

Estrogen Receptor Positive/Progesterone Receptor Negative Breast Carcinomas: A Subgroup Deserves Particular Interest

Östrojen Reseptörü Pozitif/Progesteron Reseptörü Negatif Meme Karsinomları: Özel İlgiyi Hak Eden Bir Subgrup

Zühal GÜCİN¹, Melin Özgün GEÇER², Nur BÜYÜKPINARBAŞILI¹, Cavide SÖNMEZ¹, Yeliz Emine ERSOY³, Mahmut MÜSLÜMANOĞLU³

¹Department of Pathology, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

²Clinic of Pathology, Kartal Lütfü Kırdar Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey

³Department of General Surgery, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Breast carcinomas positive for the estrogen receptor (ER+) but negative for the progesterone receptor (PR-) have unfavorable prognostic features and are resistant to tamoxifen therapy. The goal of this study was to highlight the significance of PR- breast carcinomas.

Methods: Therefore, 146 breast carcinomas comprising 87 ER+/PR+ and 59 ER+/PR- carcinomas were examined. These two groups were compared in terms of age; tumor type; tumor size; histologic grade; presence of an in situ component; lymphovascular and perineural invasion; and ER, PR, c-Erb B2, Ki-67, and epidermal growth factor receptor (EGFR) status.

Results: While the number of metastatic lymph node and related pN2+pN3 tumors were found to be significantly higher in the ER+/PR- group, the differences with respect to the tumor size, metastatic lymph node size, and frequency of lymphovascular invasion were nearly significant.

Conclusion: ER+/PR- tumors have an unfavorable prognosis and show a clinical behavior closer to triple negative ones, although classified as luminal tumors. Revealing the mechanisms causing these differences will enhance the success of breast cancer therapy.

Keywords: Breast carcinoma, estrogen receptor, progesterone receptor, luminal type, prognosis

ÖZET

Amaç: Östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü negatif meme karsinomları daha kötü prognozlu ve tamoksifene dirençli tümörlerdir. Bu çalışmada amaç bu grup tümörlerin önemine dikkat çekmektir.

Yöntemler: Bu amaçla iki merkeze ait 87'si ER+/PR+, 59'u ER+/PR- toplam 146 meme karsinomu incelenmiştir. Bu iki grup; hasta yaşı, tümör tipi ve çapı, histolojik grade, lenf nodülü (LN) durumu, multifokalite, in situ komponent varlığı, lenfovasküler (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) varlığı gibi özellikler ve ER, PR, c-Erb B2, Ki-67, EGFR durumları açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Metastazlı lenf nodülü sayısı ve bununla ilişkili olarak pN2+pN3 evre tümörler ER+/PR- grupta anlamlı olarak fazla bulunurken, tümör çapı, metastazlı lenf nodülü boyutu ve lenfovasküler invazyon sıklığı da anlamlıya yakın yüksek olarak saptanmıştır.

Sonuç: ER+/PR- tümörler luminal tipte olsalar da daha kötü prognozlu ve klinik davranışları triple negatif gruba daha yakındır. Bu farklılığı oluşturan mekanizmaların ortaya çıkarılması meme kanseri tedavisinde başarıyı artıracaktır.

Anahtar Sözcükler: Meme karsinomu, östrojen reseptör, progesteron reseptör, luminal tip, prognoz

Giriş

Meme karsinomları içinde histolojik tiplerden invaziv duktal karsinom, moleküler tiplerden de luminal olanlar, en büyük grubu oluşturur. Böyle büyük bir grup oluşturan tümörlerin tek tip biyolojik davranış göstermesi beklenmeyeceği gibi, tedavi yanıtlarının da birbirinden farklı olması doğaldır. Bu farklılık altında yatan birtakım mekanizmalar olmalıdır. Bu mekanizmaların açığa çıkması yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini sağlayacaktır. Luminal grup içinde östrojen reseptörü pozitif/progesteron reseptörü negatif (ER+/PR-) meme karsinomları tamoksifene dirençli, daha yüksek proliferatif aktiviteye sahip, daha sık ve daha erken rekürrens gösteren tümörlerdir. Burada amaç ER+/PR- meme karsinomunun kötü prognostik özelliklerini göstermek, ayrı bir subtip olarak önemine dikkat çekmek ve daha ileri araştırmalara temel oluşturacak bir ön çalışma yapmaktır.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Zühal Gücin; Department of Pathology, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey . Phone: +90 212 453 17 72 Cep 0 532 595 76 33 E-mail: zgucin@yahoo.com

©Copyright 2015 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2015 Bezmialem Vakif Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Yöntemler

Bu çalışmada iki farklı merkezde tanı alan 104 ve 42 adet olmak üzere toplam 146 meme kansinomu olgusu ele alındı. Olgulara ait cerrahi materyaller tamponlu %10 formaldehit içinde 24 saat fiksle edildikten sonra standart takip işlemi gerçekleştirildi. Bu vakalardan 87'si ER+/PR+; 59'u ER+/PR- idi. Olgulara ait patoloji raporları kullanılarak hasta yaşı, tümör tipi ve çapı, histolojik grade, lenf nodülü (LN) durumu, multifokalite, in situ komponent varlığı, lenfovasküler (LVİ) ve perinöral invazyon (PNİ) varlığı gibi özellikler kıyaslandı. ER (rabbit, SP1, Thermo Scientific), PR (rabbit, SP2, Thermo Scientific), Ki-67 (rabbit, SP6, Biocare) skoru ve HER1 (EGFR) (rabbit, EP38Y, Thermo Scientific) ve HER2 (c-erb B2) (Mouse, e2-4001+3B5, Thermo Scientific) durumları immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal uygulama Ventana Benchmark XT-USA cihazında otomatik olarak gerçekleştirildi.

ER ve PR durumu %1'in üzerinde ise pozitif kabul edildi. HER2 (c-erb B2) durumu için immünohistokimyasal skor 3 ve in situ hibridizasyon ile desteklenmiş skor 2 sonuçlar pozitif olarak değerlendirildi. EGFR (HER1) pozitifliği konusunda belirlenmiş bir kriter olmadığından tüm sitoplazmik boyanmalar değerlendirmeye alındı. HER1 ve HER2 durumları hem ayrı ayrı, hem de birliktelik açısından ele alındı. Ki-67 durumu %15 ve üzerinde ise yüksek olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ SD (standart sapma) cinsinden verildi. Yaş, tümör çapı, lenf nodülü çapı, lenf nodülü sayısı, metastaz sayısı gibi kantitatif değişkenlerin Kolmogorov-Smearov testi ile normal dağılıma uygunluğu test edildi. Yaş dışındaki değişkenlerin normal dağılıma uymadığı tespit edildi. Normal dağılıma uyan yaş "t" testi ile, diğerleri Mann-Whitney testi ile kıyaslandı. Tümör tipi, multifokalite, LVİ, PNİ, in situ komponent varlığı, Ki-67 ve EGFR gibi iki durumlu özellikler ise yüzdeleri de verilerek Ki-kare ve Fisher testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların 87'si (%59,6) ER+/PR+; 59'u (%40,4) ER+/PR- tir. Bu iki grubu oluşturan olgularda yaş durumu "t" testi; tümör çapı, metastatik LN sayısı, metastatik LN çapı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde metastatik lenf nodülü sayısı PR- grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,018). Metastatik LN çapı ve tümör çapı açısından ise anlamlıya yakın bir farklılık tespit edilmiştir (p:0,066 ve 0,051) (Tablo 1). Diğer karşılaştırma sonuçları özetle Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre lenfovasküler invazyon varlığı açısından anlamlıya yakın bir sonuç ortaya çıkarken; ileri lenf nodülü metastatik durumu (pN2 ve pN3 olanlar) PR- grupta anlamlı olarak daha sık görülmektedir (p:0,002).

Tablo 1. PR (+) ve PR (-) grupların yaş, tümör çapı, metastaz sayısı ve metastatik LN boyutu açısından karşılaştırılması. PR (-) tümörlerde metastatik lenf nodülü sayısı anlamlı olarak fazla iken (p<0,05), tümör çapı ve metastatik lenf nodülü çapı farklılığı anlamlıya yakın bulunmuştur (0,05<p<0,1)

Özellik	Grup	Olgu (n)	Mean	SD	Test türü	p
Yaş	PR (-)	43	53,86	10,84	t=0,83	0,405
	PR (+)	34	56,12	12,79		
Tümör çapı/cm	PR (-)	48	2,97	1,81	z=1,95	0,051*
	PR (+)	84	2,51	1,44		
Metastaz sayısı	PR (-)	24	6,04	7,41	z=2,38	0,018*
	PR (+)	71	3,42	6,92		
Metastatik LN çapı/cm	PR (-)	32	1,91	0,96	z=1,83	0,066**
	PR (+)	29	1,43	0,95		

t: t testi, z: Mann Whitney testi, *anlamlı **anlamlıya yakın
SD: standart sapma; PR: progesteron reseptörü; LN: lenf nodülü

Tablo 2. Diğer özelliklerin kıyaslanmasında elde edilen sonuçlar: ER+/PR- grupta metastatik LN sayısı (pN2+pN3 olgu sayısı) belirgin olarak daha yüksek (p<0,05*); aynı grupta lenfovasküler invazyon sıklığı ise anlamlıya yakın yüksek bulunmuştur (0,05<p<0,1**)

Özellik	ER+/PR- grup	ER+/PR+ grup	Değer	p
Spesifik tm tipleri	%11,9	%8	0,591	0,442
Multifokalite	%23,6	%25	0,293	0,869
In situ komponent (+)	%22,2	%27,1	0,326	0,568
Yüksek histolojik grade	%36,4	%24,4	2,321	0,128
LVİ	%52	%28,5	3,335	0,068**
PNİ	%32,7	%30,8	0,049	0,824
LN met sıklığı	%70,3	%58,6	1,149	0,284
pN2 ve pN3 olgular	%54,2	%21,1	8,536	0,002*
Yüksek Ki-67	%65	%52	0,734	0,392
HER2 aşırı ekspresyon	%28,5	%17,2	2,576	0,109
HER1/EGFR (+)'lik	%34,1	%16,7	2,701	0,100
HER1 ve HER2 (+)	%15	%3,3	2,531	0,125

*Anlamlı (p<0,05) **Anlamlıya yakın (0,05<p<0,1)

LVİ: lenfovasküler invazyon; PNİ: perinöral invazyon; LN: lenf nodülü; pN: patolojik lenf nodülü evresi; ER: östrojen reseptörü; PR: progesteron reseptörü

Tartışma

Östrojen hormonu ve östrojen reseptörü (ER) normal meme gelişimi ve meme kanseri oluşumunda anahtar role sahiptir (1). Progesteron ise östrojen tarafından regüle edilir. Sentezi

östrojen ve ER gerektirir (1). ER/PR durumu genellikle birbiri ile koreledir. ER+/PR- tümörler ise meme kanserlerinin %15-25 kadar kısmını oluşturur (2, 3). Bu tümörler ER+ olmalarına rağmen tamoksifene dirençli, daha yüksek proliferatif aktiviteye sahip ve daha fazla genomik değişkenlik gösteren, klinik ve biyolojik davranış olarak farklı bir gruptur (1, 2, 4-6). Endokrin tedaviyi takiben ER+/PR+ tümörlerde rekürrens %7,6 oranda iken; ER+/PR- olanlarda bu oran %14,8 bulunmuştur (1). Bir başka çalışmada PR+ tümörlerde relaps gelişimi ortalama 112 ayda gerçekleşirken, PR- olanlarda bu süre 24 aya inmektedir (p:0,005) (7). Bu tümörlerde agresif davranış hem ER+, hem de yüksek büyüme faktörü sinyaliyle sahip olmaları ile de ilişkilendirilir. Gerçekten de bu tümör sub grubunda HER1 ve HER2 yüksek oranda eksprese edilmektedir (4). Bae ve ark. (6) 6980 meme karsinomlu olguyu kapsayan çalışmalarında tek hormon pozitifliği gösteren ve HER2 negatif olan hasta grubunun ER+/PR+ HER2- gruba göre daha kötü ve triple negatif tümörlere yakın prognostik özelliklere sahip olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada ER+/PR- olgular %6,9 oranda bulunmuştur (6).

ER+/PR- tümörler daha yaşlı hasta grubunda ve daha büyük tümörler olarak karşımıza çıkar. Daha yüksek "S" faz fraksiyonuna sahiptirler. Bu grupta anöploidide daha fazla görülür. HER1 (EGFR) yüksekliği ER+/PR+ olanlara göre daha fazladır (%25'e karşı %8). Bizim serimizde bu kadar farklı olmasa da EGFR ekspresyonu PR- grupta daha yüksek bulunmuştur (%34,1'e karşılık %16,7). Yine aynı çalışmada HER2 aşırı ekspresyon/amplifikasyonu ER+/PR- grupta %21 iken ER+/PR+ olanlarda %14 kadardır (8). Çalışmamızda ise HER2 aşırı ekspresyonu PR+ grupta %17,20 iken, PR- grupta bu oran %28,60'tır. Rekürrens yapan tümörlerde de HER1 ve HER2 daha yüksek olarak bildirilmektedir. Bu tümörlerde ER+/PR- olmakla beraber ER seviyeleri düşüktür (8). Bunun altında yatan mekanizma; bu tümörlerde HER1 ve HER2 yüksekliği ile büyüme faktörü reseptörleri ve ER tarafından başlatılan sinyalizasyon yollarında karışıklık "cross-talk" olması şeklinde açıklanmaktadır. Sinyalizasyondaki bu karışma tamoksifene direnci de açıklamaktadır (8). Klasik olarak bilinen şekli ile ER durumu meme kanserinde endokrin tedaviyi belirlemede temel öge olup ER negatif olanların çoğu zaten PR- 'tir. Yalnız %3-5 kadar tümörde ER-/PR+ 'lik söz konusudur. Bunlarda da PR durumu endokrin tedaviye yanıt verebileceğini gösteren bir belirteç olarak kullanılır. Son zamanlarda daha önce ileri sürülenin aksine progesteronun da proliferatif bir hormon olduğu ve erken dönem meme karsinogenezinde rol aldığı üzerinde durulmaktadır (9). ER+/PR- grup ise ayrı bir subgruptur, ER+ olmasına rağmen bu grup özellikle tamoksifene cevapsız olarak bilinir. Bunlarda düşük PR seviyesi, artmış büyüme faktör sinyali ve artmış tümör agresifliği söz konusudur (3, 10). Progesteron reseptörünün tedaviden etkilenecek kaybolması kötü prognoza işaret eder (7). HER1 (EGFR) ekspresyonu da kötü prognoz ile ilişkilidir. HER1 aşırı ekspresyonu yüksek tümör grade ve ER- 'lik ile ilişkili iken, bu ailenin diğer üyeleri olan HER3 ve HER4 ile ve değişik kombinasyonlar ile ilişkili farklı sonuçlar veren çalışmalar

da yapılmıştır (11-13). Bizim çalışmamızda da ER+/PR- tümörlerde HER1 ve HER2 ko-ekspresyonu daha yüksek bulunmakla birlikte, istatistiksel anlam saptanmamıştır.

TIP30 proteini anjiyogenez inhibitörü olarak çalışır (14, 15). TIP30, p53 yapımını uyarır. Tümör süpresör olarak çalışan p53 proteini ise, genom stabilitesini sağlar ve kanser büyümesini inhibe eder. TIP30 ayrıca doğrudan p53 proteinine bağlanarak onu regüle edebilir (16). TIP30, normalde EGF-EGFR endositik trafiğini regüle ederken, TIP30 delesyonu durumunda EGFR degradasyonunda azalma ve uzamış EGFR sinyali söz konusu olur (17). TIP30 genin delesyonu meme stem hücre ve progenitör hücre popülasyonunu artırır ve ER+ luminal tümör gelişimine yatkınlık uyandırır (2, 18, 15). Son yıllardaki bazı çalışmalar TIP30 ve diğer organ tümörleri ilişkisini vurgulamaktadır. Pankreas duktal adenokarsinomunda TIP30 ekspresyonu iyi prognostik belirteç iken, TIP30 kaybı lenf nodülü metastazı ve E-Cadherin downregülasyonu ile ilişkili bulunmuştur (19). Akciğer adenokarsinomlarında da TIP30 ekspresyon azalması ile EGFR aktivitesinde uzama ve artmış nükleer lokalizasyon ve metastazlar arasındaki ilişki işaret edilmektedir (19, 14). Bu özellikleri nedeni ile TIP30 proteini hedefe yönelik tedaviler için aday bir molekül olabilir.

Sonuç

Bu çalışmada PR- meme karsinomları daha büyük boyutlu, daha sıklıkla yüksek grade'li, daha sık lenf nodu metastazı yapan, daha büyük çapta ve daha çok sayıda LN tutulumu gerçekleştiren tümörler olarak tespit edilmiştir. Lenfovasküler invazyon daha sık görülmüştür. Ki-67 indeksi daha yüksektir. HER1 ve HER2 aşırı ekspresyonu ayrı ayrı ve bir arada daha fazla gerçekleşir. Bu çalışmada yukarıdaki parametrelerden metastazlı lenf nodülü sayısı ve buna paralel olarak pN2 ve pN3 tümör sıklığı PR- grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Metastazlı lenf nodülü boyutu ve tümör çapı ile lenfovasküler invazyon sıklığı da anlamlıya yakın olarak farklı bulunmuştur. Bu özellikleri ile ER+/PR- tümörler daha özel ilgiye hak eden, çeşitli yönleri ile araştırılması gereken bir grup tümör gibi durmaktadır. Bu grup meme kanserlerinde agresif davranışı belirleyen birden fazla mekanizma olabilir. Bu mekanizmalar büyüme faktörleri reseptörleri (HER1-4) ve bunların içinde HER1 (EGFR) ile ilişkili TIP30 delesyonu yanı sıra, tümör stroma ilişkisini sağlayan protein ekspresyonları ile de ilgili olabilir. Bu ve benzeri mekanizmaların açığa çıkarılması bu tümörlerin niçin endokrin tedaviye iyi yanıt vermediklerinin anlaşılmasına ve hedefe yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Ethics Committee Approval: Due to the retrospective nature of this study, ethics committee approval was waived.

Informed Consent: Due to the retrospective nature of this study, informed consent was waived.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Z.G., M.Ö.G., N.B., C.S., Y.E.E., M.M.; Design - Z.G., M.Ö.G., N.B., C.S., Y.E.E., M.M.; Supervision - Z.G.,

M.Ö.G., N.B., C.S., Y.E.E., M.M.; Funding - Z.G., M.Ö.G.; Materials - Z.G., M.Ö.G., Y.E.E.; Data Collection and/or Processing - Z.G., N.B., C.S., M.Ö.G.; Analysis and/or Interpretation - Z.G., N.B.; Literature Review - Z.G., C.S.; Writer - Z.G., N.B.; Critical Review - Z.G., M.Ö.G., N.B., Y.E.E., M.M.

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Retrospektif inceleme olduğundan etik onay alınmamıştır.

Hasta Onamı: Retrospektif inceleme olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Z.G., M.Ö.G., N.B., C.S., Y.E.E., M.M.; Tasarım - Z.G., M.Ö.G., N.B., C.S., Y.E.E., M.M.; Denetleme - Z.G., M.Ö.G., N.B., C.S., Y.E.E., M.M.; Kaynaklar - Z.G., M.Ö.G.; Malzemeler - Z.G., M.Ö.G., Y.E.E.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Z.G., N.B., C.S., M.Ö.G.; Analiz ve/veya yorum - Z.G., N.B.; Literatür taraması - Z.G., C.S.; Yazıyı yazan - Z.G., N.B.; Eleştirel inceleme - Z.G., M.Ö.G., N.B., Y.E.E., M.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesteron receptor loss in breast cancer and its implication for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7721-35. [\[CrossRef\]](#)
- Zhang C, Mori M, Gao S, Li A, Hoshino I, Aupperlee MD, et al. Tip30 deletion in MMTV-Neu mice leads to enhanced egfr signaling and development of estrogen receptor-positive and progesterone receptor-negative mammary tumors. *Cancer Res* 2010; 70: 10224-33. [\[CrossRef\]](#)
- Fukua SA, Cui Y, Lee AV, Osborne CK, Hortwitz KB. Insights into the role of progesteron receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 931-2. [\[CrossRef\]](#)
- Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist* 2011; 16: 276-85. [\[CrossRef\]](#)
- Pathiraja TN, Shetty PB, Jelinek J, He R, Hartmaier R, Margossian AL, et al. Progesterone receptor isoform-specific promoter methylation: association of prapromoter methylation with worse outcome in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4177-86. [\[CrossRef\]](#)
- Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee HC, Lee SK, Kil WH, et al. Poor prognosis of single hormone receptor positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 138. [\[CrossRef\]](#)
- Bogina G, Bortesi L, Marconi M, Venturini M, Lunardi G, Coati F, et al. Comparision of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesteron receptor loss. *Virchows Arch* 2011; 459: 1-10. [\[CrossRef\]](#)
- Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, Elledge RM. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1254-61. [\[CrossRef\]](#)
- Lydon JP, Edwards DP. Finally! A model for progesteron receptor action in normal human breast. *Endocrinology* 2009; 150: 2988-90. [\[CrossRef\]](#)
- Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, Hortwitz B. Progesteron-independent effects of human progesteron receptors (PRs) in estrogen receptor-positive breast cancer: PR isoform-specific gene regulation and tumor biology. *Mol Endocrinol* 2004; 19: 574-87. [\[CrossRef\]](#)
- Badovinac-Crnjevic T, Jakic-Razumovic J, Podolski P, Plestina S, Sarcevic B, Munjas R, Vrbanc D. Significance of epidermal growth factor receptor expression in breast cancer. *Med Oncol* 2011; 28(Suppl 1): S121-8. [\[CrossRef\]](#)
- Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell JA, Rampaul RS, Blamey RW, et al. Expression and co-expression of the members of the epidermal growth factor receptor family in invasive breast carcinoma. *Br J Cancer* 2004; 91: 1532-42. [\[CrossRef\]](#)
- Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol* 2003; 200: 290-7. [\[CrossRef\]](#)
- Li A, Zhang C, Gao S, Chen F, Yang C, Luo R, Xiao H. TIP30 loss enhances cytoplasmic and nuclear EGFR signaling and promotes lung adenocarcinogenesis in mice. *Oncogene* 2013; 32: 2273-81. [\[CrossRef\]](#)
- Pecha J, Ankrapp D, Jiang C, Tang W, Hoshino I, Bruck K, et al. Deletion of Tip30 leads to rapid immortalization of murine mammary epithelial cells and ductal hyperplasia in the mammary gland. *Oncogene* 2007; 26: 7423-31. [\[CrossRef\]](#)
- Lee SH, Ju SK, Lee TY, Huh SH, Han KH. TIP30 directly binds p53 tumor suppressor protein in vitro. *Mol Cells* 2012; 34: 495-500. [\[CrossRef\]](#)
- Zhang C, Li A, Zhang X, Xiao H. A novel TIP30 protein complex regulates EGF receptor signaling and endocytic degradation. *J Biol Chem* 2011; 286: 9373-81. [\[CrossRef\]](#)
- Chen F, Li A, Gao S, Hollern D, Williams M, Liu F, et al. Tip30 controls differentiation of murine mammary luminal progenitor to estrogen receptor-positive luminal cell through regulating FoxA1 expression. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1242. [\[CrossRef\]](#)
- Guo S, Jing W, Hu X, Zhou X, Liu L, Zhu M, et al. Decreased TIP30 expression predicts poor prognosis in pancreatic cancer patients. *Int J Cancer* 2014; 134: 1369-78. [\[CrossRef\]](#)