

Meme kanseri hastalarında östrojen reseptörü ile YAP ifadesi arasındaki ilişki: bir meta-analiz çalışması

Özlem EROL¹  

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çanakkale

ÖZET

Amaç: Bu meta-analizde meme kanseri hastalarında östrojen reseptörü (ER) ile YAP protein ifadesi arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır. YAP proteini, karsinogenez ile ilişkisi bilinen hippo sinyal yolunda efektör bir moleküldür. Mevcut kanıtlar meme kanserinde östrojen reseptörü ile YAP arasındaki ilişkiye dair çelişkiler içermektedir. Meme kanserinde östrojen reseptörü ile YAP ilişkisinin ortaya çıkarılması YAP'ın rolünü ve terapötik hedef olma potansiyelini anlamaya katkı sağlayacaktır.

Yöntem: Bu çalışmada, birincil araştırmaların birlikte yorumlanmasına olanak veren meta-analiz yöntemi kullanıldı. Çalışmaya YAP ifadesinin immünohistokimyasal olarak belirlendiği dokuz tane birincil çalışma dâhil edildi.

Bulgular: Meme kanseri hastalarında yüksek YAP ifadesi ile ER negatifliği arasında anlamlı bir ilişkili olduğu belirlendi (OR=0,739, %95 CI=0,577-0,946, p=0,016). Alt grup analizleri ise, nükleer ve sitoplazmik YAP ifadesi ile ER arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, hücre genelindeki yüksek YAP ifadesinin ise ER negatifliği ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu gösterdi (OR=0,526, %95 CI=0,388-0,712, p=0,000).

Sonuç: YAP ile ER arasında belirlenen ilişki YAP'ın, ER+ tümörlerde daha düşük ifade ile tümör baskılayıcı rolünü, ER- tümörlerde ise yüksek ifade ile onkogenik rolünü destekler. Bizim verilerimiz ER- alt tiplerde YAP'ın terapötik potansiyeli olabileceğini destekler. Fakat bu meta-analizde, dahil edilen çalışma sayısının sınırlı olduğu, ağırlıklı olarak Güneydoğu Asya popülasyonuna ait verileri içerdiği ve çalışmaların metodolojik farklılıklarının önemli sınırlılığa neden olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, östrojen reseptörü, YAP

ABSTRACT

The relationship between estrogen receptor and YAP expression in breast cancer patients: a meta-analysis study

Objectives: This meta-analysis aimed to reveal the relationship between estrogen receptor (ER) and YAP protein expression in breast cancer patients. YAP protein is an effector molecule in the Hippo signaling pathway, which is known to be associated with carcinogenesis. Current evidence is conflicting regarding the relationship between estrogen receptor and YAP in breast cancer. Revealing the relationship between estrogen receptor and YAP expression in breast cancer will contribute to understanding the role of YAP and its potential as a therapeutic target.

Methods: In this study, the meta-analysis method was used, which allows primary studies to be interpreted together. Nine primary studies in which YAP expression was determined immunohistochemically were included in our study.

Results: A significant correlation was determined between high YAP expression and ER negativity in breast cancer patients (OR=0.739, 95% CI=0.577-0.946, p=0.016). Subgroup analyzes showed that there was no significant relationship between nuclear and cytoplasmic YAP expression and ER, while high YAP expression throughout the cell had a significant relationship with ER negativity (OR=0.526, 95% CI=0.388-0.712, p=0.000).

Conclusion: The determined relationship between YAP and ER supports the tumor suppressor role of YAP, with its lower expression in ER+ tumors, and its oncogenic role, with its high expression in ER- tumors. Our data support that YAP may have therapeutic potential in ER- subtypes. However, it should be noted that in this meta-analysis, the number of studies included was limited, mainly included data from the Southeast Asian population, and methodological differences of the studies may cause significant limitations.

Keywords: Breast cancer, estrogen receptor, YAP

Atf için: Erol O.Meme kanseri hastalarında östrojen reseptörü ile YAP ifadesi arasındaki ilişki: bir meta-analiz çalışması . Troia Med J 2024;5(2):58-64. DOI: 10.55665/troiamedj.1455143

Sorumlu yazar: Özlem EROL

Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Terzioğlu Kampüsü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Merkez /Çanakkale

E-posta: ozlemerol@comu.edu.tr

Telefon: 02862180018

Geliş tarihi: 18.03.2024, **Kabul tarihi:** 09.05.2024



GİRİŞ

Meme kanseri Dünya çapında en yaygın kanser haline gelmiş ve kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedeni olmuştur [1]. Meme kanserinin moleküler sınıflandırması temel olarak immünohistokimyasal (İHK) olarak, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve Ki67 proteininin değerlendirilmesine göre yapılır. Luminal A ve B alt tipi ER ve/veya PR bakımından pozitif olan alt tipler iken, HER2+ ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC) alt tipleri ER ve PR bakımından negatiftir [2].

Hippo sinyal yolu hücre proliferasyonu, hayatta kalma, farklılaşma, embriyogenez, organ boyutu ve doku homeostazı dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreci düzenlemek için anahtar genleri modüle eden bir sinyal yoludur [3]. Bu nedenle farklı kanser türlerinin oluşumu, ilerlemesi, metastatik özelliği ve ilaç direnci gelişiminde rol alması şaşırtıcı değildir [4]. Yes-ilişkili protein (YAP veya YAP1), hippo sinyal yolunun transkripsiyonel koaktivatörü olarak kilit rol oynar [5]. Hippo sinyal yolu aktivasyonu ile sitoplazmadaki YAP defosforile olur ve "WW-domain-içeren transkripsiyon regülatörü 1" (TAZ) ile kompleks oluşturur. Bu kompleks nükleusa geçer ve "transkripsiyonel artışla ilişkili domain" (TEAD) ile bağlanarak transkripsiyonel aktivasyona neden olarak hücrenin yüksek düzeyde proliferasyonunu indükler [6]. YAP ve TAZ'ın, meme kanserinde tümör başlaması, ilerlemesi, epitelial-mezenkimal geçiş, apoptozun baskılanması, büyüme faktöründen bağımsız çoğalma, kanser kök hücre üretimi ve ilaç direnci gibi çeşitli etkilere yol açtığı belirlenmiştir [7,8]. Özellikle epitelial büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve HER2 aracılı sinyal iletimine dayalı tümör oluşumunda YAP/TAZ'ın merkezi rolü vurgulanmıştır [6,9]. Erken nüks sergileyen ve uzak metastaz geliştiren en agresif meme kanseri alt tipi olan TNBC'de bazı tümör baskılayıcıların aşağı regüle edilmesi sonucu oluşan YAP/TAZ aktivasyonunun tümör malignitesi ve ilaç direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [10]. Ayrıca YAP'ın farklı transkripsiyon faktörleri ile sinerjistik olarak TNBC saldırganlığını ve metastazını teşvik için gen aktivasyonu yaptığı belirlenmiştir [6].

Diğer yandan hippo sinyal yolunun meme kanseri de dahil farklı kanser türlerinde onkogenik karakterinin aksine tümör baskılayıcı bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür [8,11]. YAP'ın P53 ailesinin farklı üyeleri ile olan etkileşimi apoptotik hücre ölümündeki rolünü ortaya koymuş ve hücredeki ölüm/ kalım için hassas dengelerin korunmasında kritik bir rolü olduğunu göstermiştir [12]. Ayrıca YAP'ın DNA hasarına yanıt olarak pro-apoptotik genleri indüklediğini öne süren kanıtlar da vardır [13].

Meme kanseri oldukça heterojen özelliklere ve prognoza sahip alt tiplere sahip olup bu alt tiplerdeki klinik seyir, tedaviye cevap ve direnç gelişimi oldukça büyük değişkenlik göstermektedir [8]. ER+ meme kanseri alt tipleri için en yaygın tedavi, östrojen seviyelerini düşürmeye veya ERα aktivitesini inhibe

etmeye yönelik hormon tedavisidir ve oldukça etkin olsa da direnç gelişimi zorlayıcı bir faktördür [14]. Meme kanserinde YAP'ın ER ile ilişkisini ve rolünü anlamaya yönelik in vitro'dan kohort çalışmalarına dek farklı araştırmalar ile elde edilmiş pek çok veri vardır [6,8]. Eşleşmiş normal dokular ile karşılaştırıldığında ER- meme kanser dokularında IL-6 düzeyinin yüksek olduğu, bu durumun YAP'ın defosforilasyonu, nüklear translokasyonunu ve transkripsiyonel aktivitesinde artış ile ER- hücre hatlarında invazyon ve göçü önemli düzeyde teşvik ettiği belirlenmiştir [15]. Ayrıca YAP/TAZ'ın hem östrojen aracılı sinyal iletimini hem de ERα ile ilişkili transkripsiyon aracılığı ile ER+ alt tiplerde tümör teşvik edici bir işlevi olduğuna dair önemli kanıtlar vardır [6]. Diğer yandan hippo sinyal yolu transkripsiyon faktörü TEAD'ın ERα ile fiziksel olarak etkileşime girerek hedef genlerin promotör/enhancer bölgelerine bağlanmasını teşvik ettiğini ortaya koymuştur. YAP'ın ise nükleusta, ERα/TEAD etkileşiminde TEAD ile yarıştığı ve bu etkileşimi inhibe ettiği, hedef gen bölgelerinden ERα ayırarak proteozom tarafından bozunmasını desteklediği ve ERα geninin (ESR1) transkripsiyonunu hormondan bağımsız olarak inhibe ederek tümör baskılayıcı bir rol oynadığı belirlenmiştir [16].

Bu nedenle YAP ile ER ilişkisini belirleyerek, meme kanserinde YAP'ın rolünün netleşmesine ve yeni tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlanması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, farklı araştırmaların sonuçlarını birleştirmeyi, analiz etmeyi ve genel bir sonuca ulaşmayı sağlayan, istatistiksel, güçlü bir araştırma yöntemi olan meta analiz kullanılmıştır. Meta-analiz, birbirinden bağımsız ama benzer sorulara yanıt arayan çalışmaların verilerini toplar, bunları analiz eder ve sonuçları bir araya getirir. Meta-analiz yapısal bir yaklaşım gerektirdiği ve dikkatlice seçilmiş kriterlere dayandığı unutulmamalıdır.

Araştırma Stratejisi

Bu meta-analiz, "Sistemik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri" (PRISMA) önerilerine göre gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada PubMed için; ((((((breast tumor) OR (breast cancer) OR (breast neoplasms)) AND ((yap1) OR (yap) OR (yes-associated protein))) AND (expression))) AND (clinic*)) ile "Web of Science" için; breast tumor* (Topic) and YAP1 or YAP or "yes-associated protein" (Topic) and expression (All Fields) and clinical (All Fields) ile sorgulama yapılmıştır. Arama dönemi, 2000/01/01:2023/11/30 ve yayın dili olarak İngilizce seçilmiştir.

Dâhil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Dâhil etme kriterleri şunlardır: (1) meme kanseri hastalarını içeren çalışmalar; (2) YAP protein varlığının genel/ nüklear/ sitoplazmik lokalizasyonda İHK ile belirlendiği çalışmalar; (3) ER varlığı ile eşleşen YAP protein ifadesine dair veri içeren çalışmalar.

Dışlama kriterleri şunlardır: (1) meme kanseri dışındaki kanser türlerine ait çalışmalar; (2) hayvan deneyleri ve hücre çalışmaları; (3) meta veri analizi, derleme, tam metin olmayan ve verilerin çıkarılmadığı çalışmalar; (4) tekrarlı verilerin olduğu çalışmalar.

Sürece ilişkin veriler Şekil 1’de sunulmuştur.

Veri Çıkarımı ve Literatür Kalite Değerlendirmesi

Önceden belirlenmiş kriterlere göre veri çıkarılmış olup bu veriler; ilk yazar, yayın yılı, çalışmanın yapıldığı ülke, hasta sayısı, YAP proteini lokalizasyonu, İHK puanlaması idi. Ayrıca bu aşamada çalışmaların meta-analize dahil edilmesi için (değerlendirme öncesi ≥ 6 puan kriteri belirlenmiş olup) kalite analizi Newcastle-Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği (NOS) ile yapıldı.

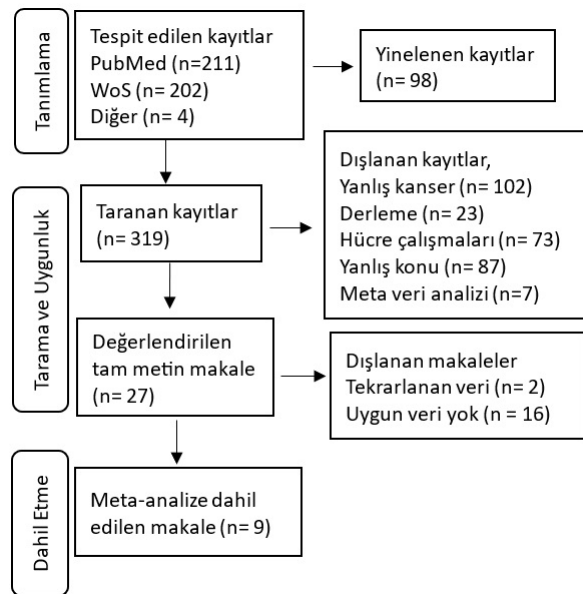
Verilerin Analizi

Meta-analiz için web tabanlı CMA V4 programı kullanıldı. Verilerin analizinde, ER+/- hastalar ile yüksek YAP ifadesi arasındaki ilişki, %95 güven aralığı (CI) ile olasılıklar oranı (OR) kullanılarak analiz edildi ve $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Heterojenliğin değerlendirilmesi Cochran Q ve I^2 testleri ile gerçekleştirildi. Cochran Q istatistiğinin p değeri için sınır değer 0,10 olarak kabul edildi. I^2 istatistiği yorumlanırken yok, orta ve yüksek seviye heterojenlik için sırasıyla %25, %50 ve %75 sınır değerleri kabul edildi [17].

Yayın yanlılığı ilk olarak huni saçılım grafiği simetrisi göz önüne alınarak değerlendirildi. Ayrıca Egger’ın regresyon testi ile Begg ve Mazumdar’ın sıra korelasyon testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Veri tabanlarında gerçekleştirilen taramalar ve literatür okumaları sonrası toplam 417 makaleye ulaşıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Meta-analiz sürecinin PRISMA akış şeması

Bunlardan 98’inin yinelenen makale olduğu belirlendi ve bu nedenle dışlandı. Geri kalan makalelerden başlıkları ve özetleri okunduktan sonra işleme ve dışlama kriterlerine göre 27 makale tam metin değerlendirmeye alındı. Bu makalelerden iki tanesinde verilerin tekrarlandığı belirlendiği için, 16 tanesi ise meta-analiz için uygun veri içermediği için dışlandı. Daha sonra işleme kriterlerini tam olarak karşılayan 9 çalışma, kalite bakımından değerlendirildi ve hepsinin NOS puanının 6 ve üzerinde olduğu belirlendi. Çalışmalara ait temel özellikler oluşturulan forma göre çıkarıldı (Tablo 1).

Sonuçta bu meta-analize hasta sayısı 60 ila 678 arasında değişen dokuz çalışma ile toplam 2713 hasta dahil edildi. Bu çalışmalardan, Lehn ve ark. [20] aynı çalışmada tarama grubu (İnsan Protein Atlası çalışması için birincil olarak oluşturulmuş olan bir grup) ve randomize grup olarak iki veri rapor ettiğinden, ayrıca Ding ve ark. [22] YAP ifadesine dair hücre geneli, nüklear ve sitoplazmik verileri rapor ettiği için, Kim ve ark. [19] nüklear ve sitoplazmik verileri rapor ettiğinden 9 çalışmadan 13 veriye ulaşıldı.

Meta-analizde meme kanserli hastaların kanser doku örneklerinde, YAP protein ifadesinin İHK analizi ile pozitif veya yüksek olarak tanımlandığı ve ER+ ve ER- olma durumuna göre sınıflandırıldığı veriler kullanıldı. Hastalardaki ER varlığı ile yüksek YAP ifadesi arasındaki ilişki araştırıldı (Şekil 2). Meta-analiz sonucunda, meme kanserli hastalarda ER- tümörler ile yüksek YAP ifadesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (OR=0,739, %95 CI=0,577-0,946, p=0,016). Yanı sıra, yapılan alt grup analizinde, ER- tümörler ile hücre genelindeki yüksek YAP ifadesi arasında anlamlı bir ilişki belirlenirken (OR=0,526, %95 CI=0,388-0,712, p=0,000), nüklear ve sitoplazmik lokalizasyondaki YAP ifadesi ile ER arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi.

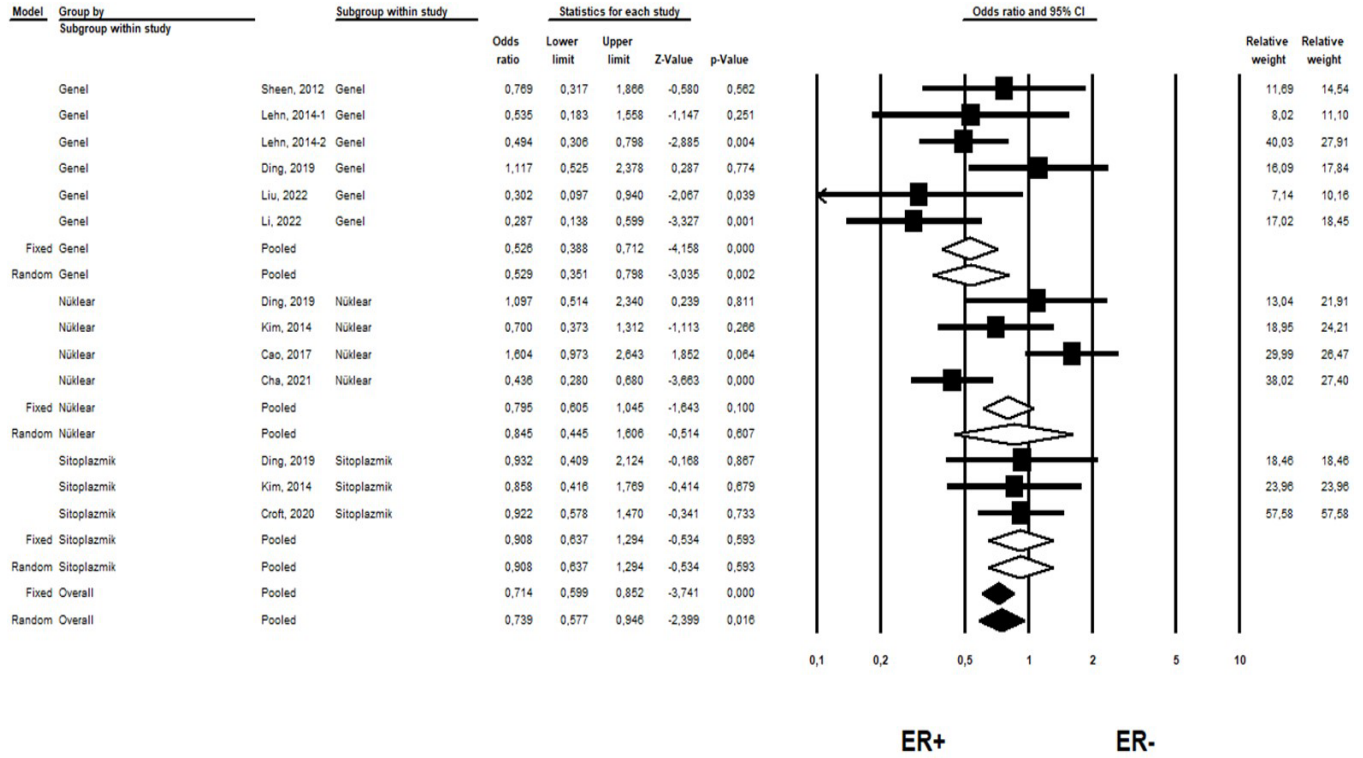
Bu meta-analizde yer alan çalışmaların yayım yanlılığının değerlendirildiği huni saçılım grafiğinde (Şekil 3) simetrik bir dağılım görülürken Egger’ın regresyon testi (p= 0,818) ile Begg ve Mazumdar’ın sıra korelasyon testi (p=0,714) sonuçlarının anlamlı olmadığı belirlendi [27]. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde meta-analize dahil edilen çalışmalar içinde yayım yanlılığına dair kanıt bulunamadı.

Meta-analizdeki çalışmalar arasında Cochran Q ve I^2 testlerine göre heterojenlik olduğu belirlenmiş olup (p= 0,003, $I^2 = 59,823$) nedenini araştırmak için yapılan alt grup analizi sonucunda (p=0,135) heterojenliğin kaynağının alt gruplar olmadığı belirlendi. Bu sonuç heterojenitenin, çalışmaların hasta popülasyonlarındaki farklılıklardan, metodolojilerinden ve/veya çalışmaların diğer özelliklerinden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmüştür.

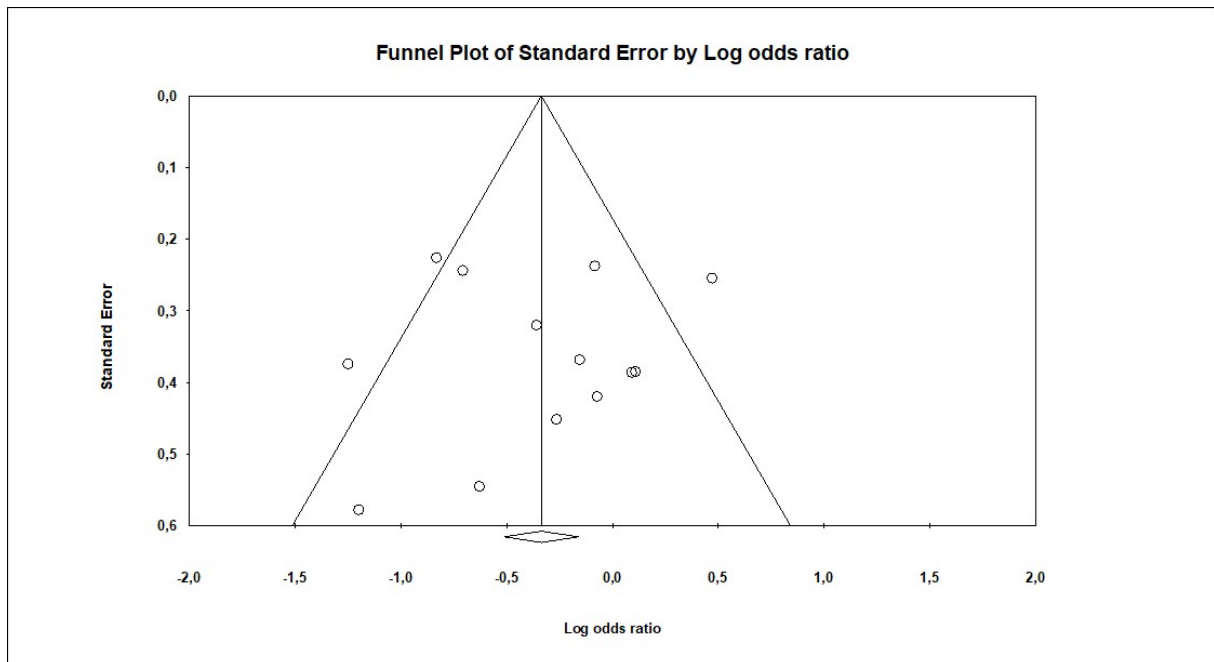
Çalışma adı	Ülke	Hasta Sayısı	YAP lokasyonu	İHK puanlaması	NOS Puanı
Sheen, 2012 [18]	Tayvan	94	Genel	Boyama yoğunluğunun derecesine göre; 0 (yok), 1+ (zayıf), 2+ (orta), 3+ (>%90, güçlü) olarak sınıflandırıldı.	6
Kim, 2014 [19]	Güney Kore	678	Nük, Sit.	Boyama yoğunluğu (0, 1, 2, 3) ve pozitif hücre yüzdesine göre; 2 ve 3 derecede boyanan hücreler %10'dan fazla ise pozitif olarak sınıflandırıldı.	8
Lehn, 2014 [20]	İsveç	1-116 2-318	Genel	Boyama yoğunluğu görüntü analiz sistemi ile derecelendirilerek; yok, zayıf, orta ve güçlü olarak sınıflandırıldı.	6
Cao, 2017 [21]	Çin	251	Nükleer	Kesme değeri olarak boyama yoğunluğunun ve yüzdesinin medyan toplamı kullanılarak negatif, pozitif olarak sınıflandırıldı.	7
Ding, 2019 [22]	Çin	110	Genel, Nük, Sit.	Bir yazılım ve araştırmacılar tarafından 3 farklı alanda negatif ve pozitif kontrollere göre normalize edilerek belirlendi ve düşük, yüksek olarak sınıflandırıldı.	8
Croft, 2020 [23]	Avustralya	393	Sit	Boyama yoğunluğu; yok/düşük: negatif, orta/güçlü: pozitif olarak sınıflandırıldı.	8
Cha, 2021 [24]	Kore	553	Nük	İnternal kontrole göre boyama yoğunluğunun derecesine göre; 0 ve 1: düşük; 2 ve 3: yüksek olarak sınıflandırıldı.	9
Liu, 2022 [25]	Çin	60	Genel	Boyama yoğunluğu ve pozitif hücre yüzdesine göre; 0-4 arası puanlama yapıldı ve ≥ 4 yüksek olarak sınıflandırıldı.	7
Li, 2022 [26]	Çin	140	Genel	Boyama yoğunluğu ve pozitif hücre yüzdesine göre hesaplanarak pozitif/negatif olarak sınıflandırıldı.	7

İHK: İmmünohistakimyasal, Nük: Nükleer, Sit: Sitoplazmik, Neg: Negatif, Poz: Pozitif

Tablo 1. Meta-analize dâhil edilen çalışmaların temel özellikleri



Şekil 2. Meme kanseri hastalarında ER ile YAP ilişkisinin alt grup analizi ile gerçekleştirilen meta-analizine ait orman grafiği



Şekil 3. Meme kanseri hastalarında ER ile YAP ilişkisine dair meta-analize ait huni saçılım grafiği

TARTIŞMA

Bu çalışma, meme kanseri hastalarının dahil edildiği birincil 9 çalışmada 2713 hastanın kanser doku örneklerinden İHK analiz ile elde edilen yüksek YAP ifadesine ait veriler kullanılarak gerçekleştirildi. Bulgula

rımız, yüksek YAP ifadesinin ER- tümörler ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. YAP proteininin meme kanserindeki rolü oldukça tartışmalı olsa da mevcut bilgiler YAP'ın alt tiplere ve ER varlığına göre farklı roller üstlenebileceğini ortaya koymuştur [6,8]. Bu çalışmada belirlenen ER- ile YAP pozitifliği arasındaki ilişki,

ER+ alt tiplerde (Luminal A ve B) YAP ifade seviyesinin daha düşük olduğunu ve ER- (HER+ ve TNBC) alt tiplerde ise daha yüksek YAP seviyelerini işaret etmektedir. Daha önce yapılan bir meta analizde kontrol ile karşılaştırıldığında, YAP ifade seviyelerinin TNBC alt tipinde daha yüksek, TNBC olmayan alt tiplerde ise daha düşük olarak belirlenmiştir ki bu sonuçlar bizim verilerimiz ile uyumludur [28].

Daha önceki bazı çalışmalar YAP/ TAZ'ın ER α arasında iş birliği olduğunu ve kanser başlangıcı ve gelişiminde rolü olduğuna dair kanıtlar sunmuş olsa da son yıllarda YAP/ TAZ'ın ESR1'in transkripsiyonunu baskıladığı, böylece ER+ meme kanserinde tümör baskılayıcı bir role sahip olduğunu göstermiştir [6,8,16,26]. Fakat YAP'ın gen amplifikasyonu veya protein hiper aktivasyonu aracılığıyla pek çok kanser tipinde onkogenik rolü ortaya konulmuştur [8]. ER-tümörlerle ilişkili bulunan yüksek YAP ifadesi onkogenik rolü ve bağlantılı olarak ER- alt tiplerin daha agresif karakteri ile ilişkili olabilir [16]. Nitekim yakın zamandaki bir çalışmada halka açık verilerin analizi yapılmış ve ER+ tümörlerde düşük YAP gen ifadesi, tümör derecesi ve proliferasyon gibi klinik açıdan daha agresif özelliklerle bağlantılı bulunurken, ER-tümörlerde ise yüksek YAP ekspresyonu daha agresif özelliklerle ilişkilendirilmiştir [29].

Mevcut kanıtlar, YAP'ın kanser oluşumu, metastaz, nüks ve ilaç direnci için rolünü vurgulanmaktadır. Mevcut meta-analizde ortaya konulan, yüksek YAP ifadesi ile ER- ve düşük YAP ifadesi ile ER+ tümörlerle belirlenen ilişki, ER- kanserlerdeki tümör baskılayıcı rolünü ER- tümörlerde onkogenik rolünü destekler niteliktedir. Ayrıca pek çok hücre kültürü ve

klirik çalışmada belirlenen en agresif alt tip olan üçlü negatif meme kanserlerindeki yüksek YAP ifade seviyeleri ve daha ılımlı olan luminal alt tiplerdeki düşük YAP seviyelerine dair veriler de meta-analizimizin sonuçları ile uyumludur.

YAP'ın in vitro çalışmalar ile meme kanserindeki rolünün araştırılması yanında klinik çalışmalar ile ER+/- hastalar ve/veya alt tiplerde klinikopatolojik karakterlerle olan ilişkisinin ve genel/hastalısız sağkalım üzerindeki etkisinin belirlenmesinin, yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

Mevcut meta-analiz için kapsamlı bir literatür araştırması yapılmasına rağmen, dahil edilen literatür sayısı küçük ve ağırlıklı olarak Güneydoğu Asya'dan hastaları içeren çalışmalardı, ki bu durum sonuçları etkilemiş ve sonuçların genellenabilirliğini sınırlandırmış olabilir. Bu bakımdan meta-analiz ile elde edilen sonuçların doğrulanması ve genellenebilmesi için farklı etnik kökenlerdeki popülasyonlarda ve daha büyük örneklem boyutlarına sahip çalışmalar yararlı olacaktır. Ayrıca dahil edilen tüm çalışmalarda, dokulardaki YAP protein ifade düzeyini niteliksel olarak saptamak için deney koşullarından, reaktiflerden, diğer teknik sorunlardan ve puanlamanın standardize olmamasından büyük ölçüde etkilenen İHK analizi kullanılmıştı. Bu durumun önemli bir sınırlama faktörü olabileceği unutulmamalıdır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Global breast cancer initiative implementation framework: assessing, strengthening and scaling up of services for the early detection and management of breast cancer. Geneva: World Health Organization, 2023.
2. Kunheri B, Raj RV, Vijaykumar DK, Pavithran K. Impact of St. Gallen surrogate classification for intrinsic breast cancer sub-types on disease features, recurrence, and survival in South Indian patients. *Indian J Cancer*. 2020; 57(1):49-54.
3. Fu M, Hu Y, Lan T, Guan KL, Luo T, Luo M. Correction: The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9(1):5.
4. Cunningham R, Hansen CG. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2022; 136(3):197-222.
5. Kwon Y, Vinayagam A, Sun X, Dephoure N, Gygi SP, Hong P, Perrimon N. The Hippo signaling pathway interactome. *Science*. 2013; 342(6159):737-740.
6. Luo J, Zou H, Guo Y, Tong T, Chen Y, Xiao Y, Pan Y, Li P. The oncogenic roles and clinical implications of YAP/TAZ in breast cancer. *Br J Cancer*. 2023; 128(9):1611-1624.
7. Overholtzer M, Zhang J, Smolen GA, Muir B, Li W, Sgroi DC, Deng CX, Brugge JS, Haber DA. Transforming properties of YAP, a candidate oncogene on the chromosome 11q22 amplicon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(33):12405-12410.
8. Zhao Y, Sheldon M, Sun Y, Ma L. New Insights into YAP/TAZ-TEAD-mediated gene regulation and biological processes in cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(23):5497.
9. Panciera T, Citron A, Di Biagio D, et al. Reprogramming normal cells into tumour precursors requires ECM stiffness and oncogene-mediated changes of cell mechanical properties. *Nat Mater*. 2020; 19(4):475.
10. Vlahov N, Scrace S, Soto MS, Grawenda AM, Bradley L, Pankova D, Papaspyropoulos A, Yee KS, Buffa F, Goding CR, Timpson P, Sibson N, O'Neill E. Alternate RASSF1 transcripts control SRC activity, e-cadherin contacts, and YAP-mediated invasion. *Curr Biol*. 2015; 25(23):3019-3034.
11. Yousefi H, Delavar MR, Piroozian F, Baghi M, Nguyen K, Cheng T, Vittori C, Worthylake D, Alahari SK. Hippo signaling pathway: A comp-

- rehensive gene expression profile analysis in breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2022; 151:113144.
12. Raj N, Bam R. Reciprocal crosstalk between YAP1/hippo pathway and the p53 family proteins: Mechanisms and outcomes in cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 7:159.
 13. Levy D, Adamovich Y, Reuven N, Shaul Y. Yap1 phosphorylation by c-Abl is a critical step in selective activation of proapoptotic genes in response to DNA damage. *Mol Cell.* 2008; 29(3):350-361.
 14. Gu G, Dustin D, Fuqua SA. Targeted therapy for breast cancer and molecular mechanisms of resistance to treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 2016; 31:97-103.
 15. Hou L, Xie S, Li G, Xiong B, Gao Y, Zhao X, Hu J, Deng S, Jiang J. IL-6 triggers the migration and invasion of oestrogen receptor-negative breast cancer cells via regulation of hippo pathways. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 123(5):549-557.
 16. Ma S, Tang T, Probst G, Konradi A, Jin C, Li F, Gutkind JS, Fu XD, Guan KL. Transcriptional repression of estrogen receptor alpha by YAP reveals the hippo pathway as therapeutic target for ER+ breast cancer. *Nat Commun.* 2022; 13(1):1061.
 17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327(7414):557-560.
 18. Sheen-Chen SM, Huang CY, Tsai CH, Liu YW, Wu SC, Huang CC, Eng HL, Chan YC, Ko SF, Tang RP. Yes-associated protein is not an independent prognostic marker in breast cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32(8):3321-3325.
 19. Kim SK, Jung WH, Koo JS. Yes-associated protein (YAP) is differentially expressed in tumor and stroma according to the molecular subtype of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(6):3224-3234.
 20. Lehn S, Tobin NP, Sims AH, Stål O, Jirstrom K, Axelson H, Landberg G. Decreased expression of Yes-associated protein is associated with outcome in the luminal A breast cancer subgroup and with an impaired tamoxifen response. *BMC Cancer.* 2014; 22(14):119.
 21. Cao L, Sun PL, Yao M, Jia M, Gao H. Expression of YES-associated protein (YAP) and its clinical significance in breast cancer tissues. *Hum Pathol.* 2017; 68:166-174.
 22. Ding N, Huang T, Yuan J, Mao J, Duan Y, Liao W, Xiao Z. Yes-associated protein expression in paired primary and local recurrent breast cancer and its clinical significance. *Curr Probl Cancer.* 2019; 43(5):429-437.
 23. Kalita-de Croft P, Lim M, Chittoory H, de Luca XM, Kutasovic JR, Day BW, Al-Ejeh F, Simpson PT, McCart Reed AE, Lakhani SR, Saunus JM. Clinicopathologic significance of nuclear HER4 and phospho-YAP(S127) in human breast cancers and matching brain metastases. *Ther Adv Med Oncol.* 2020; 12:1758835920946259.
 24. Cha YJ, Kim D, Bae SJ, Ahn SG, Jeong J, Cho MK, Paik PS, Yoo TK, Park WC, Yoon CI. The association between the expression of nuclear yes-associated protein 1 (YAP1) and p53 protein expression profile in breast cancer patients. *PLoS One.* 2021; 16(5):e0250986.
 25. Liu P, Zeng J, Yang G. Expression of yes-associated protein, β -catenin and smoothened, and their clinical significance in invasive breast cancer. *Exp Ther Med.* 2022; 23(6):429.
 26. Li X, Zhuo S, Zhuang T, Cho YS, Wu G, Liu Y, Mu K, Zhang K, Su P, Yang Y, Zhang CC, Zhu J, Jiang J. YAP inhibits ER α and ER+ breast cancer growth by disrupting a TEAD-ER α signaling axis. *Nat Commun.* 2022; 13(1):3075.
 27. Cooper H, Hedges LV, Valentine, JC. *The Handbook of Research Synthesis and Meta-analysis.* 2nd ed. New York: Russell Sage Publication; 2009.
 28. Li L, Luo J, Fang JY, Zhang R, Ma JB, Zhu ZP. Expression characteristics of the yes-associated protein in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(34):e30176.
 29. Venkatasubramanian G, Kelkar DA, Mandal S, Jolly MK, Kulkarni M. Analysis of Yes-associated protein-1 (YAP1) target gene signature to predict progressive breast cancer. *J Clin Med.* 2022; 11(7):1947.