

Meme Kanserlerinde ETS-İlişkili Genin (ERG) Prognostik Önemi

Prognostic Importance of ETS-Related Gene (ERG) in Breast Cancers

Güliden Diniz¹, İsmail Eren Birol², Tekincan Çağrı Aktaş³, Dudu Solakoğlu Kahraman⁴, Cem Karaali⁵, Pınar Ayvat⁶

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Karaman Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Karaman, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁵SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanserinin gelişimi hormonal etkiler, yaşlılık, alkol alımı, obezite, diyet ve genetik değişiklikler gibi birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. ETS ile ilgili gen (ERG), ETS ailesinin bir üyesini kodlar. ETS proteinleri, çeşitli biyolojik süreçler tarafından düzenlenen çoklu genlerin ekspresyonunu aktive eden veya baskılayan transkripsiyon faktörleridir. Bu çalışmanın amacı, ERG proteininin günümüzdeki önemini ve meme kanseri etiolojisindeki rolünü açıklığa kavuşturmadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 287 primer meme kanseri vakasından alınan doku örneklerinde immünohistokimyasal boyama ile ERG protein ekspresyonunu inceledik.

Bulgular: ERG proteini normal olarak vasküler endotelde eksprese edilmekteydi. Tümör ERG boyaması olguların %27,2'sinde (78/287) pozitif olarak tanımlandı. ERG ekspresyonu ile tümör invazyonu, lenf nodu ve/veya uzak metastaz varlığı, ileri tümör evresi, histopatolojik derecelendirme ve lenfatik/nöral invazyon gibi klinikopatolojik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi. Aksine, ERG ekspresyonu ile hem lenf nodu metastazı hem de Ki-67 indeksi arasında istatistiksel bir ilişki vardı. İlginç bir şekilde, ERG ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında negatif bir korelasyon bulundu ($p < 0.01$). ERG negatif hastalarda Ki-67 yüzdeleri daha yüksek bulunsada fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.076$).

Sonuç: Meme kanserlerinde ERG ekspresyonu, çoğu histolojik prognostik gösterge ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, en invaziv ve proliferatif tümörlerin ERG-negatif grupta olduğuna dair bulgularımız, ERG'nin meme kanserlerinde negatif bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği kuşkusunu yaratmıştır.

Anahtar Sözcükler: Meme karsinomları; ETS; ERG; prognostik kriterler.

Abstract

Aim: Breast cancer is the most common cancer in women around the world. The development of breast cancer is regulated by many factors, including hormonal effects, old age, alcohol intake, obesity, diet, and genetic changes. The ETS-related gene (ERG) encodes a member of the ETS family. ETS proteins are transcription factors that activate or suppress the expression of multiple genes organized by various biological processes. The purpose of this study is to clarify the current importance of the ERG protein and its role in the etiology of breast cancer.

Material and Method: We examined the expression of ERG protein by immunohistochemical staining in tissue specimens harvested from 287 primary breast cancer cases.

Results: ERG protein normally was expressed in the vascular endothelium. Tumoral ERG staining was defined as positive in 27.2 % (78/ 287) of cases. Statistically significant differences were not observed between ERG expression and clinicopathological characteristics such as tumor invasion, lymph node

and/ or distant metastases, increased tumor stage, histopathological grading and lymphatic/ neural invasion. Contrarily, there were statistical relationship between the ERG expression and both lymph node metastasis and Ki-67 index. Interestingly, a negative correlation was found between ERG expression and lymph node metastasis ($p < 0.01$). Although Ki67 percentages were found to be higher in ERG negative patients, the difference was not statistically significant ($p = 0.076$).

Conclusions: ERT expression in breast cancers is not correlated with the most histological prognostic indicators. However, our findings that the most invasive and proliferative tumors are in the ERG-negative group have raised the suspicion that ERG can be used as a negative prognostic marker in breast cancers.

Keywords: Breast carcinomas; ETS; ERG; prognostic criteria.

Giriş

Erythroblastosis virus E26 onkogeninin homoloğu olan ve eritroblast transformasyonuna spesifik (ETS) diye adlandırılan transkripsiyon faktörleri, hücrel çoğalma, farklılaşma, gelişme, transformasyon ve apoptoz benzeri çeşitli biyolojik süreçlerde etkili birkaç genin ekspresyonunu aktive eden veya baskılayan transkripsiyon faktörleridir. ETS ile ilgili gen (ERG), ETS ailesinin bir üyesi olan ERG proteinini kodlar (1, 2). Bu ailenin tüm üyeleri embriyonik gelişim, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, anjiyogenez, inflamasyon ve apoptozun anahtar düzenleyicileridir. Bu gen tarafından kodlanan ERG proteini nükleer olarak eksprese edilir (1-3). Bu protein, vasküler hücre yeniden şekillenmesini indüklediğinden subendotelyuma trombosit yapışması için gereklidir. Ayrıca megakaryositlerin hematopoezi ve farklılaşmasını ve olgunlaşmasını düzenler (3-6). Bazı kromozom translokasyonlarında da yer aldığı gösterilmiştir. Örneğin prostatta oluşan TMPSSR2-ERG veya NDRG1-ERG füzyon proteinlerinin, erken kök hücrelerde olgunlaşmayı durdurduğu ve karsinogenezi başlattığı düşünülmektedir (4). Benzer şekilde Ewing sarkomundaki EWS-ERG ve akut miyeloid lösemide FUS-ERG benzeri ekspresyonlar, ERG geninin yer aldığı translokasyonlar sonucunda oluşan farklı füzyon gen ürünleridir (5-9). Yirmi birinci kromozom üzerinde bulunan ERG geni, insanlarda ilk olarak 1987 yılında kolorektal karsinom hücrelerinde tanımlanmıştır. ERG, gelişim sürecinde ilk olarak embriyonik mezoderm ve endotelde gözlenir ve kemik gelişiminde rol oynayan

vasküler sistem ve ürogenital sistemde eksprese edilir. Ayrıca migrasyon aşamasında nöral krest hücrelerinde yüksek oranda saptanmaktadır (1-4). Özel lösemi türlerinde ve bazı solid tümörlerde artmış ekspresyonu gösterilmiştir (3). LNCaP prostat tümörü hücre hattında, prostat kaynaklı ERG'nin tek başına veya bir androjen reseptörü (AR) ile etkileşim halinde prostat spesifik antijen (PSA) promotör dizisine bağlandığı ve PSA promotöründen transkripsiyonu güçlendirdiği saptanmıştır (4).

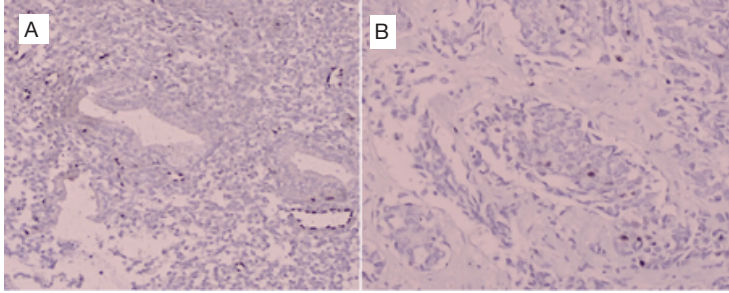
Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir (10,11). Etiyopatogenezinde başta hormonal faktörler olmak üzere aile öyküsü, ileri yaş, alkol tüketimi, obezite, beslenme alışkanlıkları ve genetik faktörler başta olmak üzere çok sayıda faktör önemli rol oynamaktadır (12). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından malign meme tümörlerinin sınıflandırması eskiden tümörün histolojik özelliklerine göre yapılırken, günümüzde tümörlerin moleküler özellikleri ön planda tutulmaktadır (11, 13). İlk olarak 2000 yılında, gen ekspresyon çalışmaları ışığında östrojen reseptörünün (ER) varlığına bağlı olarak meme kanserlerinin alt tipleri tanımlanmıştır (14). Yapılan çalışmalar ve meta-analizlerin bulguları sonucunda meme kanserlerinin moleküler alt tiplerine göre sınıflandırılmasının prognostik öngörü ve tedavi başarısında etken olduğu anlaşılmıştır. Bu sınıflamaya göre meme tümörlerinin %75'i ER ve/veya progesteron (PR) reseptörü içerir, yani lüminal hücre özelliğindeki hücrelerden oluşmaktadır (15, 16). Ancak luminal gruptaki tümörler farklı davranışlar gösterdiğinden bu grup daha sonra luminal A ve B alt gruplarına ayrılmıştır. Günümüzde luminal A ve luminal B tümörleri arasındaki ayırım, immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin %14'ünden daha azının gösterdiği nükleer Ki-67 ekspresyonu olarak kabul edilmektedir. Diğer alt tipleri Her2 pozitif ve üçlü negatif veya bazal hücre benzeri tümörlerdir (17).

Şimdiye kadar, meme karsinomlarının proliferatif aktivitesini ve tümör hücre dinamiklerini değerlendirmek için birçok parametre önerilmiştir. Ancak bu parametreler arasında ERG yoktur. Bu çalışmada meme kanserlerinde ERG ekspresyonunun prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı'nda 2011-2018 yılları arasında mastektomi veya eksizyonel meme biyopsisi yapılan ve histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konulan toplam 287 kadın hasta çalışmaya alındı. Hasta dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu çalışma İzmir Demokrasi Üniversitesi yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no:2019/03-04).

Hematoxylin-Eosin (H&E) ile boyanmış arşivlenmiş slaytlar, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 meme tümörü sınıflandırmasına göre yeniden değerlendirildi. İmmünohistokimya (IHC) için, uygun parafin bloklarını seçmek ve canlı tümör alanlarını belirlemek için hematoksilen-eozin (HE) boyama kullanıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmeye en uygun parafin blok seçilerek önce lam sonra blok üzerinde istenen alan işaretlendi ve donör bloklardan 2 mm çapında silindirik parafinli doku örnekleri alındı. Daha sonra haritalama ve adresleme teknikleri kullanılarak çoklu bloklar (mikroarray) hazırlandı, ardından ERG'ye karşı kullanıma hazır monoklonal anti-rabbit antikoları (Ventana, EPR3864) kullanılarak önerilen presedürlere göre immünohistokimyasal boyamalar manuel olarak yapıldı. Vasküler endotelde saptanan normal ERG ekspresyonu, iç kontrol olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinde izlenen güçlü nükleer ERG ekspresyonları, pozitif ERG boyaması olarak kabul edildi (Resim 1).



Resim 1. A) Kontrol olgusunda endotel hücrelerinde nükleer ERG ekspresyonu, B) Meme kanseri olgusunda nükleer ERG pozitifliği (DABx 200).

İstatistiksel analiz, SPSS 25.0 istatistik paketi kullanılarak yapıldı. Nicel verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Nonparametrik iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2'den fazla grupta ölçümlerin karşılaştırılmasında nonparametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki sağkalım farkını karşılaştırmak için Kaplan Meier sağkalım analizi uygulandı. $P \leq 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların tanı anındaki ortanca yaşı 56,5 idi. Farklı gruplardaki hastaların yaş ortalamaları birbirine yakındı ($p=0,377$). Tümörlerin moleküler gruplarına göre ayrımları; luminal A ($n=106/ \%36,9$), lüminal B ($n=123/ \%42,9$), HER2- pozitif ($n=33/ \%11,5$) ve triple negatif ($n=25/ \%8,7$) şeklindeydi. Ortalama takip süresi $30,4 \pm 19$ ay (dağılım, 1-104 ay) idi. Takip süresi boyunca en düşük ölüm oranı luminal A ve en yüksek ölüm oranı HER2 pozitif gruptaydı. Genel ölüm oranı $\%7,7$ idi ($n=22$). En düşük sağ kalım oranı HER2 pozitif hastalarda saptandı ve sadece 25 ($\%75,8$) hasta hayatta kaldı. Literatür bulguları ile uyumlu olarak en yüksek sağkalım oranı luminal A grubunda saptandı ($n=103, \%97,2$). Moleküler alt tipler ile hayatta kalma oranları arasında

anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,01$). Hastalarda ortalama lenf nodu metastaz oranı $\%53,5$ olarak bulundu. ERG normalde vasküler endotelde eksprese edilmekteydi. Tümörlerde nükleer ERG boyaması olguların $\%27,2$ 'sinde ($78/287$) pozitif olarak tanımlandı. ERG pozitif hastalarda lenf nodu metastazı oranı daha düşüktü. ERG ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p=0,01$). ERG negatif hastalarda Ki67 yüzdeleri daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,076$). ERG pozitifliği ile hasta yaşı ($p=0,799$), takip süresi ($p=0,132$), sağ kalım durumu ($p=0,679$) yüksek oranda in-situ komponent varlığı ($p=0,919$), tümör moleküler alt tipi ($p=0,108$), östrojen reseptörü ($p=0,507$), progesteron reseptörü ($p=0,371$), CErB2 ($p=0,321$), lenfatik/nöral invazyon ($p=0,251$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma

Son yıllarda prostat kaynaklı ERG geni üzerinde yapılan çalışmalar, ERG'nin FAS reseptör ekspresyonunu azaltarak tümör hücrelerinin apoptozunu inhibe ettiğini göstermiştir. Özellikle kolon ve pankreas tümör hücre dizileri ile yayınlanmış çalışmalara göre anoksinin yol açtığı hücre ölüm sinyallerini inhibe ederek tümör hücresinin hayatta kalmasının artmasına katkıda bulunur (17). Bu sonuçlar, prostat kaynaklı ERG tarafından bazı genlerin regülasyonu ile apoptoz ve anoksinin inhibisyonunun, ERG'yi fazla eksprese eden tümör hücrelerinin hayatta kalma şansının daha fazla olduğunu göstermektedir. Çalışmalar ayrıca ERG'nin, anabolizan durumu sürdürmek için spesifik hücre döngüsü ile ilgili genleri indükleyerek tümör hücresi büyümesini destekleyebileceğini ve meme kanserinde onkojenik rolü olduğunu gösterdi (17-19). Çalışmamızda immünohistokimyasal yöntemlerle elde edilen ERG pozitifliği olan hastaların oranı $\%27,2$ bulundu. Ancak literatür bulgularıyla çelişen bir şekilde ERG pozitif olguların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde lenf nodu metastaz oranı daha düşük saptandı.

Literatürde ERG ve kanser ile ilgili çalışmalar büyük oranda prostat karsinomu üzerinedir ve hatta günümüzde prostat malignitelerinde ERG ekspresyonu araştırılan bir özelliktir. Yapılan çalışmalarda prostat karsinomlarında immünohistokimyasal ERG pozitiflik oranı $\%10,2$ ile $\%68,7$ arasında değişmektedir (4, 20-23). En yüksek pozitiflik oranını bildiren Navei ve ark. çalışmalarında ERG ekspresyonunu immünohistokimya ve PCR yöntemleri birlikte uygulayarak 79 olguda araştırmışlardır (24). Bu çalışmada en yüksek ERG ekspresyonu düşük Gleason skoru olan tümörlerde $\%68,2$ olarak bildirilmiştir. Tersine Font Tello ve ark. çalışmalarında ERG ekspresyonunu immünohistokimya ve PCR yöntemleri birlikte uygulayarak araştırmış ve TM-PRSS2-ERG füzyonu olan olguların özellikle yüksek GS

olanlarında % 92.3 oranında İHK'sal pozitiflik saptamıştır (25). Prostat kanseri ve ERG çalışmalarında, genellikle ERG ekspresyonunu saptamak için immünohistokimyasal yöntemlere ek olarak FISH ve PCR yöntemleri kullanılmıştır. FISH yönteminin kullanıldığı makalelerde ERG pozitifliği %16,9 ile % 58,7 arasında, PCR tekniği ile ERG pozitifliği %42,3 ile %84 arasında değişmektedir (4). Sonuçların bu kadar geniş aralıkta değişmesi, seçilen ERG saptama yöntemleri arasındaki farka bağlanabilir. Ayrıca sunulan bu yüzde-ler tüm serinin ortalamasını yansıtmakta olup, tümörün histolojik derecesine göre değişebilmektedir. Bununla birlikte, ERG ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemlerle güvenilir bir şekilde tespit edilebileceği ve diğer yöntemlerle sonuçların uyumlu olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (4, 24-27). Ayrıca araştırmanın yürütüldüğü popülasyonun etnik özellikleri de ERG pozitifliği oranını etkileyebilmektedir (4). Benzer şekilde birçok çalışmada yaş, ERG pozitifliğini etkileyebilecek parametrelerden biri olarak değerlendirilmiş ve çeşitli karşılaştırmalar rapor edilmiştir. Araştırmamızda ERG pozitifliği ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ERG ekspresyon oranlarının geniş bir aralıkta değişiklik göstermesinde, tümör heterojenitesi de önemli olabilir. Wilms tümörlerinde ERG ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada çoğu olguda ERG ekspresyonu blastemal komponentte saptanmıştır (28,29). Ayrıca çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı da, tümörü en iyi demonstre eden ve nekroz bulunmayan alanlardan hazırlanmış olsa da mikroarray blokların çok küçük bir tümör alanını temsil ediyor olduğudur. Hem tümörün, hem de tümörde ERG ekspresyonunun heterojen olabileceği göz önüne alınarak ERG incelemesinin farklı tümör alanlarından alınan farklı kesitlere yapılması ERG pozitifliği oranını yükseltebilecektir.

Meme kanseri üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda BRCA1/2 gen mutasyonları saptanmış ve meme kanseri gelişiminde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. BRCA1/2 proteinleri, homolog rekombinasyon yoluyla DNA hasarının onarılmasında rol oynamaktadır (28). Yine son bazı çalışmalarda ETS1 geninin BRCA1/2 genlerinin negatif düzenleyicisi olabileceği öne sürülmüş ve ETS-1'in down regülasyonunun BRCA1/2 gen ekspresyonlarının artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Gelecekteki hedeflerden biri de homolog rekombinasyon DNA-onarım yolunu teşvik etmek için çeşitli ETS-1 inhibitörlerinin kullanımı olabilir ve böylece meme tümörü gelişiminde negatif etki yaratılacağı umulmaktadır (30, 31).

Bu gözlemler ERG proteininin aşırı ekspresyonunun meme karsinogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini ve ETS proteini gibi moleküler belirteçlerin hedeflenmesinin meme kanseri tedavisi için etkili bir terapötik seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak ERG'nin meme karsinogenezindeki rolünü anlamak için daha geniş serilerde fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

GD. konsept, tasarım, denetim, finansmanlar, materyaller, veri toplama, analiz ve yazma, İEB. Konsept, tasarım, finansmanlar ve materyaller, FCA. materyal, veri toplama, analiz, literatür taraması ve yazma, DSK. Konsept, tasarım, materyaller, veri toplama ve literatür tarama, CK. Materyaller, veri toplama, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme, PA. Analiz, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Switzer CH, Cheng RYS, Ridhour LA, Glynn SA, Amb S, Wink DA. Ets-1 is a transcriptional mediator of oncogenic nitric oxide signaling in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Research* 2021;14: R125.
2. Meadows SM, Myers CT, Krieg PA. Regulation of endothelial cell development by ETS transcription factors. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22:976-84.
3. Sood AK, Geradts J, Young J. Prostate-derived ETS factor, an oncogenic driver in breast cancer. *Tumor Biology* 2017;5:1-6.
4. Birol IE, Bahadır B, Ozdamar SO, Kaymaz E, Girgin R. Immunohistochemical expression of the ERG gene in prostatic adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological parameters. *Malays J Pathol* 2021; 43:381-8.
5. Birdsey GM, Dryden NH, Amsellem V, Gebhardt F, Sahnun K, Haskard DO et al. Transcription factor Erg regulates angiogenesis and endothelial apoptosis through VE-cadherin. *Blood* 2008;111:3498-3506.
6. Vijayaraj P, Le Bras A, Mitchell N, Kondo M, Juliao S, Wasserman M et al. Erg is a crucial regulator of endocardial-mesenchymal transformation during cardiac valve morphogenesis. *Development* 2012; 139: 3973-85.
7. Maroulakou IG, Bowe DB. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network *Oncogene* 2000;19:6432-42.
8. Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:2462-78.
9. Blee AM, Huang H. ERG-mediated cell invasion: a link between development and tumorigenesis. *Med Epigenet* 2015;3:19-29.
10. Uncel M, Diniz G, Aköz G, Ekin ZY, Sayhan S, Yardım S et al. Loss of nuclear ARID-1A expressions is associated with hormone receptor status in breast

- cancers. *Eur J Breast Health* 2019;15:125-9.
11. Eliyatkin N, Aktas S, Diniz G, Ozgur HH, Ekin ZY, Kupelioglu A. Expression of stromal caveolin-1 may be a predictor for aggressive behaviour of breast cancer. *Pathol Oncol Res.* 2018;24:59-65.
 12. Akoz G, Diniz G, Ekmekci S, Ekin ZY, Uncel M. Evaluation of human epididymal secretory protein 4 expression according to the molecular subtypes (luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2-positive, triple-negative) of breast cancer. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018;61:323-9.
 13. Diniz G, Irkkan C, Kelten C, Özekinci S. Clues and pitfalls on HER2 evaluation. *TERH.* 2015;25:2-7.
 14. Qi Wu, Juanjuan Li, Si Sun, Shan Zhu, Chuang Chen, Juan Wu et al. Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget.* 2017;8:2361-71.
 15. Borgquist S, Zhou W, Jirström K, Amini RM, Sollie T, Sørli T et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2015;15:468.
 16. Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer.* 2019;121:285-92.
 17. Galang, CK, Muller, WJ, Foos, G. Changes in the expression of many Ets family transcription factors and of potential target genes in normal mammary tissue and tumors. *J Biol Chem.* 2004;279:11281-92.
 18. Turner, DP, Moussa, O, Sauane, M. Prostate-derived ETS factor is a mediator of metastatic potential through the inhibition of migration and invasion in breast cancer. *Cancer Res.* 2007;67:1618-25.
 19. Sayhan S, Diniz G, Birol IE, Solakoglu Kahraman D, Calik B. Tissue expression of ETS-related gene in gastric carcinomas. *Forbes J Med.* 2020;1:90-5.
 20. Mahajan N. Signatures of prostate-derived Ets factor (PDEF) in cancer. *Tumour Biol.* 2016;37:14335-40.
 21. Häggglöf C, Hammarsten P, Strömvall K, Egevad L, Josefsson A, Stattin P et al. TMPRSS2-ERG expression predicts prostate cancer survival and associates with stromal biomarkers. *PLoS One* 2014;9:e86824.
 22. Hoogland AM, Jenster G, Van Weerden WM, Trapman J, van der Kwast T, Roobol MJ et al. ERG immunohistochemistry is not predictive for PSA recurrence, local recurrence or overall survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Mod Pathol.* 2012;25:471-9.
 23. Hashmi AA, Khan EY, Irfan M, Ali R, Asif H, Naeem M et al. ERG oncoprotein expression in prostatic acinar adenocarcinoma; clinicopathologic significance. *BMC Res Notes.* 2019;12:35.
 24. Navaei AH, Walter BA, Moreno V, Pack SD, Pinto P, Merino MJ. Correlation between erg fusion protein and androgen receptor expression by immunohistochemistry in prostate, possible role in diagnosis and therapy. *J Cancer.* 2017;8:2604-13.
 25. Font-Tello A, Juanpere N, De Muga S, Lorenzo M, Lorente JA, Fumado L et al. Association of ERG and TMPRSS2-ERG with grade, stage, and prognosis of prostate cancer is dependent on their expression levels. *The Prostate.* 2015;75:1216-26.
 26. Sood AK, Wang J, Mhaweche-Fauceglia P. Sam-pointed domain containing ETS transcription factor in luminal breast cancer pathogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1899-903.
 27. Marcotte R, Sayad A, Brown KR. Functional genomic landscape of human breast cancer drivers, vulnerabilities, and resistance. *Cell* 2016;164:293-309.
 28. Mitas, M, Mikhitarian, K, Hoover, L. Prostate-specific Ets (PSE) factor: a novel marker for detection of metastatic breast cancer in axillary lymph nodes. *Br J Cancer.* 2002;86:899-904.
 29. Diniz G, Birol IE, Oniz H, Vergin C, Aktas S. Evaluation of Immunohistochemical ERG Tissue Expression in Wilms Tumor. *BUCHD* 2020;10:65-70.
 30. Verschoor ML, Verschoor CP, Singh G. Ets-1 global gene expression profile reveals associations with metabolism and oxidative stress in ovarian and breast cancers. *Cancer Metab.* 2013;1:17.
 31. Nazir SU, Kumar K, Afroze D, Rasool I, Bondhopadhyay B, Singh A et al. Differential expression of Ets-1 in breast cancer among North Indian population. *J Cell Biochem.* 2019;120:14552-61.