

BƯỚC ĐẦU ỨNG DỤNG KỸ THUẬT LAI TẠI CHỖ HUỲNH QUANG (FISH) ĐỂ XÁC ĐỊNH TÌNH TRẠNG KHUẾCH ĐẠI GENE HER-2/neu TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

*Trần Văn Huy¹, Hà Thị Minh Thi¹, Văn Trung Nghĩa¹, Nguyễn Việt Nhân¹,
Lê Phan Tường Quỳnh¹, Lê Tuấn Linh¹, Đoàn Hữu Nhật Bình¹, Đặng Công Thuận¹,
Hồ Hữu Thiện², Phạm Như Hiệp²*
(1) Trường Đại học Y Dược Huế;
(2) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: HER-2/neu là một chỉ điểm sinh học có tính tiên lượng khả năng đáp ứng tốt với hóa trị liệu có phối hợp trastuzumab trong ung thư dạ dày. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá tình trạng khuếch đại gene HER-2/neu bằng kỹ thuật FISH ở bệnh nhân ung thư dạ dày. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 36 bệnh nhân ung thư dạ dày được chẩn đoán HER-2/neu bằng kỹ thuật FISH với kit PathVysion™ HER-2 DNA Probe (gồm probe HER-2/neu và probe CEP-17) trên mẫu mô sinh thiết dạ dày hoặc lấy qua phẫu thuật. **Kết quả:** 03 trường hợp có khuếch đại gene HER-2/neu chiếm tỷ lệ 8,3%. Tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu ở thể ruột và thể lan tỏa theo phân loại Lauren lần lượt là 11,8% và 5,2%. **Kết luận:** Chúng tôi đã ứng dụng thành công kỹ thuật FISH trên mẫu mô ung thư dạ dày. Kỹ thuật này có thể thực hiện thường quy để góp phần chọn lựa những bệnh nhân có khả năng đáp ứng với hóa trị liệu phối hợp trastuzumab.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, lai tại chỗ huỳnh quang, HER-2/neu

Abstract

A PILOT STUDY OF HER-2/neu GENE AMPLIFICATION ASSESSED BY FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION (FISH) IN GASTRIC CANCER

*Tran Van Huy¹, Ha Thi Minh Thi¹, Van Trung Nghia¹, Nguyen Viet Nhan¹,
Le Phan Tuong Quynh¹, Le Tuan Linh¹, Doan Huu Nhat Binh¹, Dang Cong Thuan¹,
Ho Huu Thien², Pham Nhu Hiep²*
(1) Hue University of Medicine and Pharmacy,
(2) Hue Central Hospital

Background: HER-2/neu is a predictive biomarker for treatment of gastric cancer using trastuzumab in combination with chemotherapy. This study aimed to evaluate the status of HER-2/neu gene amplification using fluorescence in situ hybridization (FISH) in gastric cancer. **Patients and methods:** thirty six gastric cancer patients were assessed HER-2/neu gene amplification by FISH using PathVysion™ HER-2 DNA Probe kit (including HER-2/neu probe and CEP-17 probe) with biopsy and surgical specimens. **Results:** The HER-2/neu gene amplification was observed in three cases (8.3%), the HER-2/neu gene amplification rate in Lauren's intestinal-type and diffuse-type were 11.8% and 5.2%, respectively. **Conclusion:** We applied successfully FISH technique with gastric cancer tissue samples. This technique could be performed as routine test in gastric cancer in order to select patients that benefit from trastuzumab in combination with chemotherapy.

Keywords: Gastric cancer, fluorescence in situ hybridization (FISH), HER-2/neu

- Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Huy, email: bstranvanhuy@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2014.3.2

- Ngày nhận bài: 15/5/2014 * Ngày đồng ý đăng: 12/6/2014 * Ngày xuất bản: 10/7/2014

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong do bệnh tật trên toàn thế giới, với thời gian sống còn trung bình kể từ khi phát hiện bệnh là dưới một năm [8]. Những nghiên cứu gần đây đã mở ra một triển vọng trong việc điều trị ung thư dạ dày, đặc biệt là những nghiên cứu điều trị hướng đích bằng các chất có hoạt tính sinh học dựa trên những thành tựu khoa học liên quan cơ chế bệnh sinh phân tử trong ung thư. Một trong những gene sinh ung thư (oncogene) được quan tâm nghiên cứu là HER-2/neu (Human Epidermal growth factor Receptor 2), khu trú trên nhiễm sắc thể 17 (17q11.2-q12), mã hóa cho protein đóng vai trò là receptor cho yếu tố tăng trưởng biểu bì. Sự khuếch đại của gene HER-2/neu dẫn đến tình trạng biểu hiện quá mức của protein tương ứng ở màng tế bào làm rối loạn quá trình phân bào tạo điều kiện cho việc hình thành khối u [6]. Vì vậy, trastuzumab (Herceptin), một kháng thể đơn dòng hướng đích đến các domain ngoại bào của receptor HER-2/neu, đã và đang là một lựa chọn điều trị hàng đầu cho các bệnh nhân ung thư có HER-2/neu dương tính, đặc biệt là ung thư vú và ung thư dạ dày. Một thử nghiệm lâm sàng mới đây (năm 2010) trên quy mô rộng lớn là nghiên cứu ToGA (Trastuzumab for Gastric cancer) đã cho thấy việc sử dụng trastuzumab phối hợp với hóa trị liệu trong điều trị ung thư dạ dày tiến triển có HER-2/neu dương tính có hiệu quả kéo dài đáng kể thời gian sống còn so với hóa trị liệu đơn độc không phối hợp trastuzumab [12]. Tình trạng HER-2/neu dương tính được xác định bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC: Immunohistochemistry) hoặc lai tại chỗ huỳnh quang (FISH: Fluorescence in situ Hybridization). Khuyến cáo ở Mỹ và Nhật Bản là có IHC 3+ hoặc FISH +, còn ở Châu Âu là IHC 3+ hoặc IHC 2+ kèm FISH + [5]. Do đó, việc phát triển đồng thời hai kỹ thuật IHC và FISH để xác định những bệnh nhân ung thư dạ dày có HER-2/neu dương tính là rất quan trọng nhằm giúp các nhà lâm sàng chọn chính xác nhóm bệnh nhân có chỉ định điều trị bằng hóa trị liệu phối hợp trastuzumab. Ở Việt Nam, kỹ thuật IHC để chẩn đoán HER-2/neu đã được phát triển trong nhiều

năm qua trên cả mẫu mô ung thư vú và ung thư dạ dày. Tuy nhiên, cho đến nay việc chẩn đoán HER-2/neu bằng kỹ thuật FISH chỉ mới phát triển ở mẫu mô ung thư vú tại một số ít cơ sở y tế. Trong khi đó, nghiên cứu ToGA cũng đã cho thấy có đến 7,5% trong nhóm âm tính với hóa mô miễn dịch (0 hoặc 1+) có kết quả dương tính với FISH [12], và một nghiên cứu của Hofmann (2008) trên 112 bệnh nhân ung thư dạ dày cũng cho thấy tỷ lệ FISH + trong nhóm ICH 2+ là 5/14 [7]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu sau: *Đánh giá tình trạng khuếch đại gene HER-2/neu bằng kỹ thuật FISH ở bệnh nhân ung thư dạ dày.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- *Cỡ mẫu*: 36 bệnh nhân ung thư dạ dày
- *Tiêu chuẩn chọn bệnh*: Ung thư dạ dày được chẩn đoán dựa trên hình ảnh thương tổn nội soi dạ dày và kết quả mô bệnh học của mẫu mô sinh thiết dạ dày qua nội soi.

- *Tiêu chuẩn loại trừ*: Những trường hợp ung thư dạ dày tái phát, ung thư di căn đến dạ dày hoặc phối hợp ung thư khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Phương pháp thu thập mẫu: Các bệnh nhân ung thư dạ dày được lấy mẫu mô dạ dày qua nội soi sinh thiết hoặc phẫu thuật.

2.2.3. Xác định tình trạng khuếch đại gene HER-2/neu bằng kỹ thuật FISH

- *Thực hiện tại Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại học Y Dược Huế*

- *Sinh phẩm*: Bộ kit PathVysion™ HER-2 DNA Probe với hai probe là:

+ Probe LSI HER-2/neu DNA dài 190 Kb được đánh dấu huỳnh quang màu cam (SpectrumOrange), đặc hiệu với gene HER-2/neu tại locus 17q11.2-q12 trên nhiễm sắc thể 17.

+ Probe CEP 17 DNA dài 5,4 Kb được đánh dấu huỳnh quang màu lục (SpectrumGreen) đặc hiệu cho trình tự DNA vệ tinh alpha tại vùng tâm của nhiễm sắc thể 17.

- *Thiết bị chính:* Máy lai chuyên dụng ThermoBrite và kính hiển vi huỳnh quang có kính lọc DAPI và kính lọc 3 màu gồm DAPI, Orange và Green.

- *Các bước kỹ thuật:*

+ Chuẩn bị tiêu bản mẫu: Các mẫu mô bệnh phẩm ung thư dạ dày trong khối nên được cắt thành những lát mỏng 5 μ m bằng máy và xử lý theo đúng quy trình của khoa giải phẫu bệnh, làm thành hai tiêu bản, một tiêu bản nhuộm HE để quan sát vùng tế bào ung thư, một tiêu bản (dùng lam kính chuyên dụng cho kỹ thuật FISH) ở 56°C, 18 giờ trong máy ThermoBrite để thực hiện kỹ thuật FISH.

+ Khử paraffin bằng xylene và cồn tuyệt đối

+ Tiền xử lý và xử lý tiêu bản bằng NaSCN và protease của Path Vysion.

+ Khử nước tiêu bản bằng các dung dịch cồn 70%, 85% và 100%.

+ Biến tính và lai: Nhỏ 10 μ l probe lên vùng có nhiều tế bào ung thư dạ dày đã được đánh dấu. Đây lam-men lên tiêu bản và dán kín viền bằng cao su non chuyên dụng. Đặt tiêu bản vào máy lai ThermoBrite với điều kiện nhiệt độ như sau: biến tính ở 80°C, 5 phút rồi lai ở 37°C, 18 giờ.

+ Rửa sau lai bằng dung dịch SSC và NP-40.

+ Nhuộm tương phản (counterstain) bằng 10 μ l DAPI rồi giữ tiêu bản ở -20°C trong ít nhất 30 phút trước khi đọc kết quả dưới kính hiển vi huỳnh quang.

- *Đọc kết quả*

+ Đọc kết quả dưới kính hiển vi huỳnh quang: trước tiên cần sử dụng vật kính 10X và kính lọc DAPI đơn sắc để xem vùng lai DNA và xác định vùng cần đánh giá (các tế bào ung thư đã được đánh dấu trên tiêu bản nhuộm HE),

+ Tiêu chí đánh giá chất lượng tiêu bản FISH: nhân tế bào quan sát bằng kính lọc DAPI, vật kính 100X phải có thể phân biệt được và có đường viền rõ ràng. Cường độ tín hiệu lai phải sáng, phân biệt và có thể nhìn thấy rõ ràng. Tín hiệu lai có hình oval đặc hoặc chuỗi hình oval. Nền nên có màu đen và chỉ có ít tín hiệu huỳnh quang thừa. Nếu tiêu bản FISH không đạt những tiêu chí trên, phải làm lại kỹ thuật với tiêu bản mới.

+ Đếm tín hiệu lai của hai loại probe với kính lọc 3 màu và vật kính 100X: tín hiệu màu cam đối với probe HER-2/neu và tín hiệu màu lục đối với probe CEP-17. Đếm đủ trên 20 nhân tế bào đã

được khẳng định là tế bào ung thư trên tiêu bản nhuộm HE tương ứng. Không đếm các nhân tế bào không có tín hiệu hoặc chỉ có một loại tín hiệu.

+ Đánh giá tình trạng khuếch đại gene HER-2/neu:

• Nếu tỷ lệ HER-2/CEP-17 < 2: không quan sát được khuếch đại gene HER-2/neu (âm tính)

• Nếu tỷ lệ HER-2/CEP-17 \geq 2: có khuếch đại gene HER-2/neu (dương tính)

• Nếu tỷ lệ HER-2/CEP-17 trong khoảng 1,8 đến 2,2: nghi ngờ. Cần đếm 20 nhân tế bào khác, và phải được thực hiện bởi một người khác. Nếu vẫn không rõ, làm lại kỹ thuật trên tiêu bản mới.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số thông tin chung của nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày

Bảng 1. Một số thông tin chung của nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày

Đặc điểm	Phân nhóm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	p
Tuổi	< 60 tuổi	19	52,8	> 0,05
	\geq 60 tuổi	17	47,2	
Giới	Nam	21	58,3	> 0,05
	Nữ	15	41,7	
Phân loại Lauren	Thể ruột	17	47,2	> 0,05
	Thể lan tỏa	19	52,8	

Nhận xét: Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, giới, và phân loại Lauren không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ nam : nữ = 1,4.

3.2. Tình trạng khuếch đại gene HER-2/neu được xác định bằng kỹ thuật FISH

Bảng 2. Tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu

Khuếch đại gene HER-2/neu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có (dương tính)	3	8,3
Không (âm tính)	33	91,7
Tổng	36	

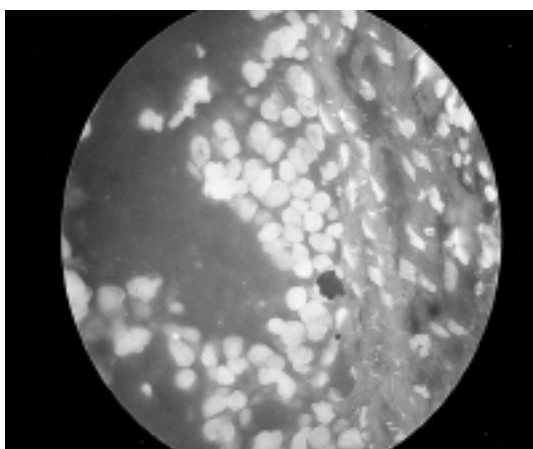
Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân ung thư dạ dày có khuếch đại gene HER-2/neu được xác định bằng kỹ thuật FISH là 8,3%.

3.3. Mối liên quan của khuếch đại gene HER-2/neu với phân loại Lauren

Bảng 3. Tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu theo các nhóm phân loại Lauren

Phân loại Lauren	Có khuếch đại gene HER-2/neu	Tỷ lệ %	p
Thể ruột (n = 17)	2	11,8	0,9198
Thể lan tỏa (n = 19)	1	5,2	

Nhận xét: Tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu trong bệnh nhân ung thư dạ dày thể ruột là 11,8%, trong khi tỷ lệ này trong thể lan tỏa chỉ 5,2%. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai tỷ lệ này không có ý nghĩa thống kê.



Hình 1. Kết quả FISH (+), tín hiệu màu cam là tín hiệu lai với probe Her-2/neu, màu lục là tín hiệu với probe CEP-17 (Chụp dưới kính hiển vi huỳnh quang với vật kính 100X, kính lọc 3 màu)

4. BÀN LUẬN

4.1. Về một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Về tuổi, nghiên cứu của chúng tôi trên 36 bệnh nhân ung thư dạ dày cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ hai nhóm là dưới 60 tuổi và từ 60 tuổi trở lên.

Về giới tính, có 58,3% nam và 41,7% nữ, với tỷ lệ nam : nữ là 1,4. Tỷ lệ giới trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành (2011) trên 82 bệnh nhân ung thư dạ dày với tỷ lệ nam: nữ là 1,5 [3]. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy tỷ lệ nam ung thư dạ

dày thường cao hơn nữ khoảng 1,8 – 2,8 lần; như nghiên cứu của Trần Văn Hợp (2006) cho thấy tỷ lệ này là 1,8 [2], nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa là 2,5 (2008) [1] và nghiên cứu của Raziee là 2,8 (Ấn Độ, 2007) [11].

Về đặc điểm mô bệnh học, theo phân loại Lauren tỷ lệ thể ruột trong nghiên cứu của chúng tôi là 47,2% và thể lan tỏa là 52,8%, không có sự khác biệt về tỷ lệ giữa hai thể này ($p > 0,05$). Một nghiên cứu của Lê Viết Nho trên 92 bệnh nhân ung thư dạ dày cũng cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ giữa thể ruột chiếm 48,9% và thể lan tỏa chiếm 51,1% [4]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành (2011) cũng cho thấy thể ruột và thể lan tỏa theo phân loại Lauren có tỷ lệ tương đương, lần lượt là 43,9% và 40,2%. Tuy nhiên nghiên cứu của tác giả này còn có thêm 15,9% thể hỗn hợp [3], trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi cũng như của Lê Viết Nho đều không có thể này. Nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác trong nước khá khác biệt với nhiều nghiên cứu trên thế giới về tỷ lệ các thể theo phân loại Lauren, như nghiên cứu của Hofmann (2008) trên 168 bệnh nhân ung thư dạ dày cho thấy thể ruột chiếm đến 71,5% trong khi thể lan tỏa chỉ 23%, còn lại thể hỗn hợp là 5,5% [7]. Trong phạm vi nghiên cứu này với cỡ mẫu nhỏ, chúng tôi chỉ có những nhận xét ban đầu như vậy, chưa thể giải thích sự khác biệt này được.

4.2. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư dạ dày có khuếch đại gene HER-2/neu được xác định bằng FISH

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện kỹ thuật FISH để đánh giá tình trạng khuếch đại gene HER-2/neu. Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam thực hiện kỹ thuật FISH để đánh giá tình trạng khuếch đại gene này ở bệnh nhân ung thư dạ dày. Trước đây, đã có một số cơ sở y tế ở thành phố Hồ Chí Minh thực hiện kỹ thuật FISH để đánh giá tình trạng khuếch đại gene HER-2/neu nhưng chỉ ở bệnh nhân ung thư vú. Việc thực hiện kỹ thuật FISH để đánh giá khuếch đại gene HER-2/neu ở mẫu mô ung thư dạ dày có khó khăn hơn so với mẫu mô ung thư vú, do trong mẫu mô ung thư dạ dày có tỷ lệ không đồng nhất của khối u cao hơn (4,8% so với 1,8%) [7].

Trong số 36 trường hợp ung thư dạ dày được chúng tôi thực hiện kỹ thuật FISH có 3 trường hợp có khuếch đại gene HER-2/neu, chiếm tỷ lệ 8,3%. Tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng nằm trong khoảng tỷ lệ do Stoss tổng kết năm 2010 từ nhiều nghiên cứu trên thế giới là 7,1 - 42,6% [12]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của một số tác giả khác như nghiên cứu của Yan (Singapore, 2010) với tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu là 11,7% (n = 128) [14], nghiên cứu của Kim (Hàn Quốc, 2012) là 9% (n = 114) [9], và nghiên cứu của Tanner (Phần Lan, 2005) là 12,2% (n = 131). Tuy nhiên, tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu trong nghiên cứu của chúng tôi lại thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Yano (2006) với tỷ lệ có khuếch đại là 27,1% (n = 199, p = 0,027) [15].

Tình trạng khuếch đại gene HER-2/neu và quá biểu hiện protein HER-2/neu được xem là một yếu tố tiên lượng độc lập của ung thư dạ dày, liên quan đến thời gian sống còn giảm [6], [10]. Tuy nhiên, HER-2/neu dương tính lại là một chỉ điểm sinh học quan trọng để nhận biết các bệnh nhân có thể đáp ứng với điều trị đích HER-2/neu bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng của người là trastuzumab. Cơ chế tác dụng điều trị của kháng thể này gồm: (1) cơ chế trực tiếp là ức chế sự sinh sản tế bào thông qua việc ức chế con đường tín hiệu, điều hòa thuận (down-modulation) của HER-2/neu protein, hoạt hóa tín hiệu chết theo chương trình (apoptosis) của tế bào ung thư; (2) cơ chế gián tiếp là ức chế khối u do có hoạt tính độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) [6]. Do đó, việc chẩn đoán HER-2/neu đóng vai trò rất quan trọng nhằm giúp các bác sĩ lâm sàng chọn được bệnh nhân có thể đáp ứng với điều trị đích HER2/neu bằng trastuzumab phối hợp hóa trị liệu.

4.3. Mối liên quan của khuếch đại gene HER-2/neu với phân loại Lauren

Trong 3 trường hợp khuếch đại gene HER-2/neu được xác định bằng kỹ thuật FISH trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 trường hợp thuộc thể ruột theo phân loại Lauren chiếm tỷ lệ 11,8%;

1 trường hợp thuộc thể lan tỏa chiếm tỷ lệ 5,2%. Tuy nhiên, do cỡ mẫu trong nghiên cứu này còn nhỏ nên sự khác biệt giữa hai tỷ lệ trên không có ý nghĩa thống kê.

Hầu hết các nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới đều nhận thấy tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu trong thể ruột cao hơn trong thể lan tỏa. Nghiên cứu ở Hàn Quốc (2006) của Park trên 182 bệnh nhân ung thư dạ dày đã phát hiện được 7 trường hợp khuếch đại gene HER-2/neu, và tác giả cũng kết luận tỷ lệ có khuếch đại trong thể ruột cao hơn trong thể lan tỏa có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [10]. Nghiên cứu của Gravalos (Tây Ban Nha, 2008) cho thấy tỷ lệ HER-2/neu dương tính ở thể ruột là 16%, trong khi ở thể lan tỏa chỉ 7% [6]. Nghiên cứu ở Phần Lan (2005) của Tanner đã kể ở trên cũng cho thấy tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu trong thể ruột khá cao, đến 21,5%, trong khi ở thể lan tỏa chỉ có 2% [13]. Đặc biệt, nghiên cứu ToGA năm 2010 là một nghiên cứu trên quy mô rộng, với số lượng bệnh nhân ung thư dạ dày được chẩn đoán HER-2/neu bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch và FISH lên đến 3803 người đã cho thấy tỷ lệ có HER-2 dương tính trong thể ruột là 32%, cao hơn so với thể lan tỏa chỉ 6% [12].

Theo Gravalos (2008), mối liên quan giữa gene ung thư với một thể mô bệnh học đặc hiệu chứng tỏ có một vài đặc tính có thể được biểu hiện cùng nhau (ví dụ quá biểu hiện HER-2/neu và thể ruột trong ung thư dạ dày). Tuy nhiên, nguyên nhân dẫn đến gene HER-2/neu bị khuếch đại và quá biểu hiện ở ung thư dạ dày thể ruột là khá phức tạp và cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn [6].

Tóm lại, bước đầu chúng tôi đã ứng dụng thành công kỹ thuật FISH trên 36 mẫu mô ung thư dạ dày và phát hiện được 3 trường hợp có khuếch đại gene HER-2/neu. Đây là những bệnh nhân có khả năng đáp ứng với hóa trị liệu phối hợp trastuzumab, việc điều trị thành công sẽ mở ra một triển vọng lớn về khả năng sống còn và chất lượng sống cho bệnh nhân. Trong thời gian tới, chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu này với số lượng bệnh nhân ung thư dạ dày được thực hiện kỹ thuật FISH chẩn đoán khuếch đại gene HER-2/neu nhiều hơn.

5. KẾT LUẬN

Qua việc ứng dụng thành công kỹ thuật FISH để xác định khuếch đại gene HER-2/neu trên 36 bệnh nhân ung thư dạ dày, chúng tôi rút ra những kết luận như sau:

5.1. Tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu trên 36 bệnh nhân ung thư dạ dày là 8,3%.

5.2. Tỷ lệ có khuếch đại gene HER-2/neu ở thể ruột và thể lan tỏa theo phân loại Lauren lần lượt là 11,8% và 5,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Lam Hòa (2008), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả phẫu thuật K dạ dày và hóa trị hỗ trợ tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng”, *Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội*.
2. Trần Văn Hợp (2006), “Nghiên cứu giải phẫu bệnh ung thư dạ dày sau phẫu thuật”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 1(3), tr. 55-61.
3. Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cầm (2011), “Đặc điểm biểu hiện HER2 trên carcinom tuyến dạ dày”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 15(2), tr. 43-47.
4. Lê Viết Nho, Trần Văn Huy, Đặng Công Thuận, Tạ Văn Tờ (2011), “Khảo sát mối liên quan giữa hình ảnh nội soi, mô bệnh học với sự biểu lộ HER2 ở bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam, Hội nghị khoa học tiêu hóa lần thứ 17*, Tập VI, Số 24, tr. 1611-1619.
5. Boku N. (2014), “HER2-positive gastric cancer”, *Gastric Cancer*, 17(1), pp. 1-12.
6. Gravalos C., Jimeno A. (2008), “HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target”, *Annals of Oncology*, 19(9), pp. 1523-1529.
7. Hofmann M., Stoss O., Shi D., Büttner R., Van de Vijver M., Kim W., Ochiai A., Rüschoff J., Henkel T. (2008), “Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study”, *Histopathology*, 52(7), pp. 797-805.
8. Jemal A., Center M. M., DeSantis C., Ward E. M. (2010), “Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends”, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(8), pp. 1893-1907.
9. Kim J. W., Im S.-A., Kim M., Cha Y., Lee K.-H., Keam B., Kim M. A., Han S.-W., Oh D.-Y., Kim T.-Y. (2012), “The prognostic significance of HER2 positivity for advanced gastric cancer patients undergoing first-line modified FOLFOX-6 regimen”, *Anticancer research*, 32(4), pp. 1547-1553.
10. Park D. I., Yun J. W., Park J. H., Oh S. J., Kim H. J., Cho Y. K., Sohn C. I., Jeon W. K., Kim B. I., Yoo C. H. (2006), “HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer”, *Digestive diseases and sciences*, 51(8), pp. 1371-1379.
11. Raziee H.R., Kermani A. T., Ghaffarzadegan K., Shakeri M.T., Ghavamnasiri M.R. (2007), “HER-2/neu Expression in Resectable Gastric Cancer and its Relationship with Histopathologic Subtype, Grade, and Stage”, *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 10(2), pp. 139-145.
12. Stoss O., Nagelmeier I., Zielinski D., Rüschoff J. (2010), “The ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) Trial: Importance from a Biomarker Perspective”, *Connection*, 9(pp. 52.
13. Tanner M., Hollmen M., Junttila T., Kapanen A., Tommola S., Soini Y., Helin H., Salo J., Joensuu H., Sihvo E. (2005), “Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II α gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab”, *Annals of Oncology*, 16(2), pp. 273-278.
14. Yan B., Yau E. X., Omar S. S. B., Ong C. W., Pang B., Yeoh K. G., Salto-Tellez M. (2010), “A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer”, *Journal of clinical pathology*, 63(9), pp. 839-842.
15. Yano T., Ohtsu A., Boku N., Hashizume K., Nakanishi M., Ochiai A. (2006), “Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer”, *Oncology reports*, 15(1), pp. 65-71.