

XÁC ĐỊNH TÌNH TRẠNG HER2 TRONG CARCINÔM TUYẾN DẠ DÀY TRÊN MẪU MÔ DI CĂN

Phạm Hùng Cường¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tình trạng Her2 trong carcinôm tuyến dạ dày qua phân tích các mẫu mô sinh thiết các vị trí di căn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca 22 trường hợp carcinôm dạ dày được nội soi dạ dày, sinh thiết các vị trí di căn và khảo sát tình trạng Her2 (hoá mô miễn dịch (HMMD) và lai tại chỗ huỳnh quang (FISH)) tại Bệnh viện Ung Bướu TP HCM từ 6/2014 đến 7/2016. Her2 dương tính khi HMMD 3+, hoặc HMMD 2+ và FISH (+). **Kết quả:** Tình trạng Her2 dương tính qua khảo sát các mẫu mô sinh thiết các vị trí di căn là 18,2%. Khi sinh thiết các sang thương di căn của 20 bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày có tình trạng Her2 âm tính không thể mổ cắt dạ dày, kết quả có thêm 2 trường hợp Her2 dương tính (10%). **Kết luận:** Sinh thiết các vị trí di căn xác định tình trạng Her2 trong carcinôm tuyến dạ dày cho kết quả không khác so với bệnh phẩm mổ cắt dạ dày. Để có thể phản ánh đúng tình trạng Her2 của các bệnh nhân carcinôm dạ dày có tình trạng Her2 âm tính không thể mổ cắt dạ dày, nên sinh thiết các vị trí di căn, nếu có thể.

Từ khóa: Tình trạng Her2, vị trí di căn, carcinôm dạ dày.

ABSTRACT

HER2 STATUS ASSESSMENT IN METASTATIC SITES OF GASTRIC ADENOCARCINOMA PATIENTS

Pham Hung Cuong¹

Objective: To assess the Her2 status in metastatic sites of gastric adenocarcinoma patients. **Subjects and Methods :** Records of 22 patients with gastric adenocarcinoma diagnosed by upper GI endoscopy, incisional biopsy on metastatic sites and Her2 assessed (by immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridisation (FISH)) from Juin, 2014 through July, 2016 in HCMC Oncology Hospital were studied and presented in case series. Her2-positive status was defined by a score 3+ in IHC, or 2+ with a positive FISH test. **Results:** Her2-positive status was identified in 18.2% metastatic sites. The Her2 positivity rate in metastatic sites of 20 patients whose primary tumors were Her2-negative in endoscopic biopsy specimens was 10%. **Conclusion:** There was not any statistical difference in evaluating the Her2 status performed on metastatic sites and primary tumors of gastric carcinoma. Repeat Her2 assessment in metastatic sites is recommended in patients with advanced gastric cancer whose primary tumor is initially Her-2 negative on endoscopic biopsy specimens.

Key words: Her2 status, metastatic sites, gastric adenocarcinoma.

1. Khoa Ngoại 2, BV Ung Bướu TP HCM

- Ngày nhận bài (Received): 04/7/2017; Ngày phản biện (Revised): 16/7/2017;
- Ngày đăng bài (Accepted): 28/8/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Hùng Cường
- Email: phcuongvn@yahoo.com; ĐT: 0905922299

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2012, ung thư dạ dày là một trong bốn loại ung thư thường gặp nhất tại Việt Nam [7]. Theo kết quả ghi nhận ung thư quần thể tại TP. HCM năm 2014, ung thư dạ dày là ung thư thường gặp đứng hàng thứ tư ở nam giới với xuất độ chuẩn-tuổi 9,2/100.000 dân [8].

Ung thư dạ dày, chủ yếu là carcinôm tuyến, thường nhập viện ở giai đoạn trễ; khi ung thư đã xâm lấn tại chỗ hoặc di căn xa. Các bệnh nhân ở giai đoạn trễ không còn chỉ định mổ, mà chỉ hoá trị hoặc chăm sóc giảm nhẹ. Với nhiều phác đồ hoá trị hiện đại, trung vị thời gian sống còn của các bệnh nhân này tốt nhất là 11,2 tháng [2].

Mới đây, thuốc điều trị nhắm đích trastuzumab dùng phối hợp với hoá chất đã giúp nâng trung vị thời gian sống còn của các bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày giai đoạn trễ lên 16 tháng [2]. Chỉ các bệnh nhân carcinôm dạ dày có biểu hiện Her2 dương tính mới hưởng lợi từ thuốc trastuzumab, nhưng phần lớn các bệnh nhân carcinôm dạ dày giai đoạn trễ chỉ có thể xét nghiệm tình trạng Her2 dựa trên các bệnh phẩm có được từ nội soi dạ dày hoặc từ sinh thiết các vị trí di căn.

Tại Việt Nam, cho đến nay đã có 8 công trình nghiên cứu về tình trạng biểu hiện Her2 trên bệnh nhân carcinôm dạ dày được công bố [4], [9], [10], [13], [14], [15], [16], [19]. Các công trình này nghiên cứu biểu hiện Her2 riêng trên bệnh phẩm mổ cắt dạ dày hoặc mẫu mô nội soi các bệnh nhân carcinôm dạ dày. Chưa có nghiên cứu nào khảo sát biểu hiện Her2 trên bệnh phẩm sinh thiết các vị trí di căn.

Do vậy, chúng tôi thực hiện khảo sát này nhằm mục tiêu: *Xác định tình trạng Her2 trong carcinôm tuyến dạ dày qua phân tích các mẫu mô sinh thiết các vị trí di căn.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân carcinôm dạ dày được nội soi dạ

dày, mổ bụng sinh thiết các vị trí di căn và khảo sát tình trạng Her2 (HMMD và lai tại chỗ huỳnh quang (FISH) tại Bệnh viện Ung Bướu TP HCM từ 6/2014 đến 7/2016.

+ Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Các mẫu mô sinh thiết nội soi dạ dày, các vị trí di căn có chẩn đoán là carcinôm tuyến.

- Mẫu mô còn đủ mô ung thư để xét nghiệm HMMD và FISH.

+ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã có điều trị hoá hoặc xạ trước đó.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Biến số chính trong khảo sát

Tình trạng Her2: là biến định tính, có 2 giá trị: dương tính và âm tính.

- Her2 dương tính: khi HMMD 3+, hoặc HMMD 2+ và FISH (+).

- Her2 âm tính: khi HMMD 0, 1+, hoặc HMMD 2+ và FISH (-) [3].

+ Quy trình xét nghiệm xác định tình trạng Her2 được trình bày trong Hình 1.

+ Cách đọc kết quả HMMD:

Chấm điểm HMMD biểu hiện protein Her2 trên mẫu theo hướng dẫn đọc kết quả Her2 dành cho mẫu nội soi (Bảng 1) và cho bệnh phẩm mổ (Bảng 2).

+ Cách đọc kết quả FISH:

Dựa trên khuyến cáo đánh giá kết quả FISH theo ASCO/CAP 2013 [24].

Xử lý số liệu:

Số liệu được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu.

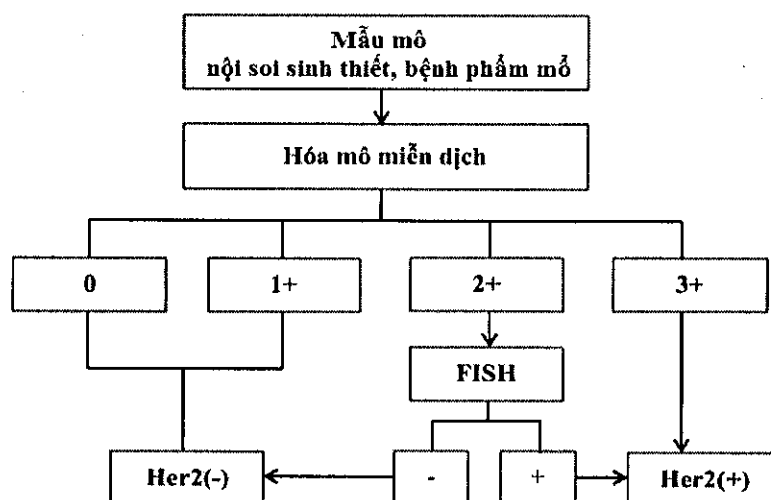
Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 for Windows.

+ Các biến số định tính được đếm tần xuất hiện diện có hoặc không.

+ Các biến số định lượng được tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

+ Mức độ tương hợp tình trạng Her2 trên mẫu bệnh phẩm mổ và mẫu nội soi sinh thiết được đánh giá bằng chỉ số Cohen's Kappa.

Các phép kiểm đều chọn $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.



Hình 1: Sơ đồ quy trình xét nghiệm Her2 trong nghiên cứu

Bảng 1: Hướng dẫn đọc kết quả HMMD Her2 trên mẫu nội soi sinh thiết [20].

Điểm HMMD	Trên mẫu nội soi sinh thiết
0 (âm tính)	Không phản ứng hoặc nhuộm màng bào tương trên bất kỳ tế bào bướu nào.
1+ (âm tính)	Các đám tế bào bướu bắt màu nhạt bất chấp tỉ lệ (tuy nhiên một đám phải có ít nhất 5 tế bào).
2+ (không rõ ràng)	Các đám tế bào bướu bắt màu hoàn toàn từ yếu đến vừa ở màng tế bào mặt đáy-bên hoặc mặt bên, bất chấp tỉ lệ.
3+ (dương tính)	Các đám tế bào bướu bắt màu đậm hoàn toàn ở mặt đáy- bên hoặc mặt bên, bất chấp tỉ lệ.

Bảng 2: Hướng dẫn đọc kết quả HMMD Her2 trên mẫu bệnh phẩm mổ [20].

Điểm HMMD	Trên bệnh phẩm mổ
0 (âm tính)	0-10% tế bào bướu bắt màu hóa mô miễn dịch.
1+ (âm tính)	>10% tế bào bướu bắt màu nhưng chỉ bắt màu nhạt hoặc một phần tế bào.
2+ (không rõ ràng)	Toàn bộ tế bào bướu bắt màu nhưng cường độ bắt màu từ yếu đến trung bình thấy ở >10% tế bào bướu.
3+ (dương tính)	Toàn bộ tế bào bướu bắt màu cường độ mạnh thấy ở >10% tế bào bướu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát

Mẫu nghiên cứu gồm 22 bệnh nhân.

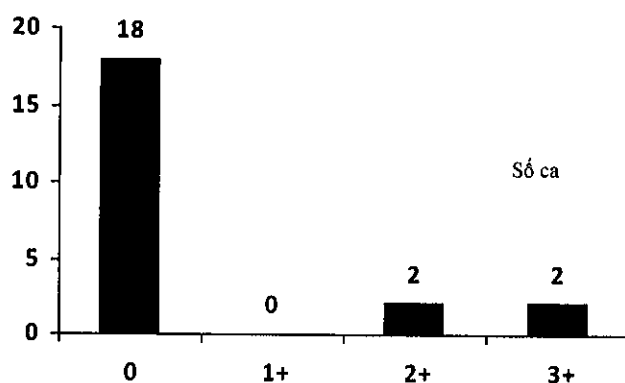
Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3 : Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát.

Tuổi	56 ± 13 tuổi (32-85 tuổi)
Giới	Nam/Nữ: 0,8
Vị trí bướu	Tâm vị: 4 ca (18%) Thân vị: 5 ca (23%) Hang-môn vị: 13 ca (59%)
Grad mô học	Grad 1: 1 ca (5%) Grad 2: 8 ca (36%) Grad 3: 13 ca (59%)
Loại mô học (theo Lauren)	Tuyến ruột: 4 ca (18%) Lan tỏa: 12 ca (55%) Hỗn hợp: 6 ca (27%)
Vị trí di căn được sinh thiết	Hạch vùng: 9 ca (41%) Các vị trí di căn khác: 13 ca (59%)

3.2. Tình trạng Her2 dương tính các vị trí di căn

Biểu hiện Her2 qua khảo sát HMMD các vị trí di căn được trình bày trong Biểu đồ



Biểu đồ 1: Biểu hiện Her2 bằng HMMD

Các mẫu sinh thiết các vị trí di căn có kết quả HMMD là Her2 2+ đã được làm FISH, kết quả FISH được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4: Kết quả tình trạng Her2 qua HMMD và FISH.

		Hoá mô miễn dịch				Tổng
		0	1+	2+	3+	
FISH	(-)			0		
	(+)			2		
Tổng		18	0	2	2	22

Do đó tỉ lệ Her2 dương tính qua phân tích 22 mẫu mô sinh thiết các vị trí di căn là $(2+2)/22=18,2\%$ (KTC 95%: 2,1-34,3%).

3.3. Tình trạng Her2 trên mẫu mô nội soi sinh thiết và mẫu mô di căn:

Tương hợp về tình trạng Her2 giữa mẫu mô nội soi sinh thiết và mẫu mô di căn được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5: Tương hợp về tình trạng Her2 giữa mẫu mô nội soi sinh thiết và mẫu mô di căn.

Tình trạng Her2 trên nội soi sinh thiết	Tình trạng Her2 trên mẫu mô di căn		Tổng
	Âm tính	Dương tính	
Âm tính	18	2 (10%)	20
Dương tính	0	2	2
Tổng	18	4	22

Tỉ lệ tương hợp về tình trạng Her2 giữa mẫu mô nội soi sinh thiết và mẫu mô di căn là 91%, với chỉ số Cohen's Kappa là 0,621 ($p=0,002$).

Khi sinh thiết các sang thương di căn của 20 bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày có tình trạng Her2 âm tính không thể cắt dạ dày, kết quả có thêm 2 trường hợp Her2 dương tính (10%). Đặc điểm lâm sàng của 2 trường hợp này được trình bày tóm tắt trong Bảng 6.

Bảng 6 : Đặc điểm của 2 bệnh nhân bất tương hợp

	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2
Vị trí bướu	Hang vị	Hang vị
Đại thể bướu	Chồi loét (BORRMANN II)	Chồi loét
Loại mô học theo Lauren	Lan tỏa	Hỗn hợp
Grad mô học	Grad 3	Grad 3

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng Her2 dương tính

Tỉ lệ carcinôm dạ dày có biểu hiện quá mức Her2, còn gọi là Her2 dương tính, thay đổi tùy theo các nghiên cứu từ 6,8 đến 34% nếu dùng HMMD và từ 7,1 đến 42,6% nếu dùng FISH. Năm 2008 Hoffmann M. đã đưa ra bảng chuẩn hoá đánh giá kết quả HMMD Her2 trên ung thư dạ dày, theo Hoffmann: tỉ lệ tương hợp giữa HMMD và FISH là 93,5%, những trường hợp Her2 2+ nên được làm FISH để xác định chính xác tình trạng Her2 dương tính [5]. Bảng chuẩn hoá kết quả HMMD theo Hoffmann được nghiên cứu ToGA và các nghiên cứu sau này sử dụng.

Bảng 7: Tình trạng Her2 dương tính trong các nghiên cứu trên thế giới

Tác giả	Quốc gia	Cỡ mẫu	Tỉ lệ Her2 (+) (%)
Giuffre <i>et al</i> (2012) [3]	Ý	109	21,1
Watson <i>et al</i> (2013) [23]	Pháp	218	14,7
Wang <i>et al</i> (2014) [21]	Trung Quốc	128	14
Ahn <i>et al</i> (2015)[1]	Hàn Quốc	102	14,5
Huang <i>et al</i> (2016) [6]	Đài Loan	180	7,8

Sự khác biệt về tình trạng Her2 dương tính giữa các công trình nghiên cứu trên thế giới có thể do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu (chỉ các bệnh nhân ung thư dạ dày hoặc có thêm các bệnh nhân ung thư đoạn nối thực quản-dạ dày) và cả vì yếu tố chủng tộc.

Trong 8 công trình nghiên cứu đánh giá Her2 trên bệnh nhân carcinôm dạ dày được công bố tại Việt Nam chỉ có 4 công trình (nêu trong Bảng 8) có khảo sát Her2 cả HMMD và FISH, nên có thể đánh giá được tình trạng Her2.

So sánh với 4 nghiên cứu vừa đề cập, tình trạng Her2 dương tính của khảo sát này không có sự khác biệt ($p>0,05$).

Bảng 8: Tình trạng Her2 dương tính trong các nghiên cứu tại Việt Nam

Tác giả	Mẫu nghiên cứu	Cỡ mẫu	Tình trạng Her2 (+)
TA Tú và cs [19]	Bệnh phẩm mổ	168	11,9% (*)
ĐT Nghĩa [4]	Bệnh phẩm mổ	70	14,3% (*)
PDA Thu và cs [14]	Bệnh phẩm mổ	208	16,3% (*)
PH Cường [16]	Nội soi sinh thiết	98	7,1% (*)
NC này	Các vị trí di căn	22	18,2% (2,1-34,3%)

(*) đã điều chỉnh theo định nghĩa tình trạng Her2 dương tính của khảo sát này.

4.2. Sự tương hợp về tình trạng Her2 giữa mẫu mô sinh thiết các vị trí di căn và bệnh phẩm cắt dạ dày

• Peng Z. [12], trong một phân tích gộp 18 nghiên cứu trên 1867 bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày, sự tương hợp về tình trạng Her2 giữa mẫu mô sinh thiết các vị trí di căn và bệnh phẩm cắt dạ dày là 93% (thay đổi từ 76 đến 98%). Tỷ lệ bướu nguyên phát Her2 dương tính với các bướu di căn Her2 âm tính là 17% và ngược lại là 4%.

Nguyên nhân không có tương hợp 100% về tình trạng Her2 giữa mẫu mô sinh thiết các vị trí di căn và bệnh phẩm cắt dạ dày chủ yếu là do biểu hiện Her2 không đồng nhất của carcinôm tuyến dạ dày [21]. Stahl P., tại Hamburg, khi khảo sát 109 bệnh phẩm mô carcinôm tuyến dạ dày ở 5-9 vị trí khác nhau của bướu nguyên phát, chỉ 11 bướu có tình trạng Her2 dương tính đồng nhất, 4 bướu có tình trạng Her2 dương tính ở 1/6 đến 6/9 vị trí khảo sát [18].

Trong khảo sát này, cả 2 trường hợp có bướu nguyên phát Her2 âm tính và các bướu di căn Her2 dương tính đều có loại mô học theo Lauren là loại lan tỏa hoặc hỗn hợp, vốn thường có biểu hiện Her2 không đồng nhất.

Để có thể phản ánh đúng tình trạng Her2 của các

bệnh nhân carcinôm dạ dày có tình trạng Her2 âm tính không thể mổ cắt dạ dày, các biện pháp sau đã được đề xuất:

- + Nội soi dạ dày sinh thiết lại với số mẫu sinh thiết nhiều hơn, đặc biệt khi vị trí bướu ở tâm vị hoặc loại mô học theo Lauren là loại tuyến ruột [17].
- + Sinh thiết các vị trí di căn, nếu có thể [22].

Park S.R. sinh thiết các sang thương di căn của 175 bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày có tình trạng Her2 âm tính, kết quả có thêm 10 trường hợp Her2 dương tính (5,7%) [11].

Khảo sát này ghi nhận khi sinh thiết các sang thương di căn của 20 bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày có tình trạng Her2 âm tính không thể cắt dạ dày, kết quả có thêm 2 trường hợp Her2 dương tính (10%).

V. KẾT LUẬN

+ Sinh thiết các vị trí di căn xác định tình trạng Her2 trong carcinôm tuyến dạ dày cho kết quả không khác so với bệnh phẩm mổ cắt dạ dày.

- + Để có thể phản ánh đúng tình trạng Her2 của các bệnh nhân carcinôm dạ dày có tình trạng Her2 âm tính không thể mổ cắt dạ dày, nên sinh thiết các vị trí di căn, nếu có thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahn S, Ahn S, van Vranckel M, Lee M *et al* (2015), "Ideal number of biosy tumor fragments for predicting Her2 status in gastric carcinoma resection specimens", *Oncotarget*, 35 (6), pp. 38372-38380.
2. Bang Y., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H. *et al* (2010), "Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy

- alone for treatment of HER2 positive advanced gastric or gastro- oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open label, randomised controlled trial”, *Lancet*, 376, pp. 687-697.
3. Boku N. (2014), “HER2-positive gastric cancer”, *Gastric Cancer*, 17, pp. 1-12.
4. Đoàn Trọng Nghĩa (2014), “Xác định tỉ lệ đột biến Her2 trong carcinôm tuyến dạ dày”, Đại học Y Dược TP.HCM, Luận văn Tốt nghiệp Bác sĩ Nội Trú.
5. Hoffmann M., Stoss O., Shi D., Buttner R. *et al* (2008), “Assessment of Her2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study”, *Histopathology*, 52 (7), pp.797- 805.
6. Huang S-C, Ng K-F, Lee S-E, Chen K-H *et al* (2016), “Her2 testing in paired biopsy and excision specimens of gastric cancer: the reliability of the scoring system and the clinicopathological factors relevant to discordance”, *Gastric Cancer*, 19, pp. 176-182.
7. International Agency for Research on Cancer (2012), “Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence WorldWide in 2012”, World Health Organization, Globocan 2012 (<http://globocan.iarc.fr>).
8. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cs (2016), “Kết quả ghi nhận ung thư quản thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2014”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, tr.13- 21.
9. Lê Viết Nho, Trần Văn Huy, Đặng Công Thuận (2011), “Nghiên cứu sự biểu lộ Her2 ở bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập15 (phụ bản số 2), tr. 48-54.
10. Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cẩm (2011), “Đặc điểm biểu hiện Her2 trên bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 15 (phụ bản số 2), tr. 43- 47.
11. Park S.R., Park Y.S., Ryu M-H., Ryoo B-Y *et al* (2016), “Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1)”, *Eur J Cancer* 53, pp. 42-50.
12. Peng Z., Zou J., Zhang X., Yang Y. *et al* (2015), “HER2 discordance between paired primary gastric cancer and metastasis: a meta-analysis”, *Chin J Cancer Res*, 27 (2), pp. 163-171.
13. Phan Đăng Anh Thư, Hứa Thị Ngọc Hà và cs (2013), “Đánh giá biểu hiện protein Her2 trong ung thư dạ dày bằng hóa mô miễn dịch”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (3), tr. 83-88.
14. Phan Đăng Anh Thư, Lý Thanh Thiện, Đặng Hoàng Minh, Nguyễn Thị Bé Phương và cs (2015), “Đánh giá tình trạng gen Her2 trong ung thư dạ dày bằng phương pháp lai tại chỗ”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19 (5), tr. 164-170.
15. Phan Đăng Anh Thư, Đặng Hoàng Minh, Nguyễn Vũ Thiện và cs (2015), “Mối tương quan giữa biểu hiện protein Her2 và các đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19 (5), tr. 158-163.
16. Phạm Hùng Cường (2016), “Xác định tình trạng Her2 trong carcinôm tuyến dạ dày trên mẫu nội soi sinh thiết”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 20 (3), tr. 155-161.
17. Pirrelli M., Caruso M.L., Di Maggio M., Armentano R. *et al* (2013), “Are Biopsy Specimens Predictive of Her2 Status in Gastric Cancer Patients?”, *Dig Dis Sci*, 58, pp. 397- 404.
18. Stahl P., Seeschaff C., Lebok P., Kutup A. *et al* (2015), “Heterogeneity of Amplification of HER2, EGFR, CCND1 and MYC in Gastric Cancer”, *BMC Gastroenterol*, 15: 7.
19. Thái Anh Tú, Cao Ngọc Tuyết Nga, Trần Thị Ngọc Mỹ, Nguyễn Văn Thành và cs (2011), “Đánh giá tình trạng protein và gen HER2 trong ung thư dạ dày bằng phương pháp hoá mô miễn dịch và lai huỳnh quang tại chỗ trên sắp xếp dây mô”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, tr. 349-354.

20. Trịnh Tuấn Dũng, Hứa Thị Ngọc Hà (2013), “Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch trong ung thư dạ dày”, *Hướng dẫn xét nghiệm Her2 trong ung thư vú và ung thư dạ dày*, Nhà Xuất Bản Y học, tr. 9-17.
21. Wang T., Hsieh E.T., Henry P., Hanna W. *et al* (2014), “Matched biopsy and resection specimens of gastric and gastroesophageal adenocarcinoma show high concordance in Her2 status”, *Hum Pathol*, 45 (5), pp. 970-975.
22. Warneke V.S, Behrens H. M., Böger C., Becker T. *et al* (2013), “Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors”, *Ann Oncol*, 24, pp. 725-733.
23. Watson S., Validire P., Cervera P., Zorkani N. *et al* (2013), “Comparison of Her2 expression in paired biopsies and surgical specimens of gastric and esophageal adenocarcinoma: Impact of neoadjuvant chemotherapy”, *J Clin Oncol*, 31 (suppl; abstr 4069).
24. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M. *et al* (2013), “Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update”, *J Clin Oncol*, ASCO special article, pp. 1- 18.