

NGHIÊN CỨU SỰ BỘC LỘ MỘT SỐ DẤU ẤN MIỄN DỊCH ĐỂ CHẨN ĐOÁN BỆNH LÝ NGHI NGỜ U LYMPHÔ ÁC TÍNH

Nguyễn Văn Mão, Lê Thị Thu Thảo

Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Giới thiệu: Trong thực tiễn chẩn đoán tổn thương mô lymphô nếu chỉ dựa vào mô bệnh học thường quy rất khó khăn và có thể nhầm lẫn. Việc áp dụng hóa mô miễn dịch là cần thiết giúp khẳng định tổn thương là lành hay ác tính cũng như nguồn gốc u ác tính. **Mục tiêu:** 1. Mô tả đặc điểm đại thể, vi thể bệnh lý nghi ngờ u lymphô ác tính; 2. Đánh giá sự bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch để chẩn đoán phân loại bệnh lý nghi u lymphô ác tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả 81 trường hợp chẩn đoán u lymphô ác tính hoặc nghi ngờ u lymphô ác tính được chẩn đoán bằng mô bệnh học nhuộm H.E thường quy, sau đó được nhuộm hóa mô miễn dịch với 6 dấu ấn chủ yếu: LCA, CD3, CD20, Bcl2, CD30 và AE1/3. **Kết quả:** Bệnh gặp ở hạch 58,1%, trong đó hạch cổ chiếm đa số 72,3%, dạ dày 14,9% và ruột non 12,4%. Nhiều vị trí khác ngoài hạch cũng có thể gặp với tỉ lệ thấp hơn; Típ mô bệnh học quá sản mô lymphô không điển hình chưa loại trừ u lymphô ác tính 49,4%; u lymphô ác tính 34,5%. Các chẩn đoán khác bao gồm viêm chưa loại trừ u lymphô ác tính, u lymphô ác tính chưa loại trừ ung thư biểu mô kém biệt hóa, u biểu mô kém biệt hóa chưa loại trừ ung thư biểu mô chiếm tỉ lệ thấp hơn. Sau nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy: LCA, CD3, CD20, Bcl2 và CD30 dương tính 100% đối với ULAT tùy theo loại; AE1/3 dương tính 100% đối với ung thư biểu mô kém biệt hóa. Tỉ lệ ULAT thực sự là 48/81 trường hợp chiếm 59,3%, viêm/quá sản mô lymphô lành tính 35,8% và ung thư biểu mô kém/không biệt hóa chiếm 4,9%. **Kết luận:** Hóa mô miễn dịch với bộ 6 dấu ấn có thể giúp xác chẩn và phân loại được u lành hay ác, đồng thời xác định nguồn gốc ung thư là lymphô hay biểu mô kém biệt hóa đối với các tổn thương đã được chẩn đoán là u lymphô ác tính hoặc nghi ngờ u lymphô ác tính.

Từ khóa: mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, u lymphô ác tính, ung thư biểu mô kém biệt hóa, quá sản, không điển hình

Abstract

EXPRESSION OF SOME IMMUNOLOGIC MARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF SUSPECTED LYMPHOID LESIONS OF LYMPHOMA

Nguyen Van Mao, Le Thi Thu Thao

Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: In practice it was difficult or impossible to have a correct diagnosis for the lymphoid proliferation lesions based on only H.E standard histopathology. In addition to histopathology, the application of immunohistochemistry was indispensable for the definitive diagnosis of the malignant or benign tumours and the origin of the tumour cells as well. **Objectives:** 1. To describe the gross and microscopic features of the suspected lesions of lymphoma; 2. To assess the expression of some immunologic markers for the diagnosis and classification of the suspected lesions of lymphoma. **Materials and Method:** Cross-sectional research on 81 patients diagnosed by histopathology as lymphomas or suspected lesions of lymphoma, following with immunohistopathology staining of 6 main markers including LCA, CD3, CD20, Bcl2, CD30 and AE1/3. **Results:** The most site was lymph node 58.1% which appeared at cervical region 72.3%, then the stomach 14.9% and small intestine 12.4%. The other sites in the body were met with lower frequency. Histopathologically, the most type of the lesions was atypical hyperplasia of the lymphoid tissue suspecting the lymphomas 49.4%, lymphomas 34.5%, the other diagnoses were lower including inflammation, poor differentiation carcinoma not excluding the lymphomas, lymphomas differentiating with poor differentiation carcinomas. Immunohistochemistry showed that, LCA, CD3, CD20, Bcl2, CD30 and AE1/3 were all positive depending on such type of tumours. The real lymphomas were 48/81 cases (59.3%), benign ones 35.8% and poor

differentiated carcinomas 4.9%. **Conclusion:** Immunohistochemistry with 6 markers could help to diagnose correctly as benign or malignant lesions, classify and determine the origin of the tumour cells as lymphocytes or epithelial cells diagnosed by histopathology as lymphomas or suspected lesions of lymphomas.

Key words: histopathology, immunohistochemistry, lymphomas, poor differentiated carcinomas, hyperplasia, atypicality

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong thực tiễn chẩn đoán bệnh u lymphô ác tính bằng lâm sàng, các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, các dấu ấn chỉ điểm u và ngay cả mô bệnh học nhuộm H.E thường quy được xem là tiêu chuẩn vàng thì vẫn có khá nhiều trường hợp không thể khẳng định chắc chắn có phải là u lymphô ác tính hay chỉ là quá sản mô lymphô, hoặc u lymphô ác tính hay ung thư biểu mô di căn hạch đặc biệt là loại không biệt hóa [1], [3], [6]. Với sự phát triển và ứng dụng các kỹ thuật cao trong y học nói chung và trong chẩn đoán giải phẫu bệnh nói riêng thì nhờ vào việc sử dụng phương pháp hóa mô miễn dịch thì hầu hết các trường hợp khó chẩn đoán phân biệt ở trên có thể được xác chẩn [3], [6]. Điều này vô cùng quan trọng trong tiền lượng cũng như định hướng điều trị tiếp theo cho bệnh nhân. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu sử dụng các dấu ấn hóa mô miễn dịch để chẩn đoán phân biệt, tuy nhiên ở Việt Nam rất hiếm các nghiên cứu về chủ đề này [2], [7], [8], vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm 2 mục tiêu:

1. *Đặc điểm đại thể, vi thể bệnh lý nghi ngờ u lymphô ác tính.*

2. *Đánh giá sự bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch để chẩn đoán phân loại bệnh lý nghi ngờ u lymphô ác tính.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 81 trường hợp được chẩn đoán mô bệnh học là u lymphô ác tính, quá sản không

điển hình chưa loại trừ u lymphô ác tính tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ 6/2016 đến 5/2018.

Tất cả các trường hợp đều có thông tin và lưu khối nén đầy đủ.

2.2. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Các trường hợp được chẩn đoán mô bệnh học nhuộm H.E thường quy, sau đó thực hiện nhuộm hóa mô miễn dịch bằng máy nhuộm tự động Ventana tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.

Các dấu ấn chủ yếu được dùng bao gồm:

Các dấu ấn để chẩn đoán bệnh lymphô: LCA, CD3, CD20, CD79a, BCL2 [1], [3].

Các dấu ấn cho ung thư biểu mô di căn: AE1/3, CK7, CK20 [4], [7].

Các dấu ấn khác được dùng trong các trường hợp cụ thể: TTF1, CD5, CD10, CD23, Cyclin D1, BCL6, CD68, HMB45 [1], [3], [6].

Các dấu ấn đều được dùng của hãng Ventana, sử dụng chứng nội, chứng ngoại trong tất cả các trường hợp đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch.

Kết quả được đọc bởi ít nhất 2 bác sĩ chuyên ngành giải phẫu bệnh có trình độ và kinh nghiệm về mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

Các kết quả được xử lý bằng thống kê y học.

Bảo đảm đạo đức trong nghiên cứu, đề tài đã được Hội đồng xét duyệt đề tài của Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế thông qua.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm giới và tuổi ở bệnh nhân bị bệnh lý nghi ngờ u lymphô ác tính

3.1.1. Giới

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới	Số lượng	Tỷ lệ %	P
Nam	42	51,8	P > 0,05
Nữ	39	48,2	
Tổng	81	100,0	

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,07.

3.1.2. Tuổi

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Tuổi	Số lượng	Tỷ lệ
<10	1	1,2
11-20	4	4,9
21-30	12	14,8
31-40	12	14,8
41-50	12	14,8
51-60	19	23,5
>60	21	26,0
Tổng	81	100,0

Tuổi nhỏ nhất 7 tuổi, lớn nhất 80 tuổi, tuổi trung bình 47,8. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 51- 60 tuổi và trên 60 (tổng 49,5%). Các nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ thấp.

3.2. Đặc điểm đại thể, vi thể

3.2.1. Phân bố bệnh nhân theo vị trí tổn thương trong cơ thể

Bảng 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân mắc nghi u lymphô theo vị trí tổn thương

Vị trí	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hạch	47	58,1
Dạ dày	12	14,9
Ruột non	10	12,4
Đại tràng	2	2,6
Thận	1	1,2
Cổ tử cung	1	1,2
Vòm	1	1,2
Mạc treo	1	1,2
Não	1	1,2
Rãnh lưỡi	1	1,2
Xương sọ	1	1,2
Ruột thừa	1	1,2
Xoang mũi	1	1,2
Sàn hàm	1	1,2
Tổng	81	100,0

Bảng trên cho thấy tổn thương nghi ngờ u lymphô ác tính tại hạch chiếm chủ yếu (58,1%). Ngoài hạch với tỉ lệ đáng kể (41,9%), đáng chú ý là vị trí ống tiêu hóa gần 30% (29,9%).

Bảng 3.4. Phân bố tại hạch trong cơ thể

Vị trí hạch	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hạch cổ	26	55,3
Góc hàm	3	6,4
Hạch nách	4	8,5
Bẹn	3	6,4
Ổ bụng	2	4,3
Nhiều vị trí	9	19,1
Tổng	47	100,0

Trong 9 trường hợp hạch nhiều vị trí thì có 8 trường hợp có hạch ở cổ.

3.2.2. Chẩn đoán mô bệnh học

Bảng 3.5. Phân loại chẩn đoán vi thể

Chẩn đoán mô bệnh học	Số lượng	Tỉ lệ %
U lymphô ác tính (ULAT)	28	34,5
Quá sản lymphô không điển hình chưa loại trừ ULAT	40	49,4
Viêm chưa loại trừ ULAT	7	8,6
ULAT chưa loại trừ ung thư biểu mô kém biệt hóa	2	2,5
Ung thư biểu mô kém biệt hóa chưa loại trừ ULAT	4	5,0
Tổng	81	100

Chẩn đoán quá sản chưa loại trừ ULAT chiếm tỉ lệ cao nhất 49,4%

3.3. Kết quả sau nhuộm HMMD

Bảng 3.6. Kết quả tỉ lệ bộc lộ và chẩn đoán sau nhuộm HMMD

Chẩn đoán sau nhuộm HMMD	Số lượng	Tỉ lệ %	Tỉ lệ % Bộc lộ một số dấu ấn HMMD					
			LCA	AE1/3	CD3	CD20	BCL2	CD30
U lymphô ác tính chung	48	59,3						
ULAT Hodgkin	2		0	0	0	0	0	100
ULAT không Hodgkin tế bào B	43		100	0	0	100	52,5	0
ULAT không Hogkin tế bào T	2		100	0	100	0	0	0
ULAT không biệt hóa	1		100	0	0	0	0	0
Quá sản mô lymphô phản ứng (lành tính)	24	29,6		0	0	0	0	
Viêm, quá sản phản ứng	5	6,2		0	0	0	0	
Ung thư biểu mô kém biệt hóa	4	4,9	0	100	0	0		
Tổng	81	100						

Sau nhuộm HMMD ULAT chiếm tỉ lệ 59,3%, dấu ấn Bcl2 dương tính 100% đối với ULAT thể nang. 4 trường hợp ung thư biểu mô kém biệt hóa dương tính với dấu ấn biểu mô chung AE1/3.

Bảng 3.7. Kết quả chẩn đoán mô bệnh học và HMMD theo từng nhóm bệnh

Chẩn đoán mô bệnh học	Số lượng	HMMD		
		ULAT	Quá sản	UTBM
U lymphô ác tính (ULAT)	28	22 (78,6%)	5 (17,8%)	1 (3,6%)
Quá sản lymphô không điển hình chưa loại trừ ULAT	40	21 (52,5%)	19 (47,5%)	
Viêm chưa loại trừ ULAT	7	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
ULAT chưa loại trừ ung thư biểu mô kém biệt hóa	2	1 (50%)		1 (50%)
Ung thư biểu mô kém biệt hóa chưa loại trừ ULAT	4	2 (50%)		2 (50%)
Tổng	81	48	29	4

Tỉ lệ phù hợp chẩn đoán là ULAT giữa mô bệnh học và HMMD 78,6%. Trong 40 trường hợp chẩn đoán MBH là quá sản không điển hình chưa loại trừ ULAT thì HMMD đã xác chẩn 21 trường hợp là ULAT (52,5%), còn lại là quá sản lành tính. Trong 6 trường hợp chẩn đoán chẩn đoán phân biệt giữa ULAT và UTBM kém biệt

hóa thì 50% được xác chẩn bằng HMMD là ULAT và 50% là UTBM kém biệt hóa.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về giới và tuổi

Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ bệnh nghi ngờ u lymphô ác tính ở nam hơi cao hơn nữ (tỉ lệ nam/nữ: 1,07) tuy nhiên không nhiều, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Bệnh gặp ở tất cả các lứa tuổi, tuổi trung bình 47,8, nhỏ nhất 7 tuổi, lớn nhất 80 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 51- 60 tuổi (23,5%) và trên 60 (26,0%), tính chung trong hai độ tuổi này chiếm gần 50% số bệnh nhân (49,5%). Các nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ thấp. Nghiên cứu của chúng tôi đối tượng nghiên cứu không tập trung vào một bệnh cụ thể đã được xác định như các nghiên cứu khác vì vậy chúng tôi không so sánh số liệu này mà chỉ đưa ra đây để làm tài liệu tham khảo cho tất cả các trường hợp bệnh nghi ngờ u lymphô ác tính trong thực tiễn. Mặc dù vậy, kết quả này cũng cho thấy có sự tương đồng với các nghiên cứu riêng với u lymphô ác tính, đó là tỉ lệ mắc nam cao hơn nữ và thường gặp ở người trưởng thành, đặc biệt lứa tuổi trên 50 [2], [4], [7].

4.2. Đặc điểm đại thể và vi thể

Chúng tôi thấy vị trí ở hạch chiếm tỉ lệ cao nhất 58,1%, Ngoài hạch với tỉ lệ đáng kể (41,9%), đáng chú ý là vị trí ống tiêu hóa 29,9% (trong đó dạ dày 14,9%; ruột non 12,4%) và nhiều vị trí khác cũng có thể gặp mặc dù với tỉ lệ thấp hơn như: đại tràng, ruột thừa, vòm, xương, ngay cả thận, cổ tử cung, não...Nghiên cứu cho thấy có sự phù hợp với các nghiên cứu riêng với u lymphô ác tính ở trong và ngoài nước, bệnh thường gặp ở hạch, tuy nhiên cũng gặp một tỉ lệ nhất định ở ngoài hạch, đặc biệt là ở ống tiêu hóa mà ở đó dạ dày, ruột non chiếm ưu thế [5], [7].

Riêng ở hạch thì chúng tôi thấy xuất hiện ở hạch cổ thường gặp nhất, chiếm 55,3%, nếu tính thêm 8/9 trường hợp hạch nhiều vị trí thì tổng tỉ lệ gặp ở hạch cổ là 72,3%. Các vị trí khác ít gặp hơn, hạch nách 8,5%, góc hàm và bẹn 6,4%, ổ bụng 4,3% và hạch ở nhiều vị trí 19,1%. Như vậy hạch xuất hiện ở cổ vẫn là vị trí thường gặp nhất chiếm 72,3%. Kết quả này phù hợp với y văn và các nghiên cứu khác [2], [7].

Về phân loại mô bệnh học nhuộm H.E thường quy đối với 81 trường hợp bệnh cho thấy, chẩn đoán quá sản mô lymphô không điển hình chưa loại trừ u lymphô ác tính chiếm tỉ lệ cao nhất 49,4%, tiếp đến là chẩn đoán khẳng định là u lymphô ác tính 34,5%. Các loại chẩn đoán khác ít gặp hơn như: viêm chưa loại trừ ULAT (8,6%), ULAT chưa loại trừ ung

thư biểu mô kém/không biệt hóa hóa (2,5%) và ung thư biểu mô kém/không biệt hóa chưa loại trừ ULAT (5%). Như vậy, nếu chỉ dựa vào mô bệnh học nhuộm H.E thường quy thì có đến 65,5% chưa khẳng định được tổn thương là ULAT. Trong nhóm này có đến 58% chỉ có thể chẩn đoán nghi ngờ ULAT, cũng chưa thể khẳng định là lành (quá sản hoặc viêm) hay ác tính. Chỉ khoảng 34,5% có thể khẳng định là ULAT, tuy nhiên trong nhóm này cũng có những trường hợp không phải là ULAT sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch (sẽ bàn luận thêm ở phần sau).

4.3. Kết quả bọc lọc các dấu ấn miễn dịch

Sau nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy tỉ lệ ULAT thực sự là 48/81 trường hợp chiếm 59,3%, tiếp đến là viêm/quá sản mô lymphô lành tính 35,8% và ung thư biểu mô kém/không biệt hóa có 4 trường hợp chiếm 4,9%.

Chúng tôi đã sử dụng bộ 6 dấu ấn chủ yếu bao gồm: LCA, CD3, CD20, Bcl2, CD30 và AE1/3. Trong đó LCA dương tính 100% đối với ULAT, CD3 dương tính 100% đối với ULAT không Hodgkin tế bào T, CD20 dương tính 100% đối với ULAT không Hodgkin tế bào B, Bcl2 dương tính 100% đối với ULAT thể nang, CD 30 dương tính 100% đối với ULAT Hodgkin và AE1/3 dương tính đối với 4 trường hợp ung thư biểu mô kém biệt hóa. Kết quả này phù hợp với y văn và các nghiên cứu trong và ngoài nước, các dấu ấn này dương tính từ 96-100% theo từ loại tương ứng [1], [7], [8].

Đánh giá tỉ lệ phù hợp trong chẩn đoán giữa mô bệnh học và hóa mô miễn dịch ở bảng 3.7 cho thấy 78,6% là phù hợp đối với mô bệnh học chẩn đoán xác định là ULAT, có 5/28 trường hợp ULAT là quá sản lành tính, đáng chú ý có 1 trường hợp là ung thư biểu mô kém/không biệt hóa chứ không phải là ULAT.

Trong nhóm 40 trường hợp chẩn đoán quá sản mô lymphô không điển hình chưa loại trừ ULAT, sau khi nhuộm HMMD có 52,5% là ULAT thực sự còn 47,5% là lành tính. Trong nhóm viêm chưa loại trừ ULAT có đến 71,4% là lành tính, chỉ 28,6% là ULAT. Đối với nhóm khẳng định là ác tính nhưng chưa phân loại được nguồn gốc tế bào u là lymphô hay biểu mô thì sau khi nhuộm HMMD đã xác định được 50% là ULAT và cũng chừng ấy là ung thư biểu mô. Việc phân loại được nguồn gốc ung thư này là rất quan trọng vì tiên lượng và điều trị hoàn toàn khác nhau [1], [7], [8].

Như vậy bằng việc sử dụng bộ gồm 6 dấu ấn như trên, chúng có thể giúp chẩn đoán xác định và phân loại hầu hết các tổn thương nghi ngờ ULAT là lành tính hay ác tính, nguồn gốc tế bào u là loại gì, lymphô hay biểu mô. Điều này cho thấy vai trò của

HMMD là rất quan trọng trong việc chẩn đoán các tổn thương ULAT hay nghi ngờ ULAT bằng mô bệnh học nhuộm H.E thường quy.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 81 trường hợp được chẩn đoán u lymphô ác tính hoặc nghi ngờ u lymphô ác tính tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, chúng tôi thấy:

Bệnh gặp ở hạch chiếm tỉ lệ cao nhất 58,1%, trong đó vị trí hạch cổ chiếm đa số 72,3%. Tiếp đến là ở dạ dày 14,9% và ruột non 12,4%. Nhiều vị trí khác ngoài hạch cũng có thể gặp với tỉ lệ thấp hơn như đại tràng, vòm, não, ngay cả ở thận, cổ tử cung...Típ mô bệnh học thường được chẩn đoán nhất là quá sản mô lymphô không điển hình chưa loại trừ u lymphô ác tính chiếm 49,4%; u lymphô ác tính 34,5%. Các chẩn đoán khác bao gồm viêm chưa

loại trừ u lymphô ác tính, u lymphô ác tính chưa loại trừ ung thư biểu mô kém biệt hóa, ung thư biểu mô kém biệt hóa chưa loại trừ u lymphô ác tính chiếm tỉ lệ thấp hơn. Sau nhuộm hóa mô miễn dịch với 6 dấu ấn chủ yếu là LCA, CD3, CD20, Bcl2, CD30 và AE1/3 cho thấy: Dấu ấn LCA dương tính 100% đối với u lymphô ác tính không Hodgkin, CD20 dương tính 100% đối với u lymphô ác tính không Hodgkin tế bào B, CD3 dương tính 100% với ULAT tế bào T, CD30 dương tính 100% với ULAT Hodgkin; AE1/3 dương tính 100% đối với ung thư biểu mô kém biệt hóa. Tỉ lệ ULAT thực sự là 48/81 trường hợp chiếm 59,3%, tiếp đến là viêm/quá sản mô lymphô lành tính 35,8% và ung thư biểu mô kém/không biệt hóa có 4 trường hợp chiếm 4,9%. Như vậy, hóa mô miễn dịch có ý nghĩa rất lớn bên cạnh mô bệnh học thường quy trong chẩn đoán cũng như tiên lượng và định hướng điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hứa Thị Ngọc Hà (2014), *Hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán tiên lượng và điều trị bệnh*, Nhà xuất bản Y học chi nhánh TP Hồ Chí Minh
2. Nguyễn Phi Hùng (2006), *Nghiên cứu mô bệnh học, hóa mô miễn dịch u lymphô không Hodgkin tại hạch*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội
3. Brousse N., Bruneau J. (2014), *Pathologie lymphoïde: les lymphomes et leurs diagnostics différentiels*, Editions Sau-ramps medicat.
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al. (2014), "Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", *International Journal of Cancer*, UICC, 136, E359–E386.
5. Moroch J. (2014), *Lymphomes ganglionaires et extra-ganglionaires*, System Hematolymphoïde, Mémento de Pathologie, VG 4th Edition, Paris, 363-386.
6. Schacht V., Kern JS. (2015), *Basics of immunohistochemistry*, vol 135, issue 3, 1-4.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Lee Harris N., Jaffe E.S. et al (2008), *WHO Classification of tumours, Pathology and Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissue*, IARC Press, Lyon, France.
8. Swerdlow SH., Campo E., Pileri SA., Harris NL., Stein H., Siebert R., Jaffe ES. et al (2016), *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*, Blood 127: 2375 - 2390.