

NGHIÊN CỨU SỰ BỘC LỘ CÁC DẤU ẤN MIỄN DỊCH P63, CK5/6, TTF-1 VÀ NAPSIN- A TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Phạm Nguyễn Cường¹, Lê Đình Roanh², Nguyễn Văn Hưng³, Trần Thị Ngọc Phương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự bộc lộ và giá trị chẩn đoán của p63, CK5/6, TTF1, và Napsin A trong chẩn đoán ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 185 trường hợp UTBM phổi không tế bào nhỏ được chẩn đoán mô học theo WHO 2004 và nhuộm hóa mô miễn dịch.

Kết quả: 185 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ: tỷ lệ nam/nữ = 3,5/1, tuổi trung bình 57,66±8,63 tuổi (nhỏ nhất: 28 tuổi - lớn nhất: 92 tuổi).

Chẩn đoán mô bệnh học ung thư phổi không tế bào nhỏ theo WHO 2004: UTBM tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (66,4%), UTBM vảy chiếm 11,4%, còn lại 23,2% là UTBM phổi không tế bào nhỏ khác. Bộc lộ dấu ấn HMMD trong UTBM phổi tế bào không nhỏ: Napsin A (66,8%), TTF-1 (31,9%), P63 (15,1%) và thấp nhất là CK5/6 (4,9%). Không thấy có mối liên quan có ý nghĩa về mặt thống kê giữa các dấu ấn hóa mô miễn dịch với tuổi, giới (với p>0,05).

Kết luận: Sự bộc lộ bộ ba thụ thể miễn dịch p63, CK5/6 và Napsin A rất có giá trị trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ và chẩn đoán phân biệt UTBM vảy và UTBM tuyến trong ung thư phổi.

Từ khóa: Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, bộ ba thụ thể miễn dịch p63, CK5/6 và Napsin A

ABSTRACT

THE EXPRESSION OF P63, CK5/6, TTF1, AND NAPSIN-A IN DIAGNOSIS OF NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA

Pham Nguyen Cuong¹, Le Dinh Roanh², Nguyen Van Hung³, Tran Thi Ngoc Phuong¹

Objective: To evaluate the expression of p63, CK5/6, TTF1, and Napsin-A in diagnoses of non small cell lung carcinoma.

Material and method: 185 cases of non-small cell lung cancer were histologically classified according to WHO 2004 and stained with the immunohistochemical markers.

Results: 185 patients with non-small cell lung cancer: Male/female = 3.5/1, average age was 57.66±8.63 (range: 28 – 92).

WHO histological classification 2004 for non-small cell lung cancer: adenocarcinoma (66.4%), squamous

1. Bệnh viện TW Huế;
2. Trung tâm Nghiên cứu và
phát hiện sớm ung thư;
3. Đại học Y Hà Nội.

- Ngày nhận bài (received): 16/10/2016; Ngày phản biện (revised): 25/11/2016.;
- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016
- Người phản biện: Phạm Nguyễn Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Nguyễn Cường
- Email: phamnguyencuong2016@gmail.com; ĐT: 0914006781

cell carcinoma (11.4%), another (23.2%). The prevalence of Napsin-A, TTF-1, p63, CK5/6 expression in non – small cell lung cancer: 66.8%; 31.9%; 15.1% and 4.9%. There were no correlations among the immunoreactivities with age, sex ($p>0.05$).

Conclusion: The combine the expression of p63, CK5/6, TTF1, and Napsin-A may be helpful for diagnosing the lung cancer and the diferential diagnosis of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung cancer.

Key words: non small cell lung carcinoma, combine the expression of p63, CK5/6, TTF1, and Napsin-A

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong số ít loại ung thư gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư ở cả hai giới [1]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ lại chiếm khoảng gần 85% trong tổng số ung thư phổi. Tại Việt Nam, theo ghi nhận dịch tễ học ung thư trong năm 2004, ung thư phổi là loại ung thư đứng hàng đầu ở nam giới với tỉ lệ mới mắc ở Hà Nội là 39,8/100.000 dân và 10,6/100.000 nữ. Tần số mắc UTP tăng dần theo lứa tuổi [3]. Mặc dù được điều trị tích cực nhưng tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm chỉ khoảng 15,7% [6], [13]. Vì vậy, việc chẩn đoán xác định ung thư phổi có tầm quan trọng rất lớn trong điều trị bệnh, mang ý nghĩa sống còn đối với người không may mắc phải căn bệnh nguy hiểm này.

Để việc điều trị và tiên lượng bệnh đạt hiệu quả cao, cần thiết phải có chẩn đoán mô bệnh học chính xác và phân típ mô bệnh học chi tiết. Hơn nữa, hiện nay trên thế giới đã có nhiều các dấu ấn mô bệnh học được sử dụng để chẩn đoán ung thư phổi cũng bằng phương pháp hóa mô miễn dịch như: CEA, CK7, Cytokeratin 19cyfra21.1, p53, p63, TTF-1, Ki67, CA125, Napsin A ... Sự kết hợp nhiều dấu ấn mô bệnh học làm tăng độ nhạy và giúp cho việc chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ được chính xác hơn [12]. Tuy nhiên, không phải tất cả chúng đều đã được chứng minh đầy đủ về tính hiệu quả lâm sàng mà hầu hết vẫn đang còn nhiều bàn cãi và trong giai đoạn nghiên cứu chuyên sâu hơn [8]. Trong phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi, việc chẩn đoán một số typ mô bệnh học không phải lúc nào cũng dễ dàng, ngay cả một số typ mô bệnh học thông thường. Hóa mô miễn dịch trong một số trường hợp có thể giúp chẩn đoán phân biệt một

số typ mô bệnh học đó. Tại Việt Nam, việc nghiên cứu bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch bằng nhuộm HMMD trong ung thư phổi, từ đó đưa ra chẩn đoán xác định một typ mô bệnh học chưa được nghiên cứu nhiều. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu:

- Xác định các typ mô bệnh học trong ung thư biểu mô phổi theo phân loại WHO 2004 với sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch.

- Đánh giá sự bộc lộ của các dấu ấn miễn dịch p63, CK5/6, TTF1, và Napsin A trong ung thư phổi không tế bào nhỏ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

185 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh Viện Phổi trung ương, được nghiên cứu mô học và nhuộm hóa mô miễn dịch tại Trung Tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.1. Nghiên cứu mô bệnh học: Các khối nền sau thu thập, đủ tiêu chuẩn được cắt tiêu bản và nhuộm bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E), sau đó đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học. Phân loại mô học: tất cả các tiêu bản ung thư phổi được phân loại theo bảng phân loại của WHO 2004.

2.2.2. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch: Các khối nền được cắt tiêu bản và nhuộm HMMD với các dấu ấn. Quy trình nhuộm theo phương pháp ABC.

2.2.3. Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 16.0 và Microsoft Excel 2003.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 1: Phân bố theo giới

Giới	n	%
Nam	141	76,2
Nữ	44	23,8
Tổng	185	100

Tỷ lệ nam giới chiếm tỉ lệ cao hơn nữ giới.

Bảng 2: Phân bố tuổi theo giới

Tuổi	Giới hạn	Trung vị	Trung bình $\pm$ DLC	P
Nam	31 – 92	58	58,16 $\pm$ 8,44	0,167
Nữ	28 – 79	55,5	56,09 $\pm$ 9,14	
Tổng	28 – 92	57	57,66 $\pm$ 8,63	

Tuổi trung bình khi phát hiện ung thư phổi là 57 – 58 tuổi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nam và nữ ($p > 0,05$).

Bảng 3: Phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n	%
< 50 tuổi	24	13
50 - < 65 tuổi	126	68,1
$\geq$ 65 tuổi	35	18,9
Tổng	185	100

Nhóm tuổi từ 50 đến 65 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất.

Bảng 4: Chẩn đoán ung thư tế bào không nhỏ theo WHO 2004

WHO 2004	n	%
UTBM tuyến	121	66,4
UTBM vảy	21	11,4
UTBM khác	43	23,2
Tổng	185	100

3.2. Sự bộc lộ của một số dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) và mối liên quan với các yếu tố tiên lượng

Bảng 5: Mối liên quan giữa sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch với tuổi

Dấu ấn	Kết quả	Nhóm tuổi			P
		<50	50 - < 65	≥ 65	
NAP	Dương tính	16(66,7%)	82(65,6%)	25(71,4%)	0,811
	Âm tính	8(33,3%)	43(34,4%)	10(28,6%)	
TTF-1	Dương tính	8(33,3%)	38(30,2%)	13(37,1%)	0,726
	Âm tính	16(66,7%)	88(69,8%)	22(62,9%)	
P63	Dương tính	2(8,3%)	23(18,3%)	3(8,6%)	0,809
	Âm tính	22(91,7%)	103(81,7%)	32(91,4%)	
CK5/6	Dương tính	1(4,2%)	7(5,6%)	1(2,9%)	0,745
	Âm tính	23(95,8%)	119(94,4%)	34(97,1%)	

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các dấu ấn hóa mô miễn dịch với tuổi bệnh nhân (tất cả $p > 0,05$).

Bảng 6: Mối liên quan giữa HMMD và giới tính của ung thư phổi tế bào không nhỏ

Dấu ấn	Kết quả	Giới		P
		Nam	Nữ	
Napsin A	Dương tính	90(64,3%)	33(75%)	0,188
	Âm tính	50(35,7%)	11(25%)	
TTF-1	Dương tính	50(35,5%)	9(20,5%)	0,062
	Âm tính	91(64,5%)	35(79,5%)	
P63	Dương tính	22(15,6%)	6(13,6%)	0,751
	Âm tính	119(84,4%)	38(86,4%)	
CK5/6	Dương tính	6(4,3%)	3(6,8%)	0,446
	Âm tính	135(95,7%)	41(93,2%)	

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các dấu ấn hóa mô miễn dịch với giới tính của bệnh nhân (tất cả $p > 0,05$).

2.3. Sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch trong UTBM tuyến phổi

Bảng 7: Mối liên quan giữa quan giữa HMMD và UTBM tuyến

Dấu ấn	Kết quả	Mô học		P
		UTBM tuyến	Khác	
NAP	Dương tính	101(83,5%)	22(34,9%)	0,001
	Âm tính	20(16,5%)	41(65,1%)	
TTF-1	Dương tính	42(34,7%)	17(26,6%)	0,258
	Âm tính	79(65,3%)	47(73,4%)	
P63	Dương tính	11(9,1%)	17(26,6%)	0,002
	Âm tính	110(90,9%)	47(73,4%)	
CK5/6	Dương tính	0(0%)	9(14,1%)	0,001
	Âm tính	121 (100%)	55(85,9%)	

Bộc lộ dấu ấn Napsin-A, p63 và CK5/6 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa UTBM tuyến với các UTBM phổi không tế bào nhỏ khác ($p < 0,05$).

Napsin-A: (+), p63: (-), CK5/6: (-) → UTBM tuyến.

IV. BÀN LUẬN

Về độ tuổi: Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, nam giới chiếm tỉ lệ cao hơn nữ giới. Tỷ lệ này phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước cũng như nước ngoài với tỷ lệ ung thư phế quản ở nam cao hơn ở nữ [1],[4],[5].

Tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu gặp ở tất cả các lứa tuổi, tuổi gặp nhỏ nhất trong nghiên cứu là 28 tuổi, cao nhất là 92 tuổi. Nhóm tuổi từ 50 đến 65 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (68,1%). Tuổi trung bình khi phát hiện ung thư phổi là 57 – 58 tuổi và không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê về tuổi giữa hai nam và nữ ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với Nguyễn Thị Diệu Hồng Bệnh viện Bạch Mai [4]. Nghiên cứu của chúng tôi: không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các dấu ấn hóa mô miễn dịch với tuổi và giới tính (tất cả $p > 0,05$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chẩn đoán ung thư tế bào không nhỏ theo WHO 2004, UTBM tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (66,4%), UTBM vảy chỉ chiếm 11,4%, còn lại 23,2% là UTBM phổi tế bào không nhỏ khác. Trong khi đó, theo nghiên cứu của Lê Trung Thọ áp dụng phân loại mô học UTP (1999) của TCYTGT tìm thấy 9 typ mô bệnh học, trong đó thứ tự gặp lần lượt từ nhiều đến ít là: UTBM vảy: 40,45%; UTBM tuyến: 27,58%; UTBM tế bào nhỏ: 9,7%; UTBM tế bào lớn: 9,19%; UTBM tuyến vảy: 5,28%; UTBM với các phần tử sacôm hay dạng sacôm, đa hình: 2,75%; u carcinoid: 2,3%; UTBM không xếp loại: 2,06% và ít gặp nhất là UTBM typ tuyến nước bọt với 0,69% [5]. Sự khác biệt này có thể do các nghiên cứu thực hiện ở các thời điểm, địa điểm khác nhau.

Về bộc lộ dấu ấn HMMD trên mẫu UTBM phổi tế bào không nhỏ của chúng tôi cho kết quả tỉ lệ

đương tính cao nhất là Napsin A (66,8%), TTF-1 (31,9%), P63 (15,1%) và thấp nhất là CK5/6 (4,9%).

Đối với UTBM vảy thì trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy: bộc lộ dấu ấn Napsin A, p63, CK5/6 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa UTBM vảy với các UTBM phổi tế bào không nhỏ khác ($p < 0,05$). Trong chẩn đoán phân biệt UTBM vảy với các loại UTBM phổi tế bào không nhỏ khác thì: về độ nhạy, cả Napsin A, P63 và CK5/6 đều thấp, trong đó thì P63 có độ nhạy cao nhất (57,1%), về độ đặc hiệu thì CK5/6 và P63 đều cao nhưng p63 có độ nhạy cao hơn (97,6% so với 90,2%), về giá trị tiên đoán dương, cả 3 đều có giá trị thấp, trong đó thì CK5/6 cũng có giá trị tiên đoán dương cao nhất (55,6%), về giá trị tiên đoán âm, cả 3 dấu ấn này đều cao, trong đó cao nhất là p63 (94,3%), kế đến là CK5/6 (90,9%), Napsin A (75,4%).

Đối với UTBM tuyến thì trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy: bộc lộ dấu ấn Napsin-A, p63, CK5/6 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa UTBM tuyến với các UTBM phổi tế bào không nhỏ khác ($p < 0,05$). Trong chẩn đoán phân biệt UTBM tuyến với các loại UTBM phổi tế bào không nhỏ khác thì: Napsin A đều có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, âm tương đối cao nhất (lần lượt là: 83,5%; 65,1%; 82,1%; 67,2%), riêng p63 và CK5/6 chỉ có độ đặc hiệu khá cao (73,4% và 85,9%), còn các giá trị khác: độ nhạy, giá trị tiên đoán thì rất thấp ($< 50\%$).

Uemo T và cs [16] nghiên cứu sự bộc lộ Napsin A trên 118 bệnh nhân bị ung thư phổi kết luận: Napsin-A là một yếu tố chẩn đoán có độ nhạy cao (đến 94,3%) đối với ung thư biểu mô tuyến nguyên phát của phổi.

Zhang và cs [20] phân tích hóa mô miễn dịch bộc lộ Napsin- A và TTF-1 trên 351 bệnh nhân bị ung thư phổi, trong đó bao gồm 27 trường hợp là do di căn đến phổi cho kết quả: Napsin A dương tính 180/212 ung thư biểu mô tuyến nguyên phát (chiếm tỉ lệ 84,9%) nhưng lại hoàn toàn âm tính trong nhóm ung thư phổi do di căn mà bao gồm cả 19 trường hợp là ung thư biểu mô tuyến di căn. Ngược lại, TTF-1

lại cho kết quả dương tính không chỉ với 176/212 mẫu ung thư biểu mô tuyến nguyên phát (chiếm tỉ lệ 84,4%), mà còn dương tính 12/18 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhỏ (chiếm tỉ lệ 66,7%) và dương tính ở một số trường hợp ung thư biểu mô tế bào vảy và dương tính với 1 trường hợp ung thư biểu mô tuyến do di căn từ tuyến giáp. Độ nhạy và độ đặc hiệu của Napsin-A đối với ung thư biểu mô tuyến nguyên phát là 84,9% và 93,8% cao hơn so với TTF-1 (84,4% và 83,9%). Sự kết hợp giữa Napsin-A và TTF-1 làm tăng độ nhạy lên đến 91,0%. Hơn nữa, độ nhạy và độ đặc hiệu còn liên quan đến giới, tiền sử hút thuốc lá, tình trạng lâm sàng, mô bệnh lý, kích thước khối u và di căn hạch.

Tác giả Wu J và cộng sự nhận định: Napsin A có giá trị hạn chế trong việc phân biệt các ung thư biểu mô tiết nhầy nguyên phát hay di căn đến phổi [17].

Theo Bradley M và cộng sự, Napsin A cũng dương tính trong một tỉ lệ nhỏ ung thư phổi biểu mô tế bào vảy nguyên phát (5/200 trường hợp; 2,5%), tất cả các trường hợp này đều cho phản ứng dương tính yếu hơn so với phản ứng dương tính của ung thư phổi biểu mô tuyến [7]. Gần đây một số nghiên cứu hóa mô miễn dịch đã báo cáo có khoảng 25% ung thư phổi biểu mô vảy dương tính với Napsin-A, vốn được tin là một dấu ấn được cho là đặc hiệu với ung thư phổi biểu mô tuyến.

Trong khi đó, tác giả Ye J và cộng sự đã thực hiện hóa mô miễn dịch Napsin A và TTF-1 trên 120 trường hợp ung thư phổi biểu mô tuyến và 37 trường hợp ung thư biểu mô phổi do di căn cho kết quả: ung thư biểu mô tuyến của phổi, 95/120 trường hợp (79,2%) đều dương tính với cả Napsin A và TTF-1. Sự kết hợp đồng thời nhuộm hóa mô miễn dịch với Napsin A và TTF-1 cho độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán ung thư biểu mô phổi biểu mô tuyến và giúp phân biệt ung thư phổi biểu mô tuyến nguyên phát với các ung thư biểu mô di căn đến phổi [18]. Napsin A được đánh giá trong các ung thư phổi được phẫu thuật cắt bỏ với tỷ lệ dương tính trong một nghiên cứu gần đây là 79/95 (83%) các trường hợp ung thư

biểu mô tuyến và âm tính 100% (46/46) trường hợp ung thư biểu mô vảy [7]. Độ nhạy của TTF-1 trong việc chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến của phổi có biệt hóa vừa và tốt là 84,0% với độ đặc hiệu 89,8% [19].

Nazneen F và cộng sự đã thực hiện hóa mô miễn dịch Napsin A và TTF-1 trên các mẫu FNA của 35 trường hợp ung thư phổi biểu mô tuyến và 24 trường hợp ung thư phổi biểu mô vảy cho kết quả: TTF-1 dương tính có độ nhạy: 80%, độ đặc hiệu: 62%; giá trị tiên đoán dương: 75%, giá trị tiên đoán âm: 68%, độ chính xác (84%); Napsin A dương tính có độ nhạy 82%, độ đặc hiệu 87%, giá trị tiên đoán dương: 90%, giá trị tiên đoán âm: 77%, độ chính xác: 84% [14].

Kenneth W và cộng sự cũng đã nghiên cứu 291 mẫu ung thư phổi đã được xác định bằng hình thái học gồm: 197 ung thư biểu mô tuyến, 66 ung thư biểu mô vảy và 28 trường hợp không thể phân loại bằng hình ảnh tế bào học. Kết quả nghiên cứu: Napsin-A có độ nhạy là 83%, độ đặc hiệu là 98% và TTF-1 có độ nhạy là 60%, độ đặc hiệu là 98% trong chẩn đoán loại ung thư phổi biểu mô tuyến. p63 có độ nhạy là 95% và độ đặc hiệu là 86% trong chẩn đoán ung thư biểu mô phổi tế bào vảy. Như vậy khi kết hợp Napsin A và p63 có thể giúp tăng độ nhạy lên 94% và độ đặc hiệu lên 96% trong chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô tuyến với ung thư biểu mô tế bào vảy [10].

Tác giả Tian X và cộng sự cho thấy: độ nhạy và độ đặc hiệu của p63 và CK5/6 trong chẩn đoán phân biệt UTBM vảy là 100% và 92,9%. Độ nhạy và độ đặc hiệu của TTF1 và Napsin A trong chẩn đoán phân biệt UTBM tuyến là 97,6% và 100% [15]. Tác giả Kim MJ và cộng sự khi kết hợp các dấu ấn Napsin A, TTF-1, CK5/6 và P63 là một bộ dấu ấn hóa mô miễn dịch tốt nhất để phân biệt ung thư phổi biểu mô tuyến và ung thư phổi biểu mô vảy [11]. Bradley M và cộng sự cho biết sự kết hợp Napsin A và TTF-1 rất hữu ích trong việc phân biệt ung thư phổi biểu mô tuyến nguyên phát (Napsin A (+), TTF-1 (+)) với ung thư phổi biểu mô

vảy nguyên phát (Napsin A (-), TTF-1 (-)) và ung thư phổi tế bào nhỏ nguyên phát (Napsin A (-), TTF-1 (+)) [6].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự bộc lộ đặc hiệu của các dấu ấn hóa mô miễn dịch CK5/6, p63, TTF-1 và Napsin-A đối với một số typ mô bệnh học phân loại theo WHO 2004 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, đặc biệt khi kết hợp đồng

thời bộ bốn thụ thể hóa mô miễn dịch Napsin A, p63, TTF-1 và CK5/6 giúp chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ được chính xác hơn và chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy trong ung thư phổi được rõ ràng hơn. Theo đó, trong ung thư biểu mô tuyến, hình ảnh bộc lộ đồng thời của bộ ba dấu ấn Napsin-A: (+), p63: (-), CK5/6: (-), TTF-1: (+) đưa đến chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến của phổi là có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu (2001), *Tình hình ung thư phổi nguyên phát điều trị tại khoa hô hấp bệnh viện Bạch Mai trong năm 2001*.
2. Phạm Nguyên Cường, Lê Đình Roanh, Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Văn Chủ, Ngô Thế Quân (2012), Nghiên cứu sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch trong một số typ mô bệnh học của ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004, *Tạp chí Y học thực hành*, 837, tr. 15-20.
3. Nguyễn Bá Đức (2006), Tình hình ung thư ở Việt Nam giai đoạn 2001 – 2004, *Tạp chí Y học thực hành*, tr. 9- 17.
4. Nguyễn Thị Diệu Hồng (2008), *Nhận xét giá trị của sinh thiết xuyên thành phế quản qua nội soi phế quản ống mềm trong chẩn đoán một số bệnh phổi*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
5. Lê Trung Thọ (2007), *Nghiên cứu áp dụng mô bệnh học ung thư biểu mô phế quản của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (1999)*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
6. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM (2007), Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, *Chest* (2nd edition), 132: 29S-55S.
7. Bishop JA, Sharma R, et al (2010), Napsin A and thyroid transcription factor – 1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma, *Hum Pathol*, 41(1): 20- 5.
8. Holdenrieder S, Nagel D, Stieber P (2010), Estimation of prognosis by circulating biomarkers in patients with non-small cell lung cancer, *Cancer Biomark*, 6: 179- 190.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ (2008), Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 58: 71- 96.
10. Kenneth W, Junya F, Thomas J (2012), Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and Thyroid Transcription Factor 1 in Adenocarcinoma Versus Squamous Cell Carcinoma of the Lung, *Arch Pathol Lab Med*, 136: 155- 162.
11. Kim MJ, Shin HC, Shin KC, Ro JY (2013), Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens, *Ann Diagn Pathol*, 17(1): 85– 90.
12. Li X, Asmitananda T, Gao L, Seregini E, et al (2012), Biomarkers in the lung cancer diagnosis: a clinical perspective, *Neoplasma*, 59: 500- 507.
13. Miller YE (2005), Pathogenesis of lung cancer: 100 year report, *Am J Respir. Cell Mol. Biol*. 33: 216- 223.
14. Nazneen F, Cynthia C, Diane L, et al (2011), TTF-1 and Napsin A double stain, *Cancer Cytopathology*, 119: 127- 33.
15. Tian H, Mei X, Huang W, Zhang T, Wang J (2012), Value of combined assay of p63, CK5/6, TTF1, and Napsin A in differential diagnosis of lung squamous cell carcinoma, *Int J Pathol Clin Med*, 32(2): 099- 103. DOI:10.3969/j.issn.1672-

- 7347.2012.02.002.
16. Ueno T, Linder S, Elmberger G (2003), Aspartic proteinase napsin is a useful marker for diagnosis of primary lung adenocarcinoma, *British Journal of Cancer*, 88: 1229- 1233.
 17. Wu J, Chu PG, Jiang Z, Lau SK (2013), Napsin A expression in primary mucin – producing adenocarcinomas of the lung: an immunohistochemical study, *Am J Clin Pathol*, 139(2): 160 – 166.
 18. Ye J, Findeis – Hosey Jj, Yang Q, McMahon LA, Yao JL, Li F, Xu H (2011), Combination of napsin A and TTF-1 immunohistochemistry helps in differentiating primary lung adenocarcinoma from metastatic carcinoma in the lung, *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 19(4): 313-7.
 19. Zhang P, Han Y, Huang L, Li Q, Ma D (2009), Expression and clinical significance of TTF-1 and p63 in NSCLC, *Chin. J. Lung Cance*, 12(9): 995- 999.
 20. Zhang P, Han Y, Huang L, Li Q, Ma D (2010), Value of napsin A and thyroid transcription factor – 1 in the identification of primary lung adenocarcinoma, *Oncology letter*. 1: 899- 903.