T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

C-ERB B2 (HER2) POZİTİF TRASTUZUMAB TABANLI TEDAVİ ALAN MEME KANSERİ HASTALARINDA WBP2 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Nurullah Volkan OLGUN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bülent ÇETİN

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından TTU-2020-8001 proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA-2020

TEŞEKKÜR

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisas sürem boyunca, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, doktorluğu ve insanlığı ile örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Bülent ÇETİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübelerini aktaran başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Muhammed Cem KOÇKAR'a ve diğer tüm değerli hocalarıma,

Tezimin patoloji çalışmalarını yapan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kemal Kürşat BOZKURT'a,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren zevkle çalıştığım Uzm. Dr. Özgür Timuçin KUTLU ve diğer tüm araştırma görevlisi meslektaşlarıma,

İç Hastalıkları poliklinik ve servisinde görevli tüm hemşire, personel ve sekreterlerine, medikal onkoloji arşiv görevlilerine,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli kardeşlerim ve hayatlarını bizlerin yetişmesine adayan annem Seher OLGUN ve babam Hürrem OLGUN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nurullah Volkan OLGUN

Isparta, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR ..... **vii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi 3
2.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri ve Korunma 4
2.2.1. Meme Kanserinde Kanıtlanmış Yüksek Risk Faktörleri 4
2.2.2. Meme Kanseri Riskini Azaltabilecek Koruyucu Faktörler 7
2.2.3. Meme Kanseri Riskine Etkisi Belirsiz/Tartışmalı Olan Faktörler 8
2.3. Meme Kanserinde Semptom ve Bulgular 8
2.4. Meme Kanserinde Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) Evrelendirmesi 9
2.4.1. Primer Tümör Klasifikasyonu (T) 10
2.4.2. Bölgesel Lenf Nodları (N) 12
2.4.2.1. Bölgesel Lenf Nodları Klinik Evreleme 13
2.4.2.2. Bölgesel Lenf Nodları Patolojik Evreleme 14
2.4.3. Uzak Metastaz (M) 15
2.5. Meme Kanseri Patolojisi ve Sınıflandırılması 19
2.5.1. Duktal Karsinoma In Situ 20
2.5.2. İnfiltratif Duktal Karsinom 21
2.5.3. İnfiltratif Lobüler Karsinom 22
2.6. Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırılması 23
2.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler 24
2.7.1. Prognostik Faktörler 24
2.7.2. Prediktif Faktörler 26
2.8. Meme Kanseri ve WBP2 Ekspresyonu 27
3. MATERYAL METOD **31**
3.1. Hasta Seçimi 31
3.2. İstatistiksel Değerlendirme 32
3.3. WBP-2 İmmünhistokimyası 32

4. BULGULAR 35
4.1. Genel Bulgular 35
4.2. İnvazif Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım için Prognostik Faktörler ve Univariate (Tek Değişkenli) ve Multivariate (Çok Değişkenli) Analiz 37
5. TARTIŞMA 41
SONUÇ VE ÖNERİLER 45
ÖZET 46
ABSTRACT 47
KAYNAKLAR 48

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanserinde TNM anatomik evrelemesi AJCC UICC 16

Tablo 2. Meme kanserinde TNM patolojik prognostik evrelemesi AJCC UICC 17

Tablo 3. Duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) karşılaştırması 20

Tablo 4. Meme kanserinin moleküler alt tipleri 24

Tablo 5. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri 35

Tablo 6. Trastuzumab bazlı tedavi alan hastalarda İnvaziv hastalıksız sağkalım (hastalıksız sağkalım) ve genel sağkalım (GS) üzerine etki gösteren prognostik faktörler, Univariate-Multivariate Analiz 37

Tablo 7. Trastuzumab bazlı tedavi alan hastalarda WBP2 ekspresyonunun diğer prognostik ve prediktif faktörler ile analizi 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. WW-domain binding protein 2'nin yapısı. 28
Şekil 2. Meme kanserinde WBP2'nin düzenleyici mekanizmaları. 29
Şekil 3. İmmünohistokimyasal olarak WBP2 antikoru kullanılarak boyanmış invaziv meme karsinomu örnekleri. 34
Şekil 4. WBP2 ekspresyonunun invaziv hastalıksız sağkalıma etkisi 38
Şekil 5. Beyin metastazının genel sağkalıma etkisi 39
Şekil 6. WBP2 ekspresyonunun beyin metastazına etkisi 40

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ABCSG : Avusturyalı Meme Kanseri Çalışma Grubu
AJCC : American Joint Committee on Cancer, Amerikan Kanser Derneği
ALN : Aksiller Lenf Nodu
ASCO : Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu
BCI : Meme Kanseri Endeksi
BMI : Vücut Kitle İndexi
Cerb-B2 : Human Epidermal Büyüme Faktörü-2
CAF : Siklofosfamid, Doksorubisin ve Florourasil
CMF : Siklofosfamid, Metotreksat ve Florourasil
CTC : Dolaşımdaki Tümör Hücreleri
DCIS : Duktal Karsinoma in Situ
DFS : Hastalıksız Sağkalım, Disease Free Survival
DTC : Dissemine Tümör Hücreleri
EBTCG : Erken Meme Kanseri Araştırmacılar Birlikte Çalışma Grubu
ECD : Ekstrasellüler Domain
EP : Endo Predict
ER : Östrojen Reseptörü
ESMO : Avrupa Medikal Onkoloji Topluluğu
FISH : Floresan in situ Hibridizasyon
GGI : Genomik Sınıf İndeksi
GS : Genel Sağkalım, Overall Survival
HER2/Neu : Human Epidermal Büyüme Faktörü-2
H&E : Hematoksilen ve Eozin
HR : Hormon Reseptörü
HRT : Hormo Replasman Tedavisi
HT : Hormonoterapi
IARC : Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
ITCs : İzole Tümör Hücreleri
İDK : İnvaziv Duktal Karsinom
İHC : İmmünohistokimya
İLK : İnvaziv Lobüler Karsinom

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu
KT : Kemoterapi
LCIS : Lobüler Karsinoma in Situ
LN : Lenf Nodu
LVI : Lenfovasküler İnvazyon
PLVI : Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon
MINDACT : Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy (Nod-Negatif Hastalıkta Kemoterapiden Kaçınılmasını Gerektiren Mikroarray Çalışması)
MKC : Meme Koruyucu Cerrahi
MRM : Modifiye Radikal Mastektomi
NOS : Başka Türü Belirtilmemiş, Not Otherwise Specified
NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi)
NSAİİ : Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar
PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PAM50 : Microarray 50 Predictor Analysis
PNI : Perinöral İnvazyon
PR : Progesteron Reseptörü
PS : Progresyonsuz Sağkalım
ROR : Tekrarlama Riski Skoru
RS : Rekürrens Skoru
RT : Radyoterapi
RT-PCR : Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SDÜ : Süleyman Demirel Üniversitesi
SEER : Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son-Bulgular
TMX : Tamoksifen
TNM : Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
Upa : Ürokinaz Plazminojen Etkinleştirici Sistemi
WBP2 : WW-Domain Bağlayıcı Protein 2
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en yaygın görülen kanserdir (1). Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir ve meme kanserine bağlı ölümler akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır (2, 3). Bu yüksek mortalite nedeniyle meme kanserinin erken teşhis ve tedavisi, sağ kalım oranlarının artmasında büyük önem taşımaktadır (4).

Meme kanserinde prognozu ve uygun tedavi yöntemlerini belirlemek amacıyla prognostik ve prediktif faktörlerden yararlanılmaktadır (Örneğin; östrojen peseptörü (ER), progesteron peseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2/CerbB-2) ve Ki-67 indeksi gibi) (5). Meme kanseri, östrojen (ER) / progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumuna bağlı olarak moleküler dört ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar; Luminal A (ER ve / veya PR pozitif ile düşük Ki67 ve HER2 negatif), Luminal B (ER ve / veya PR pozitif ve HER2 pozitif veya yüksek Ki67 ile HER2 negatif), HER2 (HER2 pozitif) ve bazal benzeri grubudur (genellikle ER / PR / HER2 negatif / üçlü negatif) (6). HER2 (ErbB2 / neu olarak da bilinir), meme kanserlerinin %15-20'sinde eksprese edilir (7). HER2 pozitif meme kanserleri kötü prognozludur ve HER2 negatif tümörlere göre genel sağkalım önemli ölçüde düşüktür (8).

HER2-pozitif meme kanserlerinde humanize monoklonal antikor olan trastuzumab, kemoterapi ile birlikte birinci basamak tedavide kullanılmaktadır (9). Trastuzumab, HER2'nin hücre dışı bölgesine bağlanarak HER2 pozitif meme kanseri hücrelerini inhibe eder. Metastatik meme kanserli seçilmemiş hastalarda tek başına trastuzumab kullanıldığında, hastaların sadece %10-15'i kısmi bir cevap verirken HER2 pozitif metastatik meme kanserli hastalarda kullanıldığında %26 oranında yanıt alınmıştır (10). Ayrıca hastaların neoadjuvan trastuzumaba kemoterapi ile birlikte cevap verme oranları %30 ila %53 arasında değişmektedir (11). Yanıt oranlarındaki düşüklük çoklu ilaç rezistansına bağlı olduğu düşünülmektedir (12). Bu sonuçlarla da görüldüğü gibi, HER2 pozitifliğine dayalı tedaviler iyi bir yanıt oranının elde edilmesinde yetersiz kalmakta ve bu konuda klinik onkolojide önemli bir boşluk olduğunu ortaya koymaktadır. Daha iyi prediktif öneme sahip belirleçlere ihtiyaç vardır (2).

Çalışmamızda da HER2 pozitif adjuvan trastuzumab tedavisi alan meme kanserli hastalarda artmış WBP2 expresyonunun invaziv hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Küresel olarak meme kanseri, akciğer kanserinin hemen arkasında en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla yeni vakayı oluşturmaktadır (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri, kadınlarda kanser ölümünün en yaygın ikinci nedeni olan kadın kanseridir (14).

İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda, batı ve kuzey Avrupa'da en yüksek, Asya ve Sahra altı Afrika'da en düşüktür (15). Bu uluslararası farklılıklar sanayileşmenin bir sonucu olarak yağ alımı, kilo artışı, menarş yaşı, laktasyondaki değişiklikler, daha az gebelik ve ilk doğum yaşı gibi toplumsal değişimlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 260.000'den fazla yeni meme kanseri vakası oluşmakta ve 40.000'den fazla ölümden sorumlu olmaktadır (31). Önceki veriler hormon replasman tedavisinin (HRT) postmenopozal kadınlar için güvenli olduğu ve meme kanserinde insidansı azalttığı yönündeyken Danimarka'da yapılan bir çalışmada meme kanseri insidansının HRT ile ilişkili olmadığını göstermiştir (16, 17).

Meme kanseri mortalite oranları 1970'lerden beri giderek azalmaktadır. Mortalitedeki bu azalma meme kanser taramalarının artışı, tümörlerin daha küçük olarak tespiti ile in situ dönemde tanı alan hasta oranının artması (% 25) ve adjuvan tedavilerdeki iyileşmelerden kaynaklanmaktadır (18, 19). Çalışmalar meme kanseri mortalitesinin mamografi taramasına katılan kadınlarda taramaya katılmayanlara göre tanıdan sonraki 10 yıl için % 60, tanıdan 20 yıl için % 47 daha düşük olduğunu bildirmektedir (20). Mortalite oranları azalmakta ancak; insidansın giderek artması ve 2030'a kadar yıldaki yeni vaka sayının 3,2 milyona ulaşacağı beklenmektedir (21, 22). Erkeklerde ise Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanser tanılarının < % 0,5'ini ve meme kanseri vakalarının % 1'ini temsil eder (23). Ancak bu oran Afrika gibi gelişmemiş yerlerde %5 ila %15 arasında olup bunun nedeni olarakta; şistozomiazis, hepatit B, C gibi endemik bulaşıcı hastalıkların kronik karaciğer hasarına neden olması ve hiperöstrojenizme yol açarak erkeklerde meme kanserini artırmasına yol açması gösterilmektedir (24). Erkeklerde meme kanseri daha mortal seyretmektedir. Bunun nedenleri ise erkeklerde rutin mamografi taramalarının

olmaması, yaş ile birlikte azalmış libido, inme ve diğer tromboembolik hastalıkları içeren yan etkiler nedeniyle adjuvan tamoksifene zayıf uyum olarak gösterilmektedir (25). Ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında, %40,6'sının ise 25-49 yaş arasında olduğu görülmektedir. Tanı median yaşı 53 ve tanı anında vakaların % 11,5'i metastatiktir (26). Ülkemizde meme kanseri insidansı ise 100000 de 35'tir (27).

2.2. Meme Kanserinde Risk Faktörleri ve Korunma

Yeni teşhis edilen meme kanserlerinin yaklaşık %60'ı menarş yaşı, ilk canlı doğum, menopoz, aile öyküsü ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleri ile açıklanabilmektedir. Geri kalan % 40'ı meme kanseri riski ile ilişkisi açıkça gösterilemeyen demografik faktörler, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle ilişkilidir (28).

2.2.1. Meme Kanserinde Kanıtlanmış Yüksek Risk Faktörleri

Yaş: Meme kanseri riski yaş ilerledikçe artmaktadır (29).

Cinsiyet: Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, kadınlarda invaziv meme kanseri insidansı yılda 270.000 vaka olup erkeklerde ise 3000'den az vakayla sınırlıdır (29).

Beyaz ırk: Amerika Birleşik Devletleri'nde, meme kanseri en yüksek oranda beyaz kadınlar arasında görülür, ancak tüm etnik gruplarda meme kanseri en yaygın kanser olmaya devam eder (29, 30). Bununla birlikte meme kanseri siyahi kadınlarda beyazlara göre daha ileri evrede karşımıza çıkmaktadır (31). Bunun sebebi yaşam tarzı değişiklikleri (vücut kitle indeksi [BMI], üreme modelleri), sağlık hizmetlerine erişim, genetik ve biyolojik faktörler olarak gösterilmektedir (32, 33). Ayrıca erken yaş (40 yaşın altındaki) meme kanseri ve triple negatif meme kanseri Afrikalı Amerikalılar arasında beyazlardan daha yaygın görünmektedir (34).

Ağırlık: Obezite (BMI≥ 30 kg / m^2) morbidite ve mortalitede genel bir artış ile ilişkilidir. Bununla birlikte, obezite ile ilişkili meme kanseri riski menopozal duruma göre değişir. Daha yüksek BMI ve perimenopozal kilo artışı, menopoz

sonrası kadınlar arasında sürekli olarak daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (35). Yüksek BMI ve postmenopozal meme kanseri riski arasındaki ilişki, yağ dokusundaki östrojen öncüllerinin periferik dönüşüme uğraması nedeniyle daha yüksek östrojen seviyeleridir (36). Obezitenin neden olduğu hiperinsülinemini de obezite-meme kanseri ilişkisinde rolü olduğu düşünülmektedir (37). Premenopozal kadınlarda ise obezitenin indüklediği meme kanseri riski postmenopozal kadınlara göre daha düşüktür (38, 39, 40).

Östrojen seviyeleri: Yüksek endojen östrojen seviyeleri, hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda meme kanseri (özellikle hormon reseptörü pozitif) riskini artırır (41, 42). Tedavidede aromataz inhibitörleri gibi ajanlar kullanılarak östrojen baskılanması hedeflenir (43). Premenopozal kadınlarda yapılmış bir çalışmada estradiol, estron, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat ve testosteronun meme kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

Benign meme hastalığı: Proliferatif lezyonlar (atipikler) meme kanseri riski artışı ile ilişkilidir (45).

Yoğun meme dokusu: Meme dokusunun yoğunluğu, yağ dokusuna göre glandüler ve bağ dokusu (parankim) miktarını yansıtır. Meme yoğunluğu, radyolojik fibroglandüler dokunun boyutunun bir ölçüsüdür (46). Mamografik olarak yoğun meme dokusu olan kadınlar (%75 ve üzerinde fibroglandüler doku), daha az yoğun veya az dokuya sahip benzer yaştaki kadınlara kıyasla 5 kat daha yüksek meme kanseri riskine sahiptir (47). Ancak meme yoğunluğunun artması meme kanserinden kaynaklanan mortalite ile ilişkili değildir (48). Meme yoğunluğu büyük oranda kalıtsal olarak belirlense de, hormonlar yoğunluğu etkileyebilmektedir (49). Postmenapozal dönemde, östrojen ve progesteron hormon tedavisi meme yoğunluğunu artırırken; ER antagonistleri (örn: Tamoksifen) meme yoğunluğunu azaltmaktadır (50). Buna rağmen, meme yoğunluğu endojen hormon seviyeleri ile güçlü bir korelasyon göstermez (51).

Kemik mineral yoğunluğu (KMY): Kemik doku östrojen reseptörü içermekte olup kan dolaşımındaki östrojen seviyelerinden oldukça hassas bir şekilde etkilenmektedir (52). Kemik yoğunluğu daha fazla olan kadınların meme kanseri riski daha yüksektir (53).

Erken menarş veya geç menopoz: Menarşın erken yaşta görülmesi meme kanseri riskini artırır. İlk menarşı 15 yaş ve üzerinde olanlar 13 yaşından önce olanlara göre ER/PR pozitif meme kanseri gelişme olasılığı daha düşüktür (54). Ayrıca menarşı 15 yaş ve sonrasında olan kadınlarda ER/PR negatif meme kanseri riski %16 daha düşüktür. Bir çalışmada, menarş başlangıç yaşındaki her bir yıllık gecikme için meme kanseri riskinde %5'lik bir azalma saptanmıştır. Ek olarak menopoz yaşı ilerledikçe meme kanseri riski artmıştır. Kanser riski menopozda iken her yıl için yüzde 1,03 artmaktadır (55, 56).

Nulliparite ve multiparite: Nullipar kadınlar meme kanseri için yüksek risk altındadır. Her ne kadar doğum yapmış kadınlar nullipar kadınlara göre doğumun ilk birkaç yılında meme kanser riskinde bir miktar artış olsa da, doğumdan yıllar sonra parite koruyucu bir etki yaratır (57). Multiparitenin meme kanserine karşı koruma sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır, ancak çalışmalar artan sayıda hamilelik ile azalmış bir risk olduğunu düşündürmektedir (58).

İnfertilite: İnfertilite ile meme kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. Birçok epidemiyolojik çalışma, anovulatuar bozukluklara bağlı infertilitenin meme kanseri riskini azalttığını göstermektedir (59, 60).

İlk gebelik yaşı: Yaşamın ilerleyen dönemlerinde hamile kalan kadınların meme kanseri riski artar. 35 yaşında ilk tam süreli doğum yapan bir kadındaki meme kanseri gelişme riski nulliparitedeki risk ile benzerdir (61, 62). Hamilelik sırasında ve sonrasında meme dokusunda meydana gelen hücresel farklılaşma meme kanseri gelişiminden koruduğu ileri sürülmüştür (63).

Ailesel/Genetik faktörler: Kişide duktal karsinom öyküsü (DCIS) veya invaziv meme kanseri öyküsü olması, kontralateral memede invaziv meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır (64). Ayrıca ailede meme kanseri öyküsü ne kadar fazla ise risk aynı oranda artmaktadır (65). Etkilenen birinci derece akraba tanı yaşı da meme kanseri riskini etkilemektedir. Birinci derece akrabada meme kanseri 30 yaşından önce teşhis edildiyse 3 kat, 60 yaşından sonra teşhis edilmişse bu oran 1,5 kat risk artışı mevcuttur (66). Meme kanserine yatkınlık kazandıran genetik mutasyonlar nadir olmakla birlikte tüm meme kanserlerinin %5-6'sı BRCA1,

BRCA2, p53, STK11, CDH1, PALB2, PTEN ve mismatch repair gen mutasyonları etilojide sorumludur (67).

Çevresel, yaşam tarzı faktörleri: Alkol tüketimi meme kanseri gelişim riski ile ilişkilidir (68, 69). Yapılan çalışmalar uzun süre sigara içenlerde artmış meme kanseri riski olduğunu göstermektedir (70). Gece çalışılması da risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gece ışık maruziyetinin artması melatonin üretiminin epifiz bezi tarafından bastırılması neden olarak gösterilmektedir (71). Hodgkin lenfomada radyoterapi, atom bombası veya nükleer bitki kazalarından kurtulanlarda olduğu gibi, genç yaşta göğsün iyonlaştırıcı radyasyonuna maruz kalması artan meme kanseri riski ile ilişkilidir (72). Prepuberte (10-14 yaş) en savunmasız dönem olup 45 yaşına kadar maruz kalan kadınlarda risk artışı devam eder. 45 yaşından sonra risk artışı görülmemektedir (73).

Diğer hormonal faktörler: Androjenler (özellikle testosteron) meme kanseri gelişiminde androjen reseptörleri ile antiproliferatif, estrojen reseptörleri üzerinden proliferatif etki olmak üzere dual etkiye sahiptir (74). Yüksek androjen seviyeleri, özellikle hormon reseptör pozitif premenopozal ve postmenopozal meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (75). Her ne kadar diyabet meme kanseri risk faktörü olarak görülmese de hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda insülin growth faktör-1 (IGF-1) meme kanseri risk faktörüdür (76, 77). Menopozal hormon replasman tedavisinin meme kanseri riskini artırdığı yönünde kanıtlar mevcuttur. Uzun süreli kullanımda risk en yüksek iken, kombine östrojen-progestin tedavisi ve kısa süreli kullanım meme kanseri riskini en az ölçüde artırdığı düşünülmektedir (37, 78, 79).

2.2.2. Meme Kanseri Riskini Azaltabilecek Koruyucu Faktörler

Emzirme: Anne sütünün, emzirmenin süresine ve pariteye bağlı olarak meme kanserinden koruyucu etkisi olduğu meta-analizlerde gösterilmiştir (80, 81).

Fiziksel aktivite: Hareketsizliğin artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğuna dair doğrudan bir kanıt olmasa da, düzenli fiziksel egzersiz özellikle postmenopozal kadınlarda koruma sağladığına dair veriler mevcuttur (82).

2.2.3. Meme Kanseri Riskine Etkisi Belirsiz/Tartışmalı Olan Faktörler

Bol miktarda bitkisel gıda, balık ve zeytinyağı ile karakterize olan Akdeniz diyeti, meme kanseri gelişme riskini azaltabilir (83). Fitoöstrojenler, 17-beta estradiol'e benzer bir kimyasal yapıya sahip doğal olarak oluşan bitki maddeleridir. Esas olarak soya fasulyesi ve diğer baklagiller, çeşitli meyve, sebze ve tahıl ürünlerinde bulunur. Batılı kadınlarda soya yönünden zengin diyetlerin meme kanserini önlediğine dair düşük kaliteli kanıtlar vardır (84). Yağın diyetle alınması ile göğüs kanseri riski arasındaki ilişki tespit edilmemiştir. Birkaç çalışmada kırmızı et tüketimiyle (haftada> 5 porsiyon) premenopozal meme kanseri arasında bir ilişki bildirilmiştir ancak meme kanseri riskiyle bağlantılı kanıtlar diğer kanserler için olanlardan daha zayıftır (85-87).

BRCA1/2 mutasyonu olan kadınlarda diagnostik radyasyon maruziyetinin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (88). Ancak, genetik mutasyon olmayan kadınlarda diagnostik radyasyon maruziyetinin meme kanseri riskini artırıp artımadığı henüz net değildir (89).

Yapılan çalışmalarda plazma vitamin D3 seviyesinin her 5 ng/mL artışı (27 ve 35 ng/mL arasında) postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini %12 azalttığı, 35 ng/mL üzerindeki vitamin D3 seviyelerine sahip postmenopozal ve tüm premenopozal kadınlarda ise riski etkilemediği gösterilmiştir (90). A, E veya C vitamini veya beta-karoten alımının meme kanseri riski üzerine etkisi olduğuna dair kanıt yoktur (91). Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), bisfosfonatlar, tıbbi malzeme, gıda kapları, kozmetikler ve oyuncakların içerdiği kimyasalların etkileri henüz belirsizdir (92-94).

Meme kanseri riskini etkilemeyen faktörler: Kürtaj, kimyasallar, tubal bağlama, kafein, kozmetik meme implantları, elektromanyetik alanlar, elektrikli battaniyeler ve saç boyaları meme kanseri riski ile ilişkili değildir (95-98).

2.3. Meme Kanserinde Semptom ve Bulgular

Meme kanserinde semptom ve bulgular arasında ele gelen kitle, deri renginde değişiklik, meme başında belirginleşme, çekilme, akıntı ile aksiller lenfadenopati yer

almaktadır. Benign durumları maligniteden ayırmak amacıyla anamnez, fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve patoloji oldukça önemlidir (99).

Meme kanserli hastaların %70-80'ı ağrısız ve tesadüfi saptanan kitle ile başvurmaktadır, ancak 1 cm çapa ulaşmayan kitleler genelde muayenede ele gelmemektedir. 40 yaşın üzerindeki kadınlarda muayenede saptanan kitle; malignite olarak düşünülüp tetkik edilmelidir, meme kanserinin %30'u da 50 yaşın altında görülebilir (100).

Meme muayenesinde aksiller, servikal, infraklavikuler, supraklavikuler lenf nodları mutlaka palpe edilmelidir. Lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktördür. Sert ve fikse lenf nodlarında metastaz olasılığı yüksektir. Yapılan bir çalışmada dış kadran tümörlerinde %52, iç kadran tümörlerinde %39 oranında axiller lenf nodu tutulumu olduğu bildirilmiştir (101).

2.4. Meme Kanserinde Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) Evrelendirmesi

TNM (Tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi, hastalık evresinin belirlenmesinde kullanılan uluslararası bir sistemdir. Kanserlerin prognoz ve tedavi yönetiminde kullanılmaktadır.

Görüntüleme tekniklerinin ve tedavi modalitelerinin sürekli gelişmesi nedeniyle TNM evreleme sisteminde periyodik revizyonlar yapılmaktadır. 1 Ocak 2018 tarihinden itibaren geçerli olan TNM evreleme sisteminin sekizinci (8.) baskısı, anatomik evreleme ve iki prognostik evreleme grubu olan patolojik ve klinik evreleme gruplarını içermektedir (102).

TNM evreleme sisteminin sekizinci (8.) baskısının önceki baskıdan en önemli farkı sadece hastalığın anatomik boyutuna değil, aynı zamanda prognostik biyobelirteçlere de dayanan yeni bir prognostik evreleme sistemi olmasıdır.

Başlangıçta cerrahi tedavi almayan hastalar için klinik prognostik evreleme sistemi öykü, fizik muayene, görüntüleme ve ilgili biyopsilere dayalı olarak geliştirilmiştir. T, N, M, histolojik grade, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörünü (PR) içermektedir. Başlangıç tedavisi olarak (herhangi bir sistemik veya radyoterapi alınmadan önce)

cerrahi rezeksiyon uygulananlar için ise patolojik bir prognostik evreleme sistemi geliştirilmiş ve tüm klinik bilgiler, biyomarker verileri ve cerrahi olarak rezeke edilmiş doku bulguları temel alınarak hazırlanmıştır (103).

TNM evreleme sisteminin sekizinci (8.) baskısında ayrıca Rekürrens Skoru (RS) eklenmiştir. Onkotip DX 21-gen Rekürrens Skoru (RS) en çok kabul gören prognostik testtir. Bu test erken evre hastalıkta (boyutu <5 cm olan, hormon reseptör pozitif, HER2 negatif, lenf nodu negatif) endikedir. Tümör dokusunda kansere özgü 16 gen ve ek olarak 5 adet referans gen analizinin birlikte değerlendirildiği bu skorlama testi, erken evre meme kanserinin nüks ihtimalini ve adjuvant kemoterapiden fayda görüp görmeyeceğini ortaya koymaktadır. RS <11 iyi prognozu göstermekte olup yapılan TAİLORx çalışmasında tek başına hormonaterapi alan hastalar için beş yıllık rekürrenssiz sağkalım %99,3 olarak saptanmıştır. RS düşük veya orta kademe ise (≤25), 50 yaşın üzerindeki kadınlar için hormonal tedaviye kemoterapi eklemenin bir yararı yoktur. Ancak 50 yaşın altında bu durum tartışmalıdır. RS yüksek (>25) ise hormonal tedaviye kemoterapi mutlaka eklenmelidir(104-106). Ki-67, RS dışındaki çoklu gen ekspresyon analizleri, risk değerlendirme modelleri, dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC'ler), dissemine tümör hücreleri (DTC'ler) de henüz evreleme sistemine dahil edilmeyen prognoz hakkında fikir veren faktörlerdir.

Klinik evrelemede bir tümörün her bir özelliği (boyut, nodal tutulum, metastaz) fizik muayene, görüntüleme ve biyopsi sonuçları incelenerek değerlendirilmekte; patolojik evrelemede ise, klinik evrelemedeki tüm verilere ek olarak cerrahi rezeksiyon mataryeli verileri kullanılarak değerlendirme yapılmaktadır. Patolojik evrelemenin klinik evrelemeden daha güvenilir olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, klinik evrelemenin özellikle neoadjuvan tedavi ve klinik araştırmalar için uygunluğun belirlenmesi bakımından daha yararlı olduğu durumlar da mevcuttur. Sonraki patolojik değerlendirme klinik TNM sınıflandırmasını değiştirebilmektedir (102).

2.4.1. Primer Tümör Klasifikasyonu (T)

Tümör sınıflandırması için tanımlar klinik veya patolojik evreleme için aynıdır. Evrelemenin klinik veya patolojik kriterlere bağlı olup olmadığını belirtmek

için cT veya pT terimleri kullanılır. Mevcut olduğunda patolojik sınıflandırma tercih edilmelidir(102).

Tx - Primer tümör saptanamamaktadır.

T0 - Primer tümör bulgusu yok.

Tis - Karsinoma in situ.

- Tis (DCIS) - Duktal karsinoma in situ.
- Tis (Paget) – İnvaziv karsinom ile ilişkili olmayan meme başı paget hastalığı ve / veya meme parankiminde DCIS.
- T1- Tümörün en büyük boyutu 20 mm veya daha az
- T1mi: En büyük boyutu 1 mm veya daha az olan mikroinvazyon
- T1a: 1 mm <Tümör boyutu ≤ 5 mm
- T1b: 5 mm <Tümör boyutu ≤ 10 mm
- T1c: 10 mm <Tümör boyutu ≤ 20 mm

T2- En büyük boyutu 20 mm'den büyük olan ancak 50 mm'yi geçmeyen tümör

T3- En büyük boyutu 50 mm'den büyük olan tümör

T4- Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri) tutulumu vardır. Ancak tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez.

- T4a: Pektoral kas yapışıklığı/invazyonu olmayan göğüs duvarı tutulumu
- T4b: İnflamatuar karsinom kriterlerini karşılamayan cilt ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya meme cildi ödemi (peau d'orange dahil)
- T4c: T4a ve T4b birlikte
- T4d: İnflamatuar karsinom*

* İnflamatuar karsinom, meme cilt dokusunun üçte biri veya üçte birinden fazlasını içeren tipik cilt değişiklikleri olan durumlarla sınırlıdır. Dermal lenfatiklerde tutulum yapmış invaziv karsinomun histolojik varlığı tanıyı desteklerken, tipik klinik bulgular olmaksızın dermal lenfatik invazyon da invaziv karsinomun tanısı için yeterli değildir.

Tümör (T) Klasifikasyonundaki değişiklikler/yenilikler

Lobüler karsinoma in situ (LCIS) artık benign olarak kabul edilmektedir ve artık Tis olarak sınıflandırılmamaktadır. 8. basımdaki AJCC Cancer Staging Manual' da TNM evrelemesinden çıkarılmıştır.

1 ila 1,5 mm arasındaki tümörler artık mikroinvaziv (T1mi) karsinom olarak sınıflandırmamaktadır. >1 mm ve <2 mm arasındaki tümörler 2 mm'ye yuvarlanmalıdır.

Primer tümör çevresindeki küçük, mikroskopik, satellit tümör odaklarının maksimum tümör boyutuna eklenmemesi gerektiğini doğrulanmıştır.

Multiple senkron tümörler için T boyutunun en büyük tümöre ait olduğu, ancak T skoruna "m" ekinin eklenmesi gerektiği açıklığa kavuşturulmuştur.

T4b lezyonları cilde primer tümörden ayrı makroskopik satellit tümör nodülleri olarak tanımladı. Mikroskopik deri ve dermal tümör satellit nodülleri tümör boyutuna göre sınıflandırılmaya uygun değildir.

2.4.2. Bölgesel Lenf Nodları (N)

Lenf nodu sınıflandırma kriterleri, nodların klinik olarak mı yoksa patolojik olarak mı değerlendirildiğine bağlı olarak değişir. Ayrımı yapmak için cN veya pN tanımları kullanılır. Patolojik sınıflandırma mevcut ise tercih edilmelidir.

Bölgesel lenf nodları aksiller nodları, ipsilateral intramammarian nodlarını, internal meme nodlarını ve supraklaviküler nodları içerir. İnternal mammarian lenf nodları meme dokusunda bulunur ve aksiller lenf düğümleri olarak kodlanır. Supraklaviküler lenf nodları evreleme amacıyla bölgesel lenf düğümleri olarak sınıflandırılır. Servikal veya kontralateral aksiller lenf düğümleri dahil olmak üzere herhangi bir lenf noduna metastaz (M1) olarak sınıflandırılır (102).

2.4.2.1. Bölgesel Lenf Nodları Klinik Evreleme

cNX*-Bölgesel lenf nodu saptanamamaktadır (örn: daha önce çıkarılmış)

cN0 -Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile gösterilmiş)

cN1 -İpsilateral mobil seviye I, II aksiller lenf nod(lar)a metastaz

- cN1mi **: Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük, ancak hiçbiri 2.0 mm'den büyük olmayan).

cN2 -İpsilateral, klinik olarak fikse veya yığın yapmış seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz.

- cN2a: Birbirlerine veya çevre yapılara fikse aynı taraftaki seviye 1-2 aksiller lenf nodu metastazı varlığı
- cN2b: Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, aynı taraftaki internal mammaryal nodlarda metastaz varlığı

cN3 -Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (seviye III aksiller) lenf nod(lar)a metastaz veya klinik olarak seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarial nod(lar)da klinik olarak saptanmış** metastaz veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz.

- cN3a: Aynı taraftaki infraklavikular lenf nodlarında metastaz
- cN3b: Aynı taraftaki internal mammaryal lenf nodlarında ve axiller lenf nodunda metastaz
- cN3c: Aynı taraftaki supraklavikular lenf nodlarında metastaz

* cNX kategorisi, bölgesel lenf nodlarının daha önce ameliyatla çıkarıldığı veya aksillanın fizik muayenesi mümkün olmadığı durumlarda kullanılır.

** cN1mi nadiren kullanılır, ancak sentinal nod biyopsisinin tümör rezeksiyonundan önce (bazı durumlarda neoadjuvant olarak tedavi edildiği gibi) yapılması durumunda uygun olabilir.

Sırasıyla, sentinel lenf nodu biyopsisi veya ince iğne aspirasyonu/çekirdek iğne biyopsisi ile teyit etmek için, N tanımlayıcıya (sn) ve (f) ekleri eklenmelidir.

2.4.2.2. Bölgesel Lenf Nodları Patolojik Evreleme

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (patolojik örnekleme için çıkarılmamış, önceden çıkarılmış, vs.)

pN0: Regional lenf nodu metastazı yok

- pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri (ITCs) yok
- pN0(i+): Bölgesel lenf nodunda immunhistokimya ile tespit edilen 0.2 mm'den küçük malign hücre grubu (Hematoksilen ve eozin boyası [H&E] veya immünohistokimya [IHC] ile ITC' ler de dahil olmak üzere saptanır).
- pN0(mol+): Bölgesel lenf nodunda histolojik ve immunhistokimya ile tespit edilen tümör hücresi yok ancak pozitif moleküler inceleme

pN1: 1–3 arası aksiller lenf nodunda ve/veya internal mammaryal lenf nodlarında sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan, klinik olarak saptanamayan, mikrometastaz veya metastaz

- pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm'den geniş veya 200 hücreden fazla, 2.0 mm' den geniş değil)
- pN1a: 1–3 adet ALN'unda metastaz (en az bir metastaz 2 mm den büyük)
- pN1b: ITCs hariç ipsilateral internal meme sentinel düğüm metastazı
- pN1c: pN1a ve pNlb kombine edilir.

pN2: 4–9 ALN'unda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

- pN2a: 4–9 ALN'unda metastaz (en az bir metastaz 2 mm den büyük)

– pN2b: ALN'unda metastazı yok iken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikular (seviye III aksiller) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu ve 3'ten daha fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı ve sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları

– pN3a: 10 veya daha fazla ALN'unda metastaz (en az bir metastaz 2 mm den büyük) veya infraklavikular lenf nodlarında (seviye 3 axiller lenf nodu) metastaz
– pN3b: CN2b varlığında pN1a veya pN2a (Görüntüleme ile pozitif internal mammarian düğümleri); veya pN2a'nın pN1b varlığında kullanılması.
– pN3c: Aynı taraftaki supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Lenf düğümleri rezeksiyonu yapılmaksızın, sentinel lenf nodu biyopsisi veya ince iğne aspirasyonu/çekirdek iğne biyopsisi ile onaylanması için, N'e son ekler (sn) ve (f) eklenmelidir.

Lenf nodu (N) Klasifikasyonundaki değişiklikler/yenilikler

Sekizinci baskı ile en büyük bitişik tümör birikiminin pN'yi tanımlaması gerektiğini açıklığa kavuşmuştur. Satellit tümör boyutları eklenmemiştir. cNX sadece geniş lenf nodu ekziyonu yapıldığı ve lenf nodunun görüntüleme veya klinik muayene ile saptanamadığı durumlarda kullanılmalıdır. cN0 nodal muayene ve görüntülemenin negatif olduğu tümörlerdir.

2.4.3. Uzak Metastaz (M)

M0- Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yok (Patolojik M0 yok; görüntüleme çalışmaları cM0 kategorisi için gerekli değildir).

cM0(i+) - Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde

veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskobik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.

cM1 - Klinik ve radyografik olarak saptanan uzak metastazlar

pM1 - Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz; veya bölgesel olmayan lenf nodlarında, 0.2 mm'den büyük metastazlar

Metastaz (M) Klasifikasyonundaki değişiklikler/yenilikler

Sekizinci baskıda, pM0'ın kullanılmaması gerektiğine dair açıklama eklendi. Olgular ya cM0 ya da cM1'dir ve cM1 hastalığı biyopsi ile doğrulanırsa, pM1 kullanılmalıdır.

Postneoadjuvan evreleme ile ilgili açıklamalar:

Postneoadjuvan patolojik T ve N kategorileri (ypT ve ypN), birincil bölgede veya lenf düğümlerindeki rezidüel tümörün en büyük odağını temel alır. Birincil bölgede birden fazla rezidüel tümör odağı mevcutsa, T evresine "m" soneki eklenir. Bir kanser neoadjuvan tedaviden önce M1 olarak kategorize edilirse, yanıttan bağımsız olarak tedaviden sonra M1 olarak kalır.

Tablo 1. Meme kanserinde TNM anatomik evrelemesi AJCC UICC (8. Baskı)(102)

Evre	Tümör (T)	Lenf nodu (N)	Metastaz (M)
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangibir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 2. Meme kanserinde TNM patolojik prognostik evrelemesi AJCC UICC (8. Baskı) (102, 107)

TNM	Grade	Her2	ER	PR	Patolojik prognostik evre grubu
Tis N0 M0	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	0
T1*N0 M0 T0 N1mi M0 T1*N1mi M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
T0 N1 M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0**	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA

			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
T2 N1* M0 T3 N0 M0**	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1* M0 T3 N2 M0**	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1* M0 T4 N2 M0**	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB

Herhangi T N3 M0				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
			Negatif	Pozitif	IIIC
				Negatif	IIIC
Herhangi T Herhangi N M1	Herhangi	Herhangi	Herhangi	Herhangi	IV

Notlar; * T1, T1mi'yi içerir. ** N1, N1mi'yi içermez. Aynı prognostik faktör durumundaki T1 N0 M0 kanserliler prognostik evreleme için T1 N1mi M0 ve T0 N1mi M0 kanserlerine dahil edilmiştir. *** N1, N1mi'yi içerir. T2, T3 ve T4 kanserleri ve N1mi, sırasıyla T2 N1, T3 N1 ve T4 N1 ile prognostik evreleme için dahil edilmiştir.

2.5. Meme Kanseri Patolojisi ve Sınıflandırılması

Meme kanserlerinin çoğu epitelyal unsurlardan kaynaklanmakta ve karsinom olarak kategorize edilmektedir. Meme karsinomları, mikroskobik görünüm ve biyolojik davranış açısından farklılık gösteren çeşitli bir lezyon grubudur.

Memenin in situ karsinomları duktal (intraduktal karsinom olarak da bilinir) ve lobüler karsinomdur. Bu ayrım öncelikle meme duktal-lobüler sistem içindeki anatomik konumlarından ziyade lezyonların büyüme paternine ve sitolojik özelliklerine dayanmaktadır.

İnvazif meme karsinomları birkaç histolojik alt tipten oluşur;

İnvaziv duktal karsinom (%76)

İnvaziv lobuler karsinom (%8)

Duktal/Lobuler karsinom (%7)

Musinöz (Kolloid) karsinom (%2,4)

Tübüler karsinom (%1,5)

Meduller karsinom (%1,2)

Papiller karsinom (%1)

Metaplastik meme kanseri ve invazif mikropapiller meme kanseri dahil olmak üzere diğer alt tiplerin tümü vakaların yüzde 5'inden azını oluşturmaktadır(108).

2.5.1. Duktal Karsinoma In Situ

Duktal karsinoma in situ (DCIS) terimi, klinik-histolojik görünümleri ve biyolojik potansiyelleri bakımından farklılık gösteren heterojen bir lezyon grubunu kapsar ve duktal sistem içindeki malign epitel hücreleri ile karakterizedir.

Duktal karsinoma in situ (DCIS), memedeki radyolojik özellikler, morfoloji, biyolojik davranış ve anatomik dağılım açısından lobüler karsinoma in situdan (LCIS) farklıdır.

Tablo 3. Duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) karşılaştırması

Özellikler	**DCIS**	**LCIS**
Tanı	Tesadüfen, mamografik anormallik, nadiren palpable, tek odaklı	Tesadüfen, genellikle çok odaklı
Lokasyon	Duktal	Lobüler
Hücre büyüklüğü	Orta veya geniş	Küçük veya dar
Patern	Komedo, kribriform, mikropapiller, papiller, solid	Solid
Kalsifikasyon	-/+	Genellikle yok
İnvaziv kanser riski	Yüksek	Düşük
İnvaziv kanser yeri	İpsilateral	İpsilateral/kontralalateral

Kaynak: 2020 Uptodate, Graphic 72750 Version 1.0

Duktal karsinoma in situ (DCIS)'da, komedo tipi daha sık invazyonla ilişkilidir ve DCIS'li hastalarda komedo nekroz derecesi, tedaviden sonra ipsilateral meme rekürrensi riski için güçlü bir prediktördür.

DCIS düşük, orta ve yüsek gradeli lezyon olarak sınıflandırılmaktadır. Yüksek gradeli lezyonlar tipik olarak anöploidi sergiler. Östrojen ve progesteron reseptörleri negatif ve yüksek proliferasyon hızına sahiptir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) onkojeninin overexpresyonu, p53 tümör süpresör gen (p53) mutasyonları mevcuttur. Çevreleyen stromada anjiyogenezis vardır. Düşük dereceli lezyonlar tipik olarak diploid, östrojen ve progesteron reseptörü pozitiftir, düşük bir proliferatif hıza sahiptir ve HER2 / neu veya p53 anormallikleri nadiren görülür. Histolojik olarak orta derece olarak kategorize edilen lezyonlar, bu biyolojik belirteçlerdeki değişiklik sıklığı açısından yüksek dereceli ve düşük dereceli lezyonlar arasında orta düzeydedir (109, 110).

2.5.2. İnfiltratif Duktal Karsinom

İnfiltratif duktal karsinom, invaziv lezyonların %70-80' ini oluşturan en yaygın invaziv meme kanseri türüdür. Özel bir tipi olmayan infiltre karsinom veya başka türlü tanımlanmamış infiltre karsinom (NOS) olarak da adlandırılır. Genel patolojik değerlendirmede, bu lezyonlar tipik olarak düzensiz, yıldız şeklinde çevreleyen dokuyu gelişigüzel bir şekilde istila eden, sert ve gri-beyaz kitlelerdir. Mikroskobik olarak, değişen miktarlarda bez oluşumuna sahip tümör hücre kordonları ve hafif ila oldukça kötü huylu arasında değişen sitolojik özellikler ile karakterize edilirler. Malign hücreler meme parankimine yayıldığında fibröz bir reaksiyona neden olurlar ve bu reaksiyon, tipik invaziv karsinomların palpe edilebilen kitle oluşumundan, radyolojik yoğunluğundan ve solid sonografik özelliklerinden büyük ölçüde sorumludur (111).

İnvazif duktal karsinom sitolojik ve yapısal özelliklerine göre 3 sınıfa ayrılmıştır:

İyi diferansiye (Grade 1): Bu tümörler stromayı bez yapılarını bozmadan infiltre eder. Çekirdekler mitotik aktivitesiz ve üniformdur.

Orta derecede diferansiye (Grade 2): Bazı glandüler farklılaşmalarla stromaya infiltre olan hücrelere sahiptir. Biraz nükleer pleomorfizm ve orta derecede mitotik oran vardır.

Kötü diferansiye (Grade 3): Stroma tamamen neoplastik hücrelerden oluşur. Bez yapıları bozulmuştur. Belirgin nükleer atipi ve yüksek derecede mitotik aktivite vardır (111).

2.5.3. İnfiltratif Lobüler Karsinom

İnfiltratif lobüler karsinomlar, invaziv lezyonların yaklaşık %5-10'unu oluşturan en yaygın ikinci invaziv meme kanseri türüdür. Lobüler kanser insidans oranları, Amerika Birleşik Devletleri'nde duktal karsinom oranlarından daha hızlı artmaktadır ve postmenopozal hormon tedavisi, duktal kanser riskinden çok lobüler kanser riskiyle ilişkilidir. Bu tümörler mikroskobik olarak meme stromasını ve yağ dokusunu infiltre eden, genellikle normal meme duktulleri etrafında hedef benzeri bir konfigürasyonda büyüyen, sıklıkla sadece minimal fibröz reaksiyona neden olan küçük hücrelerle karakterizedir. İlişkili lobüler karsinom in situ (LCIS) vakaların yaklaşık üçte ikisinde mevcuttur; ancak, in situ duktal karsinoma (DCIS) da invazif lobüler karsinomaya eşlik edebilir. İnfiltratif lobüler karsinomlar infiltratif duktal karsinomlara göre daha yüksek oranda bilateralite ve multisentrisite göstermektedir. Daha yaşlı kadınlarda görülür. Daha büyük ve daha iyi diferansiye tümörlerdir. Genel olarak invazif lobüler karsinomlarda östrojen reseptörü (ER) pozitiftir. İnvaziv lobüler karsinomlar, diğer invaziv karsinomlara göre daha geç metastaz yapma eğilimindedir ve periton, meninksler ve gastrointestinal sistem gibi alışılmadık yerlere yayılır. Eski çalışmalarda lobüler ve duktal kanserlerde prognozun benzer olduğu söylenmekteyken, yeni çalışmalarda lobüler kanserlerin daha iyi prognozlu olduğunu düşünülmektedir.

CDH1 gen mutasyonları taşıyan kalıtsal mide kanserli kadınlarının %20 ila 54'ünde lobüler meme kanserleri görülmüştür. Sporadik lobüler meme kanserlerinin yaklaşık %50'si E-kaderin mutasyonları içermektedir. Diğer bazı histolojik tipler, geri kalan invazif meme kanserlerini açıklamaktadır. Bunlar arasında tübüler karsinom, müsinöz karsinom, medüller karsinom, invazif mikropapiller karsinom, metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom, sekretuar karsinom ve diğerleri (lenfomalar, sarkomlar, filloid tümörler) bulunur (112-114).

2.6. Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırılması

Meme kanserinin hücresel ve moleküler heterojeniteye sahip olması nedeniyle çoklu genetik değişikliklerin birlikte çalışılmasını gerektirmektedir. Yaygın gen ekspresyon profili meme kanseri hücrelerindeki binlerce genin aktivitesinin aynı anda ölçülmesi ile oluşturulabilir. Bu da gelecekte klinik yaklaşımı ve tedavi seçimini etkileyeceği açıktır (115). Gen ekspresyon çalışmaları ile prognozda ve eksprese ettikleri terapötik hedeflerde belirgin şekilde farklılığa neden olan meme kanseri alt tipleri tanımlamıştır. Moleküler alt tipin ayrımı için DNA dizilim analizi gereklidir. Ancak DNA analizi pratikte mümkün olmadığı için immünohistokimyasal olarak ER, PR, HER2 ve Ki-67 expresyon durumuna göre gruplandırılır.

Luminal A ve luminal B normal meme dokusunun lümen epitel hücreleri ile ilişkilidir ve ER-pozitif meme kanserleridir. "Luminal" adı, bu tümörler ile memenin lümen epitelyumu arasındaki gen ekspresyonundaki benzerlikten türetilmiştir (116).

Luminal A: Meme kanserlerinin ortalama %40'ını oluşturur ve en sık görülen tiptir. ER, PR, Bcl-2 ve CK 8/18 eksprese ederken HER2 eksprese etmezler, düşük gradeli, proliferasyon indeksi düşük olan tümörlerdir. En iyi prognozlu alt tiptir. Hormonoterapiye yanıtı iyidir (117).

Luminal B: Meme kanserlerinin ortalama %20'sini oluşturur. Lüminal A ile benzer genotipik özellikleri taşırlar, ancak yüksek grade'li, proliferasyon indeksi yüksek daha agresif seyreden tümörlerdir. Luminal B tümörleri, luminal A tümörlerinden daha kötü prognoza sahiptir. Her2 +/- olabilir (118).

Her2 ile zeginleştirilmiş: Meme kanserlerinin %10-15'sidir**.** 17q12 kromozomu üzerindeki Her2 geninin aşırı eksprese edildiği tümör tipidir. ER, PR negatif, kötü prognozlu tümörlerdir (119).

Bazal Benzeri: Meme kanserlerinin %15-20 sidir. Luminal ve HER2 gen kümelerinin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. Bu nedenle tipik olarak ER, PR ve HER2 negatiftir ve "triple negatif meme kanserleri" olarakta adlandırılmaktadır. Genelde genç yaşta görülmektedir. Yüksek gradeli, agresif, tanı anında daha büyük boyutta ve lenf nodu metastazı olan tümörlerdir (120).

Normal Meme Benzeri: Meme kanserlerinin %5-10 udur. Kötü prognozlu olup yağ dokusu genomik yapısına benzer (121).

Claudin-Low: Bazal benzeri tümörlere benzer. Hücre adezyon proteinleri claudin 3-4 ve 7'nin ekspresyonu azalmıştır, %20'si HR pozitiftir**.** Kemoterapiye yanıtı az olup, kötü prognozludur (122).

Tablo 4. Meme kanserinin moleküler alt tipleri (123)

Moleküler Alt Tip	**Moleküler Göstergerler**
Luminal A	ER(+) PR(+) Her2(-) Ki-67< %1
Luminal B	ER(+) PR(+) Her2(-/+) Ki-67≥ %14
Bazal Benzeri	ER(-) PR(-) Her2(-)
Her2 Pozitif	ER(-) PR(-) Her2(+)
Normal meme benzeri	ER(-/+) Her2(-)
Claudin-low	ER(-) PR(-) Her2(-)

2.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Adjuvant sistemik tedavilerin kullanılması ile meme kanserinde mortalite oranları giderek azalmaktadır. Ancak hastaların kemoterapilerin ciddi yan etkilerine maruz kalması söz konusudur. Dolayısıyla prognostik ve prediktif faktörlerin geliştirilerek daha az yan etki ve daha çok sağ kalım oranları için kullanılması gerekmektedir (124).

Prognostik faktör; tedaviden bağımsız olarak büyüme, invazyon ve metastatik potansiyel göstergesi olup tanı anında klinik sonuç hakkında bilgi sağlamaktadır. Prediktif faktör ise; belirli bir tedavi modalitesinin yanıt kapasitesi hakkında bilgi vermektedir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) gibi hem prognostik hem de prediktif faktörlerde vardır (125).

2.7.1. Prognostik Faktörler

Tanı anında hem çok genç yaş (<35) hem de ileri yaş (>65), daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ancak yeni araştırmalar, meme kanseri teşhisi konan genç kadınlar arasındaki nükslerin zamanla daha az görüldüğünü göstermektedir. Ancak HER2 pozitif meme kanseri olan hastalar için yaş, erken relaps veya sağ

kalım ile ilişkili bir gösterge değildir. Genel olarak tek başına yaş, bir hastanın belirli yerel veya sistemik tedavi türlerini alıp almaması konusunda bir faktör olmamalıdır (126). Adjuvan kemoterapi alan HR pozitif premenopozal hastalarda, kemoterapiye bağlı amenore gelişmesi ve menstrüel sikluslara yeniden başlanmaması sağkalımın artmasıyla ilişkilidir (127).

Afrikalı Amerikalılarda sosyoekonomik nedenler, tümör biyolojisindeki farklılıklar ve bazı agresif meme kanseri subtiplerinin daha fazla görülmesi gibi etiyolojik faktörler sebebiyle siyahi ırk daha kötü prognoza işaret etmektedir (128). Meme kanseri teşhisinin hem öncesinde hem de sonrasında sigara içmek, meme kanseri mortalitesinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Tanıdan sonra sigara kullanımının bırakılması meme kanseri prognozunu olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir (129).

Mamografi ile tanı alan meme kanserleri, klinik muayene ile saptananlardan daha iyi bir prognoza sahiptir. Mamografideki meme dansiteside iyi bilinen bir prognostik faktördür (48). Tümör evresi ve tümör çapı genel olarak prognostik faktördür. Evre I, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV hastalığı ile başvuran kadınlar için beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %95, 85, 70, 52, 48 ve 18'dir. Lenf nodu tutulumu güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Metastatik hastalık olmayan (M0) kadınlarda bölgesel hastalığa (yani patolojik lenf nodu tutulumu) karşı, lokalize (yani yalnızca meme) hastalık için beş yıllık sağkalım oranı sırasıyla %99 ve 85'tir. Küçük tümörler (<2 cm) bile patolojik lenf tutulumu varlığında daha kötü prognoza sahiptir. Yapılan bir çalışmada; patolojik olarak nod-negatif, 1-3 LN tutulumu veya dörtten fazla LN tutulumu 5 yıllık sağkalımları sırasıyla % 96, 86 ve 66 olarak saptanmıştır (130, 131).

Histolojik grade bağımsız bir prognostik faktördür. Grade; tubulus oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite yüzdesi ile tümör diferansiyasyon derecesini karakterize eden Elston-Ellis sistemi kullanılarak belirlenmiştir**.** Lenfovasküler invazyon varlığı, özellikle yüksek dereceli tümörlerde kötü bir prognostik göstergedir. İnvaziv duktal karsinomun invaziv lobuler karsinoma göre daha fazla nüks riski taşıdığı düşünülmektedir. Diğer histolojik alt tipler olan mikropapiller ve metastatik karsinomlar daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (132, 133).

Metastatik (M1) hastalığın varlığı kötü prognostik faktördür. Metastatik hastalıkta; relapsız intervalin 2 yıldan az olması, hepatik ve lenfanjitik akciğer tutulumu, kilo kaybı, kötü performans durumu ve yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) olumsuz prognozu göstermektedir (134, 135). Yüksek Ki-67 düzeylerinin hem LN'u pozitif hem de LN'u negatif hastalıkta daha kötü sağkalım ve daha yüksek relaps ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, klinik olarak bir prognostik belirteç olarak Ki-67'nin kullanımı çalışmaların heterojenliği ve tutarsızlığı nedeniyle tartışmalıdır (136). ER ve PR ekspresyonu genellikle iyi prognozla ilişkilidir. Bir hastanın adjuvan endokrin tedavi almasında ER kullanılmalıdır. Çalışmalar genel yaşam süresi, hastalıksız sağkalım (DFS) ve tedavi başarısızlığına kadar geçen sürenin ER ve PR düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir. ER pozitif kanserler için yıllık nüks oranı, ilk 5 yılda ER negatif kanserlere kıyasla daha düşüktür (137). ER durumu nedeni bilinmemekle birlikte metastatik yayılmanın belirli bölgeleri ile ilişkilidir. ER-pozitif tümörlerin kemik, yumuşak doku ve ürogenital sistemde daha sık metastazı görülmekteyken; ER-negatif tümörler, daha kısa sağkalım ile ilişkili bölgeler olan beyin ve karaciğerde daha sık metastaz yapmaktadır (138). PR de prognostik faktördür ve ER' den bağımsızdır. ER pozitif PR-negatif olan hastaların, daha agresif meme kanseri alt tipine sahip olduklarını ve sıklıkla tümörlerin luminal B alt tipine dönüştüğü gösterilmiştir (139). Sistemik tedavi almayan hastalarda HER2 aşırı ekspresyonu, hem LN'u pozitif ve hem de LN'u negatif meme kanserli hastalarda kötü prognozun bir göstergesidir (140).

2.7.2. Prediktif Faktörler

Meme kanserinde adjuvan tedavinin kişiselleştirilmesini sağlayan faktörler son derece önemlidir. Çünkü bu faktörler ideal olarak belirli bir tedavi için hasta seçimine izin verirken potansiyel olarak etkisiz tedavilerden kurtarır. Ancak, klinik olarak yararlı prediktif belirteçlerin tanımlanması, prognostik belirteçlerin belirlenmesi kadar başarılı olmamıştır. Yapılan bir meta-analizde adjuvan kemoterapi yararının yaş, östrojen reseptörü (ER) durumu, grade, tümör boyutu, nodal tutulum ve adjuvan tamoksifen kullanımından bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Şimdiye kadar en iyi belirlenmiş prediktif faktörler, ER (endokrin tedavi) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2'ye yönelik tedavi) dir.

ER pozitif hastalarda hormonoterapi önerilmektedir. PR pozitif tümörlü hastalar, endokrin tedavi aldığında daha iyi sonuçlara sahip olmakla birlikte, PR durumu ER'ye bağımlıdır. Bu nedenle, PR'nin bağımsız olarak, özellikle ER durumu bilindiği zaman, prediktif değere sahip olduğu görülmemektedir**.** ER'nin prediktif değeri, adjuvan tamoksifenle yapılan Erken Meme Kanseri Araştırmacılar Birlikte Çalışma Grubu (EBCTCG) meta-analizi tarafından açıkça gösterilmiştir**.** ER-pozitif hastalarda, tamoksifen 15 yıllık izlem boyunca nüks riskini %39 ve ölüm oranını % 30 oranında düşürdüğü ve yararı PR durumuna, yaşa, nodal duruma veya adjuvan KT kullanımına bağlı olmadığı gösterilmiştir. Aksine, ER-negatif meme kanseri hastalarda tamoksifenin relaps veya sağkalım oranları üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Gonadotropin salınım hormonu (GnRH) agonistleri ile durum net değildir, ancak yüksek riskli, HR pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre kullanılmasında fayda sağlanmıştır**.** Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu (ASCO)'na göre ER/PR analizi tüm invaziv meme kanserlerinde rutin olarak yapılmalıdır (141, 142).

HER2 hem adjuvan tedavide hem de metastatik hastalıkta HER2'yi hedefleyen trastuzumabın uygulanmasıyla birlikte tedavilerden fayda görebilecek hastaları belirleyen çok önemli bir prediktif faktör olarak kullanılmaktadır.

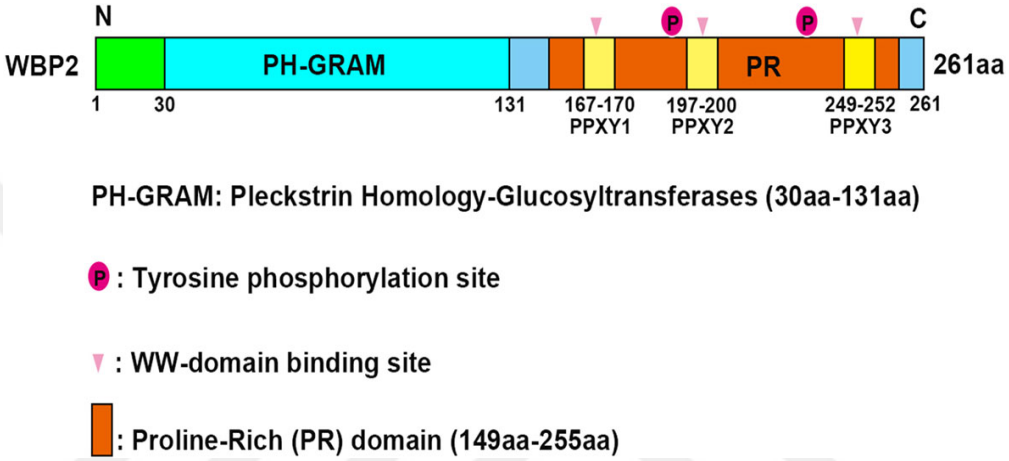
Adjuvan KT kararı LN tutulumu, tümör boyutu ve tümör biyolojisine göre verilmelidir. ER, PR ve HER2 negatif hastalar, özellikle pozitif lenf nodlarına veya tümör > 1 cm' ye sahipse genel olarak adjuvan KT almalıdırlar (143).

2.8. Meme Kanseri ve WBP2 Ekspresyonu

Meme kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde çok sayıda sinyal yolağı olduğu bilinmektedir (Jak / Stat3, EGFR / PI3K / Akt, Wnt / β-catenin ve Hippo sinyal yolakları gibi). Ancak, ilaç direnci ve kötü prognoza neden olabilen mekanizmalarda ve etkili biyobelirteçlerde büyük bir boşluk ve eksiklik vardır (144). WBP2 geni tarafından kodlanan WW-domain bağlayıcı protein 2 (WBP2), ilk kez 1995 yılında Yes kinaz-ilişkili proteinin (YAP) bir ligandı olarak tanımlanmıştır. Yes kinaz-ilişkili protein (YAP), bir transkripsiyonel regülatördür ve Hippo sinyal yolağında hücre büyümesi, çoğalması ve tümörojeneziste önemli olan bir bileşendir (145,146,161). WBP2'nin meme kanseri ile ilişkisi ilk kez 2007 yılında Chen Y. ve

arkadaşlarının xenograft modeller üzerinde yaptıkları çalışmalar ile EGFR sinyal yolağında anahtar rol aldığının anlaşılmasıyla keşfedilmiştir (162).

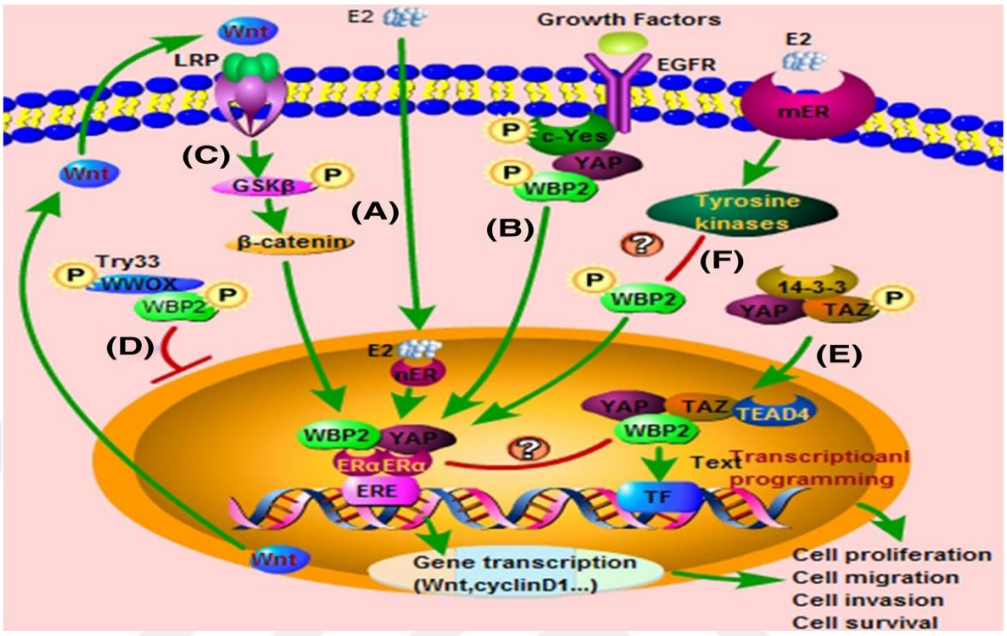
WBP2 proteininin moleküler ağırlığı 26-28 kD'dir. WBP2, N-terminalinde bulunan Pleckstrin homoloji-glukosiltransferazlar (GRAM) alanını ve C-terminalinde prolin bakımından zengin (PR) alanı içermektedir. WBP2'nin PR alanı, WW domaini içeren moleküller ile etkileşimlerinde rol oynadığı belirlenen üç PPxY motifi (PPxY1 – PPxY3) içerir (Şekil 1) (147).



Şekil 1. WW-domain binding protein 2'nin yapısı. N-terminal alanı, Rab like GTPaz aktivatörleri olarak görev yapan PH-GRAM'dir. İçerisinde prolinden zengin alan olan ve 3 PPxY motifi bulunan C-terminal alanı ise WW domain içeren proteinleri tanır ve çeşitli biyolojik işlevleri yerine getirir. Tirozin kinaz, WBP2'nin Tyr192 ve Tyr231 bölgelerini aktive ederek WBP2'nin aktivasyonu sağlar.

WBP2, insan karsinojenezinde rol aldığı bilinen 17q25 kromozom bölgesinde lokalizedir. Potansiyel olarak kanserojen olarak görev yapar. Meme kanseri örneklerinde WBP2'nin aşırı ekspresyonu, malign ilerleme ve kötü hasta sağkalımı ile ilişkilidir (146). WW domaini iki triptofan rezidüsü içeren, 38 ila 40 yarı korunmuş amino asit derivesinden oluşan bir protein olup çok sayıda regülatör ve sinyal yolağında rol almaktadır. İnsan genomunda 100'e yakın WW domaini alan sayısı keşfedilmiştir. Çeşitli sinyal ağlarında regülatör protein komplekslerinde bir medyatör olarak rol oynar. Örneğin; Hippo yolağında Yes associated protein (YAP) ile etkileşerek karaciğer, prostat, akciğer ve meme kanserinde, Estrojen, Progesteron ve EGFR reseptörlerini ve WW-domain-containing transcription regülatör protein 1 (TAZ/WWTR1), WW domain-containing oxidoreductase (WWOX) genlerini çeşitli yolaklar üzerinden aktifleştirerek meme kanserinde, ubiquitinasyon yolağı

aktivasyonuyla Nedd4 geni üzerinden Liddle Sendromuna, Rsp5p geni üzerinden kanser ilişkili papillomavirus etiyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (Şekil2) (147).



Şekil 2. Meme kanserinde WBP2'nin düzenleyici mekanizmaları. A. Östradiol nükleer ER'yi aktive edirek YAP'a bağlanır ve WBP2 uyarılarak ERα'nın transkripsiyonel aktivasyonunu sağlar. B. WBP2, c-Yes-YAP kompleksine bağlanarak EGFR sinyal yolağına katılır. C. Wnt sinyal yolağında WBP2 aktivasyonu. D. WWOX, WBP2'nin PPxY alanını bağlar ve WBP2 aracılı transkripsiyonel fonksiyonları baskılayarak onu sitoplazmada ayırır. E. TAZ, Hippo yolağı ile WBP2 ile etkileşime girer ve ERα'nın transkripsiyon aktivasyonu sağlar. F. E2'nin membran ER'ye bağlanmasıya WBP2'nin tirozin kinazlar ile fosforilasyonu ve aktifleşmesisi sağlar. ER, EGFR, Wnt, Hippo ve WWOX yolları aracılığıyla WBP2'nin meme kanseri gelişiminde kritik bir rol oynadığı gösterilmektedir.

Sentezlenen WW domainleri, ayrıca gelişmekte olan organların boyutlarının şekillenmesinde rol oynadığı tespit edilmiştir (148). WBP2, fiziksel olarak östrojen reseptörü ile bağlanan bir koaktivatör görevi görmektedir (149). Östrojen reseptörü, meme kanseri gelişimi ve ilerlemesiyle yakından ilişkilidir ve meme kanseri vakalarının yaklaşık %70'inde östrojen reseptörü overekspresyonu vardır (150). ER-pozitif hücrelerde, östrojenin ER'ne bağlanması, meme hücrelerinin çoğalmasını uyarır, bunun sonucunda hücre bölünmesi ve DNA replikasyonu artar, bu da mutasyonlara ve tümör oluşumuna yol açar (151). ERα / PR'nin bir koaktivatörü olarak WBP2, doğrudan ERα ile etkileşime girer ve meme kanserinin gelişiminde ve

ilerlemesinde işlev göstermek üzere proliferasyonla ilişkili hedef genlerin ekspresyonunu aktive eder (152). ER'nin yanı sıra, hücrelerdeki diğer nükleer hormon reseptörleri ve transkripsiyonel faktörler de WW domaini içerir ve WBP2, bu moleküllerle etkileşime girerek meme kanserinde kanser tetikleyici genleri aktive eder (153). Yes kinase-associated protein (YAP) ve WW-domain-containing transcription regülatör protein (WWTR1)'in sinyal yolağındaki proteinlerin onkojenik işlevi için WBP2'nin gerekli olduğu gösterilmiştir (148, 154). WBP2 ayrıca meme kanserinde önemli olan tirozin kinazların substratı olarakta rol oynar. Hücre büyümesi, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz da dahil olmak üzere birçok hücresel fonksiyonda görev yapmaktadır (155). WBP2 östrojen reseptör (ER) ko-aktivatorü olduğu için ER transkripsiyonunu tetikler ve hücre büyümesini indükler. Bir çalışmada WBP2 nin artmış expresyonu selektif östrojen reseptör modülatörü olan Tamoksifenin etkisini azalttığı ve Tamoksifen rezistansında rol aldığı gösterilmiştir (156).

Epidermal growth faktör (EGF) tirozin fosforilasyonu ile WBP2 expresyonunu artırmaktadır (152). HER2 bir tirozin kinaz olan epidermal growth faktör (EGF) reseptör ailesinin bir üyesidir ve artmış ekspresyonu meme kanserinde kötü prognoz göstergesidir. Trastuzumab, HER2'nin hücre dışı domainine bağlanarak kanser hücrelerini inhibe eden bir monoklonal antikordur. WBP2, HER2'nin yakın bir rol oynadığı EGFR sinyalleşme ağı içinde olması, artmış ekspresyonu tümörojenezisi indüklemesi nedeniyle rezistans hastalıkta önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, Kang SA ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada WBP2'nin, trastuzumabın hücre döngüsü inhibisyonu üzerindeki etkisini artırarak, HER2 pozitif meme kanseri hücrelerinde trastuzumabın inhibe edici etkilerini artırdığı gösterilmiştir (2, 147, 157).

Sonuç olarak, yapılan birçok çalışma WBP2'nin meme tümörlerinde aşırı eksprese edildiğini ve yüksek WBP2 ekspresyon seviyesinin agresif hastalık ve düşük hasta sağkalımı ile korele olduğunu göstermiştir (158, 159). WBP2, HER2'nin sinyal ağı içerisinde olması, kanser gelişimini düzenleyen prognostik bir faktör ve güçlü bir onkogen olması nedeniyle anti-HER2 bazlı terapilerde önemli ve belirleyici rol oynadığını düşündürmektedir (2, 160).

3. MATERYAL METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Nisan 2008 ile Nisan 2019 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji ünitesinde HER2 pozitif (CerbB2 (3+) ve/veya FISH / SISH (fluorescence / silver in-situ hybridization) yöntemi ile amplifikasyonu saptanan) invaziv meme kanseri tanısıyla tedavi ve takip edilen hastalar dahil edildi. Postoperatif patoloji preparatlarına ulaşılabilen toplam 170 hastada WBP2 expresyon düzeyi immünhistokimyasal boyama yöntemi ile çalışıldı. Bu hastalardan adjuvant trastuzumab tedavisini herhangi bir nedenle 52 haftaya tamamlayamayan, takipsiz ve takiplerine ulaşılamayan 8 hasta ve tanı anında evre IV olan 26 hasta olmak üzere toplam 34 hasta WBP2 ekspresyon analizine dahil edilememiş, 136 hasta çalışmamızda değerlendirmeye alınmıştır.

Hastaların demografik, klinik ve radyolojik bilgilerine retrospektif dosya kayıtları incelenerek veya hastane bilgisayar sisteminden ulaşıldı. Hastalara ait ilk tanı tarihi, tanı anındaki yaş, cinsiyet, menopozal durum kaydedildi. Hastalık ile ilgili olarak tümöre ait patolojik veriler (WHO 2012'ye göre histolojik alt tipi, Bloom-Scarff-Richardson derecelendirmesine göre tümör grade'i, hormon reseptör profili (ER, PR, Cerb-B2), LVI, postoperatif tümör dokusunda WBP-2 değeri) ve AJCC-2017 TNM sistemine göre patolojik tümör evresi kaydedildi. Hastaların tanı sonrası takipte aldığı tedavi bilgileri (KT, anti-HER2 tedavi, hormonoterapi (HT), radyoterapi (RT)) kaydedildi.

Hastaların takiplerinde ilk progresyon tarihi ve progrese olduğu bölge, son kontrol zamanı ve eksitus ise eksitus zamanı ve meme kanserine bağlı olup olmadığı kaydedildi. Hastaların tüm analizleri için takip verileri Ekim 2020 tarihi itibari ile güncellendi. Genel Sağkalım (GS), yaşayan hastalar için ilk tanı tarihinden dosyaların tarandığı tarihe (Ekim 2020) kadar geçen süre, ölen hastalar için ilk tanı tarihinden ölüme dek geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım analizlerinde kansere bağlı ölümler esas alındı. Hastalıksız Sağkalım, ilk tanı tarihinden ilk progresyon (lokal nüks ve/veya uzak metastaz) görülen tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 23.0 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için sürekli veriler ve kesikli veriler kaydedildi. Demografik veriler için tanımlayıcı analizler, grupların oranların karşılaştırılması için ki-kare testi ve sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı, grupların sağkalım açısından karşılaştırılması ise log-rank testi ile yapıldı. Multivariate analizler ise Cox-regresyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde "p" değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Çalışma için SDÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu 9.07.2019 tarih ve 213 sayılı onayı alındı.

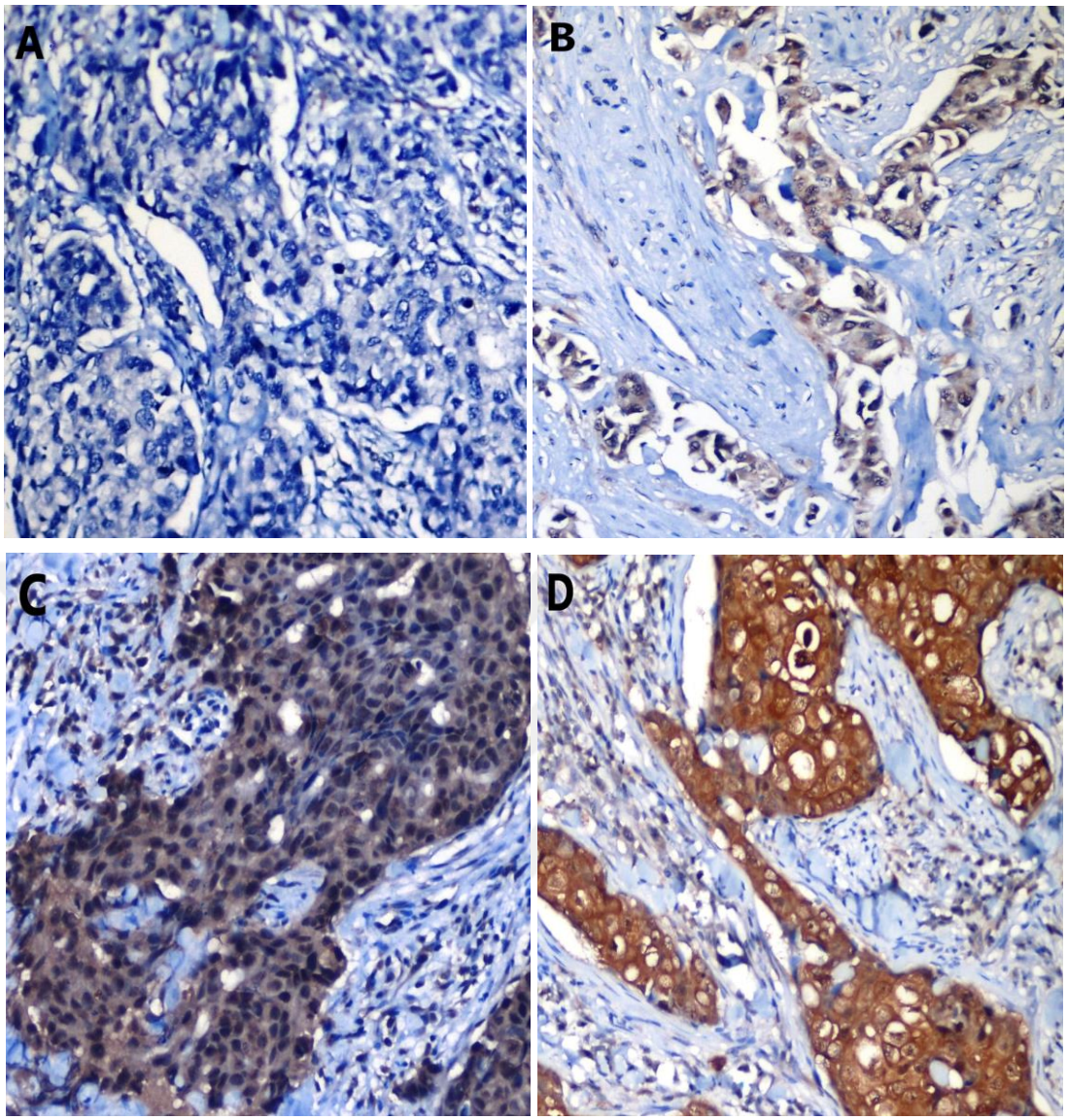
3.3. WBP-2 İmmünhistokimyası

Toplam 170 hastanın adjuvan tedaviden önce elde edilen doku (eksizyonel biyopsi ya da postoperatif cerrahi) materyallerine ait tümörlü preparatlar tekrar değerlendirilerek uygun parafin bloklar belirlendi. Seçilen parafin bloklardaki dokulardan 5µm kalınlığında kesitler alınarak, pozitif şarjlı lamlar üzerine yerleştirildi. Preperatlar bir gece 37ºC'lik etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işlemi için 20 dakika ksilende, 20 dakika absolü alkolde bekletilip distile sudan geçirildi. Antijen retrieval işlemi için kesitler sitrat tampon içerisinde 110˚C'de 15 dakika ısıtıldı. İşlem sonrası 20 dakika oda ısısında sitrat tampon içerisinde soğutuldu, distile sudan geçirildi. Kesitlere H2O2 (hidrojen peroksit) damlatıldı ve 20 dakika inkübasyona bırakıldı. PBS (pH: 7,6) (Fosfat buffer Saline)'de yıkandı. Ultra V blocking işlemi yapıldı. 5 dakika inkübe edildi. Rabbit Polyclonal Anti-WBP2 Antibody (Cat.No: HPA0656682-100 ul SİGMA -ALDRİCH -MO- 63104 USA) 1 /300 dilüsyonda damlatıldıktan sonra, 60 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı. PBS'de yıkandı. Sekonder antikor olarak Biotinyloted Goat Anti-Polyvalent (TP-125-BN Labvision Freemont, CA-USA) damlatıldı. 20 dk. inkübe edildi. PBS'de yıkandı. Strepavidin Peroxidase (TS-125-HR Labvision Freemont, CA-USA) damlatılarak 20 dakika inkübe edildi ve PBS'de yıkandı. DAB kromojen uygulandı. 5–15 dakika inkübe edildi ve distile suda yıkandı. Mayers hematoksilen

ile zıt boyama yapıldı ve distile sudan geçirildi. Alkolden geçirilip havada kurutuldu ve ksilene konuldu. Daha sonra entellan kullanılarak kapatma işlemi yapıldı.

Histopatolojik İnceleme

İmmünhistokimyasal WBP2 boyalı preparatlar SDÜ Tıp Fakültesi Tıbbı Patoloji Anabilimdalı'nda görevli deneyimli bir meme patoloğu tarafından değerlendirildi. Değerlendirmede lam üzerindeki bütün invaziv karsinom hücreleri boyanma yaygınlığı (yüzde değer olarak) ve boyanma şiddeti (negatif=0, zayıf=1, orta=2, kuvvetli=3) açısından ışık mikroskopu kullanırak incelendi. Antikorun boyanma yaygınlığı istatistiksek olarak değerlendirildi ve %1-25 arasında boyanma gösteren olgular 1; %26-50 arasında boyanan olgular 2; %51-75 arasında boyanan olgular 3; %76-100 arasında boyanan olgular 4 puan verildi. Bu puanlar boyanma şiddetleri ile çarpılarak boyanma skorlar elde edildi. Böylelik her bir antikor için minimum skor 0, maksimum skor 12 olarak belirlendi. Daha sonra hastalar her boya için 6 medyan değerlerine göre düşük ve overekspresе eden olmak üzere iki grupa ayrıldı. İmmünhistokimyasal olarak WBP2 antikoru kullanılarak boyanmış invaziv meme karsinomu örnekleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. İmmünohistokimyasal olarak WBP2 antikoru kullanılarak boyanmış invaziv meme karsinomu örnekleri. A. İmmünhistokimyasal WBP2 negatifliği (WBP2, x100). B. İmmünhistokimyasal zayıf WBP2 pozitifliği (WBP2, x200). C. İmmünhistokimyasal orta şiddette WBP2 pozitifliği (WBP2, x200). D. İmmünhistokimyasal kuvvetli ve yaygın WBP2 pozitifliği (WBP2, x200).

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Nisan 2008 ile Nisan 2019 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji ünitesinde HER2 pozitif invaziv meme kanseri tanısıyla adjuvan 52 hafta trastuzumab bazlı tedavi alan ve takip edilen 136 hasta çalışmaya dahiledildi.

Dahiledilen hastaların ortalama yaşı 56,1 olup yaş dağılımı 29-86 arasında idi. Hastaların tamamı kadındı. Yapılan analiz sonucunda hastaların 15'i (%11) ölmüş, 29'ünde (%21,3) lokal ve veya uzak metastaz saptandı. Hastaların tanı anında en sık %58,8 (n=80) ile postmenopozal dönemde olduğu saptandı. Hastalar en sık %50 (n=68) grade II ve %43,4 (n=59) grade III tümöre sahipti. Hastaların %51,5'inde (n=70) LVI pozitif idi. Hastaların tanı anında evresi en sık %30,9 (n=42) oranıyla evre IIA idi. Hastaların hormon reseptör profili ise en sık (%49,3) ER / PR pozitifti. En sık histopatolojik alt tip (%47,1) invaziv duktal karsinomdu. En sık verilen trastuzumab bazlı kemoterapi rejimi (%41,1) ise 4AC + 12Paklitaxel + 52Trastuzumab idi. Medyan takip süresi 54 (aralık; 11-128) ay idi. Çalışmamızdaki hastaların tamamı Cerb-B2/HER2 (3+) (%89'u) veya FISH yöntemi (%11'i) ile pozitiftir. Cerb-B2 (2+) olanlar ise FISH durumu bazalınarak kaydedildi. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

Yaş, ortalama (en düşük, en yüksek)	56,1 (29-86)
Cinsiyet	
Kadın	%100 (n=136)
Erkek	0
Evre	
IA	%14 (n=19)
IIA	%30,9 (n=42)
IIB	%14 (n=19)
IIIA	%17,6 (n= 24)
IIIB	%9,5 (n= 13)
IIIC	%14 (n=19)

Menopozal durum	
Premenopozal	%33,8 (n=46)
Perimenopozal	%7,4 (n=10)
postmenopozal	%58,8 (n=80)
Grade	
Grade I	%4,4 (n=6)
Grade II	%50 (n=68)
Grade III	%43,4 (n=59)
Bilinmiyor	%2,2 (n=3)
Lenfovasküler invazyon (LVI)	
Var	%51,5 (n=70)
Yok	%44,1 (n=60)
Bilinmiyor	%4,4 (n=6)
Hormonal reseptör profili	
ER / PR pozitif	%49,3 (n=67)
ER / PR negatif	%32,4 (n= 44)
ER pozitif PR negatif	%16,9 (n=23)
ER negatif PR pozitif	%1,5 (n=2)
CerbB2	
IHK 3+	%89 (n=121)
IHK 2+/FISH pozitif	%11 (n=15)
Histopatoloji	
İnvaziv duktal karsinom	%47,1 (n=64)
Meme karsinom, özel tip olmayan	%46,3 (n=63)
Diğer(lobuler, meduller, papiller..)	%6,6 (n=9)
Adjuvan kemoterapi rejimi	
4AC+4Docetaxel+52Trastuzumab	%27,1 (n=37)
4AC+12Paklitaxel+52Trastuzumab	%41,1 (n=58)
3CAF+3Docetaxel+52Trastuzumab	%17,6 (n=24)
Neoadjuvan kemoterapi	%10,1 (n=12)
Diğer	%4,1 (n=5)
Takip süresi, ay (aralık)	54 (11-128)

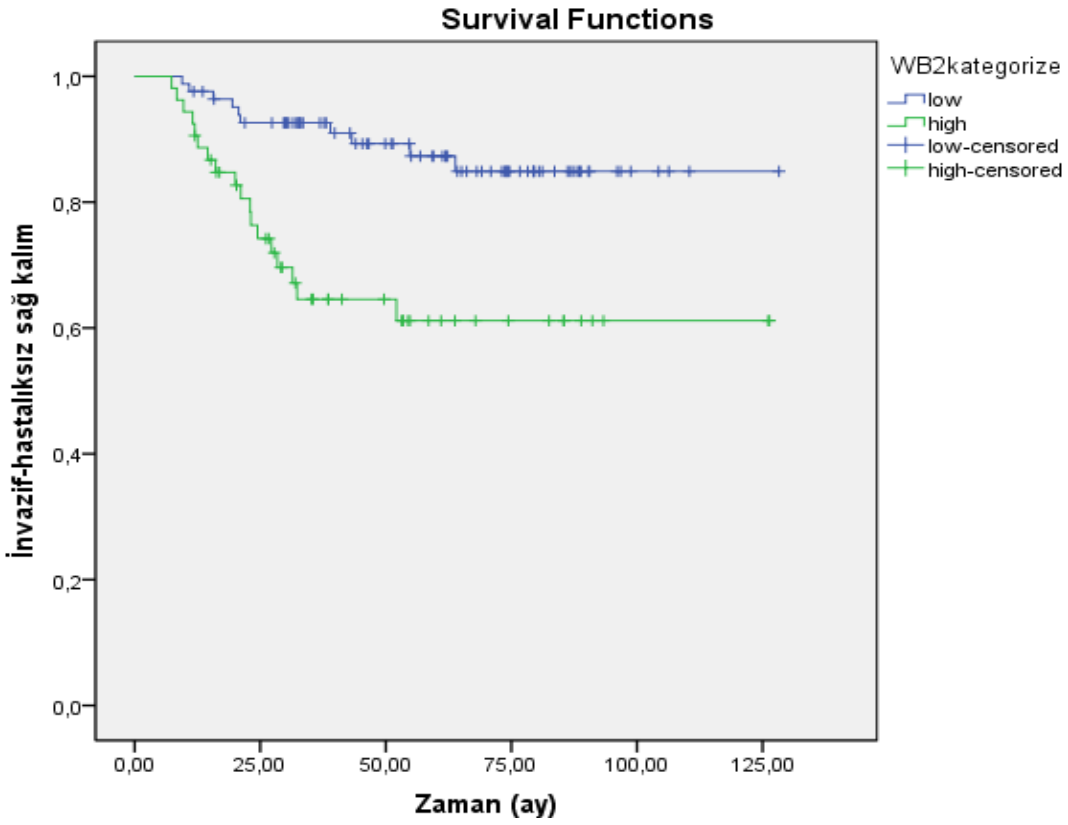
4.2. İnvazif Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım için Prognostik Faktörler ve Univariate (Tek Değişkenli) ve Multivariate (Çok Değişkenli) Analiz

İnvazif hastalıksız sağkalım, trastuzumab tedavisi başlandıktan sonra ipsilateral invaziv meme tümörünün nüksü, ipsilateral lokorejyonel invaziv rekürrens hastalık, uzak hastalık nüksü, kontralateral invazif meme kanseri veya herhangi bir nedenden ötürü ölüm olarak tanımlanmıştır. İnvazif hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım (OS) üzerine etki eden bağımsız prognostik ve prediktif faktörler analiz edildi. Univariate analizde istatistiksel olarak anlamlı olan faktörler; evre, lenf nodu pozitifliği, Ki-67 proliferasyon indeksi ve WBP2 overekspresyonudur (p<0,05). Univariate analizde p değeri <0.05 olan faktörler multivariate model uygulandı. Invazif hastalıksız sağkalım üzerine WBP2 overekspresyonu (p=0,005) ve Ki-67 (p=0,030) proliferasyon indeksi bağımsız prediktif faktörlerdi. Genel sağkalım (OS) üzerine ise adjuvan trastuzamab tedavisi tamamlandıktan sonra beyin metastazı gelişmesi istatistiksel olarak bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi (p=0,002) (Tablo 6) (Şekil 4, 5).

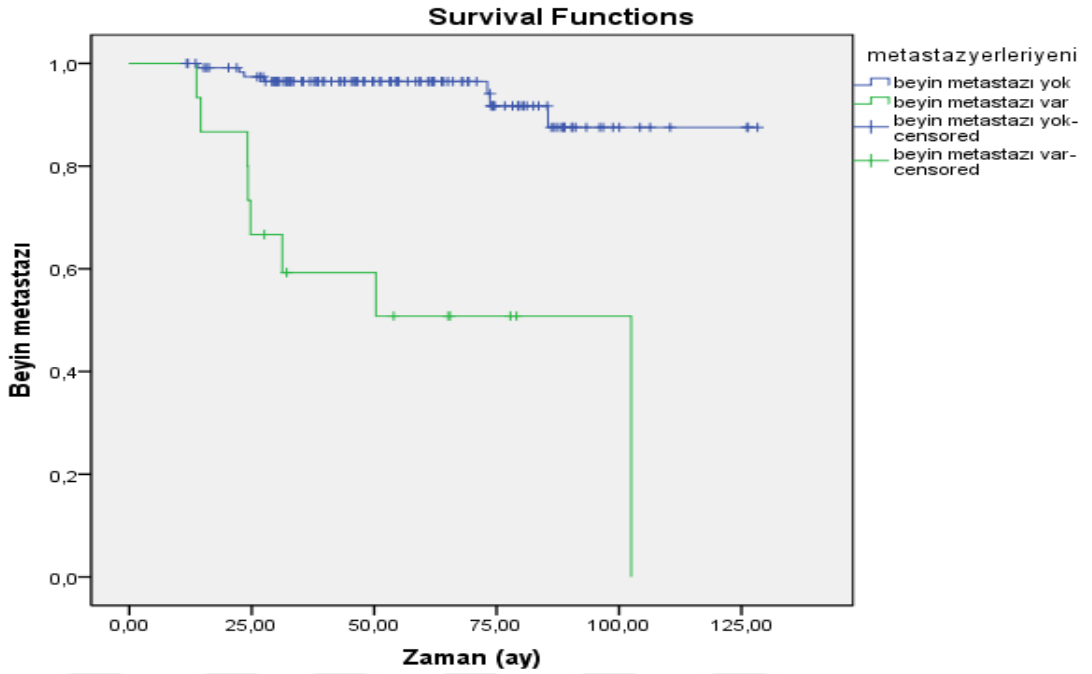
Tablo 6. Trastuzumab bazlı tedavi alan hastalarda İnvaziv hastalıksız sağkalım (hastalıksız sağkalım) ve genel sağkalım (GS) üzerine etki gösteren prognostik faktörler, Univariate-Multivariate Analiz

Özellikler	**İnvaziv hastalıksız sağkalım, n=136 Univariate *P***	**Multivariate: backward stepwise *P* HR (95% Cl)**	**Genel Sağkalım, n=136 Univariate *P***	**Multivariate: backward stepwise *P* HR (95% Cl)**
Yaş	0.338		0.875	
Hormonal durum	0.186		0.801	
Lenfovasküler invazyon	0.330		0.813	
Evre I/II/III	**0.005**		**0.033**	
Tümör çapı	0.552		0.200	
Lenf nodu pozitifliği	**0.014**		0.244	
Ki-67 indeksi	**0.011**	**0.030** 1.018 (1.002-1.035)	0.638	

Grade I/II/III	0.065		0.434	
WBP2 overekspresyonu	**0.001**	**0.005** 7.767 (1.436-7.970)	**0.050**	
Trastuzumab tedavisi tamamlandıktan sonra beyin metastazı			**0.001**	**0.002** 5.558 (1.852-16.685)



Şekil 4. WBP2 ekspresyonunun invaziv hastalıksız sağkalıma etkisi



Şekil 5. Beyin metastazının genel sağkalıma etkisi

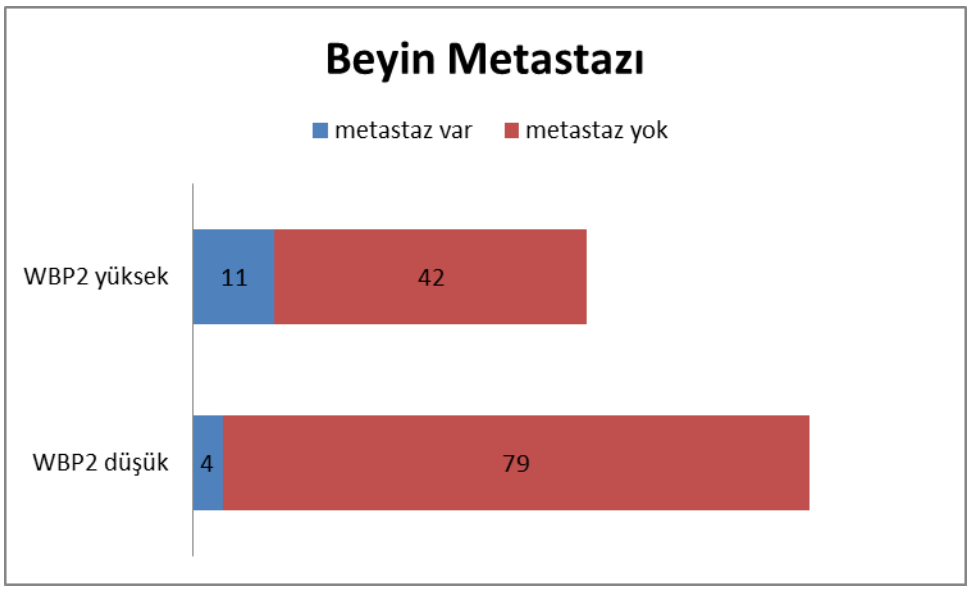
WBP2 ekspresyonunun diğer prognostik ve prediktif faktörlere ektisi istatistiksel olarak incelendi. Yaş, lenf nodu pozitifliği, lenfovasküler invazyon, grade, tümör çapı ve hormonal reseptör durumu ile WBP2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak, WBP2 ekspresyonu yüksek olanlarda trastuzumab tedavisi sonrası beyin metastazı gelişimi daha sık (p=0,005) ve invaziv hastalıksız sağkalım (p=0,000) ve median sağkalım (p=0,05) daha düşük olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 7. Trastuzumab bazlı tedavi alan hastalarda WBP2 ekspresyonunun diğer prognostik ve prediktif faktörler ile analizi

Özellikler	**Düşük WBP2 ekspresyonu**	**Yüksek WBP2 ekspresyonu**	**P-değeri**
Yaş	56±11	55±11	0.414
Lenf nodu			0.157
Negatif	41	19	
Pozitif	42	34	
Lenf nodu pozitifliği			0.968
1-3 lenf nodu	19	15	
4-9 lenf nodu	12	10	
10≥lenf nodu	11	10	

Lenfovasküler invazyon			0.156
Yok	42	18	
Var	38	32	
Bilinmiyor	3	3	
Grade			0.337
1	2	4	
2	41	27	
3	38	21	
Tümör çapı	25±13	26±16	0.790
Hormonal durum			0.851
ER ve/veya PR-pozitif	57	35	
ER/PR negatif	26	18	
Trastuzumab tedavisi tamamlandıktan sonra beyin metastazı			**0.005**
var	4	11	
yok	79	42	
İnvaziv hastalıksız free survival (ay)	114	86	**0.000**
Median sağkalım, ay (OS)	119	100	**0.050**

Hastaların takiplerinde adjuvan tedavileri tamamlandıktan sonra WBP2 ekspresyonu yüksek olan hastalarda beyin metastaz gelişme sıklığı daha fazlaydı (p=0,005) (Şekil 6).



Şekil 6. WBP2 ekspresyonunun beyin metastazına etkisi (p=0,005)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Kadınlardaki kanser vakalarının %30'unu, kansere bağlı ölümlerin ise %14'ünü oluşturur (1,3). Böyle son derece yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip bir kanser için mevcut tedavi modaliteleri, prediktif ve prognostik faktörlerin yanı sıra yeni biyomarkerlar ve bunlara yönelik yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Ayrıca bu yeni biyomarkerlar aracılığıyla tedaviden bağımsız olarak prognoz daha öngörülebilir olacaktır. Lenf nodu pozitifliği, tümör boyutu, LVI, PNI, histopatolojik alt tip, grade, ER, PR ve CerbB-2 şu anda mevcut önemli prognostik faktörlerdir. Bu prognostik faktörler nüks riskini öngörmede ve adjuvan sistemik tedavi için hastaları değerlendirmede kullanılmaktadır. Meme kanseri taraması da meme kanserinin erken dönemde saptanmasını sağlamış ve prognostik faktörlerin önemini giderek artırmıştır (5, 6, 7, 13, 14). WBP2'nin 1995 yılında keşfedilmesinden sonra meme kanserindeki klinik önemi özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmış olup bizde çalışmamızda CerbB-2 pozitif trastuzumab bazlı tedavi alan meme kanserli hastalarda WBP2 ekspresyonunun invazif hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım (GS) üzerine prognostik etkisini araştırdık.

Literatüre baktığımızda WBP2'nin 2007'den sonra klinik öneminin anlaşılmasıyla xenograft modeller ve klinik çalışmalar hız kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, meme kanseri gelişiminde etkili olan sinyal yolaklarında WBP2'nin regülatör rol aldığını göstermiştir (162, 163). YAP, siklin D1, c-Yes gibi onkojenik proteinlerin ekspresyonunu düzenleyen ER/PR nin transkriksiyon koaktivatörü olarak görev yapar. Ayrıca EGFR, Wnt, PI3K / Akt ve Hippo sinyal yolakları dahilolmak üzere birçok sinyal yolağını aktive ederek onkojenik etki göstermektedir. Hücresel ve fizyolojik seviyelerde, WBP2'nin overekspresyonu, kontrolsüz hücre proliferasyonu, invazvon ve tümörijenezis ile sonuçlanmaktadır (152, 158, 163).

Trastuzumab bazlı tedaviler HER2 pozitif meme kanserinde etkinliği kanıtlanmış esas tedavi rejimidir. HER2 pozitif meme kanseri tüm meme kanserlerinin sadece %15-20'sini oluşturmaktadır ve HER2 pozitif tümörlü hastalar, HER2 negatif tümörü olan hastalara göre daha kötü prognoz ve önemli ölçüde daha

düşük genel sağkalıma (GS) sahiptir. Daha genç yaşta görülür ve daha çok hormon reseptör negatif olma eğilimindedir. ALN metastazı daha sıktır, çoğu NST olup yüksek grade'lidir. Erken dönemde nüks ederler, nüks yerleri ise lüminal tip kanserlerin aksine solid organlardır. HER2 pozitif hastalıkta trastuzumab ve kemoterapi kombinasyonu ile en fazla %53 oranında yanıt alınmaktadır (165, 166, 170). Burada klinik onkolojide büyük bir boşluk olduğu ve trastuzumab bazlı terapi için FDA tarafından onaylanmış tek markerın HER2 olması ve başka tedavi seçeneğinin olmaması göze çarpmaktadır.

Kang SA ve arkadaşlarının yaptığı 296 vaka içeren multisentrik bir çalışmada HER2 ve WBP2' nin tümör hücresinde %36 oranında birlikte çoğaltıldığı gözlenmiş. HER2 ve WBP2 ekspresyonunun birlikte arttığı bu grubun genel sağkalımı (OS) ve hastalıksız sağkalımı diğer gruplara göre en kötü grup olduğu saptanmış. Ayrıca bu çalışmada WBP2'nin trastuzumab tedavisine etkisi test edilmiş. HER2 pozitif ve yüksek WBP2 ekspresyonu olan hastaların, diğer HER2 pozitif meme kanseri vakalarına (%44,7) kıyasla trastuzumab bazlı neoadjuvan kemoterapiye daha yüksek patolojik komplet yanıt (%67,1) alındığı gözlenmiş. Sonuç olarak HER2 ile kombinasyon halinde WBP2 ekspresyonu, meme kanseri prognozu için tek başına olandan daha güçlü olduğu ve WBP2'nin HER2 pozitif meme kanserli hastalarda yeni marker ve hedef molekül olarak kullanılabileceği işaret edilmektedir (2, 163).

WBP2 regülasyonun nasıl sağlandığını araştıran Ramos A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada upstream faktör-1 (USF-1), WBP2'nin yeni bir onkojenik transkripsiyon faktörü olarak tespit edilmiş ve sağkalım analizinde bu faktörün overekspresyonu daha kötü PS ve OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (167). Kanser tedavisinde ilaç direnci önemli bir sorundur. İlaç direnç mekanizmalarını etkileyen faktörleri belirlemek ve bunlara yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesi önem arzetmektedir. Böylece refrakter hastalığa yaklaşıma ve tedavisine yenilikler kazandırılabilecektir.

ER pozitif hastalarda yapılan başka bir çalışmada WBP2'nin hücre döngüsünde G1/S fazını modüle ettiği, artmış WBP2 ekspresyonun tümör hücrelerinde tamoksifen sensitivitesini düşürdüğü, WBP2 inhibisyonu sağlandığında tamoksifen etkisinin arttığı gözlenmiş (169). Bu da WBP2 overekspresyonunun

tamoksifen direncinde rol aldığına işaret etmektedir. MDR1 iyi bilinen çoklu ilaç drenç gelişiminden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür (168). Chen S. ve arkadaşların yaptığı çalışmada overekspresе WBP2'nin, in vitro ve in vivo araştırmalar sonucunda, östrojen reseptör alfa (ERa)'ya bağlanarak p-glikoprotein ekspresyonu ile MDR1'i doğrudan artırdığı ve tümör hücrelerinin doksorubisine sensitivitesini azalttığı gösterilmiştir. WBP2'nin inhibe edildiği grupta ise doksorubisin sensitivitesinin arttığı saptanmıştır (160). Böylece meme kanserinde WBP2'nin neden olduğu yeni bir kemorezistans mekanizması keşfedilmiş ve bu bulgu WBP2'nin yeni terapotik stratejilerin geliştirlmesi için etkili bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

Lim SK. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WBP2'nin tümöral meme dokusunda, normal meme dokusuna göre % 85 daha fazla eksprese edildiği saptanmış ve klinik olarakta artmış WBP2 ekspresyonu olan hastalarda daha agresif tümör ve daha yüksek grade bulunmuş. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım bu hastalarda daha düşük saptanmış (158). Bizim çalışmamızda da WBP2 overekspresyonu olan hastaların, düşük ekspresyonu olanlara göre invaziv hastalıksız sağkalımı daha kötü idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (114 aya karşı 86 ay; p= 0,005). Ancak, WBP2 overekspresyonunun genel sağkalıma (GS) etkisi ise istatistiksel olarak anlamlılığına yakın bulundu (OS 119 aya karşı 100 ay; p= 0,050). Bunun nedeni ise çalışmamızdaki ex olan hasta sayısının az olması olarak yorumlandı. Song H. ve arkadaşları triple negatif hastalarda yaptıkları bir çalışmada WBP2 ekspresyonun normal meme dokusuna göre önemli derecede artmış olduğunu ve Ki-67 ile pozitif korelasyonun olduğunu gösterdiler. Ayrıca çeşitli inhibitörler ile WBP2 inhibisyonu sağlanması ile tümör hücrelerinde hücre proliferasyonunun inhibe olduğu, apoptozisin arttğı ve S fazında hücre döngüsünün durduğu gözlenmiş. Endojen WBP2'nin devreden çıkarılması, meme kanseri gelişiminde etkili olan EGFR sinyal yolağının aktivitesinin baskılandığı tespit edilmiş. Sonuçta WBP2'nin triple negatif meme kanseri tedavisinde yeni bir potansiyel terapötik hedef olarak hizmet edebileceği ileri sürülmüştür (164). Bizim çalışmamızda da ER/PR nin WBP2 ekspresyonu ile ilişkili olmadığı ve Ki-67'nin invaziv hastalıksız sağkalımda (PFS) etkili olduğu (p= 0,03) gösterilmiş olup bu sonuçlar ile uyumludur. Çalışmamızda pearson korelasyon analizinde diğer prognostik ve prediktif faktörler olan yaş, lenf

nodu pozitifliği, lenfovasküler invazyon, grade, tümör çapı, menopozal durum ile WBP2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda ayrıca, WBP2 ekspresyonu yüksek olanlarda trastuzumab tedavisi sonrası beyin metastazı gelişimi daha sık olarak saptandı (p=0,005) ve genel sağkalıma (OS) negatif etkisi anlamlıydı (p=0,002). Bu sonuç literatüre baklıdığında yeni bir bulgudur.

Çalışmamızdaki eksiklikler tek merkezli olması, retrospektif olarak hastalarının değerlendirilmesi, hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması çalışmayı kıstlayan faktörlerdir. Aynı zamanda WBP2 ekspresyonunun sadece immunhistokimyasal olarak değerlendirilmesi de çalışmanın dezavantıjıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde tümör biyolojisindeki ilerlemelere rağmen HER2/CerbB2 pozitif meme kanserli hastalarda prognoz kötüdür. Moleküler hedefe yönelik tedaviler bu hasta gruplarında umut vericidir. Yeni hedef moleküllerin saptanması ve klinik pratikte kullanılması güncel araştıma konusudur. Çalışmamızda da tartışıldığı gibi meme kanserinde WBP2'nin onkojenik mekanizmaları karmaşıktır. HER2/CerbB2 pozitif invaziv meme kanserinde tedavi kararını vermede bilinen ve kullanılan faktörlerin yanısıra WBP2 ile ilgili çalışmalar arttıkça prognostik ve prediktif değerine yönelik daha net veriler ortaya çıkacaktır. Yaptığımız çalışmada trastuzumab tabanlı tedavi alan hastalarda WBP2 overekspresyonu bağımsız olarak invaziv hastalıksız sağkalımda kötü prognozu göstermektedir. Bu sonuç literatür ile uyumludur. Yaptığımız çalışmada trastuzumab tabanlı tedavi alan hastalarda WBP2 overekspresyonu genel sağkalımda negatif etkisi vadı, ancak istatistiksel olarak bu etki zayıftı. Litaretürde genel sağkalımı olumsuz etkilediği nettir. Çalışmamızda WBP2 ekspresyonu yüksek olanlarda trastuzumab tedavisi sonrası beyin metastazı gelişimi daha sık olarak saptandı ve genel sağkalıma negatif etkisi anlamlıydı. Bu sonuç literatüre baklıdığında yeni bir bulgudur. Sonuç olarak HER2/CerbB2 pozitif meme kanserinde böyle moleküler modelleri ortaya koyan prospektif daha geniş hasta katılımlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Ünitesine Başvuran C-Erb B2 (Her2) Pozitif Trastuzumab Tabanlı Tedavi Alan Meme Kanseri Hastalarında Wbp2 Ekspresyonunun Prognostik Önemi

Giriş ve Amaç: Meme kanseri dünyada kadınlarda en yaygın görülen kanserdir. Gelişen tedavilere rağmen hala yüksek morbitide ve mortalite oranlarına sahiptir. HER2 pozitif alt tipte bu kötü prognoz daha belirgindir. Yeni prognostik ve prediktif belirteçlere ihtiyaç vardır. Son yıllarda WBP2 expresyonunun meme kanserinin gelişiminde ve kötü prognozunda etkili olduğuna dair veriler artmaktadır. Bu çalışmada C-Erb B2 (Her2) Pozitif Trastuzumab Tabanli Tedavi Alan Meme Kanseri Hastalarinda WBP2 ekspresyonunun prognoza etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metod: Nisan 2008 ile Nisan 2019 tarihleri arasında HER2 pozitif invaziv meme kanseri tanısıyla takip edilen, postoperatif patoloji preparatlarına ulaşılabilen toplam 136 hastada WBP2 expresyon düzeyi immünhistokimyasal boyama yöntemi ile çalışıldı. Kaplan-Meier testi ve log-rank analizi progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım analizi için ve sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen faktörleri tespit etmek için Cox regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olan faktörler; evre, lenf nodu pozitifliği, Ki-67 proliferasyon indeksi ve WBP2 overekspresyonu olarak saptandı ($p<0,05$). Tek değişkenli analizde p değeri <0.05 olan faktörlere çok değişkenli model uygulandı. Invazif hastalıksız sağkalım üzerine WBP2 overekspresyonu ($p=0,005$) ve Ki-67 ($p=0,030$) proliferasyon indeksi bağımsız prediktif faktörlerdi. Genel sağkalım (OS) üzerine ise adjuvan trastuzamab tedavisi tamamlandıktan sonra beyin metastazı gelişmesi istatistiksel olarak bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi ($p=0,002$). WBP2'nin genel sağkalıma etkisi vardı, ancak istatistiksel olarak zayıftı ($p=0,050$).

Sonuç: WBP2 overekspresyonu ve Ki-67 indexi invaziv hastalıksız sağkalımı olumsuz etkileyen prediktif faktörler olarak saptandı. Adjuvan trastuzumab tedavisi tamamlandıktan sonra beyin metastazı gelişmesi genel sağkalımı kötü yönde etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak tespit edildi ve bu literatürde yeni bir bulgudur.

Anahtar kelimeler: WBP2, HER2 pozitif, Meme kanseri, Prognostik faktörler, Sağkalım

ABSTRACT

Prognostic Importance of Wbp2 Expression in Breast Cancer Patients Receiving C-Erb B2 (Her2) Positive Trastuzumab Based Treatment at Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Medical Oncology Unit

Introduction and Aim: Breast cancer is the most common cancer in women in the world. Despite the advancing treatments, it still has high morbidity and mortality rates. This poor prognosis is more pronounced in the HER2 positive subtype. New prognostic and predictive markers are needed. In recent years, there has been an increase in data showing that WBP2 expression is effective in the development and poor prognosis of breast cancer. In this study, the effect of WBP2 expression on prognosis in Breast Cancer Patients Receiving C-Erb B2 (Her2) Positive Trastuzumab Based Treatment was investigated.

Materials and Methods: WBP2 expression level was studied by immunohistochemical staining method in 136 patients who were followed up with a diagnosis of HER2-positive invasive breast cancer between April 2008 and April 2019 and whose postoperative pathology preparations could be accessed. Kaplan-Meier and log-rank analyses were employed on PFS and OS and multivariate Cox proportional hazard model analyzed clinical parameters for their prognostic relevance.

Results: Statistically significant factors in univariate analysis; stage, lymph node positivity, Ki-67 proliferation index and WBP2 overexpression ($p < 0.05$). Factors with a p value of <0.05 in univariate analysis, a multivariate model was applied. WBP2 overexpression ($p = 0.005$) and Ki-67 ($p = 0.030$) proliferation index were independent predictive factors on invasive disease-free survival. On the overall survival (OS), the development of brain metastasis after the completion of adjuvant trastuzamab treatment was found to be a statistically independent prognostic factor ($p = 0.002$). WBP2 had an effect on overall survival, but it was statistically weak ($p = 0.050$).

Conclusion: WBP2 overexpression and Ki-67 index were determined as predictive factors negatively affecting invasive disease-free survival. After the completion of adjuvant trastuzamab treatment, the development of brain metastasis was identified as an independent prognostic factor that adversely affected overall survival, and this is a new finding in the literature.

Keywords: WBP2, HER2 positive, Breast cancer, Prognostic factors, Survival

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. 2015;136(5):E359-E86.
2. Kang SA, Guan JS, Tan HJ, Chu T, Thike AA, Bernado C, et al. Elevated WBP2 Expression in HER2-positive Breast Cancers Correlates with Sensitivity to Trastuzumab-based Neoadjuvant Therapy: A Retrospective and Multicentric Study. Clin Cancer Res. 2019;25(8):2588-600.
3. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Advances in experimental medicine and biology. 2019;1152:9-29.
4. Ragab HM, Samy N, Afify M, El Maksoud NA, Shaaban HMJJoGE, Biotechnology. Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. 2018;16(2):479-84.
5. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ, editors. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: past, present and future. Seminars in cancer biology; 2018: Elsevier.
6. Sims AH, Howell A, Howell SJ, Clarke RBJNRCO. Origins of breast cancer subtypes and therapeutic implications. 2007;4(9):516.
7. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. 2006;98(4):262-72.
8. Yu D, Hung M-CJO. Overexpression of ErbB2 in cancer and ErbB2-targeting strategies. 2000;19(53):6115.
9. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. First-line Herceptin® monotherapy in metastatic breast cancer. 2001;61(Suppl. 2):37-42.
10. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. 2002;20(3):719-26.
11. Rimawi MF, Schiff R, Osborne CKJArom. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer. 2015;66.
12. Gao M, Miao L, Liu M, Li C, Yu C, Yan H, et al. miR-145 sensitizes breast cancer to doxorubicin by targeting multidrug resistance-associated protein-1. 2016;7(37):59714.
13. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJCacjfc. Cancer statistics, 2019. 2019;69(1):7-34.
15. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal AJCacjfc. Global cancer statistics, 2012. 2015;65(2):87-108.

16. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GLJJotNCCN. Menopausal hormone therapy influence on breast cancer outcomes in the Women's Health Initiative. 2015;13(7):917-24.

17. Kumle MJTL. Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. 2008;372(9639):608-10.

18. de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJJPtB, Screening HoBC. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 compared to the effects of adjuvant systemic therapy. 2012:113.

19. Anderson T, Lamb J, Donnan P, Alexander F, Huggins A, Muir B, et al. Comparative pathology of breast cancer in a randomised trial of screening. 1991;64(1):108-13.

20. Tabár L, Dean PB, Chen THH, Yen AMF, Chen SLS, Fann JCY, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. 2019;125(4):515-23.

21. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer I ncidence in F ive C ontinents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. 2015;137(9):2060-71.

22. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TAJJoco. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. 2009;27(17):2758-65.

23. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJCacjfc. Cancer statistics, 2016. 2016;66(1):7-30.

24. Sasco AJ, Lowenfels AB, Jong PPDJIjoc. epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. 1993;53(4):538-49.

25. Liu N, Johnson KJ, Ma CXJCbc. Male breast cancer: an updated surveillance, epidemiology, and end results data analysis. 2018;18(5):e997-e1002.

26. Şencan İ KB. Türkiye Kanser İstatistikleri. TC Halk Sağlığı Kurumu: Ankara; 2015.

27. Tuncer AM. Cancer control in Turkey: Turkish Republic Ministry of Health, Department of Cancer Control; 2008.

28. Chen WYJU, Waltham, MA. Factors that modify breast cancer risk in women. 2015.

29. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJCACJfC. Cancer statistics, 2020. 2020;70(1):7-30.

30. Control CfD, Prevention. Vital signs: racial disparities in breast cancer severity--United States, 2005-2009. 2012;61(45):922.

31. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CCJM, Report MW. Patterns and trends in age-specific black-white differences in breast cancer incidence and mortality–United States, 1999–2014. 2016;65(40):1093-8.

32. Bradley CJ, Given CW, Roberts CJJotNCI. Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival. 2002;94(7):490-6.

33. Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Adams-Campbell LL, Rosenberg LJJotNCI. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. 2003;95(6):478-83.

34. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. 2006;295(21):2492-502.

35. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif KJNEJoM. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. 2016;375(8):794-8.

36. Institute EHBCCGJJotNC. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. 2003;95(16):1218-26.

37. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. 2009;101(1):48-60.

38. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, et al. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. 2018;4(11):e181771-e.

39. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. 2011;12(8):785-94.

40. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S-S, Adami H-O, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. 2000;152(6):514-27.

41. Hormones E, Steroids BCCGJ. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. 2015;99:49-55.

42. Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, Parimi N, Cauley JA, Rohan TE, et al. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor–negative and estrogen receptor–positive breast cancers. 2011;103(7):562-70.

43. Sieri S, Krogh V, Bolelli G, Abagnato CA, Grioni S, Pala V, et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. 2009;18(1):169-76.

44. Hormones E, oncology BCCGJTl. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. 2013;14(10):1009-19.

45. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın BJMSDJoBH. Meme Kanserinde Rısk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. 2011;7(2).

46. McCormack VA, dos Santos Silva IJCE, Biomarkers P. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. 2006;15(6):1159-69.

47. Wong C, Lim G, Gao F, Jakes R, Offman J, Chia K, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. 2011;104(5):871-4.

48. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. 2012;104(16):1218-27.

49. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. 2002;347(12):886-94.

50. Irwin ML, Aiello EJ, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland FD, Baumgartner RN, et al. Physical activity, body mass index and mammographic density in postmenopausal breast cancer survivors. 2007;25(9).

51. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SEJJotNCI. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. 2007;99(15):1178-87.

52. Zmuda JM, Cauley JA, Ljung B-M, Bauer DC, Cummings SR, Kuller LHJJotNCI. Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis. 2001;93(12):930-6.

53. Qu X, Zhang X, Qin A, Liu G, Zhai Z, Hao Y, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. 2013;138(1):261-71.

54. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and-negative breast cancer: A cohort study. 2013;132(11):2619-29.

55. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, van den Brandt P, et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer: Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83000 women with breast cancer from 16 countries. 2004;363(9414):1007-16.

56. Lancet CGoHFiBCJT. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. 1997;350(9084):1047-59.

57. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, et al. Breast cancer risk after recent childbirth: a pooled analysis of 15 prospective studies. 2019;170(1):22-30.

58. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, Decarli A, Palli D, Parazzini F, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. 1988;297(6656):1096-8.

59. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. 2006;295(6):629-42.

60. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SGJGo. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. 1996;60(1):3-7.

61. Kelsey JL, Gammon MD, John EMJEr. Reproductive factors and breast cancer. 1993;15(1):36.

62. Rosner B, Colditz GA, Willett WCJAjoe. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. 1994;139(8):819-35.

63. Colditz GA, Frazier ALJCE, Biomarkers P. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. 1995;4(5):567-71.

64. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. 2017;377(19):1836-46.

65. Lancet CGoHFiBCJT. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. 2001;358(9291):1389-99.

66. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, et al. Family history and breast Cancer risk among older women in the breast Cancer surveillance consortium cohort. 2018;178(4):494-501.

67. Wood DEJTsc. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening. 2015;25(2):185-97.

68. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang W-Y, Berndt SIJPm. The association of lifetime alcohol use with mortality and cancer risk in older adults: A cohort study. 2018;15(6).

69. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJJJCO. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(1):83-93.

70. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. 2017;46(3):881-93.

71. Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V, Secreto G, Micheli A, Venturelli E, et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. 2008;100(12):898-905.

72. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. 2010;152(7):444-55.

73. John EM, Kelsey JLJEr. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. 1993;15(1):157-62.

74. Brettes J-P, Mathelin CJBdc. Dual effects of androgens on mammary gland. 2008;95(5):495-502.

75. Dorgan JF, Stanczyk FZ, Kahle LL, Brinton LAJBCR. Prospective case-control study of premenopausal serum estradiol and testosterone levels and breast cancer risk. 2010;12(6):R98.

76. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman BJTlo. Diabetes mellitus and breast cancer. 2005;6(2):103-11.

77. Hormones TE, oncology BCCGJTl. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. 2010;11(6):530-42.

78. Chen C-L, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White EJJ. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. 2002;287(6):734-41.

79. Lancet CGoHFiBCJT. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. 2019;394(10204):1159-68.

80. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. 2016;387(10017):475-90.

81. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis. 2015;26(12):2398-407.

82. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. 2016;52:138-54.

83. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. 2015;175(11):1752-60.

84. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre-and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. 2014;9(2):e89288.

85. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Pan K, Neuhouser ML, Manson JE, et al. Dietary modification and breast cancer mortality: long-term follow-up of the women's health initiative randomized trial. 2020;38(13):1419-28.

86. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KAJNrr. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. 2010;23(1):169-79.

87. Taylor E, Burley V, Greenwood D, Cade JJBjoc. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. 2007;96(7):1139-46.

88. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). 2012;345.

89. Miglioretti DL, Lange J, Van Den Broek JJ, Lee CI, Van Ravesteyn NT, Ritley D, et al. Radiation-induced breast cancer incidence and mortality from digital mammography screening: a modeling study. 2016;164(4):205-14.

90. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding ELJM. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. 2013;92(3):123.

91. Nagel G, Linseisen J, Van Gils C, Peeters P, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary β-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). 2010;119(3):753-65.

92. de Pedro M, Baeza S, Escudero M-T, Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Pollán M, et al. Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: a meta-analysis. 2015;149(2):525-36.

93. Fournier A, Mesrine S, Gelot A, Fagherazzi G, Baglietto L, Clavel-Chapelon F, et al. Use of bisphosphonates and risk of breast cancer in a French cohort of postmenopausal women. 2017;35(28):3230-9.

94. Reeves KW, Díaz Santana M, Manson JE, Hankinson SE, Zoeller RT, Bigelow C, et al. Urinary phthalate biomarker concentrations and postmenopausal breast cancer risk. 2019;111(10):1059-67.

95. Lancet CGoHFiBCJT. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. 2004;363(9414):1007-16.

96. Gaudet MM, Patel AV, Sun J, Teras LR, Gapstur SMJAjoe. Tubal sterilization and breast cancer incidence: results from the cancer prevention study II nutrition cohort and meta-analysis. 2013;177(6):492-9.

97. Hashibe M, Galeone C, Buys SS, Gren L, Boffetta P, Zhang Z-F, et al. Coffee, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort. 2015;113(5):809-16.

98. Lipworth L, Tarone RE, Friis S, Ye W, Olsen JH, Nyren O, et al. Cancer among Scandinavian women with cosmetic breast implants: A pooled long-term follow-up study. 2009;124(2):490-3.

99. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GMJJoNM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. 2016;57(Supplement 1):9S-16S.

100. Rezanko TJMSDJoBH. Meme Tümörlerinde Tanısal Algoritma ve Üçlü Test. 2008;4(3).

101. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. 2002;347(16):1233-41.

102. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. 2017;67(2):93-9.

103. Wang M, Chen H, Wu K, Ding A, Zhang M, Zhang PJTB. Evaluation of the prognostic stage in the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer in locally advanced breast cancer: an analysis based on SEER 18 database. 2018;37:56-63.

104. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. 2018;379(2):111-21.

105. Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Collins LC, et al. Prognostic Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Among Young Women With Node-Negative and Node-Positive ER-Positive/HER2-Negative Breast Cancer. 2020;38(7):725.

106. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. 2015;373(21):2005-14.

107. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. 2017;67(4):290-303.

108. Li C, Uribe D, Daling JJBjoc. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. 2005;93(9):1046-52.

109. Allred DCJJotNCIM. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. 2010;2010(41):134-8.

110. Pinder S, Duggan C, Ellis I, Cuzick J, Forbes J, Bishop H, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. 2010;103(1):94-100.

111. Elston CW, Ellis IOJH. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. 1991;19(5):403-10.

112. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. 2008;113(7):1511-20.

113. Moran MS, Yang Q, Haffty BGJTBJ. The Yale University Experience of Early-Stage Invasive Lobular Carcinoma (ILC) and Invasive Ductal Carcinoma (IDC) Treated with Breast Conservation Treatment (BCT): Analysis of Clinical-Pathologic Features, Long-Term Outcomes, and Molecular Expression of COX-2, Bcl-2, and p53 as a Function of Histology. 2009;15(6):571-8.

114. Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, et al. Genomic characterization of primary invasive lobular breast cancer. 2016;34(16):1872-81.

115. Nature CGANJ. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. 2012;490(7418):61.

116. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. 2003;100(18):10393-8.

117. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. 2007;25(10):1239.

118. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke HJJoco. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. 2010;28(10):1684-91.

119. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. 2015;20(5):474.

120. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch AJCtr. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. 2010;36(3):206-15.

121. Prat A, Perou CMJMo. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. 2011;5(1):5-23.

122. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. 2010;12(5):R68.

123. Erdoğan B. Her2 pozitif meme kanserli hastaların demografik, patolojik ve klinik özelliklerinin Ki-67 ile ilişkisi. 2012.

124. Lancet EBCTCGJT. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. 2012;379(9814):432-44.

125. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. 2011;9(Suppl_5):S-1-S-32.

126. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. 2016;34(27):3308-14.

127. Swain SM, Jeong J-H, Geyer Jr CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. 2010;362(22):2053-65.

128. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, et al. Comparison of the genomic landscape between primary breast cancer in African American versus white women and the association of racial differences with tumor recurrence. 2015;33(31):3621.

129. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases. 2016;34(12):1315.

130. Khokher S, Mahmood S, Khan SAJAPJCP. Response to Neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced breast cancer: A local hospital experience. 2010;11(2):303-8.

131. Carter CL, Allen C, Henson DEJC. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. 1989;63(1):181-7.

132. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. 2008;26(18):3006-14.

133. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. 2008;26(19):3153-8.

134. Swenerton KD, Legha SS, Smith T, Hortobagyi GN, Gehan EA, Yap H-Y, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. 1979;39(5):1552-62.

135. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, Fukuda H, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. 1998;16(7):2401-8.

136. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. 2007;96(10):1504-13.

137. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. 2016;34(9):927.

138. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde JJBcr, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. 1999;56(1):67-78.

139. Thakkar JP, Mehta DGJTo. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. 2011;16(3):276.

140. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. 2008;26(35):5697-704.

141. lancet EBCTCGJT. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. 2011;378(9793):771-84.

142. Moore HC, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. 2015;372(10):923-32.

143. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. 2005;353(16):1659-72.

144. Zhang X, Liu X, Luo J, Xiao W, Ye X, Chen M, et al. Notch3 inhibits epithelial–mesenchymal transition by activating Kibra-mediated Hippo/YAP signaling in breast cancer epithelial cells. 2016;5(11):e269.

145. Chen HI, Sudol MJPotNAoS. The WW domain of Yes-associated protein binds a proline-rich ligand that differs from the consensus established for Src homology 3-binding modules. 1995;92(17):7819-23.

146. Chen HI, Einbond A, Kwak S-J, Linn H, Koepf E, Peterson S, et al. Characterization of the WW domain of human yes-associated protein and its polyproline-containing ligands. 1997;272(27):17070-7.

147. Chen S, Wang H, Huang Y-F, Li M-L, Cheng J-H, Hu P, et al. WW domain-binding protein 2: an adaptor protein closely linked to the development of breast cancer. 2017;16(1):128.

148. Zhang X, Milton C, Poon C, Hong W, Harvey KJCd, differentiation. Wbp2 cooperates with Yorkie to drive tissue growth downstream of the Salvador–Warts–Hippo pathway. 2011;18(8):1346.

149. Dhananjayan SC, Ramamoorthy S, Khan OY, Ismail A, Sun J, Slingerland J, et al. WW domain binding protein-2, an E6-associated protein interacting protein, acts as a coactivator of estrogen and progesterone receptors. 2006;20(10):2343-54.

150. Deroo BJ, Korach KSJTJoci. Estrogen receptors and human disease. 2006;116(3):561-70.

151. Harris HA, Albert LM, Leathurby Y, Malamas MS, Mewshaw RE, Miller CP, et al. Evaluation of an estrogen receptor-β agonist in animal models of human disease. 2003;144(10):4241-9.

152. Lim SK, Orhant-Prioux M, Toy W, Tan KY, Lim YPJTFJ. Tyrosine phosphorylation of transcriptional coactivator WW-domain binding protein 2 regulates estrogen receptor α function in breast cancer via the Wnt pathway. 2011;25(9):3004-18.

153. McDonald CB, McIntosh SK, Mikles DC, Bhat V, Deegan BJ, Seldeen KL, et al. Biophysical analysis of binding of WW domains of the YAP2 transcriptional regulator to PPXY motifs within WBP1 and WBP2 adaptors. 2011;50(44):9616-27.

154. Chan SW, Lim CJ, Huang C, Chong YF, Gunaratne H, Hogue K, et al. WW domain-mediated interaction with Wbp2 is important for the oncogenic property of TAZ. 2011;30(5):600.

155. Dengjel J, Kratchmarova I, Blagoev BJMB. Receptor tyrosine kinase signaling: a view from quantitative proteomics. 2009;5(10):1112-21.

156. Salah Z, Aqeilan R, Huebner KJFO. WWOX gene and gene product: tumor suppression through specific protein interactions. 2010;6(2):249-59.

157. Chen S, Wang H, Li Z, You J, Wu QW, Zhao C, et al. Interaction of WBP2 with ERalpha increases doxorubicin resistance of breast cancer cells by modulating MDR1 transcription. Br J Cancer. 2018:182-92.

158. Lim SK, Lu SY, Kang S-A, Tan HJ, Li Z, Wee ZNA, et al. Wnt signaling promotes breast cancer by blocking ITCH-mediated degradation of YAP/TAZ transcriptional coactivator WBP2. 2016;76(21):6278-89.

159. Nourashrafeddin S, Dianatpour M, Aarabi M, Mobasheri MB, Kazemi-oula G, Modarressi MHJBic. Elevated expression of the testis-specific gene WBP2NL in breast cancer. 2015;7:BIC. S19079.

160. Chen S, Wang H, Li Z, You J, Wu Q-W, Zhao C, et al. Interaction of WBP2 with ERα increases doxorubicin resistance of breast cancer cells by modulating MDR1 transcription. 2018;119(2):182.

161. Sudol M, Bork P, Einbond A, Kastury K, Druck T, Negrini M, et al. Characterization of the mammalian YAP (Yes-associated protein) gene and its role in defining a novel protein module, the WW domain. 1995;270(24):14733-41.

162. Chen Y, Choong LY, Lin Q, Philp R, Wong CH, Ang BK, Tan YL, Loh MC, Hew CL, Shah N, Druker BJ, Chong PK, Lim YP. Differential expression of novel tyrosine kinase substrates during breast cancer development. Mol Cell Proteomics. 2007 Dec;6(12):2072-87. doi: 10.1074/mcp.M700395-MCP200. Epub 2007 Sep 12. PMID: 17855441.

163. Tabatabaeian H, Rao A, Ramos A, Chu T, Sudol M, Lim YP. The emerging roles of WBP2 oncogene in human cancers. Oncogene. 2020 May 11:1-5.

164. Song H, Wu T, Xie D, Li D, Hua K, Hu J, Fang L. WBP2 downregulation inhibits proliferation by blocking YAP transcription and the EGFR/PI3K/Akt signaling pathway in triple negative breast cancer. Cellular Physiology and Biochemistry. 2018;48(5):1968-82.

165. Li X, Krishnamurti U, Bhattarai S, Klimov S, Reid MD, O'Regan R, et al. Biomarkers predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. 2016;145(6):871-8.

166. Rimawi MF, Schiff R, Osborne CK. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer. Annual review of medicine. 2015 Jan 14;66.

167. Ramos A, Miow QH, Liang X, Lin QS, Putti TC, Pin Lim Y. Phosphorylation of E-box binding USF-1 by PI3K/AKT enhances its transcriptional activation of the WBP2 oncogene in breast cancer cells. The FASEB Journal. 2018 Sep;32(12):6982-7001.

168. Hee Choi Y, Yu AM. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. Current pharmaceutical design. 2014 Feb 1;20(5):793-807.

169. Ren YQ, Wang HJ, Zhang YQ, Liu YB. WBP2 modulates G1/S transition in ER+ breast cancer cells and is a direct target of miR-206. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2017 May 1;79(5):1003-11.

170. 216. Schroeter C, De Potter C, Rathsmann K, Willighagen R, Greep J. c-erbB-2 positive breast tumours behave more aggressively in the first years after diagnosis. British journal of cancer. 1992;66(4):728.