

Derleme

Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplere Göre Cerrahi Tedavi Yaklaşımları

(Surgical treatment approaches according to the molecular subtypes in breast cancer)

Aydan EROĞLU ¹, Egemen ÇİÇEK ²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Meme kanseri oldukça sık görülen bir hastalıktır ve farklı biyolojik davranışlar sergileyen heterojen bir tümördür. cDNA mikrodizin çalışması ve immünohistokimyasal belirteçlere dayanarak meme kanseri 4 temel alt tipe ayrılmıştır: luminal A (estrogen reseptör [ER] pozitif ve/veya progesteron reseptör [PR] pozitif, human epidermal growth factor receptor 2 [HER2] negatif, Ki67 ekspresyonu düşük; luminal B (ER pozitif ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif, Ki67 yüksek); HER2-pozitif (ER negatif, PR negatif, HER2 pozitif); ve bazal tip (ER negatif, PR negatif, HER2 negatif, cytokeratin 5/6 pozitif). Son yıllarda bazı çalışmalarda meme kanserinin bu moleküler alt tipleri ile sağ kalım arasındaki ilişki araştırılmıştır. Genel olarak luminal tip tümörler daha iyi prognoza sahip iken, bazal tip ve HER2 pozitif tip meme kanserinde nüks hastalık gelişimi daha fazladır. Yeni çalışmalar meme kanserli olgularda bu farklı alt tipleri arasında tedavi stratejilerinde belirgin farklılıkları göstermektedir. Bu derlemede moleküler alt tiplere göre yapılan bu yeni sınıflamanın cerrahi tedavi yaklaşımları üzerine yararı olup olmadığı ve bu moleküler alt tipler ile meme kanseri prognozu arasında ilişki tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; mikrodizin; moleküler alt tipler; cerrahi; tedavi

ABSTRACT

Breast cancer is a very common disease and heterogeneous tumor that exhibits very different biological behavior. Based on cDNA microarrays and immunohistochemical markers, breast cancer is classified into four distinct subtypes: luminal A (estrogen receptor [ER] positive and/or progesterone receptor [PR] positive, human epidermal growth factor receptor 2 [HER2] negative, Ki67 low); luminal B (ER positive and/or PR positive, HER2 positive, Ki67 high); HER2-enriched (ER negative, PR negative, HER2 positive); and basal-like (ER negative, PR negative, HER2 negative, cytokeratin 5/6 positive). Several studies have investigated the association between survival and the molecular subtypes of breast cancer. It is generally reported that luminal type tumors have a more favorable prognosis but, basal-like and HER2-enriched types more likely to develop the recurrence. Recent reports have examined the identified significant difference in treatment strategies in patients of varying molecular subtypes of breast cancer. In this review we discuss whether the new classification according to the molecular subtypes is useful for the surgical treatment approaches and the correlation between the molecular subtypes and prognosis of breast cancer.

Key Words: Breast cancer; microarray; molecular subtypes; surgery; treatment

GİRİŞ

Meme kanseri klinik, morfolojik, histopatolojik, steroid hormon reseptörü gibi biyolojik özellikleri ile tedaviye yanıtlarına göre farklılıklar gösteren heterojen bir tümördür. Dr. W.S. Halsted'in uyguladığı ve yaygınlaştırdığı radikal mastektomi yaklaşık bir asır meme kanserinin tedavisinde en önemli yeri tutmuştur¹.

Dr.C.D. Haagensen da radikal mastektomiyi uygulamış bir cerrahdır, ancak o her meme kanserli olguda cerrahi tedavinin uygulanmamasını savunmuş ve Dr Stout ile birlikte 1943 yılında meme kanserinde inoperabilite kriterlerini tanımlamıştır².

Aynı yıl Cleveland Klinikten Dr. Portmann meme kanserinin klinik ve patolojik özelliklerine dayanan 4 evreli bir sınıflama tanımlayarak sadece evre 1 ve 2 olgular için radikal mastektominin uygulanabileceğini evre 3 ve 4 olgular için radyoterapi yapılmasını önermiştir³. Daha sonra Haagensen tarafından meme kanserinin evrelemesinde "Colombia sınıflaması" tanımlanarak her olguda radikal mastektomi şeklinde cerrahi tedavinin yapılamayacağı, bu tedavinin erken evrede uygulanabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, uluslararası yaygın olarak kullanılmış olan meme kanserinin bu sınıflamasına göre Halsted tipi radikal mastektomi uygulanmış olgularda uzun süreli sağkalım sonuçları da bildirilmiştir⁴.

1954 yılında tüm kanserler için uygulanabilecek tümör, lenf nodülü ve metastaz (TNM) şeklindeki evreleme sisteminin prensipleri geliştirilmeye başlanmış International Union Against Cancer tara-

Yazışma adresi:

Dr. Aydan EROĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara
e-mail: aydaneroglu@hotmail.com
Yazının geldiği tarih : 15.06.2012
Yayına kabul tarihi : 24.11.2012

findan yayınlanmıştır¹. Bu tarihten itibaren, tümörün anatomik varlığının ifadesi olan bu TNM evrelendirmesi, meme kanserinde tedavinin planlanması, prognozun öngörülmesi ve tedavi sonrası izlemde ortak bir dil olarak yaygın olarak kullanılmıştır^{1,5,6}. Ancak, heterojen bir yapıya sahip olan meme kanserinin biyolojik davranışını anlamada, anatomik bir sınıflandırma olan TNM evrelendirme sistemi yetersiz kalmaktadır⁵. Meme kanserinin prognostik faktörlerinin büyük bölümü tümörün biyolojik özellikleri ile ilgili iken anatomik bir evrelendirme olan TNM sistemi tedavi ve sağkalım öngörüsünde yetersiz kaldığı için TNM sınıflamasının son versiyonlarına "mikrometastaz", "lenf nodülünde izole tümör hücresi" gibi kavramlar dahil edilmiştir⁶. Avrupa Onkoloji Enstitüsü 2006'da tümörün biyolojik özelliklerini de içeren yeni bir TNM_{EIO} önermiştir; ancak yaygın kullanım alanı bulamamıştır⁷.

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak tümörün biyolojisini daha iyi açıklayacak teknik ilerlemeler de kaydedilmiştir. Gen ekspresyon profili ile meme kanserinin heterojen biyolojik yapısını açıklama ile tümörün moleküler sınıflaması gündeme gelmiştir. cDNA mikrodizin metodu ile saptanan gen ekspresyon paternlerine göre meme kanseri 5 alt tipe ayrılmıştır: luminal A, luminal B, HER2+grup, bazal tip ve normal meme benzeri tip. Bu yeni moleküler alt tiplere göre sınıflandırma tümörün köken aldığı hücre tipine özgü genlerin ekspresyonuna göre belirlenmiştir.

cDNA mikrodizin analizi ve meme kanserinde moleküler alt grupların tanımlanması

DNA mikrodizin analizi ile bir örnekten eş zamanlı olarak onlar ile binler arasında değişen sayıda genin analizi yapılabilmektedir. Kısaca, taşıyıcı bir solid yapı üzerine oluşturulan yuvalara, bu yapıya kovalan bağlanan tek zincir spesifik DNA parçalarının yerleştirilmesi ve bu taşıyıcı üzerine örnek tek zincir DNA'nın veya RNA'nın uygulanmasına dayanır⁸. Taşıyıcı üzerindeki her yuvada ayrı bir genin yapışma düzeyi tarayıcılar kontrolünde ölçülerek puanlanması ile bu genlerin ekspresyon düzeylerine bakılır.

Perou ve ark. 42 hastanın tümörünü cDNA mikrodizin ile incelemişlerdir ve gen ekspresyon durumlarına göre 4 gruba ayırmışlardır. Bu 4 grup luminal benzeri, bazal benzeri, cErbB2+ ve normal meme benzeridir^{9,10}. Bu gruplar ve özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Luminal A tip estrogen reseptörü (ER) ilişkili genlerde yüksek ekspresyonla seyrederek. Progesteron reseptörü (PR) pozitif olabilir. Orta veya düşük gradlıdır, Ki-67 ile zayıf boyanırlar; dolayısıyla

proliferasyon hızları düşüktür. Luminal sitokeratin (CK) ekspresyonu luminal tipte daha yoğundur. CCND1, TFF1, GATA3 genleriyle ilişkilidir. Luminal A tipik olarak human epidermal growth factor receptor (HER2) negatiftirler. CK8/18 ile kuvvetli boyanırlar. Luminal A grubu tümörler hormonoterapi de alabildiklerinden en iyi prognozlu grupturlar.

Luminal B tümörlerde ER+ olmakla birlikte ilişkili genlerin ekspresyonu düşük seviyededir. HER2 pozitif ve bazal benzeri tipe daha yakındır. Ayrıca luminal A tiplerde p53 mutasyonları %13 oranında iken HER2+ ve bazal tümörlerde %70-80, luminal B tiplerde %67 düzeyindedir. Luminal B tip, hormon reseptörü pozitif kanserler içinde kötü prognozlu olan tipidir. Luminal A ve B tipi kanserler yaklaşık meme kanserlerinin dörtte üçünü oluşturmaktadır¹¹.

HER2 pozitif tümör grubunda hormon reseptörleri negatiftir. HER2 pozitifliği luminal B grubundan daha kuvvetlidir. GRB7, TOPO2A ve GATA4 genleriyle ilişkilidir. Çoğunlukla yüksek gradeli invaziv duktal karsinom olarak karşımıza çıkar. Agresif tümörlerdir¹².

Bazal tip meme kanserleri (BTMK) bazal ve myoepitelyal sitokeratin (CK 5/6,14,17) ürünlerin yoğun olduğu tümörlerdir. P-cadherin ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonu da yoğundur. Aralarında bire bir örtüşme olmasa da üçlü negatif (triple negatif) tümörler olarak da adlandırılırlar. Bu isimlendirme ER, PR ve HER2 negatifliğinden ileri gelir. Üçlü negatif meme kanserlerinin %80'i bazal tip özellik taşır. BTMK P53 mutasyonu ve BRCA1'e bağlı DNA onarım defektiyle ilişkilidir. Proliferasyon hızı yüksek ve kötü prognozludur. %80-90 oranında BRCA1 mutasyonu vardır. Yüksek gradlı invaziv duktal karsinomlar, metaplastik karsinomlar, medüller karsinomlar ve adenoid kistik karsinomlar sık olarak bazal tiptedir¹³.

Üçlü negatif meme tümörlerin diğerlerine göre daha erken yaşta görüldüğü, yüksek gradlı, tümör boyutunun daha büyük olduğu ve lenf nodülü pozitifliğinin daha sık olduğu bildirilmiştir. Lokal nüks oranları diğer tümörlere benzer iken, uzak nükslerin bu tümörlerde daha sık olduğu gözlenmiştir. Ölüm oranındaki 3 kat fazlalık ise bu tümörün kötü prognoza işaret etmektedir¹⁴.

Claudin-low adlı ayrı bir grup da 2007'de tanımlanmıştır. Bu tipte de üçlü negatiflik söz konusudur ancak bunlar farklı olarak meme kanseri kök hücresi özelliklerini taşır. Morfolojisi metaplastik tümör özelliklerine benzer.

Tablo 1. Mikrodizine Göre Sınıflandırılmış Meme Kanserlerinin Genel Özellikleri

Moleküler Tip	ER	PR	HER2	Bazal belirteç	Prolifere-rasyon	Histolojik Karşılığı	Moleküler Yolaklar
Luminal A	+++	+++	-	-	Düşük	Tubuler Ca, Kribriform Ca, Düşük grade inv. Duktal Ca, lobuler Ca	Lüminal sitokeratinler, CCND1, TFF1, GATA3
Luminal B	+	+/-	+/-	+/-	Yüksek	İnv duktal Ca, Mikropapiller Ca	Lüminal sitokeratinler, CCND1, TFF1, GATA3; TP53 mutasyonu
HER2/ER-	-	-	+	+/-	Yüksek	Yüksek gradeli invaziv duktal karsinom	GRB7, TOPO2A, GATA4; TP53 mutasyonları
Bazal benzeri	-	-	-	+	Yüksek	Yüksek grade inv. Duktal Ca, Metaplastik Ca, Meduller Ca	Bazal sitokeratinler, TP53 mutasyonları, BRCA1 yolağı

Metastazda rol oynadığı düşünülen adezyon ürünleri eksprese ederler. Bazal sitokeratinleri pozitif olmayabilir ve metaplastik kanser ve grad 3 invaziv kanser daha sıktır¹⁵.

Klinik özellikler, Prognoz ve Sağkalım Van't Veer ve ark. ile West ve ark. çalışmalarında meme kanserinin bu moleküler alt tiplerinin farklı biyolojik davranış sergilediği gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda hastalıkla ilişkili gen ekspresyon profillerinin çıkarılması ve yeni tedaviler için hedeflerin tanımlanması umudu doğmuştur^{16,17}.

Son yıllarda meme kanserinin moleküler alt tipleri ile sentinel lenf nodülü tutulumu arasındaki ilişki incelenmektedir. Zhou ve ark. çalışmasında, 130 meme kanserli olguda sentinel lenf nodülü değerlendirmiş, luminal A ve B tip tümörlerde nonsentinel lenf nodu metastazı diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. HER2+ grup ile üçlü negatif meme kanserleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır¹⁸. Wong ve ark. lenf nodülü negatif, meme koruyucu cerrahi uygulanan 541 meme kanserli hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir. Tüm hastalara radyoterapi uygulanmış olup %36 sına kemoterapi, %68 ine hormon tedavisi uygulanmıştır. Asyalı meme kanserli hastalarda da moleküler alt tiplerin prognostik açıdan anlamlı olabileceği gösterilmiştir¹⁹.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Adjuvan kemoterapi evre I – III meme kanserli hastalarda yaygın olarak kullanılmakta olup sağ kalımı iyileştirmektedir. Adjuvan kemoterapiden görülecek faydanın öngörülmesinde neoadjuvan kemoterapiye (NKT) yanıt olması önemlidir. Kemoterapiye duyarlı ve duyarsız tümörlerde yapılacak gen ekspresyon analizleri bize faydalı gen profillerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Bu alanda yapılmış çalışmalardan en geniş olanlarından birisi Ayers ve ark. aittir²⁰. NKT öncesi biyopsi örneklerinde 72 genlik bir paketle inceleme yapılmış ve patolojik tam yanıt oranı %43 olarak bulunmuştur.

Moleküler alt tiplere göre meme kanserli olguların prognozu, tedaviye yanıtları arasında farklılıklar gözlenmiştir²¹⁻²⁸. Nguyen ve ark. 793 meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi alan olgularından, luminal A tipte lokal nüks belirgin olarak düşük bulunurken HER2+ ve bazal tipte ise anlamlı olarak yüksek nüks oranı saptanmıştır. BRCA 1 mutasyonu da olan bazal tipte; meme koruyucu cerrahi yerine mastektomi yapılmasını önermişlerdir²².

HER2+ meme kanserinde, genç yaş, lenf nodülü metastazı, büyük tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, yüksek grad gibi kötü prognostik faktörler diğer gruplara göre daha yüksek orandadır ve bu grupta multisentrik tümörler daha fazladır. HER2+ ve luminal B tipte lokal nüks oranı daha fazladır²³.

Gabos ve ark. serisinde, meme koruyucu cerrahi uygulanmış olgulardan HER2 + hasta grubunda lokal nüks oranı 11 kat fazla bulunmuştur²⁴. Üçlü negatif grupta ise mastektomi sonrası lokal nüks oranı yüksektir. Bu yazarlar, triple negatif tümörlerde T1/T2 N0 olgularda mastektomi yapılmasını ve T3N0 olgular için mastektomi ve ardından radyoterapi uygulanmasını önermektedir.

Çok değişkenli analizde bazal tip meme kanserinde genel sağ kalım oranı daha düşüktür. HER2 pozitif grup için meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi kullanımı önerilmektedir. Üçlü negatif meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi sonrası nüks hastalık oranı mastektomi yapılanlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir²⁶.

Miyamoto ve Harris'in yeni sistematik derleme çalışmasında meme koruyucu cerrahi uygulanan HER+ ve bazal tip tümürlü olgularda lokal nüksüz sağkalımın mastektomi geçirmiş olgulara göre belirgin olarak daha kötü olduğu vurgulanmıştır²⁷. HER2+ meme kanserinde beyin metastazı sıklığı diğer moleküler alt tiplere göre daha yüksektir. Beyin metastazı gelişiminden sonra tedavi, şifa şansı düştüğü için, bazı klinisyenler HER2+ grup için mastektomi sonrası profilaktik kranial ışınlama da önermektedir^{27,28}.

Hormonoterapiye direnç meme kanseri tedavisinde önemli bir sorundur. Jansen ve ark. tamamında nüks gelişmiş bir hasta grubunda progresif hastalık ve tamoksifene yanıt veren hastaları ayırmada 44 genlik paketi kullanmıştır ve %77 olguda tamoksifen direncini belirleyebilmişlerdir²⁵.

Hormonoterapiye direncin önceden bilinmesi bu hastaların diğer tedaviler için aday olmalarını sağlayabilir.

Cerrahi tedavi seçiminde moleküler alt tiplerin etkisi

Bilindiği üzere meme kanserinde tedavi planlanırken tümörün evresi, lenf nodülü durumu, önceden kemoterapi almış ise uygulanan rejim, risk profili, olgunun performansı, hormon reseptörü, tümörün lenfovasküler invazyon durumu, grad gibi parametreler göz önüne alınmaktadır. Moleküler alt tiplerinin tanımlanmasından sonra, bu sınıflama ile tedavi arasındaki ilişkiler geriye dönük çalışmalar ile değerlendirilmiştir.

Ithemelandu ve ark. meme kanserli 372 olgunun değerlendirdiği çalışmasında, bazal tip meme kanserinin yüksek oranda uzak organ metastazı yaptığı ve bu moleküler alt tipin kötü prognozlu tip olduğu saptanmıştır. Yine bazal tipte meme koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks oranı daha yüksek bulunmuştur²⁹.

Meyers ve ark. tarafından bildirilen araştırmada evre 2 veya 3 149 meme kanserli olgunun 49'u meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi, 82 mastektomi ve radyoterapi, 18 hasta ise sadece mastektomi geçirmiş; ortalama 55 aylık izlemde loko-rejiyonel rekürrens (LRR) oranları meme koruyucu cerrahi uygulananlarda %4, mastektomi yapılanlarda %9 olarak bulunmuştur. Moleküler alt tiplerin LRR oranları karşılaştırıldığında bazal tipte anlamlı olarak yüksek olup; bu grupta lokal kontrolün sağlanması için mastektomi ve radyoterapi önerilmektedir³⁰.

NKT'ye verilen yanıt ile moleküler alt tipler arasındaki ilişki son yıllarda sorgulanmaktadır³¹.

HER2+ grup ve bazal tip NKT'ye luminal tiplere göre daha iyi yanıt vermektedir. Lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvant tedavi verilen olgularda patolojik tam yanıt oranı yüksek ise

prognoz daha iyi olabilir. Yeni bir çalışmada bu konu araştırılmış ve luminal A tip meme kanserinde neoadjuvant tedavi yapılmadan direk cerrahi yapılması ve ardından hormonoterapiyi de içeren sistematik tedavinin hemen başlanması önerilmektedir (Tablo 2).

HER2 ekspresyonu yüksek olan meme kanserinde aksiller lenf nodülü metastaz sıklığı diğer tiplere göre daha yüksek bulunmaktadır. Buna göre aksiller bölgeye uygulanacak lokal tedavilerde (cerrahi veya radyoterapi) bu durum dikkate alınmalıdır. Erken evre meme kanserinde bazal tipte aksiller metastaz sıklığı düşük olduğu için cerrahi ve radyoterapi uygulamasında daha seçici davranılabilir³².

Tablo 2. Moleküler Alt Tiplere Göre Meme Kanseri Cerrahi Tedavi Seçimi

	NKT	MKC	Mastektomi
Luminal A	Hayır	Evet	Hayır
Luminal B	Hayır	Evet	Hayır
Her2+	Evet	Hayır	Evet
Bazal	Evet	Hayır	Hayır

NKT: neoadjuvan kemoterapi; MKC: meme koruyucu cerrahi

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz ki, meme kanserinin moleküler alt tipleri farklı biyolojik davranış göstermektedir ve bu da hastalığın prognozu ve sağkalımına etki etmektedir. Cerrahi tedavinin seçiminde hastaya ve tümöre ait özelliklerin yanı sıra tümörün moleküler alt tipi de dikkate alınmalıdır. HER2+ ve bazal tipte lokal nüks oranı anlamlı olarak yüksek olduğu için, yine HER2+- grupta tümör multisentrik özellikte olduğu için, bu moleküler alt tiplerde meme koruyucu cerrahi yerine mastektomi tercih edilmesi önerilebilir. Moleküler alt tiplerin tanımlandığı 2000 yılından sonra yayınlanan bu bilgiler genel olarak geriye dönük olduğu için, yeterli izlem süresinin olduğu ileriye dönük kontrollü çalışmalar ile bu bilgiler doğrulanarak cerrahi tedavi seçimine karar verilmelidir.

Yazarın beyanı: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

(Conflict of interest statement: None declared)

REFERANSLAR

1. Donegan WL. Staging and primary treatment. Donegan WL, Spratt JS (Eds) In: Cancer of the Breast. WB Saunders Company 1995;pp:375-442.
2. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: criteria for operability. Ann Surg 1943;118:859.
3. Portmann UV. Clinical and pathologic criteria as a basis for classifying cases of primary cancer of the breast. Cleveland Clin Q 1943; 10:41.
4. Haagensen CD, Bondian C. A personal experience with Halsted's radical mastectomy. Ann Surg 1984;199:143.
5. Çavuşoğlu AÇ, Saydam S, Canda T, Sakızlı M. Tümör sınıflamasında yenilik çabaları. Meme Sağlığı Dergisi 2009;5:187-90.
6. www.cancerstaging.net. ve TNM online: http://www3.interscience.wiley.com.
7. Veronesia U, Vialeb G, Rotmensza N et al. Breast cancer TNM classification for treatment decision-making research. The Breast 2006; 15:3-8.

8. Hardiman G. Microarray platforms comparisons and contrasts. Pharmacogenomics 2004;5:487-502.
9. Perou CM, Jeffrey SS, Van De Rijn M et al.: Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999;96:9212-7.
10. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al.: Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.
11. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? J Clin Oncol 2005;23:7350-60.
12. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-43.

13. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-74.
14. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
15. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007;8:R76.
16. West M, Blanchette C, Dressmann H et al. Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98:11462-7.
17. Van't Veer LJ, Dai H, Van De Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
18. Zhou W, He Z, Xue J. et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *PLoS One* 2012;7(4):e35881.
19. Wong FY, Chin FK, Lee KA, et al. Hormone receptors and HER-2 status as surrogates for breast cancer molecular subtypes prognosticate for disease control in node negative Asian patients treated with breast conservation therapy. *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:90-6.
20. Ayers M, Symmans WF, Stec J et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol* 2004;22:2284-93.
21. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 362: 362-369.
22. 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. *J Clin Oncol* 2008;26:2373-8.
23. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2705-10.
24. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Clin Trial* 2010;124:187-94.
25. Jansen MP, Foekens JA, Van Staveren IL et al.: Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2005;23:732-40.
26. Ramos DM, Sos JE, Ramos AT et al. Is conservative surgery a good option for patients with triple negative breast cancer. *The Breast* 2012;21: 401-5.
27. Miyamoto BT, Harris JR. Molecular predictors of local tumor control in early-stage breast cancer. *Sem Rad Oncol* 2011;21:35-42.
28. Sioshansi S, Huber KE, Wazer DE. The implications of breast cancer molecular phenotype for radiation oncology. *Frontier Oncol* 2011;1:1-9.
29. Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezghebe HM et al. Treatment and survival outcome for molecular breast cancer subtypes in black women. *Ann Surg.* 2008;247:463-9.
30. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2851-7.
31. Kim SI, Sohn J, Koo JS, et al. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology.* 2010;79:324-30.
32. Crabb SJ, Cheang MC, Leung S. et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:249-56.