

Study of Ki67 proliferation index association with clinico-pathological features of non-Hodgkin's lymphoma at Tishreen University Hospital

Dr. Firas Hussein*
Dr. Samer Akel**
Azza Ibraheem***

(Received 14 / 6 / 2022. Accepted 18 / 7 / 2022)

□ ABSTRACT □

Purpose : we aim to study the Correlation between the Proliferative index Ki67 and clinical variables (staging ,B symptoms), demographic variables (age , sex) , histologic variables (subtype of NHL , anatomic site , extra nodal involvement , bone marrow involvement) in NHL patients .

Method: the study sample consisted of 90 patients who were admitted and treated at the Cancer Treatment Center in Tishreen University Hospital between 2015 and 2020 , we did a retrospective study on the files of NHL lymphoma patients who achieved the inclusion criteria and studied the previous variables and Ki67

Results: the value of Ki67 was between 3% and 100% with a median value approximates 50,2%±26,2% . we divided patients into two groups depending on the value of Ki67 : $\geq 45\%$ and $< 45\%$, the we compared the previous variables with this two groups . the difference of age and sex between the two Ki67 value groups were not statically (P-value :0,311/0,449 in respect) or clinically significant , so as the staging according to the Ann Arbor staging system (P-value:0,207) . we noticed that there was a significant association to the subtypes of NHL , the value of $Ki67 \geq 45\%$ was associated with DLBCL ‘Burkit ‘ High Grade B Cell . whereas the value of $Ki67 < 45\%$ were associated basically with FL ‘ SLL ‘ Small B Cell ‘ T Cell Rich B Cell with astatically importance (p-value : 0,006) . lastly the value of $Ki67 \geq 45\%$ was associated with high levels of extra nodal sites (P-value: 0,001) , B symptoms (P-value : 0,020) , bone marrow involvement (P-value: 0,001) and high levels of LDH (P-value:0,001) .

Conclusion : our study showed that there was significant association between high values of Ki67 ($\geq 45\%$) and the more aggressive subtypes of NHL and also with positive extra nodal sites ,B symptoms and bone marrow involvement .

Key words : Ki67 , NHL ,clinical and histological variables

* Associate Professor- Department of Internal Medicine (Hematology diseases) -Faculty of Medicine - Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Assistant Professor Oncology Department _faculty of medicine_ Tishreen University, Lattakia, Syria

***Postgraduate Student - Department of Internal Medicine (Hematology diseases) -Faculty of Medicine -Tishreen University, Lattakia, Syria.

دراسة العلاقة بين المشعر التكاثري Ki67 والخصائص السريرية والنسجية لمرضى لمفوما لاهودجكن في مستشفى تشرين الجامعي

د. فراس حسين*

د. سامر عاقل**

عزه ابراهيم***

(تاريخ الإيداع 14 / 6 / 2022. قُبل للنشر في 18 / 7 / 2022)

□ ملخص □

هدف الدراسة: نهدف إلى دراسة العلاقة بين المشعر التكاثري Ki67 و المتغيرات السريرية (المرحلة السريرية ، وجود أعراض عامة) ، الديموغرافية (العمر و الجنس) و النسجية (النمط النسيجي ،الموقع التشريحي ، وجود إصابة خارج العقد ، وجود إصابة ضمن نقي العظم) لدى مرضى لمفوما لاهودجكن (Non Hodgkin Lymphoma) .

عينة و طرق الدراسة : شملت عينة الدراسة 90 مريض مصابين بلمفوما لاهودجكن مقبولين و معالجين في مركز المعالجة الكيماوية و الشعاعية ضمن مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2015 و 2020 ، قمنا بدراسة راجعة لملفات المرضى المستوفين لمعايير الادخال و دراسة المتغيرات المذكورة سابقاً و قيم ال Ki67.

النتائج : تراوحت قيم ال Ki67 بين 3% و حتى 100% مع القيمة الوسطى : $50.2 \pm 26.2\%$. قمنا بتقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب قيمة $Ki67 \geq 45\%$ ، $Ki67 < 45\%$ ثم قمنا بمقارنة جميع المتغيرات السابقة بين هاتين المجموعتين . لم يكن لاختلاف العمر أو الجنس بين مجموعتي المرضى مع قيم Ki67 مختلفة أي أهمية إحصائية (P-value: 0,311/0,449 على التوالي) أو سريرية ، كذلك الأمر بالنسبة للدرجة السريرية للورم حسب تصنيف أن آربر (P-value:0,207 . بينما كان لتحت النمط من NHL ارتباط مهم ، حيث ترافقت قيمة $Ki67 \geq 45\%$ بشكل أساسي مع كل من: High Grade B Cell ،Burkit ،Diffuse large B cell lymphoma . في حين إن قيمة $Ki67 < 45\%$ تتوافق بشكل أساسي مع كل من Follicular lymphma ، Small cell lymphoma ، Small B Cell ، T Cell Rich B Cell ومع وجود فروق هامة إحصائياً (P-value: 0,006) . كذلك أخيراً فإن قيم ال $Ki67 \geq 45\%$ ترافقت مع معدلات أعلى لوجود كل من الأعراض العامة (P-value:0,020) والارتشاح ضمن النقي ((P-value:0,001) والإصابة خارج العقدية (P-value: 0,001) وكذلك قيم LDH المصل المرتفعة (P-value:0,001) هذا الفرق يحمل دلالة هامة إحصائياً .

الخاتمة : أظهرت دراستنا وجود علاقة مهمة بين قيم ال $Ki67 \geq 45\%$ و الأنماط العالية الخباثة من NHL و كذلك مع الإصابة خارج العقد وإصابة نقي العظم و قيم LDH المرتفعة .

الكلمات المفتاحية : المتغيرات السريرية و النسجية ، NHL , Ki67 .

* أستاذ مساعد- قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم ونقل الدم)، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا

**مدرس_قسم الأورام_كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

***طالبة دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم ونقل الدم)، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

مقدمة:

لمفوما لاهودجكن هي عبارة عن ورم في الأنسجة للمفاوية ينشأ على حساب الخلايا البائية الناضجة ، سلائف الخلايا البائية ، الخلايا التائية الناضجة و سلائف الخلايا التائية .(1) على الرغم من استخدام العديد من العوامل الإنذارية المعتمدة على المظاهر السريرية و النسيجية في التنبؤ بالبقيا لدى مرضى لمفوما لاهودجكن مثل (ann arbor staging, international prognostic index) .(2) أظهرت الدراسات في السنوات الأخيرة الأهمية الإنذارية لدور دراسة بيولوجيا الأورام و ربطها بعملية نمو و تكاثر الخلية، حيث أن الفعالية التكاثرية للأورام ترتبط بمعدل نموها مما يؤمن مشعر إنذاري مهم فيما يتعلق بمعدل البقايا لدى المرضى مع أورام مختلفة .(8) يمكن تحري الفعالية التكاثرية للأورام بطرق مختلفة مثل flow cytometry , autoradiography . و حديثاً قدمت طرق التلوينات المناعية النسيجية المختلفة مقارنة فعالة في تحري المستضدات المساهمة في دورة حياة الخلية مثل (ki67, Mcm-2, PCNA) .(9,10) . كذلك تبين استخدام المستضد البروتيني Ki67 كمؤشر إنذاري و تنبؤي في تقييم الخزعات المأخوذة من مرضى الخباثات . وتم ربطه سريريا مع وجود نقائل و مع المرحلة السريرية للورم . و ارتبطت قيمه المرتفعة مع تواجد النسيج السرطانية ذات الخلايا سيئة التمايز . يساهم دوره كقيمة تنبؤية في إمكانية معرفة مجموعة المرضى الذين قد يظهروا استجابة للعلاج المستخدم .(11)

أهمية البحث وأهدافه

الهدف الأساسي : دراسة ارتباط ال Ki67 مع كل من المرحلة السريرية (staging) و العمر و الجنس و درجة الخباثة و التوضع التشريحي .
عينة المرضى وطرق الدراسة:
تصميم الدراسة: دراسة وصفية راجعة.
مكان الدراسة: مركز المعالجة الكيماوية_مشفى تشرين الجامعي_اللاذقية
مدة الدراسة: عام واحد.
معايير الإدخال في الدراسة: كل المرضى المشخصين لمفوما لاهودجكن بين عامي 2015_2020 و المجرى لهم قيمة ال ki67 .
معايير الاستبعاد من الدراسة: المرضى الذين لديهم أورام خبيثة أخرى مترافقة مع لمفوما لاهودجكن أو بيانات غير مكتملة.
جمع البيانات:

تمت العودة إلى أرشيف مركز المعالجة الكيماوية، وتمت مراجعة جميع أضايبير لمفوما لاهودجكن والذين تم قبولهم في الفترة الواقعة بين 2015-2020 وتم تحديد العينة الأولية للدراسة وفقاً لمعايير الإدخال والاستبعاد. تم تسجيل اسم المريض، العمر، المرحلة السريرية، LDH المصل، النمط النسيجي، الإصابات خارج العقدية، الموقع التشريحي، إصابة نقي العظم، وجود أعراض عامة، قيمة ال Ki67.

تم تحديد Cut off للمشرع Ki67 بقيمة 45% للتمييز بين القيم المرتفعة و المنخفضة .
تم استبعاد الملفات الناقصة و التي لم تحقق معايير الاشتمال من الدراسة .
الطرق الإحصائية المتبعة:

- 1- إحصاء وصفي: التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الكيفية، مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت كالانحراف المعياري للمتغيرات الكمية، مخططات الأعمدة والفطيرة للتعبير عن التكرارات والنسب.
 - 2- إحصاء استدلالي: اختبار chi square لمقارنة المتغيرات الإسمية، اختبار kolmogrov-smirnov لمعرفة التوزيع الطبيعي للبيانات. اختبار independent sample T test لمقارنة المتغيرات المستمرة. استخدمنا تحليل Kaplan-Meier لمقارنة الفوارق في البقيا بين المجموعات المدروسة، مع استخدام اختبار Log Ran لتحديد القيمة الإحصائية لهذه الفوارق. وتم إجراء تحليل عديد المتغيرات وفق طريقة Cox regression لتحديد المتغيرات ذات القيمة التنبؤية المستقبلية.
- تم استخدام البرنامج الإحصائي IBM SPSS، واعتبرت النتائج هامة إحصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$.

النتائج والمناقشة:

الصفات السريرية وعينة الدراسة:

شملت عينة الدراسة الكلية 350 مريض لمفوما لاهودجكن و تم استبعاد 260 ملف بسبب البيانات غير المكتملة .
شملت العينة النهائية للدراسة 90 مريضاً مشخفاً بمفوما لا هودجكن من المقبولين في مركز العلاج الشعاعي والكيمائي التابع لمستشفى تشرين الجامعي بين عامي 2015 - 2020.

*توزع العينة حسب الجنس :

بلغ عدد الذكور 50 مريضاً (55.6%) فيما كان عدد الإناث 40 مريضة (44.4%). تراوحت أعمار المرضى بين 6 و 76 عاماً وبعمر وسطي: 52.2 ± 15.2 سنة.

الشكل (١): توزع مرضى لمفوما لاهودجكن المقبولين في مستشفى تشرين الجامعي حسب الجنس

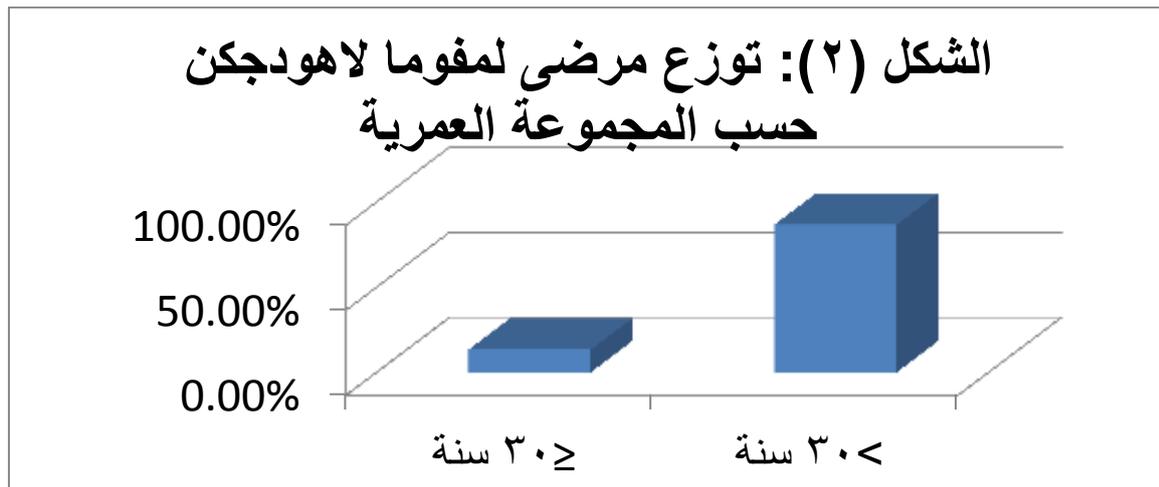


*توزيع العينة حسب العمر :

قمنا بتقسيم المرضى لمجموعتين عمريتين $30 \geq$ سنة ، $30 <$ سنة و ذلك بالاعتماد على عدد من الدراسات الأخرى التي تم فيها تقسيم المرضى إلى هاتين الفئتين العمريتين حصلنا على ما يلي:
كانت فئة المرضى الأكبر من 30 سنة هي العظمى بنسبة 86.7% وعدد مرضى 78 مقابل نسبة 13.3% و عدد 12 للمرضى الأقل من 30 سنة .

الجدول (1): توزيع مرضى لمفوما لا هودجكن حسب المجموعة العمرية

النسبة المئوية	عدد المرضى	
13.3%	12	$30 \geq$ سنة
86.7%	78	$30 <$ سنة
100%	90	المجموع



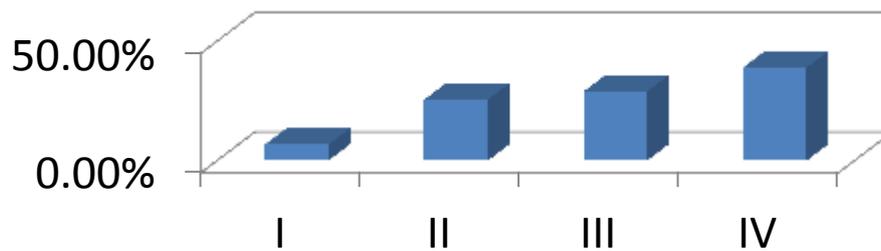
*توزيع العينة حسب المرحلة السريرية (stage) :

قمنا بتحديد درجة الورم (Stage) لجميع المرضى وحصلنا على النتائج التالية:
كانت فئة المرضى ذات المرحلة السريرية الأعلى المرحلة (IV) هي الغالبة بعدد مرضى 35 مريض و نسبة 38.9%
تلتها المرحلة (III) بعدد 26 و نسبة 28.9% ، بينما شملت المرحلة (II) عدد مرضى 23 مريض و بنسبة 25.5%
و كانت النسب الأقل للمرحلة (I) بعدد 6 مرضى و نسبة 6.7% . نلاحظ أن المرحلتين الثالثة و الرابعة كانت بنسبة مرضى أعلى من المرحلتين الأولى الثانية .

الجدول (2): توزيع مرضى لمفوما لا هودجكن حسب الدرجة

النسبة المئوية	عدد المرضى	
%6.7	6	I
%25.5	23	II
%28.9	26	III
%38.9	35	IV
%100	90	المجموع

الشكل (3): توزيع مرضى لمفوما لا هودجكن حسب الدرجة



توزيع عينة المرضى حسب تصنيف اللمفوما :

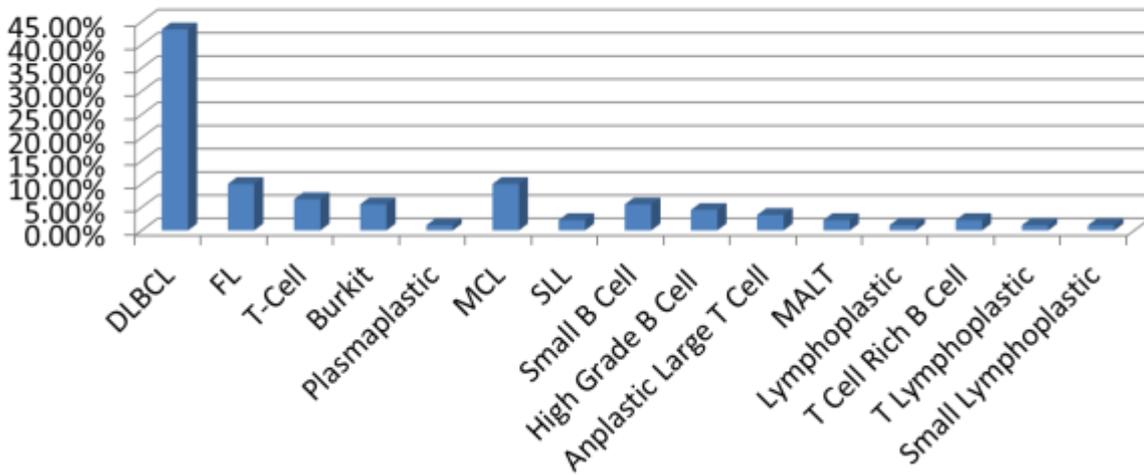
كانت الغالبية العظمى من عينات المرضى من نمط لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) بنسبة 43,3% ونسبة حوالي 10% لكل من اللمفوما الجريبية (FL) و لمفوما الخلايا المعطفية (MCL) و نسب قليلة متفاوتة لباقي الأنماط الأخرى .

الجدول (2): توزيع مرضى لمفوما لا هودجكن حسب التصنيف

النسبة المئوية	عدد المرضى	تصنيف الورم	النسبة المئوية	عدد المرضى	تصنيف الورم
%4.4	4	High Grade B Cell	%43.3	39	DLBCL
%3.3	3	Anplastic Large T Cell	%10	9	FL
%2.2	2	MALT	%6.7	6	T-Cell

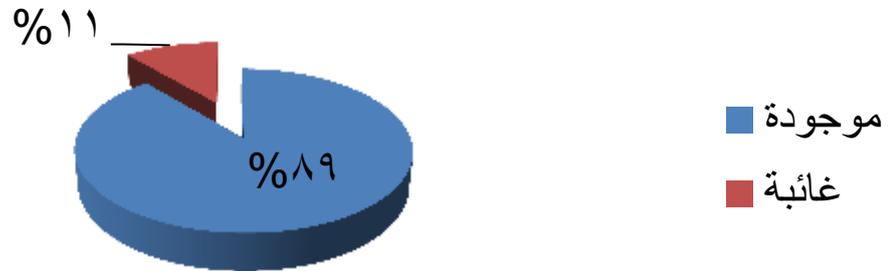
%1.1	1	Lymphoplastic	%5.6	5	Burkit
%2.2	2	T Cell Rich B Cell	%1.1	1	Plasmaplastic
%1.1	1	T Lymphoplastic	%10	9	MCL
%1.1	1	Small Lymphoplastic	%2.2	2	SLL
			%5.6	5	Small B Cell

الشكل (٤): توزيع مرضى لمفوما لا هودجكن حسب التصنيف

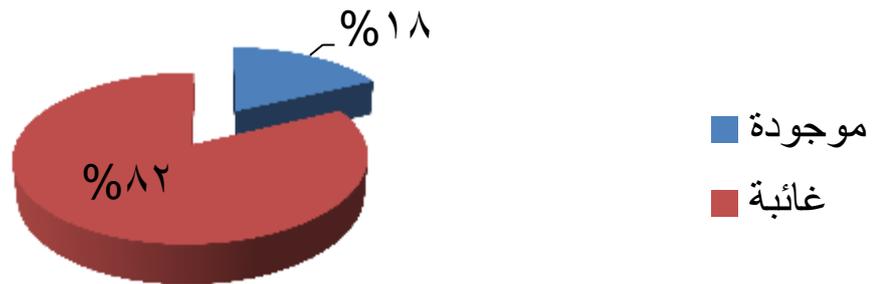


- توزيع العينة حسب الأعراض العامة و إصابة النقي و الإصابة خارج العقد: من أصل 90 مريضاً شاهدنا ترافق 80 (88.9%) مريض مع أعراض عامة . وكان لدى 16 مريضاً (17.8%) ارتشاح ضمن نقي العظم . وعند 49 مريضاً (54.5%) إصابة خارج عقدية .

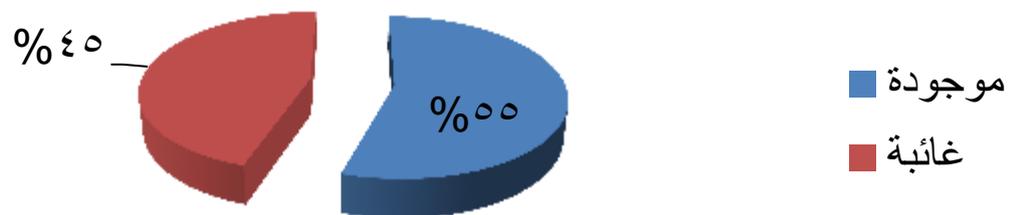
الشكل (٥): شيوخ الأعراض العامة عند مرضى لمفوما لا هودجكن



الشكل (٦): شيوخ الارتشاح ضمن النقي عند مرضى لمفوما لا هودجكن



الشكل (٧): شيوخ الإصابة خارج العقدية عند مرضى لمفوما لا هودجكن



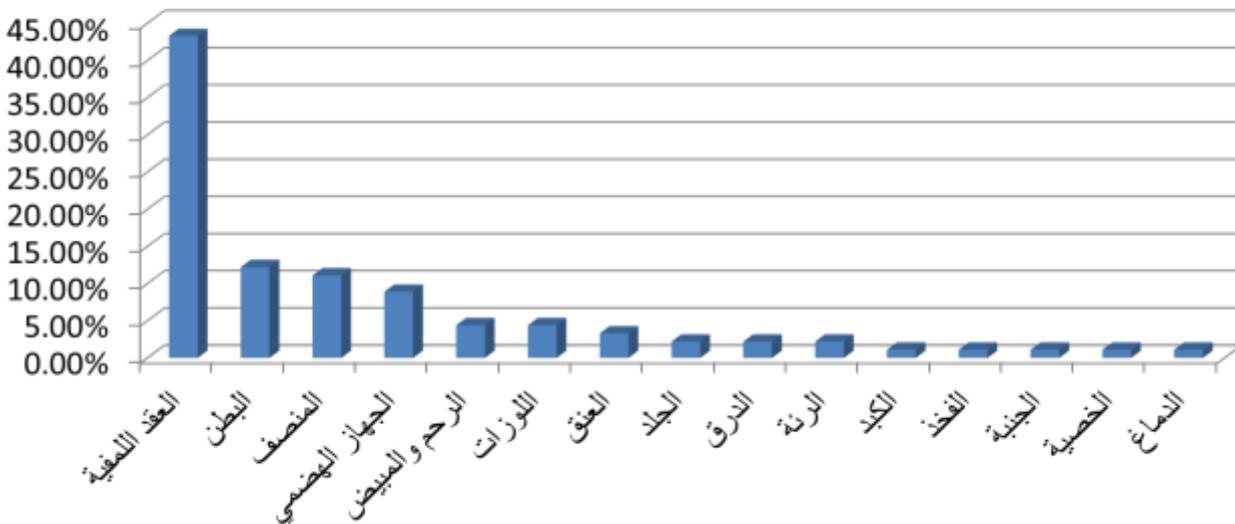
• توزيع العينة حسب الموقع التشريحي للإصابة :

كانت العقد اللمفية المحيطة هي الموقع التشريحي الأكثر إصابة بعدد مرضى 39 مريض و نسبة 43.3% ،تلاها التوضع البطني و التوضع المنصفي بنسبة متقاربة 12,2% للبطني 11,1% للمنصفي ، مع توزيعات مختلفة لباقي الأماكن التشريحية .

الجدول (3): الموقع التشريحي للإصابة عند مرضى لمفوما لا هودجكن

الموقع التشريحي	عدد المرضى	النسبة المئوية	الموقع التشريحي	عدد المرضى	النسبة المئوية
العقد اللمفية	39	43.3%	الدرق	2	2.2%
البطن	11	12.2%	الرئة	2	2.2%
المنصف	10	11.1%	الكبد	1	1.1%
الجهاز الهضمي	8	8.9%	الفخذ	1	1.1%
الرحم والمبيض	4	4.4%	الجنبه	1	1.1%
اللوزات	4	4.4%	الخصية	1	1.1%
العنق	3	3.3%	الدماغ	1	1.1%
الجلد	2	2.2%			

الشكل (٨): توزيع مرضى لمفوما لا هودجكن حسب التصنيف



تم إجراء Ki67 لجميع المرضى وتراوحته قيمه بين 3% و 100% والقيمة الوسطى : $50.2 \pm 26.2\%$ قمنا بتقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب قيمة Ki67 : $\leq 45\%$ ، $> 45\%$ ثم قمنا بمقارنة جميع المتغيرات السابقة بين هاتين المجموعتين .

أولاً : علاقة الـ Ki67 مع المتغيرات الديموغرافية :

نلاحظ من الجدول عدم وجود أهمية إحصائية بين المجموعتين من حيث أي من المتغيرات المذكورة (الجنس، العمر) مع p -Value أكبر من 0.05 .

نلاحظ من الجدول أنه لا فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث أي من المتغيرات الديموغرافية .

الجدول (4): مقارنة المتغيرات الديموغرافية بين مجموعتي Ki67

P Value	$\leq 45\%$ (n=49)	$> 45\%$ (n=41)		
0.449	29 (59.2%)	21 (51.2%)	ذكور	الجنس
	20 (40.8%)	20 (48.8%)	إناث	
0.311	16.3 ± 50.7	13.6 ± 54	العمر	
0.361	8 (16.3%)	4 (9.8%)	≥ 30	المجموعة العمرية
	41 (83.7%)	37 (90.2%)	< 30	

ثانياً : علاقة الـ Ki67 مع المرحلة السريرية للمفوما :

نجد أنه لا فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث مرحلة المفوما (المراحل المتقدمة و المراحل البدئية)، حيث أن الـ p -Value أكبر من 0.001

الجدول (5): مقارنة مرحلة المفوما بين مجموعتي Ki67

P Value	$\leq 45\%$ (n=49)	$> 45\%$ (n=41)		
0.207	13 (26.5%)	16 (39%)	I – II	الدرجة (stage)
	36 (73.5%)	25 (61%)	III – IV	

ومنه نجد أنه لا فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث مرحلة المفوما .

*علاقة الـ Ki67 مع النمط النسيجي للمفوما :

نلاحظ من أن قيمة $\geq 45\%$ Ki67 تترافق بشكل أساسي مع كل من: High Grade B Cell، Burkitt، DLBCL، في حين إن قيمة $< 45\%$ Ki67 تترافق بشكل أساسي مع كل من T Cell Rich، Small B Cell، SLL، FL، B Cell

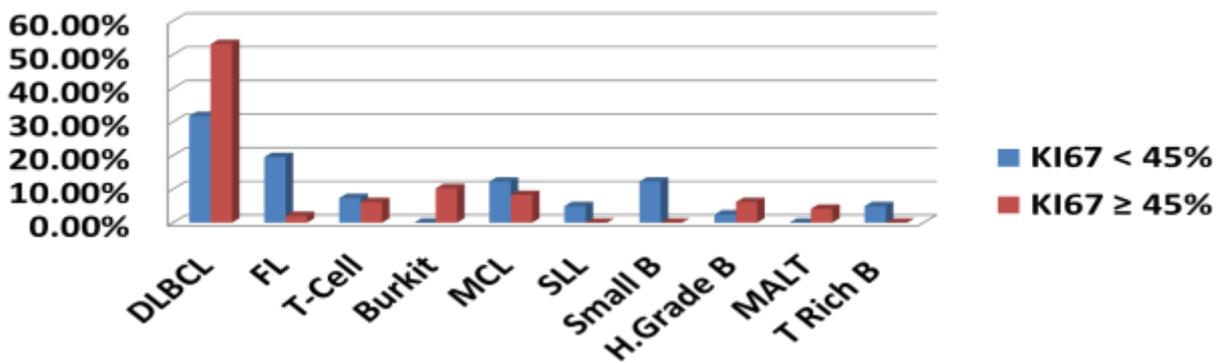
والفروق ذات دلالة إحصائية هامة حيث ترافقت قيم Ki67 المرتفعة مع النمط النسيجي عالي الخباثة .

P Value	(n=49) %45 ≤ KI67	(n=41) %45 > KI67	
0.006	(%53.1) 26	(%31.7) 13	DLBCL
	(%2) 1	(%19.5) 8	FL
	(%6.1) 3	(%7.3) 3	T-Cell
	(%10.2) 5	(%0) 0	Burkit
	(%2) 1	(%0) 0	Plasmablastic
	(%8.2) 4	(%12.2) 5	MCL
	(%0) 0	(%4.9) 2	SLL
	(%0) 0	(%12.2) 5	Small B Cell

الجدول (6): مقارنة تصنيف اللفوما بين مجموعتي Ki67

0.006	(%6.1) 3	(%2.4) 1	High Grade B Cell
	(%4.1) 2	(%2.4) 1	Anplastic Large T Cell
	(%4.1) 2	(%0) 0	MALT
	(%2) 1	(%0) 0	Lymphoplastic
	(%0) 0	(%4.9) 2	T Cell Rich B Cell
	(%2) 1	(%0) 0	T Lymphoplastic
	(%0) 0	(%2.4) 1	Small Lymphoplastic

الشكل (9): مقارنة تصنيف اللفوما بين مجموعتي Ki67

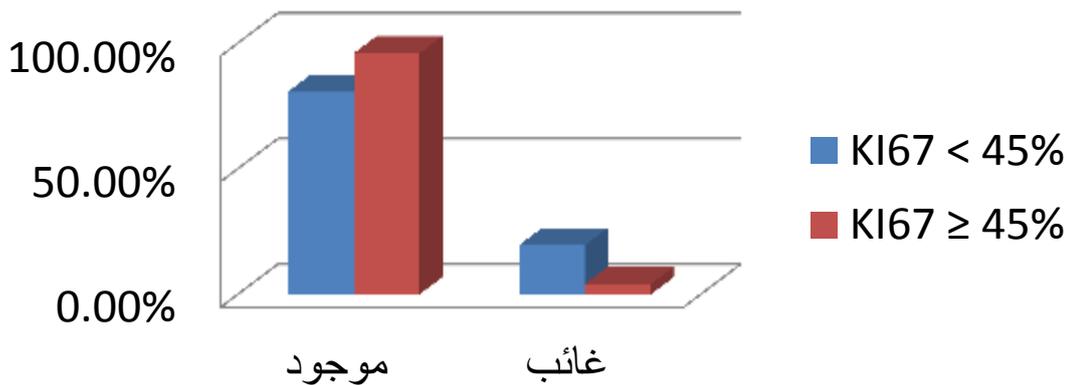


رابعاً: حسب وجود أو غياب الأعراض العامة / الإصابة خارج العقديّة / الارتشاح ضمن النقي :
نلاحظ أن قيم الـ $KI67 \geq 45\%$ ترافقت مع معدلات أعلى لوجود كل من الأعراض العامة والارتشاح ضمن النقي
والإصابة خارج العقديّة وهذا الفرق يحمل دلالة هامة إحصائياً .

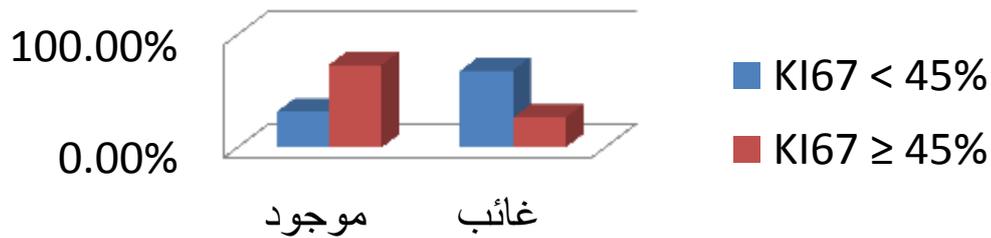
الجدول (7): مقارنة شيعوع الأعراض العامة والإصابة خارج العقديّة والارتشاح ضمن النقي بين مجموعتي $KI67$

P Value	(n=49) $KI67 \leq 45\%$	(n=41) $KI67 > 45\%$		
0.020	47 (95.9%)	33 (80.5%)	موجود	الأعراض العامة
	2 (4.1%)	8 (19.5%)	غائب	
0.001>	15 (30.6%)	1 (2.4%)	موجود	ارتشاح ضمن النقي
	34 (69.4%)	40 (97.6%)	غائب	
0.001>	36 (73.5%)	13 (31.7%)	موجود	الإصابة خارج عقديّة
	13 (26.5%)	28 (68.3%)	غائب	

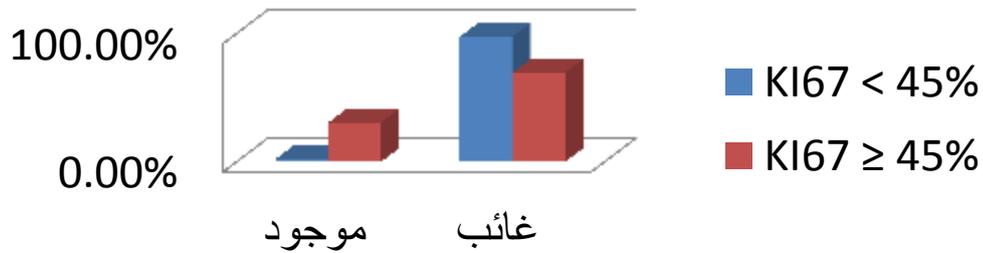
الشكل (١٠): مقارنة شيعوع الأعراض العامة عند مرضى لمفوما لا هودجكن بين مجموعتي $KI67$



الشكل (١١): مقارنة شيوخ الإصابة خارج العقدية عند مرضى لمفوما لاهودجكن بين مجموعتي Ki67



الشكل (١٢): مقارنة شيوخ الارتشاح ضمن النقي عند مرضى لمفوما لاهودجكن بين مجموعتي Ki67



خامساً حسب الموقع التشريحي للمفوما :

نلاحظ أن قيمة $Ki67 \geq 45\%$ تتوافق بشكل أساسي مع الموقع التشريحي للمفوما في كل من: البطن والمنصف والجهاز الهضمي في حين إن قيمة $Ki67 < 45\%$ تتوافق بشكل أساسي مع الموقع التشريحي للمفوما في العقد اللمفية.

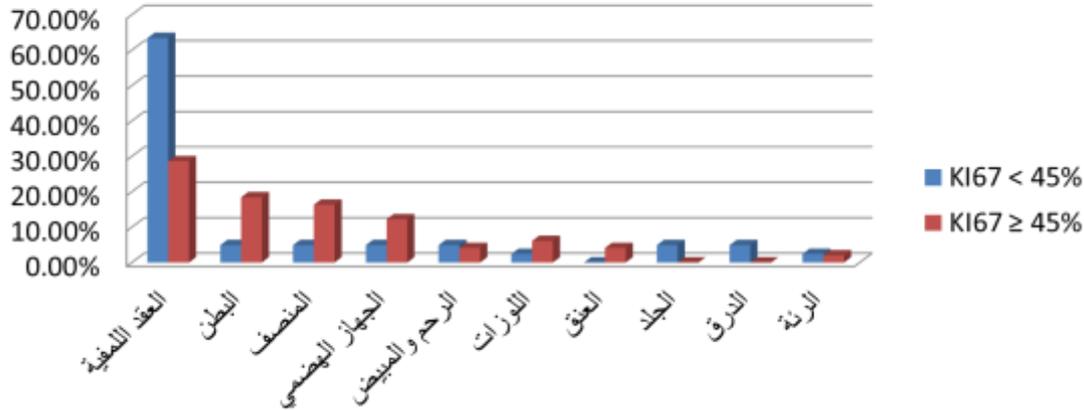
والفروق ذات دلالة إحصائية هامة .

P Value	(n=49) %45 ≤ KI67	(n=41) %45 > KI67	
0.033	(%28.6) 14	(%63.4) 26	العقد اللمفية
	(%18.4) 9	(%4.9) 2	البطن
	(%16.3) 8	(%4.9) 2	المنصف
	(%12.2) 6	(%4.9) 2	الجهاز الهضمي
	(%4.1) 2	(%4.9) 2	الرحم والمبيض
	(%6.1) 3	(%2.4) 1	اللوزات
	(%4.1) 2	(%0) 0	العنق
	(%0) 0	(%4.9) 2	الجلد

الجدول (8): مقارنة الموقع التشريحي للمفوما لا هودجكن بين مجموعتي KI67

P Value	(n=49) %45 ≤ KI67	(n=41) %45 > KI67	
0.033	(%0) 0	(%4.9) 2	الدرق
	(%2) 1	(%2.4) 1	الرئة
	(%2) 1	(%0) 0	الكبد
	(%0) 0	(%2.4) 1	الفخذ
	(%2) 1	(%0) 0	الجنبية
	(%2) 1	(%0) 0	الخصية
	(%2) 1	(%0) 0	الدماغ

الشكل (١٣): مقارنة الموقع التشريحي للمفوما بين مجموعتي Ki67



أخيراً قمنا بمقارنة نتائج التحليل المخبري لل LDH بين المجموعتين:

نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً في المجموعة ذات قيمة ال LDH العالي حيث $p\text{-Value}$ كانت أقل من 0.001 . حيث يتوافق وجود LDH عالي مع حمل ورمي مرتفع .

الجدول (8): مقارنة نتائج التحاليل المخبرية لكل من WBC ، LDH بين مجموعتي Ki67

P Value	(n=49) %45 ≤ Ki67	(n=41) %45 > Ki67	
0.568	10.9 ± 9.7	5.5 ± 8.7	WBC
0.001>	557.3 ± 800	240.8 ± 361.1	LDH

المناقشة :

Ki67 هو مستضد نووي يتم التعبير عنه بواسطة الخلايا المنقسمة. وبالتالي ، فإن النسبة المئوية للخلايا إيجابية ال Ki67 تعكس نسبة الخلايا السرطانية ذات الفعالية التكاثرية. (12)

و نظراً لأنه يتم التعبير عنه في جميع مراحل دورة حياة الخلية باستثناء مرحلة الراحة (G0)، فقد تم استخدامه كعامل تكاثري في العديد من السرطانات بما في ذلك اللبومات. (13)

تم تقييم دور المشعر التكاثري Ki67 كعامل تنبؤي وإنذاري على نطاق واسع في العديد من الدراسات على مرضى NHL (14)

يخضع Ki-67 للتعبير حصرياً في الخلايا المتكاثرة. حيث يتم تصنيعه في بداية عملية تكاثر الخلايا ، وهو لا غنى عنه لانقسام الخلايا ويتحلل بشكل فعال في نهاية الدورة التكاثرية. ومع ذلك ، تظل الوظيفة المحددة للبروتين غير معروفة. يسمح إجراء ال IHC مع تطبيق مضاد ال Ki-67 بتمييز الخلايا المتكاثرة عن الخلايا في المرحلة G0 من دورة الخلية. إن إظهار تعبير Ki-67 في الخلايا السرطانية متبوعاً بحساب نسبة الخلايا المناعية يسمح بتحديد النشاط التكاثري للورم. (15)

يسمح مؤشر Ki-67 بتحديد جزء النمو في الورم ، وقد ركز اهتمام الباحثين لسنوات. من بين التقارير العديدة ، تشكل الأوراق التي توثق القيمة الإندارية لتعبير البروتين في مختلف الأورام البشرية الخبيثة حصة كبيرة ، على الرغم من أن النتائج ليست دائماً واضحة.(16)

في تحليل منحني ROC، كانت قيمة المؤشر 45% قادرة على التمييز بين اللمفومات العدوانية و البطيئة النمو (AUC 5 0.877) ، $P < 0.001$ مع حساسية 82.2% ونوعية 77.4% لللمفومات البطيئة النمو ، وحساسية 85% ونوعية 88.8% لللمفومات العدوانية. ذكرت دراسات سابقة أن علامات الانتشار يمكن أن تميز بشكل كبير بين NHL عالي ومنخفض الدرجة و بالتالي تم اعتماد هذه القيمة في دراستنا .(17)

أظهرت دراستنا التي شملت 90 مريض مشخصين بأحد أنماط لمفوما لاهودجكن أن لا علاقة بين المشعر Ki67 والمتغيرات الديموغرافية بما فيها الجنس و العمر ، حيث بلغ متوسط العمر لدينا $52,2 \pm 15,2$ سنة و هذا يتوافق مع الدراسات الأخرى بما فيها الدراسة الإيرانية (Payandeh et al .2015) و التي بلغ متوسط العمر فيها $16,5 \pm 47,3$ سنة و لم تجد علاقة للعمر و الجنس مع قيمة ال Ki67. حيث تم تقسيم العمر إلى شريحتين أصغر أو يساوي 30 سنة و أكبر من 30 سنة و تم اختيار هذه القيمة لوجود العديد من الدراسات المشابهة و لكون العديد من الأورام تكون أكثر عدوانية في الأعمار أقل من 30 سنة مثل لمفوما بوركيت و التي تتوافق غالباً مع قيم مرتفعة من ال Ki67.(18)

ولكن ذلك يخالف الدراسة الباكستانية (Mudassar M et al، 2019) حيث كان هناك ترافق للعمر تحت 30 سنة مع القيم الأعلى من ال Ki67، على الرغم من مماثلة دراستنا للدراسة الباكستانية من حيث تقسم المجموعتين العمريتين لأقل من 30 سنة و أكبر من 30 سنة ، قد يعزى سبب الاختلاف إلى العوامل البيئية المحيطة أو نمط الحياة .(19) كذلك تم دراسة ارتباط أنماط لمفوما لاهودجكن المختلفة مع قيم ال Ki67، حيث ترافقت النسبة العالية له (فوق 45%) مع الأنماط الأكثر عدوانية لللمفومات بما فيها اللمفومات البائية عالية الخباثة و BL و DLBCL (P-Value : 0,006) . وهذا يتوافق مع الدراسة الباكستانية (Mudassar M et al .2019) حيث كان عدد المرضى مع Ki67 أعلى من 45% حوالي 64 مريض مع غلبة للمرضى مع DLBCL و يليها BL . (P-Value :0,000257) (20)

أما بالنسبة للدراسة الهندية (Matadeen Meena. 2016) التي شملت 103 مرضى كان منهم 94 حالة لمفوما بائية المصدر مع غلبة ال DLBCL بنسبة (47,5%) و تشابه بذلك دراستنا من حيث غلبة اللمفومات البائية المصدر و ترافقها مع قيم مرتفعة من ال Ki67، كذلك كانت قيم ال Ki67 لدى مرضى لمفوما بوركيت أكبر من 95% في كل الحالات وهذا يماثل دراستنا من حيث ترافق اللمفومات عالية العدوانية مع القيم المرتفعة لل Ki67.(21)

و ما يؤكد ذلك تضمين اللمفومات البائية و لمفوما بوركيت ضمن مجموعة اللمفومات العدوانية اعتماداً على الأدب الطبي . (22).

كذلك لم تجد دراستنا أهمية إحصائية للعلاقة بين ال Ki67 والمرحلة السريرية للمرض وهي تماثل بذلك الدراسة البولندية (Szczuraszek et al, 2008) حيث كانت النسبة متساوية تقريباً عند المرضى ذوي الدرجة السريرية المتقدمة (III,IV) الذين لديهم قيم عالية أو منخفضة من ال Ki67.(23)

5.

على الرغم من اعتبار المراحل السريرية المتقدمة من العلامات الإنذارية السيئة و التي قد تتوافق بوجود عوامل إنذارية أخرى غير مفضلة و التي تعتبر جزء من . International prognostic index (IPI) (24) و قد تعزى نتائج دراستنا إلى أن أغلب المرضى يشخصون في المراحل المتقدمة من اللمفوما و بوجود الأعراض العامة الموجهة و بالتالي صغر عينة المرضى مع المراحل المبكرة من اللمفوما .

وكذلك شابهتنا الدراسة الأمريكية (Miller et al, 1994) حيث لم تكن هناك علاقة بين القيم المرتفعة لل Ki67 و المراحل السريرية المتقدمة (III, IV) حسب Ann Arbor (25) كذلك تم دراسة ارتباط قيم ال Ki67 مع وجود أعراض عامة ، الإصابة خارج العقد و وجود ارتشاح بنقي العظم ، حيث تعتبر إيجابية هذه العوامل مترافقة مع الإنذار الأسوأ و معدل البقيا الأقل بما أنها تتواجد مع المراحل السريرية المتقدمة (26).

و قد وجدنا في هذه الدراسة ترافق وجود الأعراض العامة مع القيم المرتفعة من ال Ki67، حيث كانت نسبة المرضى مع أعراض عامة و قيم Ki67 أكبر من 45% حوالي 95% مقارنة مع 80% للمرضى أقل من 45% مع أهمية إحصائية ملحوظة مع P-Value :0,020 و هذا يتوافق مع الدراسة الباكستانية (Naz et al.2011) كانت الأهمية الإحصائية فيها . (P-Value :0,002) (27)

كما ذكرنا سابقا وجود علاقة ذات أهمية إحصائية مع وجود الارتشاح ضمن نقي العظم كذلك مع الإصابة خارج العقد حيث كانت نسبة المرضى إيجابي الارتشاح ضمن النقي مع قيمة Ki67 أكبر من 45% حوالي 30% مقارنة مع نسبة 3% للمرضى أقل من 45% ، و هذا يخالف بشكل صريح الدراسة البولندية (Szczuraszek et al، 2008) و التي لم يتحقق فيها وجود ارتباط بين قيم ال Ki67 المرتفعة و ارتشاح اللمفوما في نقي العظم أو الإصابة خارج العقد حيث كانت ال P-Value في كليهما أكبر من 0,05 ، قد يعزى ذلك لقيمة ال cut off لل Ki67 و التي تم فيها تقسم قيم ال Ki67 إلى مجموعات أعلى قيم موجودة بالمجموعة 3 و التي فيها ال Ki67 أعلى من 30% . (28)

كذلك خالفنا الدراسة الإيرانية (Payandeh et al.2015) و التي أيضا لم تجد أهمية إحصائية فيما يتعلق بالارتباط بين الإصابة خارج العقد و قيم ال Ki67 و التي أيضا يمكن أن يعود فيه السبب كما في السابق إلى قيمة ال cut off للمشعر Ki67 و التي كانت 65% و هي قيمة عالية مقارنة بالقيمة المحددة بدراستنا . (29)

ولكن الإصابة خارج العقد كان لها أهمية إحصائية في دراسات أخرى مبينة ترافق إيجابيتها مع قيم أعلى من 45% لل Ki67 كما في الدراسة الباكستانية (Mudassar et al.2019) التي كان فيها 30 مريض مع إصابة خارج العقد ، 26 مريض منهم أمتلك قيم Ki67 أعلى من 45% م كانت ال p-value :0,03 (30)

و الذي يدعم ذلك كون الإصابة خارج العقد توجد في المراحل المتقدمة من اللمفومات و التي تعتبر بدورها من العوامل ذات الإنذار السيئ كما ذكرنا سابقا. (31)

كذلك في الدراسة الباكستانية (Naz et al.2011) التي أيضا كان لها رأي مشابه لدراستنا من حيث ترافق الإصابة خارج العقد مع القيم الأعلى من 45% لل Ki67 و كانت فيها ال . p-value:0,002 (32) أغلب الخزعات المأخوذة لتشخيص اللمفوما في دراستنا كانت من العقد اللمفية و كانت الإصابة المقتصرة على العقد اللمفية هي الأكثر شيوعا بعدد 40 مريض مقابل 50 مريض لبقية المواقع التشريحية و هذا يتوافق مع الدراسة الباكستانية أيضا (Mudassar et al.2019) (33)

وبما أن وجود إصابات خارج العقد تترافق مع المراحل السريرية المتقدمة و التي تعتبر من العوامل الإنذارية السيئة . (34)

فقد كان لذلك أهمية إحصائية حيث ترافقت المواقع التشريحية خارج العقد مع القيم الأعلى لل Ki67 كما ذكرنا سابقا بينما كان أغلب المرضى مع إصابات عقدية فقط يظهرون قيم Ki67 أقل من 45% و بنسبة 63% مع p-Value تبلغ 0,033.

كما قمنا بأخذ قيم LDH المصل بالاعتبار ، بما أن قيمه المرتفعة (ثلاث إلى أربعة أضعاف الطبيعي) تعتبر من العوامل الإنذارية السيئة أيضا.(35) ، و تترافق مع وجود حمل ورمي مرتفع .

حيث أن المرضى مع قيم LDH مرتفعة سجلوا أيضا قيم أعلى من 45% بالنسبة لل Ki67 و بذلك شابته دراستنا الدراسة في كوريا الجنوبية (Tae-Dong Jeong, et al, 2016) و التي أجريت على عينة مرضى مع لمفوما الخلايا المعطفية و كان لقيم ال LDH المرتفعة أهمية من حيث ترافقها مع قيم Ki67 أعلى من 45%. (36)

بينما خالفنا الدراسة البولندية (Szcyraszek et al, 2008) و التي لم تجد فروق هامة إحصائية بين مجموعة المرضى مع قيم مختلفة لل LDH.(37)

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات :

- 1- كان هناك ترافق أكبر لقيم ال Ki67 المرتفعة ($\leq 45\%$) مع أنماط للمفوما الأكثر عدوانية بما فيها للمفومات بائية المصدر و خاصة DLBCL و كذلك لمفوما بوركيت (BL) و مع وجود أهمية إحصائية.
 - 2- ترافق وجود الأعراض عامة ، الارتشاح في نقي العظم ، الإصابة خارج العقد لدى المرضى مع القيم المرتفعة لل Ki67 و كان لذلك أهمية إحصائية .
 - 3- لم يكن هناك أهمية للعمر ، الجنس أو المرحلة السريرية في دراستنا و لم يكن هناك فرق بين مجموعتي المرضى ذو قيم Ki67 مختلفة .
 - 4- بالتالي ترافقت قيم ال Ki67 المرتفعة مع العوامل الإنذارية الأسوأ للمفومل لاهودجكن و هذا يسلط الضوء على الدور الإنذاري لهذا المشعر في لمفوما لاهودجكن إلى جانب العوامل الإنذارية الأخرى مثل مشعر الإنذار العالمي (IPI) .
- محددات البحث :** بما أن دراستنا كانت دراسة رجعة عدنا فيها إلى سجلات المرضى الموجودة مسبقاً ، فقد كان هناك نقص في البيانات التي احتجنا إليها لاستكمال الدراسة و اضطررنا إلى استبعاد المرضى ذوي الملفات غير المكتملة ، كذلك وجود مخاطر تشريح مرضي مختلفة تم إجراء التلويبات المناعية فيها و عدم اعتماد مكان ثابت و بالتالي انعكاس ذلك على مصداقية القيم المأخوذة .
- عدم وجود دراسة جينية للمرضى و بالتالي عدم إمكانية دراسة علاقتها مع القيم المختلفة ل Ki67 كباقي المتغيرات المدروسة .
- التوصيات :**

- 1- الأخذ بعين الاعتبار المشعر الانقسامي Ki67 كعامل إنذاري مهم وبالتالي إجراءه بشكل روتيني ضمن مجموعة التلويحات المناعية المطلوبة لمرضى لمفوما لاهودجكن لإعطاء فكرة عن درجة عدوانية الللمفوما .
- 2- إجراء دراسات مستقبلية لدراسة قيمة الـ Ki67 كعامل إنذاري وتنبؤي للبقيا والبقيا الخالية من النكس والاستجابة أو التعنيد على العلاج .
- 3- إمكانية إجراء دراسات لاحقة لعلاقة الـ Ki67 مع تحت الأنماط لمختلف لمفومات لاهودجكن بما فيها البائية و التائية بشكل مستقل و دراسة وجود اضطرابات جينية مرافقة و علاقتها مع قيم الـ Ki67 .

Reference

- 1-Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2780-95
1. Sattar T, Griffeth LK, Latifi HR, Glass J, Munker R, Lilien DL: PET imaging 2-today: contribution to the initial staging and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphomas. J La State Med Soc 2006, 158(4):193-201.
- 8 Kologeraki A, Tzardi M, Panagiotides I, Koutsoubi K, Bolioti S, 3- Rontogianni D, Stefanaki K, Zois E, Karidi E, Darivianaki K, Delides G and Kanavaros P: MIB-1 (Ki-67) expression in non-Hodgkin's lymphomas. Anticancer Res 17(1A): 487-491, 1997
- Szczuraszek et al: Expression of Ki-67 in NHL
- 4-(Gryczynski M and Pastuszewska W: Selected aspects of apoptosis and cell proliferation in laryngeal carcinoma. Otolaryngologia 1: 151-160, 2002 (in Polish
- 9 Szelachowska J, Dziegiel P, Jelen-Krzeszewska J, Jelen M, 10- Matkowski R, Pomiecko A, Spytowska B, Jagas M, Gisterek I and Kornafel J: Mcm-2 protein expression predicts prognostic better than Ki-67 antigen in oral squamocellular carcinoma. Anticancer Res 26: 2473-2478, 2006
- 115- Jiangsu Key Laboratory of Biological Cancer Therapy, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, P.R. China Received January 13, 2014; Accepted July 31, 2014
- 1543. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M: Proliferation marker Ki-67 in early 6- breast cancer. J Clin Oncol 2005, 23(28):7212-7220
- Histopathol 2005, 20(1):83-89.
- with Ki-67 antigen expression in selected soft tissue sarcomas. Histol significance of augmented metallothionein (MT) expression correlated
42. Dziegiel P, Salwa-Zurawska W, Zurawski J, Wojnar A, Zabel M: Prognostic -lymphomas: immunologic prognostic studies. Prilozi. 2007. 28 (1): 7-
- [6] Hadzi-Pecova L, Petrusavska G, Stojanovic A. Non-Hodgkin's
- [7] Gaudio F, Giordano A, Perrone T, Pastore D, Curci P, Delia M, et prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma al. High Ki67 index and bulky disease remain significant adverse before and after the introduction of rituximab. Acta Haematol. 2011; 126 (1): 44-51
- 39-55.
- 17immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in 8- human malignancies. Semin Cancer Biol 1: 199-206, 1990.
- 4 Hall PA, Richards MA, Gregory WM, d'Ardenne AJ, Lister TA

- and Stansfeld AG: The prognostic value of Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 154: 223-235, 1998.
- 5 Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noodijk EM, Schuurin E, Kramer Mh, Van Deijk WA, Rahder JB, Kluin PM and Van Krieken JH: Mantle-cell lymphoma: a populationbased clinical study. *J Clin Oncol* 14(4): 1269-1274, 1996.
- 6 Kologeraki A, Tzardi M, Panagiotides I, Koutsoubi K, Bolioti S, Rontogianni D, Stefanaki K, Zois E, Karidi E, Darivianaki K, Delides G and Kanavaros P: MIB-1 (Ki-67) expression in nonHodgkin's lymphomas. *Anticancer Res* 17(1A): 487-491, 1997
- Gerdes J: Ki-67 and other proliferation markers useful for -18
- Matkowski R, Pomiecko A, Szytkowska B, Jagas M, Gisterek I 9- and Kornafel J: Mcm-2 protein expression predicts prognostic better than Ki-67 antigen in oral squamocellular carcinoma. *Anticancer Res* 26: 2473-2478, 2006
- Szelachowska J, Dziegiel P, Jelen-Krzyszewska J, Jelen M 10- 14. Kalogeraki A, Tzardi M, Panagiotides I, et al. MIB1 (Ki-67) expression in nonHodgkin's lymphomas. *Anticancer Res* 1997;17:487-491.
15. Rabenhorst SH, Burini RC, Schmitt FC. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in non-Hodgkin's lymphomas: Correlation with working formulation and Kiel classification in formalin-fixed paraffin-embedded material. *Pathology* 1996;28:12-16-
- 11- Mudassar M, Hameed S, Aslam S, Majeed R, Khan R, Majeed M. Ki-67 Proliferative Index in The Non-Hodgkin's Lymphoma and Its Clinical Significance. *APMC* 2019;13(1):108-12
- Mehrdad Payandeh, Masoud Sadeghi, and Edris Sadeghi, "The Ki-67 index in nonHodgkin's Lymphoma: Role and Prognostic Significance." *American Journal of Cancer Prevention*, vol. 3, no. 5 (2015): 100-102. doi: 10.12691/ajcp-3-5-7.
- 12-[5] Went P, Agostinelli C, Gallamini A, Piccaluga PP, Ascani S, Sabattini E, Bacci F, Falini B, Motta T, Paulli M, Artusi T, Piccioli M, Zinzani PL, Pileri SA. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006. 24 (16): 2472-9. Epub 2006 Apr 24
- 13-. Dziegiel P, Salwa-Zurawska W, Zurawski J, Wojnar A, Zabel M: Prognostic significance of augmented metallothionein (MT) expression correlated with Ki-67 antigen expression in selected soft tissue sarcomas. *Histol Histopathol* 2005, 20(1):83-89.
- . Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M: Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23(28):7212-7220
- 14-] Hadzi-Pecova L, Petrusevska G, Stojanovic A. Non-Hodgkin's lymphomas: immunologic prognostic studies. *Prilozi*. 2007. 28 (1):39-55.
- Gaudio F, Giordano A, Perrone T, Pastore D, Curci P, Delia M, et al. High Ki67 index and bulky disease remain significant adverse prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma before and after the introduction of rituximab. *Acta Haematol*.
- 15- Gerdes J: Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in

- human malignancies. *Semin Cancer Biol* 1: 199-206, 1990.
- 4 Hall PA, Richards MA, Gregory WM, d'Ardenne AJ, Lister TA and Stansfeld AG: The prognostic value of Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 154: 223-235, 1998.
- 5 Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noodijk EM, Schuurin E, Kramer Mh, Van Deijk WA, Rahder JB, Kluin PM and Van Krieken JH: Mantle-cell lymphoma: a populationbased clinical study. *J ClinOncol* 14(4): 1269-1274, 1996.
- Kologeraki A, Tzardi M, Panagiotides I, Koutsoubi K, Bolioti S, Rontogianni D, Stefanaki K, Zois E, Karidi E, Darivianaki K, Delides G and Kanavaros P: MIB-1 (Ki-67) expression in nonHodgkin's lymphomas. *Anticancer Res* 17(1A): 487-491, 1997.
- 16- Szelachowska J, Dziegiel P, Jelen-Krzyszewska J, Jelen M, Matkowski R, Pomiecko A, Szytkowska B, Jagas M, Gisterek I and Kornafel J: Mcm-2 protein expression predicts prognostic better than Ki-67 antigen in oral squamocellular carcinoma. *Anticancer Res* 26: 2473-2478, 2006
- 17- Kalogeraki A, Tzardi M, Panagiotides I, et al. MIB1 (Ki-67) expression in nonHodgkin's lymphomas. *Anticancer Res* 1997;17:487-491.
- Rabenhorst SH, Burini RC, Schmitt FC. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in non-Hodgkin's lymphomas: Correlation with working formulation and Kiel classification in formalin-fixed paraffin-embedded material. *Pathology* 16-28:12;1996
- Katarzyna Szczuraszek, Ph.D., Department of ul.Chalubinskiego 6a, 50-368 Wroclaw, Poland.
- 18- Mehrdad Payandeh, Masoud Sadeghi, and Edris Sadeghi, "The Ki-67 index in nonHodgkin's Lymphoma: Role and Prognostic Significance." *American Journal of Cancer Prevention*, vol. 3, no. 5 (2015): 100-102. doi: 10.12691/ajcp-3-5-7.
- 19- Mudassar M, Hameed S, Aslam S, Majeed R, Khan R, Majeed M. Ki-67 Proliferative Index in The Non-Hodgkin's Lymphoma and Its Clinical Significance. *APMC* 2019;13(1):108-12.
- 20- Mudassar M, Hameed S, Aslam S, Majeed R, Khan R, Majeed M. Ki-67 Proliferative Index in The Non-Hodgkin's Lymphoma and Its Clinical Significance. *APMC* 2019;13(1):108-12.
- Mudassar M, Hameed S, Aslam S, Majeed R, Khan R, Majeed M. Ki-67 Proliferative Index in The Non-Hodgkin's Lymphoma and Its Clinical Significance. *APMC* 2019;13(1):108-12.
- d pathological features on
- 21 -Matadeen Meena, Jayanti Mehta. Association of Ki-67 Proliferative Index with Clinico-Pathological Features of Non-Hodgkin's Lymphoma Classified According to WHO (2008). *Int J Med Res Prof.* 2016; 2(4):103-07.
- 22 . Slack GW, Hsi ED. Diffuse Aggressive B-Cell Lymphomas. *Hematop A Vol Ser Found Diagnostic Pathol.* 2017;37(12):271-305.
- .Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2015;126(1):17-25
- 23- . . - Katarzyna Szczuraszek, Ph.D., Department of Histology and Embryology, University School of Medicine

- ul.Chalubinskiego 6a, 50-368 Wroclaw, Poland.
33. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(1):17-25. .
- 24 Wintrobe's clinical hematology / editors, John P. Greer [and 8 others-2019.]
- 25- Thomas P. Miller, Thomas M. Grogan, Steve Dahlberg, Catherine M. Spier, Rita M.-Brazier,- Peter M. Banks, Kathy Foucar, Carl R. Kjeldsberg, Norman Levy, Bharat N. Nathwani, Bertram Schnitzer, Raymond R. Tubbs, Ellen R. Gaynor, Richard I. Fisher, Prognostic Significance of the Ki-67- Associated Proliferative Antigen in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: A Prospective Southwest Oncology Group Trial, , *Blood*, Volume 83, Issue 6, 1994 . ISSN 0006-4971, Pages 1460-1466
- 26- Sallam Y, Nassar H, Zeeneldin A, Gaber A, Abodeef W. The prognostic significance of ki67 nuclear proliferation antigen and p53 tumour suppressor gene overexpression in aggressive B-cell lymphoma. *The Medical journal of Cairo University*.. 2010. copy at www.tinyurl.com/johuhea
- 27- Naz E, Mirza T, Aziz S, Ali A, Danish F. Correlation of Ki 67 proliferative index with clinical and pathological features on tissue sections of non Hodgkins lymphoma by immunostaining. *J Pak Med Assoc*. 2011 Aug;61(8):748-52. PMID: 22355994.
- Szczuraszek K, Mazur G, Jeleń M, Dziegiel P, Surowiak P, Zabel M. Prognostic significance of
- 28- Ki-67 antigen expression in non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Res*. 2008 Mar-Apr;28(2A):1113-8. PMID: 18507062.Szczuraszek K, Mazur G, Jeleń M, Dziegiel P, Surowiak P, Zabel M. Prognostic significance of Ki-67 antigen expression in non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Res*. 2008 Mar-Apr;28(2A):1113-8. PMID: 18507062
- 29- Mehrdad Payandeh, Masoud Sadeghi, and Edris Sadeghi, "The Ki-67 index in nonHodgkin's Lymphoma: Role and Prognostic Significance." *American Journal of Cancer Prevention*, vol. 3, no. 5 .102-100 :(2015)doi: 10.12691/ajcp-3-5-7.
- 30Mudassar M, Hameed S, Aslam S, Majeed R, Khan R, Majeed M. Ki-67 Proliferative Index in The Non-Hodgkin's Lymphoma and Its Clinical Significance. *APMC* 2019;13(1):108-12.3
- 31- Wintrobe's clinical hematology / editors, John P. Greer [and 8 others-2019
- 32- Naz E, Mirza T, Aziz S, Ali A, Danish F. Correlation of Ki 67 proliferative index with clinical and pathological features on tissue sections of non Hodgkins lymphoma by immunostaining. *J Pak Med Assoc*. 2011 Aug;61(8):748-52. PMID: 22355994.
- 33- P-Value :0,0Mudassar M, Hameed S, Aslam S, Majeed R, Khan R, Majeed M. Ki-67 Proliferative Index in The Non-Hodgkin's Lymphoma and Its Clinical Significance. *APMC* 2019;13(1):108-12.3
- 34- Provan D; Baglin T; Dokal I; de Vos J. *Oxford Handbook of Clinical Hematology*. 4^o Oxford University Press, United Kingdom, 2015, (4); 138-141
- 35- -Provan D; Baglin T; Dokal I; de Vos J. *Oxford Handbook of Clinical Hematology*. 4^o Oxford University Press, United Kingdom, 2015, (4); 138-141
- 36- Jeong TD, Chi HS, Kim MS, Jang S, Park CJ, Huh JR. Prognostic relevance of the Ki-67 -proliferation index in patients with mantle cell lymphoma. *Blood Res*. 2016 Jun;51(2):127-32. doi: 10.5045/br.2016.51.2.127. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27382558; PMCID: PMC4931931
- 37- Szczuraszek K, Mazur G, Jeleń M, Dziegiel P, Surowiak P, Zabel M. Prognostic significance of Ki-67 antigen expression in non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Res*. 2008 Mar-Apr;28(2A):1113-8. PMID: 18507062.