

Bölüm 11

MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER TİPLENDİRME VE MULTİGEN ANALİZLERİ

Yaşar ÇÖPELÇİ¹

GİRİŞ

Meme kanseri geleneksel olarak tümöral dokunun boyutuna ve vücuttaki dağılımına göre sınıflandırılır.⁽¹⁾ Dünya çapında tümör evrelemesinde kullanılan TNM sınıflaması ilk kez meme kanserinde tümör biyolojisine göre modifiye edilmiştir. Daha öncesinde Her-2/neu pozitifliği kötü prognoz ile anılırken, günümüzde tıbbi onkolojideki ilerlemelerin etkisiyle yeni TNM sınıflamasında tümörün evresini düşüren bir prognostik faktör haline gelmiştir.⁽²⁾ Meme kanserinde sağkalımla ilişkili prognostik faktörler; tümör boyutu ve derecesi(histopatolojik derece ya da grade olabilir), lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır negatifliği ve lenfovasküler invazyon durumudur.⁽³⁾Uygulanacak tedavinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın tahmininde prediktif belirteçlerden faydalanılır. Klinikte en sık kullanılan prediktif belirteçler; östrojen, progesteron ve HER-2/neu reseptör durumudur. Reseptör ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemlerle yapılır. HER-2/neu tayini için FISH testi uygulanır.⁽⁴⁾

Meme kanserlerinde tümöral heterojenitenin varlığı geçtiğimiz yıllarda ortaya konulmuş ve üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Hastalarda benzer tedavilere rağmen farklı sonuçların ortaya çıkması bu teorileri desteklemiştir. Perou ve arkadaşlarının çalışmasında meme karsinomlarındaki heterojenitenin bu tümörlerin moleküler yapılarından kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 496 gen intrinsik gen alt gruplaması için incelenmiş ve tümörler iki ana grup altında sınıflandırılmıştır.

Östrojen pozitif tümörler luminal grubu temsil ederken, östrojen negatif tümörler non-luminal grubu meydana getirmiştir. Bu grupta HER-2/neu'dan zengin ve bazal benzeri grup yer alır.⁽⁵⁾ Daha sonrasında Sørlie ve arkadaşları bu ça-

¹ Uzman Doktor, SBÜ Erzurum Bölge EAH, dryasarcopelci@gmail.com

MamaTyper[®], BreastPRS[™], BreastOncPx[™] gibi kullanımda olan veya henüz üzerinde çalışmalar devam pek çok test risk sınıflamasına katkıda bulunarak tedavi seçimini kolaylaştırmayı ve sonuçları iyileştirmeyi hedeflemektedir. Tablo 2’de kullanımda olan testler; çalışma şekilleri, hedef populasyonları ve prediktif özellikleri ile belirtilmiştir.⁽²⁵⁾

SONUÇ

Meme kanserinin moleküler alt tiplerinin bilinmesi, multigen analizlerinin ulaşılabilirliği ve klinik kullanımının yaygınlaştırılması hastaya spesifik tedavinin daha da yaygınlaşmasına katkı sağlayarak tedavide başarımını yükselmesine yardımcı olacaktır.

Multidisipliner tedavinin cerrahi basamağında da meme kanserinin moleküler temellerin kavranması tedavide daha geniş bir perspektif sağlayacak ve bütünsel bir tedavi yaklaşımını kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Hanby AM, walker C. Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Research*. 2004;6(3):133. doi:10.1186/bcr788
2. Breast Chapter. <https://cancerstaging.us10.list-manage.com/subscribe?u=e4fcf2de02afbcaa9a-2820fea&id=08450ea96e>. Accessed January 20, 2020.
3. O’Brien KM, Cole SR, Tse C-K, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(24):6100-6110. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1533
4. Hammond ME. ASCO-CAP Guidelines for Breast Predictive Factor Testing: An Update. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2011;19(6):499-500. doi:10.1097/PAL.0b013e31822a8eac
5. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. doi:10.1038/35021093
6. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-10874. doi:10.1073/pnas.191367098
7. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Breast Cancer*. 2019:216.
8. Greenwalt I, Zaza N, Das S, Li BD. Precision Medicine and Targeted Therapies in Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 2020;29(1):51-62. doi:10.1016/j.soc.2019.08.004
9. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(18):10393-10398. doi:10.1073/pnas.1732912100
10. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-1747. doi:10.1093/annonc/mdr304
11. Kim H-S, Park I, Cho HJ, et al. Analysis of the Potent Prognostic Factors in Luminal-Type Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2012;15(4):401-406. doi:10.4048/jbc.2012.15.4.401

12. Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96. doi:10.1186/1471-2164-7-96
13. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, et al. Presenting Features of Breast Cancer Differ by Molecular Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2705-2710. doi:10.1245/s10434-009-0606-2
14. Dowsett M, Procter M, McCaskill-Stevens W, et al. Disease-Free Survival According to Degree of HER2 Amplification for Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy With or Without 1 Year of Trastuzumab: The HERA Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2962-2969. doi:10.1200/JCO.2008.19.7939
15. Goldstein NS, Decker D, Severson D, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2007;110(8):1687-1696. doi:10.1002/cncr.22981
16. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy. *JCO*. 2008;26(14):2373-2378. doi:10.1200/JCO.2007.14.4287
17. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19(2):264-271. doi:10.1038/modpathol.3800528
18. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36(3):206-215. doi:10.1016/j.ctrv.2009.12.002
19. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of Breast Cancer Show Preferential Site of Relapse. *Cancer Research*. 2008;68(9):3108-3114. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-5644
20. Bandyopadhyay S, Bluth MH, Ali-Fehmi R. Breast Carcinoma. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2018;38(2):401-420. doi:10.1016/j.cl.2018.02.006
21. Sanati S. Morphologic and Molecular Features of Breast Ductal Carcinoma in Situ. *The American Journal of Pathology*. 2019;189(5):946-955. doi:10.1016/j.ajpath.2018.07.031
22. Mardekian SK, Bombonati A, Palazzo JP. Ductal carcinoma in situ of the breast: the importance of morphologic and molecular interactions. *Human Pathology*. 2016;49:114-123. doi:10.1016/j.humpath.2015.11.003
23. Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Annals of Oncology*. 2015;26(5):1019-1025. doi:10.1093/annonc/mdv062
24. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, et al. Expression of HER2neu in Ductal Carcinoma in situ is Associated with Local Recurrence. *Clinical Oncology*. 2012;24(3):183-189. doi:10.1016/j.clon.2011.09.008
25. Fayanju OM, Park KU, Lucci A. Molecular Genomic Testing for Breast Cancer: Utility for Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(2):512-519. doi:10.1245/s10434-017-6254-z
26. Harris EER. Precision Medicine for Breast Cancer: The Paths to Truly Individualized Diagnosis and Treatment. *International Journal of Breast Cancer*. 2018;2018:1-8. doi:10.1155/2018/4809183
27. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer*. 2014;14:177. doi:10.1186/1471-2407-14-177
28. Ma X-J, Salunga R, Dahiya S, et al. A Five-Gene Molecular Grade Index and HOXB13:IL17BR Are Complementary Prognostic Factors in Early Stage Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(9):2601-2608. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-5026
29. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(3):640-647. doi:10.1093/annonc/mds334
30. Bartlett JMS, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9). doi:10.1093/jnci/djw050
31. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982;45(3):361-366.