

Đặc điểm lâm sàng theo nhóm phân tử của ung thư vú HER2 dương tính

Clinical characteristics of HER2-positive breast cancer molecular subtypes

Nguyễn Tiên Quang, Nguyễn Văn Chủ

Bệnh viện K

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét một số mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và nhóm phân tử của ung thư vú HER2 dương tính. **Đối tượng và phương pháp:** 153 bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính được định nhóm phân tử bằng nhuộm hóa mô miễn dịch và đánh giá mối liên quan với đặc điểm lâm sàng. **Kết quả:** Nhóm HER2 thường gặp ở một số đặc điểm lâm sàng xấu với tỷ lệ mắc cao như u lớn (> 5cm: 6,1%), di căn > 3 hạch (22,3%), mức nguy cơ cao (22,2%), hay giai đoạn III (27,3%). **Kết luận:** Nhóm phân tử HER2 thường kết hợp với các đặc trưng lâm sàng xấu hơn so với nhóm lòng ống A và B lai HER2.

Từ khóa: Ung thư vú, HER2 dương tính, nhóm phân tử.

Summary

Objective: To observe some relations between clinical features and HER2 (+) breast cancer molecular subtypes. **Subject and method:** 153 HER2 (+) breast cancer patients were classified as subtypes by IHC stain and evaluating relations to clinical features. **Result:** HER2 subtypes often shows the poor clinical factors in high evidences such as large tumor size (more 5cm: 6.1%), up to 3 positive nodes (22.3%), high-risk group (22.2%) or stage III (27.3%). **Conclusion:** HER2 subtype is often associated in worse clinical factors than LUMA-HER2 hybrid and LUMB-HER2 hybrid subtypes.

Keywords: Breast cancer, HER2 positive, molecular subtypes.

1. Đặt vấn đề

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 thấy ung thư vú gồm một số nhóm sinh học đã được nhận ra. Mặc dù cùng bộc lộ HER2, nhưng ung thư vú có các nhóm phân tử 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 [8], [9]. Trong thực hành hàng ngày, song song với việc phân type mô bệnh học (MBH) ung thư vú, cần nhuộm HMMD với các dấu ấn sinh học để phân nhóm 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 nhóm phân tử, nhất là nhóm lòng ống. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Nhận xét một số mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và nhóm phân tử của ung thư vú HER2 dương tính.*

2. Đối tượng và phương pháp

Ngày nhận bài: 12/3/2020, ngày chấp nhận đăng: 18/3/2020

Người phản hồi: Nguyễn Văn Chủ

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

2.1. Đối tượng

Gồm 153 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 vú và chẩn đoán 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 để nhuộm HMMD để xác định nhóm phân tử có HER2 (+).

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: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Nghiên cứu về MBH 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 HE thường quy.

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: 153 ca: ER, PR, HER2, 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, làm xét nghiệm FISH khi nhuộm HMMD HER2 (2+) và ghi các kết quả vào chương trình quản lý số liệu.

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

Các biến số được chọn để khảo sát

Phân nhóm phân tử ung thư vú: HER2, nhóm lòng ống A lai HER2 (LBHH - LUMA-HER2 hybrid) và nhóm lòng ống B lai HER2 (LBHH LUMB - HER2 hybrid).

Các đặc trưng lâm sàng, gồm:

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).

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.

Tình trạng hạch: Có hoặc không di căn hạch, nhóm hạch (0, ≤ 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: Các trường hợp nghiên cứu được mã hóa dữ liệu. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

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

3. Kết quả

Bảng 1. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với vị trí u

Vị trí u	Bên trái		Bên phải		Hai bên		Tổng số	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %

HER2	54	54,5	45	45,5	0	0,0	99	64,7
LAHH	6	35,3	11	64,7	0	0,0	17	11,1
LBHH	18	48,6	18	48,6	1	2,8	37	24,2
Tổng	78	50,9	74	48,3	1	8,0	153	

Nhận xét: Nhóm HER2 chiếm tỷ lệ 64,7%, tiếp đến là LBHH: 24,2% và LAHH là 11,1%. Ở vú phải nhóm LAHH có tỷ lệ cao hơn ở vú trái, chiếm 64,7% ($p=0,716$).

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

Nhóm tuổi	< 40		40 - 49		50 - 59		60 - 69		≥ 70		Trung bình
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
HER2	10	10,1	23	23,2	50	50,5	11	11,1	5	5,1	51,9 ± 9,4
LAHH	0	0,0	2	11,8	7	41,1	6	35,3	2	11,8	58,8 ± 9,6
LBHH	9	24,3	14	37,9	9	24,3	4	10,8	1	2,7	47,7 ± 11,5
Σ	19	12,4	39	25,5	66	43,1	21	13,7	8	5,3	

Nhận xét: Ở nhóm 50 - 59 tuổi là nhóm HER2: 50,5%, nhóm 60 - 69 tuổi và ≥ 70 tuổi, nhóm LAHH chiếm tỷ lệ cao: 35,3% và 11,8% ($p=0,001$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với tuổi trẻ và già, kinh nguyệt

	HER2		LAHH		LBHH	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Tuổi trẻ (≤ 45 tuổi)	23	74,2	0	0,0	12	80,0
Tuổi già (≥ 65 tuổi)	8	25,8	4	100,0	3	20,0
Tiền mãn kinh	45	45,5	2	11,8	26	70,3
Sau mãn kinh	54	54,5	15	88,2	11	29,7

Nhận xét: Ở nhóm tuổi trẻ chỉ gặp LBHH và HER2 (80,0% và 74,2%), trái lại 100,0% LAHH ở nhóm tuổi già. LAHH chiếm tỷ lệ cao ở nhóm sau mãn kinh (88,2%). Ở nhóm tiền mãn kinh, LBHH chiếm tỷ lệ cao hơn (70,3%) ($p<0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với giai đoạn TNM

TNM	I		II		III		Tổng số	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
HER2	12	12,1	60	60,6	27	27,3	99	64,7
LAHH	6	35,3	8	47,0	3	17,7	17	11,1
LBHH	11	29,7	20	54,1	6	16,2	37	24,2
Tổng	29	18,9	88	57,5	36	23,6	153	

Nhận xét: Ung thư vú giai đoạn I, nhóm LAHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 35,3%. Trái lại, ở giai đoạn III, nhóm HER2 chiếm tỷ lệ 27,3% ($p=0,0001$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với mức độ nguy cơ

Nguy cơ	Thấp	Trung bình	Cao	Tổng số
---------	------	------------	-----	---------

	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
HER2	1	1,0	76	76,8	22	22,2	99	64,7
LAHH	0	0,0	14	82,4	3	17,6	17	11,1
LBHH	0	0,0	32	86,5	5	13,5	37	24,2
Tổng	1	7,0	122	79,7	30	19,6	153	

Nhận xét: Ở nguy cơ trung bình nhóm LBHH, LAHH chiếm tỷ lệ cao là 86,5%, 82,4%. Nhóm HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn ở mức nguy cơ cao là 22,2% ($p=0,001$).

Bảng 6. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với nhóm kích thước u và hạch

	HER2		LAHH		LBHH	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
$U \leq 2\text{cm}$	35	35,4	11	64,7	21	56,8
$U > 2 - 5\text{cm}$	58	58,5	6	35,3	16	43,2
$U > 5\text{cm}$	6	6,1	0	0,0	0	0,0
Di căn hạch: 0	49	49,5	11	64,8	21	56,8
Di căn hạch: 1 - 3	28	28,3	3	17,6	11	29,7
Di căn hạch: > 3	22	22,2	3	17,6	5	13,5

Nhận xét: LAHH chiếm tỷ lệ cao ở $u \leq 2\text{cm}$, là 64,7%. $U > 5\text{cm}$, chỉ gặp nhóm HER2 chiếm 6,1% ($p=0,048$). Nhóm di căn > 3 hạch, HER2 chiếm tỷ lệ cao (22,3%). Nhóm di căn 1 - 3 hạch, LBHH chiếm tỷ lệ cao, là 29,7% ($p=0,0001$).

4. Bàn luận

Phân nhóm phân tử ung thư vú sử dụng bộ gen “nội sinh” đã xác định được các nhóm phân tử khác nhau có ý nghĩa tiên lượng và điều trị [8]. Hầu hết các nghiên cứu HMMD để phân nhóm phân tử ung thư vú đều dựa trên cơ sở kết quả của phân tích gen [2], [10]. Sử dụng bảng phân loại của Bhargava theo tiêu chuẩn HMMD, chúng tôi thấy (Bảng 1) trong ung thư vú HER2 (+), nhóm HER2 chiếm tỷ lệ 64,7%, tiếp đến là LBHH: 24,2% và LAHH là 11,1%. Bhargava và cộng sự (2010) nhận thấy có 16% nhóm HER2, 4% nhóm lòng ống A lai HER2 và 7% nhóm lòng ống B lai HER2 [3]. Đáp ứng bệnh học hoàn toàn được xác định ở 33% u HER2, 8,3% u LBHH và 0% u LAHH ($p<0,0001$). Theo nghiên cứu của Cheang và cộng sự (2008) nhóm HER2 là 5,5% và nhóm lòng ống lai HER2 chiếm 6,4% [5]. 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.

Vị trí u: Ung thư vú có thể gặp ở bên phải hoặc trái, một số trường hợp có thể xảy ra ở 2 bên. Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 1) nhận thấy rằng vú bên phải chỉ có nhóm LAHH có tỷ lệ cao $> 50\%$ (64,7%) và các nhóm khác đều chiếm tỷ lệ $< 50\%$. Ung thư vú 2 bên đều thuộc nhóm LBHH (2,8%) ($p=0,716$). Spitalo và cộng sự (2008) nhận thấy nhóm HER2 gặp ở u vú bên trái chiếm tỷ lệ cao hơn (lần lượt là 51,5%) ($p=0,2836$) [10].

Tuổi mắc bệnh: Nhóm HER2 có độ tuổi mắc bệnh trung bình là $51,9 \pm 9,4$ tuổi và LBHH là $47,7 \pm 11,5$ tuổi. Năm 2010, Bhargava và cộng sự (2010) cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình theo từng nhóm phân tử như sau: Nhóm HER2 (48 tuổi), LAHH (54 tuổi) và LBHH (44 tuổi) [3]. Qua Bảng 2, chúng tôi nhận thấy rằng ở nhóm tuổi < 40 (rất trẻ), nhóm LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 24,3%. Nhóm 50 - 59 tuổi, nhóm HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50,5%. Nhóm 60 - 69 tuổi, nhóm LAHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 35,3% và nhóm ≥ 70 tuổi (rất già), nhóm LAHH là 11,8%

($p < 0,001$). Theo nghiên cứu của Cheang và cộng sự (2008), ở nhóm 50 - 65 tuổi, nhóm HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 43,4%, tiếp đến là nhóm lòng ống lai HER2 chiếm tỷ lệ 35,1% [5]. Theo kết quả Bảng 2, ung thư vú tuổi trẻ không có trường hợp nào thuộc nhóm LAHH và nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ thấp hơn so với các nhóm khác (54,2%). Trái lại, ở nhóm tuổi trẻ và các nhóm LBHH, HER2 đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm này (80,0% và 74,2%). Trong khi đó, ở nhóm tuổi già, nhóm LAHH chiếm 100,0% ($p = 0,0034$). Ung thư vú ở phụ nữ trẻ được nhận ra trong nhiều thập kỷ, biểu hiện sự ác tính. Phụ nữ ung thư vú trẻ ≤ 45 tuổi được chứng minh thời gian sống thêm không bệnh có xu hướng thấp hơn so với bệnh nhân ung thư vú già (≥ 65 tuổi).

Kinh nguyệt: Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3) cho thấy rằng ung thư vú gặp ở các bệnh nhân sau mãn kinh, nhóm LAHH chiếm tỷ lệ cao (88,2%), tiếp đến là nhóm HER2 (54,5%). Trong khi đó ở các bệnh nhân tiền mãn kinh, nhóm LBHH chiếm tỷ lệ cao hơn (70,3%) ($p = 0,0007$). Đoàn Thị Phương Thảo (2012) nhận thấy nhóm HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm sau mãn kinh [1]. Nhiều chiến lược điều trị nội tiết của phụ nữ tiền mãn kinh có ung thư vú ER (+) đã được đánh giá trong các năm qua. Điều rõ ràng từ tất cả các nghiên cứu này là điều trị nội tiết bổ trợ là một phần rất quan trọng của phác đồ bổ trợ cho hầu hết các phụ nữ tiền mãn kinh bị ung thư vú đáp ứng nội tiết và những phụ nữ có u nhóm lòng ống A có thể được điều trị một cách an toàn bằng liệu pháp nội tiết đơn thuần.

Giai đoạn TNM: Giai đoạn của ung thư vú là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tỷ lệ sống thêm và phương pháp điều trị. Qua Bảng 4 cho thấy ung thư vú giai đoạn I, nhóm LAHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 35,3%. Trái lại, ở giai đoạn III, nhóm HER2 chiếm tỷ lệ 27,3%. Nhóm LBHH có xu thế mắc trung bình ở giai đoạn I và II ($p = 0,0001$). Theo Bhargava và cộng sự (2010), ở giai đoạn III nhóm LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 38,0%, tiếp đến là nhóm HER2 (37,0%), và nhóm LAHH (33,0%) [3]. Năm 2013, Engstrøm và cộng sự chỉ ra rằng nhóm HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn ở giai đoạn III (11,7%). Trái lại ở giai đoạn IV, nhóm

lòng ống B (tương ứng nhóm lòng ống lai HER2) chiếm tỷ lệ 11,4% cao hơn so với các nhóm khác [6].

Mức độ nguy cơ: Sự phân nhóm mức độ nguy cơ có thể giúp lựa chọn đúng phác đồ điều trị phù hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 5) chỉ ra rằng ung thư vú có mức nguy cơ trung bình nhóm LBHH, LAHH chiếm tỷ lệ cao là 86,5%, 82,4%. Nhóm HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn ở mức nguy cơ cao là 22,2% ($p = 0,001$). Sự xác định nhóm nguy cơ trong ung thư vú có vai trò rất quan trọng trong điều trị và tiên lượng, đặc biệt là để xác định chiến lược điều trị ung thư vú. 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 (nhóm TNP, không dung nạp) thì không cần điều trị bổ trợ kể cả hóa trị. Nhóm nguy cơ trung bình có thể điều trị nội tiết đơn thuần hoặc kết hợp với hóa trị. Trái lại, nhóm nguy cơ cao cần phải điều trị nội tiết kết hợp với hóa trị [7].

Kích thước u: Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng. Qua Bảng 6 cho thấy kích thước u trung bình ở các nhóm LAHH ($2,2 \pm 1,8$), LBHH ($2,1 \pm 1,3$) và cao nhất ở nhóm HER2 ($2,8 \pm 1,4$). Kích thước trung bình của nhóm lòng ống A ($2,3 \pm 1,2$) thấp hơn so với nhóm lòng ống B ($2,5 \pm 1,4$). Theo Bhargava và cộng sự (2010), kích thước u trung bình theo các nhóm HER2 (2,9cm), LAHH (3,0cm) và LBHH (3,0cm) [3]. Nhóm LAHH chiếm tỷ lệ cao ở nhóm $u \leq 2$ cm, là 64,7%. Ở nhóm u có kích thước > 5 cm, chỉ gặp duy nhất nhóm HER2 (6,1%). Ở nhóm u từ $> 2 - 5$ cm, cao nhất là nhóm HER2: 58,6% ($p = 0,048$). Theo nghiên cứu của Cheang và cộng sự (2008), các u từ $2 - 5$ cm, nhóm lòng ống lai HER2 và nhóm HER2 chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 53,2% và 49,2% [5].

Tình trạng hạch nách: Là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất liên quan đến tỷ lệ tái phát và sống thêm. Số lượng hạch di căn trung bình của nhóm HER2: $1,9 \pm 0,3$, nhóm LBHH ($1,3 \pm 0,3$) và nhóm LAHH ($1,9 \pm 0,8$). Năm 2013, Engstrøm và cộng sự nhận thấy rằng nhóm HER2 bị di căn hạch nhiều nhất (53,3%) [6]. Bảng 6 cho thấy nhóm HER2 chiếm tỷ lệ di căn hạch cao ở nhóm > 3 hạch, là 22,3%. Trong nhóm di căn 1 - 3 hạch, nhóm LBHH chiếm tỷ lệ di căn hạch cao hơn,

là 29,7% ($p=0,0001$). Adly và cộng sự (2010) nhận thấy rằng, tỷ lệ di căn hạch cao nhất ở nhóm HER2 là 35,7% [2]. Qua đó cho thấy, các u ER (-) có tỷ lệ di căn hạch cao, nhất là ở nhóm > 3 hạch, như nhóm HER2.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 153 bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính chúng tôi rút ra các kết luận sau:

Nhóm phân tử: Trong ung thư vú HER2 (+), nhóm HER2 phổ biến hơn LBHH và LAHH.

Mối liên quan với đặc điểm lâm sàng ($p<0,05$): Nhóm HER2 thường gặp ở một số đặc điểm lâm sàng xấu hơn so với LAHH hay LBHH, với tỷ lệ mắc cao như u lớn (> 5cm: 6,1%), di căn > 3 hạch (22,3%), mức nguy cơ cao (22,2%), hay giai đoạn III (27,3%).

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.
- 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): 276-283.
- Bhargava R, Beriwal S, Dabb DJ et al (2010) *Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predict response to neoadjuvant chemotherapy: A single Institutional experience with 359 cases*. Cancer, in press: 357-363.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al (2006) *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study*. JAMA 295(21): 2492-2502.
- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C et al (2008) *Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype*. Clin Cancer Res 14: 1368-1376.
- 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.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al (2005) *Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer*. Ann Oncol 16: 1569-1583.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al (2000) *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 406(6797): 747-752.
- 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.
- 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.