

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA UNG THƯ PHỔI TẠI KHOA GIẢI PHẪU BỆNH - BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Phạm Nguyên Cường<sup>1\*</sup>, Đoàn Phước Thi<sup>1</sup>, Trần Đình Hưng<sup>1</sup>,  
Nguyễn Văn Tuấn<sup>1</sup>, Võ Thị Phương Hòa<sup>1</sup>

DOI: 10.38103/jcmhch.2020.66.4

### TÓM TẮT

Chẩn đoán và phân loại mô học ung thư phổi (UTP) trên thực tế gặp rất nhiều khó khăn, đặc biệt là những mẫu sinh thiết nhỏ. Do đó, việc sử dụng các dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc hiệu để xác định chính xác các typ mô bệnh học, phản ánh được tiên lượng và chỉ định điều trị ung thư phổi là điều hết sức cần thiết.

**Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm mô bệnh học ung thư phổi. Áp dụng sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch để phân loại ung thư phổi.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu là 124 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ung thư phổi tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 6/2016 - 6/2019. Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

**Kết quả:** Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ: 2,45/1. Tuổi mắc bệnh trung bình là 54,16 ± 12; nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50- 69 tuổi (58,07%), ít gặp ở tuổi dưới 40. UTBM không tế bào nhỏ chiếm 85,7%, trong đó, hai typ mô học thường gặp nhất là: UT biểu mô tuyến (46,77%), UT biểu mô gai (30,65%). UTBM tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ rất thấp (5,65%). Về sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch trong UTBM tuyến: CK7 (+): 98,28%; TTF1(+): 96,55%; CK5/6(-): 100%. Trong UTBM gai là: CK5/6(+): 92,11%. P63(+): 52,63%, TTF1(-): 100%;

**Kết luận:** Sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch như CK7, TTF1, CK5/6, P63 để phân biệt tế bào u biệt hóa theo hướng tuyến hay gai và các dấu ấn TTF1, NSE, Synaptophysin, Chromogranin để xác định UTBM tế bào nhỏ của phổi là rất hữu ích trong chẩn đoán, phân loại và điều trị ung thư phổi.

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

### ABSTRACT

#### RESEARCH OF HISTOPATHOLOGY AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY CHARACTERISTICS OF THE LUNG CANCER AT PATHOLOGY DEPARTMENT - HUE CENTRAL HOSPITAL

Pham Nguyen Cuong<sup>1\*</sup>, Doan Phuoc Thi<sup>1</sup>, Tran Dinh Hung<sup>1</sup>,  
Nguyen Van Tuan<sup>1</sup>, Vo Thi Phuong Hoa<sup>1</sup>

The diagnosis and classification of lung cancer histology often face to many difficulties in pathological practice, especially on small core biopsies. Therefore, there is a need the immunohistochemistry for determining the exact types of histopathology, reflecting prognosis and indications for treatment of lung cancer.

1 Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện  
Trung Ương Huế

- Ngày nhận bài (Received): 2/10/2020, Ngày phản biện (Revised): 5/11/2020;  
- Ngày đăng bài (Accepted): 21/12/2020  
- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Nguyên Cường  
- Email: bscuonggp@gmail.com; ĐT: 0914006781

**Objective:** Evaluation characteristics histological of lung cancer. Applying the revealing of immunohistochemistry to classify the lung cancer.

**Material and Method:** Through a study on 124 patients were diagnosed as lung cancer at Hue Central Hospital from June, 2016 to June, 2019. Prospective, descriptive, cross-sectional study.

**Results:** - Ratio Male: Female: 2,45 / 1. The average age is disease  $54,16 \pm 12$ , the lowest age: 17, maximum: 77. The highest group is 50-69 years old (58,07%). The two most common types of histology are adenocarcinoma (46.77%), squamous cell carcinoma (30.65%), Small cell mesothelioma accounts for a very low rate (5.65%).

- On the expression of immunohistochemical markers in adenocarcinoma: CK7 (+): 98.28%; TTF1 (+): 96.55%; CK5 / 6 (-): 100%, in squamous cell carcinoma: CK5 / 6 (+): 92.11%. P63 (+): 52.63%, TTF1 (-): 100%.

**Conclusion:** The expression of immunohistochemical markers such as CK7, TTF1, CK 5/6, P63 distinguishes between the gland cells and squamous cell, while immunohistochemical markers such as TTF1, NSE, Synaptophysin, Chromogranin to identify small cell carcinoma of the lung are very useful in diagnosing, classifying and treating the lung cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư thường gặp, gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư. Theo ghi nhận của Tổ chức nghiên cứu ung thư toàn cầu (GLOBOCAN 2018, IARC), trên thế giới có khoảng 2,1 triệu ca mới mắc, với ước tính 1,8 triệu ca tử vong; nam giới có tỷ lệ mắc ung thư phổi chuẩn theo tuổi là 35,4/100.000 dân, ở nữ giới tỷ lệ là 11,1/100.000 dân. Là Bệnh đứng thứ 1 trong các loại ung thư ở cả hai giới- 11,6%; ở nam có 14,5%- xếp thứ nhất; ở nữ có 8,4% - xếp thứ 3 sau ung thư vú và ung thư đại - trực tràng [6].

Ở Việt Nam, theo GLOBOCAN 2018 - có 23.667 - 14,4%, thứ 2 sau ung thư gan, ở nam giới có tỷ lệ mắc ung thư phổi 16.722 - 18,4%, sau ung thư gan, ở nữ giới 6.945 - 9,4%, sau ung thư vú và đại - trực tràng. [1], [4], [6].

Trong những năm gần đây, nhờ hiểu biết về hóa mô miễn dịch, sinh học tế bào và sinh học phân tử đã giúp cho việc chẩn đoán, phân loại và điều trị ung thư phổi có những bước cải thiện đáng kể. Hóa mô miễn dịch giúp xác định chính xác typ mô bệnh học trong bảng phân loại Ung thư phổi phục vụ điều trị đích.

Với mục đích tìm hiểu sâu hơn các ứng dụng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư phổi tại Bệnh viện TW Huế, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm các mục tiêu sau:

1. Đánh giá đặc điểm mô bệnh học của ung thư phổi
2. Áp dụng sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch để phân loại ung thư phổi.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 124 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ung thư phổi tại Bệnh viện TW Huế từ tháng 06/2016 - 6/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư tại phổi và ngoài phổi (hạch lympho), có đầy đủ các thông tin khám lâm sàng và cận lâm sàng, không mắc bệnh ung thư khác kèm theo.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư phổi tái phát hoặc đã điều trị trước đó (hóa trị, xạ trị).

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Chọn đối tượng nghiên cứu.
- Ghi nhận các dữ kiện hành chính, bệnh sử và dấu hiệu lâm sàng.
- Ghi nhận các đặc điểm đại thể, vi thể và phân loại mô bệnh học theo WHO 2015.

## Bệnh viện Trung ương Huế

- Ghi nhận các xét nghiệm hóa mô với các dấu ấn miễn dịch: CKEA1/3, CEA, CK7, CK5/6, P63, TTF1, Ki67...

- Phân tích số liệu.

### 2.2.3. Các kỹ thuật nghiên cứu:

- Kỹ thuật nhuộm Hematoxylin - Eosin (H-E) thường quy.

- Kỹ thuật hóa mô miễn dịch: Kháng thể sử dụng: CKEA1/3, CEA, CK7, CK5/6, TTF1, P63, Synaptophysin, Chromogranin, Ki67, Vimentin, LCA...

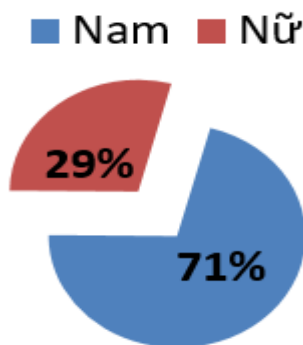
2.2.4. Xử lý số liệu: Các số liệu được mã hóa, lưu trữ trên phần mềm SPSS 22.0. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0 và Microsoft Excel 2010.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung

#### 3.1.1. Giới

Biểu đồ 3.1: Giới tính



Phân bố về giới

- Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam / nữ là 2,45/ 1.

#### 3.1.2. Tuổi mắc bệnh

Bảng 3.1: Phân bố bệnh theo nhóm tuổi

| Tuổi        | Số cas (n) | Tỷ lệ %       |
|-------------|------------|---------------|
| < 40        | 14         | 11.29         |
| 40-49       | 26         | 20.97         |
| 50-59       | 34         | <b>27.42</b>  |
| 60-69       | 48         | <b>30.65</b>  |
| ≥ 70        | 12         | 9.68          |
| <b>Tổng</b> | <b>124</b> | <b>100.00</b> |

Tuổi bệnh nhân mắc bệnh trẻ nhất là 17, tuổi lớn nhất là 77. Tuổi mắc bệnh trung bình là 54,16 ± 12. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50 - 69 tuổi (58,07%).

- Sự khác biệt về phân bố bệnh theo nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.3. Phân bố theo mẫu bệnh

Bảng 3.2: Phân bố theo mẫu bệnh

| Mẫu sinh thiết | Số cas (n) | Tỷ lệ %       |
|----------------|------------|---------------|
| Cắt u - hạch   | 46         | 37.10         |
| NS - ST lõi    | 70         | 56.45         |
| Cell block     | 8          | 6.45          |
| <b>Tổng</b>    | <b>124</b> | <b>100.00</b> |

- Trong quá trình thu thập bệnh phẩm sinh thiết, chúng tôi gặp đa số là bệnh phẩm nội soi và sinh thiết lõi, chiếm tỷ lệ 56,45%; Cắt u và hạch chiếm 37,10%. Có 8 trường hợp cell block (6,45%).

### 3.2. Phân loại mô học

#### 3.2.1. Phân loại mô học

Bảng 3.3: Phân loại bệnh theo WHO 2015

| STT | Loại mô học          | Số cas (n) | Tỷ lệ %       |
|-----|----------------------|------------|---------------|
| 1   | UT biểu mô tuyến     | 58         | 46.77         |
| 2   | UT biểu mô gai       | 38         | 30.65         |
| 3   | UT biểu mô tuyến-gai | 4          | 3.23          |
| 4   | UTBM tế bào nhỏ      | 7          | 5,65          |
| 5   | Lymphoma             | 6          | 4.84          |
| 6   | UTBM TKNT tế bào lớn | 4          | 3.23          |
| 7   | UTBM tế bào sáng     | 2          | 1,61          |
| 8   | U hắc bào ác tính    | 2          | 1,61          |
| 9   | Khác                 | 3          | 2,42          |
|     | <b>Tổng</b>          | <b>124</b> | <b>100.00</b> |

- Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất: 46,77%. Tiếp đến ung thư biểu mô gai chiếm tỷ lệ: 30,65%. Các thể bệnh khác chiếm tỷ lệ thấp.

### 3.3. Kết quả bộc lộ hóa mô miễn dịch

3.3.1. Sự bộc lộ CK7 trong các tít mô học Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

## Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch...

*Bảng 3.4: Bộc lộ CK7 trong các tốp mô học UTBMKTBN*

| Loại mô học             | Tổng số cas | Số cas (+) | Tỷ lệ %      |
|-------------------------|-------------|------------|--------------|
| UT biểu mô tuyến        | 58          | 57         | 98,28        |
| UT biểu mô gai          | 38          | 14         | 36,84        |
| UT biểu mô tuyến-gai    | 4           | 4          | 100,00       |
| UTBM thần kinh nội tiết | 4           | 3          | 75,00        |
| Khác                    | 5           | 3          | 60,00        |
| <b>Tổng</b>             | <b>109</b>  | <b>81</b>  | <b>74,31</b> |

- Qua nghiên cứu 109 trường hợp UTBMKTBN, chúng tôi nhận thấy có 74,31% trường hợp có sự bộc lộ CK7.

- Sự bộc lộ CK7 ở UTBM tuyến là 98,28%, UTBM gai 100%, UTBM tuyến-gai 36,84%. Các tốp khác cũng chiếm tỷ lệ khá cao.

### 3.3.2. Sự bộc lộ CK5/6 trong các tốp mô học Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

*Bảng 3.5: Bộc lộ CK5/6 trong các tốp mô học UTBMKTBN*

| Loại mô học             | Tổng số cas | Số cas (+) | Tỷ lệ %      |
|-------------------------|-------------|------------|--------------|
| UT biểu mô tuyến        | 58          | 1          | 1,72         |
| UT biểu mô gai          | 38          | 35         | 92,11        |
| UT biểu mô tuyến-gai    | 4           | 1          | 25,00        |
| UTBM thần kinh nội tiết | 4           | 0          | 0,00         |
| Khác                    | 5           | 1          | 20,00        |
| <b>Tổng</b>             | <b>109</b>  | <b>38</b>  | <b>34,86</b> |

- Sự bộc lộ CK5/6 trong UTBMKTBN chỉ xảy ra ở tốp UTBM gai 92,11% và tuyến-gai 25%.

- Các tốp ít khác hầu như không bộc lộ kháng thể này.

### 3.3.3. Sự bộc lộ P63 trong các tốp mô học Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

*Bảng 3.6: Bộc lộ P63 trong các tốp mô học UTBMKTBN*

| Loại mô học             | Tổng số cas | Số cas (+) | Tỷ lệ %      |
|-------------------------|-------------|------------|--------------|
| UT biểu mô tuyến        | 58          | 2          | 3,45         |
| UT biểu mô gai          | 38          | 20         | 52,63        |
| UT biểu mô tuyến-gai    | 4           | 3          | 75,00        |
| UTBM thần kinh nội tiết | 4           | 1          | 25,00        |
| Khác                    | 5           | 1          | 16,67        |
| <b>Tổng</b>             | <b>109</b>  | <b>27</b>  | <b>24,77</b> |

- Sự bộc lộ P63 trong UTBMKTBN chiếm 24,77%, chỉ xảy ra ở UTBM gai: 52,63% và tuyến-gai: 75%.

## Bệnh viện Trung ương Huế

### 3.3.4. Sự bộc lộ TTF1 trong các tít mô học Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Bảng 3.7: Bộc lộ TTF1 trong các tít mô học UTBMKTBN

| Loại mô học             | Tổng số cas | Số cas (+) | Tỷ lệ %      |
|-------------------------|-------------|------------|--------------|
| UT biểu mô tuyến        | 58          | 56         | 96,55        |
| UT biểu mô gai          | 38          | 0          | 0,00         |
| UT biểu mô tuyến-gai    | 4           | 4          | 100,00       |
| UTBM thần kinh nội tiết | 4           | 4          | 100,00       |
| Khác                    | 5           | 2          | 33,33        |
| <b>Tổng</b>             | <b>109</b>  | <b>66</b>  | <b>60,55</b> |

- Có 60,55% trường hợp UTBMKTBN có sự bộc lộ TTF1; trong đó UTBM tuyến có 96,55%, tuyến-gai 75%.

- Ung thư biểu mô gai hoàn toàn không bộc lộ kháng thể này.

### 3.3.5. Sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch trong ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ.

Bảng 3.6: Bộc lộ các dấu ấn miễn dịch trong UTPTBN

| Các dấu ấn MD | Tổng số cas | Số cas (+) | Tỷ lệ % |
|---------------|-------------|------------|---------|
| TTF1          | 7           | 7          | 100,00  |
| Synaptophysin | 7           | 7          | 100,00  |
| Chromogranin  | 7           | 6          | 85,71   |
| NSE           | 7           | 5          | 71,42   |

- Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy hầu hết các trường hợp UTPTBN đều bộc lộ các dấu ấn MD như: TTF1, Synaptophysin, Chromogranin.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung

- Về giới: Qua nghiên cứu 124 trường hợp UTP chúng tôi thấy tỷ lệ Nam/ Nữ là 2,45/1. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Hồng Long BV Đà Nẵng (2013), Vũ Văn Vũ BV UB Hồ Chí Minh (2001), Nguyễn Văn Bằng (2016); thấp hơn Trần Văn Chương BV Bạch Mai (2015): 3,63/1, Phạm Nguyên Cường (2015): 3,2/1, Nguyễn Mạnh Hùng BV 103 (2016). [1], [2], [3] [4].

- Về tuổi: Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 124 trường hợp ung thư phổi. Tuổi trẻ nhất là 17, tuổi lớn nhất là 77. Tuổi mắc bệnh trung bình là  $54,16 \pm 12$ . Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50- 69 tuổi (58,07%). Phù hợp với các nghiên cứu trước đây của Nguyễn Hồng Long BV Đà Nẵng (2013), Phạm Nguyên Cường (2015); thấp hơn các nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Hùng (2016) là 64,4 tuổi. [2], [4].

### 4.2. Phân bố tít mô bệnh học UTP

- Phần lớn các mẫu sinh thiết phổi và khối tế bào khó phân biệt tít mô bệnh học UTP trên tiêu bản H-E. Thường được định hướng theo hai nhóm chính: UTBMKTBN và UTBMKTBN; Trong UTBMKTBN, để xác định tế bào u biệt hóa theo hướng tuyến hay gai thì cần phải nhuộm HMMD với các dấu ấn: CKEA1/EA3, CK7, TTF1, CK5/6 và / hoặc P63. Qua nghiên cứu và phân loại mô học theo WHO 2015, chúng tôi gặp đa số UTBMKTBN chiếm tỷ lệ: 87,9%; trong đó UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất: 46,77%, UTBM gai chiếm 30,65%, UTBM tuyến-gai chiếm 3,23%. Theo nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước như Nguyễn Mạnh Hùng (2016): UTBM phổi KTBN chiếm 87,5% trong đó UTBM tuyến 64,3% và UTBM gai 28,6%, tuyến-gai 7,1%, tác giả Trần Văn Chương (2015): UTBMKTBN chiếm 85,7% trong đó UTBM tuyến 73,8% và UTBM gai 16,7%, tuyến-gai 2,6%. Theo



Wiliam Sterlacci (2012) nghiên cứu 371 trường hợp UTBMKTBN, tỷ lệ UTBM tuyến là 58%, UTBM gai là 33,1% và tuyến-gai là 2,1%. [2] [4] [8].

- Về sự bộc lộ các dấu ấn HMMD trong UTBM phổi KTBN, chúng tôi nhận thấy rằng:

+ Đối với UTBM tuyến, có 58 trường hợp với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch là CK7 (+): 98,28%; TTF1(+): 96,55%; P63(+): 3,45% và CK5/6(-): 100%.

+ UTBM gai, có 38 trường hợp với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch là CK5/6(+): 92,11%. P63(+): 52,63% và CK7 (+): 36,84%; TTF1(-): 100%;

+ UTBM tuyến-gai, có 4 trường hợp với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch là CK7 và TTF1 (+): 100%; P63(+): 75% và CK5/6(+): 25%.

+ Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mạnh Hùng (2016), UTBN tuyến với sự bộc lộ các dấu ấn HMMD là: CK7 (+) 100%; TTF1(+): 88,9%; P63(+) 10% và CK5/6(-) 100%. UTBM gai với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch là: CK5/6(+) 87,5%. P63(+) 50% , CK7 và TTF1(-): 100%.

- Đối với UTBM phổi tít tế bào nhỏ, chúng tôi gặp 7 trường hợp chiếm 5,65%, với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch: TTF1 và Synaptophysin (+) 100%, Chromogranin (+) 85,71% và NSE (+) 71,42%.

## V. KẾT LUẬN

Hóa mô miễn dịch là cần thiết để giúp chẩn đoán xác định tít mô bệnh học ung thư phổi khi trên tiêu bản nhuộm H-E các mẫu sinh thiết phế quản phổi hay khối tế bào (Cell block) không rõ hình thái cấu trúc u.

Cần phải sử dụng các dấu ấn miễn dịch CK7, TTF1, CK5/6, P63 để phân biệt tế bào u biệt hóa theo hướng tuyến hay gai; sử dụng dấu ấn TTF1 và các dấu ấn thần kinh nội tiết như NSE, Synaptophysin, Chromogranin để xác định tít UTBM tế bào nhỏ của phổi. Tất cả để phục vụ việc tiên lượng và điều trị miễn dịch trong ung thư biểu mô phổi tại Bệnh viện Trung ương Huế.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Bằng (2016). “Mô bệnh học ung thư phổi không tế bào nhỏ ở bệnh viện TW Huế”. Tạp chí ung thư học Việt Nam - Số 3 (2017), tr. 101-105.
2. Trần Văn Chương (2015). Nghiên cứu mô bệnh học ung thư phổi có ứng dụng phân loại IASLA/ATS/ERS 2011 cho các mảnh sinh thiết phổi. Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
3. Phạm Nguyên Cường (2015). Nghiên cứu phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 và IASLA/ATS/ERS 2011 có sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch. Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
4. Nguyễn Mạnh Hùng (2016). “Nghiên cứu phân tít mô bệnh học và đột biến gene EGFR trên sinh thiết chẩn đoán ung thư phổi tại bệnh viện Quân y 103”. Tạp chí y học lâm sàng, Bệnh viện TW Huế, 37, tr.68 - 74.
5. Barletta JA, Perner S, Iafrate AJ, Yeap BY, et al (2009). “Clinical significance of TTF-1 protein and TTF-1 gen amplification in lung adenocarcinoma”. J Cell Mol Med. 13(8), 1977-1986.
6. GLOBOCAN, IARC (International Agency for Research on Cancer) (2018). Estimates of worldwide cancer 2018.
7. Kargi A, Gurel D, Tuna B (2007). “The diagnostic value of TTF-1, CK 5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas”. Appl Immunohistochem Mol Morphol. Dec, 15(4), 415-20.
8. Savic S., Sterlacci W., Schmid T. et al (2012), “tissue staining application of the newly proposed IASLA/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact”, Am J Clin Pathol, 137(6), pp.946-956.
9. William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Andrew G. Nicholson, MD, Yasushi Yatabe, MD, et al. (2015). “The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors”. State of the Art: Concise Review, pp. 1243-1260.