

## PHÂN TẦNG NGUY CƠ THEO IHC4 VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA UNG THƯ VÚ XÂM NHẬP GIAI ĐOẠN I-II

Nguyễn Tiến Quang\*

### TÓM TẮT

Phác đồ điều trị ung thư vú giai đoạn sớm I, II có thụ thể nội tiết dương tính gồm liệu pháp nội tiết, cân nhắc sử dụng hóa chất với những trường hợp nguy cơ tái phát cao hoặc typ phân tử có tiên lượng xấu. **Mục tiêu:** Đánh giá mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ IHC4 với một số đặc điểm lâm sàng. **Kết quả nghiên cứu:** Trong nhóm giá trị IHC4 thấp, tỉ lệ bệnh nhân không di căn hạch chiếm 94,7%, cao hơn tỉ lệ nhóm này trong nhóm giá trị IHC4 trung bình (chiếm 73,3%), và trong nhóm giá trị IHC4 cao (chiếm 66,9%). Tỉ lệ nhóm di căn 1-3 hạch tăng dần trong các nhóm giá trị IHC4 từ thấp tới cao lần lượt là 5,3%; 26,7% và 33,1% ( $p < 0,05$ ). **Kết luận:** Nhóm nguy cơ thấp chiếm tỷ lệ cao nhất ở ung thư vú chưa di căn hạch, trái lại nhóm IHC4 cao chủ yếu gặp ở các ung thư vú đã di căn hạch.

**Từ khóa:** Ung thư vú, Phân tầng nguy cơ, Đặc điểm lâm sàng, Hóa mô miễn dịch.

### SUMMARY

#### RISK CATEGORY OF IHC4 SCORE AND SOME CLINICAL FEATURES IN INVASIVE BREAST CANCER WITH STAGE I-II

Regimens of hormonal receptor-positive breast cancer, stage I and II include endocrine therapy, consideration of chemotherapy for high risk of recurrence or poor prognosis. **Purpose:** Assessment of association between IHC4 risk groups and some clinical features of stage I-II breast cancer. **Methods:** 226 breast cancer patients were classified in risk subgroups by the criteria of IHC stain and evaluating their relations to clinical characteristics. **Results:** In the low IHC4 group, the proportion of patients without metastasized lymph node accounted for 94.7%, higher than the proportion of this group in the mean IHC4 group (73.3%), and in the high IHC4 group (accounting for 66.9%). The rate of 1-3 the positive lymph node (s) gradually increased in the different IHC4 groups from low to high respectively 5.3%; 26.7% and 33.1% ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** The low-risk group had the highest proportion of negative node, whereas the high-risk group was mainly found in the positive node.

\**Bệnh viện K*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tiến Quang

Email: ntienquangbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 23.4.2021

Ngày duyệt bài: 6.5.2021

**Key words:** Breast cancer, Risk stratification, Clinical feature, IHC.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong ung thư vú, phác đồ điều trị ung thư vú (UTV) giai đoạn sớm I, II có thụ thể nội tiết dương tính gồm liệu pháp nội tiết, cân nhắc sử dụng hóa chất với những trường hợp nguy cơ tái phát cao hoặc typ phân tử có tiên lượng xấu. Do vậy, việc phân tầng nguy cơ ở những bệnh nhân này rất quan trọng, để đưa ra liệu pháp điều trị phù hợp, tránh điều trị quá mức cho bệnh nhân. Trong những xét nghiệm phân tầng nguy cơ bệnh nhân, Oncotype DX có giá trị cao nhất và được đưa vào phân loại AJCC lần thứ 8 [1]. Tuy nhiên, những xét nghiệm này đòi hỏi nhiều chi phí và công nghệ cao, nên chưa được áp dụng phổ biến ở các nước đang phát triển. Do vậy năm 2011, Cuzick và cs [2] đã thiết lập thang điểm IHC4 (Immunohistochemistry 4) được tính toán dựa trên 4 dấu ấn ER, PR, HER-2 và Ki67, với cách tính toán đơn giản và chi phí thấp, nhằm tiên lượng thời gian tái phát của bệnh nhân UTV giai đoạn sớm có thụ thể nội tiết dương tính. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng thang điểm IHC4 có giá trị tiên lượng tương tự như xét nghiệm Oncotype Dx [2]. Ở Việt Nam rất ít nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: *Đánh giá mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ IHC4 với một số đặc điểm lâm sàng ung thư vú giai đoạn I-II.*

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu.** Gồm 226 bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật tại Bệnh viện K, từ năm 2017 đến năm 2019.

#### Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- UTV nguyên phát giai đoạn I-II với chẩn đoán MBH là UTBM xâm nhập, nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) dương tính với thụ thể nội tiết.
- Có tiêu bản nhuộm HE và khối nén chứa bệnh phẩm đủ để nghiên cứu.
- Chưa được điều trị hóa chất và/hoặc xạ trị trước mổ.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không thỏa mãn các tiêu chuẩn trên

- UTV tại chỗ, tái phát hoặc ung thư từ nơi khác di căn tới vú.
- UTV ở nam giới.

#### Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**Các bước tiến hành nghiên cứu**

**Ghi nhận các thông tin:** Tuổi, vị trí u, kích thước u, tình trạng hạch nách và pTNM.

**Nghiên cứu HMMD:** Các mẫu mô được nhuộm HMMD bằng máy Ventana với các dấu ấn: ER, PR, Her-2/neu và Ki67. Đánh giá kết quả HMMD theo các hướng dẫn quốc tế.

Phân tầng mức độ nguy cơ: thấp, trung bình và cao theo thang điểm IHC4:

$$IHC4 = 94,7 \times [-0,1 ER_{10} - 0,079 PR_{10} + 0,586 HER2 + 0,240 \times \ln(1 + 10 \times Ki67)]$$

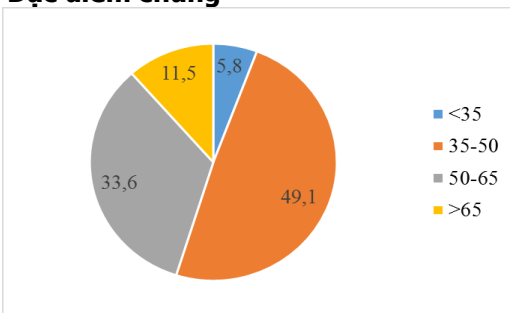
**Địa điểm nghiên cứu:** Nghiên cứu này được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh-tế bào, Bệnh viện K.

**Đạo đức trong nghiên cứu:** Đề tài được hội đồng khoa học và đạo đức của Bệnh viện K phê duyệt.

**Xử lý số liệu:** Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Đặc điểm chung**



**Biểu đồ 3.1. Phân bố tỷ lệ theo nhóm tuổi của ung thư vú**

**Nhận xét:** Tuổi trung bình là 51,17±11,25, tuổi cao nhất là 86; tuổi thấp nhất là 22. Nhóm tuổi hay gặp nhất là 35-50 với 111 trường hợp, chiếm tỷ lệ 49,1%. Nhóm <35 tuổi ít gặp nhất với 13 trường hợp, chiếm tỷ lệ 5,8%.

**Bảng 1. Phân bố theo vị trí ung thư vú**

Vị trí	N	Tỷ lệ (%)
Vú phải	105	46,5
Vú trái	114	50,4
Không xác định	7	3,1
<b>Tổng</b>	<b>226</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** Trong 226 bệnh nhân nghiên cứu, ung thư vú gặp ở vú trái (50,4%) nhiều hơn bên vú phải (46,5%).

**Phân tầng nguy cơ theo IHC4 và một số mối liên quan**

**Bảng 2. Phân tầng nguy cơ ung thư vú giai đoạn I-II theo IHC4**

Phân tầng nguy cơ	N	%
Thấp	19	8,4
Trung bình	86	38,1
Cao	121	53,5
<b>Tổng</b>	<b>226</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** Điểm IHC4 từ -68,29 đến 185,72 (giá trị trung bình là 41,04, giá trị trung vị là 34,26; độ lệch chuẩn là 53,22). Nhóm UTV nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,5%, tiếp theo là nhóm có nguy cơ trung bình chiếm 38,1%, cuối cùng là UTV nguy cơ thấp là 8,4%.

**Bảng 3. Mối liên quan thang điểm IHC4 và kích thước u**

Nhóm nguy cơ	Kích thước u (cm)			Tổng
	≤ 2	>2-5	>5	
	n (%)			
Thấp	11(57,9)	7(36,8)	1(5,3)	19(8,4)
Trung bình	51(59,3)	35(40,7)	0(0,0)	86(38,1)
Cao	63(52,1)	57(47,1)	1(0,8)	121(53,5)
<b>Tổng</b>	<b>125(55,3)</b>	<b>99(43,8)</b>	<b>2(0,9)</b>	<b>226(100,0)</b>

**Nhận xét:** Trong 226 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, nhóm giá trị tiên lượng IHC4 thấp, u kích thước ≤ 2 cm hay gặp nhất (chiếm 57,9%), sau đó là nhóm 2-5cm (chiếm 36,8%), cuối cùng là nhóm u >5cm (chiếm 5,3%). Giá trị của nhóm u kích thước 2-5 cm đứng thứ 2 ở các nhóm tiên lượng (chiếm >40%). Nhóm u kích thước >5cm, có 2 trường hợp, 01 trường hợp có giá trị IHC4 thấp, và 01 trường hợp IHC4 cao. Tuy nhiên sự khác biệt giữa nhóm giá trị IHC4 và nhóm kích thước u trong nghiên cứu của chúng tôi là khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với p=0,264>0,05.

**Bảng 4. Mối liên quan thang điểm IHC4 theo tình trạng hạch nách**

Nhóm nguy cơ	Hạch		Tổng
	0	1-3	
	n (%)		
Thấp	18 (94,7)	1 (5,3)	19(8,4)
Trung bình	63 (73,3)	23 (26,7)	86(38,1)
Cao	81 (66,9)	40 (33,1)	121(53,5)
<b>Tổng</b>	<b>162(71,7)</b>	<b>64(28,3)</b>	<b>226(100,0)</b>

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân không có di căn hạch nách (71,7%). Trong nhóm giá trị IHC4 thấp, tỉ lệ bệnh nhân không di căn hạch chiếm 94,7%, cao hơn tỉ lệ nhóm này trong nhóm giá trị IHC4 trung bình (chiếm 73,3%), và trong nhóm giá trị IHC4 cao (chiếm 66,9%). Tỉ lệ nhóm di căn 1-3 hạch tăng dần trong các nhóm giá trị IHC4 từ thấp tới cao lần lượt là 5,3%; 26,7% và 33,1%. Sự khác biệt giữa nhóm hạch di căn và nhóm IHC4 là có ý nghĩa thống kê với p=0,039<0,05

**Bảng 5. Mối liên quan thang điểm IHC4**

**theo giai đoạn u**

Nhóm nguy cơ	Giai đoạn UTV			Tổng
	IA	IIA	IIB	
	n (%)			
Thấp	10(52,6)	8 (42,1)	1 (5,3)	19 (8,4)
Trung bình	40(46,5)	34(39,5)	12(14,0)	86(38,1)
Cao	43(35,5)	57(47,1)	21(17,4)	121(53,5)
<b>Tổng</b>	<b>93(41,2)</b>	<b>99(43,8)</b>	<b>34(15,0)</b>	<b>226(100,0)</b>

**Nhận xét:** Trong 226 bệnh nhân ung thư vú, nhóm giai đoạn IA có tỉ lệ cao nhất ở nhóm có giá trị IHC4 thấp (chiếm 52,6%), tiếp theo ở nhóm có giá trị IHC4 trung bình (chiếm 46,5%), cuối cùng là nhóm có giá trị IHC4 cao (chiếm 35,5%). Nhóm giai đoạn IIB chiếm tỷ lệ tăng dần ở các nhóm giá trị IHC4 thấp, trung bình, cao (lần lượt chiếm tỷ lệ là 5,3%, 14,0% và 17,4%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,341>0,05$ .

**IV. BÀN LUẬN**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính giai đoạn sớm I, II có tuổi trung bình mắc là  $51,17\pm 11,25$ , bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 22, cao tuổi nhất là 86. Nhóm tuổi hay gặp là 35-50 tuổi (chiếm 49,1%) (biểu đồ 1). Chúng tôi thấy rằng nhóm bệnh nhân <35 tuổi có 11/13 trường hợp có giá trị IHC4 cao. Bên cạnh đó, theo hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, UTV hay phát triển ở những phụ nữ trung niên 50-70 tuổi chiếm 51%; từ năm 2012-2016, tuổi trung bình chẩn đoán UTV là 62 [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân 35-50 và 50-65 là hay gặp nhất (chiếm 49,1% và 33,6%). Ở nhóm bệnh nhân >65 tuổi trong các nhóm giá trị tiên lượng IHC4 có sự giảm dần từ nhóm nguy cơ thấp đến cao (từ 31,6%; 12,8% cuối cùng là 7,4%). Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, ở phụ nữ cao tuổi thì u ít tiến triển hơn so với phụ nữ trung niên, và ung thư vú ở phụ nữ trung niên ít ác tính hơn ở phụ nữ trẻ [4]. Sự khác biệt này trong nghiên cứu của chúng tôi có ý nghĩa thống kê với  $p=0,012$ . Có thể nhận ra, so với các nước phát triển, độ tuổi mắc ung thư vú giai đoạn sớm của Việt Nam trẻ hơn. Do vậy, phát hiện sớm, điều trị đúng mức cho các bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi có vai trò quan trọng, giúp kéo dài thời gian sống, tăng chất lượng cuộc sống cho các bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư vú thường gặp bên trái hơn (chiếm 50,4%) (bảng 1), kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác như Nguyễn Văn Chủ (2016) cho kết quả UTV ở bên trái chiếm 54,5%; Vũ Thị Hà (2019) cho thấy UTV ở bên trái chiếm

52,4% [5, 6].

**Phân tầng nguy cơ theo IHC4:** Ở những bệnh nhân giai đoạn sớm I, II việc điều trị hóa chất bổ sung sau phẫu thuật bên cạnh điều trị liệu pháp nội tiết còn nhiều tranh cãi, do vậy việc phân tầng nguy cơ để điều trị cá thể hóa thích hợp ngày càng quan trọng, tránh điều trị quá mức và điều trị dưới mức. Năm 2011, Cuzick và cs [2] đã thiết lập thang điểm IHC4 được tính toán dựa trên 4 dấu ấn HMMD là ER, PR, HER-2 và Ki67, với cách tính toán đơn giản và chi phí thấp, nhằm tiên lượng thời gian tái phát của bệnh nhân. Nghiên cứu đồng thời cũng chỉ ra rằng các tín hiệu đa gen khác và tiên lượng trong ung thư vú đáp ứng với hóa trị liệu hỗ trợ mới, cũng đã được kiểm tra bởi các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 2), nhóm có giá trị tiên lượng IHC4 dao động từ -68,29 đến 185,72 (giá trị trung bình là 41,04; độ lệch chuẩn là 53,22) nhóm giá trị IHC4 cao chiếm tỉ lệ cao nhất là 53,5% với 121 trường hợp, tiếp theo là nhóm có giá trị tiên lượng trung bình chiếm 38,1%, cuối cùng là nhóm có giá trị tiên lượng thấp chiếm 8,4%. So với nghiên cứu của Abubakar và cs [7] thấy giá trị IHC4 trung bình thấp hơn ( $33\pm 65$ ), khoảng dao động rộng hơn (-148 tới 289), sự chênh lệch này có thể do mẫu nghiên cứu của nhóm tác giả này chọn lớn hơn (316 bệnh nhân có ER dương hoặc và PR dương tính). Nghiên cứu khác của Bakre và cs [8] trên 543 bệnh nhân giá trị IHC4 chia thành 3 nhóm nguy cơ thấp chiếm 42,0%, nguy cơ trung bình chiếm 33,0%, cuối cùng là nhóm nguy cơ cao chiếm 25%. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nhóm nguy cơ thấp ( $n=226$ ) có thời gian sống không di căn xa (DMFS: 96%) cao hơn so với nhóm nguy cơ trung bình ( $n=179$ ) (DMFS: 89%,  $p=0,002$ ) và nhóm nguy cơ cao ( $n=138$ ) (DMFS: 91%,  $p=0,06$ ). Hai nhóm nguy cơ trung bình và cao có tỉ lệ tái phát xa sau 5 năm cao gấp >2,4 lần so với nhóm nguy cơ thấp.

**Mối liên quan với IHC4:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm u kích thước thước  $\leq 2$ cm hay gặp nhất ở cả 3 nhóm nguy cơ, nhóm u kích thước 2-5cm, chiếm tỉ lệ cao ở nhóm IHC4 cao (47,1%), nhóm IHC4 trung bình (40,7%), thấp hơn ở nhóm IHC4 thấp (chiếm 36,8%) (bảng 3). Một nghiên cứu về kích thước u trong ung thư vú cho thấy 33% bệnh nhân UTV trong cơ sở dữ liệu SEER có di căn hạch và có xác suất di căn hạch tăng theo kích thước. Tuy nhiên, bên cạnh kích thước u thì típ mô bệnh học, mức độ bộc lộ với thụ thể nội tiết có giá trị tiên lượng nhiều hơn nên đôi khi không có sự tương đồng giữa

kích thước u và thời gian sống thêm [9]. Theo Tan và cộng sự (2016), nghiên cứu chỉ ra rằng tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học của nhóm u >5cm và ≤ 5cm là khác nhau với tỉ lệ lần lượt là 6,1% và 14,4% ( $p=0,044<0,05$ ), đồng thời tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học thường có giá trị IHC4 thấp hơn ( $p=0,012$ ) [10]. Lakhanpal và cộng sự nghiên cứu thang điểm IHC4 kết hợp với thang điểm điều trị lâm sàng dựa trên tình trạng di căn hạch, kích thước u, độ mô học và điều trị Anastrozole so với Tamoxifen để tiên lượng nguy cơ tái phát tại chỗ ở bệnh nhân ung thư sớm, cho kết quả tỉ lệ tái phát tại chỗ của nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao lần lượt là 2,7%; 22,2%; 23,7%. Đồng thời nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sự kết hợp hai thang điểm này có giá trị nhất trong dự đoán bệnh nhân có nguy cơ tái phát tại chỗ thấp. Phân tích thời gian sống không tái phát bệnh trong 5 năm cho kết quả tỉ lệ nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao lần lượt là 97%, 79%, 75,2% ( $p=0,02$ ).

Nghiên cứu của chúng tôi ở những bệnh nhân giai đoạn I, II có thụ thể nội tiết dương tính, không có trường hợp nào có di căn >3 hạch, đa số bệnh nhân không di căn hạch (71,7%). Nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ di căn 1-3 hạch nhiều nhất (chiếm 33,1%), so với hai nhóm nguy cơ còn lại (bảng 4). Trong khi đó, nghiên cứu của Cheang và cộng sự (2018), cho thấy nguy cơ tử vong (HR) của bệnh nhân di căn 1-3 hạch, di căn >3 hạch so với không di căn lần lượt là 1,92; 6,13 trong phân tích đơn biến; và 1,59; 4,24 trong phân tích đa biến. Đồng thời, giá trị IHC4 càng cao thì tiên lượng càng xấu hơn. Sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa giá trị tiên lượng IHC4 và các nhóm di căn hạch khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,039<0,05$ .

Trong 226 bệnh nhân ung thư vú, tỉ lệ nhóm bệnh nhân ở giai đoạn IA giảm dần trong các nhóm thang điểm tiên lượng IHC4 cao, trung bình và thấp (tỉ lệ lần lượt 52,6%; 46,5% và 35,5%). Bên cạnh đó bệnh nhân giai đoạn IIA cũng chiếm tỉ lệ cao trong các nhóm giá trị tiên lượng, cao nhất ở nhóm giá trị IHC4 cao (chiếm 47,1%) sau đó là nhóm giá trị IHC4 thấp (chiếm 42,1%), cuối cùng là nhóm giá trị IHC4 thấp (chiếm 39,5%). Nhóm IIB có 1 bệnh nhân có giá trị IHC4 thấp (chiếm 5,3%) (bảng 5). Các nhóm giá trị IHC4 trung bình, cao có tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn IIB thấp. Nghiên cứu của Elsamany và cộng sự (2015) lấy giá trị IHC4 trung gian là điểm cut-off cho thấy nhóm bệnh nhân IHC4 thấp hơn có xu hướng có tỉ lệ đáp ứng hoàn

toàn trên mô bệnh học cao hơn ( $p=0,015$ ), và giai đoạn mô bệnh học thấp hơn so với nhóm bệnh nhân IHC4 cao ( $p=0,01$ ).

## V. KẾT LUẬN

- Sử dụng thang điểm IHC4 đã xác định được 8,4% là nhóm nguy cơ thấp (không cần điều trị hóa chất bổ trợ), 53,5% là ung thư vú nhóm nguy cơ cao, tiếp đến là nhóm nguy cơ trung bình.

- Trong nhóm giá trị IHC4 thấp, tỉ lệ bệnh nhân không di căn hạch chiếm 94,7%. Trái lại, tỉ lệ nhóm di căn 1-3 hạch tăng dần trong các nhóm giá trị IHC4 từ thấp tới cao lần lượt là 5,3%; 26,7% và 33,1% ( $p<0,05$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005-2014. doi:10.1056/NEJMoa1510764
2. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(32):4273-4278. doi:10.1200/JCO.2010.31.2835.
3. Bruno S, Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Prolif*. 1992;25(1):31-40. doi:10.1111/j.1365-2184.1992.tb01435.
4. van der Leij F, Elkhuizen PHM, Bartelink H, van de Vijver MJ. Predictive Factors for Local Recurrence in Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2012;22(2):100-107. doi:10.1016/j.semradonc.2011.12.001.
5. Nguyễn Văn Chú. Nghiên cứu áp dụng và phân loại phân tử ung thư vú biểu mô tuyến vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. 2016.
6. Vũ Ngọc Hà. Nghiên cứu sự bộc lộ dấu ấn p53, Bcl2 và mô bệnh học trong ung thư biểu mô tuyến vú. 2019.
7. Abubakar M, Figueroa J, Ali HR, et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Mod Pathol*. 2019;32(9):1244-1256. doi:10.1038/s41379-019-0270-4.
8. Bakre MM, Ramkumar C, Attuluri AK, et al. Clinical validation of an immunohistochemistry-based CanAssist-Breast test for distant recurrence prediction in hormone receptor-positive breast cancer patients. *Cancer Med*. 2019;8(4):1755-1764. doi:10.1002/cam4.2049.
9. Sopik V, Narod SA. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):647. doi:10.1007/s10549-018-4796-9.