

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA BIỂU HIỆN PROTEIN HER2 VÀ CÁC ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

Phan Đăng Anh Thu*, Lý Thanh Thiện*, Đặng Hoàng Minh*, Nguyễn Vũ Thiện*, Hứa Thị Ngọc Hà*,
Đoàn Thị Phương Thảo*, Nguyễn Sào Trung*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư dạ dày là ung thư thường gặp thứ năm và gây tử vong đứng hàng thứ 3 trên thế giới ở cả hai giới, và tiên lượng điều trị những trường hợp ung thư diễn tiến xa ít khả quan. Việc điều trị nhắm trúng đích trên thụ thể HER2, thành viên của gia đình thụ thể tăng trưởng biểu mô, có thể cải thiện phần nào tiên lượng sống. Sự biểu hiện quá mức protein HER2 là tiêu chuẩn đầu tiên giúp đánh giá biểu hiện Her2 trong ung thư dạ dày và gợi ý điều trị với Trastuzumab.

Mục tiêu: Đánh giá biểu hiện quá mức Protein HER2 bằng phương pháp hóa mô miễn dịch và mối tương quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả, cắt ngang, tiến cứu. Đánh giá biểu hiện protein Her2 bằng phương pháp hóa mô miễn dịch trên 208 trường hợp bệnh phẩm mổ UTDD tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP.HCM.

Kết quả và Kết luận: Tỷ lệ Her2 dương tính là 24,5% (dương tính 3+ (13,4%), dương tính 2+ (11,1%), Tỷ lệ Her2 âm tính là 75,5%. Biểu hiện Her2 liên quan có ý nghĩa thống kê với loại mô học dạng ruột (theo phân loại Lauren, $p < 0,05$), và nhóm u biệt hóa rõ - trung bình ($p < 0,05$). Liên quan không có ý nghĩa thống kê với các yếu tố tuổi, giới, đại thể, kích thước u, mức độ xâm nhập, tình trạng di căn hạch. Đa số các trường hợp, HER2 biểu hiện không đồng nhất, với biểu hiện thay đổi từ 10% đến 80%, trong đó tỷ lệ các trường hợp dương tính cao ($> 50\%$) là 39 %, và hầu hết là dạng ruột.

Từ khóa: Protein Her2, ung thư dạ dày, hóa mô miễn dịch

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN HER2 OVER-EXPRESSION AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF GASTRIC CANCER

Phan Dang Anh Thu, Ly Thanh Thien, Dang Hoang Minh, Nguyen Vu Thien, Hua Thi Ngoc Ha,
Doan Thi Phuong Thao, Nguyen Sao Trung * Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 19 - No 5 - 2015: 158 - 163

Introduction: Gastric cancer is the fifth commonest cancer and the third leading cause of cancer-related mortality, and current treatment outcomes for advanced disease remain poor. Molecular-targeted drugs, such as trastuzumab, which prolong overall survival and progression-free survival in HER2-positive gastric cancer. Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) overexpression is required for indication of trastuzumab therapy.

Aims: To study the prevalence rate of HER2/overexpression in a local population, and determine the concordance between HER2 overexpression and various clinicopathological parameters.

Material and Methods: 208 gastric cancer samples were analysed by immunohistochemistry (IHC). The relation between HER2 overexpression and various clinicopathological parameters were also analysed.

Results and Conclusions: 13.4% of gastric carcinomas showed HER2 overexpression, 11.1% of cancers

*Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y dược TP. HCM

Tác giả liên lạc: ThS. Phan Đăng Anh Thu ĐT: 0947877908

Email: phandanganhthu@gmail.com

displayed equivocal, 75,5% of gastric carcinomas was negative with HER2 testing. Her2 expression is significantly higher in intestinal histology than in diffuse type (Lauren classification) ($p < 0.05$). Her2 overexpression is also significantly higher in well and moderate differentiated carcinomas than in poorly differentiated type ($p < 0.05$). Protein Her2 expression in gastric cancer is heterogenous; the percentage of positive cells ranges from 10% to 80% in which 39% of cases with high percentage of positive cells ($> 50\%$ positive cells) and predominantly intestinal histology were found.

Keyword: Protein Her2, gastric cancer, immunohistochemistry

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu thống kê của GLOBOCAN năm 2012, ung thư dạ dày là ung thư thường gặp thứ năm trên toàn thế giới chỉ sau ung thư phổi, vú, đại trực tràng và tuyến tiền liệt, và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ 3 trên thế giới ở cả hai giới (723.000 người tử vong, chiếm 8,8% tổng số tử vong do ung thư)⁽⁷⁾. Ở Việt Nam, theo thống kê của bệnh viện Ung bướu TP. HCM năm 2004, carcinôm dạ dày đứng hàng thứ ba trong các loại ung thư ở nam giới với xuất độ chuẩn tuổi là 12,3/100.000 dân, đứng thứ năm trong các loại ung thư ở nữ giới với xuất độ chuẩn tuổi là 5,3/100.000 dân⁽¹⁸⁾. UTDD thường được phát hiện ở giai đoạn muộn với điều trị chính là phẫu thuật và hóa trị với tiên lượng sống thấp. Tiên lượng sống thêm 5 năm của giai đoạn I là 95%, trong khi giai đoạn IV chỉ có 4%⁽⁸⁾. Hiện nay liệu pháp trúng đích phân tử có thể áp dụng trên UTDD giai đoạn tiến xa, và ngày càng trở thành mối quan tâm và chọn lựa cho nhiều bác sĩ ngoại khoa và bác sĩ ung thư trong quá trình điều trị UTDD.

HER2 hay CerbB-2 là một thành viên của gia đình thụ thể tăng trưởng biểu mô gồm 4 thành viên EGFR, erbB-2, erbB-3 và erbB-4, một gen tiền ung thư nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể 17, băng 21 (17q21), mã hóa một protein thụ thể xuyên màng thuộc nhóm thụ thể men tyrosine-kinase. Biểu hiện HER2 được ghi nhận trong rất nhiều ung thư như ung thư vú và UTDD.

Theo các nghiên cứu trên thế giới, Her2 biểu hiện trong UTDD dao động từ 10-38%^(9,10,19). Tại Việt Nam, nghiên cứu biểu hiện HER2 trên UTDD của L. V. Nho và cộng sự (cs.)⁽¹³⁾, N.V Thành và cs.⁽¹⁶⁾ ghi nhận tỉ lệ biểu

hiện quá mức protein Her2 là 22,5% và 13,24%. Hiện nay hóa trị liệu kết hợp với thuốc kháng HER2, trastuzumab (Herceptin) có hiệu quả trong việc cải thiện tiên lượng sống của bệnh nhân khá tốt và đã được FDA chấp nhận điều trị cho ung thư vú (2007) và UTDD (2010). Năm 2010, nghiên cứu ToGA một nghiên cứu lớn hàng loạt ca với mục đích so sánh hóa trị liệu đơn thuần và hóa trị liệu kết hợp Herceptin trên bệnh nhân UTDD ghi nhận vai trò tích cực của Herceptin trong việc kéo dài tiên lượng sống của bệnh nhân khá tốt, có thể tăng thời gian sống còn từ 11,4 đến 16 tháng⁽³⁾.

Với tỉ lệ UTDD khá cao, thường đến với giai đoạn trễ, trong khi tỉ lệ biểu hiện HER2 chỉ khoảng 10-38%^(9,10,19), việc chuẩn hóa kỹ thuật nhằm giúp chẩn đoán đúng hết sức quan trọng. Hiện nay, yêu cầu cho mẫu xét nghiệm Her2 trên UTDD là mẫu mổ, do tính biểu hiện không thuần nhất của yếu tố này trong UTDD khá cao. Tỉ lệ biểu hiện không cao trên UTDD có thể do ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác như thời điểm cố định ngay, thời gian cố định khắt khe, quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch cũng như quá trình đánh giá kết quả. Vì vậy cần chuẩn hóa kỹ thuật và quy trình ngay từ đầu sẽ làm tăng độ chính xác của kết quả xét nghiệm HER2.

Mục tiêu của nghiên cứu này là: Đánh giá biểu hiện protein HER2 trong UTDD cùng với mối tương quan với các yếu tố mô bệnh học.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến cứu trên 208 trường hợp mẫu UTDD được phẫu thuật tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM và các bệnh viện khác gửi mẫu đến bộ môn Giải Phẫu Bệnh từ năm 2012

đến 2015. Các mẫu nghiên cứu là bệnh phẩm dạ dày có ung thư được cố định tức thì trong dung dịch Formol đậm trung tính 10%, tối đa 30 phút sau khi lấy u ra khỏi cơ thể bệnh nhân, và cố định trong khoảng 8-48 giờ.

Mô u được khảo sát đại thể, và cắt lọc từ 2-3 mẫu ở các vị trí khác nhau, và ghi nhận số hạch bóc tách được từ các nhóm hạch ở bờ cong lớn, bờ cong nhỏ, mạc nối. Mẫu mô u sẽ được xử lý, đúc khối paraffin, cắt mỏng 5µm, sau đó khảo sát mô bệnh học trên tiêu bản nhuộm H&E và biểu hiện quá mức protein Her2 trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch bằng máy nhuộm tự động của hãng Ventana, Benchmark XT (kháng thể 4B5 Ventana Confirm). Ghi nhận đầy đủ thông tin lâm sàng, tuổi, giới, đại thể, kích thước u, mô bệnh học (theo phân loại Lauren), độ biệt hóa, giai đoạn bệnh, mức độ xâm nhập của ung thư, tình trạng di căn hạch, biểu hiện Her2.

Biểu hiện HER2 được đánh giá theo tiêu chuẩn của ASCO như sau: dương tính 3+ (bắt màu trên màng bào tương > 10% tế bào u, bắt màu đậm, hoàn toàn), dương tính 2+ (bắt màu màng bào tương >10% tế bào u, hoàn toàn, cường độ nhẹ- trung bình); dương tính 1+ (bắt màu màng bào tương >10% tế bào u, không hoàn toàn, nhạt); âm tính (không bắt màu). Trong xét nghiệm Her2 bằng hóa mô miễn dịch, dương tính 1+ và âm tính được xem là âm tính; dương tính 2+ và dương tính 3+ được xem là dương tính⁽⁵⁾.

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Excel 2007 và SPSS 15. Đánh giá sự tương quan giữa biểu hiện Her2 và các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh bằng phép kiểm χ^2 .

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu 208 trường hợp UTDD cho thấy tuổi mắc bệnh thấp nhất 30 tuổi, cao nhất 82 tuổi, tuổi trung bình $58,2 \pm 0,8$. Tỷ lệ nam: nữ mắc bệnh là 2: 1. Kích thước u trung bình $3,8 \pm 1,8$ cm. Hình thái đại thể thường gặp là dạng loét 83,2% kể đến là dạng thâm nhiễm cứng 8,7%, và thấp

nhất là dạng políp 0,5%. Hình thái vi thể của UTDD là carcinôm tuyến, được xếp phân loại mô học theo Lauren như sau: dạng ruột 37,5%, dạng lan tỏa 52,4%, (trong đó carcinôm dạng tế bào nhân 8,7%, carcinôm dạng nhầy 2,4%), dạng hỗn hợp 10,1%. Hầu hết các trường hợp u đã xâm nhập thanh mạc 72,1%, kể đến xâm nhập vào lớp cơ 17,3%. Đa số các trường hợp biệt hóa kém và không biệt hóa 63%, và u biệt hóa với tỷ lệ ít hơn 37%. Trong lô nghiên cứu 58,2% trường hợp có di căn hạch (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

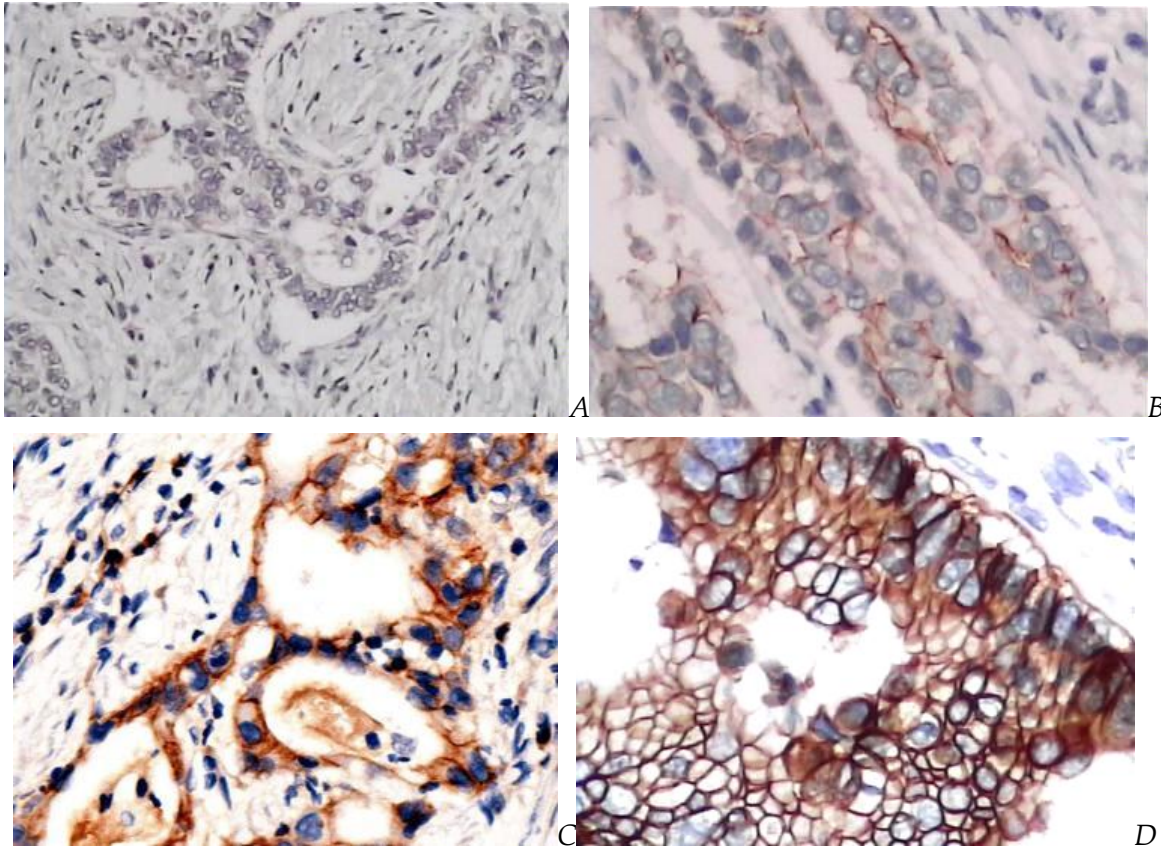
	c i m	S tr ng h p (%)
Gi i	Nam N	139 (66,8) 69 (33,2)
Tu i trung bình	58,16 \pm 11,5	
V trí u	Tâm v Thân v Hang môn v	3 (1,4) 19 (9,2) 186 (89,4)
Lo i mô h c theo Lauren	D ng ru t D ng lan t a D ng h n h p	78 (37,5) 109 (52,4) 21 (10,1)
mô h c	Bi t hóa (1,2) Không bi t hóa (3,4)	77 (37) 131 (63)
xâm l n (T)	T1 T2 T3 T4	12 (5,8) 36 (17,3) 10 (4,8) 150 (72,1)
Di c n h ch (N)	N0 N1,2,3	87 (41,8) 121 (58,2)

Biểu hiện protein HER2 trên UTDD và mối tương quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh

Trong 208 trường hợp UTDD, tỷ lệ biểu hiện protein HER2 như sau: dương tính 24,5% (51/208) (trong đó dương tính 3+ 13,4% (28/208), dương tính 2+ 11,1% (23/208)), âm tính (0 và 1+) 75,5% (157/208)) (Bảng 2) (Hình 1).

Bảng 2: Biểu hiện protein Her2 trong UTDD

Bi u hi n Her2	S tr ng h p	T l (%)	T ng c ng
0	148	71,2	75,5%
1+	9	4,3	
2+	23	11,1	
3+	28	13,4	24,5%



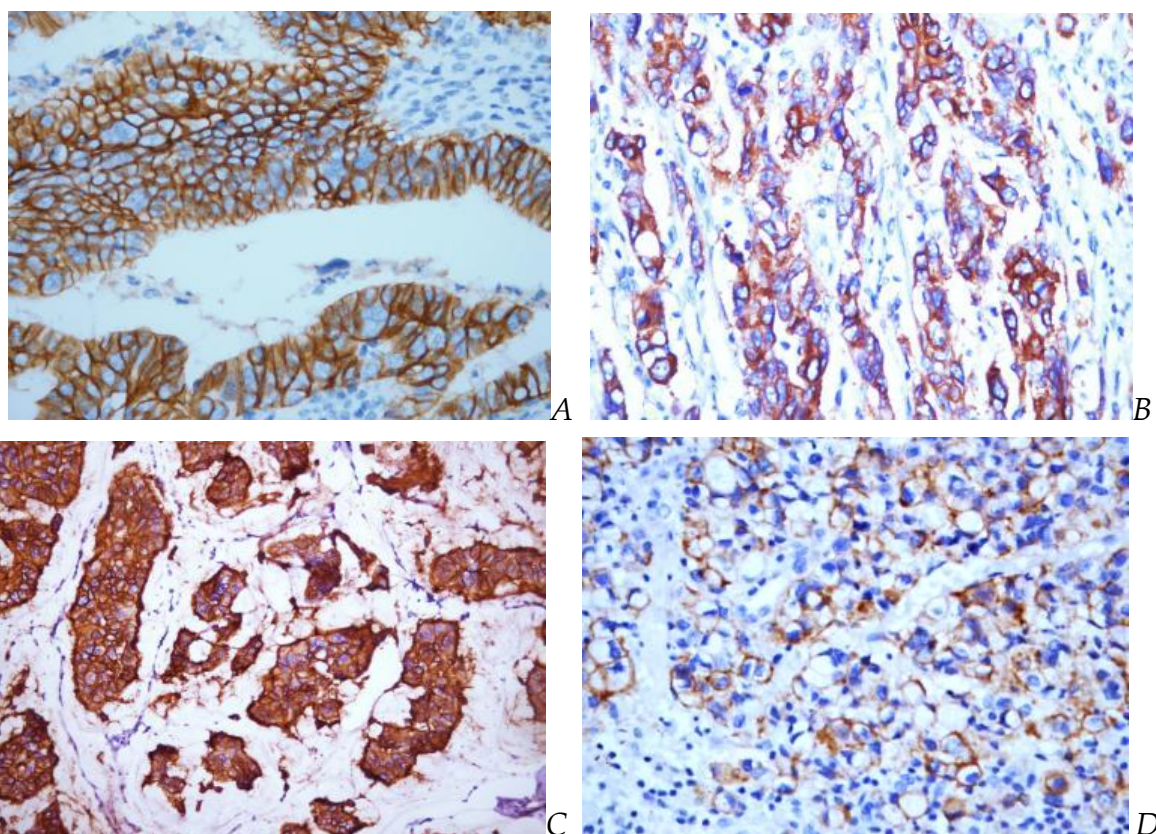
Hình 1: Biểu hiện protein Her2 trên UTDD bằng hóa mô miễn dịch. A. Her2 âm tính (0); B. Her2 1+; C. Her2 2+; D. Her2 3+

Biểu hiện dương tính với Her2 trên các loại mô học như sau: Dạng ruột 34 trường hợp (66,7%), dạng lan tỏa 12 trường hợp (23,5%) (trong đó dạng tế bào nhân dương tính 2 trường hợp (3,9%); dạng nhầy dương tính 2 trường hợp (3,9%)), dạng hỗn hợp 5 trường hợp (9,8%, trong đó chỉ có thành phần dạng ruột dương tính với Her2) (Hình 2).

Biểu hiện HER2 dương tính trên ung thư dạng ruột nhiều hơn dạng lan tỏa liên quan có ý nghĩa thống kê (phép kiểm χ^2 , $p < 0,05$). HER2 dương tính trên nhóm ung thư biệt hóa vừa và rõ nhiều hơn nhóm ung thư biệt hóa kém, liên quan có ý nghĩa thống kê (phép kiểm χ^2 , $p < 0,05$). Biểu hiện HER2 liên quan không có ý nghĩa thống kê với tuổi, giới, mức độ xâm nhập, kích thước u, và kiểu đại thể, tình trạng di căn hạch (Bảng 3).

Bảng 3: Mối liên quan giữa biểu hiện Her2 và các đặc điểm của lô nghiên cứu

c i m	Bi u hi n protein HER2 d ng tính		p
	S tr ng h p	T I (%)	
Gi i: Nam N	37 14	17,8 6,7	$p > 0,05$
Tu i: >60 60	29 22	13,9 10,6	$p > 0,05$
Kích th c u: >5 cm 5 cm	9 42	4,3 20,2	$p > 0,05$
Phân lo i mô h c Lauren D ng ru t D ng lan t a	34 12	16,3 5,8	$p < 0,05$
bi t hóa V a và rõ Kém	34 17	16,3 8,2	$p < 0,05$
Xâm nh p T1-2 T3-4	13 38	6,3 18,3	$p > 0,05$
Di c nh ch N0 N1-3	21 30	10,1 14,4	$p > 0,05$



Hình 2: Biểu hiện protein HER2 trên các loại mô học A. Dạng ruột; B. Dạng lan tỏa; C. Dạng nhầy; D. Dạng tế bào nhẫn

Các đặc điểm biểu hiện protein HER2 trong UTDD: Biểu hiện protein HER2 trong ung thư dạ dày không đồng nhất, tỉ lệ % tế bào u biểu hiện HER2 thay đổi từ 10% đến 80%. Trong đó đa số các trường hợp có tỉ lệ tế bào u dương tính thấp (<50% tế bào) 61% (25 trường hợp), các trường hợp có tỉ lệ tế bào u dương tính cao (>50% tế bào) chiếm 39% (16 trường hợp), và hầu hết những trường hợp này đều có dạng ruột.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ 24,5% trong đó tỉ lệ dương tính 3+ là 13,4%, dương tính 2+ là 11,1%. Tỉ lệ này phù hợp với một số nghiên cứu trong nước như N. V. Thành^(16,17), B.C. Việt⁽⁴⁾, và của các nghiên cứu nước ngoài như Hoffman⁽¹⁰⁾, Zang⁽²²⁾, Ismail⁽¹¹⁾.

Các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận tỉ lệ HER2 dương tính trên UTDD dao động trong khoảng 8,2-34%^(1,2,14,20), trong đó tỉ lệ tương hợp

giữa lai tại chỗ gắn huỳnh quang và hóa mô miễn dịch là 95%⁽¹⁰⁾, cho thấy sự tương hợp khá cao giữa biểu hiện protein HER2 và tình trạng khuếch đại gen HER2.

Trong nghiên cứu này, biểu hiện HER2 dương tính liên quan có ý nghĩa thống kê với loại mô học dạng ruột (theo phân loại mô học của Lauren) và độ biệt hóa. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Yan⁽²¹⁾, Moelans⁽¹⁵⁾, Kim⁽¹²⁾, Nghiên cứu ToGA⁽³⁾. Điều này cho thấy HER2 thường biểu hiện trên carcinôm tuyến dạ dày biệt hóa rõ và trung bình nhưng không có ý nghĩa trong giai đoạn u.

Nghiên cứu cũng ghi nhận biểu hiện HER2 trong UTDD không đồng nhất, tỉ lệ % tế bào u biểu hiện HER2 thay đổi từ 10% đến 80%, kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác^(6,12). Trong đó đa số các trường hợp có tỉ lệ tế bào u dương tính thấp (<50% tế bào) 61% (25 trường

hợp), các trường hợp có tỉ lệ tế bào u dương tính cao (> 50% tế bào) chiếm 39% (16 trường hợp), và hầu hết những trường hợp này đều có dạng ruột. Chính vì tính không đồng nhất này của UTDD nên thực hiện xét nghiệm HER2 trên nhiều mẫu sinh thiết dạ dày (ít nhất 8 mẫu) và nhiều mẫu mô u lớn để cho độ chính xác cao và tránh tình trạng âm tính giả.

KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, biểu hiện HER2 dương tính 24,5%. Biểu hiện HER2 dương tính liên quan có ý nghĩa thống kê với loại mô học dạng ruột (theo phân loại mô học Lauren), và độ biệt hóa, không có ý nghĩa thống kê với các yếu tố khác như tuổi, giới, đại thể, kích thước u, độ xâm nhập và tình trạng di căn hạch. Đa số các trường hợp, HER2 biểu hiện không đồng nhất, với biểu hiện thay đổi từ 10% đến 80%, trong đó tỉ lệ các trường hợp dương tính cao (>50%) là 39%, và hầu hết là dạng ruột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, et al (2000). c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol*; 18: 2201-2209.
- Aoyagi K, Kohfuiji K, Yano S, et al (2001). Evaluation of epidermal growth factor receptor (EGFR) and c-erbB-2 in superspreading – type and penetration- type gastric carcinoma. *Kurume Med J*; 48:197-200.
- Bang Y, Chung H and Xu J (2009). "Pathological Features of Advanced Gastric Cancer (Gc): Relationship to Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her2) Positivity in the Global Screening Programme of the Toga Trial." *J Clin Oncol* 27:15
- Bùi Chí Việt, Đoàn Trọng Nghĩa, Nguyễn Văn Thành (2014). "Góp phần nghiên cứu về mối liên hệ giữa sự biểu lộ quá mức Her2 với đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học trong ung thư dạ dày". *Y dược lâm sàng* 108, tập 9, số đặc biệt, tháng 8, 2014, p. 143-149
- Dako (2010). "Her2 in Gastric Cancer." *Connect 2010* 15: p. 1-84
- Falck VG, Gullick WJ (1989). C-erbB-2 oncogene product staining in gastric adenocarcinoma. An immunohistochemical study. *Journal of pathology*, vol 159: 107-111
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo MM, Parkin DM, Forman D, Bray F. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
- Garcia I, Vizoso F, et al (2003). Clinical Significance of the Epidermal Growth Factor Receptor and HER2 Receptor in Resectable Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 10(3):234-241.
- Gurel S, Dolar E, Yerci O, et al (1999). The relationship between c-erbB-2 oncogene expression and clinicopathological factors in gastric cancer. *J Int Med Res*; 27:74-78
- Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al (2008). Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*; 52:797-805
- Ismail HM, Honda M., Manar Moneer and et al (2007). "Clinicopathologic and Prognostic Significance of Overexpression of Her2/Neu and P53 Oncoprotein in Gastric Carcinoma Using Tissue Microarray." *The Egyptian Nat. Cancer Inst.* 19(2): p. 147-57
- Kim A, Bae JM, Kim SW, et al (2010). HER2 status in gastric adenocarcinomas assessed by immunohistochemistry, automated silver enhanced in situ hybridization and fluorescence in situ hybridization. *The Korean Journal of Pathology*; 44: 493-501.
- Lê Việt Nho, Trần Văn Huy, Đặng Công Thuận và Tạ Văn Tò (2011). "Nghiên cứu sự biểu lộ Her2 ở bệnh nhân ung thư dạ dày." *Y học TP. Hồ Chí Minh* 15(2): p. 47-53
- Lee KE, Le HJ, Kim YH et al (2003). Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*; 33:173-179.
- Moelans CB, Milne AN, Morsink FH, et al (2011). Low frequency of Her2 amplification and overexpression in early onset gastric cancer. *Cell Oncol*; 34:89-95.
- Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cẩm (2011). "Đặc điểm biểu hiện Her2 trên carcinôm tuyến dạ dày". *Y học TP. Hồ Chí Minh, chuyên đề Giải phẫu bệnh*. Phụ bản của tập 15, số 2, 2011, p. 43-46.
- Nguyễn Văn Thành, Thái Anh Tú, Âu Nguyệt Diệu, Phạm Xuân Dũng (2014). "Khảo sát tình trạng HER2 trong ung thư vù – ung thư dạ dày bằng phương pháp hóa mô miễn dịch và lai tại chỗ huỳnh quang". *Y dược lâm sàng* 108, tập 9, số đặc biệt, tháng 8, 2014, p. 266-274
- Phan Tuấn Thuận, Vũ Văn Vũ và Trần Nguyên Hà (2009). "Điều trị carcinôm dạ dày giai đoạn tiến xa." *Y học TP. Hồ Chí Minh* 13(1): p. 152-59.
- Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, et al (2010). HER2 diagnostics in gastric cancer guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchow Arch*; 457:229-307
- Takehana T, Kunitomo K, Kono K, et al (2002). Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immunosorbent assay. *Int J Cancer*; 98: 833-837.
- Yan SY, Hu Y, Fan JG et al (2011). Clinicopathologic significance of HER2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*; 17(11):1501-1605.
- Zhang, Xiu Li, Yun Sheng Yang, Dong Ping Xu and et al (2009). "Comparative Study on Overexpression of Her2/Neu and Her3 in Gastric Cancer." *World J Surg* 3: p. 2112-18.

Ngày nhận bài báo: 20/07/15
 Ngày phản biện nhận xét bài báo: 01/08/2015
 Ngày bài báo được đăng: 05/09/2015