ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới, với khoảng 1,3 triệu ca mới mắc trong năm 2003. Hiện nay, tỷ lệ sống sót của ung thư phế quản - phổi sau 5 năm kể từ khi chẩn đoán là 14%. Như vậy, ung thư phế quản - phổi nguyên phát là một vấn đế lớn trong y tế và tiên lượng bệnh thường rất dè dặt.

Tại Việt nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về ung thư phổi, nhưng tập trung chủ yếu về khía cạnh dịch tễ học, chẩn đoán mô bệnh học và phương pháp điều trị. Nghiên cứu sự bộc lộ các dấu ấn hoá mô miễn dịch đối với các typ mô bệnh học của ung thư biểu mô phổi để chẩn đoán xác định ung thư phổi hiện chưa được nghiên cứu nhiều. Xuất phát từ thực tế đó, trên cơ sở về những hiểu biết bước đầu về hóa mô miễn dịch trong ung thư, và sự hỗ trợ của kỹ thuật hoá mô miễn dịch, tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *"Nghiên cứu phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 và IASLC/ATS/ERS 2011 có sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch"*, với các mục tiêu sau:

- *Mục tiêu 1:* Xác định các typ mô bệnh học trong ung thư biểu mô phổi theo phân loại WHO 2004 và IASLC/ATS/ERS 2011 với sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch.
- *Mục tiêu 2:* Đánh giá tần suất bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch và liên quan với typ mô bệnh học của ung thư biểu mô phổi.

TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Chẩn đoán ban đầu của ung thư phế quản - phổi hay nhầm với các bệnh phổi phế quản khác. Bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, ảnh hưởng nhiều đến khả năng điều trị và chất lượng sống của bệnh nhân. Chẩn đoán mô bệnh học giúp chẩn đoán xác định, phân loại được một số typ mô bệnh học của ung thư phế quản - phổi, tuy nhiên trong một số trường hợp chưa phân biệt được typ và dưới typ mô học, chưa đánh giá được sự tiến triển và tiên lượng của bệnh. Mặt khác, do hình ảnh vi thể trong ung thư phổi rất đa dạng, nên cần thiết có sự nghiên cứu sâu hơn về hình thái học tế bào ung thư ở mức độ phân tử và mức độ gen dựa trên sự hỗ trợ của các kỹ thuật hiện đại cũng như hiểu biết của chúng ta để có thể đưa ra các chẩn đoán chính xác hơn về ung thư biểu mô phổi.

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI

1. Một lần nữa xác định được các typ mô bệnh học trong ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 tại Việt nam.
2. Lần đầu tiên phân loại ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004 và theo IASLC/ATS/ERS 2011.
3. Thông qua nhuộm Hóa mô miễn dịch mà lần đầu tiên phát hiện được một số typ ung thư biểu mô phổi đặc biệt như ung thư biểu mô dạng gan, ung thư biểu mô màng đệm...
4. Lần đầu tiên xác định được sự bộc lộ của một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong các typ ung thư biểu mô phổi chính như ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến.
5. Thông qua nhuộm hóa mô miễn dịch trong ung thư tế bào nhỏ mà ta có thể xác định được typ ung thư biểu mô phổi thần kinh nội tiết và ung thư phổi không thần kinh nội tiết.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học ung thư phổi

Trên thế giới, ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong cao nhất trong các bệnh ung thư ở nam giới ở các nước công nghiệp hoá. Do tiên lượng xấu của nó, tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ chết gần bằng nhau. Trong vài thập niên gần đây, tỷ lệ tử vong do ung thư phế quản - phổi trên toàn thế giới tăng. Ung thư phế quản - phổi hay gặp ở tuổi từ 50 đến 75 tuổi, đỉnh cao là 65 tuổi.

Ở Việt Nam, theo thống kê của Bộ Y tế, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 về tỷ lệ tử vong của các loại ung thư hàng năm với cả hai giới nam và nữ. Mỗi năm cả nước có hơn 20.000 bệnh nhân ung thư phổi mới được phát hiện và có tới 17.000 trường hợp tử vong.

1.2. Mô bệnh học ung thư biểu mô phổi

Năm 2004, WHO đã đưa ra một phân loại mới có sửa đổi về phân loại các bệnh của phổi và khối u màng phổi. Hệ thống phân loại khối u rất quan trọng trong việc chẩn đoán, lập kế hoạch điều trị bệnh nhân và để cung cấp cơ sở các nghiên cứu dịch tễ học và hình thái mô bệnh học.

Theo bảng phân loại mô bệnh học ung thư phổi - phế quản năm 2004 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ung thư biểu mô phổi được chia thành nhiều loại và được mã hóa.

Mới đây, do bảng phân loại mô bệnh học ung thư phổi - phế quản năm 1999 và 2004 của Tổ chức Y tế Thế giới trở nên ít hữu ích hơn

vì một quan điểm lâm sàng mới, do hầu hết các loại ung thư biểu mô tuyến typ hỗn hợp và ung thư biểu mô tuyến typ tiểu phế quản phế nang gây nhiều nhầm lẫn giữa các bác sĩ lâm sàng. Do đó, bảng phân loại ung thư biểu mô tuyến của phổi mới đã được giới thiệu vào năm 2011 bởi một nhóm chuyên gia thuộc Hiệp hội Quốc tế về Nghiên cứu Ung thư phổi (IASLC), Hiệp hội Lồng ngực Hoa kỳ (ATS) và Hiệp hội Hô hấp châu Âu (ERS). Các chuyên gia này đại diện cho các chuyên gia quốc tế về chuyên ngành bệnh học, sinh học phân tử, X-quang, bác sĩ phẫu thuật lồng ngực. Theo đó, bảng phân loại mới hiện nay phân biệt giữa tổn thương tiền xâm lấn, tổn thương xâm lấn tối thiểu và xâm lấn. Do thuật ngữ ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang dễ nhầm lẫn nên không được sử dụng nữa và typ mới bao gồm ung thư biểu mô tuyến tại chỗ và ung thư biểu mô tuyến xâm lấn tối thiểu. Việc phân loại mới này nhấn mạnh typ mô bệnh học với tương quan của các kỹ thuật hình ảnh và tác động của nó về chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh. Phân loại mới này cũng sẽ có ảnh hưởng đến việc phân loại TNM. Bác sĩ phẫu thuật lồng ngực sẽ tiếp tục đóng một vai trò quan trọng trong việc áp dụng, đánh giá và nâng cao hơn nữa phân loại ung thư biểu mô tuyến mới này.

Mục đích phân loại mô bệnh học trong ung thư biểu mô phổi là đem lại sự thống nhất trong chẩn đoán bệnh học, thuận tiện cho việc ghi nhận ung thư và nghiên cứu khoa học cũng như phục vụ các bác sĩ lâm sàng trong việc lập kế hoạch điều trị.

1.3. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch được thực hiện trong nghiên cứu:

p53, p63, CK7, CK5/6, TTF-1, Ki-67, NSE, Napsin A, Claudin-1, Claudin-5, Chromogranin, Synaptophysin, HepPar-1, Beta-HCG, CEA.

1.4. Các nghiên cứu trong và ngoài nước về vai trò của các dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán ung thư phổi

1.4.1. Trên thế giới

Các nhà giải phẫu bệnh trên thế giới đã có những quan điểm nhất định trong nghiên cứu của một hoặc một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô phổi như Zhang và CS, Zu và CS (2012) , Yu và CS (2013)… Ngoài ra việc nghiên cứu nhằm đưa ra các bảng phân loại ung thư biểu mô phổi qua các thời kỳ phải kể đến Travis và cs, Kadota và cs, Roh và cs, Kerr và cs…

1.4.2. Trong nước

Trước đây có một số tác giả như Lê Trung Thọ và cs, Nguyễn Minh Hải và cs… đã có những nghiên cứu về chẩn đoán ung thư phổi trên dựa trên sự bộc lộ của một số dấu ấn hóa mô miễn dịch, tuy nhiên số lượng dấu ấn chưa nhiều, chưa cập nhật được các bảng phân loại mới nhất của thế giới.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư phổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K. Các mẫu mô sinh thiết được chuyển đến Trung Tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư để nhuộm hóa mô miễn dịch.

Kết quả: có 185 trường hợp ung thư biểu mô không tế bào nhỏ và 73 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhỏ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cách tiến hành

2.2.2.1. Lập phiếu nghiên cứu

Lập phiếu nghiên cứu dựa trên bệnh án bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi đến khám và nhập viện tại Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K từ tháng 6/2010 đến tháng 6/2014.

2.2.2.2. Nghiên cứu mô bệnh học

Các khối nến 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 và bảng phân loại ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011.

- Các khối nến được chẩn đoán là ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ được cắt tiêu bản và nhuộm HMMD với các dấu ấn CK7, CK5/6, P63, TTF-1, Napsin A, Claudin-1, Claudin -5, Ki67 và p53.

Những trường hợp đặc biệt được nhuộm thêm với các dấu ấn để chẩn đoán xác định:

Synaptophysin, Chromogranin: Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết.

HepPar-1: Ung thư biểu mô dạng gan, Beta-HCG: Ung thư biểu mô màng đệm.

- Các khối nến được chẩn đoán là ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ được cắt tiêu bản và nhuộm HMMD với các dấu ấn CK7, TTF-1, NSE, CEA, Chromogranin, Ki-67, p53.

2.2.3.4. Thu thập số liệu vào phiếu điều tra

2.2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu sau khi thu thập bằng phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 16.0 và Microsoft Excel 2003.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu không vi phạm y đức vì đây là nghiên cứu khoa học ứng dụng đem lại lợi ích cho người tham gia nghiên cứu vì những lý do sau:

- Các thông tin về bệnh nhân được bảo mật hoàn toàn và chỉ sử

dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học.

- Nghiên cứu này chỉ đem lại lợi ích cho bệnh nhân, không nhằm quảng cáo và hoàn toàn không nhận tài trợ của bất kỳ công ty dược nào.
- Việc xử lý bệnh phẩm sau mổ không gây bất kỳ tổn thương nào cho bệnh nhân.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi và giới

3.1.1. Ung thư phổi không tế bào nhỏ

3.1.1.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Bảng phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Sô BN	Tỉ lệ %
≤19	4	2,2
20 – 29	1	0,5
30 – 39	19	10,3
40 – 49	92	49,7
50 – 59	55	29,7
60 – 69	14	7,6
≥ 70	4	2,2
Tông	185	100

Nhận xét: Nhóm 40 – 49 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (49,7%), đứng hàng thứ hai là nhóm 50 -59, tuổi chiếm tỉ lệ 29,7%. Nếu tính chung nhóm tuổi từ 40-59 tuổi là 79,4%.

3.1.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới: Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ thì nam giới luôn chiếm tỉ lệ cao hơn nữ giới. Tỷ lệ nam/nữ là 3,2/1.

3.1.2. Ung thư phổi tế bào nhỏ

3.1.2.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Bảng phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số ca	Tỉ lệ %
≤19	0	0
20 – 29	0	0
30 – 39	1	1,4
40 – 49	8	11,0
50 – 59	34	46,6
60 – 69	22	30,1
≥ 70	8	11,0
Tông	73	100,0

Nhận xét: Nhóm 50 – 59 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (46,6%), đứng hàng thứ hai là nhóm 60 -69, tuổi chiếm tỉ lệ 30,1%. Nếu tính chung nhóm tuổi từ 50-69 tuổi là 76,7%.

3.1.2.2. Phân bố bệnh nhân theo giới: Tỷ lệ nam/nữ của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào nhỏ là 8,1/1.

3.2. Mô học

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 185 bệnh nhân ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ và 73 bệnh nhân ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ

3.2.1. Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ

3.2.1.1. Phân typ mô bệnh học theo WHO 2004

Bảng phân typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Đã xếp loại bởi WHO	Tổng số trường hợp	Tỷ lệ %
UTBM VẢY	Có	21	11,4
UTBM TUYẾN	Có	124	67,1
UTBM tuyến vảy	Có	6	3,2
UTBM dạng sarcom	Có	2	1,1
UTBM tế bào khổng lồ	Có	4	2,1
UTBM thần kinh nội tiết	Có	5	2,7
UTBM biểu bì nhầy	Có	2	1,1
UTBM dạng gan	Không	2	1,1
UTBM màng đệm	Không	1	0,5
UTBM kém biệt hóa	Không	12	6,4
U biểu mô ác tính	Không	6	3,2
Tổng		185	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (67,1%), ung thư biểu mô vảy chiếm 11,4%, ung thư biểu mô kém biệt hóa chiếm 6,4%, các loại khác chiên tỷ lệ thấp. Các loại hiếm gặp chưa có trong phân loại WHO 2004 là ung thư biểu mô dạng gan (1,1%) và ung thư biểu mô màng đệm (0,5%).

3.2.1.2. Phân typ mô bệnh học UTBM tuyến theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Tỷ lệ %
UTBM tuyến hỗn hợp	49	39,5
UTBM typ chùm nang	19	15,3
UTBM thể nhú	18	14,5

UTBM tuyến đặc	13	10,5
UTBM TPQPN	12	9,7
UTBM thể nhầy	8	6,5
UTBM tuyến tế bào sáng	5	4,0
Tổng	124	100

Nhận xét: Ung thư biểu tuyến hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (39,5%), sau đó theo thứ tự giảm dần là typ chùm nang (15,3%), typ nhú (14,5%), typ đặc (10,5%), typ tiểu phế quản phế nang (9,7%), hai typ còn lại chiêm tỷ lệ thấp.

3.2.1.3. Phân typ mô học UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011

Typ mô học theo IASLC/ATS/ERS 2011	Tổng số ca	Tỷ lệ %
UTBM typ chùm nang	52	41,9
UTBM thể nhú	19	15,3
UTBM thể vi nhú	5	4,0
UTBM tuyến đặc	18	14,5
UTBM dạng vảy cá	17	13,7
UTBM thể nhầy	8	6,5
UTBM tuyến tế bào sáng	5	4,0
Tổng	124	100

Nhận xét: typ chùm nang chiếm 41,9%, typ nhú chiếm 19,3%, typ đặc chiếm 14,5%, dạng vảy cá chiếm 13,7%, các biến thể nhầy, vi nhú và tế bào sáng chiếm tỷ lệ thấp (6,5%, 4% và 4% theo thứ tự).

3.2.1.4. Phân typ mô học của các nhóm lớn của UTBM theo WHO 2004

Nhóm chính theo WHO 2004	Tổng số ca	Tỷ lệ %
UTBM vảy	21	11,4
UTBM tuyến	124	67,1
Các typ khác	40	32,2
Tổng	185	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (67,1%), các typ khác đứng hàng thứ hai (32,2%),ung thư biểu mô vảy chiếm tỷ lệ thấp nhất (11,4%).

3.2.2. Ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ

Trong 93 bệnh nhân ung thư biểu mô phổi được chọn vao nghiên cứu, tất cả đều thuộc một nhóm đồng nhất là tế bào nhỏ. Không có trường hợp nào thuộc typ hỗn hợp. Tất cả các trường hợp đều được chẩn đoán qua sinh thiết.

3.3. Hoá mô miễn dịch

3.3.1. Hoá mô miễn dịch ung thư phổi không tế bào nhỏ

3.3.1.1. CK7

Bảng bộc lộ CK7 trong các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính với CK7	Tỷ lệ %
UTBM VAY	21	17	81,0
UTBM TUYEN	124	119	96,0
UTBM tuyến vảy	6	6	100,0
UTBM dạng sarcom	2	2	100,0
UTBM tế bào không lô	4	3	75,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	2	40,0
UTBM kém biệt hóa	12	11	91,7
UTBM dạng gan	2	2	100,0
UTBM màng đệm	1	1	100,0
UTBM biêu bì nhầy	2	2	100,0
U biêu mô ác tính	6	3	50,0
Tổng	185	168	90,8

Nhận xét: Có 90,8% các trường hợp ung thư biểu mô phổi bộc lộ CK7, trong đó có 96% ung thư tuyến và 81% ung thư biểu mô vảy. Các typ hiếm gặp cũng có tỷ lệ bộc lộ CK7 cao.

Bộc lộ CK7 trong các typ mô học UTBM tuyến theo WHO 2004: Các ung thư biểu mô tuyến typ chùm nang, typ nhú, typ đặc và typ nhầy đều có tỷ lệ bộc lộ CK7 rất cao (100%), sau đó là ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp (98%), ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng và ung thư biểu mô tuyế đặc có tỷ lệ bộc lộ CK7 thấp hơn (80% và 76,9% theo thứ tự).

Bộc lộ CK7 của các typ UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011: Trong các typ mô học phân loại theo IASLC/ATS/ERS 2011, các typ nhú, vi nhú, dạng vảy cá và typ nhầy có tỷ lệ bộc lộ CK7 rất cao (100%), typ chùm nang cũng có tỷ lệ bộc lộ CK7 cao (98,1%), các typ đặc và tế bào sáng có tỷ lệ bộc lộ CK7 thấp hơn (83,3% và 80% theo thứ tự).

Bộc lộ CK7 các typ UTBM tuyến và UTBM vảy theo WHO 2004:Ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ dương thính với CK7 cao hơn so với ung thư biểu mô vảy nhưng sự khác biệt khôn có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.3.1.2. CK5/6

Bảng bộc lộ CK5/6 của các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính với CK5/6	Tỷ lệ %
UTBM VAY	21	5	23,8
UTBM TUYEN	124	0	0,0

UTBM tuyến vảy	6	2	33,3
UTBM dạng sarcom	2	0	0,0
UTBM tế bào không lô	4	0	0,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	0	0,0
UTBM kém biệt hóa	12	1	8,3
UTBM dạng gan	2	0	0,0
UTBM màng đệm	1	0	0,0
UTBM biểu bì nhầy	2	0	0,0
U biểu mô ác tính	6	1	16,7
Tông	185	9	4,9

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến vảy có tỷ lệ dương tính với CK5/6 là 33,3%, sau đó là ung thư biểu mô vảy (23,8%), Các typ khác có tỷ lệ dương tính với CK5/6 thấp hoặc hoàn toàn âm tính với CK5/6. Tất cả các trường hợp ung thư biểu mô tuyến đều âm tính với CK5/6.

Bộc lộ CK5/6 của UTBM tuyến và UTBM vảy (WHO 2004): Bộc lộ CK5/6 của UTBM tuyến và UTBM vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

3.3.1.3. p63

Bảng bộc lộ p63 trong các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tông sô ca	Sô ca dương tính	Tỷ lệ %
UTBM VAY	21	12	57,1
UTBM TUYEN	124	11	8,9
UTBM tuyến vảy	6	2	33,3
UTBM dạng sarcom	2	0	0,0
UTBM tế bào không lô	4	0	0,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	1	20,0
UTBM kém biệt hóa	12	0	0,0
UTBM dạng gan	2	0	0,0
UTBM màng đệm	1	1	100,0
UTBM biểu bì nhầy	2	0	0,0
U biểu mô ác tính	6	1	16,7
Tông	185	28	15,1

Nhận xét: Ung thư biểu mô vảy có tỷ lệ dương things cao nhất vơi p63 (57,1%), sao đó là ung thư biểu mô tuyến vảy (33,3$) và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (20%). Các typ khác có tỷ lệ dương tính tháp. Các typ mô học âm tính vơi p63 gồm các ungth] biểu mô dạng sacom, tê bào không lô, kém biệt hóa, dạng gan và biểu bì nhầy.

Bộc lộ p63 của các typ mô học UTBM tuyến theo WHO 2004: Các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004 đều có tỷ lệ dương tính thấp với p63 với tỷ lệ thấp, từ 5,6% đến 16,7%.

Bộc lộ p63 của các typ UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011: Các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011 đều có tỷ lệ dương tính thấp với p63, từ 5,3% đến 12,5%.

Bộc lộ p63 của UTBM vảy và UTBM tuyến theo WHO 2004: Bộc lộ p63 của UTBM vảy và UTBM tuyến theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

3.3.1.4. TTF-1

Bảng bộc lộ TTF-1 của các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính với TTF-1	Tỷ lệ %
UTBM VẢY	21	6	28,6
UTBM TUYẾN	124	89	71,8
UTBM tuyến vảy	6	3	50,0
UTBM dạng sarcom	2	0	0,0
UTBM tế bào không lồ	4	0	0,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	3	60,0
UTBM kém biệt hóa	12	2	16,7
UTBM dạng gan	2	2	100,0
UTBM màng đệm	1	0	0,0
UTBM biểu bì nhầy	2	0	0,0
U biểu mô ác tính	6	1	16,7
Tổng	185	106	57,3

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến của phổi có tỷ lệ dương tính cao với TTF-1 (71,8%), sao đó là ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (60%) và ung thư biểu mô tuyến vảy (50%). Chỉ có 28,6% các trường hợp ung thư biểu mô vảy dương tính với TTF-1.

Bộc lộ TTF-1 của các typ mô học UTBM tuyến theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính với TTF-1	Tỷ lệ %
UTBM tuyến hỗn hợp	49	38	77,6
UTBM typ chùm nang	19	14	73,7
UTBM thê nhú	18	12	66,7
UTBM tuyến đặc	13	9	69,2
UTBM TPQPN	12	8	66,7
UTBM thê nhầy	8	5	62,5
UTBM tuyến tế bào sáng	5	3	60,0
Tông	124	89	71,8

Nhận xét: Các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004 đều có tỷ lệ dương tính cao với TTF-1 (từ 60% đến 77,6%), trong đó ung thư biểu mô tuyế hỗn hợp có tỷ lệ dương tính cao nhất (77,6%), sau đó là ung thư biểu mô typ chùm nang (73,7%).

Bộc lộ TTF-1 của các typ UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011: Các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011đều có tỷ lệ dương tính cao với TTF-1 (từ 52,9% đến 84,6%), trong

đó ung thư biểu mô typ chùm nang có tỷ lệ dương tính cao nhất (84,6%), sau đó là ung thư biểu mô typ đặc (72,2%).

Bộc lộ TTF-1 của UTBM vảy và UTBM tuyến theo WHO 2004: Bộc lộ TTF-1 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

3.3.1.5. Napsin A

Bảng bộc lộ Napsin A của các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính với Napsin A	Tỷ lệ %
UTBM VAY	21	6	28,6
UTBM TUYẾN	124	103	83,1
UTBM tuyến vảy	6	5	83,3
UTBM dạng sarcom	2	0	0,0
UTBM tế bào không lô	4	1	25,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	2	40,0
UTBM kém biệt hóa	12	2	16,7
UTBM dạng gan	2	0	0,0
UTBM màng đệm	1	0	0,0
UTBM biểu bì nhầy	2	2	100,0
U biểu mô ác tính	6	2	33,3
Tổng	185	123	66,5

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tuyến vảy đều có tỷ lệ dương tính cao với Napsin A (83,1% và 83,3%), sau đó là ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (40%). Chỉ có 28,6% ung thư biểu mô vảy dương tính với Napsin A.

Bộc lộ Napsin A của các typ mô học UTBM tuyến theo WHO 2004: Ung thư biểu mô tuyến typ chùm nang, typ nhú, typ hỗn hợp và typ tiểu phế quản phế nang đều có tỷ lệ dương tính cao với Napsin (89,5%, 88,9%, 83,7% và 83,3% theo thứ tự). Các typ có tỷ lệ dương tính thấp hơn là các typ tế bào sáng, nhầy và đặc (80%, 75% và 69,2% theo thứ tự.

Bộc lộ Napsin A của các typ UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011: Ung thư biểu mô typ vi nhú, typ nhú, dạng vảy cá và typ chùm nang có tỷ lệ dương tính cao với Napsin A (100%, 89,5%, 88,2% và 84,6% theo thứ tự), Toàn nhóm ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ dương tính cao với Napsin A (83,1%).

Bộc lộ Napsin A của UTBM tuyến và UTBM vảy theo WHO 2004: Bộc lộ Napsin A của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

3.3.1.6. Claudin-1

Bảng bộc lộ Claudin-1 của các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính với Claudin-1	Tỷ lệ %
UTBM VAY	21	15	71,4
UTBM TUYẾN	124	46	37,1
UTBM tuyến vảy	6	4	66,7
UTBM dạng sarcom	2	0	0,0
UTBM tế bào không lô	4	0	0,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	2	40,0
UTBM kém biệt hóa	12	5	41,7
UTBM dạng gan	2	0	0,0
UTBM màng đệm	1	1	100,0
UTBM biểu bì nhầy	2	0	0,0
U biểu mô ác tính	6	2	33,3
Tổng	185	75	40,5

Nhận xét: Ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến vảy có tỷ lệ dương tính cao với Claudin-1 (71,4% và 66,7% theo thứ tự). Các typ khác có tỷ lệ dương tính với Claudin-1 theo thứ tự thấp dần là ung thư biểu mô kém biệt hóa (41,7%), ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (40%) và ung thư biểu mô tuyến (37,1%).

Bộc lộ Claudin-1 của các typ UTBM tuyến theo WHO 2004: ung thư biểu mô thể nhú và ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp có tỷ lệ dương tính cao với Claudin-1 (44,4% và 40,8% theo thứ tự), sau đó là ung thư biểu mô tuyến nhầy (37,5%), typ chùm nang (36,8%), ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang (33,3%). Các typ còn lại có tỷ lệ dương tính thấp với Claudin-1.

Bộc lộ Claudin-1 của các typ UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011: Các typ ung thư biểu mô tuyến typ chùm nang, thể nhú và vi nhú có tỷ lệ dương tính khá cao với Claudin-1 (42,3%, 42,1% và 40% theo thứ tự). Ung thư biểu mô tuyến nhầy có tỷ lệ dương tính tháp hơn (37,5%), sau đó là dạng vảy cá (29,4%) và tuyến đặc (27,8%).

Bộc lộ Claudin-1 của UTBM tuyến và UTBM vảy theo WHO 2004: Bộc lộ Claudin-1 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

3.3.1.7. Claudin-5

Bảng bộc lộ Claudin-5 của các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính với Claudin-5	Tỷ lệ %

UTBM VẢY	21	9	42,9
UTBM TUYẾN	124	44	35,5
UTBM tuyến vảy	6	2	33,3
UTBM dạng sarcom	2	0	0,0
UTBM tế bào khổng lồ	4	1	25,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	0	0,0
UTBM kém biệt hóa	12	5	41,7
UTBM dạng gan	2	0	0,0
UTBM màng đệm	1	0	0,0
UTBM biểu bì nhầy	2	0	0,0
U biểu mô ác tính	6	1	16,7
Tổng	185	62	33,5

Nhận xét: Ung thư biểu mô vảy có tỷ lệ dương tính cao nhất với Claudin -5 (42,9%), sau đó là các typ ung thư biểu mô kém biệt hóa, (41,7%), ung thư biểu mô tuyến (35,5%), ung thư biểu mô tuyến vảy (33,3%). Các typ ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, dạng sacom, dạng gan, ung thư biểu mô màn đệm và ung thư biểu mô biểu bì nhầy đều âm tính với Claudin-5.

Bộc lộ Claudin-5 của các typ mô học UTBM tuyến theo WHO 2004: Ung thư biểu mô thể nhú có tỷ lệ dương tính cao nhất với Claudin-5 (66,7%), sau đó tỷ lệ dương tính thấp dần là typ tiểu phế quản phế nang (41,7%), tuyến tế bào sáng (40%), tuyến đặc (38,5%) và typ chùm nang (31,6%). Các typ còn lại có tỷ lệ dương tính thấp.

Bộc lộ Claudin-5 của các typ UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011: Ung thư biểu mô thể vi nhú và nhú có tỷ lệ dương tính cao với Claudin-5 (60% và 52,6%), sau đó là các typ tuyến tế bào sáng (40%), tuyến đặc (38,9%) và dạng vảy cá (35,3%), Hai typ còn lại có tỷ lệ dương tính thấp hơn.

Bộc lộ Claudin-5 của UTBM tuyến và UTBM vảy theo WHO 2004: Bộc lộ Claudin-5 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.3.1.8. Ki67

Bảng bộc lộ Ki67 của các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính	Tỷ lệ %
UTBM VẢY	17	14	82,4
UTBM TUYẾN	92	48	52,2
UTBM tuyến vảy	6	3	50,0
UTBM dạng sarcom	2	2	100,0
UTBM tế bào khổng lồ	1	1	100,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	4	80,0
UTBM kém biệt hóa	6	3	50,0
UTBM dạng gan	2	1	50,0
UTBM màng đệm	1	1	100,0
UTBM biểu bì nhầy	2	0	0,0
U biểu mô ác tính	6	1	16,7
Tổng	141	78	55,3

Nhận xét: Ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết có tỷ lệ dương tính cao vơi Ki-67 (82,4% và 80% theo thứ tự). Ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ dương tính thấp hơn (52,2%).

Bộc lộ Ki67 của các typ UTBM tuyến theo WHO 2004: Ung thư biểu mô tuyến đặc và ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp có tỷ lệ dương tính cao với Ki-67 (75% và 69,7% theo thứ tự), sau đó là ung thư biểu mô tế bào sáng và typ chùm nang (50% và 45,5% theo thứ tự).

Bộc lộ Ki67 của các typ UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 201: Ung thư biểu mô tuyến đặc có tỷ lệ dương tín cao nhất với Ki-67 (78,6%), sau đó là typ chùm nang (59,4%), typ tế bào sáng (50%) và dạng vảy cá (47,2%).

Bộc lộ Ki-67 của UTBM tuyến và UTBM vảy theo WHO 2004: Bộc lộ Ki-67 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

3.3.1.9. p53

Bảng bộc lộ p53 của các typ mô học theo WHO 2004

Typ mô học theo WHO 2004	Tổng số ca	Số ca dương tính	Tỷ lệ %
UTBM VẢY	21	13	61,9
UTBM TUYẾN	124	52	41,9

UTBM tuyến vảy	6	5	83,3
UTBM dạng sarcom	2	2	100,0
UTBM tế bào khổng lồ	4	2	50,0
UTBM thần kinh nội tiết	5	3	60,0
UTBM kém biệt hóa	12	7	58,3
UTBM dạng gan	2	1	50,0
UTBM màng đệm	1	1	100,0
UTBM biểu bì nhầy	2	0	0,0
U biểu mô ác tính	6	0	0,0
Tổng	185	86	46,5

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến vảy có tỷ lệ dương tính cao với p53 (83,3%), sau đó là ung thư biểu mô vảy 61,9%, ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (60%) và ung thư biểu mô kém biệt hóa (58,3%)..

Bộc lộ p53 của các typ UTBM tuyến theo WHO 2004: Ung thư biểu mô typ chùm nang có tỷ lệ dương tính cao nhất với p53 (52,6%), sau đó là các typ tiểu phế quả phế nang (50%), ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp (44,9%) và typ nhú (44,4%).

Bộc lộ p53 của các typ UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011: Ung thư biểu mô dạng vảy cá có tỷ dương tính cao nhất với p53 (58,8%), sau đó là các typ chùm nang (46,2%), vi nhú (40%).và typ nhú (33,3%).

Bộc lộ p53 của UTBM tuyến và UTBM vảy theo WHO 2004: Bộc lộ p53 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

3.3.3. Hoá mô miễn dịch ung thư phổi tế bào nhỏ

Bảng tỷ lệ bộc lộ HMMH của ung thư phổi tế bào nhỏ

Dấu ấn	Số dương tính/số xét nghiệm	Tỷ lệ (%)
Ki67	47/57	82,5
NSE	38/61	62,3
P53	36/73	49,3
CEA	34/73	46,6
CD56	7/24	29,2
Chromogranin	15/59	25,4
TTF-1	30/43	69,7

Nhận xét: Ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ có tỷ lệ dương tính cao nhất với Ki-67 (82,5%), sau đó thấp dần với TTF-1 (69,7), NSE (62,3%), p53 (49,3%) CEA (46,6%). CD56 và chromogranin có tỷ lệ dương tính thấp hơn (29,2% và 25,4% theo thứ tự).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Tuổi và giới

4.1.1. Ung thư biểu mô không tế bào nhỏ

Nghiên cứu về tuổi của ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ của chúng tôi cho thấy nhóm 40 - 49 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (49,7%), đứng hàng thứ hai là nhóm 50 - 59, tuổi chiếm tỉ lệ 29,7%. Nếu tính chung nhóm tuổi từ 40 - 59 tuổi là 79,4%. Tuổi trung bình khi phát hiện ung thư phổi là 57,6 ± 8,6 tuổi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới nam và nữ (p > 0,05).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ là 3,2/1. So sánh với một vài tác giả khác nữa thì tỉ lệ của chúng tôi có thấp hơn so với nghiên cứu của Phùng Thị Phương Anh (1999), tỷ lệ nam/ nữ của UTBMT là 3,4/1, của Hoàng Đình Chân (1996), tỷ lệ nam/nữ là 4,27/1, của Tô Kiều Dung và CS tại BV Lao và bệnh phổi TW trên 235 bệnh nhân ung thư phổi với tỉ lệ nam/nữ là 5,5/1.Nhìn chung, các kết quả trong và ngoài nước đều cho thấy rằng nam giới có tỉ lệ hút thuốc lá gấp nhiều lần so với nữ giới nên tỉ lệ ung thư phổi cũng gặp ở nam nhiều hơn.

4.1.2. Ung thư biểu mô tế bào nhỏ

Nghiên cứu về tuổi của ung thư biểu mô tế bào nhỏ của chúng tôi cho thấy nhóm 50-59 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (46,6%), đứng hàng thứ hai là nhóm 60 - 69, tuổi chiếm tỉ lệ 29,7%. Nếu tính chung nhóm tuổi từ 50 - 69 tuổi là 76,7%. Tuổi trung bình là 58,0 ± 8,2, thấp nhất 38 tuổi, cao nhất 77 tuổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào nhỏ là 8,1/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Đặng Thanh Hồng và cs (2005) là 4,4/1.

4.2. Phân loại mô bệnh học

4.2.1. Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ

Chúng tôi nhận dạng đặc điểm vi thể của UTBM phổi không tế bào nhỏ dựa vào bảng phân loại mô bệnh học của WHO 2004.

Ngoài ra khi phân loại UTBM tuyến, chúng tôi dựa vào bảng phân loại mô bệnh học của WHO 2004 và bảng phân loại của IASLC/ATS/ERS 2011.

Theo đó, trong nghiên cứu của chúng tôi, phân loại UTBM phổi

không tế bào nhỏ theo WHO 2004 cho kết quả là ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (67,1%), ung thư biểu mô vảy chiếm 11,4%, ung thư biểu mô kém biệt hóa chiếm 6,4%, các loại khác chiếm tỷ lệ thấp. Các loại hiếm gặp chưa có trong phân loại WHO 2004 là ung thư biểu mô dạng gan (1,5%) và ung thư biểu mô màng đệm (0,5%).

Đối với ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004, UTBM tuyến hỗn hợp chiếm 39,5%, typ chùm nang chiếm 15,3%, typ nhú chiếm 14,5%, typ đặc 10,5%, typ tiểu phế quản phế nang chiêm 9,7%, các typ nhầy và tế bào sáng chiếm tỷ lệ thấp (6,5% và 4% theo thứ tự).

Nghiên cứu phân loại ung thư biểu mô tuyến theo WHO (2004) của Sakurai và CS (2013) cho thấy kết quả tương tự.

Phân loại mô học ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011 cho kết quả là typ chùm nang chiếm 41,9%, typ nhú chiếm 19,4%, typ đặc chiếm 14,5%, dạng vảy cá chiếm 13,7%, các biến thể nhầy, vi nhú và tế bào sáng chiếm tỷ lệ thấp (6,5%, 4% và 4% theo thứ tự). Trong nước chưa có công trình khoa học nào phân loại ung thư biểu mô tuyến của phổi theo IASLC/ATS/ERS 2011. Urer và CS (2013) đã nghiên cứu phân loại 226 ung thư biểu mô tuyến của phổi theo IASLC/ATS/ERS 2011. Kết quả cho thấy các u typ chùm nang chiếm 43,8%, typ đặc chiếm 39,3%, dạng vảy cá chiếm 8,8%, typ nhú 4,8%, trong khi 3% là những biến thể của ung thư biểu mô tuyến. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của nghiên cứu của Urer và CS là ung thư biểu mô typ chum nang chiếm tỷ lệ cao nhất. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Urer và CS, typ đặc đứng hàng thứ hai với 39,3% trong khi trong nghiên cứu của chúng tôi typ nhú đứng hàng thứ hai chỉ với 19,4%.

4.2.2. Ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ

Về vi thể, ung thư biểu mô tế bào nhỏ cần phải được coi như một typ u đặc biệt hơn là một thể không biệt hóa của ung thư phổi.

4.3. HOÁ MÔ MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

CK7:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 90,8% các trường hợp ung thư biểu mô phổi bộc lộ CK7, trong đó có 96% ung thư tuyến và 81% ung thư biểu mô vảy. Các typ hiếm gặp cũng có tỷ lệ bộc lộ CK7 cao. Trong các typ mô học phân loại theo IASLC/ATS/ERS 2011, các typ UTBM thể nhú, vi nhú, dạng vảy cá, typ nhầy có tỷ lệ bộc lộ CK7 rất

cao (100%), UTBM typ chùm nang cũng có tỷ lệ bộc lộ CK7 cao (98,1%), các typ đặc và tế bào sáng có tỷ lệ bộc lộ CK7 thấp hơn (83,3% và 80% theo thứ tự). Theo Chu và CS, sự bộc lộ của CK7 được phát hiện trong 10/10 (100%) UTBM tuyến, 3/7 (43%) UTBM tế bào nhỏ, 2/9 (22%) những u carcinoid và 0/15 (0%) UTBM vảy của phổi, tác giả nhận định: CK7 đặc hiệu cho UTBM tuyến [23]. Tuy nhiên, kết quả này có khác với nghiên cứu của chúng tôi, có 81% ung thư biểu mô tế bào vảy dương tính với CK7. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Satoshi và cs cho thấy CK7 dương tính với 90,9% mẫu ung thư biểu mô tuyến nguyên phát nhưng lại chỉ dương tính với 5,3% ung thư đại trực tràng di căn đến phổi, mặt khác thì hoàn toàn âm tính với nhóm thư đại trực tràng nguyên phát.

CK5/6 và p63:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến vảy có tỷ lệ dương tính với CK5/6 (33,3%), sau đó là ung thư biểu mô vảy (23,8%), các typ khác có tỷ lệ dương tính với CK5/6 thấp hoặc hoàn toàn âm tính với CK5/6. Tất cả các trường hợp ung thư biểu mô tuyến đều âm tính với CK5/6. Bộc lộ CK5/6 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Chúng tôi cũng nhận thấy ung thư biểu mô vảy có tỷ lệ dương tính cao nhất với p63 (57,1%), sau đó là ung thư biểu mô tuyến vảy (33,3%) và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (20%). Các typ khác có tỷ lệ dương tính thấp. Các typ mô học âm tính với p63 gồm các ung thư biểu mô dạng sacom, tế bào khổng lồ, kém biệt hóa, dạng gan và biểu bì nhầy. Các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004 đều có tỷ lệ dương tính thấp với p63, từ 5,6% đến 16,7%. Các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011cũng đều có tỷ lệ dương tính thấp với p63, từ 5,3% đến 12,5%. Bộc lộ p63 của ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004 cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$), Như vậy, p63 có ý nghĩa trong việc phân biệt giữa ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến trong những trường hợp khó phân biệt trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin-Eosin, ung thư biểu mô vảy dương tính với p63, trong khi ung thư biểu mô tuyến âm tính với p63.

TTF-1 và Napsin A:

TTF-1.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ung thư biểu mô tuyến của phổi

có tỷ lệ dương tính cao với TTF-1 (71,8%), sau đó là ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (60%) và ung thư biểu mô tuyến vảy (50%). Chỉ có 28,6% các trường hợp ung thư biểu mô vảy dương tính với TTF-1. Các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004 đều có tỷ lệ dương tính cao với TTF-1 (từ 60% đến 77,6%), trong đó ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp có tỷ lệ dương tính cao nhất (77,6%), sau đó là ung thư biểu mô typ chùm nang (73,7%). Các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011 cũng đều có tỷ lệ dương tính cao với TTF-1 (từ 52,9% đến 84,6%), trong đó ung thư biểu mô typ chùm nang có tỷ lệ dương tính cao nhất (84,6%), sau đó là ung thư biểu mô typ đặc (72,2%). Bộc lộ TTF-1 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

So sánh tỷ lệ bộc lộ TTF-1 trong ung thư biểu mô tuyến của phổi của các tác giả được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng tỷ lệ bộc lộ TTF-1 của UTBM tuyến phổi theo tác giả

Tác giả	Số ca xét nghiệm	Tỷ lệ (%)
Barletta và CS (2009)	89	72,0
Zhang và CS (2010)	212	84,4
Ye và CS (2010)	120	79,2
Bishop và CS (2010)	95	73,0
Kadota và CS (2013)	452	93,0
Phạm Nguyên Cường (2014)	124	71,8

Bảng trên cho thấy tỷ lệ bộc lộ TTF-1 của ung thư biểu mô tuyến của phổi trong giới hạn cao từ 71,8% đến 93%.

Napsin A. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tuyến vảy đều có tỷ lệ dương tính cao với Napsin A (83,1% và 83,3%), sau đó là ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (40%). Chỉ có 28,6% ung thư biểu mô vảy dương tính với Napsin A. Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO, ung thư biểu mô tuyến typ chùm nang, typ nhú, typ hỗn hợp và typ tiểu phế quản phế nang đều có tỷ lệ dương tính cao với Napsin A (89,5%, 88,9%, 83,7% và 83,3% theo thứ tự). Các typ có tỷ lệ dương tính thấp hơn là các typ tế bào sáng, nhầy và đặc (80%, 75% và 69,2% theo thứ tự). Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ ATS/ERS 2011 ung thư biểu mô typ vi nhú, nhú, dạng vảy cá và typ chùm nang có tỷ lệ dương tính cao với Napsin A (100%,

89,5%, 88,2% và 84,6%; theo thứ tự), Tính chung, toàn nhóm ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ dương tính cao với Napsin A (83,1%). Bộc lộ Napsin A của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05)

Zhang và CS (2010) phân tích hóa mô miễn dịch bộc lộ Napsin A và TTF-1 trên 351 bệnh nhân bị ung thư phổi, xác định rằng độ nhạy và độ đặc hiệu của Napsin 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 học, kích thước khối u và di căn hạch.

So sánh tỷ lệ bộc lộ Napsin A trong ung thư biểu mô tuyến của phổi của các tác giả được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng tỷ lệ bộc lộ Napsin A của UTBM tuyến phổi theo các tác giả

Tác giả	Số ca xét nghiệm	Tỷ lệ (%)
Hirano và CS (2003)	43	90,7
Suzuki và CS (2005)	83	84,3
Ye và CS (2010)	120	79,2
Zhang và CS (2010)	212	84,9
Bishop và CS (2010)	95	83,0
Phạm Nguyên Cường (2014)	124	83,1

Bảng trên cho thấy tỷ lệ bộc lộ Napsin A của ung thư biểu mô tuyến của phổi trong giới hạn cao từ 79,2% đến 90,7%.

CK5/6 và p63/ TTF-1 và Napsin A

Bộ các dấu ấn CK5/6 và p63/TTF-1 và Napsin A thường được đánh giá về khả năng phân biệt giữa ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến của phổi. Trong nghiên cứu của Cadioli và CS (2014), tính không đồng nhất về hóa mô miễn dịch (nghĩa là nhuộm "khác thường") cũng được đánh giá sử dụng một nhóm các dấu ấn của các ung thư biểu mô tuyến (TTF-1, Napsin và CK7), ung thư biểu mô tế bào vảy (p63, CK5/6) và biệt hóa thần kinh nội tiết (chromogranin và synaptophysin) trên các trên các sinh thiết dương tính và bệnh phẩm của ung thư phổi. Tính không đồng nhất hóa mô miễn dịch được ghi nhận trong 22,6% các trường hợp với sự bộc lộ của p63 và CK5/6 trong một số trường hợp ung thư biểu mô tuyến (25 trường hợp, 25,5%), CK7 trong 17,4% ung thư biểu mô tế bào vảy, và synaptophy-

sin trong 6 trường hợp u không thần kinh nội tiết (4%, 6/155).

Tóm lại, nghiên cứu của các tác giả khác cũng như nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Napsin A, TTF-1, CK5/6 và p63 là bộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch có lợi nhất trong phân biệt ung thư biểu mô tuyến với ung thư biểu mô vảy của phổi.

Claudin-1 và Claudin-5

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến vảy có tỷ lệ dương tính cao với Claudin-1 (71,4% và 66,7% theo thứ tự). Các typ khác có tỷ lệ dương tính với Claudin-1 theo thứ tự thấp dần là ung thư biểu mô kém biệt hóa (41,7%), ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (40%) và ung thư biểu mô tuyến (37,1%). Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004, ung thư biểu mô thể nhú và ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp có tỷ lệ dương tính cao với Clauin-1 (44,4% và 40,8% theo thứ tự), sau đó là ung thư biểu mô tuyến nhầy (37,5%), typ chùm nang (36,8%), ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang (33,3%). Các typ còn lại có tỷ lệ dương tính thấp với Claudin-1. Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ ATS/ERS 2011, các typ ung thư biểu mô tuyến typ chùm nang, thể nhú và vi nhú có tỷ lệ dương tính khá cao với Claudin-1 (42,3%, 42,1% và 40% theo thứ tự). Ung thư biểu mô tuyến nhầy có tỷ lệ dương tính thấp hơn (37,5%), sau đó là dạng vảy cá (29,4%) và tuyến đặc (27,8%). Bộc lộ Claudin-1 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy ung thư biểu mô vảy có tỷ lệ dương tính cao nhất với Claudin -5 (42,9%), sau đó là các typ ung thư biểu mô kém biệt hóa (41,7%), ung thư biểu mô tuyến (35,5%), ung thư biểu mô tuyến vảy (33,3%). Các typ ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, dạng sacom, dạng gan, ung thư biểu mô màng đệm và ung thư biểu mô biểu bì nhầy đều âm tính với Claudin-5. Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004, ung thư biểu mô thể nhú có tỷ lệ dương tính cao nhất với Claudin-5 (66,7%), sau đó tỷ lệ dương tính thấp dần là typ tiểu phế quản phế nang (41,7%), tuyến tế bào sáng (40%), tuyến đặc (38,5%) và typ chùm nang (31,6%). Các typ còn lại có tỷ lệ dương tính thấp. Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ ATS/ERS 2011, ung thư biểu mô thể vi nhú và nhú có tỷ lệ dương tính cao với Claudin-5 (60% và 52,6%), sau đó là các typ tuyến tế bào sáng

(40%), tuyến đặc (38,9%) và dạng vảy cá (35,3%), Hai typ còn lại có tỷ lệ dương tính thấp hơn. Bộc lộ Claudin-5 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$)

Ki-67 và p53

Ki-67:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết có tỷ lệ dương tính cao với Ki-67 (82,4% và 80% theo thứ tự). Ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ dương tính thấp hơn (52,2%). Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004, ung thư biểu mô tuyến đặc và ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp có tỷ lệ dương tính cao với Ki-67 (75% và 69,7% theo thứ tự), sau đó là ung thư biểu mô tế bào sáng và typ chùm nang (50% và 45,5% theo thứ tự). Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ ATS/ERS 2011, ung thư biểu mô tuyến đặc có tỷ lệ dương tính cao nhất với Ki-67 (78,6%), sau đó là typ chùm nang (59,4%), typ tế bào sáng (50%) và dạng vảy cá (47,2%). Bộc lộ Ki-67 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

p53:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến vảy có tỷ lệ dương tính cao với p53 (83,3%), sau đó là ung thư biểu mô vảy 61,9%, ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (60%) và ung thư biểu mô kém biệt hóa (58,3%). Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo WHO 2004, ung thư biểu mô typ chùm nang có tỷ lệ dưng tính cao nhất với p53 (52,6%), sau đó là các typ tiểu phế quản phế nang (50%), ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp (44,9%) và typ nhú (44,4%). Trong các typ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo IASLC/ ATS/ERS 2011, ung thư biểu mô dạng vảy cá có tỷ dương tính cao nhất với p53 (58,8%), sau đó là các typ chùm nang (46,2%), vi nhú (40%).và typ nhú (33,3%). Bộc lộ p53 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Nguyễn Minh Hải và CS nghiên cứu biểu lộ p53 ở 62 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ghi nhận tỷ lệ biểu lộ p53 là 41,9%. Tuy xu hướng hay gặp ở giai đoạn muộn và ở typ ung thư tế bào vảy hơn nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống thêm toàn bộ là 12,7±1,6 tháng. P53 có ý nghĩa tiên lượng thời gian

sống thêm: nhóm có biểu lộ p53 có thời gian sống thêm trung bình là 7,9±1,8 tháng, ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm không biểu lộ p53 (thời gian sống thêm trung bình là 15,9±2,3 tháng).

4.4. Hoá mô miễn dịch trong ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ

Ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ là typ ung thư có độ ác tính cao, dễ di căn xa. Paik và CS (2006) nghiên cứu sự bộc lộ p53, bcl-2 và Ki-67 trên 107 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ cho kết quả là tỉ lệ dương tính của p53, bcl-2 và Ki-67 lần lượt là 62%, 70% và 49%. Không thấy có mối liên quan có ý nghĩa giữa sự bộc lộ p53, bcl-2 và Ki-67 với giai đoạn lâm sàng, đáp ứng với hóa trị liệu cũng như đối với tiên lượng sống toàn bộ.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa về mặt thống kê giữa một số dấu ấn hóa mô miễn dịch với kết quả mô bệnh học phân loại theo WHO 2004 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nhuộm hóa mô miễn dịch giúp chẩn đoán một số dưới typ của ung thư biểu mô tuyến và giúp phân biệt ung thư biểu mô vảy với các loại ung thư phổi không tế bào nhỏ khác. Tuy nhiên vai trò lâm sàng của các dấu ấn hóa mô miễn dịch này cần được nghiên cứu nhiều hơn trong tương lai.

4.5. Hoá mô miễn dịch trong các typ ung thư biểu mô hiếm gặp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hai trường hợp u thần kinh nội tiết được chẩn đoán là carcinoid không điển hình đều dương tính mạnh với synaptophysin và chromogranin trong khi âm tính với TTF-1. Một trường hợp ung thư biểu mô thần kinh nội tiết dương tính với synaptophysin và TTF-1, một trường hợp khác dương tính với synaptophysin, chromogranin trong khi âm tính với TTF-1 và p63. Một trường hợp là ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn dương tính với synaptophysin, TTF-1, CAM5.2 và Keratin.

Chúng tôi cũng nghiên cứu hai trường hợp được chẩn đoán là ung thư biểu mô dạng gan của phổi. Một trường hợp có dương tính bào tương với TTF-1, dương tính với HepPar-1, CK7, trong khi p63, Napsin A và Arg-1. Trong chẩn đoán hiện nay cho ung thư biểu mô tuyến dạng gan của phổi bao gồm ung thư biểu mô tuyến hoặc nhú điển hình và một thành phần giống ung thư biểu mô tế bào gan và bộc lộ alpha-fetoprotein (AFP). Việc phân biệt ung thư biểu mô tuyến dạng gan của phổi với ung thư biểu mô tế bào gan di căn đến phổi khó khăn ở những bệnh nhân có khối u ở cả phổi và gan và ở những bệnh nhân có nguy cơ ung thư phổi và gan do hút thuốc và

viêm gan do virus theo thứ tự. Haminger và C (2013) đã báo cáo về 5 trường hợp ung thư biểu mô dạng gan của phổi được nhuộm đồng loạt với 14 dấu ấn hóa mô miễn dịch. Hai trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan của phổi có các thành phần tế bào nhẫn. Ba trường hợp là ung thư biểu mô tuyến dạng gan đơn thuần không có các thành phần ung thư biểu mô tuyến chùm nang hoặc nhú, các tế bào nhẫn hoặc ung thư biểu mô thần kinh nội tiết. Giống như ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô dạng gan của phổi bộc lộ CK8 (5/5), CK18 (5/5), AFP (3/5), Heppar-1 (5/5), nhuộm bào tương với TTF-1 (5/5) và không bộc lộ CK14 (0/5). Không giống như ung thư biểu mô tế bào gan, nó bộc lộ CK5/6 (1/5), CK7 (3/5), CK19 (4/5), CK20 (1/5), HEA125 (5/5), MOC31 (5/5), CEA đơn dòng (3/5) và Napsin A (1/5). Một nhóm các dấu ấn bao gồm các loại cytokeratin, CE đơn dòng và các dấu ấn EpCAM (HEA125 và MOC31) giúp cho việc phân biệt ung thư biểu mô dạng gan của phổi với ung thư biểu mô tế bào gan di căn đến phổi, đặc biệt khi đối chiếu với các biểu hiện lâm sàng và X-quang.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 185 trường hợp UTBM không tế bào nhỏ và 73 trường hợp UTBM tế bào nhỏ, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Mô học

+ Phân loại mô học theo WHO 2004, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (67,1%), ung thư biểu mô vảy chiếm 11,4%; ung thư biểu mô kém biệt hóa chiếm 6,4%, các loại khác chiếm tỷ lệ thấp, trong đó có các typ hiếm gặp là ung thư biểu mô dạng gan (1,1%) và ung thư biểu mô màng đệm (0,5%).

+Trong các typ mô học của ung thư biểu tuyến theo WHO 2004, typ hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (39,5%), sau đó theo thứ tự giảm dần là typ chùm nang (15,3%), typ nhú (14,5%), typ đặc (10,5%), typ tiểu phế quản phế nang (9,7%), hai typ còn lại chiếm tỷ lệ thấp.

+ Trong các typ mô học UTBM tuyến theo IASLC/ATS/ERS 2011 typ chùm nang chiếm 41,9%, typ nhú chiếm 19,4%, typ đặc chiếm 14,5%, dạng vảy cá chiếm 13,7%, các biến thể nhầy, vi nhú và tế bào sáng chiếm tỷ lệ thấp (6,5%, 4% và 4% theo thứ tự).

2. Hóa mô miễn dịch

CK7. Có 90,8% các trường hợp ung thư biểu mô phổi bộc lộ CK7, trong đó có 96% ung thư tuyến và 81% ung thư biểu mô vảy.

Các typ hiếm gặp cũng có tỷ lệ bộc lộ CK7 cao.

CK5/6 và p63/ TTF-1 và Napsin A. (1) Bộc lộ của CK5/6, p63, TTF-1 và Napsin A của ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$); (2) CK5/6 và p63 có tỷ lệ dương tính trong ung thư biểu mô vảy cao hơn so với ung thư biểu mô tuyến, trái lại ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ dương tính cao với TTF-1 (71,8%) và Napsin A (83,1%), so với ung thư biểu mô vảy (28,6% và 28,6% theo thứ tự); (3) CK5/6 và p63/TTF-1 và Napsin A là bộ các dấu ấn có lợi nhất trong phân biệt với ung thư biểu mô vảy với ung thư biểu mô tuyến.

Claudin-1. Ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến vảy có tỷ lệ dương tính cao với Claudin-1 (71,4% và 66,7%, theo thứ tự). Bộc lộ Claudin-1 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Claudin-5. Ung thư biểu mô vảy có tỷ lệ dương tính cao nhất với Claudin -5 (42,9%), sau đó là các typ ung thư biểu mô kém biệt hóa (41,7%), ung thư biểu mô tuyến (35,5%), ung thư biểu mô tuyến vảy (33,3%). Bộc lộ Claudin-5 của ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy theo WHO 2004 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Các dấu ấn Chromogranin, synaptophysin, HepPar-1 và Beta-HCG giúp xác định các typ ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, ung thư biểu mô dạng gan và ung thư biểu mô màng đệm.

Ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ có tỷ lệ dương tính cao nhất với Ki-67 (82,5%), sau đó thấp dần với TTF-1 (69,7%) và NSE (62,3%). NSE và chromogranin giúp xác định ung thư biểu mô tế bào nhỏ thần kinh nội tiết và không thần kinh nội tiết.

KIẾN NGHỊ

1. Cần thực hiện thường quy việc nhuộm hóa mô miễn dịch trên mẩu mô nến bệnh phẩm ung thư phổi để xác định typ mô bệnh học được chính xác.
2. Chỉ định nhuộm bốn thụ thể hóa mô miến dịch p63, CK5/6, TTF1 và Napsin A để chẩn đoán phân biệt UTBM vảy và UTBM tuyến trong ung thư biểu mô phổi.
3. Sử dụng các dấu ấn Chromogranin, synaptophysin, HepPar-1 và Beta-HCG để chẩn đoán xác định các typ ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, ung thư biểu mô dạng gan và ung thư biểu mô màng đệm.

BACKGROUND

Lung cancer is a malignant disease and the most common cause of death from cancer on over the world, with about 1.3 million new cases in 2003. Currently, the survival rate of lung cancer patients after five years since the first diagnosis is 14%. Thus, lung cancer is considered a major problem in the health and the prognosis of lung cancer is of poor efficiency.

In Vietnam, there have been many studies on lung cancer, but they often focus on aspects of the epidemiology, diagnosis, histopathology and treatment. The study of the reveal the markers of immunohistochemistry (IHC) for the histopathological types of lung carcinomata to definitive diagnosis the lung cancer has not been studied a lot yet. Stems from the fact that, on the basis of the initial understanding of IHC in cancer, and support of IHC techniques, I have conducted the study: "Research of the histopathological classification of lung cancer according to WHO 2004 and IASLC/ATS/ERS 2011 by the use of added immunohistochemistry markers", with the following objectives:

- Objective 1: Determine the histologic types of lung carcinomata according to the WHO 2004 classification and IASLC/ATS/ERS 2011 with the aid of immunohistochemistry markers.
- Objective 2: Evaluate the frequency of reveal of IHC markers and associated with histopathological types of lung carcinomata.

URGENCY OF THE THEMES

Initial diagnosis of lung cancer is often confused with other pulmonary diseases. The disease is often detected in late stages, which affects the ability of treatment and life quality of the patients. Histopathological diagnosis helps confirm the diagnosis and classification of some histopathological types of lung cancer, but in some cases could not differentiate between histological type and types, not assessed progression and prognosis of the disease. On the

other hand, due to microscopic images of lung cancer are varied, while the change of the type histopathological always progresses, the need for further studying the morphology of cancer cells based on the support of modern and updated technology as well as our knowledge to be able to make a more accurate diagnosis of the lung carcinomata.

NEW CONTRIBUTIONS

1. Determine the histologic types of lung carcinoma according to WHO 2004 in Vietnam again.

2. Classify the lung cancer according to WHO 2004 and IASLC/ ATS/ ERS 2011 for the first time.

3. Discover some special types of lung carcinoma, like hepatoid carcinoma, chorio-carcinoma... for the first time by using the some specific immunohistochemical markers.

4. Determine the expression of some new immunohistochemical markers in the major types of lung carcinoma like squamous carcinoma, adenocarcinoma for the first time.

5. Be able to identify the type of neuroendocrine and non-neuroendocrine of lung cancer through the immunohistochemical staining of small-cell carcinoma.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Epidemiology of lung cancer

On over the world, lung cancer is the cause of death of cancer in men in industrialized countries. Because of its poor prognosis, incidence and mortality rates are about equal. In recent decades, the rate of death from lung cancer in the world has been increased day by day. The age of lung cancer common is from 50 to 75.

In Vietnam, according to the statistics of Health Ministry, the lung cancer is the second on the annually mortality rate of all cancers for both men and women. Each year there are over 20,000 new lung cancer patients were detected and there were 17,000 deaths.

1.2. Histopathology of lung carcinoma

In 2004, WHO issued a new classification has repaired the classification of diseases of the lungs and pleural tumors. Tumor classification system is important in the diagnosis and treatment in planning of patients as well as to provide the basis of epidemiological and histopathological morphology studies.

Recently, because the histopathological classification of lung cancer in 1999 and 2004 by the World Health Organization to become less useful due to a new clinical perspective, because the two types of mixed adenocarcinoma and bronchioloalveolar adenocarcinoma caused a lot of confusion among clinicians. Therefore, the new classification of lung carcinomata was introduced in 2011 by a group of experts from the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). These experts are from pathology, molecular biology, radiology, thoracic surgeons. Accordingly, this new classification distinguishes between the pre-invasive, minimally invasive and invasive lesions.

The classification of this new type emphasizes histopathological correlation of imaging technique and its impact on diagnosis, treatment and prognosis. This new classification will also affect the TNM classification. Thoracic surgeons will continue to play an important role in the application, evaluation and further improve this new classification.

The purpose of histopathological classification of lung carcinomata is to bring unity in diagnostic pathology, facilitate the recognition of cancer and scientific research as well as serve the clinician in making treatment plan.

1.3. The immunohistochemical markers are used in the study:

p53, p63, CK7, CK5 / 6, TTF - 1, Ki - 67, NSE, Napsin A, Claudin-1, Claudin-5, Chromogranin, Synaptophysin, HepPar-1, beta-HCG, CEA .

1.4. The domestic and foreign studies on the role of immunohistochemical markers in lung cancer diagnosis

1.4.1. Worldwide

The pathologists in the world have a certain viewpoints in the study on the new immunohistochemical markers in lung carcinomata like Zhang et al, Zu et al (2012), Yu et al (2013)... Some authors studied on the classification of lung carcinomata are Travis et al, Kadota et al, Roh et al, Kerr et al...

1.4.2. In Vietnam

Previously, some authors such as Le Trung Tho et al, Nguyen Minh Hai et al... had studied on lung cancer diagnosing based on the expression of several immunohistochemical markers, however, the number of markers was little, as well as had not been updated yet the latest classification of the world.

CHAPTER 2: STUDY SUBJECT AND METHODOLOGY

2.1. Subject of study

The patients were diagnosed lung cancer and treated at the National Cancer Hospital and the National Lung Disease Hospital. The biopsy tissue was transferred to the Center for research and early detection of cancer for more immunohistochemical staining.

Result: 185 cases of non small cell carcinomata and 73 cases of small cell carcinomata were studied.

2.2. Methodology

2.2.1. Methodology

Method: cross-sectional descriptive study.

2.2.2. Proceedings

2.2.2.1. Vote up study

Studying samples were made based on medical records of patients diagnosed with lung cancer and treated at the National Cancer Hospital and the National Lung Disease Hospital from 12/2011 to 6/2014.

2.2.2.2. Histopathological study

The slide from paraffin blocks were stained with hematoxylin and eosin (H&E), then analyzed and diagnosed by pathologists.

Histological classification: all of lung cancer diagnoses were classified according to the WHO 2004 classification and IASLC/ ATS/ ERS 2011.

- The diagnosis cases of non-small-cell lung carcinomata were stained more with CK7, CK5/6, P63, TTF - 1, Napsin A, Ki67, Claudin - 1, Claudin -5, and p53.

The special cases are stained with more markers to define the diagnosis: Synaptophysin, Chromogranin: Neuroendocrine Carcinoma.

HepPar - 1: Hepatoid Carcinoma, Beta-HCG: chorio carcinoma.

- The diagnosis cases of small cell lung carcinomata were stained more with: CK7, TTF-1, NSE, CEA, Chromogranin, Ki- 7, p53.

2.2.3.4. Collecting data in the questionnaire

2.2.3. Data processing

Data have been processed with the medical statistics; applying the software Epi-Info version 6.0 and some logic mathematics methods.

2.3. Ethics in research:

All the patients were explained about the procedure. All volunteered to join the study. The research benefits the participants with the following reasons:

- Information about patients is completely secure and used for the purposes of scientific research only.
- This study shows the benefit to the patient and does not imply to advertise and/or get funded from any drug company.
- The study did not cause any injuries for patients .

CHAPTER 3: RESULTS OF STUDY

3.1. Age and sex

3.1.1. Non-small-cell carcinoma

3.1.1.1. Distribution of patients by age group

Group 40-49 years old accounted for the highest percentage (49.7%), second is group 50 -59, age proportion of 29.7%. If the overall age group 40-59 years was 79.4%.

3.1.1.2. The mean age by gender: The average age at detection of lung cancer is 57.6±8.6 years, no difference was statistically significant between the two genders (p>0.05). Minimum age is 28, maximum is 92.

3.1.1.3. Distribution of patients by gender: In small cell lung carcinomata, the proportion of men is higher than women. Proportion of male/ female was 3.2 /1.

3.1.2. Small cell carcinoma

3.1.2.1. Distribution of patients by age group

Group 50-59 years old accounted for the highest percentage (46.6%), second is group 60 -69, age proportion of 29.7%. If the overall age group of 50-69 years was 76.7%.

3.1.2.2. Average age: 58.0 ± median age was 8.2, the lowest 38, highest 77 years of age.
3.1.2.3. Distribution of patients by sex: Percentage of male/ female patients with small cell carcinomata is 8.1 / 1.

3.2. Histopathology

Our study included 258 lung cancer patients, of which 185 cases are non-small-cell carcinomata and 73 are small cell carcinomata.

3.2.1. Non-small-cell lung carcinomata

3.2.1.1. Histologic types according to WHO 2004

Table of histological types according to the WHO 2004

WHO 2004 Histopathology types	Classified according to WHO 2004	Total cases	Rate %
Squamous cell carcinoma	yes	21	11,4
Adeno carcinoma	yes	124	67,1
Adeno - squamous carcinoma	yes	6	3,2
Sarcomatoid carcinoma	yes	2	1,1
Giant cell carcinoma	yes	4	2,1
Neuroendocrine carcinoma	yes	5	2,7
Poorly differentiated carcinoma	yes	2	1,1
Hapatoid carcinoma	Non	2	1,1
Chorio carcinoma	Non	1	0,5
Mucinous adenocarcinoma	Non	12	6,4
Malignant epithelial tumours	Non	6	3,2
Total		185	100

Remark: Adeno carcinoma has a highest proportion (67.1%), squamous cell carcinoma accounts for 11.4%, the type of poorly differentiated carcinoma accounts for 6.4% and other types are of low rate. The rare types are not included in the WHO 2004 classification like hapatoid carcinoma (1.5%) and chorio carcinoma (0.5%).

3.2.1.2. Histologic types classified according to WHO 2004

WHO 2004 Histopathology types	Total cases	Rate %
Adenocarcinoma, mixed type	49	39,5

Acinar adenocarcinoma	19	15,3
Papillary adenocarcinoma	18	14,5
Solid adenocarcinoma	13	10,5
Bronchioloalveolar carcinoma	12	9,7
Mucinous cystadenocarcinoma	8	6,5
Clear cell adenocarcinoma	5	4,0
Total	124	100

The mixed type of adenocarcinoma has the highest percentage (39.5%), following in descending order are the follicular type beam (15.3%), papillary type (14.5%), solid type (10.5%), Bronchioloalveolar alveolar type (9.7%). The remaining two types are of low rate.

3.2.1.3. Histologic types classified according to IASLC/ATS/ ERS 2011

IASLC/ATS/ERS 2011 Histopathology types	Total cases	Rate %
Acinar adenocarcinoma	52	41,9
Papillary adenocarcinoma	19	15,3
Micro Papillary adenocarcinoma	5	4,1
Solid adenocarcinoma	18	14,5
Adeno - squamous carcinoma	17	13,7
Mucinous cystadenocarcinoma	8	6,5
Clear cell adenocarcinoma	5	4,0
Total	124	100

Remark: Acinar type accounts for 39.5%, Papillary type 19.4%, Solid type 14.5%, Adeno - squamous type 13.7%, the types of Mucinous, Micro Papillary and Clear cell are of low rate (6,5%, 4% and 4% according to respective order)

3.2.1.4. Histologic main types classified according to WHO 2004

Adeno carcinoma type has the highest rate (67,1%), other types of carcinomata stand for the second (32,2%) and Adeno carcinoma type is of lowest rate (11,4%).

3.2.2. Small cell carcinoma

93 patients of cell carcinoma selected for the study belonged to a homogeneous group of small cell carcinomata. There were no cases of mixed types of adenocarcinoma. All cases were diagnosed via biopsy.

3.3. IHC

3.3.1. IHC of non-small-cell carcinoma

3.3.1.1. CK7

CK7 expression in histological types according to WHO 2004

There are 90.8% of cases of lung carcinoma expressing CK7, of which 96% are adenocarcinoma and 81% are squamous carcinoma cases. The rare types also have a high rate CK7 expression.

Expression of CK7 in the histological types of Adeno carcinoma according to WHO 2004: The adenocarcinoma types of Acinar, Papillary, Solid and Mucinous get a very high rate of CK7 expression (100%). Ranking next are the mixed type of adenocarcinoma (98%) and the carcinoma types of clear cell and solid (80% and 76.9% in respective order).

Expression of CK7 in the histological types of Adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011: In the histological types classified by IASLC/ATS/ERS 2011, the carcinoma types of papillary, Micro papillary, Lepidic and Mucinous get a very high rate of CK7 expression (100%). The Acinar type is also considered very high (98.1%) and the carcinoma types of solid and clear a bit lower (83.3% and 80% in respective order).

Expression of CK7 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004: the mesothelioma of Adeno type has a higher CK7 positive rate than Adeno - squamous carcinoma, but the difference is not a statistical significance ($p > 0,05$).

3.3.1.2. CK5/6

The positive rate for CK5/6 of Adeno squamous carcinoma is 33.3% and the squamous cell carcinoma is 23.8%. Other types have a low positive rate for CK5/6 or completely appeared negative for CK5/6. All cases of mesothelioma were negative for CK5/6.

Expression of CK5/6 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma (according to WHO 2004): The expression of CK5/6 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004 has a difference of statistical significance ($p < 0.05$).

3.3.1.3. p63

p63 expression in histological types according to WHO 2004

The squamous cell carcinoma has the highest positive rate for p63 (57.1%). Ranking next are Adeno - squamous carcinoma (33.3%) and Neuroendocrine carcinoma (20%). Other types have a low positive rate. The histological types negative for p63 include sarcomatoid epithelium, giant cells, poorly differentiated cells, hapatoid and mucinous epithelium.

Expression of p63 in the histological type of Adeno carcinoma according to WHO 2004: The histological type of Adeno carcinoma according to WHO 2004 has a low positive rate for p63, ranking from 5.6% to 16.7%.

Expression of p63 in the histological types of Adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011: The histological type of Adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011 has a low positive rate for p63 ranking from 5.3% to 12. 5% .

Expression of p63 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinomata according to WHO 2004: The expression of p63 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004 has a difference of statistical significance ($p < 0.05$)

3.3.1.4. TTF-1

The lung Adeno carcinoma has a high positive rate for TTF - 1 (71.8%). Ranking next are neuroendocrine carcinoma (60%) and Adeno-squamous carcinoma (50%). Only 28.6% of squamous cell carcinoma cases positive for TTF-1.

The histological type of Adeno carcinoma according to WHO 2004 has a positive rate for TTF-1 (from 60% to 77.6%), of which the mixed type has the highest positive rate (77.6%), and Acinar adenocarcinoma ranks next (73.7%).

Expression of TTF-1 in the histological types of Adeno carcinoma according to IASLC / ATS / ERS 2011: The histological type of Adeno carcinoma according to IASLC / ATS / ERS 2011 has a high positive rate for TTF-1 (ranking from 52.9% to 84.6%), of which the Acinar type has the highest positive rate (84.6%) and followed by the solid adenocarcinoma (72.2%).

Expression of TTF-1 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinomata according to WHO 2004: The expression of TTF-1 in the histological types of Adeno and Squamous

cell carcinoma according to WHO 2004 has a difference of statistical significance ($p<0.05$).

3.3.1.5. Napsin A

The histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma have a high positive rate for Napsin A (ranking from 83.1% to 83.3%) and followed by neuroendocrine carcinoma (40%). Only 28.6% of squamous cell carcinoma cases are positive for Napsin A.

Expression of Napsin A in the histological types of Adeno carcinoma according to WHO 2004: The histological adenocarcinoma types of Acinar, Papillary, mixture and bronchioles alveoli have a high positive rate for Napsin A (ranking from 89,5%, 88,9%, 83,7% to 83,3% respectively). Other lower ranking types are clear cell, Mucinous and Solid adenocarcinoma (80%, 75% and 69,2% respectively)

Expression of Napsin A in the histological type of Adeno carcinoma according to IASLC / ATS / ERS 2011: The histological adenocarcinoma types of Micro Papillary, Papillary, Adeno - squamous and Acinar have a high positive rate for Napsin A (100%, 89,5% , 88.2% and 84.6% in respective order). The whole Adeno carcinoma group has a high positive rate for Napsin A (83.1%).

Expression of Napsin A in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinomata according to WHO 2004: Expression of Napsin A in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004 has a difference of stastical significance ($p<0.05$).

3.3.1.6. Claudin-1

The histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma have a high positive rate for Claudin - 1 (71.4% and 66.7% in respective order). Other types with positive rate for Claudin - 1 according to the descending order are poorly differentiated carcinoma (45.5%), neuroendocrine carcinoma (40% and Adeno carcinoma (37.1%).

Expression of Claudin-1 in the histological types of Adeno carcinoma according to WHO 2004: The histological adenocarcinoma types of Papillary and mixture have a high positve rate for Claudin - 1 (44.4% and 40.8% in respective order). Ranking next are Mucinous adenocarcinoma (37.5%), Acinar adenocarcinoma (36.8%) and bronchoalveolar primary carcinoma (33.3%). The remaining types have a low positive rate for Cludin - 1.

Expression of Claudin-1 in the histological types of Adeno carcinoma according to IASLC / ATS / ERS 2011: The histological adenocarcinoma types of Acinar, Papillary and Micro Papillary have a relatively high positive rate for Claudin - 1 (42.3%, 42.1% and 40% in respective order). Ranking next are the Mucinous cystadenocarcinoma (37.5%), fish-scale squamous carcinoma (29.4%) and solid adenocarcinoma (27.8%) .

Expression of Claudin-1 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinomata according to WHO 2004: Expression of Claudin-1 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004 has a difference of statistical significance ($p < 0.05$).

3.3.1.7. Claudin-5

The poorly differentiated carcinoma has the highest positive rate for Claudin-5 (45.5%). Ranking next are squamous cell carcinoma type (42.9%), adeno carcinoma (35.5%) and Adeno-squamous carcinoma (33.3%). The carcinoma types of neuroendocrine, sarcomatoid, Hepatoid, Chorio and Mucinous are negative for Claudin-5 .

Expression of Claudin-5 in the histological types of Adeno carcinoma according to WHO 2004: The papillary carcinoma has the highest positive rate for Claudin - 5 (66.7%). Ranking next are Bronchioloalveolar carcinoma (41.7%), clear cell adenocarcinoma (40%), solid adenocarcinoma (38.5%) and Acinar adenocarcinoma (31.6%). The remaining types have a low positive rate.

Expression of Claudin-5 in the histological types of Adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011: The histological adenocarcinoma types of Micro Papillary and Papillary have a relatively high rate for Claudin-5 (60% and 52.6%). Ranking next are the histological types of clear cell adenocarcinoma (40%), solid adenocarcinoma (38.9%) and fish-scale squamous adenocarcinoma (35.3%). The two remaining types have a lower positive rate.

Expression of Claudin-5 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinomata according to WHO 2004: The expression of Claudin-5 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004 has no difference of statistical significance ($p > 0,05$).

3.3.1.8. Ki67

The squamous and neuroendocrine carcinoma have a high positive rate for Ki-67 (82.4% and 80% in respective order). The adeno carcinoma has a lower positive rate (52.2%).

Expression of Ki67 in the histological types of Adeno carcinoma according to WHO 2004: The solid and mixed adenocarcinoma types have a high positive rate for Ki67 (75% and 69.7% in respective order). Ranking next are clear cell and acinar adenocarcinoma (50% and 45.5% respectively).

Expression of Ki67 in the histological types of Adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011: The solid adenocarcinoma type has the highest positive rate for Ki-67 (78,6%). Ranking next are acinar adenocarcinoma (59,4%), clear cell adenocarcinoma (50%) and fish-scale squamous carcinoma (47,2%).

Expression of Ki67 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinomata according to WHO 2004: The expression of Ki - 67 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004 has a difference of statistical significance ($p < 0.05$).

3.3.1.9. p53

The Adeno-squamous cell carcinoma has a high positive rate for p53 (83.3%). Ranking next are squamous cell carcinoma (61.9%), neuroendocrine carcinoma (60%) and poorly differentiated carcinoma (58.3%).

Expression of p53 in the histological types of Adeno carcinoma according to WHO 2004: The Acinar carcinoma has the highest positive rate for p53 (52.6%). Ranking next are Bronchioloalveolar carcinoma (50%), mixed adenocarcinoma (44.9%) and papillary adenocarcinoma (44.4%).

Expression of p53 in the histological types of Adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011: The fish-scale squamous carcinoma has the highest positive rate for p53 (58,8%). Ranking next are Acinar (46,2%), Micro papillary (40%) and Papillary adenocarcinoma type (33,3%).

Expression of p53 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004: The expression of p53 in the histological types of Adeno and Squamous cell carcinoma according to WHO 2004 has no difference of statistical significance ($p > 0,05$).

3.3.3. IHC of small cell carcinoma

Table of IHC expression of small cell carcinoma

The small cell lung carcinoma has the highest positive rate for Ki - 67 (82.5%). Ranking in the descending order are TTF - 1 (69.7%), NSE (62.3%), p53 (49.3%) CEA (46.6%). CD56 and chromogranin have a lower positive rate (29.2% and 25.4% in respective order).

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Age and gender

4.1.1. Non -small cell carcinoma

Our study on the age of non-small-cell lung carcinoma patients showed the group of 40-49 years old got the highest rate (49.7%). Second was the group of 50-59 years old with 29.7%. If the overall age group counting from 40-59 years old, the rate was 79.4%. The average age at detection of lung cancer was 57.6 ± 8.6. There was no difference of statistical significance between the male and female patients ($p > 0.05$).

The proportion of men and women in the study was 3.2/1, which was lower as compared with other researchers: the proportion of men and women with Adeno carcinoma in the study of Phung Thi Phuong Anh (1999) is 3.4 /1, Hoang Dinh Chan (1996) - 4.27 / 1, To Kieu Dung et al (study on 235 patients with lung cancer in Central lung disease hospital) - 5,5/1. In general, international and domestic results showed have shown that the proportion of smoking men are four times as many as women, thus a higher incidence of lung cancer occurs in men.

4.1.2. Small cell carcinoma

The study on the age of small cell lung carcinoma patients showed the group of 50-59 years old got the highest rate (46.6%). Second was the group of 60-69 years old with 29.7%. If the overall age group counting from 50-69 years old, the rate was 76.7%. The average age at detection of lung cancer was 58.0 ± 8.2, the youngest age was 38 and oldest age was 77.

The proportion of men and women with small cell carcinomata in the study was 8.1/1, which was higher than that of the study of Dang Thanh Hong et al (2005) with 4.4 / 1.

4.2. Histopathological classification

4.2.1. Non small-cell carcinoma

We have identifed the microscopic characteristics of non-small-cell lung carcinomata based on the histopathological classification of WHO 2004.

In addition, during classification of the histological types of Adeno carcinoma, we have applied the histopathological classifications of WHO 2004 and IASLC / ATS / ERS 2011.

Accordingly, in our study, classification of of non-small-cell lung carcinomata according to WHO 2004 resulted in the fact that the adeno carcinoma got the highest rate (67.1%), the squamous carcinoma for 11,4%, the poorly differentiated carcinoma for 6.4% and other types accounted for a low rate. The rare types not yet included in the WHO 2004 classification were Hapatoid carcinoma (1.5%) and chorionic carcinoma (0.5%).

For the histological types of Adeno carcinoma according to WHO 2004, the mixed type of adenocarcinoma accounted for 39.5%, the Acinar adenocarcinoma for 15.3%, the papillary for 14.5% and the solid adenocarcinoma for 10.5% and the Bronchioloalveolar carcinoma for 9.7%. The adenocarcinoma types of Mucinous and clear cell got the low rate (6.5% and 4% in respective order).

The study on Adeno carcinoma classification according to WHO 2004 by Sakurai et al (2013) brought about similar results.

The classification of histological types of Adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011 resulted in the fact that the Acinar adenocarcinoma accounted for 41.9%, the papillary type for 19.4%, the solid type for 14.5%, the fish-scale squamous type for 13.7%. The variation types of Mucinous, micro papillary and clear cell got the low rate (6.5%, 4% and 4% in respective order). Currently, there is no domestic scientific work of Adeno carcinoma classification in accordance with IASLC/ATS/ERS 2011. Urer et al (2013) conducted a study on 226 histological types of Adeno carcinoma classified according to IASLC/ATS/ERS 2011. The results showed that the Acinar cystadenocarcinoma type accounted for 43.8%, the solid type for 39.3%, the fish-scale squamous type for 8.8%, the papillary type for 4.8%, meanwhile, the rest 3% are variation types of adenocarcinoma. The results of our study were consistent with those of Urer et al, of which the Acinar adenocarcinoma type gott the highest proportion. However, in the study of Urer et al, the solid type ranked the second with 39.3%, while in our study, the papillary type ranked the second with 19.4%.

4.2.2. Small cell carcinomata

On microscopic study, small cell carcinoma should be considered as a special type of tumors rather than an undifferentiated lung cancer.

4.3. IHC in non-small-cell lung carcinoma

CK7:

In our study, there were 90.8% of cases of lung carcinoma which expressed CK7, of which 96% of cases were adenocarcinoma and 81% were squamous carcinoma. The rare type also expressed CK7 at a high rate. In the histological types classified by IASLC / ATS / ERS 2011, the carcinoma types of papillary, micro papillary, fish-scale squamous and mucinous expressed CK7 at a very high rate (100%), the Acinar adenocarcinoma also got a high CK7 expression rate (98.1%). The carcinoma types of solid and clear cell expressed CK7 at a lower rate (83.3% and 80% in respective order). According to Chu et al, the expression of CK7 detected in 10/10 (100%) cases of adeno carcinoma, 3/7 (43%) cases of small cell carcinoma, 2/9 (22%) cases of carcinoid tumors and 0/15 (0%) cases of squamous lung carcinoma. The researcher considered: CK7 was specific for the adeno carcinoma. However, the results were somehow different from ours: 81% of cases of squamous cell carcinoma were positive for CK7. In addition, the study of Satoshi et al showed that CK7 responded positively with 90.9% samples of primary adeno carcinoma but with only 5.3% of cases of colorectal cancer metastatic to the lungs and on the other hand was completely negative with the primary colorectal cancer group.

CK5/6 và p63:

In our study, the adeno squamous carcinoma had a positive rate of 33.3% for CK5/6. The squamous cell carcinoma (23.8%) ranked next. Other types had a low positive rate for or expressed negatively with CK5/6. All cases of the adeno carcinoma were completely negative for CK5/6. The expression of CK5/6 in the histological types of Adeno and squamous cell carcinoma according to WHO 2004 had a difference of statistical significance ($p < 0.05$).

We also found that the squamous cell carcinoma had the highest positive rate for p63 (57.1%). Ranking next were the adeno squamous carcinoma (33.3%) and neuroendocrine carcinoma (20%). The histological types negative for p63 included carcinoma of sarcomatoid, giant cells, poorly differentiated, hapatoid and

mucinous. The histological types of adeno carcinoma according to WHO 2004 had a low positive rate for p63, raking from 5.6% to 16.7%. The histological types of adeno carcinoma according to IASLC / ATS / ERS 2011 also had a low positive rate for p63, ranking from 5.3% to 12.5%.

The expression of p63 in histological types of adeno and squamous cell carcinomata according to WHO 2004 also has a difference of statistical significance ($p<0.05$). Thus, p63 is significant in distinguishing between the adeno and squamous cell carcinoma, especially in cases which are difficult to distinguish on Hematoxylin - Eosin staining specimens: the squamous cell carcinoma is positive for p63, whereas the adeno carcinoma is negative for p63.

TTF-1 and Napsin A:

TTF-1.

In our study, the lung adeno carcinoma had a high positive rate for TTF-1 (71.8%). Ranking next were the neuroendocrine carcinoma (60%) and the adeno squamous carcinoma (50%). Only 28.6% of cases of adeno squamous carcinoma were positive for TTF-1. The histological types of adeno carcinoma according to WHO 2004 had a high positive rate for TTF-1 (ranking from 60% to 77.6%), of which the mixed ademo carcinoma had the highest positive rate (77.6%), and the Acinar adeno carcinoma ranked next (73.7%) .

The histological types of adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011 also had a high positive rate for TTF-1 (ranking from 52.9% to 84.6%), of which the the acinar adenocarcinoma type had the highest positive rate (84.6%) and the solid adenocarcinoma ranked next (72.2%). The expression of TTF-1 in the adeno and squamous ccell arcinomata according to WHO 2004 also had a difference of statistical significance ($p < 0.05$).

The comparison of TTF-1 expression rates in the lung adeno carcinoma studied by various researchers is presented in the table below:

Table of TTF-1 expression in the adeno carcinoma studied by different researchers

Researchers	No. of tests	Rate (%)
Barletta et al (2009)	89	72,0
Zhang et al (2010)	212	84,4
Ye et al (2010)	120	79,2
Bishop et al (2010)	95	73,0
Kadota et al (2013)	452	93,0
Phạm Nguyên Cường (2014)	124	71,8

The above table shows the percentage of TTF - 1 expression in the lung adeno carcinoma with high rating from 71.8% to 93%.

Napsin A. In our study, the adeno and squamous cell carcinomata had a high positive rate for Napsin A (83.1% and 83.3%) and the neuroendocrine carcinoma ranked next (40%). Only 28.6% of cases of squamous cell carcinoma were positive for Napsin A. In the histological types of adeno carcinoma according to WHO, the carcinoma types of acinar, papillary, mixture and Bronchioloalveolar had a high positive rate for Napsin A (89.5%, 88.9%, 83.7% and 83.3% in respective order). Other types with lower positive rate were the clear cell, mucinous and solid adenocarcinomata (80%, 75% and 69.2% in respective order).

In the histological types of adeno carcinoma according to IASLC/ ATS/ERS 2011, the adenocarcinomata types of micro papillary, papillary, fish-scale squamous cell and acinar had a high positive rate for Napsin A (100%, 89.5%, 88.2% and 84.6%, in respective order). Generally, the entire adenocarcinoma group had a high positive rate for Napsin A (83.1%). The expression of Napsin A lin the adeno and squamous cell carcinomata according to WHO 2004 also had a difference of statistical significance ($p<0.05$).

The IHC analysis of Zhang et al (2010) which expressed Napsin A and TTF-1 in 351 patients with lung cancer, determined that the sensitivity and specificity of Napsin for the primary adeno carcinoma was 84.9% and 93.8%, higher than TTF-1 (84.4% and 83.9%). The combination of Napsin A and TTF-1 increases the sensitivity up to 91.0%. Furthermore, the sensitivity and specificity are related to

gender, smoking prehistory, clinical status, histology, tumor size and lymph node metastasis.

The comparison of Napsin A expression rates in the lung adeno carcinoma studied by various researchers is presented in the table below:

Table of Napsin A expression in the lung adeno carcinoma studied by different researchers

Researchers	No. of tests	Rate (%)
Hirano et al (2003)	43	90,7
Suzuki et al (2005)	83	84,3
Ye et al (2010)	120	79,2
Zhang et al (2010)	212	84,9
Bishop et al (2010)	95	83,0
Phạm Nguyên Cường (2014)	124	83,1

The above table shows the percentage of Napsin A expression in the lung adeno carcinoma with high rating from 79.2% to 90.7%.

CK5/6 and p63/ TTF-1 and Napsin A

The markers set of CK5/6 and p63/ TTF-1 and Napsin A are usually evaluated on the ability to distinguish between adeno carcinoma and squamous cell carcinoma of the lung cancer. In the study of Cadioli et al (2014), the heterogeneity of IHC (i.e. "unusual" staining) was also considered using a set of markers of adeno carcinoma (TTF-1, Napsin and CK7), the squamous cell carcinoma (p63, CK5/6) and neuroendocrine differentiation (chromogranin and synaptophysin) on the positive biopsy and specimens of lung cancer. The heterogeneity of IHC was recorded in 22.6% of cases with expression of p63 and CK5/6 in some cases of adeno carcinoma (25 cases, 25.5%), CK7 in 17.4% of squamous cell carcinoma cases, and synaptophy-sin in 6 cases of non neuroendocrine tumors (4%, 6/155).

In summary, the studies of other researchers as well as ours show that Napsin A, TTF-1, CK5/6 and p63 are the most useful marker set of IHC in distinguishing the adeno and squamous cell carcinomata of the lung.

Claudin-1 và Claudin-5

In our study, the squamous cell and adeno carcinoma had a high positive rate for Claudin-1 (71.4% and 66.7% in respective order). Other types with high positive rate for Claudin - 1 in the descending order were poorly differentiated carcinoma (41.7%), neuroendocrine carcinoma (40%) and adeno carcinoma (37.1%). In the histological types of adeno carcinoma according to WHO 2004, the papillary and mixed adenocarcinoma had a high positive rate for Claudin-1 (44.4% and 40.8% in respective order). Ranking next were the mucinous adenocarcinoma (37.5%), acinar adenocarcinoma (36.8%) and Bronchioloalveolar carcinoma (33.3%). The remaining types had a low positive rate for Claudin-1.

In the histological types of adeno carcinoma according to IASLC/ ATS/ERS 2011, the adenocarcinoma types of acinar, papillary and micro papillary had a high positive rate for Claudin-1 (42.3%, 42.1% and 40% in respective order). The mucinous adeno carcinoma had a lower positive rate (37.5%). Ranking next were carcinoma types of fish-scale squamous cell (29.4%) and solid (27.8%). The expression of Claudin-1 in the adeno and squamous cell carinomata according to WHO 2004 had a difference of statistical significance ($p < 0.05$).

Our study also showed that the squamous cell (42.9%), poorly differentiated carcinoma (41.7%) were positive for Claudin-5. Ranking next were adeno carcinoma (35.5%) and adeno squamous carcinoma (33.3%). Other carcinoma types of neuroendocrine, sarcomatoid, hapatoid, chorio and mucinous were negative for Claudin - 5. In the histological types of adeno carcinoma according to WHO 2004, the papillary adenocarcinoma had the highest positive rate for Claudin - 5 (66.7%). Ranking in the descending order were the Bronchioloalveolar carcinoma (41.7%), clear cell adenocarcinoma (40%), solid adenocarcinoma (38.5%) and acinar adenocarcinoma (31.6%). The remaining types had a low positive rate.

In the histological types of adeno carcinoma according to IASLC/ ATS/ ERS 2011, the carcinoma types of micro papillary and paillary had a high positive rate for Claudin-5 (60% and 52.6%). Ranking next were adenocarcinoma types of clear cell (40%), solid (38.9%) and fish-scale squamous cell (35.3%). The remaning two types had a lower positive rate. The expression of Claudin-5 in the adeno and

squamous cell carcinomata according to WHO 2004 had no difference of statistical significance ($p>0.05$).

Ki-67:

In our study, the squamous cell and neuroendocrine carcinomata had a high positive rate for Ki-67 (82.4% and 80% in respective order). The adeno carcinoma had a lower positive rate (52.2%). In the histological types of adeno carcinoma according to WHO 2004, the solid and mixed adenocarcinoma types had a high positive rate for Ki-67 (75% and 69.7% in respective order). Raking next were the carcinoma types of clear cell acinar (50% and 45.5% in respective order).

In the histological types of adeno carcinoma according to IASLC/ ATS/ ERS 2011, the solid adenocarcinoma had the highest positive rate for Ki-67 (78.6%). Ranking next were the carcinoma types of acinar (59.4%), clear cell (50%) and fish-scale squamous cell (47.2%). The expression of Ki - 67 in the adeno and squamous cell carcinomata according to WHO 2004 had a difference of statistical significance ($p < 0.05$).

p53:

In our study, the adeno squamous carcinoma had a high positve rate for p53 (83.3%). Ranking next were the squamous cell carcinoma (61.9%), the neuroendocrine carcinoma (60%) and the poorly differentiated carcinoma (58.3%). In the histological types of adeno carcinoma according to WHO 2004, the acinar adenocarcinoma had the highest positive rate for p53 (52.6%) and the next were the Bronchioloalveolar carcinoma (50%), the mixed adenocarcinoma (44.9%) and the papillary adenocarcinoma (44.4%).

In the histological types of adeno carcinoma according to IASLC/ ATS/ ERS 2011, the fish-scale squamous carcinoma had the highest positive rate for p53 (58.8%). Ranking next were carcinoma types of acinar (46,2%), micro papillary (40%) and papillary (33.3%). The expression of p53 in the adeno and squamous cell carcinomata according to WHO 2004 had no difference of statistical significance ($p > 0.05$).

The study of Nguyen Minh Hai et al on the expression of p53 in 62 patients with non-small-cell lung cancer recorded the p53 expression rate of 41.9%. Though the common detection trend was more in late-stage cancer and the squamous cell carcinoma type, the difference was not statistically significant. The total survival period was 12.7 ± 1.6 months. P53 meant a survival prognosis: the group

with p53 expression group lived further for an average of 7.9 ± 1.8 months, which was significantly shorter than the group without p53 expression (the average survival peiod was 15.9 ± 2.3 months).

4.4. IHC in small cell lung carcinoma

The small cell lung carcinoma is a type of highly malignant and easy to distant metastasis. The study of Paik et al (2006) on the expression of p53, bcl-2 and Ki-67 in 107 patients with small cell lung cancer resulted in the positive rates of p53 , bcl- 2 and Ki-67, respectively 62%, 70% and 49%. There was no significant correlation between the expression of p53, bcl-2 and Ki-67 in the clinical stage, response to chemotherapy and prognosis for overall survival.

Our study showed a correlation of statistical significance between several immunohistochemical markers with histopathological results according to WHO 2004 classification in the non-small-cell lung carcinoma. Immunohistochemical staining helped diagnose certain types of adeno carcinoma and helped differentiate the squamous cell carcinoma of the non-small-cell lung carcinoma. However, the clinical role of immunohistochemical markers should be studied more in the future.

4.5. IHC in the rare types of carcinomata

In our study, two cases of neuroendocrine tumor were diagnosed as atypical carcinoid which were strongly positive for synaptophysin and chromogranin while negative for TTF-1. One case of neuroendocrine carcinoma responded positive for synaptophysin and TTF-1 and another case was positive for synaptophysin and chromogranin, meanwhile negative for TTF-1 and p63. One case of neuroendocrine carcinoma was positive for synaptophysin, TTF-1, CAM5.2 and Keratin.

We also studied two cases which were diagnosed as the lung hepatoid carcinoma. One case had positive cytoplasm for TTF-1, positive for HepPar-1, CK7, meanwhile negative for p63, Napsin A and Arg-1. The current diagnosis for hepatoid carcinoma of the lung includes typical adeno carcinoma or papillary adenocarcinoma and an ingredient like the hapatoid carcinoma with expression of alpha-fetoprotein (AFP). The distinguishing between the lung hepatoid carcinoma and the liver cell carcinoma metastatic to the lung was found difficult in patients with tumors in both the lung and liver and in patients with a risk of lung and liver cancer caused by smoking and viral hepatitis.

Haminger et al (2013) reported 5 cases of lung hepatoid carcinoma stained simultaneously with 14 immunohistochemical markers. Two cases of lung hepatoid carcinoma had ingredients of ring cell. Three cases were single hepatoid carcinomae with out ingredients of acinar or papillary adenocarcinoma, ring cell or neuroendocrine carcinoma. Like the liver carcinoma, the lung hepatoid carcinoma expressed CK8 (5/5), CK18 (5/5), AFP (3/5) , Heppar-1 (5/5), cytoplasmic staining for TTF-1 (5/5) and did not express CK14 (0/5).

Unlike the hepatoid carcinoma, it expressed CK5/6 (1/5), CK7 (3/5), CK19 (4/5), CK20 (1/5), HEA125 (5/5), MOC31 (5/5), CEA monoclonal (3/5) and Napsin A (1/5). A group of markers including cytokeratin types, CE monoclonal and EpCAM markers (HEA125 and MOC31) helped distinguish between the lung hepatoid carcinoma and the liver cell carcinoma metastatic to the lung, especially when compared with the clinical manifestations and X -rays.

CONCLUSIONS

By studying on 258 lung cancer cases, in which 185 cases of non-small-cell carcinoma and 73 small cell carcinoma, we have drawn the following conclusions:

1. Histology

+ In the histological classification according to WHO 2004, the adeno carcinoma type accounted for the highest rate (67.1%), the squamous cell carcinoma for 11.4%, the poorly differentiated carcinoma for 6.4% and other types got a low rate, of which the rare types of hapatoid carcinoma accounted for 1.5% and chorionic carcinoma for 0,5%.

+ In the histological types of adeno carcinoma according to WHO 2004, the mixed type got the highest rate (39.5%). Ranking in the descending order were the acinar adenocarcinoma (15.3%), papillary adenocarcinoma (14.5%), solid adenocarcinoma (10.5%), bronchioloalveolar carcinoma (9.7%). The two remaining types got a low rate.

+ In the histological types of adeno carcinoma according to IASLC/ATS/ERS 2011, the acinar adenocarcinoma accounted for

41.9%, the papillary adenocarcinoma for 19.4%, the solid adenocarcinoma for 14.5%, the fish-scale squamous carcinoma for 13.7%, the variation types of mucinous, micro papillary and clear cell got a low rate (6.5%, 4% and 4% in respective order).

2. IHC

CK7. There were 90.8% of cases of lung carcinoma expressing CK7, of which 96% of cases were the adeno carcinoma and 81% of squamous carcinoma. The rare types also expressed CK7 at a high rate .

CK5/6 and p63/TTF-1 and Napsin A. (1) The expression of CK5/6, p63, TTF-1 and Napsin A in the adeno and squamous cell carcinomata had a difference of statistical significance ($p < 0.05$); (2) CK5/6 and p63 had a higher positive response rate in the squamous cell carcinoma as compared with the adeno carcinoma. To the contrary, the adeno carcinoma had a higher positive rate for TTF-1 (71.8%) and Napsin A (83.1%) as compared with the squamous cell carcinoma (28.6% and 28.6% in respective order); (3) CK5/6 and p63/TTF-1 and Napsin A were the most useful markers in differentiation between the adeno and squamous cell carcinoma.

Claudin-1. The squamous cell and adeno carcinoma had a high positive rate for Claudin-1 (71.4% and 66.7% in respective order). The expression of Claudin-1 in the adeno and squamous cell carcinoma according to WHO 2004 had a difference of statistical significance ($p < 0.05$).

Claudin-5. Squamous cell carcinoma had the highest positive rate for Claudin-5 (42.9%), next were the poorly differentiated carcinoma (41.7%), adeno carcinoma (35.5%). The expression of Claudin-5 in the adeno and squamous cell carcinoma according to WHO 2004 had no difference of statistical significance ($p>0.05$).

The markers of Chromogranin, synaptophysin, HepPar-1 and Beta - HCG helped determine the carcinoma types of neuroendocrine, hepatoid and chorionic.

The small cell carcinoma had the highest positive rate for Ki-67 (82.5%) and then for TTF-1 (69.7%) and NSE (62.3%). NSE and chromogranin helped determine small cell carcinoma with neuroendocrine and without neuroendocrine.

RECOMMENDATIONS

3. Taking the immunohistochemical staining of tissue samples in the lung cancer patients should be routinely performed to determine accurately the histologic types.
4. Staining the four immunohistochemiscal markers of p63, CK5/6, TTF-1 and Napsin A for the differential diagnosis of the adeno carcinoma from squamous cell carcinoma of the lung cancer.
5. The using the markers of Chromogranin, synaptophysin, HepPar-1 and Beta-HCG makers is very necessary in diagnosing the difficult types in lung cancer like neuroendocrine, hapatoid carcinoma and chorio carcinoma.