

# Triple-Negatif/Bazal Benzeri Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal Özellikleri

## Immunohistochemical Characteristics of Triple Negative/Basal-like Breast Cancer

Emel Ebru PALA, Ümit BAYOL, Süheyla CUMURCU, Elif KESKİN

*İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İZMİR, TÜRKİYE  
Department of Pathology, Izmir Tepecik Education and Research Hospital, İZMİR, TURKEY*

### ÖZ

**Amaç:** Tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturan triple negatif meme kanseri, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü negatif, HER2 ekspresyonu göstermeyen agresif klinik davranışa sahip bir alt grup olarak tanımlanır. Triple negatif meme kanseri, bazal benzeri ve diğerleri olarak gruplandırılır. Bazal benzeri grup myoepitelial/bazal marker ekspresyonu ile karakterizedir.

**Gereç ve Yöntem:** İmmünohistokimyasal olarak triple negatif meme kanseri olan 41 olguda EGFR, Sitokeratin 5/6, p53, Ki67, GCDFP-15 ekspresyon profilleri, floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile HER2 ve Kromozom 17 sentromerik gen bölge değişiklikleri araştırıldı.

**Bulgular:** Tümörlerin %90,2'si invaziv duktal karsinom histolojisinde idi. p53, Ki67, GCDFP-15 ortalama ekspresyon değerleri sırasıyla %55,6, %51,7, %3,2 olarak saptandı. GCDFP-15 pozitifitesi 8 olguda saptanmış olup, bunların 6'sı sitokeratin 5/6 (-)'di. Sitokeratin 5/6 pozitifliği için eşik değer %5 kabul edildi. EGFR immunreaktivitesi 0 ve 1+ olgular negatif; 2+ ve 3+ olgular pozitif olarak değerlendirildi. Olguların %56,1'inde Sitokeratin 5/6, %51,2'sinde EGFR pozitif bulundu. EGFR ile Sitokeratin 5/6 ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Hiçbir olguda floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile HER2 amplifikasyonu saptanmadı.

**Sonuç:** Bazaloid tip meme kanser metastazlarını saptamada tek başına GCDFP-15 yeterli değildir. Sitokeratin 5/6 ve EGFR ekspresyonu korele olup, %5 eşik değer kullanılarak bazaloid tümör tipini belirlemede güvenilirdir.

**Anahtar Sözcükler:** Meme, Kanseri, İmmünohistokimya

### ABSTRACT

**Objective:** Triple-negative-breast-cancer that accounts for 10-20% of all breast carcinomas is defined by the lack of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2 expression, and aggressive clinical behavior. Triple-negative-breast-cancer is categorized into basal like and other types. The basal-like subtype is characterized by the expression of myoepithelial/basal markers.

**Material and Method:** We studied 41 immunohistochemically triple-negative-breast-cancer patients to determine EGFR, Cytokeratine 5/6, p53, Ki67, GCDFP-15 expression profiles, HER2 and Chromosome 17 centromere gene status by fluorescence-in-situ-hybridization method.

**Results:** Histological type was invasive ductal carcinoma in 90.2% of the tumors. p53, Ki67, GCDFP-15 mean positivity rates were 55.6%, 51.7%, and 3.2%, respectively. GCDFP-15 positivity was noted in 8 cases of which 6 were Cytokeratine 5/6 negative. The cut-off value for Cytokeratine 5/6 positivity was 5%. EGFR immunoreactivity was grouped into 0, 1+ as negative; 2+, 3+ as positive categories. Cytokeratine 5/6 was positive in 56.1%, EGFR was positive in 51.2% of the patients. The relation between Cytokeratine 5/6 and EGFR expression was statistically significant ( $p<0.01$ ). None of the cases showed HER2 amplification by fluorescence-in-situ-hybridization method.

**Conclusion:** GCDFP-15 alone is not a useful marker to detect the metastasis of basaloid type breast cancers. Cytokeratine 5/6 and EGFR expressions showed correlation so these markers are reliable to diagnose basaloid type tumors with a 5% cut-off value.

**Key Words:** Breast, Carcinoma, Immunohistochemistry

### GİRİŞ

Meme kanseri sınıflamasında, biyolojik özellikleri ve klinik davranışı farklı çok sayıda antite yer alır. Tümörlerde spesifik morfolojik ve immünohistokimyasal (İHK) özellikler bulunur. Meme kanserli olguların yönetiminde,

histopatolojik parametrelerden hormon reseptör durumu (östrojen reseptörü [ER]/progesteron reseptörü [PR]) ve HER2 overekspresyonu/ amplifikasyonu önemli bir yer tutar. Hormon reseptörleri ve/veya HER2 pozitif olgularda kemoterapiye (KT) ek olarak uygulanabilecek etkin tedavi

(*Türk Patoloji Derg* 2012, 28:238-244)

Geliş Tarihi/Received : 21.06.2012 Kabul Tarihi/Accepted : 13.08.2012

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Emel Ebru PALA

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İZMİR, TÜRKİYE / Department of Pathology, Izmir Tepecik Education and Research Hospital, İZMİR, TURKEY

E-posta/E-mail: emelozkok@yahoo.com Tel/Phone: +90 505 525 23 31

yöntemleri varken, bu belirteçlerin negatif olduğu triple (-) olgularda sistemik tedavide tek seçenek KT'dir.

Triple (-) meme kanseri (TNMK), tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturan, agresif klinik davranışa sahip, heterojen bir tümör grubudur (1, 2). TNMK'nin %55-80'i bazaloid fenotiptedir (1, 3). Bazal benzeri meme kanseri, triple (-) fenotip ile ortak özellikler taşır. Bazaloid subtip myoepitelyal/bazal marker pozitifliği ile p53, BRCA-1 mutasyonu gibi çok sayıda kromozomal değişiklik içerir (4-6). Bazal/myoepitelyal hücre belirleyicisi olarak Sitokeratin 5/6 (CK), CK14, CK 17, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), p63, CD10, laminin, KIT, nestin, caveolin1 ve NGFR kullanılabilir. Gen ekspresyon profilini ortaya koyan çalışmalarda bazal benzeri tümörlerin %5-45'inin ER (7), %14'ünün HER2 (8) eksprese ettiği saptanmıştır. Başka bir çalışmada da gen ekspresyon profili bazal benzeri olan tümörlerin %23'ünün triple (-) fenotipte olmadığı gösterilmiştir (9). Morfolojik olarak yüksek histolojik derece, santral nekrotik zonlar, itici tümör sınırı, belirgin lenfositik infiltrat izlenir (10-12). Metaplastik ve medüller karsinomların büyük oranda bazaloid fenotipte olduğu bilinmektedir (13, 14). Bazaloid tip triple (-) tümörler, bazaloid olmayan triple (-) tümörlere göre daha kötü prognozudur. Lenf nodu ve kemik metastazları nadir olup, daha çok hematogen yayım ile akciğer ve beyinde metastaz yapma eğilimindedir (15,16).

Triple (-) tümörlerde c-Kit ekspresyonu saptanmış olup (17), c-Kit inhibisyonu için imatinib mesilat kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak gastrointestinal stromal tümörlerde imatinibe yanıtın güçlü belirleyicisi olan KIT gen mutasyonu meme tümörlerinde nadir saptanmıştır (18). Bu nedenle KIT/PDGFR alfa yolağının inhibe edilmesinin triple (-) tümörlerin yönetimindeki etkisi hala tartışmalıdır.

Bu çalışmada triple (-) meme kanserli olgularımızda literatürde önerilen İHK panelini uyguladık. Tümünde meme kanseri metastazlarını belirlemede sıklıkla kullanılan GCDFP-15 ekspresyon profilini araştırdık. Ayrıca bazaloid fenotipi öngörmede kullandığımız CK 5/6 ve EGFR için ekspresyon yüzdelerini dokümanite ederek pozitivite için bir eşik değer bulmayı amaçladık.

### GEREÇ ve YÖNTEMLER

2007-2011 yılları arasında İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde tanı almış 41 triple (-) meme kanserli olguda histopatolojik özellikler ile İHK'de EGFR (klon E30, 1/25 dilüsyon, Dako), CK 5/6 (klon D5/16 B4, Dako), Ki-67 (klon MIB1, Dako), p53 (klon DO-7, Dako), GCDFP-15 (klon 23A3, Dako) ekspresyonu ve floresan in situ hibridizasyon

(FISH) yöntemi ile HER2 PharmDx FISH probu (Dako) ile HER2, Kromozom 17 (Kr 17) sentromerik gen bölgesi değişiklikleri araştırıldı. İHK'de boyamalar Autostainer Link 48 (Dako, Danimarka) ile üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapıldı. Tümör derecesini belirlemede 'Modifiye Bloom Richardson' sistemi kullanıldı.

*İHK Değerlendirme Kriterleri:* ER ve PR için 'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) 2010 rehberini esas alarak olgularımızda boyanma şiddetinden bağımsız %1'in altındaki boyanmaları negatif kabul ettik (19). EGFR için, hiç membranöz boyanma göstermeyen tümörler negatif, komplet ya da inkomplet membranöz boyanma gösterenler boyanma şiddetine göre 1+, 2+, 3+ olarak yorumlandı. EGFR negatif ve 1+ olanlar, negatif; 2+ ve 3+ olanlar pozitif olarak değerlendirildi. HER2 değerlendirilirken membranöz boyanma yoksa ya da %10'un altında ise negatif olarak değerlendirildi. CK5/6 ve GCDFP-15 için sitoplazmik boyanmalar, p53 ve Ki-67 için nükleer boyanmalar dikkate alındı. Her biri için boyanma yüzdeleri belirlendi. Bazaloid fenotip diyebilmek için mutlaka bazal hücre belirleyicisi olan CK5/6 pozitivitesi ( $\geq$ %5) arandı.

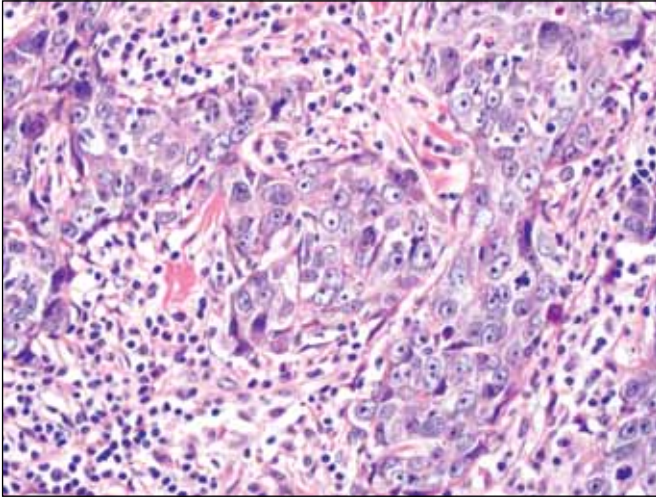
*FISH Yöntemi:* Lizinli lamlara alınmış 5 µm kalınlıktaki kesitler ksilol ve alkol serilerinde deparafinize edildikten sonra su banyosunda 99°C'de 10 dakika pretreatment solüsyonunda bekletildi. Yıkamalardan sonra 37°C'de 4 dakika Pepsin ile muamele edildi. Yıkama ve dehidratasyon işleminden sonra 10 µl prob miks damlatılarak 44°C'de 20 saat hibridizasyon işlemi gerçekleştirildi. Su banyosunda 65°C'de 10 dakika posthibridizasyon yıkamalar yapıp, DAPI damlatılarak floresan mikroskop altında x100'lük objektif ile değerlendirildi. HER2/KR17 oranı <2 ise amplifikasyon (-) olarak değerlendirildi.

*İstatistiksel Analiz:* Pearson ki-kare, Mann-Whitney U, Student T-test ve ROC eğrisi kullanıldı.  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS programının 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı.

### SONUÇLAR

Olgulara ait materyallerin 28'i eksizyonel biyopsiydi. Histopatolojik tanı olguların %90,2'sinde invaziv duktal karsinom (İDK) olup, %68,3'ünde histolojik derece 3 idi (Şekil 1). Morfolojik olarak solid büyüme paterni, komedo nekroz alanları, stromal lenfositik yanıtın ön planda olduğu dikkati çekmiştir. Olgulara ilişkin histopatolojik verilere Tablo 1'de değinilmiştir.

CK 5/6 olguların 18'inde (%43,9) negatif, 23'ünde (%56,1) pozitif, EGFR ise olguların 20'sinde (%48,8) negatif, 21'inde



**Şekil 1:** Lenfositik stromal yanıt içeren yüksek nükleer dereceli tümör adaları (H&E, x200).

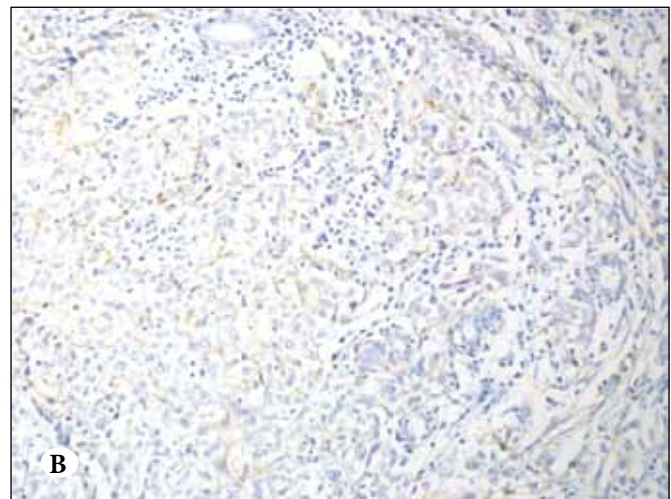
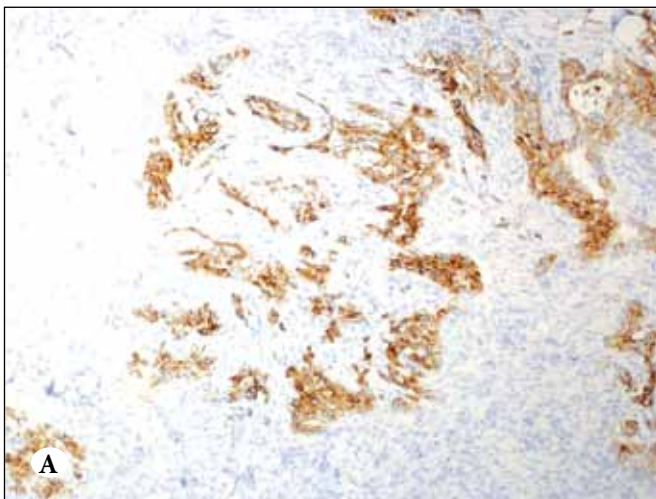
(%51,2) pozitif saptandı. CK5/6 (+) 23 olgunun 5'i EGFR (-) iken (Şekil 2A,B), CK5/6 (-) 18 olgunun 3'ü EGFR (+) idi (Şekil 3A,B) (Tablo II). Bazaloid fenotipi belirlemede EGFR ile CK5/6 ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ). CK5/6 ve EGFR (+) 18 olgu, CK5/6 (+) ve EGFR (-) 5 olgu olmak üzere toplam 23 olgu bazaloid fenotip olarak kabul edildi.

ROC curve analizi ile CK5/6 için eşik değer %5 kabul edildiğinde EGFR pozitivitesini (2+ ve 3+) belirlemede sensitivitesi %85 olarak bulundu. Benzer şekilde EGFR için ekspresyon şiddeti yanı sıra, yüzdesi de değerlendirildi. EGFR için eşik değer %5 olarak ele alındığında CK5/6 pozitivitesini belirlemede sensitivitesi %91'di (Şekil 4).

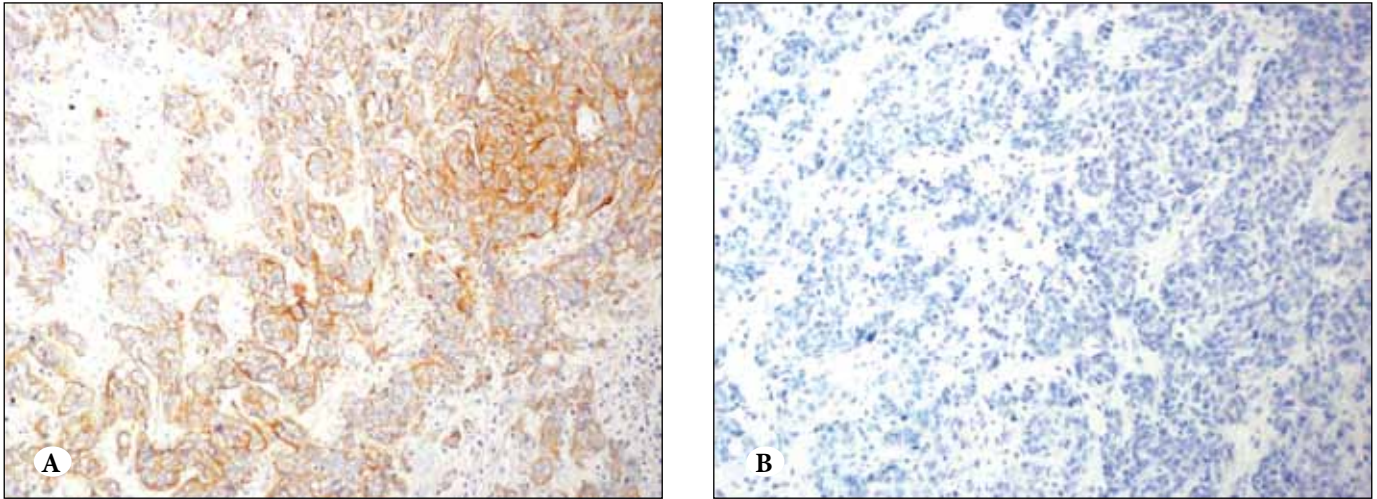
Olguların tümünde %5 ile %100 arasında değişen oranlarda p53 pozitivitesi izlendi. EGFR ve CK5/6 (-) ve (+) grup arasında p53 ve Ki-67 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo I:** Olguların klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik özellikler		Sıklık n (%)
Yaş (ortalama; min-maks)	55,9; 32-79	
Tümör çapı (cm) (ortalama; min-maks)	2,6; 0,8-5,0	
Spesimen tipi	Trucut/insizyonel	6 (14,6)
	Eksizyonel	28 (68,3)
	Mastektomi	7 (17,1)
Histopatolojik klasifikasyon	İnvaziv duktal karsinom	37 (90,2)
	Medüller karsinom	2 (4,8)
	İnvaziv papiller karsinom	1 (2,4)
	Metaplastik karsinom	1 (2,4)
Histolojik Derece	2	13 (31,7)
	3	28 (68,3)



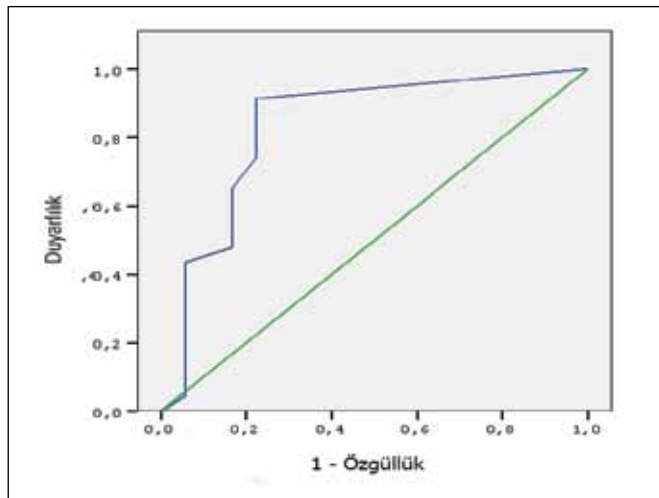
**Şekil 2:** Triple (-) meme tümöründe, (A) Sitokeratin 5/6 ile güçlü sitoplazmik boyanma (x100), (B) EGFR ile zayıf membranöz (1+) boyanma (x200).



Şekil 3: Tümör hücrelerinde, (A) EGFR ile 2 (+) şiddetinde membranöz boyanma, (B) Sitokeratin 5/6 ile negatif immunreaktivite (x100).

Tablo II: Sitokeratin 5/6 ile EGFR ekspresyonu arasındaki ilişki

Sitokeratin 5/6	EGFR				Toplam
	-	+	++	+++	
-	14	1	1	2	18
+	2	3	9	9	23
Toplam	16	4	10	11	41



Şekil 4: Sitokeratin 5/6 pozitifitesini belirlemede EGFR ekspresyon yüzdesinin spesifitesi ve sensitivitesi.

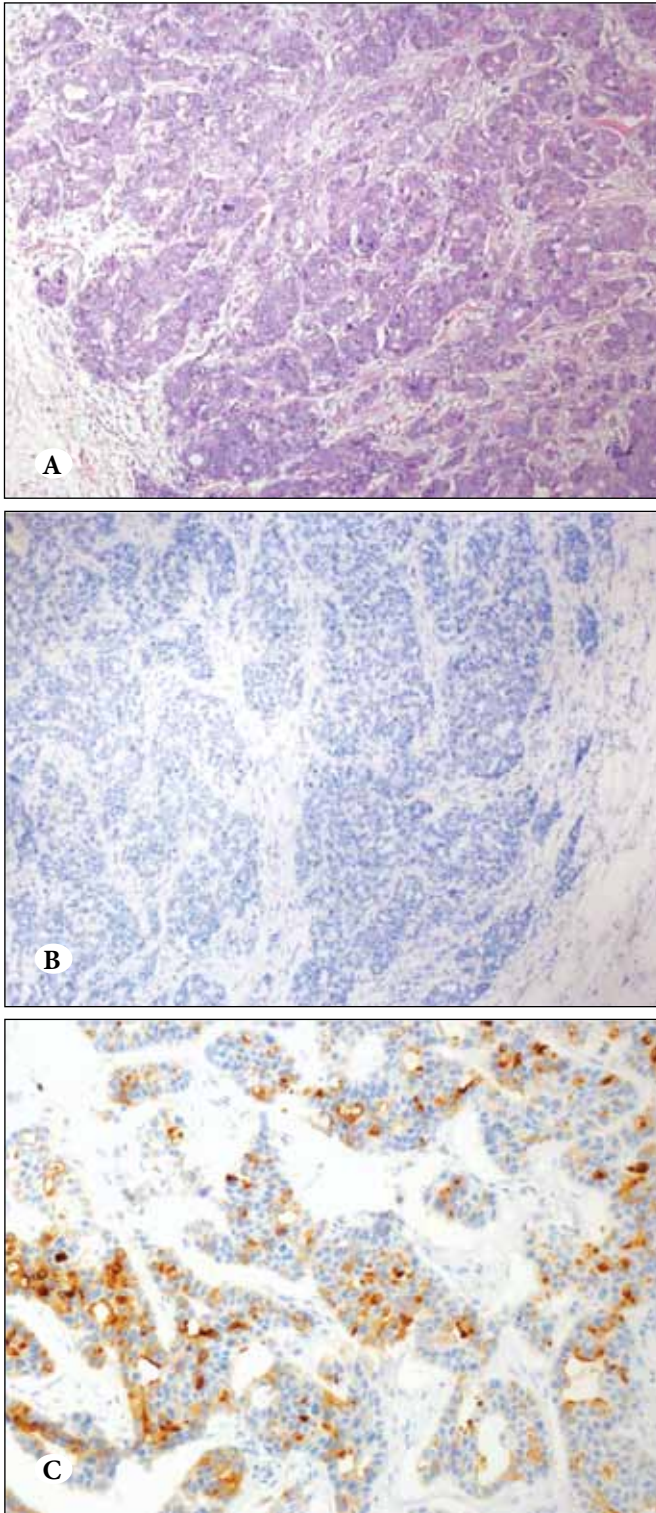
Olgularımızdan GCDFP-15 pozitifliği gösteren 8 olgunun 6'sı CK5/6 (-) (Şekil 5A-C), 5'i EGFR (-) idi (Tablo III). GCDFP-15 pozitifitesi ile CK5/6 negatifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,04$ ) iken, EGFR ilişkisi anlamsız bulundu. GCDFP-15 ortalama ekspresyon değeri %3,2 idi. Tüm İHK'sal belirteçlerin ortalama ekspresyon değerlerine ilişkin veriler Tablo IV'de yer almaktadır. Olguların hiçbirinde FISH yöntemi ile

HER2 amplifikasyonu ve Kromozom 17 sentromer bölge amplifikasyonu izlenmedi.

### TARTIŞMA

Meme tümörleri, tedaviyi belirlemek için onkologlar tarafından üç ana grupta toplanır: (i) hormon reseptör pozitif tümörlerde hormonoterapi+KT, (ii) HER2 pozitif tümörlerde Trastuzumab+KT, bazı durumlarda Lapatinib+KT, (iii) Hormon reseptörleri ve HER2 negatif tümörlerde KT. Genom mikroarray analizlerin sonucunda ise meme kanserlerinin moleküler olarak ER (+) iki alt grup olan luminal A ve luminal B, ER (-) üç alt grup olan bazal benzeri, HER2 ve normal benzeri olmak üzere toplam beş ana grupta sınıflandırılabilirliği görülmüştür (6, 20).

TNМК, genç yaşlarda (50 yaş altı), Afrika kökenli Amerika'lı kadınlarda daha sıktır (2). Triple (-) tümörler genelde yüksek dereceli invaziv duktal karsinom (NOS), metaplastik ve medüller karsinomlardır (12, 13, 21). TNМК'li olgularda nüks riskinde pik, tedaviden sonra 1-3. yıllar arasında görülür ve ölümler en çok ilk 5 yıl içerisinde (3, 22). Triple (-) grupta, triple (-) olmayan gruba göre ilk metastazın gelişimini takiben sağkalım süresi daha kısadır. Bu iki grup arasında tümör boyutu, lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark izlenmemiştir (22).



**Şekil 5:** (A) İtici tarzda büyüme gösteren yüksek dereceli tümör hücre grupları (H&E, x100), (B) Sitokeratin 5/6 ile negatif, (C) GCDFP-15 ile güçlü sitoplazmik boyanma (x100).

Triple (-) tümör fenotipi birbiriyle örtüşen çok sayıda subtip içerir. Bazal keratin ekspresyonu, BRCA1 disfonksiyonu, androjen reseptör overekspresyonu, EGFR overekspresyonu bugüne kadar tanımlanmış yolaklardır (23, 24). Bazal benzeri tip, hormon reseptör ve HER2 ekspresyonu göstermeyen, farklı metastatik paterne sahip, konvansiyonel adjuvan-neoadjuvan KT tedavilerine yanıt vermesine rağmen kötü prognozlu bir alt gruptur. Bazal belirleyici eksprese eden triple negatif tümörler, etmeyenlere göre daha kısa hastaliksız sağkalım süresine sahiptir (15). Bazal benzeri tümörler yüksek molekül ağırlıklı bazal sitokeratinleri (CK5/6, CK14, CK17), p-kadherin, fascin, caveolin 1-2 ekspresyonu gösteren bazal/myoepitelyal hücre kökenli tümörlerdir. Nielsen ve ark'ları bazal benzeri tümörlerin belirlenmesinde ER ve HER2 (-), CK5/6 ve EGFR (+) panelin özgüllüğünün %100, duyarlılığının %76 olduğu bildirmiştir (17). Olguların %85'inde p53 gen mutasyonu (25), >%60'ında EGFR overekspresyonu (26) mevcuttur. Ancak EGFR aktive edici mutasyonlar çok nadirdir (27). EGFR gen amplifikasyonu ve kromozom 7 polizomisi anti-EGFR hedef tedavisine yanıt konusunda belirleyicidir. Anti-EGFR monoklonal antikor ve EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin etkinliğini saptamaya yönelik klinik çalışmalar sürmektedir. Biz de bazaloid fenotipi belirlemek için CK5/6 ve EGFR kombinasyonunu kullandık ve bu iki marker ekspresyonu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük.

BRCA1 germline mutasyon taşıyıcılarında görülen tümörlerin çoğu 50 yaş öncesi tanı alan, morfolojik ve immünohistokimyasal olarak triple (-) ve bazal benzeri fenotip gösteren tümörlerdir. Sporadik bazal benzeri tümörler ile BRCA1 mutasyonu zemininde gelişenler benzer moleküler genetik profil içerirler. Tek fark sporadik olanlarda BRCA1 somatik mutasyonunun görülmemesidir. BRCA mutasyonu taşıyan TNMK'nde Poli (ADP Riboz) Polimeraz (PARPs) aktivitesi artmış olup, PARPs inhibisyonunun tümör hücrelerinde 'sentetik ölüm' yaratarak etkili olabileceği düşünülmektedir (28). Bu konuda klinik çalışmalar sürmektedir.

TNMK ile ilgili klinik çalışmalarda ER ve PR pozitifitesi %1'in altında olan olgular negatif olarak değerlendirilir. Ancak %1-10 arası gri zon kabul edilmektedir. Bazı merkezlerde klinik rutin uygulamada %10'un üstündeki pozitifliklerde endokrin tedavi önerilmektedir. Ancak bazaloid fenotipi belirlemede CK 5/6 ekspresyonunu için literatürde bir eşik değer bulamadık. Tüm olgularda ekspresyon yüzdelerini dokümante ederek EGFR pozitifitesi ile korele bir eşik değer bulmayı amaçladık. Çünkü bazı olgularda CK5/6 ile pozitifite çok odaksal iken,

**Tablo III:** GCDFP-15 ile Sitokeratin 5/6 ve EGFR ekspresyonu ilişkisi

GCDFP-15	Sitokeratin 5/6			EGFR		
	-	+	Toplam	-	+	Toplam
-	12	21	33	15	18	33
+	6	2	8	5	3	8
Toplam	18	23	41	20	21	41
p	0.04			0.38		

**Tablo IV:** Sitokeratin 5/6, EGFR, Ki67, p53, GCDFP-15 ortalama (min-max) ekspresyon düzeyleri

	Ortalama (min-maks)
Sitokeratin 5/6	16,5 (0-80)
EGFR	23,7 (0-80)
Ki67	51,7 (5-100)
P53	55,6 (5-100)
GCDFP-15	3,29 (0-70)

bazılarında daha yaygın boyanma izledik. ROC eğrisi analizi sonucunda, CK5/6 için eşik değer %5 kabul edildiğinde EGFR ile CK5/6 pozitivitesinin iyi korele olduğunu saptadık. Olgularımız da CK5/6 ile %5 -80 arasında değişen oranlarda pozitiflik izlenmiştir. CK5/6 ve EGFR (+) 18 olgu, CK5/6 (+) ve EGFR (-) 5 olgu olmak üzere toplam 23 olgu bazaloid fenotip olarak değerlendirilmiştir. CK5/6 (-), EGFR (+) üç olgu, triple (-) tümörlerde de EGFR pozitifliği olabileceği için bazaloid fenotip olarak kabul edilmemiştir. Rutin uygulamamızda bazal benzeri fenotipi belirlerken İHK'de en az bir bazal CK pozitifliği ararken, EGFR pozitifliğini buna destek bir bulgu olarak kullanmaktayız. Sonuç olarak bazal benzeri tümörlerde tanıya giderken tümör derecesi (derece 3), histolojik tipi (duktal karsinom, medüller karsinom, metaplastik karsinom), tümör yapısı (itici ve solid büyüme paterni), yüksek proliferasyon indeksi, immunohistokimyasal profili (CK5/6, CK 14, CK 17, EGFR) birlikte değerlendiriyoruz.

Öncesinde meme kanseri öyküsü bilinmeyen metastatik olgularda GCDFP-15 yıllar boyunca en özgün belirleyici olarak kullanılmıştır. Literatürde meme kanserinde GCDFP-15 pozitivitesine ilişkin %23.1 (29) ve %73.3 (30) gibi çok farklı değerler yer almakla birlikte genelde %40 (31) civarındadır. Meme tümörü olan ve olmayan toplam 690 olgu üzerinde yapılan İHK çalışmasında, GCDFP-15'in meme kanseri tanısı koymada özgüllüğü %95, duyarlılığı %74 olarak saptanmıştır (32). Başka bir çalışmada ise, GCDFP-15'in çoğu zaman yamalı bir boyanma paterni gösterdiği bu nedenle kor biyopsilerde duyarlılığının çok düşük olduğu, GCDFP-15 ve mammoglobulin kombinasyonunun metastatik

meme karsinomunu tanımda daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (33). Ancak literatürde GCDFP-15'in triple (-) tümörlerde ekspresyonuna ilişkin bilgiye rastlamadık. Çalışmamızda, GCDFP-15 ile triple (-) olgularda yaklaşık %20 oranında, bazaloid fenotipteki olgularda ise %10 oranında pozitiflik saptanmıştır. Bu nedenle özellikle bazaloid tümörlerin metastazını saptamada GCDFP-15'in tek başına faydalı olmadığı düşünülmüştür. Ancak daha geniş serilerde doğrulanması uygun olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. **Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO:** Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007, 109:25-32
2. **Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V:** Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007, 109:1721-1728
3. **Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, Nielsen TO, Foulkes WD:** Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007, 7:134
4. **Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T:** Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005, 7:143-148
5. **Jones C, Mackay A, Grigoriadis A, Cossu A, Reis-Filho JS, Fulford L, Dexter T, Davies S, Bulmer K, Ford E, Parry S, Budroni M, Palmieri G, Neville AM, O'Hare MJ, Lakhani SR:** Expression profiling of purified normal human luminal and myoepithelial breast cells: identification of novel prognostic markers for breast cancer. *Cancer Res* 2004, 64:3037-3045
6. **Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL:** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:10869-10874
7. **Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, Reis-Filho JS:** Are triple negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res* 2007, 9:404
8. **Calza S, Hall P, Auer G, Bjöhle J, Klaar S, Kronenwett U, Liu ET, Miller L, Ploner A, Smeds J, Bergh J, Pawitan Y:** Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res* 2006, 8: R34

9. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, Birnbaum D: How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008, 123: 236–240
10. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, Bishop T, Benitez J, Rivas C, Bignon YJ, Chang-Claude J, Hamann U, Cornelisse CJ, Devilee P, Beckmann MW, Nestle-Krämling C, Daly PA, Haites N, Varley J, Laloo F, Evans G, Maugard C, Meijers-Heijboer H, Klijn JG, Olah E, Gusterson BA, Pilotti S, Radice P, Scherneck S, Sobol H, Jacquemier J, Wagner T, Peto J, Stratton MR, McGuffog L, Easton DF: Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005, 11:5175–5180
11. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, Perou CM: Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006, 19: 264–271
12. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa T, Murata T, Hirohashi S: Myoepithelial differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. *Hum Pathol* 1999, 30:1134–1139
13. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, Lakhani SR, Penault-Llorca F, Denoux Y, Fiche M, Figueiro P, Maisongrosse V, Ledoussal V, Martinez Penuela J, Udvarhelyi N, El Makdissi G, Ginestier C, Geneix J, Charafe-Jauffret E, Xerri L, Eisinger F, Birnbaum D, Sobol H L: Typical medullary breast carcinomas have a basal / myoepithelial phenotype. *J Pathol* 2005, 207: 260–268
14. Vincent-Salomon A, Gruel N, Lucchesi C, MacGrogan G, Dendale R, Sigal-Zafrani B, Longy M, Raynal V, Pierron G, de Mascarel I, Taris C, Stoppa-Lyonnet D, Pierga JY, Salmon R, Sastre-Garau X, Fourquet A, Delattre O, de Cremoux P, Aurias AC: Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity. *Breast Cancer Res* 2007, 9:R24
15. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A, Easton D, Lakhani SR: Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007, 9:R4
16. Hicks DG, Short SM, Prescott NL, Tarr SM, Coleman KA, Yoder BJ, Crowe JB, Choueiri TK, Dawson AE, Budd GT, Tubbs RR, Casey G, Weil RJ: Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol* 2006, 30:1097–1104
17. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM: Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004, 10:5367–5374
18. Simon R, Panussis S, Maurer R, Spichtin H, Glatz K, Tapia C, Mirlacher M, Ruffe A, Torhorst J, Sauter G: KIT (CD117)-positive breast cancers are infrequent and lack KIT gene mutations. *Clin Cancer Res* 2004, 10:178–183
19. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28:2784–2795
20. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R: Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol* 2010, 23: 205–212
21. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, Pereira EM, Lakhani SR, Schmitt FC: Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006, 49:10–21
22. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA: Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007, 13:4429–4434
23. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D, Savage K, Gillett CE, Schmitt FC, Ashworth A, Tutt AN: BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 2007, 26:2126–2132
24. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Hait W, Toppmeyer D: Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24:5652–5657
25. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, Sledge GW, Carey LA: Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets. *Clin Cancer Res* 2008, 14:8010–8018
26. Viale G, Rotmensz N, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Montagna E, Luini A, Veronesi P, Intra M, Torrioni R, Cardillo A, Campagnoli E, Goldhirsch A, Colleoni M: Invasive ductal carcinoma of the breast with the “triple-negative” phenotype: prognostic implications of EGFR immunoreactivity. *Breast Cancer Res Treat* 2009, 116:317–328
27. Teng YH, Tan WJ, Thike AA, Cheok PY, Tse GM, Wong NS, Yip GW, Bay BH, Tan PH: Mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in triple negative breast cancer: possible implications for targeted therapy. *Breast Cancer Res* 2011, 13:R35
28. Comen EA, Robson M: Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in triple-negative breast cancer. *Cancer J* 2010, 16:48–52
29. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ: Mammaglobin vs GCDFP-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 2007, 127:103–113
30. Fritzsche FR, Thomas A, Winzer KJ, Beyer B, Dankof A, Bellach J, Dahl E, Dietel M, Kristiansen G: Co-expression and prognostic value of gross cystic disease fluid protein 15 and mammaglobin in primary breast cancer. *Histol Histopathol* 2007, 22:1221–1230
31. Satoh F, Umemura S, Osamura RY: Immunohistochemical analysis of GCDFP-15 and GCDFP-24 in mammary and non-mammary tissue. *Breast Cancer* 2000, 7:49–55
32. Wick MR, Lillemoe TJ, Copland GT, Swanson PE, Manivel JC, Kiang DT: Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer: immunohistochemical analysis of 690 human neoplasms and comparison with alpha-lactalbumin. *Hum Pathol* 1989, 20:281–287
33. Bhargava R, Dabbs DJ: Use of immunohistochemistry in diagnosis of breast epithelial lesions. *Adv Anat Pathol* 2007, 14:93–107