

MEME KANSERİ BİYOPSİ ve REZEKSİYON MATERYALLERİNDE HORMON RESEPTÖRLERİ (ER/PgR) ve HER2 DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF HORMONE RECEPTORS (ER/PgR) AND HER2 VALUES IN BREAST CANCER BIOPSY AND RESECTION MATERIALS

Tuba DEVRİM¹, Merve AYDEMİR¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, 71450, Kırıkkale

Cite this article as: Devrim T, Aydemir M. Comparison Of Hormone Receptors (Er/Pgr) And Her2 Values In Breast Cancer Biopsy And Resection Materials. Med J SDU 2020; 27(2): 154-159.

Öz

Amaç

Meme kanseri tanısı almış olgularda, tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında histopatolojik özelliklerin tanısal uyumunun değerlendirilmesi ve histolojik derece, tümör moleküler alt tipleri, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve HER2 düzeylerinin karşılaştırılarak sonuçların literatür eşliğinde irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2013 ve Haziran 2019 tarihleri arasında malign tanı almış, meme tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri bulunan hastalara ait patoloji raporları incelendi. Her iki materyali de bölümümüzde bulunan 14 olgunun, hemotoksilen-eozin ve immün-histokimyasal ER, PgR ve HER2 preparatları arşivden çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Sonuçlar arasındaki uyum düzeyi istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular

Meme karsinomu tanısı alan olguların tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasındaki tümör histolojik derece uyumu % 78,5 olarak saptandı. Her iki materyal arasında biyobelirteç skor uyumluluğu ER için % 100, PgR için %92,8 ve HER2 için % 78,5 olarak belirlendi. Moleküler alt tiplendirmedeki uyum ise % 88,9 olarak saptandı.

Sonuç

Çalışmamız kapsamındaki meme karsinomu vakalarına ait tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında; tümör derecesi, ER/PgR ekspresyonu, HER2 skorları ve moleküler alt tiplerin belirlenmesi bakımından yüksek oranda uyum saptandı. Uyumsuzluk belirlenen vakalarda ise, rezeksiyon materyallerinin, tümörün daha yüksek dereceli alanlarını içermesi ve/veya doku takip prosesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Söz konusu yüksek uyum oranı, tümörün histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi ve tedaviyi predikte eden biyobelirteç çalışılması için tanı amaçlı biyopsi örneklerinin güvenle kullanılabilmesini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme, karsinom, biyopsi, rezeksiyon, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2.

Abstract

Objective

The aim of this study was to evaluate the correlation between the diagnostic biopsy and resection materials in breast cancer patients and to compare the pathological status of histological grade, molecular tumor subtypes, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 levels in the light of the literature.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: tubadevrim@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.07.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 22.08.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Material and Methods

Pathology reports of the patients with malignant breast carcinoma diagnosed between January 2013 and June 2019 in the Department of Medical Pathology, Faculty of Medicine, Kirikkale University, their diagnostic biopsy and resection materials were examined. Both hemotoxylin-eosin and immunohistochemical ER, PgR and HER2 stained slides of 14 cases were re-evaluated. Consistency between the results was statistically analyzed.

Results

Histological tumor grade agreement between the diagnostic biopsy and resection materials of the cases diagnosed as breast carcinoma was 78.5%. Immunohistochemical score consistency was 100% with ER, 92.8% with PgR, and 78.5% with HER2. The consistency of the molecular subtypes was 88.9%.

Conclusions

Histological tumor grade, ER/PgR expression, HER2 scores and molecular subtypes were determined highly consistently in the diagnostic biopsy and resection materials of breast carcinoma cases. In cases where discordance was detected, resection materials were thought to contain higher grade areas of the tumor and/or result from the tissue follow-up process. This high consistency rate shows that diagnostic biopsy specimens are reliable materials to determine the histopathological features and the status of the predictive biomarkers of breast carcinomas.

Keywords: Breast, carcinoma, biopsy, resection, estrogen receptor, progesterone receptor, HER2.

Giriş

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup, kadınlar için önde gelen ölüm nedenlerinden birini teşkil etmektedir (1). Meme kanseri insidansı, Orta Afrika ve Doğu Asya'da 100.000'de 27 iken, Kuzey Amerika'da 100.000'de 92'ye ulaşmakta ve dünyanın farklı bölgelerinde değişkenlikler göstermektedir (2). Türkiye'de 2018'de bildirilen 22345 yeni olgu sayısı ile kadınlardaki kanser vakalarının % 22.4'ünü ve açık ara en fazla ortaya çıkan kanser türünü oluşturmaktadır (3). Meme kanseri vakalarının dünya genelinde 2050 yılına kadar yıllık 3,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4).

Açıklanan yüksek insidans rakamlarına rağmen meme kanserine bağlı mortalite oranlarının istikrarlı bir şekilde düşmekte olduğu ve son otuz yıldaki düşüşün yaklaşık % 35 düzeyinde gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu düşüşün nedenleri arasında hormon replasman tedavisi kullanımının azaltılması, taramadaki gelişmeler, erken tanı ve tedavide gelişmeler olarak gösterilmektedir (5).

Tanıda önemli bir prognostik faktör olan Nottingham derecelendirme sistemi, ilk olarak 1991'de kullanılmaya başlanmış olup tüm meme kanserlerinin değerlendirilmesinde standart olarak önerilmektedir. İnvaziv meme karsinomunu, tübül/bez oluşum oranı, nükleer pleomorfizm ve kalibre edilmiş mitoz skoru olmak üzere üç ana histopatolojik özellik ile skorlayan bu sistem aracılığıyla tümör; düşük, orta veya yüksek dereceli olarak kategorilere ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarla, hastalısız sağkalım ve nüksü öngörmede Nottingham derecesinin bağımsız prog-

nostik değeri doğrulanmıştır (6).

Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) markerlarının tüm primer meme kanserlerinde kullanılması önerilmektedir (7). Meme kanserinin farklı histopatolojik ve biyolojik özelliklere sahip olmasının hastalığın seyirindeki değişikliklerden sorumlu olduğu bu sebeple optimum terapötik stratejilerin geliştirilmesi gerektiği düşünülmektedir (8). Farklı gen ekspresyon paternleri ile ayırt edilen meme kanserinin moleküler alt tipleri; Luminal A (ER/PgR +, HER2), Luminal B (ER/PgR +, HER2 +), Üçlü Negatif (TN; ER/PgR -, HER2-) ve HER2 Aşırı-eksprese (ER/PgR -, HER2 +) olarak tanımlanmıştır (9).

Moleküler alt tiplerin, rutinde immünohistokimyasal belirteçler ile belirlenebildiği ve güncel tedavilerin, bu moleküler alt tiplere yönelik olarak uygulandığı bildirilmektedir (10). ER, PgR ve HER2 parametrelerine göre oluşturulan moleküler alt tiplerin prognostik değeri; yaş, evre ve histolojik derece ile bir arada değerlendirildiğinde büyük önem kazanmaktadır. ER/PgR pozitif olan tümörler, HER2 aşırı eksprese ve TN olan tümörlere göre daha iyi bir prognozla ilişkilendirilmektedir (7, 11). TN meme kanserinin, yüksek dereceli histoloji, agresif klinik davranış ve zayıf sağkalım ile ilişkili olduğu; ER ve PR için negatif, ancak HER2 için pozitif olan meme kanserlerinin ise TN meme kanserleri ile benzer özellikleri paylaştığı bildirilmektedir (12). Bu çalışmanın amacı; meme kanseri hastalarının, biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde, ER, PgR ve HER2 skorlarını karşılaştırarak, prognoz ve tedavide büyük önemli taşıyan bu faktörlerdeki uyumu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde Ocak 2013 ve Haziran 2019 tarihleri arasında oluşturulan kayıtlar taranarak, malign tanı almış meme tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait patoloji raporları incelendi. Rutin inceleme sırasında her iki materyali de bölümümüzde olan ve ER, PgR ve HER2 immünohistokimyasal boyamaları gerçekleştirilmiş olan 14 vaka çalışmaya dahil edildi. Arşiv kayıtlarından, hastalara ait; yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tümör metastazı bilgileri elde edildi. Bu amaçla, Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.05.2019 tarih ve 19/09 sayılı toplantı ile 2019.05.04 numaralı izin alındı.

Olguların tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait, hematoksilen-eozin ve immünohistokimyasal boyalı preparatları arşivden çıkarılarak, iki patolog tarafından, tümörün derecesi (I, II ve III), ER, PgR, HER2 skorlamaları için tekrar değerlendirildi (3). ER ve PgR hormon reseptörleri için nükleer boyanma yüzdesi ve yoğunluk skorlamaları (boyanma yok, zayıf, orta; kuvvetli) gerçekleştirildi. Sonuçlar arasındaki uyum değerleri istatistiksel olarak analiz edildi (13).

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 59,5 (40-86) olup, tümör çapı ortalama 3 cm (0,4-6,5 cm) olarak belirlendi. Tümör 6 olguda sağ, 8 olguda sol memede lokalize idi. 11 vaka (% 78,6) özel tip içermeyen (NST) invaziv meme karsinomu iken, birer vaka invaziv lobüler, apokrin ve onkositik karsinom vakalarına aitti. pT1a olan 1, pT2 olan 11 ve pT3 olan 2 olgu saptandı.

Lenfovasküler invazyon 6 (% 42,8) vakada saptandı. Lenf nodu metastazı ise derece 2 ve 3 olan 4'er olguda olmak üzere toplam 8 olguda saptandı. Rezeksiyon materyalinde, derece 2 olan 4 (% 28,6) ve derece 3 olan 10 (% 71,4) tümör saptandı (Tablo 1). Tümör dereceleri arasında, 11 vakada tam uyum göz-

lenirken, biyopside tümör derecesi 2 olarak değerlendirilen 3 (% 21,4) olgu rezeksiyon materyalinde derece 3 olarak belirlendi. Uyum % 78,5 olarak belirlendi. Uyumsuzluk gösteren vakaların ise elde edildikleri biyopsi materyallerinin, tümörün derece bakımından 2 olduğu alanları içermesine bağlı olduğu düşünüldü. Biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait ER boyanma yüzdeleri Tablo 2'de özetlendi. Biyopside % 0 olarak değerlendirilen 4 (% 28,5) olgu ve % 100 olarak saptanan 3 (% 21,4) olguda bire bir uyum saptandı. Biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında ER reseptör yüzdelerinin tam uyum % 78,5 olarak saptandı. ER yüzdeleri; yok, \leq % 50 ve $>$ % 50 olarak değerlendirildiğinde; biyopside ER % 0 olan 4, \leq % 50 olan 1 ve $>$ % 50 olan 7 olgu saptandı. Uyum % 85,7 olarak belirlendi. Uyumsuzluğun ise doku takip prosesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. ER boyanması yok/var olarak değerlendirildiğinde ise uyum % 100 olarak tespit edildi.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde ER boyanma yoğunluğu bakımından bire bir uyum olan 13 olgu belirlendi. Bir olguda ise; biyopside zayıf-orta yoğunlukta boyanma izlenirken, rezeksiyonda orta ve kuvvetli yoğunlukta boyanma saptandı. ER boyanma yoğunlukları arasındaki uyum % 92,8 olarak hesaplandı.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait PgR boyanma yüzdeleri Tablo 3'te özetlendi. Biyopside % 0 olarak değerlendirilen 4 (% 28,5) olgu ve % 95 olarak saptanan 3 (% 21,4) olguda bire bir uyum saptandı. Biyopside PgR durumu % 90 olarak saptanan iki olgu, rezeksiyon materyalinde % 1 ve % 80 olarak belirlendi. Ayrıca biyopside PgR'si % 0 olarak saptanan bir olgu ise rezeksiyon materyalinde %90 olarak belirlendi. Biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında PgR reseptör yüzdeleri arasındaki tam uyum % 57,1 olarak saptandı. PgR reseptör yüzdeleri yok, \leq % 50 ve $>$ % 50 olarak değerlendirildiğinde; biyopside PgR % 0 olan 4, \leq % 50 olan 4 olgu ve $>$ % 50 olan 4 olgu saptandı; uyum % 85,7 olarak belirlendi. PgR reseptör boyanması yok/var olarak değerlendirildiğinde ise uyum % 92,8 olarak tespit edildi. Uyumsuz vakaların ise doku takip

Tablo 1

Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde tümör derece dağılımı

		Rezeksiyonda tümörün derecesi		
		2	3	Toplam
Biyopside tümörün derecesi	2	4	3	7
	3	0	7	7
	Toplam	4	10	14

prosesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde PgR boyanma yoğunluğu bakımından bire bir uyum olan 10 olgu belirlendi. PgR ile biyopside 3 olguda orta-kuvvetli yoğunlukta boyanma saptanırken, rezeksiyonda zayıf-orta yoğunlukta boyanma belirlendi. Biyopside boyanma saptanmayan ancak rezeksiyonda orta-kuvvetli yoğunlukta boyanan bir olgu tespit edildi. PgR reseptör boyanma yoğunlukları arasındaki uyum % 71,4 olarak hesaplandı.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerine ait HER2 skorları Tablo 4'te özetlendi. Biyopside skoru 0 olarak değerlendirilen 3 (% 21,4) olgu, skor 2 olarak saptanan

2 (% 14,2) olgu ve skor 3 olarak saptanan 6 (% 42,8) olguda bire bir uyum saptandı. Biyopsi örneklerinde HER2 skorları 0, 1 ve 3 olarak saptanan birer olgu rezeksiyon materyalinde skor 2 olarak değerlendirildi. Biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasındaki HER2 skor uyumu % 78,5 olarak saptandı. Skorlar arası tutarsızlığın ise, rezeksiyon materyalinin tümörü daha geniş bir şekilde temsil etmesinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Moleküler alt tiplere göre % 88,9 uyum belirlendi (Tablo 5). Biyopsi materyalinde HER2 aşırı eksprese tip olarak belirlenen bir olgu, rezeksiyon materyalinde PgR pozitifliği saptanması üzerine luminal B grubuna dâhil edildi.

Tablo 2

Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde immünohistokimyasal ER boyanma yüzdeleri

		Rezeksiyonda ER boyanma yüzdesi						
		0	10	80	90	99	100	Toplam
Biyopside ER boyanma yüzdesi	0	4	0	0	0	0	0	4
	10	0	1	0	0	0	0	1
	40	0	0	0	0	0	1	1
	50	0	0	1	0	0	0	1
	80	0	0	1	0	0	0	1
	99	0	0	0	1	2	0	3
	100	0	0	0	0	0	3	3
	Toplam	4	1	2	1	2	4	14

Tablo 3

Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde immünohistokimyasal PgR boyanma yüzdeleri

		Rezeksiyonda PgR boyanma yüzdesi									
		0	1	5	10	20	40	80	90	95	Toplam
Biyopside PgR boyanma yüzdesi	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0	5
	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	40	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	90	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
	95	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
	Toplam	4	1	1	1	1	1	1	1	3	14

Tablo 4 Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde immünohistokimyasal HER2 skorları

		Rezeksiyonda HER2 skoru				
		0	1	2	3	Toplam
Biyopside HER2 skoru	0	3	0	1	0	4
	1	0	0	1	0	1
	2	0	0	2	0	2
	3	0	0	1	6	7
	Toplam	3	0	5	6	14

Tablo 5 Meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde moleküler alt tip dağılımı

		Luminal A	Luminal B	Üçlü negatif	HER2 aşırı ekspres	Toplam
Biyopside Moleküler Alt Tip Grupları	Luminal A	2	0	0	0	2
	Luminal B	0	3	0	0	3
	Üçlü negatif	0	0	1	0	1
	HER2 aşırı ekspres	0	1	0	2	3
	Toplam	2	4	1	2	9

Sonuç

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı alan kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (14). İnfiltratif duktal karsinom olarak da bilinen özel tip olmayan invaziv meme karsinomu (NST), meme kanserinin en yaygın histolojik tipi olup, invaziv meme kanserlerinin % 70 ila % 85'ini oluşturmaktadır (15). Bu çalışmada hastaların %78,6'sı literatür verileri ile uyumlu olarak özel tip olmayan invaziv meme karsinomu tanısı almıştır.

Tümör derecesi invaziv meme kanserlerinde prognostik açıdan önem taşımakta olup, tümör derecesi yükseldikçe diferansiyasyon azalmakta ve nüksler artmaktadır (16). Bu çalışmada hastalardaki tümör dereceleri dikkate alındığında, derece 3'ün (% 71,4) öne çıktığı, derece 2 olarak tanı verilen vaka sayısının ise daha az olduğu (%28,6) görüldü. Nottingham sistemi kullanılarak gerçekleştirilen tümör derecelendirmesinde, patologlar arası gözlem uyumunun yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Bu çalışmada da biyopsi ve rezeksiyon materyallerine verilen tümör derecesi uyumu % 78,5 olarak saptandı.

ER, PgR ve HER2 meme kanserinde en önemli prognostik ve prediktif immünohistokimyasal belirteçlerdir (17). Meme karsinomunda uygulanan ER ve PgR im-

münohistokimyasal değerlendirmelerinin, % 20 düzeyinde yanlış negatif veya yanlış pozitiflik içerebileceği bildirilmektedir. ER ve PgR düzeylerinin belirlenmesi tüm invaziv meme kanserlerinde önerilmiş olup, testlerle ilgili sorunların çoğunlukla; analiz öncesi değişkenler, pozitiflik eşikleri ve yorumlama kriterlerine bağlı olduğu belirtilmiştir (18). Ayrıca, primer ve rekürren meme tümörlerinde yapılan bir çalışmada, ER ve PgR uyumunun, immünohistokimya için ölçüm yöntemlerinin suboptimal tekrarlanabilirliği sonucunda, orta derecede uyum gösterdiği bildirilmiştir. Uyum bulunmayan vakalarda ise, uygun olmayan hedef odaklı tedavilerin gerçekleştirilmesi sebebiyle sağkalım kötü olarak bildirilmiştir (19). Zhu ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen meme biyopsi ve rezeksiyon materyallerinin karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada; ER/PgR uyumsuz hastalar, ER/PgR pozitif saptanan tümörlere göre anlamlı HER2 pozitifliği sergilemişlerdir. Ayrıca araştırmacılar ER/PgR uyumsuz hastaları, ER/PgR negatif hastalarla karşılaştırdıklarında benzer tümör özellikleri, adjuvan kemoterapi tedavisi ve hastalısız sağkalım tespit ettiklerini bildirmişlerdir (20). İç ve dış pozitif kontroller varlığında, tümörde en az % 1 pozitif boyanan nükleus görülmesi durumunda, ER ve PgR testlerinin pozitif olarak kabul edilmesi önerilmektedir. ER negatif invaziv meme kanserli hastalarda, endokrin tedavisinin yararlı olmadığı klinik çalışmalarla doğrulanmıştır (18). Bu çalışmada, biyopsi ile rezeksiyon

materyalleri arasında, boyanmanın olup olmasına göre yapılan değerlendirmede, ER ile % 100, PgR ile % 92,8 düzeyinde uyum tespit edildi. PgR ile biyopsi materyalinde % 0 olarak değerlendirilen 1 olgu, rezeksiyon materyalinde % 90 olarak değerlendirildi. Aynı olguya ait ER değerlendirmesi hem de rezeksiyon materyalinde % 0 idi.

HER2'nin, meme kanseri tümörlerinin yaklaşık % 20 ila 30'unda aşırı düzeyde eksprese edildiği, yüksek nüks oranı ile ilişkili olduğu ve HER2 aşırı ekspresyonunun, meme kanseri olan hastalarda sağkalım, artmış mortalite ve nüks için önemli bir belirleyici olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca HER2'nin lenf nodu metastazı bulunan hastalarda ER/PgR'nin de dâhil olduğu diğer prognostik faktörlerden daha büyük öneme sahip olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmada HER2 skoru tutarlılığı % 78,5 olarak tespit edildi.

Meme kanseri alt tipini tespit etmek, hastalığın prognozu yanı sıra tedaviyi belirlemek için de önemlidir. Bu nedenle, rutin histopatolojik analiz için meme kanseri alt tipinin belirlenmesi gereklidir (22). Moleküler alt tiplerede en sık olarak luminal A'nın gözlemlendiği bildirilmektedir. Luminal B, HER2 aşırı eksprese ve TN alt tiplerinin ise daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu bildirilmektedir (23). Bu çalışmada luminal B tipi ve HER2 aşırı eksprese tip olan olgu sayısı daha yüksekti. Alt tipler arasında uyum % 88,9 olarak belirlendi. Rezeksiyonda PR pozitifliği olması nedeniyle, HER2 aşırı eksprese tipten luminal B grubuna dahil edilen 1 olgunun uyumsuzluk gösterdiği belirlendi.

Sonuçlarımız bir arada değerlendirildiğinde, tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında yüksek oranda uyum belirlenmiş olup, tanısal amaçlı yapılan biyopsi materyallerinin rezeksiyon materyalleri kadar olmasa da tümörün histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi, tedavi ve prognozda önemi olan ER, PgR ve HER2 immünohistokimyasal boyamalarının çalışılması için güvenilir materyaller olduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

- Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the World. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2019;11:151-164.
- Ferley J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th Edition. WHO Classification of Tumours, No 4. IARC. ISBN-13 9789283224334. 2012
- Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. ABREAST Investigators The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005;6(5):391-401.
- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(5):781-787.
- Davidson TM, Rendi MH, Frederick PD, Onega T, Allison KH, Mercan E, Brunyé TT, Shapiro LG, Weaver DL, Elmore JG. Breast cancer prognostic factors in the digital era: comparison of nottingham grade using whole slide images and glass slides. *J Pathol Inform*. 2019;3;10:11.
- Tang P., Bui M.M., Peng Y. Immunohistochemistry in Breast Cancer. *Practical Breast Pathology. Practical Anatomic Pathology*. First ed. Springer, Cham,173-192, 2019.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
- Gulzar R, Shahid R, Saleem O. Molecular subtypes of breast cancer by immunohistochemical profiling. *Int J Pathol* 2018;16(2):129-134.
- Wunderle M, Pretschner J, Brucker SY, et al. Association between breast cancer risk factors and molecular type in postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174:453-61
- Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J. et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):609-14.
- Brown M1, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. *Cancer*. 2008;112(4):737-47.
- Ateş C, Öztuna D, Genç Y. Sağlık araştırmalarında sınıf içi korelasyon katsayısının kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2009;1(2):59-64.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
- Alkabban FM, Ferguson T. *Cancer, Breast*. StatPearls Publishing Treasure Island (FL). 2019.
- Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 412-424.
- Kunc M, Biernat W, Senkus-Konefka E. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer-"Nobody's land" or just an artifact? *Cancer Treat Rev* 2018;67:78-87.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jul;134(7):e48-72.
- Liedtke C1, Broglio K, Moulder S, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20(12):1953-8.
- Zhu S, Wu J, Huang O, He J, Zhu L, Li Y, Chen W, Fei X, Chen X, Shen K. Clinicopathological features and disease outcome in breast cancer patients with hormonal receptor discordance between core needle biopsy and following surgical sample. *Ann Surg Oncol* 2019 doi: 10.1245/s10434-019-07480-y.
- Mitri J, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy. *Chemother Res Pract* 2012;2012:743193.
- Kondov B, Milenkovič Z, Kondov G, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(6):961-967.
- Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009;7(1-2):4-13.