

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM PHÂN NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ BẰNG KỸ THUẬT HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ XÂM LẤN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2021-2022

Lê Phong^{1}, Nguyễn Hồng Phong²*

1. Phòng khám Đa khoa Mekomed – Cửu Long

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**E-mail: lephong08081990@gmail.com*

Ngày nhận bài: 06/11/2022

Ngày phản biện: 25/5/2023

Ngày duyệt đăng: 07/7/2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô tuyến vú ở nữ hiện nay đang là nguyên nhân hàng đầu gây ra tỷ lệ mắc bệnh ung thư toàn cầu năm 2020. Việc phân loại Ung thư biểu mô tuyến vú dựa vào các đặc tính sinh học và hóa mô miễn dịch của tế bào u nhằm cung cấp cho ung thư học lâm sàng các thông tin chính xác, là cơ sở nền tảng cho việc lựa chọn phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát đặc điểm mô bệnh học và xác định tỷ lệ các phân nhóm phân tử trên bệnh nhân ung thư biểu mô vú xâm lấn tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ năm 2021-2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Các bệnh nhân nữ Ung thư biểu mô tuyến vú có chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô xâm lấn, được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ. **Kết quả:** Qua nghiên cứu 211 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 8/2021, chúng tôi có một số nhận xét như sau: phân nhóm lòng ống A chiếm tỉ lệ 39,3%, phân nhóm Tam âm chiếm tỉ lệ 24,6%, phân nhóm HER2 chiếm tỉ lệ 18,5% và phân nhóm Lòng ống B chiếm tỉ lệ 17,5%. Đặc điểm phân nhóm phân tử liên quan có ý nghĩa thống kê với Độ mô học ($p=0,041$), chỉ số phân bào Ki-67 ($p<0,001$). Chưa ghi nhận mối liên quan giữa phân nhóm phân tử với tuổi, giai đoạn ung thư. **Kết luận:** Phân nhóm lòng ống A chiếm tỉ lệ 39,3%, kế đến là phân nhóm Tam âm chiếm tỉ lệ 24,6%, tiếp theo là phân nhóm HER2 chiếm tỉ lệ 18,5% và thấp nhất là phân nhóm Lòng ống B chiếm tỉ lệ 17,5%.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến vú, Hóa mô miễn dịch, phân nhóm phân tử, Ki-67, CK5.

ABSTRACT

RESEARCH ON MOLECULAR SUBTYPE OF BREAST CARCINOMA BY IMMUNOHISTOCHEMICAL TECHNIQUE ON INVASIVE MAMMARY GLAND CARCINOMA PATIENTS AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL IN 2021-2022

Le Phong^{1}, Nguyen Hong Phong²*

1. Mekomed – Cuu Long General Clinic

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Female breast cancer is currently the leading cause of global cancer incidence in 2020. The classification of breast cancer is based on the biological and immunohistochemical properties of tumor cells in order to provide clinical oncology with accurate information, which is the basis for the selection of treatment regimens and disease prognosis.

Objectives: To survey on histopathology and rate of molecular subtypes in patients with invasive breast carcinoma at Can Tho City Oncology Hospital in 2021-2022. **Materials and methods:** Cross-sectional description. Female breast cancer patients with a pathological diagnosis of invasive carcinoma were treated at Can Tho City Oncology Hospital. **Results:** Through the study of 211 cases of breast carcinoma at Can Tho City Oncology Hospital from August 2021, we have some comments as follows: tubular subgroup A accounts for 39.3%, The Tam Yin subgroup accounted for 24.6%, the HER2 subgroup accounted for 18.5% and the Tubular B subgroup accounted for 17.5%. Molecular subgroup characteristics were statistically significant with histological grade ($p=0.041$), mitotic index Ki-67 ($p<0.001$). No association between molecular subtypes with age, cancer stage has been recorded. **Conclusion:** Luminal A accounts for 39.3%, followed by Triple Negative with 24.6%, followed by HER2 accounting for 18.5% and the lowest Luminal B accounting for 17.5%.

Keywords: Breast Carcinoma, Immunohistochemistry, Molecular subtypes, Ki-67, CK5/6.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến vú ở nữ hiện nay đang là nguyên nhân hàng đầu gây ra tỷ lệ mắc bệnh ung thư toàn cầu vào năm 2020, với ước tính khoảng 2,3 triệu ca mắc mới, chiếm 11,7% tổng số ca ung thư [1]. Hiện nay, cận lâm sàng và tầm soát đã giúp phát hiện sớm, cải thiện thời gian sống cũng như tiên lượng cho bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú [2], [3]. Tuy nhiên, một thực tế lâm sàng cho thấy rằng, mặc dù có cùng đặc điểm mô bệnh học và cùng giai đoạn nhưng có thể biểu hiện lâm sàng, tiến triển, đáp ứng với liệu pháp điều trị hoàn toàn khác nhau. Ở cấp độ gen cho thấy, ung thư biểu mô tuyến vú mặc dù cùng loại mô học, độ mô học nhưng không phải là một thực thể duy nhất mà bao gồm các phân nhóm phân tử khác nhau [4], những phân nhóm này có các yếu tố nguy cơ về dịch tễ học, diễn tiến tự nhiên của bệnh và đáp ứng với các phác đồ điều trị cũng khác nhau [5], trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về đặc điểm phân tử của ung thư vú và đã phân loại ra nhiều phân nhóm ung thư vú dựa vào biểu hiện gen hoặc kiểu hình các dấu ấn sinh học ER, PR, HER2, Ki-67 tương ứng trên hóa mô miễn dịch chính là cơ sở cho sự chọn lựa các phác đồ điều trị nhắm trúng đích phân tử và thích hợp cho từng bệnh nhân [6], [7]. Xuất phát từ những vấn đề trên, chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu tỷ lệ các phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ năm 2021-2022” với mục tiêu: Xác định tỷ lệ các phân nhóm phân tử trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ năm 2021-2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân nữ được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến vú tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân nữ ung thư biểu mô tuyến vú có chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn, được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân đã hóa trị hoặc xạ trị vào khối u trước đó, bệnh nhân ung thư có quan khác di căn tới vú.

- **Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** Tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 8/2021-8/2022.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

- **Cỡ mẫu trong nghiên cứu:** 211 bệnh nhân.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

- **Nội dung nghiên cứu:** Nghiên cứu tỷ lệ các phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tuyến vú và một số yếu tố liên quan.

- **Phương pháp xử lý số liệu và phân tích số liệu:** Sử dụng phần mềm Excel, SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tuyến vú

Bảng 1. Tỷ lệ các phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng hóa mô miễn dịch

Phân nhóm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Lòng ống A	83	39,3
Lòng ống B	37	17,5
HER2	39	18,5
Tam âm	52	24,6
Tổng cộng	211	100

Nhận xét: Nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,3% với 83 trường hợp, kế đến là nhóm tam âm 24,6%, nhóm HER2 chiếm 18,5% và nhóm lòng ống B chiếm 17,5%.

3.2. Một số yếu tố liên quan với các phân nhóm phân tử

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

Tuổi	<40		≥40		Tổng cộng		Tuổi trung bình
	n	%	n	%	n	%	
Lòng ống A	14	16,9	69	72,4	83	39,3	52±10,58
Lòng ống B	7	18,9	30	81,1	37	17,5	50,59±10,18
HER2	2	5,1	37	94,9	39	18,5	54,23±8,37
Tam âm	4	7,7	48	92,3	52	24,6	53,6±9,58
Tổng cộng	27	12,8	184	87,2	211	100	52,56±9,9

* Ghi chú: Cramer's V=0,165; p=0,126

Nhận xét: Tất cả các phân nhóm đều có tỷ lệ cao mắc ung thư ở tuổi ≥40, độ tuổi trung bình của nghiên cứu là 52,56±9.9, phân nhóm HER2 và Tam âm có tỷ lệ cao nhất lần lượt là 94,9% và 92,3%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Mối liên quan giữa độ mô học với phân nhóm phân tử

Độ mô học	I		II		III		Tổng cộng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lòng ống A	3	3,6	80	96,4	0	0	83	39,3
Lòng ống B	1	2,7	35	94,6	1	2,7	37	17,5
HER2	0	0	39	100	0	0	39	18,5
Tam âm	0	0	48	92,3	4	7,7	52	24,7
Tổng cộng	4	1,9	202	95,7	5	2,4	211	100

* Ghi chú: Cramer's V=0,172; p=0,041

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến vú có độ mô học II chiếm tỉ lệ cao nhất 95,7% trong đó, HER2 chiếm tỉ lệ 100%. Phân nhóm Tam âm có độ mô học III chiếm tỉ lệ cao nhất 7,7%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

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

Giai đoạn	I		II		III		IV		Tổng cộng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lòng ống A	8	9,6	45	54,2	29	34,9	1	1,2	83	39,3
Lòng ống B	2	5,4	18	48,6	16	43,2	1	2,7	37	17,5
HER2	7	17,9	19	48,7	12	30,8	1	2,6	39	18,5
Tam âm	6	11,5	23	44,2	21	40,4	2	3,8	52	24,7
Tổng cộng	23	10,9	105	49,8	78	37	5	2,4	211	100

* Ghi chú: Cramer's V=0,094; p=0,735

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn II chiếm tỉ lệ cao nhất 49,8%, phân nhóm Tam âm có tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn III và IV cao nhất lần lượt là 40,4% và 3,8%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Mối liên quan giữa chỉ số phân bào Ki-67 với phân nhóm phân tử

Ki-67	≤15%		16-30		>30%		Tổng cộng		Trung bình
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Lòng ống A	50	60,2	25	30,1	8	9,6	83	39,3	15,89±13,34
Lòng ống B	16	43,2	14	37,8	7	18,9	37	17,5	22,22±17,35
HER2	11	28,2	18	46,2	10	25,6	39	18,5	25,92±17,54
Tam âm	21	40,4	10	19,2	21	40,4	52	24,7	30,85±25,84
Tổng cộng	98	46,4	67	31,8	46	21,8	211	100	22,54±19,38

* Ghi chú: $\chi_{(9)}^2=26,6$; p<0,001

Nhận xét: Trong nhóm Ki-67 >30%, phân nhóm Tam âm có tỉ lệ cao nhất 40,4%. Trong nhóm Ki-67 từ 16-30%, phân nhóm HER2 có tỉ lệ cao nhất 46,2%. Về trung bình của Ki-67, phân nhóm Tam âm có trung bình cao nhất 30,85±25,84, kế đến là HER2 25,92±17,54. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tuyến vú

Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ (2016), typ lòng ống A chiếm tỉ lệ cao nhất 33,3%, bộ ba âm tính chiếm 20,8%, HER2 chiếm 20%, lòng ống B chiếm 14,9% [6]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Thảo (2012), lòng ống A chiếm tỉ lệ cao nhất 44,8%, HER2 chiếm 17,9%, giống đày và không phân loại chiếm tổng 21,4%, lòng ống B chiếm

14,9% [7]. Theo nghiên cứu của Shahin và cs (2021) cho thấy, phân nhóm lòng ống A chiếm tỉ lệ cao nhất 36,9%, phân nhóm lòng ống B chiếm 20,2%, phân nhóm HER2 chiếm 17,7%, phân nhóm tam âm chiếm 13,9% [8].

Qua so sánh với các tác giả trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy phân nhóm lòng ống A có tỉ lệ cao nhất 39,3% và có cùng kết quả với tác giả Nguyễn Văn Chủ (2016) 33,3%; Nguyễn Thị Phương Thảo (2012) 44,8%; Shahin và cs (2021) 36,9%. Trong các nghiên cứu này, kết quả của chúng tôi tương đương với tác giả Nguyễn Văn Chủ về thứ tự tỉ lệ các phân nhóm phân tử.

4.2. Các yếu tố liên quan

- Nhóm tuổi:

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 2), phân nhóm HER2 và phân nhóm Tam âm có độ tuổi trung bình cao nhất $54,23 \pm 8,37$ và $53,6 \pm 9,58$. Phân nhóm lòng ống B có độ tuổi trung bình thấp nhất $50,59 \pm 10,18$. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,126 > 0,05$).

Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ (2016) cho thấy, phân nhóm Lòng ống A có độ tuổi trung bình cao nhất $54,1 \pm 11,6$, kế đến là nhóm HER2 $51,9 \pm 9,4$, nhóm Lòng ống B $51,6 \pm 12,5$ và nhóm Tam âm 50 ± 11 [6]. Trong nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy, phân nhóm HER2 có tuổi trung bình cao nhất 52 tuổi, kế đến là nhóm Lòng ống A 51,3 tuổi, lòng ống B 50,3, giốn đáy 49,9 và không phân loại 43 [7]. Theo nghiên cứu của Rasmi và cs (2018) cho thấy, phân nhóm HER2 có tuổi mắc ung thư trung bình cao nhất $53,43 \pm 10,01$ tuổi, kế đến là phân nhóm lòng ống A $53,29 \pm 11,6$, thấp nhất là nhóm Tam âm $45,91 \pm 10,08$ [9].

Qua so sánh với các tác giả trong và ngoài nước, kết quả của chúng tôi tương đương với Đoàn Thị Phương Thảo và Rashmi ở phân nhóm HER2 có tuổi mắc ung thư trung bình cao nhất. Các nghiên cứu ngoài nước có độ tuổi mắc ung thư vú trung bình ở các phân nhóm cao hơn chúng tôi và các tác giả trong nước, lý giải sự khác biệt này là do hệ thống y tế, vấn đề tuyên truyền, tầm soát hoạt động tốt và hiệu quả.

- Độ mô học:

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3) cho thấy, ung thư biểu mô tuyến vú có độ mô học II chiếm tỉ lệ cao nhất 95,7% trong đó nhóm HER2 có tỉ lệ 100%. Trong nhóm độ mô học III, phân nhóm Tam âm có tỉ lệ cao nhất 7,7%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,041 < 0,05$).

Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ (2016) cho thấy, độ mô học III chiếm tỉ lệ cao nhất 53,9%, trong đó phân nhóm Tam âm chiếm tỉ lệ cao nhất 73,8% [6]. Theo nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy, độ mô học III chiếm tỉ lệ cao nhất 59%, trong đó phân nhóm Lòng ống B có tỉ lệ cao nhất 85% [7]. Trong nghiên cứu của Anna và cs (2021) cho thấy, độ mô học II chiếm tỉ lệ cao nhất 48,7% trong đó nhóm lòng ống B có tỉ lệ cao nhất 47,9%, trong nhóm độ mô học III, phân nhóm Tam âm chiếm tỉ lệ cao nhất 80,9% [10].

Qua so sánh với các tác giả trong và ngoài nước, chúng tôi có cùng quan điểm với tác giả Anna về độ mô học II chiếm tỉ lệ cao nhất, phân nhóm Tam âm có độ mô học III cao nhất. Sự khác biệt này là do đặc tính sinh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

- Giai đoạn ung thư biểu mô tuyến vú TNM:

Giai đoạn ung thư vú là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tỉ lệ kéo dài sống thêm cũng như lựa chọn phương pháp điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 4) cho thấy, phân nhóm Tam âm có tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn III và IV cao nhất lần lượt là 40,4% và 3,8%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,735>0,05$).

Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ (2016) cho thấy, phân nhóm HER2 có tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn II và giai đoạn III cao nhất lần lượt là 60,6% và 27,3% [6]. Theo nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy, phân nhóm HER2 và phân nhóm Tam âm có tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn III cao nhất 50% [7]. Theo nghiên cứu của Anna và cộng sự (2021) cho thấy, phân nhóm HER2 có tỉ lệ ung thư giai đoạn III và IV cao nhất 27% [10].

Qua so sánh với các tác giả trong và ngoài nước, kết quả của chúng tôi cùng quan điểm với Đoàn Thị Phương Thảo về phân nhóm Tam âm có tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn III cao nhất. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm về tiến độ phát triển khối bướu của phân nhóm phân tử, cũng có thể do tầm soát phát hiện sớm ung thư vú ở các nước phát triển tốt hơn.

- Chỉ số phân bào Ki-67:

Biểu hiện Ki-67 có thể được coi là một dấu ấn sinh học tiềm năng có giá trị và bổ sung thông tin tiên lượng cho các thông tin thu được từ các yếu tố tiên lượng cổ điển như: phân loại bệnh lý, kích thước u và hạch bạch huyết. Biểu hiện Ki-67 cao có liên quan đáng kể đến việc tái phát và tử vong do ung thư vú.

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chủ (2016) cho thấy, trong nhóm Ki-67 $>30\%$, phân nhóm Tam âm có tỉ lệ cao nhất 55,3%. Trong nhóm Ki-67 $\leq 15\%$, phân nhóm lòng ống A có tỉ lệ cao nhất 57,7% [6]. Theo nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy, phân nhóm Tam âm có chỉ số phân bào $>50\%$ chiếm tỉ lệ cao nhất 66,6%, kể đến là phân nhóm HER2 54,2% [7]. Theo tác giả Borislav và cs (2018) cho thấy, phân nhóm HER2 có tỉ lệ Ki-67 $>15\%$ chiếm tỉ lệ cao nhất 84%, kể đến là phân nhóm Tam âm chiếm 66,7% [11].

Qua so sánh với các tác giả, kết quả của chúng tôi (Bảng 5) cho thấy phân nhóm Tam âm và phân nhóm HER2 có chỉ số phân bào Ki-67 chiếm tỉ lệ cao nhất ($p<0,001$) tương đồng với các tác giả trong và ngoài nước.

IV. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 211 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 8/2021, chúng tôi có một số nhận xét như sau: phân nhóm lòng ống A chiếm tỉ lệ 39,3%, phân nhóm Tam âm chiếm tỉ lệ 24,6%, phân nhóm HER2 chiếm tỉ lệ 18,5% và phân nhóm Lòng ống B chiếm tỉ lệ 17,5%. Đặc điểm phân nhóm phân tử liên quan có ý nghĩa thống kê với Độ mô học ($p=0,041$), chỉ số phân bào Ki-67 ($p<0,001$). Chưa ghi nhận mối liên quan giữa phân nhóm phân tử với tuổi, giai đoạn ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2020: Globocal estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancerin 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021. 71(3), 209-24. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Sitt J. C., Lui C. Y., Sinn L. H., Fong J. C. Understanding breast cancer screening-past, present and future. *Hong Kong Med J.* 2018. 24(2), 166-174. <http://dx.doi.org/10.12809/hkmj177123>
3. da Costa Vieira R. A., Biller G., Uemura G., Ruiz C. A., Curado M. P. Breast cancer screening in developing countries. *Clinics (Sao Paulo).* 2017. 72(4), 244-253. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(04\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(04)09)

4. Hasdemir O. A., Tokgöz S., Köybaşıoğlu F., Karabacak H., Yücesoy C., et al. Clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma. *Adv Clin Exp Med*. 2018. 27(4), 509-513.
 5. Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thürlimann B., Senn H. J. 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. *Annals of Oncology*. 2011. 22, 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
 6. Nguyễn Văn Chủ. Nghiên cứu áp dụng phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Dược Hà Nội. 2016.
 7. Đoàn Thị Phương Thảo. Nghiên cứu gen HER2 và phân nhóm phân tử ung thư vú. Đề tài tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2012.
 8. Sayed S., Fan S., Moloo Z., Wasike R., Bird P., et al. Breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes in breast cancer patients from Kenya. *Breast Cancer Res*. 2021. 23(1), 68.
 9. Rashmi S., Kamala S., Murthy S. S., Kotha S., Rao Y. S., Chaudhary K. V. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *India J Radiol Imaging*. 2018. 28(3), 354-361. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_78_18
 10. Johansson A. L., Trewin C. B., Fredriksson I., Reinertsen K. V., Russnes H., Ursin, G. In modern times, how important are breast cancer stage, grade and receptor subtype for survival: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res*. 2021. 23(1), 17.
 11. Kondov B., Milenković Z., Kondov G., Petrushevska G., Basheska N., et al. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018. 6(6), 961-967. doi: 10.3889/oamjms.2018.231
-