

Nghiên cứu sự bộc lộ dấu ấn ER, PR, HER2, Ki67 trong type phân tử ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập

Studying the expression of ER, PR, HER2, Ki67 markers in molecular subtypes of invasive breast carcinoma

Lê Thị Trang, Trịnh Tuấn Dũng,
Nguyễn Văn Phú Thắng, Đinh Hữu Tâm

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ các type phân tử ung thư vú. Khảo sát sự bộc lộ các dấu ấn ER, PR, HER2, Ki67 trong các type phân tử ung thư vú. **Đối tượng và phương pháp:** 142 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú xâm nhập qua sinh thiết kim hoặc được phẫu thuật cắt tuyến vú tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Khối u nguyên phát chưa điều trị hóa chất trước mổ. Bệnh phẩm được nhuộm đủ 04 marker hóa mô miễn dịch ER, PR, HER2, Ki67. **Kết quả:** Tỷ lệ bộc lộ các type lần lượt là type LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất 28,9%, HER2 (17,6%), LUMB (15,5%), TNP (14,8%), LAHH (16,2%), LBHH (7,0%). Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn ER cao hơn PR (65,5% và 37,3%). Với dấu ấn HER2, tỷ lệ HER2 dương tính thực sự (3+) chiếm 47,6%. Chỉ số Ki67 ở các type có tiên lượng tốt như LUMA và LUMB có xu hướng giảm dần từ mức Ki67 thấp đến Ki67 cao. Type TNP có chỉ số Ki67 tăng dần từ mức Ki67 thấp đến Ki67 cao. **Kết luận:** Sự bộc lộ của các dấu ấn ER, PR, HER2 ở các mức độ khác nhau có ý nghĩa trong việc phân type phân tử ung thư vú. Sự bộc lộ dấu ấn Ki67 theo từng type cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần theo thứ tự: Type LUMA, LUMB, LAHH, HER2, LBHH, TNP.

Từ khóa: Type phân tử ung thư vú xâm nhập.

Summary

Objective: To determine the ratio of molecular types to breast cancer. To study the expression of ER, PR, HER2, Ki67 markers in breast cancer molecular types. **Subject and method:** 142 patients were diagnosed with breast cancer through needle biopsy or surgery at 108 Military Central Hospital. Primary tumor had not treated preoperative chemicals. The specimen was stained with 04 markers ER, PR, HER2, Ki67. **Result:** Type LUMA was the highest (28.9%), HER2 (17.6%), LUMB (15.5%), TNP (14.8%), and LAHH (16.2%), LBHH (7.0%). The radio positive of ER marker was higher than PR marker (65.5% and 37.3%). With HER2 marker, the actual positive HER2 ratio (3+) accounted for 47.6%. Ki67 index in types with good prognosis such as LUMA and LUMB tended to decrease from low Ki67 to high Ki67. Type TNP has Ki67 index increasing from low Ki67 to high Ki67. **Conclusion:** The expression of ER, PR, HER2 markers at different levels is meaningful in the molecular classification of breast cancer. The Ki67 index according to each type shows that the prognosis level decreases gradually in the order: LUMA, LUMB, LAHH, HER2, LBHH, TNP.

Keywords: Molecular subtypes of invasive breast carcinoma.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 11/11/2019, ngày chấp nhận đăng: 18/12/2019

Người phản hồi: Lê Thị Trang, Email: bell.trangle@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ Việt Nam cũng như ở hầu hết các nước trên thế giới, chiếm khoảng 1/3 các ung thư mới được chẩn đoán. Chẩn đoán giải phẫu bệnh theo kinh điển được cho là tiêu chuẩn vàng để phân type mô bệnh học (MBH) và chia độ mô học (ĐMH) nhằm chẩn đoán chính xác về hình thái học khối u, để cung cấp những thông tin quan trọng cho điều trị và tiên lượng bệnh. Năm 2012, WHO đã công bố bảng phân loại ung thư vú mới nhất với một số sửa đổi bổ sung quan trọng [6].

Ngày nay, với sự tiến bộ của khoa học, các nghiên cứu về sự bộc lộ gen và mối liên quan của chúng với các đặc điểm đa dạng về kiểu hình làm thay đổi cách phân loại ở mức độ phân tử ung thư vú, cũng như các bệnh ung thư khác. Các type phân tử ung thư vú khác nhau rõ rệt về chủng tộc, sắc tộc, yếu tố nguy cơ, tiên lượng, đáp ứng điều trị, kết quả lâm sàng, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng ung thư vú có thể được phân type phân tử bằng nhuộm HMMD tương tự như phân tích gen [4].

Trong thực tế hàng ngày đối với các nhà giải phẫu bệnh ngoài việc phân type MBH ung thư vú, chúng ta cần nhuộm HMMD với các dấu ấn sinh học ER, PR, HER2, Ki67 để phân type phân tử ung thư vú nhằm xác định chính xác các nhóm bệnh nhân cần được điều trị bổ trợ và cung cấp các thông tin dự báo tiên lượng bệnh chính xác. Mỗi dấu ấn HMMD có sự bộc lộ khác nhau trong các type ung thư vú, chính vì vậy các nhà nghiên cứu đã dựa vào sự bộc lộ này đưa ra các bảng phân loại typ phân tử ung thư vú. Vì vậy, chúng tôi chọn đề tài: "Nghiên cứu sự bộc lộ của các dấu ấn ER, PR, HER2, Ki67 trong phân type phân tử ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập" với các mục tiêu: *Xác định tỷ lệ các typ phân tử ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập. Khảo sát sự bộc lộ các dấu ấn ER, PR, HER2, Ki67 trong các type phân tử ung thư vú.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 142 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập được sinh thiết

hoặc phẫu thuật cắt vú tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 01/2015 đến tháng 03/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Các trường hợp được lựa chọn vào nghiên cứu phải có các tiêu chuẩn sau:

Có ghi nhận đầy đủ các dữ kiện: Họ tên, tuổi, vị trí khối u.

Được sinh thiết kim và/hoặc phẫu thuật cắt tuyến vú.

Khối u nguyên phát và chưa được điều trị hóa chất trước mổ.

Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.

Có khối nén đủ tiêu chuẩn và được nhuộm HMMD.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp bị loại khỏi nghiên cứu:

Không đáp ứng được các tiêu chuẩn chọn trên.

Ung thư biểu mô tuyến vú tại chỗ.

Ung thư vú tái phát hoặc ung thư cơ quan khác di căn tới vú.

Ung thư vú nam giới.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch

142 ca ung thư vú được nhuộm: ER, PR, HER2, Ki67.

2.2.2. Đánh giá kết quả HMMD

ER, PR

Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của Allred và nhà sản xuất dựa vào tỷ lệ các tế bào dương tính và cường độ bắt màu của tế bào u:

Tính điểm dựa vào phương pháp H-score cải biên = TL (%) × CĐ (từ 0 đến 300 điểm). Phản ứng dương tính khi tổng điểm > 10.

HER2

Đánh giá kết quả: Theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất, được chia từ 0 đến 3+.

0: Hoàn toàn không bắt màu.

1+: Không nhìn thấy hoặc nhuộm màng bào tương dưới 10% tế bào u.

2+: Màng bào tương bắt màu từ yếu đến trung bình ở > 10% tế bào u.

3+: Màng bào tương bắt màu toàn bộ với cường độ mạnh được quan sát thấy trên 10% các tế bào u. Chỉ 3+ mới được coi là dương tính.

Ki-67

Ki-67 dương tính khi có bất kì nhân tế bào u bắt màu. Theo hội nghị đồng thuận tại Saint Gallen năm 2011, chỉ số Ki67 được chia thành 3 mức độ [5]:

Thấp: < 15%.

Trung bình: 16 - 30%.

Cao: > 30%.

2.2.3. Phân type phân tử ung thư vú

Ung thư vú được phân type phân tử dựa theo tiêu chuẩn được đề cập của Bhargava và cộng sự (2010) [3]:

Phân loại phân tử (Bộ gen "nội sinh")	Phân loại phân tử theo HMMD	Tiêu chuẩn chẩn đoán
Lòng ống A	Lòng ống A (LUMA)	Điểm ER > 200, HER2-
Lòng ống B	Lòng ống B (LUMB)	Điểm ER: 11 - 199 hoặc điểm PR > 10, HER2-
Dạng đáy	Dạng đáy - bộ ba âm tính	Điểm ER và PR < 10, HER2-, CK5+: Dạng đáy, CK5-: Không dạng đáy
	Không dạng đáy - bộ ba âm tính (TNP)	
HER2	HER2	Điểm HER2+ ER và PR < 10,
Lòng ống C	Lòng ống A lai HER2 (LAHH)	Điểm ER > 200, HER2+
Lòng ống C	Lòng ống B lai HER2 (LBHH)	Điểm ER: 11 - 199 hoặc điểm PR > 10, HER2+

3. Kết quả

3.1. Tỷ lệ các type phân tử ung thư vú

Bảng 1. Phân bố các type phân tử

	n	Tỷ lệ %
Type lòng ống A (LUMA)	41	28,9
Type lòng ống B (LUMB)	22	15,5
Bộ 3 âm tính (TNP)	21	14,8
Type HER2	25	17,6
Type LAHH	23	16,2
Type LBHH	10	7,0
Tổng	142	100

Nhận xét: Type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất 28,9%, tiếp đến là type HER2 (17,6%). Chiếm tỷ lệ thấp nhất là type LBHH (7,0%).

3.2. Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn: ER, PR, HER2, Ki67 theo type phân tử

Bảng 2. Sự bộc lộ ER theo các type phân tử

ER	< 10		11 - 199		≥ 200		Tổng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
LUMA	0	0,0	0	0,0	41	100,0	41	28,9
LUMB	1	4,5	21	95,5	0	0,0	22	15,5
TNP	21	100,0	0	0,0	0	0,0	21	14,8
HER2	25	100,0	0	0,0	0	0,0	25	17,6
LAHH	0	0,0	0	0,0	23	100,0	23	16,2
LBHH	2	25,0	8	75,0	0	0,0	10	7,0
Tổng	49	34,5	29	20,4	64	45,1	142	

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng: ER(+) chiếm 65,5%, trong đó 45,1% ER \geq 200 điểm và 20,4% ER từ 11 - 199 điểm.

Bảng 3. Sự bộc lộ PR theo các type phân tử

ER	< 10		11 - 199		\geq 200		Tổng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
LUMA	18	43,9	9	22,0	14	34,1	41	28,9
LUMB	7	31,8	13	59,1	1	9,1	22	15,5
TNP	21	100,0	0	0,0	0	0,0	21	14,8
HER2	25	100,0	0	0,0	0	0,0	25	17,6
LAHH	12	52,2	3	13,0	8	34,8	23	16,2
LBHH	5	50,0	5	50,0	0	0,0	10	7,0
Tổng	88	62,7	30	21,1	23	16,2	142	

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi PR (+) chiếm 37,3%. Các type lòng ống A và B đều có tỷ lệ PR dương tính cao, chủ yếu nằm trong khoảng điểm từ 11 - 199. Với PR 200 type lòng ống A và LAHH chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 34,1% và 34,8%.

Bảng 4. Sự bộc lộ HER2 theo các typ phân tử

HER2	Âm tính		1+		2+		3+		Tổng
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n
LUMA	12	29,3	8	19,5	21	51,2	0	0,0	41
LUMB	2	9,1	2	9,1	18	81,8	0	0,0	22
TNP	11	52,4	2	9,5	8	38,1	0	0,0	21
HER2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	25	100,0	25
LAHH	0	0,0	0	0,0	0	0,0	23	100,0	23
LBHH	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	100,0	10
Tổng	25	17,6	12	1,7	47	33,1	58	47,6	142

Nhận xét: HER2 (3+) chiếm 47,6%, tỷ lệ HER2 (2+) là 33,1%, trong đó type lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất 81,8% tiếp đến là type lòng ống A: 51,2%.

Bảng 5. Sự bộc lộ Ki-67 theo các type phân tử

Ki67	Thấp		Trung bình		Cao		Tổng
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n
LUMA	17	41,5	16	39,0	8	19,5	41
LUMB	10	45,5	7	31,8	5	22,7	22
TNP	3	14,3	8	38,1	10	47,6	21
HER2	5	20,0	10	40,0	10	40,0	25
LAHH	10	43,5	6	26,1	7	30,4	23
LBHH	1	10,0	6	60,0	3	30,0	10
Tổng	46	32,4	53	37,3	43	30,3	142

Nhận xét: Type lòng ống A và B có Ki67 thấp chiếm tỷ lệ khá cao 41,5% và 45,5% và chiếm tỷ lệ thấp nhất ở nhóm Ki67 cao 1,5% và 22,7%. Trái lại, các type chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm Ki67 cao là bộ ba âm tính (TNP) với 47,6% và HER2 (40,0%).

4. Bàn luận

Phân type phân tử

Phân type phân tử ung thư vú sử dụng bộ gen "nội sinh" đã xác định được các type phân tử khác

nhau có ý nghĩa tiên lượng và điều trị. Việc sử dụng các marker HMMD dễ dàng hơn, thuận tiện hơn, cho kết quả nhanh hơn nên ngày càng được sử dụng rộng rãi trong phân type phân tử ung thư vú. Trên thế giới đã có nhiều tác giả nghiên cứu và đưa ra bảng phân loại type phân tử ung thư vú dựa vào đặc điểm HMMD. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy rằng, bảng phân loại của tác giả Bhargava và cộng sự có sự chia nhỏ các phân type một cách rõ ràng, có thể nghiên cứu ứng dụng thụ thể nội tiết, sự đồng bội của thụ thể nội tiết và HER2 trong đánh giá đáp ứng với điều trị và tiên lượng, thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư vú.

Sử dụng bảng phân type phân tử của Bhargava và cộng sự theo tiêu chuẩn HMMD, chúng tôi phân type phân tử 142 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập (Bảng 1) cho thấy type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất 28,9%, tiếp đến type HER2 với 17,6%, type lòng ống A lai HER2 chiếm 16,2% đứng thứ 3, type lòng ống B chiếm 15,5%, type bộ ba âm tính chiếm 14,8%, type lòng ống B lai HER2 chiếm tỷ lệ thấp nhất 7%.

Theo nghiên cứu của tác giả Đoàn Phương Thảo sử dụng bảng phân loại của Tang P cho thấy type lòng ống A chiếm 44,8%, type lòng ống B chiếm 14,9%, type HER2 là 17,9%, type bộ ba âm tính là 17,9% và type không phân loại là 4,5% [1]. Trong nghiên cứu của Bhargava và cộng sự (2010), 359 bệnh nhân ung thư vú được phân type, các tác giả nhận thấy có 31% type lòng ống A, 20% type lòng ống B, 16% type HER2, 22% type bộ ba âm tính, 4% type lòng ống A lai HER2 và 7% type lòng ống B lai HER2 [3].

Khi so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của Bhargava, chúng tôi nhận thấy rằng type lòng ống A của chúng tôi cũng chiếm tỷ lệ cao nhất. Tuy nhiên, type lòng ống A lai HER2 (LAHH) của chúng tôi cao hơn. Lý giải cho sự khác biệt này có thể do dự khác biệt về địa lý, tỷ lệ bội quá mức của ER và PR của các bệnh nhân Việt Nam cao hơn các vùng khác.

Thụ thể nội tiết ER, PR

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 2) tỷ lệ ER(+) (> 10 điểm) là 65,5%, trong đó ER từ 11 - 199 điểm chiếm tỷ lệ 20,4% và ≥ 200 điểm chiếm tỷ lệ 45,1%.

Theo tác giả Mohsin và cộng sự (2004) cho thấy tỷ lệ ung thư vú có ER(+) là 68,0% [7] và theo tác giả Tạ Văn Tờ (2004), tỷ lệ ER(+) là 59,1% [2].

Sự bội quá mức PR (Bảng 3), chúng tôi nhận thấy rằng 37,3% ung thư vú có PR(+), trong đó tỷ lệ PR từ 11 - 199 điểm là 21,1% và PR ≥ 200 điểm chiếm tỷ lệ 16,2%. So với sự bội quá mức ER, chúng tôi nhận thấy sự bội quá mức PR có tỷ lệ thấp hơn, nhất là ở nhóm ≥ 200 điểm. Type lòng ống A và LAHH có tỷ lệ PR ≥ 200 điểm cao hơn so với type lòng ống B và LBHH (34,1% và 34,8% so với 9,1% và 0%). Trong khi đó, ở nhóm PR từ 11 - 199 điểm, type lòng ống B (59,1%) chiếm tỷ lệ cao hơn type lòng ống A (22,0%). Hai type LAHH và LBHH trái ngược lại, type LAHH (13,0%) chiếm tỷ lệ thấp hơn LBHH (50,0%).

Theo tác giả Tạ Văn Tờ (2004), tỷ lệ PR(+) là 51,4% [7] và Mohsin và cộng sự (2004) cho thấy tỷ lệ ung thư vú có PR(+) là 55,6% [7].

HER2

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 4) sự bội quá mức HER2 (3+), chiếm tỷ lệ 47,6%, HER2 (2+) là 33,1% và HER2 (âm tính/1+) chiếm tỷ lệ 19,3%. Ở HER2 (2+), type LUMB chiếm tỷ lệ cao nhất 81,8% tiếp đến type LUMA là 51,2%.

Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy tỷ lệ HER2 (3+) là 27,24%, HER2 (2+) chiếm 11,94% và tỷ lệ HER2 âm tính cao nhất là 60,82% [1]. Theo nghiên cứu của Tsutui và cộng sự (2006) ở Nhật Bản tỷ lệ HER(-) là 72,9%, HER2 (2+) chiếm tỷ lệ 8,5% và HER2 (3+) là 18,6% [9].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ HER2 cao hơn các tác giả trong nước và ngoài nước. Lý giải sự khác nhau này là do tính chất về địa lý, tỷ lệ bội quá mức HER2 hoặc sự khuếch đại gen HER2 của bệnh nhân nghiên cứu.

Trong xét nghiệm HER2 bằng phương pháp HMMD, theo cách đánh giá của nhà sản xuất, khi HER2 (3+) - bội quá mức mới được xác định là dương tính. Các trường hợp HER2 (2+) được coi là không rõ ràng, vì vậy các trường hợp này cần được xác định sự khuếch đại gen HER2 bằng phương pháp FISH.

Chỉ số Ki67

Mức độ tăng sinh của tế bào ung thư vú có liên quan trực tiếp với tiến triển và tiên lượng bệnh.

Theo Hội nghị Đồng thuận tại St Gallen năm 2011, chỉ số Ki67 được chia thành 3 mức độ: Thấp ($\leq 15\%$), trung bình (16 - 30%) và cao ($> 30\%$) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 5) ung thư vú có chỉ số Ki67 trung bình có tỷ lệ cao nhất là 37,3%, tiếp đến là Ki67 thấp (32,4%) và Ki67 cao chiếm tỷ lệ thấp nhất là 21,2%. Ở nhóm Ki67 thấp type lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất là 41,5% và 45,5% và type bộ ba âm tính, LBHH và LAHH chiếm tỷ lệ thấp nhất là 14,3% và 10,0%. Ở nhóm Ki67 cao, các type chiếm tỷ lệ cao là TNP (47,6%), type HER2 (40,0%), type lòng ống A và B chiếm tỷ lệ thấp nhất là 19,5% và 22,7%. Các type lòng ống A và B có xu hướng giảm dần từ mức độ Ki67 thấp đến Ki67 cao với type lòng ống A là từ 41,5% đến 19,5% và type lòng ống B là 45,5% đến 22,7%. Trái ngược lại, type bộ ba âm tính chỉ số Ki67 có xu hướng tăng dần từ mức độ Ki67 thấp đến Ki67 cao: 14,3% đến 47,6%.

Theo nghiên cứu của Spitalè và cộng sự (2008) sự bộc lộ dấu ấn Ki67 khác biệt có ý nghĩa với các typ phân tử ($p < 0,0001$), type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở Ki67 thấp (33,9%), trái lại chỉ số Ki67 cao ở type bộ ba âm tính và HER2 (lần lượt là 75,3% và 63,2%) [8]. Bertolo và cộng sự (2008), cũng nhận thấy rằng type dạng đáy chỉ gặp ở nhóm Ki67 cao (100,0%) ($p = 0,049$) [4]. Các nghiên cứu phân tích đa biến cho thấy chỉ số Ki67 cao là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú. Một số nghiên cứu cho thấy chỉ số Ki67 trung bình cao nhất ở các khối u bộ ba âm tính và hầu hết type này có chỉ số Ki67 $> 50\%$. Type HER2 có chỉ số Ki67 cao thứ 2, tiếp theo là các khối u thụ thể nội tiết dương tính (LAHH $>$ LBHH $>$ LUMB $>$ LUMA). Mặc dù, không phải dấu ấn dự báo và tiên lượng mạnh nhất, song chỉ số Ki67 là một yếu tố bổ sung thêm thông tin có thể sử dụng trong các quyết định lâm sàng [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của các tác giả trong và ngoài nước.

Qua đánh giá sự bộc lộ dấu ấn Ki67 theo từng type phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần theo thứ tự như sau: LUMA, LUMB, LAHH, HER2, LBHH, TNP. Kết quả này phù hợp với nhận định của các nghiên cứu trên thế giới [6], [7].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 142 bệnh nhân ung thư biểu mô vú xâm nhập chúng tôi nhận thấy:

Type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất 28,9%, type HER2 (17,6%), lòng A với HER2 (16,2%), type lòng ống B (15,5%), type bộ ba âm tính (14,8%), type lòng ống B với HER2 (7,0%).

Sự bộc lộ của dấu ấn ER cao hơn PR (65,5% và 37,3%).

Tỷ lệ bộc lộ HER2 (3+) cao chiếm tỷ lệ cao nhất 47,6%.

Sự bộc lộ dấu ấn Ki67 theo từng type cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần theo thứ tự: Type lòng ống A, type lòng ống B, lai giữa lòng ống A và HER2, lai giữa lòng ống B và HER2, bộ ba âm tính.

Tài liệu tham khảo

- Đoàn Thị Phương Thảo (2012) *Nghiên cứu gen HER2 và phân nhóm phân tử ung thư vú*. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y-Dược, Thành phố Hồ Chí Minh.
- Tạ Văn Tờ (2004) *Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú*. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Bhargava R, Esposito NN and Dabbs DJ (2010) *Immunohistology of the breast*. Diagnostic immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications, 3rd Edition, Saunders, USA: 763-819.
- Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA and Caldas C (2005) *Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application?*. J Clin Oncol 23: 7350-60.
- Goldhirsch A, Wood WC and Coates AS (2011) *Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer. Highlights of the St gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011*. Annals of Oncology 10: 1093.
- Lakhani SR, Elis IO, Schnitt SJ et al (2012) *WHO classification of tumors of the breast*. IARC, Lyon, France.
- Mohsin SK, Weiss H, Havighurst et al (2004) *Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: A validation study*. Modern Pathology 17: 1545-54.
- Spitalè A, Mazzola P, Soldini D et al (2009) *Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic*

features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. Annals of Oncology 20: 628-635.

9. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K et al (2006) *Bcl-2 protein expression is associated with p27 and p53 protein expressions and MIB-1 counts in breast cancer. BMC Cancer 6: 187.*