

Nhận xét đặc điểm lâm sàng của ung thư vú type phân tử lòng ống

Observing clinical characteristics of breast cancer luminal molecular subtype

Nguyễn Văn Chủ

Bệnh viện K

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét một số mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và type phân tử lòng ống của ung thư vú. **Đối tượng và phương pháp:** 239 bệnh nhân ung thư vú được xác định là type lòng ống bằng nhuộm hóa mô miễn dịch và đánh giá mối liên quan với đặc điểm lâm sàng. **Kết quả:** Ở nhóm tuổi trẻ type lòng ống B chiếm cao (58,4%), trong khi đó, type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao ở nhóm tuổi già (45,8%). Ung thư vú giai đoạn I, type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,4%, type lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn II, là 74,3%. Type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao ở mức nguy cơ thấp và trung bình (11,5% và 66,7%). Type lòng ống B chiếm tỷ lệ cao ở mức nguy cơ cao là 37,8%. **Kết luận:** Type phân tử lòng ống A thường kết hợp với các đặc trưng lâm sàng tốt hơn so với type lòng ống B.

Từ khóa: Ung thư vú, lâm sàng, type phân tử lòng ống.

Summary

Objective: To observe some relations between clinical features and breast cancer luminal molecular subtypes. **Subject and method:** 239 breast cancer patients were classified as luminal subtypes by IHC stain and evaluating relations to clinical features. **Result:** While luminal A (LUMA) was the highest rate in old group (45.8%), stage I (39.4%), and low-moderate risk categories (11.5% and 66.7%), luminal B (LUMB) was accounted more common in younger (58.4%), stage II (74.3%), and high-risk group (37.8%). **Conclusion:** LUMA is associated in the better clinical factors than LUMB subtype.

Keywords: Breast cancer, clinical, luminal subtype.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 09/3/2020, ngày chấp nhận đăng: 17/4/2020

Người phản hồi: Nguyễn Văn Chủ;

Email: chunv.nch@gmail.com - Bệnh viện K

Ung thư vú là bệnh không đồng nhất. Sự phân tích sự bộc lộ gen và các đặc trưng hóa mô miễn dịch (HMMD) cho rằng ung thư vú gồm một số type sinh học đã được nhận ra. Các type phân tử ung thư vú khác nhau rõ rệt về chủng tộc/sắc tộc, phân bố các yếu tố nguy cơ, tiên lượng, đáp ứng với liệu

pháp điều trị, kết quả lâm sàng, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh [1], [2]. Trong thực hành lâm sàng, song song với việc sử dụng bảng phân loại mô bệnh học (MBH) để phân type MBH ung thư vú, chúng ta cần nhuộm HMMD với các dấu ấn sinh học 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. Ở Việt Nam, chưa có nhiều công trình nghiên cứu về các đặc trưng lâm sàng của ung thư vú theo type phân tử, nhất là type lòng ống. Vì vậy, chúng tôi thực đề tài “Nhận xét đặc điểm lâm sàng của ung thư vú type phân tử lòng ống” với mục tiêu: *Nhận xét một số mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và type lòng ống của ung thư vú.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 239 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập được điều trị phẫu thuật cắt vú tại Bệnh viện K từ 2012 - 2014.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Được phẫu thuật cắt tuyến vú và chẩn đoán MBH là ung thư biểu mô xâm nhập.

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

Có khối nén đủ tiêu chuẩn để nhuộm HMMD để xác định type phân tử lòng ống.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không đáp ứng được các tiêu chuẩn chọn trên.

Ung thư biểu mô tuyến vú tại chỗ, ung thư vú ở nam giới.

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

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Nghiên cứu về mô bệnh học và HMMD

Kỹ thuật mô học: Đánh giá khối u và hạch: Các bệnh phẩm u vú được phẫu tích đo đường kính lớn

nhất. Mỗi khối u lấy từ 2 - 3 mảnh, dày 2 - 3mm, diện tích 1 - 2cm². Phẫu tích, đếm số lượng hạch. Chuyển đúc, cắt nhuộm mẫu mô.

Kỹ thuật hóa mô miễn dịch

Phương pháp nhuộm: Kỹ thuật HMMD được thực hiện bằng máy trên mô đúc khối nén với các dấu ấn HMMD như sau: 239 ca: ER, PR, Her-2/neu, Bcl2, CK18.

Đánh giá kết quả HMMD: Theo các hướng dẫn quốc tế.

Quy trình đọc và thẩm định các kết quả: Tác giả đọc tiêu bản nhuộm H-E, HMMD, FISH và ghi các kết quả vào chương trình quản lý số liệu.

Phân type phân tử ung thư vú: Theo tiêu chuẩn được đề cập của Bhargava.

Các biến số được chọn để khảo sát

Phân type phân tử ung thư vú: Type lòng ống A (LUMA) và lòng ống B (LUMB).

Các đặc trưng lâm sàng, gồm:

Các thông số lâm sàng:

Tuổi bệnh nhân: Tuổi trẻ (≤ 45 tuổi) và tuổi già (≥ 65 tuổi). Nhóm tuổi < 40 , $40 - 49$, $50 - 59$, $60 - 69$ và ≥ 70 tuổi. Tính tuổi trung bình.

Tình trạng kinh nguyệt: Tiền mãn kinh ≤ 51 và sau mãn kinh > 51 (theo định nghĩa của Dratva và cộng sự) [3].

Vị trí u: Bên phải và trái.

Giai đoạn bệnh: Từ I - IV.

Mức độ nguy cơ: Thấp, trung bình và cao theo tiêu chuẩn của Hội nghị Đồng thuận về Ung thư vú tại St Gallen năm 2005 [4].

Tình trạng hạch: Có hoặc không di căn hạch, nhóm hạch ($0, \leq 3$ và > 3 hạch). Số hạch trung bình.

Kích thước u: ≤ 2 cm, $> 2 - 5$ cm và > 5 cm. Kích thước trung bình.

2.3. Xử lý số liệu

Quản lý thông tin và phân tích dữ liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 và sử dụng test Chi bình phương để đánh giá ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng khoa học Trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt.

3. Kết quả

Bảng 1. Phân bố các type phân tử lòng ống

	n	Tỷ lệ %
Type lòng ống A (LUMA)	165	69,0
Type lòng ống B (LUMB)	74	31,0
Tổng số	239	100,0

Nhận xét: Type LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất 69,0% và type LUMB là 31,0%.

Bảng 2. Mối liên quan giữa type phân tử với nhóm tuổi

Nhóm tuổi	< 40		40 - 49		50 - 59		60 - 69		≥ 70		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
LUMA	18	10,9	37	22,4	57	34,6	35	21,2	18	10,9	0,0001
LUMB	9	12,2	23	31,1	26	35,1	12	16,2	4	5,4	
Tổng	27	11,3	60	25,1	83	34,7	47	19,6	22	9,3	

Nhận xét: Tuổi trung bình ở LUMA là $54,1 \pm 11,6$ và LUMB là $51,6 \pm 12,5$. Chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm 50 - 59 tuổi là type LUMB: 35,1%, nhóm 60 - 69 tuổi và ≥ 70 tuổi, type LUMA chiếm tỷ lệ cao hơn, là 21,2% và 10,9%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3. Mối liên quan giữa type phân tử với nhóm tuổi trẻ và già

Tuổi	Trẻ (≤ 45 tuổi)		Già (≥ 65 tuổi)		Tổng số		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
LUMA	39	54,2	33	45,8	72	36,4	0,0034
LUMB	20	69,0	9	31,0	29	14,8	
Tổng	59	58,4	42	41,6	101		

Nhận xét: Ở nhóm tuổi trẻ type LUMB chiếm cao (58,4%), trong khi đó LUMA chiếm tỷ lệ cao ở nhóm tuổi già (45,8%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa type phân tử với kinh nguyệt

Kinh nguyệt	Tiền mãn kinh		Sau mãn kinh		Tổng số		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
LUMA	71	43,0	94	57,0	165	33,3	0,0007
LUMB	38	51,4	36	48,6	74	14,9	
Tổng	109	45,6	130	54,4	239		

Nhận xét: Type LUMA chiếm tỷ lệ cao ở các bệnh nhân sau mãn kinh (57,0%). Trong khi đó, type LUMB chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm tiền mãn kinh (51,4%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 5. Mối liên quan giữa type phân tử với giai đoạn TNM

TNM	I		II		III		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
LUMA	65	39,4	84	50,9	16	9,7	165	33,3	0,00001
LUMB	16	21,6	55	74,3	3	4,1	74	14,9	
Tổng	81	33,9	149	62,3	19	3,8	239		

Nhận xét: Ung thư vú giai đoạn I, type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,4%, ở giai đoạn II, type LUMB chiếm tỷ lệ cao nhất là 74,3%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 6. Mối liên quan giữa type phân tử với mức độ nguy cơ

Nguy cơ	Thấp		Trung bình		Cao		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
LUMA	19	11,5	110	66,7	36	21,8	165	33,3	0,0001
LUMB	5	6,8	41	55,4	28	37,8	74	14,9	
Tổng	24	5,5	151	66,3	64	28,3	239		

Nhận xét: LUMA chiếm tỷ lệ cao ở mức nguy cơ thấp và trung bình (11,5% và 66,7%). Type LUMB chiếm tỷ lệ cao ở mức nguy cơ cao là 37,8%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 7. Mối liên quan giữa type phân tử với nhóm kích thước u

Kích thước	≤ 2		> 2 - 5		> 5		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
LUMA	95	57,6	64	38,8	6	3,6	165	33,3	0,048
LUMB	39	52,7	34	45,9	1	1,4	74	14,9	
Tổng	134	56,1	98	41,0	7	2,9	239		

Nhận xét: Kích thước trung bình của LUMA là $2,3 \pm 1,2$ và LUMB là $2,5 \pm 1,4$. Type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao ở nhóm $u \leq 2$ cm, là 57,6%; trong khi đó type LUMB chiếm tỷ lệ cao hơn ở $u 2 - 5$ cm (45,9%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 8. Mối liên quan giữa type phân tử với nhóm hạch

Nhóm hạch	0		1 - 3		≥ 3		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
LUMA	128	77,6	27	16,3	10	6,1	165	33,3	0,00001
LUMB	47	63,5	23	31,1	4	5,4	74	14,9	
Tổng	175	73,2	50	20,9	14	5,9	239		

Nhận xét: Type lòng ống A đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm không di căn hạch là 77,6%. Type LUMB chiếm tỷ lệ cao ở nhóm di căn 1 - 3 hạch: 31,1%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 9. Mối liên quan giữa type phân tử lòng ống với vị trí u

Vị trí u	Bên trái		Bên phải		Hai bên		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
LUMA	92	55,8	71	43,0	2	1,2	165	33,3	0,716
LUMB	42	56,8	32	43,2	0	0,0	74	14,9	
Tổng	134	56,1	103	43,1	2	0,8	239		

Nhận xét: Type LUMA có tỷ lệ mắc thấp hơn type LUMB ở cả vú phải và vú trái. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

Sử dụng bảng phân type phân tử của Bhargava và cộng sự theo tiêu chuẩn HMMD, chúng tôi phân type phân tử 239 bệnh nhân ung thư vú (Bảng 1) cho thấy type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất 69,0% và type lòng ống B có tỷ lệ 31,0%. Engström và cộng sự (2013) cũng cho kết quả tương tự [5]. Bhargava và cộng sự (2010), cũng nhận thấy typ lòng ống A (31%), phổ biến hơn typ lòng ống B (20%) [6]. Đáp ứng bệnh học hoàn toàn được xác định ở 1,8% u LUMA và 1,4% u LUMB. Các kết quả này tương tự các nghiên cứu sử dụng phân tích gen để dự báo sự đáp ứng bệnh học hoàn toàn. Do đó, các tác giả tin rằng có thể sử dụng các tiêu chuẩn HMMD trong thực hành thường quy để cung cấp các thông tin lâm sàng quan trọng.

Tuổi mắc bệnh: Type lòng ống A có độ tuổi trung bình cao nhất là $54,1 \pm 11,6$ và type lòng ống B là $51,6 \pm 12,5$. Bhargava và cộng sự (2010) cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình theo từng type phân tử như sau: Type lòng ống A (53 tuổi), type lòng ống B (47 tuổi) [6]. Mặc dù có sự khác nhau về độ tuổi trung bình ở các type phân tử so với các nghiên cứu khác, nhưng một điều thống nhất giữa các nghiên cứu là type lòng ống A có độ tuổi mắc bệnh trung bình cao và lòng ống B có độ tuổi mắc bệnh trung bình thấp hơn. Bảng 2 cho thấy tỷ lệ cao nhất ở nhóm 50 - 59 tuổi là type LUMB: 35,1%, nhóm 60 - 69 tuổi và ≥ 70 tuổi, type LUMA chiếm tỷ lệ cao hơn, là 21,2% và 10,9% ($p < 0,001$). Theo Spitale và cộng sự (2008)

nhận thấy type lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất ở các bệnh nhân ≥ 70 tuổi (lần lượt là 35,4% và 31,0%) ($p = 0,0002$) [7].

Các tác giả khẳng định rằng tuổi mắc bệnh ung thư vú là một biến số quan trọng để xác định kết quả điều trị trong các bệnh nhân trẻ. Theo Bảng 3, nhóm tuổi trẻ typ LUMB chiếm cao (58,4%), trong khi đó LUMA chiếm tỷ lệ cao ở nhóm tuổi già (45,8%) ($p = 0,0034$). Conforti và cộng sự (2007) cho thấy ở nhóm bệnh nhân ≤ 45 tuổi type lòng ống chiếm tỷ lệ thấp là 10,0% [8].

Đối với nhóm tuổi rất trẻ (≤ 40 tuổi), ung thư vú là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở các nước phát triển, mặc dù đã được cải thiện song tỷ lệ sống ở bệnh nhân ung thư vú trẻ vẫn còn thấp hơn so với phụ nữ lớn tuổi. Phụ nữ trẻ nhiều khả năng bị các type ung thư vú ác tính hơn (như type TNP hoặc HER2) và bệnh biểu hiện ở giai đoạn muộn hơn [9].

Trong nhóm tuổi rất già (≥ 70 tuổi), tỷ lệ mắc bệnh ung thư vú tiếp tục tăng. Thách thức ở bệnh nhân lớn tuổi là phải cân bằng điều trị hiệu quả đối với các bệnh đi kèm và để tối thiểu hóa việc điều trị dưới mức hoặc điều trị quá mức. Nghiên cứu hơn nửa phương pháp điều trị càng ít độc hại hoặc ít gây tổn thương mà vẫn duy trì tính hiệu quả là nhu cầu cấp thiết đối với bệnh nhân lớn tuổi [9].

Kinh nguyệt: Bảng 4 cho thấy LUMA chiếm tỷ lệ cao ở các bệnh nhân sau mãn kinh (57,0%), type LUMB lại chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm tiền mãn kinh (51,4%) ($p = 0,0007$). Conforti và cộng sự (2007) ở phụ nữ sau mãn kinh, type lòng ống chiếm tỷ lệ cao (83,0%), tương tự nghiên cứu của Spitale và cộng sự (2008) [7], [8].

Giai đoạn TNM: Qua nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 5) cho thấy ung thư vú giai đoạn I, type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,4%, ở giai đoạn II, type LUMB chiếm tỷ lệ cao nhất là 74,3% ($p=0,00001$). Theo nghiên cứu của Bhargava và cộng sự (2010), ở giai đoạn I type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 11,0%, ở giai đoạn II type lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,0% [6]. Tương tự như nghiên cứu của Spitale và cộng sự (2008) tỷ lệ giai đoạn I cao nhất ở type lòng ống A (47,4%) [7]. Năm 2013, Engstrøm và cộng sự chỉ ra rằng ở giai đoạn I, type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn các type khác là 55,0% [5]. Qua đó cho thấy type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở ung thư vú giai đoạn I, ở các khối u giai đoạn II type lòng ống B phổ biến hơn.

Mức độ nguy cơ: Bảng 6 chỉ ra rằng ung thư vú có LUMA chiếm tỷ lệ cao ở mức nguy cơ thấp và trung bình (11,5% và 66,7%). Type LUMB chiếm tỷ lệ cao ở mức nguy cơ cao là 37,8% ($p=0,0001$). Theo Hội nghị đồng thuận St Gallen, ung thư vú thuộc nhóm nguy cơ thấp chỉ đơn thuần điều trị bằng nội tiết, đối với các trường hợp chống chỉ định với nội tiết (type TNP, không dung nạp) thì không cần điều trị bổ trợ kể cả hóa trị [4].

Kích thước u: Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 7) cho thấy khối u có kích thước trung bình ở type lòng ống A ($2,3 \pm 1,2$)cm thấp hơn so với type lòng ống B ($2,5 \pm 1,4$)cm. Theo Bhargava và cộng sự (2010), kích thước u trung bình theo các typ phân tử là typ lòng ống A (2,1cm), lòng ống B (2,6cm) [6]. Spitale và cộng sự (2008) nhận thấy cả type lòng ống A và B là 1,96cm ($p<0,0001$) [7]. Type lòng ống A chiếm tỷ lệ cao ở nhóm $u \leq 2$ cm, là 57,6%; trong khi đó typ LUMB chiếm tỷ lệ cao hơn ở $u 2 - 5$ cm (45,9%) ($p=0,048$). Theo Spitale và cộng sự (2008), $u \leq 2$ cm chiếm tỷ lệ cao nhất ở type lòng ống A (65,9%) và lòng ống B (58,3%) [7]. Adly và cộng sự (2010) cũng chỉ ra rằng type lòng ống B chủ yếu gặp ở các khối u có kích thước lớn so với type lòng ống A (72,2% trái lại là 44,6%) [10]. Năm 2013, Engstrøm và cộng sự nhận thấy rằng type lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất ở các $u < 2$ cm (21,7% và 20,1%) [5].

Qua đó cho thấy ở u kích thước nhỏ typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn type lòng ống B.

Tình trạng hạch: Tình trạng hạch nách là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất liên quan đến tỷ lệ tái phát và sống thêm. Tỷ lệ sống thêm, tái phát, thời gian tái phát, thất bại trong điều trị đều liên quan với số lượng hạch di căn. Khi so sánh số hạch bị di căn trung bình ở nhóm ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, chúng tôi nhận thấy rằng có sự tăng dần từ type lòng ống A ($0,6 \pm 0,1$), đến type lòng ống B ($0,9 \pm 0,2$). Bảng 8 cho thấy type lòng ống A đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm không di căn hạch là 77,6%. Type LUMB chiếm tỷ lệ cao ở nhóm di căn 1 - 3 hạch: 31,1% ($p=0,00001$). Năm 2013, Engstrøm và cộng sự nhận thấy rằng type lòng ống A ít bị di căn hạch nhất là 29,8% [5]. Qua so sánh các kết quả với các tác giả trong và ngoài nước, mặc dù có một vài nghiên cứu có kết quả khác nhau, nhưng nhìn chung đều có điểm thống nhất là các u có thụ thể nội tiết dương tính có tỷ lệ di căn hạch thấp nhất, đặc biệt là type lòng ống A.

Vị trí u: Type LUMA và LUMB có tỷ lệ mắc tương tự nhau ở cả vú phải và vú trái, mặc dù xu hướng LUMB có tỷ lệ cao hơn, nhưng không đáng kể ($p>0,05$) (Bảng 9). Spitale và cộng sự (2008) nhận thấy type lòng ống B hay gặp ở các khối u bên phải (lần lượt là 53,3%), trái lại typ lòng ống A gặp ở u vú bên trái chiếm tỷ lệ cao hơn (lần lượt là 50,9%) ($p=0,2836$) [7].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 239 bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết âm tính chúng tôi rút ra các kết luận sau:

Type phân tử: Trong các type lòng ống, type lòng ống A phổ biến hơn lòng ống B.

Mối liên quan với đặc điểm lâm sàng: Type lòng ống A có các đặc điểm lâm sàng tốt hơn type lòng ống B ($p<0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al (2000) *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature 406(6797): 747-752.
2. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al (2003) *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets*. Proc Natl Acad Sci USA 100(14): 8418-8423.
3. Dratva J, Zemp E, Staedele P et al (2007) *Variability of reproductive history across the Swiss SAPALDIA cohort-patterns and main determinants*. Ann Hum Biol 34(4): 437-453.
4. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al (2005) *Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005*. Ann Oncol 16: 1569-1583.
5. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI (2013) *Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat 140: 463-473.
6. Bhargava R, Esposito NN and Dabbs DJ (2010) *Immunohistology of the breast. Diagnostic immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications*. Saunders, USA: 763-819.
7. Spitale 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.
8. Conforti, R, Boulet T, Tomasic G et al (2007) *Breast cancer molecular subclassification and estrogen receptor expression to predict efficacy of adjuvant anthracyclines-based chemotherapy: A biomarker study from two randomized trials*. Annals of Oncology 18: 1477-1483.
9. Esposito A, Criscitiello C and Curigliano G (2015) *Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer*. E cancer 9: 518.
10. Adly S, Hewedi IH, Mokhtar NM (2010) *Clinicopathologic significance of molecular classification of breast cancer: Relation to Nottingham Prognosis Index*. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst 22(4): 209-215.