

## PHỔI TRUNG THẤT

### NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH UNG THƯ PHỔI

Nguyễn Ngọc Hưng<sup>1</sup>, Nguyễn Hồng Phúc<sup>1</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân loại mô học ung thư phổi; Đánh giá giá trị biểu hiện của kháng nguyên TTF-1, CK7 và CK20 trong chẩn đoán phân biệt các tip ung thư phổi bằng phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch (HMMD).

**Phương pháp:** 81 bệnh nhân nghiên cứu mô bệnh học ung thư phổi được điều trị từ tháng 1 năm 2005 đến tháng 12 năm 2010.

**Kết quả:** Bệnh nhân mắc bệnh nhiều nhất ở độ tuổi 50-59 (33,3%), thấp nhất ở độ tuổi 20-29. Đặc điểm mô bệnh học UTP: UTBM gai chiếm tỷ lệ cao nhất 37,3%, UTBM tuyến 33,3%, UTBM tế bào nhỏ 19,6%, UTBM tế bào lớn 6,1% còn UTBM tuyến gai 3,6%.

Nghiên cứu hóc môn miễn dịch thấy: TTF-1 dương tính trong UTBM tế bào nhỏ chiếm tỉ lệ cao nhất (87,5%). TTF-1 dương tính trong UTBM tuyến chiếm tỉ lệ thứ hai (77,8%) sau đó đến UTBM tế bào lớn (40%), UTBM tuyến gai (33,3%). Không có trường hợp nào UTBM gai dương tính với TTF-1 (0%).

CK 7 dương tính trong ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ (92,5%). Không có trường hợp nào dương tính với CK20.

**Từ khóa:** Mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, ung thư phổi.

#### ABSTRACT

#### STUDY OF HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL OF LUNG CANCER

Nguyen Ngoc Hung<sup>1</sup>, Nguyen Hong Phuc<sup>1</sup>

**Objectives:** Histopathological classification of lung cancer. Evaluation of value antigen expression of TTF-1, CK7 and CK20 in the differential diagnosis of lung cancer tips by immunohistochemical method.

**Methods:** The histopathological study of 81 lung cances were treated at 103 Hospital from 1-2005 to 12-2010 showed that :

**Results:** The most common age ranged 50-59 years old (39.3%) and common least age ranged 20-29 years old (2.4%). The histopathological characteristics of lung cancer. Squamous cell carcinoma has got the highest percentage (37.3%). Adenocarcinoma (33.3%). Small cells carcinoma (19.6%). Squamous Adenocarcinoma is rare (3.6%).

1. BV 103. Học viện Quân Y

- Ngày nhận bài (received): 14/7/2013; Ngày phản biện (revised): 25/7/2013  
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013  
- Người phản biện: PGS Phạm Như Hiệp; TS. Nguyễn Đình Tùng  
- Người phản hồi (corresponding author): Nguyễn Ngọc Hùng  
- Email: tsngochung@gmail.com DT: 0912410458

*The immunohistochemical study of TTF-1 on lung cancer : the positive rate was: Squamous cell carcinoma 0 %; Adenocarcinoma (+) 77.8 % ; Small cells carcinoma 87.5%; large cell carcinoma: 40%; Squamous Adenocarcinoma 33,3%. CK7and CK20 the positive rate was: Adenocarcinoma 92.5% and 0%.*

**Key words:** Histopathological, immunohistochemical, lung cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi hay còn gọi là ung thư phế quản là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư nói chung ở nam và nữ trên Thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Mỹ cho cả nam và nữ. Ước tính mỗi năm ở Mỹ có khoảng 157.000 người chết vì ung thư phổi. Ở Việt Nam, theo số liệu ghi nhận tại một số vùng, ung thư phổi đứng hàng đầu và chiếm 20% trong tổng số hàng trăm loại ung thư [1], [2].

Cho dù ngày nay Y học đã có những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi song việc phát hiện bệnh sớm còn khó khăn do đó khả năng chữa khỏi hẳn bệnh còn hạn chế, thời gian sống thêm trung bình trong đa số trường hợp chỉ trên dưới một năm [2], [3], [4].

Chẩn đoán mô bệnh học đến nay vẫn là tiêu chuẩn vàng để xác định các loại ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng. Đặc biệt kỹ thuật hoá mô miễn dịch có vai trò quan trọng trong việc xác định chẩn đoán phân biệt các tủy ung thư tế bào to hay nhỏ từ đó giúp các nhà lâm sàng có biện pháp điều trị đúng đắn [7], [13], [15], [20], [22].

Để góp phần nghiên cứu phân loại các tủy mô học và đẩy mạnh việc áp dụng kỹ thuật hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi, chúng tôi nghiên cứu đề tài với hai mục tiêu: 1. Phân loại mô học ung thư phổi; 2. Đánh giá giá trị biểu hiện của kháng nguyên TTF-1, CK7 và CK20 trong chẩn đoán phân biệt các tủy ung thư phổi bằng phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch (HMMD).

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

81 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị ung

thư phổi tại Bộ môn - Khoa phẫu thuật lồng ngực (B12) Bệnh viện 103 và đã được chẩn đoán xác định mô bệnh học là ung thư phổi từ tháng 1 - 2005 đến tháng 12 - 2010.

### 2.2. Phương pháp

*Phương pháp nghiên cứu hồi cứu:* Số liệu nghiên cứu được thu thập trên cơ sở phân tích các hồ sơ bệnh án lưu; biên bản phẫu thuật; phiếu xét nghiệm giải phẫu bệnh đăng ký tại Bộ môn- Khoa Giải phẫu bệnh – Y pháp Bệnh viện 103.

**2.2.1. Nghiên cứu đặc điểm của bệnh nhân: tuổi, giới...**

**2.2.2. Phân loại mô bệnh học:** phân loại của WHO năm 1999.

**2.2.3. Phân biệt các tủy ung thư phổi bằng phương pháp nhuộm HMMD**

### 2.3. Kỹ thuật mô bệnh học

#### 2.3.1. Kỹ thuật mô bệnh học thông thường.

Các bệnh phẩm nghiên cứu được cố định trong dung dịch Formol 10%, chuyển đúc trong Paraffin, sau đó cắt lát tiêu bản, nhuộm Hematoxylin – Eosin (HE).

#### 2.3.2. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch men.

+ Kháng thể: kháng thể đơn dòng TTF-1 clon 8G7G3/1, DakoCytomation, kháng thể đơn dòng CK7 clone OV-TL 12/30, CK20 clone Ks20.8, DakoCytomation

#### 2.3.3. Phương pháp đánh giá kết quả nhuộm HMMD.

Đánh giá kết quả dương tính khi nhân bắt màu nâu, theo phương pháp bán định lượng đối với TTF-1 và bào tương tế bào bắt màu với CK7 & CK20

(-): không bắt màu

(+): < 5% tế bào bắt màu (mức độ yếu)

(++): 5-50 % tế bào bắt màu (mức độ trung bình)

(+++): 51-100 % tế bào bắt màu (mức độ mạnh)

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

##### 3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.

*Bảng 1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi*

| Tuổi        | n         | %          |
|-------------|-----------|------------|
| 20- 29      | 2         | 2,4        |
| 30- 39      | 7         | 8,6        |
| 40- 49      | 19        | 23,4       |
| 50- 59      | 27        | 33,3       |
| 60-69       | 18        | 22,2       |
| >70         | 8         | 10,1       |
| <b>Tổng</b> | <b>81</b> | <b>100</b> |

Tuổi cao nhất là 75 tuổi, tuổi thấp nhất là 20 tuổi, tuổi trung bình là 58,3. Tỷ lệ mắc bệnh nhiều nhất ở tuổi 50-59 (33,3%).

##### 3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới.

*Bảng 2: Phân bố bệnh nhân theo giới*

| Giới tính   | n         | %          |
|-------------|-----------|------------|
| Nam         | 63        | 77,8       |
| Nữ          | 18        | 22,2       |
| <b>Tổng</b> | <b>81</b> | <b>100</b> |

Có 63 trường hợp chiếm 77,8% là nam giới; Nữ 18 trường hợp chiếm 22,2%; tỷ lệ nam/nữ = 3,5/1.

#### 3.2. Phân loại mô học của ung thư phổi.

*Bảng 3: Phân loại mô học.*

| Típ mô học                 | n         | %           |
|----------------------------|-----------|-------------|
| Ung thư biểu mô tế bào gai | 30        | 37,3        |
| Ung thư biểu mô tuyến      | 27        | 33,3        |
| Ung thư biểu mô tế bào nhỏ | 16        | 19,6        |
| Ung thư biểu mô tế bào lớn | 5         | 6,1%        |
| Ung thư biểu mô tuyến gai  | 3         | 3,6%        |
| <b>Tổng</b>                | <b>81</b> | <b>100%</b> |

UTBM gai chiếm tỷ lệ cao nhất (37,3%), UTBM tuyến (33,3%); UTBM tế bào nhỏ (19,6%); UTBM tế bào lớn 6,1%; UTBM tuyến gai ít nhất là 3,6%.

#### 3.3. Kết quả nhuộm HMMD với TTF-1; CK7 và CK20.

##### 3.3.1. Kết quả nhuộm HMMD với TTF-1.

*Bảng 4: Kết quả nhuộm HMMD với TTF-1*

| Típ mô học                                         | Số<br>bệnh<br>nhân | TTF-1      |      |         |      | Tổng |     |
|----------------------------------------------------|--------------------|------------|------|---------|------|------|-----|
|                                                    |                    | Dương tính |      | Âm tính |      |      |     |
|                                                    |                    | n          | %    | n       | %    | n    | %   |
| UTBM gai <sup>1</sup>                              | 30                 | 0          | 0    | 30      | 100  | 30   | 100 |
| UTBM tuyến <sup>2</sup>                            | 27                 | 21         | 77,8 | 6       | 22,2 | 27   | 100 |
| UTBMTB nhỏ <sup>3</sup>                            | 16                 | 14         | 87,5 | 2       | 12,5 | 16   | 100 |
| UTBMTB lớn                                         | 5                  | 2          | 40   | 3       | 60   | 5    | 100 |
| UTBM tuyến gai                                     | 3                  | 1          | 33,3 | 2       | 66,7 | 3    | 100 |
| p <sub>1,3</sub> < 0,001; p <sub>1,2</sub> < 0,001 |                    |            |      |         |      |      |     |

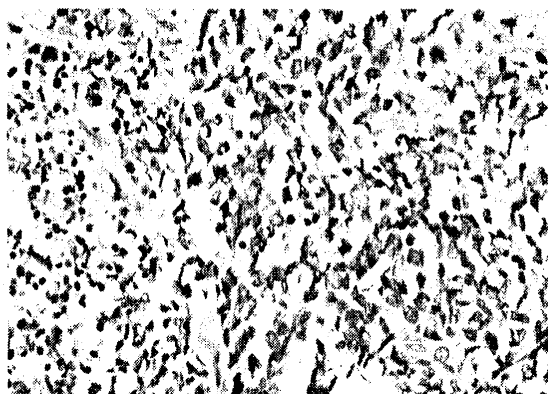
TTF-1 (+) trong UTBM tế bào nhỏ (87,5%); UTBM tuyến (77,8%) UTBM tế bào lớn (40%), UTBM tuyến gai (33,3%). Không có trường hợp nào UTBM gai dương tính với TTF-1 (0%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

##### 3.3.2. Kết quả nhuộm HMMD ung thư biểu mô tuyến với CK7/CK20.

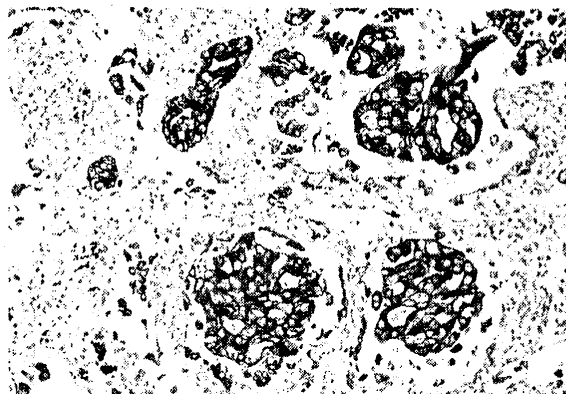
*Bảng 5: Kết quả nhuộm CK7& CK20*

| Kháng nguyên | Dương tính n (%) | Âm tính n (%) | Tổng n (%)  |
|--------------|------------------|---------------|-------------|
| CK7          | 25 (92,5)        | 2 (7,5)       | 27 (100)    |
| CK20         | 0 (0)            | 27 (100)      | 27 (100)    |
| Tổng số BN   | 25               | 29            | $p < 0,001$ |

Tỉ lệ CK7 dương tính chiếm tỉ lệ (92,5%). Không có trường hợp nào dương tính với CK20. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



Hình 3.1. Ung thư biểu mô tế bào nhỏ  
Nhuộm HMMD TTF-1(++) x 400  
Nhân tế bào bắt màu nâu.  
(Bn Nguyễn Thị N, số tiêu bản H3755)



Hình 3.2. Ung thư biểu mô tuyến.  
Nhuộm HMMD CK7 x 200 (+++).  
Bào tương tế bào bắt màu nâu.  
(Bn Nguyễn Thị H, số tiêu bản L764)

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Tuổi và giới tính:** Nghiên cứu của chúng tôi thấy: tuổi thấp nhất là 20 tuổi, tuổi cao nhất là 75 tuổi; tuổi trung bình: 58, 3. Nam 63 bệnh nhân, nữ 18; tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của Phạm Văn Linh (2010) trên 40 bệnh nhân UTP thấy độ tuổi trung bình là 64,04, độ tuổi mắc, tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1 [8]. Theo Mohan Al. và cộng sự (2006) nghiên cứu trên 78 bệnh nhân UTP thấy độ tuổi trung bình là 64, tỷ lệ nam/nữ là 6,1.

**4.2. Phân loại (típ) mô học:** Loại mô học ung thư phổi trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là UTBM gai chiếm 37,3%, tiếp theo là UTBM tuyến chiếm 33,3%, UTBM tế bào nhỏ 19,6%, UTBM tế bào lớn 6,1%, UTBM tuyến gai 3,6%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ngô Thế Quân (2007); Phạm Văn Linh (2010) [3], [5]. Một số tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự như chúng tôi như: Yatabe Y (2002) thấy UTBM gai 37,4%, UTBM tuyến 30,6%, UTBM TB nhỏ 7,6%, UTBM TB lớn 11,7%, UTBM tuyến gai 5,2%. Al-Zahrani IH.(2008), UTBM gai 40,3%, UTBM tuyến 35,7%, UTBM TB nhỏ 14,1% UTBM TB 15%, UTBM tuyến gai 5% [5], [8].

Từ trước đến nay việc phân loại UTP thay đổi qua nhiều thời kỳ: phân loại lần 1 năm 1967 lần

2 năm 1981 và giữa các lần còn có hàng chục các phân loại chỉnh lý và bổ sung. Cho đến nay phân loại UTP năm 1999 áp dụng vẫn còn ít nên bước đầu chúng tôi áp dụng phân loại này với mục đích đáp ứng cho nhu cầu nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị.

#### 4.3. Kết quả HMMD với TTF-1

TTF-1 giữ vai trò quan trọng trong quá trình phát triển biệt hóa của tế bào biểu mô của phế quản và phế nang về mặt hình thái và chức năng. Nếu gen TTF-1 bị đột biến trong thời kỳ bào thai có thể dẫn đến thiếu hoặc giảm sản tổ chức phổi. Trong các nghiên cứu gần đây thấy TTF-1 được bộc lộ (phản ứng dương tính) không những ở tế bào u mà còn thấy ở các tế bào tiểu phế quản và phế nang trong phổi bình thường, việc bộc lộ TTF-1 có tác giả cho rằng liên quan với việc chế tiết các protein bề mặt của phổi (surfactant protein). Chính vì vậy TTF-1 thường được sử dụng là một marker để xác định khối u ác tính có nguồn gốc từ tế bào biểu mô phế quản, phế nang [5], [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM tuyến tỷ lệ dương tính với TTF-1 có 21 trường hợp (77,8%); UTBM gai không có trường hợp nào dương tính với TTF-1 chiếm 0%; UTBM tế bào nhỏ tỷ lệ dương tính với TTF-1 có 14 trường hợp (87,5%); UTBM tế bào lớn tỷ lệ dương tính với TTF-1 có 2 trường hợp (40%); UTBM tuyến gai tỷ lệ dương tính với TTF-1 có 1 trường hợp (33,3%).

Cho đến nay, tại Việt Nam, các nghiên cứu TTF-1 trong UTP còn chưa nhiều, mới chỉ có một vài nghiên cứu TTF-1 trong ung thư tuyến giáp. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của Na-hye Myong (2003). Tác giả nghiên cứu thấy UTBM tuyến tỷ lệ dương tính với TTF-1 chiếm 96%; UTBM tế bào nhỏ tỷ lệ dương tính với TTF-1 chiếm 89%; UTBM gai không có trường hợp nào dương tính với TTF-1 chiếm 0%. Al-Zahrani IH (2008) nghiên cứu trên 43 trường hợp trong đó 14 UTBM gai; 12 UTBM tuyến, 8 UTBM tế bào nhỏ thấy tất cả các trường hợp UTBM tuyến, 8 UTBM tế bào nhỏ TTF-1 dương tính, còn tất cả các trường hợp UTBM gai TTF-1 âm tính [5].

Sở dĩ ung thư BM tuyến có tỷ lệ dương tính cao như vậy nhiều tác giả cho rằng nếu UT phổi có nguồn gốc từ các tiểu phế quản, phế nang thì thường cho kết quả dương tính cao hơn các ung thư xuất phát không phải từ các tế bào này. Điều này chứng tỏ TTF-1 là marker quan trọng cho việc phân biệt giữa UTBM tuyến và UTBM gai, trong nghiên cứu của chúng tôi sự khác biệt về tỷ lệ dương tính với TTF-1 của hai nhóm này có ý nghĩa về mặt thống kê với  $p < 0,001$ .

Với UTBM tế bào nhỏ tỷ lệ dương tính của chúng tôi là 87,5%, tỷ lệ này cũng tương tự như nhiều tác giả ngoài nước tỷ lệ này từ 89-100%. Tỷ lệ UTBM tế bào nhỏ cao như vậy theo giải thích của Yatabe Y (2002): thứ nhất các tế bào ung thư tế bào nhỏ xuất nguồn từ các tế bào thần kinh nội tiết có thể sản xuất ra TTF-1 như là một hormon bất thường (ectopic hormon). Thứ hai đây có thể là sự trở lại trạng thái kém biệt hóa của tế bào ung thư cho nên kết quả dương tính của nó thường cao nhất [5], [8].

Qua kết quả nghiên cứu về phản ứng HMMD với các típ mô học có thể rút ra kết luận TTF-1 có thể coi là marker đóng vai trò quan trọng trong việc xác định típ UTBM tuyến và ung thư tế bào nhỏ.

#### 4.4 Kết quả nhuộm CK7 và CK20 với UTBM tuyến.

Trên 27 trường hợp ung thư biểu mô tuyến thấy CK7 (+) chiếm 92,5%, không có trường hợp nào dương tính với CK20. Kết quả này cũng tương

tự như một số kết quả của các tác giả như nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2008) và một số tác giả khi xác định di căn hạch có nguồn gốc thấy từ phổi thấy CK7 dương tính 100%, CK20 âm tính 100%. Theo Peiguo C., Emerald W. and Lawrence M W nghiên cứu trong 450 trường hợp ung thư thấy: CK 7 dương tính 100% trong ung thư tuyến ở phổi, buồng trứng, tử cung, tuyến nước bọt, tuyến giáp; 96% trong ung thư biểu mô tuyến vú, tuyến giáp; 93% ung thư biểu mô đường mật; 88% trong ung thư tế bào chuyển tiếp, trong khi đó chỉ đến 5% ung thư tuyến đại tràng, thậm 7% và dạ dày là 28% dương tính với CK 7. Đối với ung thư biểu mô gai, CK 7 âm tính 100%, thường CK 7 dương tính đối với ung thư biểu mô gai của tế bào cổ tử cung (87%); ung thư biểu mô gai vùng đầu mặt cổ (27%); thực quản (21%) [7].

Với Cytokeratin 20, không giống Cytokeratin 7, CK20 dương tính chỉ với một số tổ chức cơ quan: 100% ung thư đại tràng; 78% ung thư tế bào Merkel của da; 50% ung thư dạ dày; ung thư tế bào chuyển tiếp bàng quang là 29%... Theo một số tác giả phổi hợp CK7 dương tính, CK20 âm tính có thể gợi ý khối u có nguồn gốc từ phổi không phải tế bào nhỏ. Nghiên cứu của Trần Văn Tuấn thấy CK7 dương tính 91,67% carcinoma tuyến của phổi; trong khi đó CK20 chỉ dương tính 5,56% [4], [7].

Với các đặc điểm trên nên trong HMMD người ta thường sử dụng kết hợp CK7 và CK20 với các kháng thể để chẩn đoán phân biệt ung thư phổi với ung thư đại trực tràng. Ngoài ra còn được dùng để xác định nguồn gốc một số loại ung thư biểu mô di căn hạch trong những trường hợp hạch di căn không rõ nguồn gốc.

Từ các kết quả nghiên cứu về HMMD trên chúng tôi thấy để có thể chẩn đoán phân biệt các típ UTBM gai, UTBM tuyến, UTBM tế bào nhỏ có thể dùng các marker TTF-1, CK7 và CK20 trong phản ứng HMMD để chẩn đoán.

#### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 81 bệnh nhân ung thư phổi tại Bệnh viện 103 từ tháng 1 năm 2005 đến tháng 12 năm 2010 chúng tôi rút ra kết luận sau.

1. Ung thư phổi gặp chủ yếu ở tuổi trung bình: 58, 3. Tỷ lệ Nam/ Nữ là 3,5/1.

2. Đặc điểm mô bệnh học UTP: UTBM gai chiếm tỷ lệ cao nhất 37,3%, UTBM tuyến 33,3%, UTBM tế bào nhỏ 19,6%, UTBM tế bào lớn 6,1% còn UTBM tuyến gai 3,6%.

3. Giá trị biểu hiện của kháng nguyên TTF-1, CK7 và CK20 trong chẩn đoán phân biệt các típ ung thư phổi:

- TTF-1 dương tính trong UTBM tế bào nhỏ

chiếm tỉ lệ cao nhất (87,5%). TTF-1 dương tính trong UTBM tuyến chiếm tỉ lệ thứ hai (77,8%) sau đó đến UTBM tế bào lớn (40%), UTBM tuyến gai (33,3%). Không có trường hợp nào UTBM gai dương tính với TTF-1 (0%).

- CK 7 dương tính trong ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ (92,5%). Không có trường hợp nào dương tính với CK20.

Có thể sử dụng các marker TTF-1, CK7, CK20 để chẩn đoán phân biệt các típ ung thư phổi.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Nguyễn Bá Đức và cs (2010), “Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008-2010”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, Hà Nội, tr. 21-26.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2005), “Các hiểu biết mới về bệnh ung thư”, *Đặc san ung thư học, quý III*. *Hiệp hội phòng chống ung thư Việt Nam*, Hà Nội, tr. 79 – 88.
3. Phạm Văn Linh (2010) “Nghiên cứu ứng dụng dao Gamma trong điều trị ung thư phổi tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế”, *Tạp chí khoa học*, Đại học Huế, 63, tr. 40-45.
4. Trần Văn Tuấn (2006), *Nghiên cứu sự phân bố CK7 và CK20 trên một số ung thư biểu mô tuyến đường hô hấp, tiêu hoá và sinh dục*, Luận văn Thạc sĩ Y học Đại học Y Hà Nội, Việt Nam.
5. Al-Zahrani IH. (2008), “The value of immunohistochemical expression of TTF-1, CK7 and CK20 in the diagnosis of primary and secondary lung carcinoma”, *Saudi Med J. Jul*, 29(7), pp. 957-61.
6. Mohan A1 Goyal A., Singh P. (2006), “Survival in small cell lung cancer in India: Prognostic utility of clinical features, laboratory parameters and response to treatment”, *Indian Journal of Cancer*, 43(2), pp. 67-74.
7. Peiguo C., Emerald W. and Lawrence M W. (2000), “Cytokeratin 7 and Cytokeratin 20 Expression in Epithelial Neoplasms: A Survey of 435 Cases”, *Mod Pathol*, 13(9), pp. 962-972.
8. Yatabe Y., Mitsudomi T., Takahashi T. (2002), “TTF-1, expression in pulmonary adenocarcinomas”, *Am J Surg Pathol. Jun*, 26(6), pp. 767-773.