

**KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM BIỂU LỘ DẤU ÁN BỀ MẶT VÀ HOẠT TÍNH
TẾ BÀO GIẾT TỰ NHIÊN MÁU NGOẠI VI TRÊN BỆNH NHÂN
UNG THƯ VÚ THỂ BỘ BA ÂM TÍNH**

*Điêu Thị Thúy Chuyên¹, Phùng Thế Hải²
Nguyễn Hoàng Phương², Hoàng Trung Kiên²
Nguyễn Ngọc Tuấn², Nguyễn Đặng Dũng², Đỗ Khắc Đại²*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm miễn dịch học của tế bào giết tự nhiên (Natural killer - NK) máu ngoại vi trên BN ung thư vú (UTV) thể bộ ba âm tính (triple negative breast cancer - TNBC) và các thể khác. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 132 bệnh nhân (BN) UTV điều trị tại Bệnh viện K (cơ sở Tân Triều) từ 8/2020 - 6/2022. Chúng tôi phân tích đặc điểm miễn dịch học của tế bào NK bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy và đánh giá hoạt tính tế bào NK (NKA-IFN γ) sử dụng bộ kit thương phẩm NK VUE Test $\text{\textcircled{R}}$. **Kết quả:** Tỷ lệ TNBC là 16,7% (22/132 BN), với NKA-IFN γ là $1202,27 \pm 1186,34$ pg/mL. Tỷ lệ TNBC có NKA-IFN γ rất thấp (≤ 200 pg/mL) chiếm 32% (7/22 BN). Không có khác biệt về số lượng, tỷ lệ, mức độ biểu lộ thụ thể hoạt hoá NKG2D và thụ thể ức chế NKG2A, NKA-IFN γ giữa các nhóm UTV khác nhau. **Kết luận:** Đối với nhóm TNBC, tế bào NK máu ngoại vi có đặc điểm: (1) Hoạt tính chế tiết INF- γ của tế bào NK là $1202,27 \pm 1186,34$ (pg/mL), trong đó nhóm BN có hoạt tính chế tiết INF- γ NK rất thấp (≤ 200 pg/mL) chiếm 32% BN TNBC. (2) Không có sự khác biệt về đặc điểm miễn dịch học và hoạt tính chế tiết tế bào NK giữa các tốp mô bệnh học UTV khác nhau.

* Từ khóa: Ung thư vú thể bộ ba âm tính; NKA-IFN γ ; NKG2A; NKG2D.

¹Khoa Sinh hoá - Miễn dịch, Bệnh viện K

²Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y

Người phản hồi: Đỗ Khắc Đại (Email: dokhacdai@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 16/02/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 15/4/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i4.302>

**CHARACTERIZING SOME SURFACE MARKERS AND
THE ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD NK CELLS IN PATIENTS
WITH TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER**

Summary

Objectives: To investigate the immunological characteristics of peripheral blood natural killer (NK) cells in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) and other types. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 132 cancer patients treated at Vietnam National Cancer Hospital (Tan Trieu campus) from 8/2020 to 6/2022. We analyzed the immunological characteristics of NK cells by flow cytometry and also investigated some tumor markers in the plasma. We evaluated NK cell activity (NKA-IFN γ) using the commercial kit NK VUE Test®. **Results:** The rate of TNBC was 16.7% (22/132 cases), with NKA-IFN γ being 1202.27 ± 1186.34 pg/mL. TNBC patients having very low NKA-IFN γ (less than 200 pg/mL) accounted for 32% of total TNBC patients (7/22 cases). There were no differences in the number, percentage, or expression level of NKG2D activating receptor and NKG2A inhibitory receptor, NKA-IFN γ , among different breast cancer histopathological subtypes. **Conclusion:** For the TNBC group, peripheral blood NK cells have the following characteristics: (1) NKA-IFN γ of NK cells is 1202.27 ± 1186.34 (pg/mL), in which the group of very-low NKA-IFN γ (≤ 200 pg/mL) accounted for 32% of the TNBC subjects studied. (2) There was no difference in immunological characteristics and NK cell secretory activity among different breast cancer histopathological subtypes.

* *Keywords:* Triple negative breast cancer; NKA-IFN γ ; NKG2A; NKG2D.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, thế giới ghi nhận khoảng 2,2 triệu trường hợp mới mắc UTV, chiếm khoảng 11,7% trong tổng số tất cả các loại ung thư ở cả hai giới và có 684.996 trường hợp tử vong (6,9%) do ung thư [1]. Tại

Việt Nam, UTV là bệnh lý ác tính phổ biến đứng thứ 3 chỉ sau ung thư gan và ung thư phổi với số ca mới mắc mới năm 2020 là 21.555, chiếm 11,8% các trường hợp ung thư [1]. Tỷ lệ mắc UTV bắt đầu tăng ở lứa tuổi từ 30 - 34 và tỷ lệ mắc cao nhất ở lứa tuổi 55 - 59 [2].

Trong các nhóm UTV theo phân loại phân tử có khoảng 19% tổng số BN UTV thuộc nhóm bộ ba âm tính, nghĩa là xét nghiệm mô bệnh học có kết quả âm tính đồng thời với ER, PR và Her2/neu [3]; các BN nhóm này có ít lựa chọn điều trị hơn, đồng thời tiên lượng kém hơn so với UTV nói chung. Điều này đặt ra yêu cầu tìm kiếm các phương pháp điều trị mới, trong đó có trị liệu miễn dịch sử dụng tế bào NK cho nhóm BN này [4].

Gần đây, nhiều liệu pháp điều trị UTV đã được phát triển, đặc biệt trong lĩnh vực liệu pháp miễn dịch ung thư khai thác sức mạnh của hệ thống miễn dịch trong điều trị. Việc sử dụng các tế bào giết tự nhiên (tế bào NK - một loại tế bào dạng lympho của hệ miễn dịch bẩm sinh) cho liệu pháp tế bào miễn dịch điều trị ung thư thu hút được nhiều sự quan tâm. Tế bào NK có khả năng nhận biết và lý giải các tế bào ác tính mà không có bất kỳ sự mẫn cảm nào trước đó, và đóng vai trò chính trong giám sát miễn dịch đối với các tế bào ung thư [5]. Tuy nhiên, khả năng nhận biết và tiêu diệt tế bào khối u của tế bào NK bị suy giảm đáng kể ở BN ung thư [6].

Các nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa sự giảm hoạt tính của tế bào NK máu ngoại vi (NKA-IFN γ) và nguy cơ mắc ung thư, cũng như hiệu quả điều trị của phương pháp truyền tế bào NK trong một số bệnh ung thư, bao gồm ung thư tuyến tiền liệt, dạ dày [7, 8]. Đối với UTV, đặc biệt là TNBC, hiện chưa có công bố nào về hoạt tính cũng như đặc điểm miễn dịch của tế bào NK trên những BN này.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Khảo sát chức năng và kiểu hình, đặc điểm dấu ấn bề mặt cùng hoạt tính tế bào NK máu ngoại vi trên BN UTV thể bộ ba âm tính và các phân nhóm khác cũng như ở các giai đoạn bệnh khác nhau của UTV.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 132 BN UTV được điều trị tại Bệnh viện K (cơ sở Tân Triều) từ tháng 8/2020 - 6/2022.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- BN nữ được chẩn đoán xác định lần đầu UTV bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh và phân loại tít mô bệnh học bằng xét nghiệm hoá mô miễn dịch.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN đang mắc các bệnh lý cấp, mạn tính khác.

- BN đã hoặc đang điều trị hóa trị, xạ trị, hoặc sử dụng các thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang

** Phân loại tốp mô bệnh học của UTV:*

Đặc điểm biểu lộ thụ thể ER, PR và Her2/neu: Xác định bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch, sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu lần lượt với thụ thể ER, PR và Her2/neu, theo phương pháp thường quy tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học Phân tử, Bệnh viện K (cơ sở Tân Triều).

** Đếm công thức máu toàn phần:*

Đếm số lượng tế bào bạch cầu, tỷ lệ % lympho, số lượng tuyệt đối lympho máu ngoại vi trên hệ thống máy phân tích huyết học tự động DxH 900 sử dụng phương pháp đo trở kháng Coulter, sử dụng dòng điện một chiều đặt trong dung dịch dẫn điện, thực hiện theo kỹ thuật thường quy tại Khoa Huyết học, Vi sinh, Bệnh viện K, Cơ sở Tân Triều.

** Phân tích tế bào NK trên hệ thống máy đếm tế bào dòng chảy:*

Máu ngoại vi được nhuộm bằng kháng thể huỳnh quang phát hiện

CD45, CD3, CD56, NKG2A, NKG2D với tỷ lệ pha loãng kháng thể và điều kiện ủ theo khuyến cáo (hãng sản xuất Biolegends), đọc kết quả trên máy đếm tế bào dòng chảy Novocyte của ACEA tại Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y.

Cụ thể:

Bước 1: 2 mL máu ngoại vi chống đông bằng EDTA, lắc úp ngược 10 lần, lấy 100 μ L vào ống 1,5 mL.

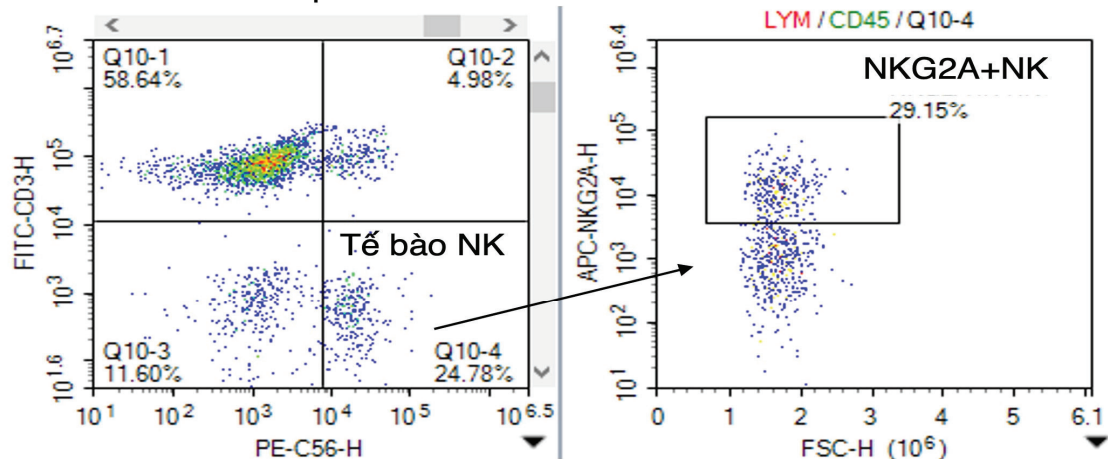
Bước 2: Chia đôi phần trên thành 2 ống chứa 50 μ L, gồm ống phân tích NKG2A và ống phân tích NKG2D.

Bước 3: Mỗi ống nhuộm bằng 2,5 μ L kháng thể huỳnh quang phát hiện của Biolegends như CD45-PerCP (362526), CD3-FITC (300406), CD56-PE (300408) và 1 μ L NKG2A-APC (130-113-563) của Miltenyl cho ống phân tích NKG2A hoặc 2,5 μ L CD45-PerCP, CD3-PE, CD56-APC, NKG2D-FITC của Biolegends cho ống phân tích NKG2D.

Bước 4: Ủ 30 phút, nhiệt độ phòng, trong điều kiện tránh ánh sáng, sau đó cho 450 μ L dung dịch phá vỡ hồng cầu (RBC lysis Buffer, Biolegends) vào mỗi ống, đợi 15 phút rồi đọc kết quả, đọc 100 μ L mẫu trên máy đếm tế bào dòng chảy.

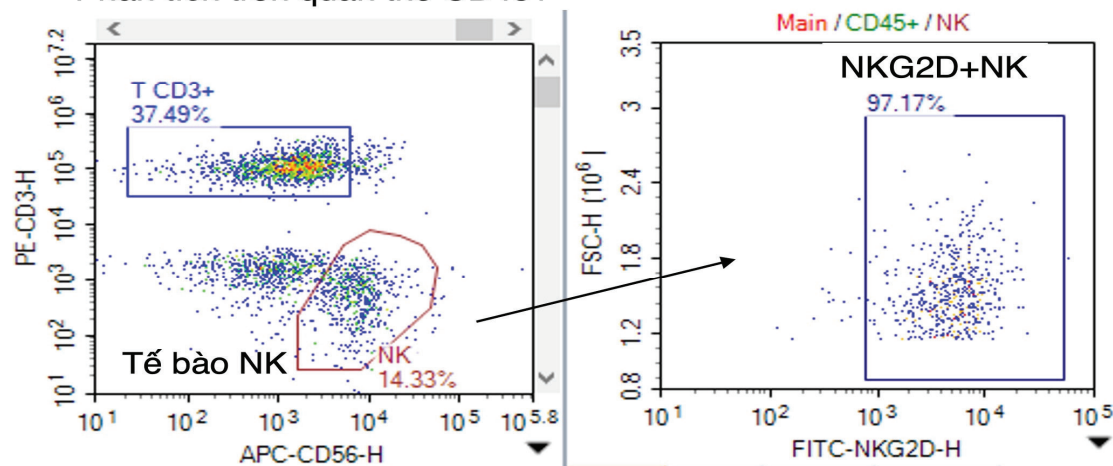
A. Đánh giá biểu lộ NKG2A trên tế bào NK (CD45+CD3-CD56+)

Phân tích trên quần thể CD45+



B. Đánh giá biểu lộ NKG2D trên tế bào NK (CD45+CD3-CD56+)

Phân tích trên quần thể CD45+



Hình ảnh minh họa của kết quả phân tích thụ thể NKG2A và NKG2D trên tế bào

NK máu ngoại vi (CD45+CD3-CD56+) bằng hệ thống máy phân tích dòng chảy

* Đánh giá NKA-IFN γ theo bộ kit thương phẩm NKA VUE của ATGEN:

NKA-IFN γ : Được xác định bằng kỹ thuật ELISA sử dụng kit NK Vue (ATgen, Korea) theo phương pháp do Lee S. và CS mô tả [9], thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y.

Cụ thể: 1 mL máu ngoại vi của BN được ủ trong ống nghiệm NK Vue (chứa các cytokine tái tổ hợp hoạt hóa đặc hiệu tế bào NK) trong 24 giờ; nồng độ interferon (IFN) - gamma dịch nổi sau khi kết thúc quá trình ủ được định lượng bằng kỹ thuật ELISA (đơn vị đo: pg/mL). Mức hoạt tính NKA-IFN γ được coi là bình thường khi NKA-IFN γ > 500 pg/mL; thấp, khi NKA-IFN γ từ 200 - 500 pg/mL; rất thấp khi NKA-IFN γ < 200 pg/mL [9].

** Đánh giá một số chỉ tiêu sinh hoá dấu ấn sinh học ung thư:*

Định lượng marker UTV gồm CEA, CA15.3 trên hệ thống máy miễn dịch tự động Cobas 6000 bằng phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang, thực hiện theo kỹ thuật thường quy tại Khoa Sinh hoá, Miễn dịch, Bệnh viện K, Cơ sở Tân Triều.

** Xử lý số liệu:*

Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm Microsoft Excel. Chúng tôi sử dụng phương pháp kiểm định T (Student's T-test) để kiểm định

dữ liệu của 2 nhóm, với giá trị $p < 0,05$ được xem như có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) là thể bệnh UTV có tiên lượng xấu nhất trong các thể UTV. Phương pháp điều trị chủ yếu đối với thể bệnh này là hóa trị liệu (có hoặc không kết hợp phẫu thuật và xạ trị), và chỉ khoảng một phần ba số ca có đáp ứng điều trị với hóa trị liệu. Tìm kiếm phương pháp điều trị kết hợp cho TNBC là hướng nghiên cứu đáng quan tâm; mặt khác, điều trị bằng tế bào NK có thể có lợi ích cho nhóm BN này, đặc biệt trên những BN có giảm số lượng và/ hoặc chức năng tế bào NK.

Trong số 132 BN được nghiên cứu từ tháng 8/2020 - 6/2022, kết quả mô bệnh học cho thấy có 22 BN (16,7%) thuộc tít TNBC (đồng thời âm tính với 3 thụ thể PR, ER, Her2), số liệu này phù hợp với nhiều công bố trước đó [3].

Bảng 1: Đặc điểm miễn dịch học của tế bào NK và một số marker ung thư khác ở BN UTV phân loại theo tít mô bệnh học.

Đặc điểm	Nhóm BN TNBC (n = 22, 16,7%) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm BN UTV tít phân tử khác (n = 110, 83,3%) ($\bar{X} \pm SD$)	p*
Tuổi	50,41 ± 9,36	54,33 ± 11,87	0,096
# Lympho (10 ⁶ tb/mL)	2,28 ± 0,93	2,31 ± 0,73	0,888
% TCD3	61,71 ± 9,02	61,54 ± 10,11	0,938
# TCD3 (10 ⁶ tb/mL)	1,39 ± 0,57	1,39 ± 0,46	0,985
% NK	14,68 ± 7,49	16,38 ± 9,4	0,36
# NK (10 ⁶ tb/mL)	0,36 ± 0,29	0,4 ± 0,34	0,594
% NKG2A	22,7 ± 11,9	24,02 ± 11,68	0,659
% NKG2D	94,71 ± 1,98	94,52 ± 1,58	0,716
NKG2D MFI	5449,63 ± 1131,77	5295,28 ± 913,04	0,614
NKA-IFN γ (pg/mL)	1202,27 ± 1186,34	975,7 ± 1103,04	0,415
CEA (ng/mL)	2,16 ± 1,27	3,26 ± 4,3	0,027
CA 15.3 (U/mL)	15,79 ± 15,14	16,33 ± 9,12	0,874

(#: số lượng; %: phần trăm; MFI: trung vị mật độ tín hiệu huỳnh quang (Median fluorescence intensity); *: phương pháp kiểm định T)

Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng tế bào lympho, TCD3 và NK trong máu ngoại vi ở nhóm TNBC so với UTV tít mô bệnh học khác (Bảng 1). Cụ thể, tế bào NK ở nhóm TNBC chiếm 14,68 ± 7,49 % trong tổng số lympho máu ngoại vi hay 0,36 ± 0,29 (10⁶ tb/mL) ($\bar{X} \pm SD$). Số liệu này tương đồng với số liệu NK của người khỏe mạnh Hàn Quốc đã công bố [10]. Kết quả này có ý nghĩa trong việc tính toán số lượng máu đầu vào cần để tiến

hành nuôi cấy tế bào NK phục vụ liệu pháp truyền khối NK tự thân.

Mặt khác, chúng tôi cũng khảo sát một số marker bề mặt của tế bào NK, trong đó NKG2A được xem như thụ thể ức chế và NKG2D được xem như thụ thể hoạt hoá tế bào NK. Tế bào NKG2A+NK chiếm 22,7 ± 11,9 % trong tổng số NK máu ngoại vi ở nhóm TNBC, không khác biệt với nhóm UTV tít phân tử khác và không khác với số liệu người khỏe mạnh Hàn Quốc (25,95 ± 18,12 %) [10]. Tương tự, Tế

bào NKG2D+NK chiếm $94,71 \pm 1,98$ % trong tổng số NK máu ngoại vi ở nhóm TNBC, không khác biệt với nhóm UTV tít phân tử khác, và tương đồng với số liệu của người khỏe mạnh Hàn Quốc ($85,61 \pm 9,15$ %; Phan và

CS, 2017 [10]. Giá trị trung vị mật độ tín hiệu huỳnh quang (MFI) của thụ thể NKG2D trên tế bào NK ở nhóm TNBC là $5449,63 \pm 1131,77$, không khác biệt với dữ liệu ở các nhóm UTV tít phân tử khác (Bảng 1).

Bảng 2: Đặc điểm miễn dịch học của tế bào NK và một số marker ung thư khác ở BN UTV phân loại theo theo giai đoạn bệnh.

Đặc điểm	Giai đoạn 0 và I (n = 33; 25%) ($\bar{X} \pm SD$)	Giai đoạn II (n = 74; 56%) ($\bar{X} \pm SD$)	Giai đoạn III và IV (n = 25; 19%) ($\bar{X} \pm SD$)	p*
Tuổi	$51,36 \pm 11,1$	$53,84 \pm 12,13$	$56,24 \pm 10,12$	> 0,05
# Lympho (10^6 tb/mL)	$2,36 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,79$	$2,27 \pm 0,65$	
% TCD3	$62,15 \pm 8,83$	$61,32 \pm 10,62$	$61,52 \pm 9,4$	
# TCD3 (10^6 tb/mL)	$1,44 \pm 0,44$	$1,38 \pm 0,5$	$1,37 \pm 0,44$	
% NK	$15,67 \pm 9,05$	$16,31 \pm 9,34$	$16,02 \pm 8,83$	
# NK (10^6 tb/mL)	$0,41 \pm 0,36$	$0,4 \pm 0,35$	$0,36 \pm 0,24$	
% NKG2A	$24,75 \pm 10,65$	$22,77 \pm 11,41$	$25,40 \pm 13,65$	
% NKG2D	$95,19 \pm 1,31$	$94,26 \pm 1,66$	$94,56 \pm 1,82$	
NKG2D MFI	$5660,58 \pm 771,03$	$5100,64 \pm 984,82$	$5506,74 \pm 921,54$	
NKA-IFN γ (pg/mL)	$1017,42 \pm 1219,49$	$1013,12 \pm 1103,24$	$1009,24 \pm 1054,26$	
CEA (ng/mL)	$1,99 \pm 1,26^{(a)}$	$3,00 \pm 2,68^{(b)}$	$4,72 \pm 7,59^{(c)}$	p (a,b) = 0,009
CA 15.3 (U/mL)	$13,55 \pm 6,59^{(a)}$	$15,47 \pm 9,93^{(b)}$	$22,07 \pm 13,18^{(c)}$	p (b,c) = 0,028 p (a,c) = 0,006

(#: số lượng; %: phần trăm; MFI: trung vị mật độ tín hiệu huỳnh quang (Median fluorescence intensity); *: phương pháp kiểm định T).

Trong số 132 ca UTV, hầu hết các BN đều ở giai đoạn 0, 1, 2 chiếm khoảng 75%. Chúng tôi nhận thấy đặc điểm miễn dịch học của NK như số lượng, phần trăm, biểu lộ thụ thể hoạt hoá NKG2D và thụ thể ức chế NKG2A của NK máu ngoại vi thuộc các nhóm UTV giai đoạn bệnh khác nhau không khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 2).

Mặt khác, chúng tôi sử dụng công cụ đo hoạt tính tế bào NK bằng bộ kit

thương phẩm NK VUE của ATGEN để đánh giá hoạt tính chế tiết IFN-gamma của tế bào NK. Kết quả cho thấy hoạt tính NKA-IFN γ của tế bào NK ở BN TNBC là 1202,27 \pm 1186,34 pg/mL, không có khác biệt với NKA-IFN γ của tế bào NK ở BN UTV nhóm khác (Bảng 1). Tuy nhiên, có 7/22 BN (32%) TNBC có hoạt tính NKA-IFN γ rất thấp (NKA-IFN γ \leq 200 pg/mL) (Bảng 3).

Bảng 3: Hoạt tính tế bào NK (NKA-IFN γ) ở BN TNBC.

Hoạt tính NK (NKA)	Nhóm BN TNBC (n = 22)		Nhóm BN UTV tít phân tử khác (n = 110)		Tổng (n = 132)	p*
	n	%	n	%	n (%)	
NKA-IFN γ \leq 200 pg/mL (NKA-IFN γ rất thấp)	7	32	47	43	54 (40,9)	> 0,05
NKA-IFN γ > 200 pg/mL	15	68	63	57	78 (59,1)	
Tổng	22	100	110	100	132 (100)	

Mặc dù cỡ mẫu ở đây tương đối nhỏ, nhưng có thể thấy quần thể BN TNBC có NKA-IFN γ rất thấp, chiếm một tỷ lệ không nhỏ (khoảng 32%). NKA-IFN γ là một chỉ số quan trọng để đánh giá chất lượng tế bào NK, một thành phần của hệ miễn dịch tự nhiên vốn có chức năng chống tế bào ác tính và chống virus. Dữ liệu trong nghiên cứu của chúng tôi gợi ý rằng cần có những nghiên cứu tiếp theo nhằm đánh giá khả năng can thiệp điều trị bằng phương pháp truyền tế bào NK (được nuôi cấy tăng sinh và hoạt hoá *ex vivo*) và/hoặc các phương pháp khác nhằm cải thiện NKA-IFN γ ở nhóm BN TNBC có NKA-IFN γ rất thấp (< 200 pg/mL).

KẾT LUẬN

Đối với nhóm TNBC, tế bào NK máu ngoại vi có một số đặc điểm miễn dịch học như sau: (1) Số lượng tế bào NK: $0,36 \pm 0,29$ (10^6 tế bào/mL); (2) NKG2A+NK chiếm $22,7 \pm 11,9\%$ trong tổng số tế bào NK máu ngoại vi; (3) NKG2D+NK chiếm $94,71 \pm 1,98\%$ trong tổng số tế bào NK máu ngoại vi, trong đó mức độ biểu lộ NKG2D (MFI) là $5449,63 \pm 1131,77$; (4) Hoạt tính chế tiết INF- γ của tế bào NK sử dụng bộ kit NK VUE là $1202,27 \pm 1186,34$ (pg/mL), trong đó nhóm BN có hoạt tính chế tiết INF- γ NK rất thấp (≤ 200 pg/mL) chiếm 32% trong số BN tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về đặc điểm miễn dịch học và hoạt tính chế tiết tế bào NK giữa các tốp mô bệnh học UTV khác nhau, cũng như giữa các giai đoạn bệnh khác nhau của UTV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Breast cancer. 26/10/2021.
2. Bùi Diệu và CS (2012). Xu hướng bệnh UTV ở Việt Nam đến năm 2020. *Tạp chí Y học Việt Nam*; 393(1): 127-131.
3. Tạ Văn Tờ và CS (2021): Giải phẫu bệnh U vú. Nhà xuất bản Y học (2021): 90-91
4. Abdel-Latif, M., & Youness, R. A. (2020). Why natural killer cells in triple negative breast cancer? *World*

Journal of Clinical Oncology; 11(7), 464-476.

5. Ames E, Murphy WJ. Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*; 2014;63:21-8.

6. Costello RT, Sivori S, Marcenaro E, Lafage-pochitaloff M, Reviron D, Gastaut J, et al. Defective expression and function of natural killer cell-triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*; 2002;99:3661-7.

7. Barkin J., Rodriguez-Suarez R., Betito K. (2017): Association between NK cell activity and prostate cancer: A pilot study. *Canadian Journal of Urology*, 24(2), 2017: 8708-8713

8. Lee J., Park K.H., Ryu J.H. et al (2017): Natural killer cell activity for IFN-gamma production as a supportive diagnostic marker for gastric cancer. *Oncotarget*; 8(41), 2017: 70431-70440

9. Lee S., Cha J., Kim I. et al (2014): A high-throughput assay of NK cell activity in whole blood and its clinical application. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 445 (2014): 584-590

10. Phan, M. T., Chun, S., Kim, S. H., Ali, A. K., Lee, S. H., Kim, S., Kim, S. H. et al (2017). Natural killer cell subsets and receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of a healthy Korean population: Reference range, influence of age and sex, and correlation between NK cell receptors and cytotoxicity. *Human Immunology*, 78(2): 103-112.