Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 63, No 4 (2022) 38-44

ASSESSMENT OF KI-67 EXPRESSION IN HISTOPATHOLOGICAL SUBTYPES NON-HODGKIN'S B-CELL LYMPHOMA

Nguyen Khac Tuyen[1,*], Dau Van Nhu[1], Nguyen Cong Truong[1], Tran Viet Hieu[1], Nguyen Tien Dung[1], Hoang Thi Lam[1], Le Thi Linh[2], Tran Ngoc Dung[3]

[1]Military Hospital 175 - 786 Nguyen Kiem, 3 ward, Go Vap district, Ho Chi Minh City, Vietnam
[2]Oncology Hospital - Ho Chi Minh City - No.3 No Trang Long, 7 ward, Binh Thanh district, Ho Chi Minh City, Vietnam
[3]Military Hospital 103 - 261 Phung Hung, Phuc La, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

Received 04/05/2022
Revised 08/06/2022; Accepted 11/07/2022

ABSTRACT

Objective: Histopathology classification of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) B-cell lineage and evaluation of the immunohistochemical expression of Ki67 marker in histopathological subtypes Non-Hodgkin's B-cell lymphoma.

Matherial and Methods: A cross-sectional study of formalin-fixed paraffin-embedded samples of 69 patients were confirmed as non-Hodgkin lymphoma B-cell (NHL) by histopathological and immunohistochemistry techniques from January 2018 to January 2021, at Military Hospital 103. Comment on histopathological characteristics, immunohistochemical expression marker and the collected data analysis.

Result: Diffuse large B-cell lymphoma is the most common histopathologic subtype (76.80%), with the average expressional value of Ki67 is 62.9 ± 14.7, the lowest value is 20, the highest is 90. The Ki67 index of the FL, SLL/CLL, and MCL subtypes ranges from 20-30%, while the MZL has a Ki67 value ranging from 5-80%.

Conclusion: The Ki67 marker was expressed at a high rate in diffuse large B-cell lymphoma, especially at a high level (≥65%) in most of the non-germinal center group.

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL), Ki67 marker.

*Corressponding author
Email address: khactuyenqy@gmail.com
Phone number: (+84) 962 660 496
https://doi.org/10.52163/yhc.v63i4.365

ĐÁNH GIÁ SỰ BỘC LỘ KI-67 Ở CÁC TÍP MÔ BỆNH HỌC U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B

Nguyễn Khắc Tuyến[1,*], Đậu Văn Nhụ[1], Nguyễn Công Trường[1], Trần Viết Hiếu[1], Nguyễn Tiến Dũng[1], Hoàng Thị Lâm[1], Lê Thị Linh[2], Trần Ngọc Dũng[3]

[1]Bệnh viện Quân y 175 - 786 Nguyễn Kiệm, Phường 3, quận Gò Vấp, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
[2]Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh - Số 3 Nơ Trang Long, Phường 7, Quận Bình Thạnh, TP. HCM, Việt Nam
[3]Bệnh viện Quân y 103 - Số 261, Phùng Hưng, Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 04 tháng 05 năm 2022
Chỉnh sửa ngày: 08 tháng 06 năm 2022; Ngày duyệt đăng: 11 tháng 07 năm 2022

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) dòng tế bào B, đồng thời đánh giá sự bộc lộc của dấu ấn Ki67 ở các típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang mẫu vùi nến của 69 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định là u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B bằng kỹ thuật mô học và hóa mô miễn dịch trong thời gian từ 01/2018 đến 01/2021, tại Bệnh viện Quân y 103. Nhận xét đặc điểm mô bệnh học, sự bộc lộ của dấu ấn hoá mô miễn dịch, và phân tích các dữ liệu thu thập được.

Kết quả: U lympho tế bào B lớn lan toả là phân típ mô bệnh học hay gặp nhất (76,80%), với giá trị bộc lộ trung bình của Ki67 là 62,9 ± 14,7, giá trị thấp nhất là 20, cao nhất là 90. Chỉ số Ki67 của các nhóm FL, SLL/CLL, MCL dao động từ 20-30%, trong khi đó MZL có giá trị Ki67 thay đổi từ 5-80%.

Kết luận: Dấu ấn Ki67 bộc lộ với tỷ lệ cao trong u lympho tế bào B lớn lan toả, đặc biệt bộc lộ ở mức cao (≥65%) chiếm đa số ở dưới nhóm không tâm mầm.

Từ khoá: U lympho ác tính không Hodgkin, dấu ấn Ki67.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin là một nhóm bệnh lý dòng tế bào lympho B và T, với biểu hiện đa dạng về nguồn gốc tế bào, hình thái, cũng như có nhiều bất thường về di truyền tế bào, đáp ứng với điều trị và tiên lượng khác nhau. Số ca mắc mới toàn cầu theo GLOBOCAN năm 2018 là 509.590 người đứng thứ 11 trong số các loại ung thư ở cả hai giới, đứng thứ 8 trong các loại ung thư ở nam giới [1]. U bao gồm nhiều típ khác nhau, mỗi típ có dịch tễ học, căn nguyên, đặc điểm lâm sàng, di truyền, kiểu miễn dịch và đáp ứng với liệu pháp khác nhau. Bệnh lý này có thể được chia thành hai nhóm "thầm lặng" và "tiến triển" dựa trên tiên lượng

*Tác giả liên hệ
Email: khactuyenqy@gmail.com
Điện thoại: (+84) 962 660 496
https://doi.org/10.52163/yhc.v63i4.365

của bệnh. Các loại u lympho tế bào B trưởng thành phổ biến nhất là u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho thể nang, u lympho tế bào áo nang, u lympho vùng rìa và u lympho tế bào nhỏ. Việc điều trị bệnh rất khác nhau, tùy thuộc vào giai đoạn, độ mô học và típ mô học và tình trạng của bệnh nhân của bệnh nhân [2]. Trong những năm qua, hóa mô miễn dịch có vai trò rất quan trong trong việc xác định típ mô học u lympho ác tính tế bào B, trong đó Ki67 có được coi là có giá trị tiên lương độc lập về thời gian sống thêm cũng như tái phát bệnh, sự bộc lộ Ki67 phản ánh hoạt động phân bào của tế bào u. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá sự bộc lộ của dấu ấn Ki-67 ở các típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

69 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B bằng kỹ thuật mô học và hóa mô miễn dịch trong thời gian từ 01/2018 đến 01/2021, tại Bệnh viện Quân y 103.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là ULAKH tế bào B có đầy đủ thông tin lâm sàng và cận lâm sàng.

Tiêu chuẩn loại trừ: ULAKH tế bào B tái phát hoặc đã điều trị trước đó (hóa trị, xạ trị).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp cắt ngang mô tả.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Xác định típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B và các biến thể của nó theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2016: dựa trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin-Eosin (H.E) và các dấu ấn hóa mô miễn dịch. Tùy trường hợp cụ thể mà lựa chọn các dấu ấn miễn dịch phù hợp nhằm xác định chính xác típ mô bệnh học:

+ DLBCL: U lympho tế bào B lớn, lan tỏa.

Dựa vào sự bộc lộ với các dấu ấn miễn dịch như CD10, BCL6 và MUM1 nếu mỗi dấu ấn bộc lộ ≥ 30%, chia làm hai dưới nhóm theo phép loại trừ Hans [3].

❖ Nhóm tâm mầm

❖ Nhóm không tâm mầm

+ FL: U lympho thể nang

+ MCL: U lympho tế bào áo nang

+ MZL: U lympho vùng rìa

❖ NMZL: U lympho vùng rìa tại hạch

❖ MALT: U lympho vùng rìa của mô dạng lympho liên quan đến niêm mạc

❖ SMZL: U lympho vùng rìa ở lách

+ SLL/CLL: U lympho, lympho bào nhỏ tế bào B

- Nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn Ki-67, là kháng thể đơn dòng từ chuột kháng người, Clone MIB-1. Dung dịch đệm rửa, bộc lộ kháng nguyên và hệ thống phát hiện của hãng Leica, Đức.

+ Nồng độ pha loãng: 1/150.

+ Các tiêu bản đều có chứng âm và chứng dương

+ Đánh giá kết quả: Ki-67 được xác định bằng chỉ số tăng sinh của nhân, chia làm 2 mức độ dương tính dựa vào tỷ lệ nhân tế bào bắt màu: dương tính thấp (<65%) và dương tính cao (≥65%).

- Đánh giá mối liên quan giữa sự bộc lộ của Ki-67 với các típ mô bệnh học

Xử lý số liệu

- Số liệu thu thập được xử lý trên máy tính bằng phần mềm SPSS 22.0 và Microsoft Excel 2010.

- Mô tả dữ liệu:

+ Biến định tính: Trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm.

+ Biến định lượng có phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn.

- So sánh sự khác nhau của 2 tỷ lệ sử dụng test $\chi 2$ hoặc Fisher's exact test. Giá trị $p<0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Phân bố các típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2016

Bảng 3.1. Phân típ u lympho ác tính không Hodgkin theo WHO, 2016

Típ mô bệnh học		Số lượng (n=69)	Tỷ lệ (%)
DLBCL	Tâm mầm	17	76,80
	Không tâm mầm	36	
FL		4	5,80
MCL		1	1,45
MZL	NMZL	1	1,45
	MALT	4	5,80
	SMZL	4	5,80
SLL/CLL		2	2,90
Tổng		**69**	**100**

- Típ mô bệnh học hay gặp nhất là DLBCL chiếm 76,80%.

Trên cơ sở kết hợp giữa mô bệnh học và hóa mô miễn dịch cũng như đặc điểm lâm sàng, TCYTTG đã đưa ra bảng phân loại ULAKH mới nhất năm 2016. Hệ thống phân loại này đã đưa ra sự đánh giá tương quan giữa thể bệnh, độ ác tính và tiên lượng hợp lý nhất từ trước đến nay. Việc định nhóm và phân típ ULAKH tế bào B rất quan trọng vì đặc điểm lâm sàng, hình thái, cũng như sự xâm lấn, độ ác tính của từng phân típ đều khác nhau và cần có phương pháp điều trị khác nhau.

* U lympho tế bào lớn lan tỏa (DLBCL): Là một loại u lympho tế bào B tiến triển, đây là dạng phổ biến nhất của u lympho, chiếm 30-40% ULAKH người lớn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Phạm Văn Tuyến năm 2018 (75,4%) [4], cao hơn so với nghiên cứu của Smith trên 5488 bệnh nhân u lympho tế bào B (40,9%) [5]. Việc phân biệt dưới nhóm tâm mầm và không tâm mầm trong DLBCL dựa vào hóa mô miễn dịch có ý nghĩa tiên lượng cho bệnh nhân và được áp dụng rộng rãi. Dựa trên những nghiên cứu về sự bộc lộ gen, Hans và cộng sự đã phát triển phương thức để phân biệt típ tâm mầm và không tâm mầm của DLBCL bằng phân tích sự bộc lộ của các dấu ấn CD10, BCL6 và MUM1/IRF4 bằng hóa mô miễn dịch. DLBCL với sự bộc lộ đặc trưng của một protein tâm mầm tốt hơn loại không tâm mầm, và điều này trùng khớp với sự bộc lộ của gen được khẳng định bằng các phân tích sâu. Sự hiểu biết tốt hơn về cơ chế bệnh sinh phân tử của 2 phân nhóm này từ năm 2008 đã dẫn đến việc nghiên cứu các chiến lược điều trị cụ thể hơn ở bệnh nhân DLBCL. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 17/53 trường hợp DLBCL là típ tâm mầm. Các nghiên cứu của Shiozawa, Zang, Peh và Habara trên quần thể bệnh nhân châu Á cho thấy tỷ lệ dưới nhóm không tâm mầm cao hơn nhóm tâm mầm, phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Hans và cộng sự trên 152 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ dưới nhóm không tâm mầm là 58% cao hơn so với dưới nhóm tâm mầm là 42%, đặc biệt tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm tâm mầm là 76% so với nhóm không tâm mầm chỉ là 34% [3]. Điều đó cho thấy việc phân dưới nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa là rất quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh.

* U lympho thể nang (FL) là típ mô bệnh học u lympho gặp cao nhất ở Mỹ và Đông Âu. Đây là nhóm u có tỷ lệ sống sót tổng thể trong 5 năm là khoảng 60-70%. Tuổi cao, giai đoạn tiến triển có liên quan đến tiên lượng xấu hơn. FL có thể xảy ra sự chuyển dạng thành DLBCL với tỷ lệ 10-70% trong toàn bộ thời gian với nguy cơ tăng lên 2% mỗi năm.

* U lympho tế bào áo nang (MCL): MCL có diễn tiến lâm sàng khá nặng nề và có tiên lượng xấu so với các típ mô bệnh học khác. Chính vì vậy xác định MCL là rất quan trọng.

* U lympho vùng rìa (MZL): Tổn thương tăng sinh tế bào B có hình thái giống tế bào vùng rìa nang. Chúng tôi gặp cả 3 thể là MZL tại hạch, MALT, MZL ở lách. Các nghiên cứu cho thấy, MZL chiếm 5-10% ULAKH ở người lớn, SMZL là một thực thể hiếm gặp chỉ chiếm khoảng dưới 2% tổng các u lympho phát sinh từ chủ

yếu tế bào B nhớ vùng rìa của nang lách, hạch lympho rốn lách, tủy xương và máu ngoại vi; chiếm xấp xỉ 20% MZL với tuổi trung bình là 69.

* U lympho, lympho bào nhỏ tế bào B (SLL/CLL): Tế bào chiếm ưu thế trong các vùng khuếch tán lan tỏa là một tế bào lympho nhỏ với bào tương hẹp, nhân tròn với chất nhiễm sắc thô, và đôi khi có một hạt nhân nhỏ. Hoạt động phân bào thường rất thấp.

3.2. Đánh giá sự bộc lộ của dấu ấn Ki-67 ở các típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B

Bảng 3.2. Sự bộc lộ của Ki67 ở các típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B

Các típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B		Số lượng (n=69)	Ki67		
			± SD	Thấp nhất (%)	Cao nhất (%)
DLBCL		53	62,9 ± 14,7	20	90
Nhóm tế bào B nhỏ	FL	4	20,0 ± 10,0	10	30
	MCL	1	20,0	20	30
	MZL	9	39,3 ± 30,9	5	80
	SLL/CLL	2	15,0 ± 7,1	10	20

- Trong DLBCL, giá trị trung bình của Ki67 là 62,9 ± 14,7, giá trị thấp nhất là 20, cao nhất là 90. Chỉ số Ki67 của các nhóm FL, SLL/CLL, MCL dao động từ 20-30% trong khi đó các trường hợp được chẩn đoán MZL có giá trị Ki67 thay đổi từ 5-80%.

Ki67 là một kháng nguyên nhân được bộc lộ trong chu kỳ tế bào. Phần trăm các tế bào bộc lộ Ki67 phản ánh tỉ lệ tế bào u có hoạt động phân bào. Ý nghĩa tiên lượng của sự bộc lộ Ki67 được xác định trong nhiều loại u khác nhau, tuy nhiên trong DLBCL thì còn đang được tranh luận. Tỷ lệ Ki67 trung bình ở DLBCL theo nghiên cứu của Frost năm 2004 là 56% [6]. Ki67 thường bộc lộ cao trong nhóm DLBCL, thấp trong các típ trong nhóm u lympho tế bào B nhỏ. Theo nghiên cứu của Li năm 2017, chỉ số Ki67 trung bình trong nhóm DLBCL là 80%, giá trị nhỏ nhất là 20%, lớn nhất là 100% [7]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận một số trường hợp tỷ lệ bộc lộ Ki67 cao trong DLBCL.

Bảng 3.3. Sự bộc lộ của Ki67 ở hai nhóm mô bệnh học chính u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B

Các nhóm mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B	Ki67		Tổng	p
	<65%	≥65%		
U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)	23	30	53	0,016
Nhóm u lympho tế bào B nhỏ (SLL/CLL)	12	4	16	
Tổng	35	34	69	

Nhận xét:

- Trong 53 trường hợp DLBCL, nhóm có chỉ số Ki67≥65% chiếm 56,60% phổ biến hơn nhóm có chỉ số Ki67<65%. Phần lớn các trường hợp thuộc nhóm u lympho tế bào B nhỏ có chỉ số Ki67<65%. Sự khác biệt giữa mức độ bộc lộ Ki67 của các típ mô bệnh học ULAKH tế bào B có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Sự bộc lộ của dấu ấn Ki67 được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng như là một chỉ số đánh giá sự tăng sinh của u lympho. Các nghiên cứu khác nhau lấy điểm cut-off Ki67 khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi, chia các mốc Ki67 thành Ki67 <65% (Ki67 thấp) và Ki67 ≥65% (Ki67 cao) theo tác giả Payandeh năm 2015. Khi đếm các tế bào dương tính với Ki67, chúng ta không được đếm các tế bào nội mô, mô bào, các lympho bào không u, và các tế bào không phải u khác [8]. Một số

nghiên cứu của tác giả Kim năm 2007, Payandeh năm 2015 lấy giá trị cut-off của Ki67 là 65% như nghiên cứu của chúng tôi. Một số nghiên cứu khác lấy giá trị cut-off của Ki67 là 45% như Naz năm 2011 và Mudassar năm 2019 [9].

Trong nhóm U lympho tế bào B nhỏ, chỉ số tăng sinh Ki67 thường thấp. Tuy nhiên, chỉ số Ki67 cao luôn có tiên lượng kém trong các dưới nhóm U lympho tế bào B nhỏ. Chỉ số Ki67 >30% là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến đáp ứng kém trong điều trị của bệnh nhân mắc MCL và được chuẩn hóa, khuyến khích áp dụng thường quy trong đánh giá lâm sàng.

Bảng 3.4. Sự bộc lộ của Ki67 theo dưới nhóm của u lympho tế bào B lớn lan tỏa

Dưới nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa	Ki67		Tổng	p
	<65%	≥65%		
Tâm mầm	14	3	17	0,028
Không tâm mầm	9	27	36	
Tổng	23	30	53	

Nhận xét:

- Ở nhóm tâm mầm, tỉ lệ bộc lộ Ki67 ở mức thấp <65% ưu thế hơn với 14/17 trường hợp chiếm 82,35%. Ở nhóm không tâm mầm, tỉ lệ bộc lộ Ki67 ở mức cao ≥65% chiếm đa số với 27/36 trường hợp chiếm 75%. Sự khác biệt giữa mức độ bộc lộ Ki67 của các dưới nhóm DLBCL có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Những bệnh nhân ULAKH có tỷ lệ Ki67 cao thường có tiên lượng xấu hơn những bệnh nhân ULAKH có tỷ lệ Ki67 thấp. Một số nghiên cứu cho rằng trong nhóm tâm mầm, chỉ số Ki67 thấp có tiên lượng sống tốt hơn nhóm Ki67 cao, trong khi trong nhóm không tâm mầm không có sự khác biệt trong tiên lượng sống ở các chỉ số Ki67.

4. KẾT LUẬN

Theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2016, típ mô bệnh học hay gặp nhất là u lympho tế bào B lớn lan tỏa trong đó dưới nhóm không tâm mầm chiếm tỷ lệ cao hơn dưới nhóm tâm mầm.

Trong DLBCL, giá trị trung bình của Ki67 là 62,9 ± 14,7, giá trị thấp nhất là 20, cao nhất là 90. Chỉ số Ki67 của các nhóm FL, SLL/CLL, MCL dao động từ 20-30% trong khi đó MZL có giá trị Ki67 thay đổi từ 5-80%.

Ki67 bộc lộ với tỷ lệ cao trong u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bộc lộ với tỷ lệ thấp trong nhóm u lympho tế bào B nhỏ.

Trong u lympho ác tính tế bào B lớn lan tỏa: nhóm tâm mầm, tỉ lệ bộc lộ Ki67 ở mức thấp <65% là chủ yếu trong khi nhóm không tâm mầm, tỉ lệ bộc lộ Ki67 ở mức cao ≥65% chiếm đa số.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] GLOBOCAN, International Agence on Cancer Research, 2018.

[2] Steven HS, Elias C, Stefano AP et al., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Lyon 2016, 2017.

[3] Christine PH, Dennis DW, Timothy CG et al., Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray, Blood, 2004; 103(1); 275–282.

[4] Tuyen PV, Khuy DM, Hung NV, Histopathological classification of B cell non-Hodgkin lymphoma according to WHO 2008, Viet nam Medical Journal, 2018; 128-133.

[5] Smith A, Crouch S, Lax S et al., Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network, British journal of cancer, 2015; 112(9); 1575-1584.

[6] Michael F, James N, Mark AL et al., Comparative immunohistochemical analysis of pediatric Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell

lymphoma, Am J Clin Pathol, 2004; 121(3); 384-392.

[7] Mingyang L, Yixiong L, Yingmei W et al., Anaplastic variant of diffuse large B-cell lymphoma displays intricate genetic alterations and distinct biological features, The American journal of surgical pathology, 2017; 41(10); 1322-1332.

[8] Joy FK, John TL, A Practical Approach to Diagnosis of B-Cell Lymphomas With Diffuse Large Cell Morphology, Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2020; 144(2); 160-167.

[9] Hee YN, Ji-Young C, Sun AS et al., Correlation of Ki 67 proliferative index with clinical and pathological features on tissue sections of non Hodgkins lymphoma by immunostaining, JPMA-Journal of the Pakistan Medical Association, 2011; 61(8); 748.