve/veya PR-pozitif ve HER2-pozitif), *HER2 overeksprese* (ER negatif, PR negatif ve HER2 pozitif) ve *triple negatif* (ER, PR ve HER2 için negatif) olarak sınıflandırıldı¹¹. Çalışmanın gerçekleştirilmesi amacıyla, *Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu*'ndan 15.05.2019 tarih ve 19/09 sayılı toplantı ile 2019.05.20 numaralı izin alındı.

İstatistik analizler; *SPSS for Windows* programı kullanılarak Ki-kare, Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testleri ile gerçekleştirildi. Üç yaş (≤ 40 , 41-60 ve > 60) grubundaki meme kanseri hastalarının; moleküler alt tip ve klinikopatolojik özelliklere göre farklılıkları hesaplandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 191 hastanın tanı sırasındaki ortalama yaşı 59,4 (24-91) olarak saptandı. Tümör tipi meme tümörleri Dünya Sağlık Örgütü 2012 sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, hastalar arasında en çok (%89) özel tip olmayan (NST, duktal) meme kanseri olgusunun bulunduğu anlaşıldı. Tümör çapı bakımından en büyük grubu %48,7 ile 2-5 cm'lik çaptaki olgular oluşturmakta idi. Bunu sırası ile ≤ 2 cm (%30,9) ve > 5 cm (%20,3) olgular takip etti. Lenfovasküler invazyon olguların %36,8'sinde saptandı. Meme kanseri derece 2 (%55,5) tümörler, çalışmamızdaki en büyük grubu oluşturdu. Bunu derece 1 (%23,6) ve derece 3 (%20,9) tümörler takip etti. Yaş seviyesi ilerledikçe tümör derecesinin istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) düzeyde arttığı saptandı. Histopatolojik özelliklerin yaş grubuna göre dağılımı Tablo 1'de verildi. Yaş grubu ile tümör tipi, tümör çapı ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p > 0,05$).

Tümörlerde boyanma oranı ER ile %80,9 ve PR ile %76,7 olarak saptandı. HER2 skor 3 olarak saptanan

78 hastanın 10'u (%5,2) 40 yaş ve altı, 30'u (%15,7) 41–60 yaşlarında ve 38'i (%19,9) ise 60 yaşından büyük olarak değerlendirildi. Hastalarda yaş gruplarına göre hormon reseptörlerinin dağılımı Tablo 2'de sunuldu.

Lenf nodu invazyonu hastaların %61,2'sinde mevcut idi. Yaş dağılımları incelendiğinde, 40 yaşından küçük 4 (%5) hastada, 41–60 yaş arası 21 (%26,3) hastada ve 60 yaşından büyük 24 (%30) hastada lenf nodu invazyonu tespit edildi. Bölgesel lenf nodu evresi (pN) 0 olan hastalar %38,8 ile en büyük grubu oluşturdu. Bunu pN 1, pN 2 ve pN 3 evreleri takip etti. Hastaların pN durumlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3'te verildi.

Tümör tipi ve hormon reseptörü dağılımları incelendiğinde, tümör olgularında ER (%65,4) ve PR (%62,3) pozitifliklerinin en fazla NST tipine ait meme kanserli olgularda mevcut olduğu gözlemlendi. Hastalarda tümör tiplerinin hormon reseptörlerine göre dağılımları Tablo 4'te verildi. HER2 skor 3 olan 72 (%37,7) olgu NST, 1'er (%0,5) olgu ise invaziv lobüler ve mikst (NST ve invaziv lobüler) tip meme kanserine grubuna dâhil idi.

Moleküler alt tip bakımından %48,2 ile en çok gözlenmiş olan LA tipi, en fazla >60 yaş grubunda yer alan 43 (%24,7) hastada belirlendi. Bunu sırasıyla; LB (%37,4), HO (%10,8) ve TN (%4,6) takip etti. Hastalarda tümör moleküler alt tiplerinin yaşa göre dağılımları Tablo 5'te verildi.

LB'nin, LA'ya göre histolojik tümör derecesi bakımından daha ileride olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,001$) saptandı. Benzer şekilde lenfovasküler invazyon varlığı açısından da LB'de, LA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın bir fark ($p = 0,081$) belirlendi.

Tümör derecesi; HO ve TN'de, LA'ya göre daha ileri olup, istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,005$) saptandı. Tümör boyutu bakımından da HO, LA'ya göre yüksek düzeyde tespit ($p < 0,05$) edildi. TN'de HO'ya göre daha büyük bir yaş düzeyi ($p < 0,05$) saptandı. LB ile TN arasında klinikopatolojik veriler bakımından istatistiksel fark saptanmamakla birlikte yaş düzeyi LB'de TN'ye göre daha ileri seviyede idi.

Tartışma

Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırması, tümörlerin morfolojik çeşitliliğine dayanmakta olup, güncel olarak 20 ana tip bildirilmektedir¹². Viale¹³ bu

Tablo 1. İnvaziv meme kanseri vakalarının yaş grubuna göre histopatolojik özellikleri

	Yaş Grubu		
	≤40	41–60	>60
Histolojik alt tip (n=191)			
İnvaziv meme kanserine, NST	18 (%9,4)	67 (%35,1)	85 (%44,5)
İnvaziv lobüler kansinom	0 (%0)	2 (%1)	4 (%2,1)
Mikst kansinom ve diğer	2 (%1)	5 (%2,6)	8 (%4,2)
Tümör çapı (n=113)			
≤ 2 cm	1 (%0,1)	16 (%14,2)	18 (%15,9)
2 -5 cm	0 (%0)	21 (%18,6)	34 (%30,1)
> 5 cm	5 (%4,4)	7 (%6,2)	11 (%9,7)
LVI (n=106)			
var	2 (%1,9)	18 (%17)	19 (%17,9)
yok	3 (%2,8)	29 (%27,4)	35 (%33)
Tümör derecesi (n=191)			
1	5 (%2,6)	19 (%9,9)	21 (%11)
2	11 (%5,8)	38 (%19,9)	57 (%29,8)
3	4 (%2,1)	17 (%8,9)	19 (%9,9)

NST, özel olmayan tip (invaziv dukta kansinom); LVI, lenfovasküler invazyon.

Tablo 2. Hastalarda yaş gruplarına göre hormon reseptörlerinin dağılımı

	Yaş Grubu		
	≤40	41–60	>60
ER (n=173)			
pozitif	13 (%7,5)	51 (%29,5)	76 (%43,9)
negatif	4 (%2,3)	18 (%10,4)	11 (%6,3)
PgR (n=172)			
pozitif	13 (%7,6)	52 (%30,2)	67 (%38,9)
negatif	5 (%2,9)	18 (%10,4)	17 (%9,8)

Tablo 3. Mastektomi yapılan hastalarda yaş gruplarına göre pN dağılımı

	Yaş Grubu		
	≤40	41–60	>60
pN (n=80)			
0	0 (%0)	11 (%13,8)	20 (%25)
1	3 (%3,8)	12 (%15)	15 (%18,8)
2	0 (%0)	6 (%7,5)	7 (%8,7)
3	1 (%1,2)	3 (%3,8)	2 (%2,5)

Tablo 4. Hastalarda tümör histolojik alt tiplerinin hormon reseptörlerine göre dağılımı

	Tümör histolojik alt tipi		
	NST	İnvaziv lobüler	Mikst kansinom ve diğer
ER (n=173)			
pozitif	125 (%65,4)	5 (%2,6)	10 (%5,2)
negatif	30 (%15,7)	0 (%0)	3 (%1,5)
PgR (n=172)			
pozitif	119 (%62,3)	4 (%2,1)	9 (%4,7)
negatif	34 (%17,8)	2 (%1)	4 (%2)

NST, invaziv meme kanserine, özel olmayan tip (invaziv dukta kansinom).

Tablo 5. Hastalarda tümör moleküler alt tiplerinin yaşa göre dağılımı

	Yaş Grubu		
	≤40	41–60	>60
Moleküler alt tip (n=174)			
LA	6 (%3,4)	35 (%20,1)	43 (%24,7)
LB	9 (%5,2)	25 (%14,4)	31 (%17,8)
HO	1 (%0,6)	7 (%5)	9 (%5,2)
TN	2 (%1,1)	5 (%2,9)	1 (%0,6)

LA, luminal A; LB, luminal B; HO, HER2 overekspresye; TN, triple negatif.

sınıflandırmanın en büyük dezavantajının; tüm meme kanserlerinin %70 ila 80'inin, NST (invaziv duktal karsinom) veya invaziv lobüler karsinom sınıflarından birine dâhil edilmesi olduğunu bildirmişlerdir. Söz konusu araştırmacılar, aynı sınıf içinde, çok farklı biyolojik ve klinik profillerin bulunması sebebiyle, bu sınıflandırmanın meme kanserinin geniş heterojenitesini yeterince yansıtamayacağını ifade etmişlerdir¹³. Literatür¹³⁻¹⁵ ile uyumlu olarak çalışmamızda, meme kanseri tipi bakımından en fazla düzeyde (%89) NST olguları tespit edilmiş olup, bunu invaziv lobüler meme kanseri takip etmiştir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, en çok gözlenen tümör çapı; 2-5 cm olan grup idi¹⁶. Bunu sırası ile ≤ 2 cm ve >5 cm'lik çapta olan tümör grupları takip etti. Tümör derecelendirmesi dikkate alındığında ise, Abubakar ve ark.¹⁴ ve Tekin ve Doğan¹⁵ ile uyumlu olarak derece 2 tümörler çalışmamızdaki en yaygın gözlenen grup olarak tespit edilirken, bunu derece 1 ve derece 3 tümörler takip etti. Tümör derecesi, yaş ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,001$) artış gösterdi. Literatürde sunulan yaş değerleri ile benzer olmak üzere çalışma gruplarımızdaki hastaların ortalama yaşı ise 59,4 olarak belirlendi¹⁷.

Tümör hücreindeki ER ve/veya PgR pozitifliği ile HER2 skor tespiti, tek başına veya kombinasyon halinde önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmektedir¹⁶. Meme tümörlerinin hormon reseptörleri bakımından boyanması değerlendirildiğinde, bildirilen çalışmalarla uyumlu olarak^{11,15} çalışmamızda da hormon reseptörleri ile yüksek oranda (ER ile %80,9; PgR ile %76,7) boyanma saptanmıştır.

Son yıllarda, moleküler alt tiplendirmenin tedavinin yönlendirilmesindeki önemi giderek artmaktadır. Alternatif ve tanımlayıcı moleküler sınıflama sistemlerini geliştirme çabaları, geleneksel sınıflamanın yetersiz kaldığı durumlarda hasta takibi ve hastaya özgü tedavinin geliştirilmesine ve başarılı sonuçların elde edilmesine önemli bir katkı sunmaktadır^{18,19}. Metastatik olmayan meme kanseri olgularında sistematik tedavi alt tip tarafından belirlenmekte olup hormon reseptörü pozitif olan hastaların çoğu endokrin tedaviyi almaktadır. HER2-pozitif tümörlere sahip hastalar, HER2-hedefli antikor veya kemoterapi ile birlikte küçük moleküllü inhibitör tedavisi almaktadır. TN tümörleri olan hastalara ise sadece kemoterapi verilmektedir²⁰. Son zamanlarda ise tümörün immün mikroçevresi ile ilgili gerçekleştirilen araştırmaların genişlemesinin, kanser tedavisinde immünoterapilerin

başarılı olması ve yaygınlaşmasına ve yeni immün bazlı prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesine olanak sağladığı bildirilmektedir²¹.

Meme kanseri hücreindeki reseptörlerin, varlığı veya yokluğunun, gen mutasyonlarına ve aşırı ekspresyon durumlarına bağlı olduğu ve bu bakımdan alt tiplerin de, gen ekspresyonunun değerlendirilmesiyle tespit edilebildiği bildirilmektedir. En sık görülen tipin ise meme kanseri hastalarının %50-72'sinde izlenen Luminal A olduğu belirlenmiştir¹⁶. Bizim çalışmamız da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak LA tipi en fazla düzeyde gözlemlendi^{16,17,20,22-24}. Bunu sırasıyla LB, HO ve TN tümörler takip etti. Parise ve Caggiano²⁵; genç yaş, ileri evre ve derecenin, LB alt tipinde LA alt tipine göre daha ileri olduğunu bildirmişlerdir²⁵. Bu çalışmada da LB'nin, LA'ya göre tümör derecesi bakımından daha ileri olduğu izlenmiştir.

TN, hedefe yönelik tedavilerden faydalanamayan tek meme kanseri alt grubu olup; daha fazla metastaz potansiyeline ve daha kısa sağkalıma sahiptir^{22,26,27}. Ayrıca TN'nin meme kanserinde diğer alt tiplere göre daha fazla rekürrens yaptığı da bildirilmektedir²⁰. Bu çalışmada da tümör derecesi TN'de LA'ya göre daha ileri düzeyde saptandı. HO'ya göre ise TN'de daha büyük bir yaş düzeyi ($p=0,04$) belirlendi.

ER negatif ve HER2 pozitif tümörlerin daha agresif büyüme ile ilişkili olduğu ve sağkalım sonuçlarının da daha kötü olduğu bildirilmektedir^{22,28}. Bu çalışmada, HO'da LA'ya göre yüksek düzeyde tümör boyutu tespit ($p<0,05$) edildi. Ayrıca tümör derecesi bakımından da HO, LA'ya göre daha ileri düzeyde saptandı.

Sonuç olarak, heterojen bir tümör olan meme kanserinde tümör derecesi, en önemli prognostik faktörlerden biri olup, çalışmamızda moleküler alt tiplerden agresif davranışa sahip HO ve TN'de, LA'ya göre daha ileri bir histolojik tümör derecesi saptandı. Bulgularımız bir arada değerlendirildiğinde meme kanserinde dereceye ilave olarak moleküler alt tiplerin belirlenmesinin hasta izleminde önemli yararlar sağlayacağı kanısına varıldı.

Çıkar Çatışması Beyanı

Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359–86.
2. Network, CGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70.
3. Ma C, Nepal M, Kim JH, Fan P, Fei P. A new look at molecular biology of breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2019;20(1):1–5.
4. Pérez-Rodríguez G. Prevalence of breast cancer sub-types by immunohistochemistry in patients in the Regional General Hospital 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir* 2015;83(3):193–8.
5. Cavalli LR, Cavalli IJ. Molecular classification and prognostic signatures of breast tumors. In: Urban C, Rietjens M, El-Tamer M, Sacchini V (eds) *Oncoplastic and reconstructive breast surgery*. Springer, Cham; 2019, pp.129–138.
6. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24(2):S26-S35.
7. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology* 2010;23:S60-S64.
8. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011;3;121(10):3786–3788.
9. Alcalá-Corona SA, Anda-Jáuregui G, Espinal-Enríquez J, Hernández-Lemus E. Network modularity in breast cancer molecular subtypes. *Front Physiol* 2017;8:915.
10. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma: A 2015 update. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(8):806–14.
11. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kerekoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):1061–6.
12. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast*, 4th ed. Lyon, IARC Press; 2012, pp.143–7.
13. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology* 2012;23(10):x207-x210.
14. Abubakar M, Figueroa J, Ali HR, Blows F, Lissowska J, Caldas C, Easton DF, et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Modern Pathology* 2019; Apr 11.
15. Tekin L, Doğan E. Meme kanserlerinin alt tiplerine göre patolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg* 2018;32(3):129–132.
16. Kondov B, Milenković Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Maced J Med Sci* 2018 6;6(6), 961–967.
17. Ünçel M, Aköz G, Yıldırım Z, Pişkin G, Değirmenci M, Solakoğlu et al. Meme kanserinin klinikopatolojik özelliklerinin moleküler alt tipe göre değerlendirilmesi. *Tepecik Eğitim Araştır Hast Derg* 2015;25(3):151–156.
18. Landry AP, Zador Z, Haq R, Cusimano MD. Reclassification of breast cancer: towards improved diagnosis and outcome. *PLoS One* 2019;22;14(5): e0217036.
19. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Meme kanserinde moleküler sınıflama: gelenekselden yeni döneme yolculuk. *J Breast Health* 2015;11:59–66.
20. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment, A Review. *JAMA* 2019;321(3):288–300.
21. Giraldo NA, Peske JD, Sautès-Fridman C, Fridman WH. Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: the next step in precision oncology. *Virchows Archiv* 2019;474(4):463–474.
22. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open* 2017;5(3): E734-E739.
23. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer* 2010;10(4):294–300.
24. Ihemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 2007;143(1):109–18.
25. Parise CA, Caggiano V. Differences in clinicopathologic characteristics and risk of mortality between the triple positive and ER+/PR+/HER2– breast cancer subtypes. *Cancer Causes Control* 2019, 30, 5, 417–424.
26. Prado-Vázquez G, Gámez-Pozo A, Trilla-Fuertes L, Arevalillo JM, Zapater-Moros A, Ferrer-Gómez M, et al. A novel approach to triple-negative breast cancer molecular classification reveals a luminal immune-positive subgroup with good prognoses. *Scientific Reports* 2019;9, 1538.
27. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov* 2019;9(2):176–198.
28. Munoz DF, Plevritis SK. Estimating breast cancer survival by molecular subtype in the absence of screening and adjuvant treatment. *Med Decis Making* 2018;38(1):325-43S.