

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM VĂN TUYẾN

**NGHIÊN CỨU PHÂN LOẠI U LYMPHO ÁC TÍNH  
KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B THEO WHO 2008**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

PHẠM VĂN TUYẾN

**NGHIÊN CỨU PHÂN LOẠI U LYMPHO ÁC TÍNH  
KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B THEO WHO 2008**

Chuyên ngành : Giải phẫu bệnh

Mã số : 62720105

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS.TS. Lê Đình Roanh

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CẢM ƠN

*Để hoàn thành luận án Tiến sỹ y học, tôi xin được gửi lời cảm ơn tới:*

*Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo sau Đại học, Bộ môn Giải phẫu bệnh trường Đại học Y Hà Nội; Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi học tập và nghiên cứu trong những năm làm NCS.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới **PGS.TS. Lê Đình Roanh** người thầy đã dẫn dắt tôi từ khi còn là sinh viên đến nay, thầy luôn động viên và người trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu để đạt được kết quả ngày hôm nay.*

*Tôi xin được cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Phúc Cường** – Nguyên Trưởng khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Việt Đức, chủ tịch hội đồng và các thầy, cô trong hội đồng các cấp đã hướng dẫn và đóng góp ý kiến giúp tôi hoàn thiện bản luận án này.*

*Tôi xin cảm ơn các thế hệ lãnh đạo của Trung tâm, tập thể các bác sĩ, kỹ thuật viên Trung tâm Giải phẫu bệnh-Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai đã hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin được nói lời cảm ơn bố mẹ đã sinh ra và dưỡng dục tôi trưởng thành; cảm ơn vợ và các con, bạn bè những người đã ở bên cạnh động viên, giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong suốt những năm qua và đặc biệt là thời gian hoàn thành luận án.*

*Hà Nội, ngày 22 tháng 10 năm 2021*

**Phạm Văn Tuyền**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Phạm Văn Tuyền, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành: Khoa học y sinh, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS Lê Đình Roanh

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 22 tháng 10 năm 2021*

**Phạm Văn Tuyền**

## DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

|              |   |
|--------------|---|
| BBCCDT       | : Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy                                |
| BBCLMT/ULLBN | : Bệnh bạch cầu lympho mạn tính / u lympho lympho bào nhỏ   |
| FISH         | : Lai tại chỗ gắn huỳnh quang                               |
| HMMD         | : Hóa mô miễn dịch  |
| KĐH          | : Không đặc hiệu khác                                       |
| MALTL        | : U lympho vùng rìa của mô lympho có liên quan đến niêm mạc |
| NCS          | : Nghiên cứu sinh   |
| NK           | : Tế bào diệt tự nhiên                                      |
| NST          | : Nhiễm sắc thể   |
| TBVNL        | : Tế bào võng nang lympho                                   |
| TCYTTG       | : Tổ chức Y tế Thế giới                                     |
| TKTW         | : Thần kinh trung ương                                      |
| ULB          | : U lympho Burkitt  |
| ULH          | : U lympho Hodgkin  |
| ULNBL        | : U lympho nguyên bào lympho                                |
| ULPKH        | : U lympho không Hodgkin                                    |
| ULPNBMDM     | : U lympho nguyên bào miễn dịch mạch                        |
| ULPTULBBTS   | : U lympho tế bào lớn bất thực sản                          |
| ULTBAN       | : U lympho tế bào áo nang                                   |
| ULTBLLT      | : U lympho tế bào B lớn lan tỏa                             |
| ULTBLTB      | : U lympho tế bào lympho tương bào                          |
| ULTBTNV      | : U lympho tế bào T ngoại vi                                |
| ULTN         | : U lympho thể nang   |
| ULVR         | : U lympho vùng rìa   |
| ULVRTH       | : U lympho vùng rìa tại hạch                                |
| ULVRTL       | : U lympho vùng rìa tại lách                                |
| UTTB         | : U tủy tương bào   |
| WF           | : Công thức thực hành                                       |

## MỤC LỤC

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>  | <b>3</b>  |
| 1.1. Định nghĩa.....  | 3         |
| 1.2. Dịch tễ.....   | 3         |
| 1.2.1. Trên thế giới .....  | 3         |
| 1.2.2. Ở Việt Nam .....   | 4         |
| 1.3. Phân loại mô bệnh học u lympho.....  | 4         |
| 1.3.1. Lược sử phân loại u lympho .....   | 4         |
| 1.3.2. Phân loại mô bệnh học u lympho của Tổ chức Y tế thế giới năm 2008.....                       | 8         |
| 1.3.3. Phân loại dựa trên xét nghiệm sinh học phân tử.....  | 10        |
| 1.4. Hóa mô miễn dịch trong u lympho không Hodgkin tế bào B .....                                   | 11        |
| 1.4.1. Quá trình biệt hóa của các lympho bào B .....  | 11        |
| 1.4.2. Khuyến cáo bảng hóa mô miễn dịch cơ bản và một số dấu ấn<br>quan trọng.....                  | 14        |
| 1.4.3. Hóa mô miễn dịch trong u lympho B tế bào nhỏ.....  | 19        |
| 1.4.4. Hóa mô miễn dịch trong u lympho Burkitt .....  | 29        |
| 1.4.5. Hóa mô miễn dịch trong u lympho lan tỏa tế bào B lớn .....                                   | 30        |
| 1.5. Phân loại giai đoạn bệnh của u lympho không Hodgkin .....                                      | 34        |
| 1.6. Điều trị và tiên lượng u lympho không Hodgkin.....   | 35        |
| 1.6.1. U lympho không Hodgkin tít tiến triển chậm.....  | 35        |
| 1.6.2. U lympho không Hodgkin tít tiến triển nhanh.....   | 36        |
| 1.7. Tình hình nghiên cứu về u lympho không Hodgkin tế bào B trên thế<br>giới và tại Việt Nam ..... | 36        |
| <b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>  | <b>38</b> |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu .....   | 38        |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu .....   | 38        |
| 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....   | 38        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu .....   | 38        |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....  | 38        |
| 2.2.2. Kỹ thuật, công cụ thu thập dữ liệu và cách thức tiến hành nghiên cứu .....   | 39        |
| 2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu .....   | 48        |
| 2.4. Quản lý và phân tích số liệu .....   | 48        |
| 2.5. Sai số và cách khống chế sai số .....  | 49        |
| 2.6. Đạo đức trong nghiên cứu .....   | 49        |
| 2.7. Sơ đồ nghiên cứu .....   | 50        |
| <b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>   | <b>51</b> |
| 3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu .....   | 51        |
| 3.1.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi và giới .....  | 51        |
| 3.1.2. Đặc điểm phân bố theo vị trí u .....   | 52        |
| 3.1.3. Đặc điểm phân bố vị trí u tại ống tiêu hóa .....   | 53        |
| 3.2. Phân tích mô bệnh học u lympho không Hodgkin tế bào B theo phân loại của tổ chức Y tế Thế giới 2008 .....              | 54        |
| 3.2.1. Tần suất các u lympho B theo phân loại tổ chức Y tế Thế giới 2008 .....  | 54        |
| 3.2.2. Sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B .....                         | 58        |
| 3.3. Một số đặc điểm lâm sàng của u lympho không Hodgkin tế bào B và mối liên quan với típ mô bệnh học .....                | 73        |
| 3.3.1. Giai đoạn lâm sàng của các trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B .....                                  | 73        |
| 3.3.2. Giai đoạn lâm sàng và típ mô bệnh học .....  | 74        |
| 3.3.3. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với yếu tố tuổi, giới, vị trí u ..... | 76        |
| <b>Chương 4: BÀN LUẬN .....</b>   | <b>79</b> |
| 4.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi và giới .....  | 79        |
| 4.2. Đặc điểm phân bố theo vị trí u .....   | 80        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.3. Đặc điểm phân bố tít mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới 2008 .....                    | 84         |
| 4.4. Các tít mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B theo phân loại Tổ chức Y tế Thế giới 2008 ..... | 86         |
| 4.4.1. U lympho tế bào B lớn lan tỏa .....   | 86         |
| 4.4.2. U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào .....  | 93         |
| 4.4.3. U lympho Burkitt .....  | 95         |
| 4.4.4. U lympho vùng rìa.....  | 96         |
| 4.4.5. U lympho thể nang .....   | 98         |
| 4.4.6. U lympho tế bào áo nang .....   | 100        |
| 4.4.7. U lympho lympho bào nhỏ .....   | 103        |
| 4.4.8. U lympho tế bào lympho tương bào.....   | 104        |
| 4.5. Mối liên quan giữa chỉ số Ki-67 và phân tít mô bệnh học trong u lympho không Hodgkin tế bào B .....     | 105        |
| 4.6. Mối liên quan giữa tít mô bệnh học và một số đặc điểm lâm sàng ...                                      | 106        |
| 4.6.1. Mối liên quan giữa tít mô bệnh học và một số yếu tố về tuổi, giới, vị trí u .....                     | 106        |
| 4.6.2. Mối liên quan giữa tít mô bệnh học và giai đoạn bệnh.....   | 108        |
| <b>KẾT LUẬN.....</b>   | <b>111</b> |
| <b>KIẾN NGHỊ.....</b>  | <b>113</b> |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>  |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>   |            |



## DANH MỤC BẢNG

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Bảng 1.1.  | Phân loại u lympho không Hodgkin theo TCYTTG 2008 .....   | 8  |
| Bảng 1.2.  | Kiểu hình miễn dịch của u lympho B tế bào nhỏ .....   | 27 |
| Bảng 1.3.  | Hệ thống xếp giai đoạn u lympho Hogdkin theo Ann Arbor .....  | 35 |
| Bảng 2.1.  | Cách đánh giá sự bộc lộ của các dấu ấn miễn dịch .....  | 43 |
| Bảng 3.1.  | Phân bố theo nhóm tuổi của bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B .....                      | 51 |
| Bảng 3.2.  | Phân bố vị trí tổn thương của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B.....                              | 52 |
| Bảng 3.3.  | Phân bố vị trí tổn thương của u lympho không Hodgkin tế bào B tại ống tiêu hóa.....                     | 53 |
| Bảng 3.4.  | Tỉ lệ nhóm mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trên HE.....                             | 54 |
| Bảng 3.5.  | Tỉ lệ típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B theo TCYTTG 2008.....                     | 54 |
| Bảng 3.6.  | Phân độ mô học của u lympho thể nang .....  | 57 |
| Bảng 3.7.  | Tỉ lệ các biến thể hình thái của u lympho tế bào áo nang.....   | 58 |
| Bảng 3.8.  | Sự bộc lộ dấu ấn CD20 theo típ mô bệnh học.....   | 58 |
| Bảng 3.9.  | Sự bộc lộ dấu ấn CD79a theo típ mô bệnh học.....  | 59 |
| Bảng 3.10. | Tần suất bộc lộ dấu ấn CD79a và CD20 theo típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B ..... | 60 |
| Bảng 3.11. | Sự bộc lộ CD10 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trung bình và lớn .....                    | 61 |
| Bảng 3.12. | Sự bộc lộ CD5 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tế bào trung bình và lớn .....              | 62 |
| Bảng 3.13. | Sự bộc lộ BCL6 trong u lympho ác tính không hodgkin tế bào B tế bào trung bình và lớn .....             | 63 |

|   |    |
|---|----|
| Bảng 3.14. Sự bộc lộ MUM1 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trung bình và lớn.....  | 64 |
| Bảng 3.15. Sự bộc lộ BCL2 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trung bình và lớn.....  | 65 |
| Bảng 3.16. Tỷ lệ dưới típ u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa.....  | 66 |
| Bảng 3.17. Sự bộc lộ dấu ấn c-MYC trong một số trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào trung bình và lớn .....                       | 66 |
| Bảng 3.18. Tỷ lệ u lympho tế bào B lớn lan tỏa có đồng bộc lộ dấu ấn BCL2 và/hoặc BCL6 và c-MYC.....                                  | 67 |
| Bảng 3.19. Giá trị trung bình dấu ấn Ki67 trong các típ u lympho tế bào B trung bình và lớn.....                                      | 67 |
| Bảng 3.20. Giá trị trung bình dấu ấn ki67 ở 2 dưới típ mô bệnh học của u lympho tế bào B lớn lan tỏa .....                            | 68 |
| Bảng 3.21. Sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong nhóm u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, tế bào nhỏ.....               | 68 |
| Bảng 3.22. Chỉ số Ki67 trung bình trong các típ mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B .....                                 | 70 |
| Bảng 3.23. Sự bộc lộ dấu ấn BCL2 theo phân độ mô học của u lympho thể nang .....  | 70 |
| Bảng 3.24. Sự bộc lộ dấu ấn CD10 theo phân độ mô học của u lympho thể nang ..   | 71 |
| Bảng 3.25. Sự bộc lộ dấu ấn BCL6 theo phân độ mô học của u lympho thể nang....  | 71 |
| Bảng 3.26. Mối quan hệ giữa chỉ số Ki67 và phân độ mô học của u lympho thể nang .....   | 72 |
| Bảng 3.27. Mối quan hệ giữa giá trị Ki67 và biến thể hình thái học của u lympho tế bào áo nang .....                                  | 72 |
| Bảng 3.28. Chỉ số Ki67 trong nhóm u lympho không Hodgkin tế bào B tế bào nhỏ và u lympho không Hodgkin tế bào trung bình và lớn ..... | 72 |

|  |    |
|--|----|
| Bảng 3.29. Giai đoạn lâm sàng của các trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B .....                                     | 73 |
| Bảng 3.30. Giai đoạn lâm sàng theo phân nhóm mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B .....                             | 74 |
| Bảng 3.31. Giai đoạn lâm sàng theo típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B .....                                   | 74 |
| Bảng 3.32. Giai đoạn lâm sàng của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B và chỉ số Ki67.....                                      | 75 |
| Bảng 3.33. Mối liên quan giữa dưới típ của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, lan tỏa tế bào lớn và giai đoạn lâm sàng ..... | 75 |
| Bảng 3.34. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với tuổi .....                           | 76 |
| Bảng 3.35. Mối liên quan giữa típ mô bệnh của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với giới .....                               | 76 |
| Bảng 3.36. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với vị trí u.....                        | 77 |
| Bảng 3.37. Mối liên quan giữa dưới típ của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa và tuổi.....                        | 77 |
| Bảng 3.38. Mối liên quan giữa dưới típ u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa và giới .....                           | 78 |
| Bảng 3.39. Mối liên quan giữa dưới típ u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa và vị trí u .....                       | 78 |
| Bảng 4.1. So sánh đặc điểm bộc lộ hóa mô miễn dịch trong u lympho tế bào B lớn lan tỏa với các nghiên cứu khác.....                | 92 |

## DANH MỤC HÌNH

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Hình 1.1. | Nhuộm mạng lưới tế bào võng tâm nang.....  | 16 |
| Hình 1.2. | Bộc lộ của Cyclin D1 .....   | 23 |
| Hình 1.3. | Kết hợp CD10, Bcl2, Bcl6 hữu ích trong chẩn đoán phân biệt u lympho thể nang với nang lympho phản ứng..... | 26 |
| Hình 3.1. | U lympho áo nang. A. ....  | 55 |
| Hình 3.2. | U lympho thể nang.....   | 56 |
| Hình 3.3. | U lympho lan tỏa tế bào B lớn.....   | 56 |
| Hình 3.4. | U lympho tế bào B lớn giàu T/mô bào.. ....   | 57 |

## **DANH MỤC BIỂU ĐỒ**

|   |    |
|---|----|
| Biểu đồ 3.1. Biểu đồ phân bố theo giới của bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B..... | 52 |
|---|----|

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

U lympho ác tính không Hodgkin là một trong những ung thư phổ biến ở Việt Nam và nhiều nước trên thế giới, bệnh chiếm khoảng 80% u lympho. Theo báo cáo năm 2012 của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG), tỉ lệ mắc bệnh u lympho không Hodgkin là 2,7%, tỉ lệ tử vong là 2,4%, và có 385.741 người mới mắc hàng năm. Theo thống kê của Globocan năm 2012, ở nước ta mỗi năm có khoảng gần 2.700 trường hợp mới mắc bệnh u lympho<sup>1</sup>.

Trong thế kỷ 20 việc chẩn đoán u lympho ác tính không Hodgkin chủ yếu dựa vào hình thái tế bào học và cấu trúc mô bệnh học. Từ đầu thế kỷ thứ 21, phân loại mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin đã được sửa đổi nhiều lần. Những sự thay đổi này bắt nguồn từ việc ngày càng hiểu biết sâu hơn bản chất của bệnh dựa trên các thành tựu về sinh học phân tử, miễn dịch học, cũng như sự hiểu biết kỹ hơn về các khía cạnh lâm sàng. Năm 2001, dựa trên các phân loại trước kết hợp với đặc điểm lâm sàng, TCYTTG đã đưa ra một bảng phân loại về bệnh u lympho khá hoàn chỉnh và đã được nghiên cứu và áp dụng ở Việt Nam. Đến năm 2008, phân loại này được sửa đổi và đưa ra phân loại mới về u lympho nói chung và u lympho không Hodgkin nói riêng. Bảng phân loại năm 2008 bổ sung chi tiết hơn và có thay đổi một số dưới típ mô bệnh học, bổ sung thêm nhiều dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc biệt là u lympho không Hodgkin tế bào dòng T. Phân loại này tiếp tục được bổ sung hoàn thiện năm 2016.

Việc chẩn đoán chính xác típ mô bệnh học, đặc điểm sinh học và giai đoạn lâm sàng là cơ sở cho điều trị và tiên lượng bệnh. Điều trị u lympho không Hodgkin có nhiều phương pháp như hóa trị (đơn thuần hoặc phối hợp), xạ trị, hoặc kết hợp cả hai. Ở Việt Nam đã áp dụng nhiều phác đồ như: COP, CHOP, MACOP, m-BACOP, ProMACE-CytaBOM...

Tất cả những lí do trên đều nhằm một mục đích chính là chẩn đoán chính xác, kịp thời, giúp các nhà lâm sàng đưa ra những quyết định đúng đắn trong điều trị nhằm cải thiện khả năng sống cũng như hạn chế được rất nhiều chi phí cho bệnh nhân.

Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu phân loại u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B theo WHO 2008”**.

Mục tiêu của đề tài:

- 1. Xác định típ mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B theo phân loại của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2008.*
- 2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và típ mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Định nghĩa

U lympho không Hodgkin (ULPKH) là bệnh ác tính của tổ chức lympho. Bệnh khởi phát và tiến triển chủ yếu ở hệ thống hạch bạch huyết, ngoài ra bệnh có thể khởi phát ngoài hệ thống hạch như: dạ dày, ruột, xương, da... Bệnh được Thomas Hodgkin mô tả từ năm 1832, cho đến nay u lympho là một trong những ung thư phổ biến ở Việt Nam và thế giới, luôn đứng trong top 10 trong các bệnh ung thư hay gặp<sup>2</sup>.

#### 1.2. Dịch tễ

##### 1.2.1. Trên thế giới

U lympho không Hodgkin là nhóm bệnh ác tính rất phổ biến của hệ tạo huyết, là một trong các loại ung thư thường gặp nhất. Trong khi tỉ lệ mắc và chết của một số loại ung thư khác đang có xu hướng giảm thì số mắc u lympho không Hodgkin (ULPKH) vẫn có xu hướng tăng nhanh. Xu hướng tăng nhanh này được ghi nhận trên toàn thế giới, đặc biệt là ở lứa tuổi trên 55 tuổi, tỉ lệ mắc tăng ở cả nam và nữ tuy nhiên ở nam trội hơn ở nữ<sup>3</sup>. Theo GLOBOCAN 2018, bệnh xếp thứ 12 ở cả 2 giới với 509590 ca mắc mới, ở nữ tỉ lệ mắc là 4,7/100.000 dân; ở nam, tỉ lệ mắc là 6,7/100.000 dân<sup>4</sup>.

Giống như các loại ung thư khác, tỉ lệ mắc u lympho không Hodgkin liên quan đến nhiều yếu tố như tuổi, giới, chủng tộc, địa lí,... Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến từ 45-55 tuổi, trung bình 52 tuổi. Nam giới có xu hướng mắc nhiều hơn nữ tuy nhiên một số nghiên cứu lại cho thấy tỉ lệ này là tương đương<sup>5,6</sup>. Người da trắng có tỉ lệ mắc ULPKH cao nhất: 18,7/100.000 dân, tiếp theo là người châu Phi 13,2/100.000 dân, ở châu Á thì tỉ lệ mắc cao ở Trung Quốc và Nhật Bản với tỉ lệ mắc lần lượt là 12,4/100.000 và 11/100.000 dân<sup>7</sup>.



ULPKH là bệnh tăng sinh ác tính của các tế bào lympho, bệnh có thể xuất hiện tại hạch và các cơ quan ngoài hạch (lách, tủy xương, da,...) tuy nhiên tỉ lệ mắc tại hạch vẫn chiếm đa số, khoảng 70-80% trong các trường hợp mắc ULPKH<sup>3</sup>. Hơn 90% ULPKH có nguồn gốc từ tế bào lympho B<sup>8</sup>, ở Mỹ tỉ lệ mắc u lympho khoảng 34 ca/ 100000 dân mỗi năm trong đó riêng u lympho tế bào B chiếm khoảng 24 ca/100000 dân<sup>9</sup>.

### ***1.2.2. Ở Việt Nam***

Theo thống kê của GLOBOCAN 2012, ULPKH xếp thứ 9 ở nam giới với tỉ lệ mắc là 3,3 ca/100.000 dân, đứng thứ 13 ở nữ với tỉ lệ mắc là 2,4 ca/100.000 dân. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi và tỉ lệ thuận so với tuổi và có sự gia tăng ở trong 5 -7 năm gần đây<sup>1</sup>.

## **1.3. Phân loại mô bệnh học u lympho**

### ***1.3.1. Lược sử phân loại u lympho***

Năm 1832, Thomas Hodgkin lần đầu tiên đã mô tả dấu hiệu lâm sàng và hình ảnh đại thể của 07 trường hợp bệnh hạch lympho. Năm 1856, Samuel Wilks thông báo 15 trường hợp có bệnh cảnh tương tự và đặt tên là bệnh Hodgkin. Năm 1926, sáu trong các trường hợp được Thomas Hodgkin mô tả ban đầu được xét nghiệm về mô bệnh học và ba trường hợp được khẳng định là có các thành phần của bệnh Hodgkin như chúng ta vẫn gọi ngày nay<sup>9</sup>.

Sự công nhận và phân loại các phân típ u lympho đã và vẫn còn là vấn đề khó khăn. Năm 1846, Virchow đã đưa ra một trong những miêu tả chính xác và sớm nhất về bệnh bạch cầu và sau đó ông đã sử dụng thuật ngữ u lympho và sacôm lympho. Billroth là người đầu tiên đề xuất thuật ngữ u lympho ác tính năm 1871. Từ cuối những năm 1800 đến khoảng những năm 1930 các u lympho được chia thành hai nhóm chính là sacôm lympho và bệnh Hodgkin. Các loại bổ sung của u lympho được cho là sinh ra từ các nang hoặc từ các tế bào liên võng được mô tả ở nửa đầu thế kỷ 20. Do các nỗ lực trong

việc tìm ra một phân loại và các thuật ngữ chuẩn cho các u lympho không thành công, Willis năm 1948 đã phải phát biểu rằng: “Không đâu trong bệnh học có sự hỗn loạn về tên gọi với các khái niệm không trong sáng như trong bệnh học của các u lympho”<sup>9</sup>.

Hiện nay có rất nhiều nỗ lực để hoàn chỉnh việc phân loại cho các u lympho dựa trên các kiến thức mới về hình thái, một nền tảng về miễn dịch học và sinh học phân tử của các u này.

Giá trị của phương pháp mô bệnh học trong phân loại các u lympho mới chỉ được thừa nhận rộng rãi từ đầu thế kỷ 20. Điều này có thể là do sự tiếc nuối các phân loại kinh điển theo lâm sàng cũng như do có các khái niệm mới về bệnh học tế bào. Trong những năm tới đây, lý do làm chậm việc áp dụng các kiến thức về di truyền phân tử trong việc phân loại các u lympho cũng có thể tương tự như vậy. Mặc dù nhấn mạnh đến việc phân loại bệnh theo lâm sàng nhưng ngay trong những năm cuối của thế kỷ 19 đã có không ít các mô tả về hình thái học của bệnh, dù rằng những mô tả này phần nhiều là các tổn thương đại thể. Tương tự như ngày nay, mặc dù đã có rất nhiều thông tin về các bất thường di truyền phân tử của bệnh nhưng chẩn đoán bệnh học vẫn dựa chủ yếu vào mô bệnh học với sự đóng góp ngày càng tăng của hóa mô miễn dịch.

Sự phân loại các u lympho ác tính đã có nhiều thay đổi. Từ khi u lympho được xem là một nhóm bệnh có không quá bốn loại là sacôm lympho, sacôm tế bào liên võng, u lympho nang khổng lồ và bệnh Hodgkin, đến nay đã có nhiều phân típ khác nhau của bệnh được công nhận.

Việc phát hiện ra một số phân típ mô bệnh học của các u lympho đã mở đường cho các phân loại dựa đơn thuần vào hình thái. Tuy vậy, ngay từ thời điểm ban đầu này đã có sự tách biệt về trường phái giữa Hoa Kỳ và châu Âu. Phân loại đầu tiên dựa vào hình thái ở Mỹ do Gall và Mallory công bố năm

1942<sup>9</sup>. Sự phân loại theo hướng này đã kéo dài hơn 40 năm trước khi có bảng công thức thực hành dùng cho lâm sàng năm 1982.

Ở châu Âu, Robb- Smith đã dựa trên ý tưởng của Pullinger để đưa ra một phân loại mô bệnh học phức tạp hơn là bệnh tế bào lưới và sacôm tế bào lưới (reticuloses và reticulum cell sarcoma) mà ông cho là các phân típ có độ ác tính khác nhau của hệ thống liên võng nội mô. Bảng phân loại này gộp cả các bệnh học u và không u của hệ thống bạch huyết và cả các u ác tính. Phân loại của Robb- Smith được sửa đổi năm 1947 và 1964 .

Phân loại của Robb-Smith dựa chủ yếu vào vị trí giải phẫu bình thường của hạch lympho, do đó các u lympho được chia thành các phân típ nang, xoang và tủy và được phân loại chi tiết hơn dựa vào hình thái tế bào. Việc phân loại chỉ dựa vào hình thái đơn thuần không có sự hiểu biết về các vùng chức năng cũng như vai trò của các loại tế bào của hệ thống miễn dịch đã không thỏa mãn được các yêu cầu trong thực hành lâm sàng cũng như nghiên cứu bệnh.

Sự không thống nhất về thuật ngữ và cách phân loại đã làm các nhà bệnh học tự sáng tạo các tên gọi cũng như cách dùng cho chính mình (Stout-1947). Điều này đã gây ra rất nhiều khó khăn và nhầm lẫn cho các nhà lâm sàng giống như các phân loại dựa vào lâm sàng trước đây. Sự lẫn lộn này xuất phát từ sự thiếu hiểu biết về nguồn gốc và chức năng của các tế bào trong mô lympho.

Năm 1970, nhận ra ULPKH là ung thư của hệ thống miễn dịch và có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, Lukes và Collins đã đưa ra hệ thống phân loại u lympho dựa trên miễn dịch học, sau đó là các phân loại của Lennert và phân loại Kiel<sup>10</sup>. Có nhiều bảng phân loại được đưa ra gây ra sự lẫn lộn trong công việc của các nhà giải phẫu bệnh học và các nhà lâm sàng. Trong sự cố gắng để thống nhất các thuật ngữ và nâng cao mối liên kết giữa

lâm sàng và giải phẫu bệnh, Viện Ung thư Quốc gia Mỹ đã nghiên cứu 1175 trường hợp ULPKH đã được phân loại theo 6 bảng phân loại (Rappaport có sửa đổi năm 1978, Lukes và Collins, Kiel, Dorfman, phân loại u lympho của Anh và của TCYTTG), đưa ra kết luận rằng cả 6 phân loại đều có giá trị tiên lượng bệnh đối với hầu hết các trường hợp, không có phân loại nào trội hơn và qua nghiên cứu này đưa ra bảng Công thức thực hành (Working Formulation) dành cho lâm sàng năm 1982<sup>11</sup>. Năm 1994-1995, một nhóm quốc tế u lympho bao gồm nhiều nhà khoa học của nhiều nước như: Mỹ, Anh, Hồng Kông, Pháp, Đức, Ý, Bỉ, Đan Mạch, Tây Ban Nha đã đưa ra bảng phân loại REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) dựa trên hình thái học, miễn dịch, di truyền tế bào và sinh học phân tử để xác định các tít của u lympho. Bảng này phân loại ULPKH thành nhiều loại dựa trên nguồn gốc tế bào u thuộc dòng B hay dòng T có đối chiếu với bảng WF và phân loại Kiel.<sup>10,12</sup>

Năm 2001, TCYTTG đã đưa ra phân loại của ung thư máu và mô lympho, yếu tố chính của phân loại này là nhận ra sự phân biệt các thể bệnh dựa vào sự kết hợp của hình thái học, hóa mô miễn dịch, di truyền học, phân tử và đặc điểm lâm sàng. Những thể bệnh này được phân loại dựa trên nguồn gốc tế bào và sự biệt hóa của chúng từ các tế bào lympho tiền thân hoặc các tế bào lympho trưởng thành. Phân loại của TCYTTG năm 2001 có nền tảng từ phân loại REAL 1994 và được sự đồng thuận rộng rãi của các nhà giải phẫu bệnh, nhà lâm sàng trên thế giới. Phân loại của TCYTTG đã kết thúc lịch sử dài của sự bất đồng trong phân loại u lympho. Phân loại TCYTTG được cập nhật năm 2008 bởi các chuyên gia giải phẫu bệnh và lâm sàng trên khắp thế giới lựa chọn ra các định nghĩa bệnh được phát hiện, các thể bệnh mới được nhận dạng, các biến thể và các khái niệm mới trong quá trình hiểu biết về u lympho<sup>13</sup>. Hiện nay, phân loại mới nhất là ấn bản năm 2016, bổ sung thêm cho bảng phân loại 2008, trong đó có một số thể mới giúp ích cho việc chẩn

đoán, theo dõi và tiên lượng bệnh. Phân loại năm 2016 dựa trên hình thái, kiểu hình miễn dịch, sinh học phân tử, di truyền tế bào, biểu hiện lâm sàng và tiến triển của bệnh thể hiện sự đồng thuận giữa các nhà lâm sàng, giải phẫu bệnh và di truyền học.

### **1.3.2. Phân loại mô bệnh học u lympho của Tổ chức Y tế thế giới năm 2008**

U lympho được chia thành 2 nhóm: u lympho Hodgkin và không Hodgkin

#### **Phân loại u lympho Hodgkin theo TCYTTG 2008:**

U lympho Hodgkin dạng nốt nổi trội lympho bào

U lympho Hodgkin kinh điển

- + Loại xơ nốt
- + Loại giàu lympho bào
- + Loại hỗn hợp tế bào
- + Loại mất lympho bào

#### **Phân loại u lympho không Hodgkin theo TCYTTG 2008:**

**Bảng 1.1. Phân loại u lympho không Hodgkin theo TCYTTG 2008**

|  |   |
|--|---|
| U tế bào B tiền thân<br>U lympho nguyên bào lympho B   | U tế bào T tiền thân<br>U lympho nguyên bào lympho T  |
| U tế bào B trưởng thành<br>U lympho lympho bào nhỏ<br>Bệnh bạch cầu tiền lympho B<br>U lympho vùng rìa ở lách<br>Bệnh bạch cầu tế bào tóc<br>U lympho B ở lách, KĐH<br>U lympho B nhỏ lan tỏa tại tủy đỏ lách<br>Biến thể bệnh bạch cầu tóc<br>U lympho lympho tương bào<br>Waldenstrom macroglobulinemia<br>Bệnh chuỗi nặng | U tế bào T, NK trưởng thành<br>Bệnh bạch cầu tiền lympho T<br>Bệnh bạch cầu lympho bào dạng hạt lớn tế bào T<br>Rối loạn tăng sinh lympho mạn của tế bào NK<br>Bệnh bạch cầu tế bào NK tiên triển<br>Bệnh tăng sinh lympho T EBV+ ở trẻ em<br>U lympho dạng vaccin Hydroa |

|  |   |
|--|---|
| <p>U tủy tương bào</p> <p>U tương bào đơn độc của xương</p> <p>U tương bào ngoài xương</p> <p>U lympho vùng rìa ở niêm mạc (MALTL)</p> <p>U lympho vùng rìa hạch</p> <p>U lympho nang</p> <p>U lympho trung tâm nang nguyên phát dưới da</p> <p>U lympho áo nang</p> <p>U lympho lan tỏa tế bào B lớn (ULTBLLT), KĐH</p> <p>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</p> <p>ULTBLLT nguyên phát của hệ TKTW</p> <p>ULTBLLT nguyên phát tại da, tủy chân</p> <p>ULTBLLT EBV+ ở người già</p> <p>ULTBLLT liên quan tới viêm mạn</p> <p>Lymphomatoid granulomatosis</p> <p>U lympho B lớn ở trung thất</p> <p>U lympho B lớn trong mạch</p> <p>U lympho B lớn ALK+</p> <p>U lympho nguyên tương bào</p> <p>U lympho B lớn trên bệnh Castleman HHV8+</p> <p>U lympho tràn dịch nguyên phát</p> <p>U lympho Burkitt</p> <p>U lympho B không phân loại với đặc điểm trung gian giữa ULTBLLT và u lympho Burkitt</p> <p>U lympho không phân loại với đặc điểm trung gian giữa ULTBLLT và u lympho Hodgkin kinh điển</p> | <p>U lympho T ở người lớn</p> <p>U lympho T/NK ngoài hạch, tủy mũi</p> <p>U lympho T ở ruột</p> <p>U lympho T ở gan, lách</p> <p>U lympho giống viêm mô mỡ dưới da</p> <p>Mycosis fungoides</p> <p>Hội chứng Serazy</p> <p>Rối loạn tăng sinh lympho T CD30+ nguyên phát dưới da</p> <p>Lymphomatoid papulosis</p> <p>U lympho tế bào lớn mất biệt hóa nguyên phát dưới da</p> <p>U lympho T độc CD8+ nguyên phát dưới da</p> <p>U lympho T nhỏ/trung bình CD4+ nguyên phát dưới da</p> <p>U lympho T gamma-delta nguyên phát dưới da</p> <p>U lympho T ngoại vi, KĐH</p> <p>U lympho T nguyên bào miễn dịch mạch</p> <p>U lympho tế bào lớn mất biệt hóa, ALK+</p> <p>U lympho tế bào lớn mất biệt hóa, ALK-</p> |
|--|---|

### ***1.3.3. Phân loại dựa trên xét nghiệm sinh học phân tử***

Việc tìm ra các dấu ấn di truyền có liên quan đến các biến đổi phân tử cũng như sự sắp xếp lại các gen thụ thể kháng nguyên (antigen receptor gen rearrangement) và các chuyển đoạn nhiễm sắc thể (NST) đã đem đến hy vọng rằng các u lympho có thể được phân loại dựa trên các tiêu chuẩn ổn định và thống nhất hơn, có ý nghĩa sinh học và thích hợp với lâm sàng hơn.

Mặc dù sự trông đợi này đã được thực hiện một phần, nhưng những hạn chế để áp dụng các dấu ấn phân tử này cho đến nay vẫn còn tồn tại. Ví dụ, sự sắp xếp lại các gen cho thấy không có sự đặc hiệu về dòng tế bào trong các u lympho. Một nhóm nhỏ các u lympho tế bào B có sự sắp xếp lại các gen thụ thể tế bào T và một nhóm nhỏ các u tế bào T có sự sắp xếp lại các gen chuỗi nặng của globulin miễn dịch (sự sắp xếp lại các gen chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch rất hiếm trong các u lympho tế bào T). Trong một số trường hợp, việc không sắp xếp lại của các gen lại giúp ích cho chẩn đoán. Ví dụ, trong nhóm u lympho ở hốc mũi có biểu hiện lâm sàng như u hạt ác tính đường giữa gây chết (lethal midline granuloma) thường bộc lộ các dấu ấn của cả tế bào T và tế bào giết tự nhiên (NK). Tuy nhiên, do không có sự sắp xếp lại các gen thụ thể tế bào T ở các tế bào u này đã giúp chẩn đoán đây là u ác tính của các tế bào NK. Tuy không phải là dấu ấn dòng tế bào nhưng sự sắp xếp lại các gen đã được chứng minh là các dấu hiệu tin cậy và trong một số trường hợp có thể là các tiêu chuẩn có nhạy và đặc hiệu giúp ích cho chẩn đoán các u lympho, đặc biệt dòng tế bào T<sup>14,15</sup>.

Sự bất thường của nhiễm sắc thể thường gặp trong u lympho không Hodgkin. Người ta thấy rằng, có một số chuyển đoạn nhiễm sắc thể thường xảy ra trong các phân típ nhất định của u lympho. Mỗi sự chuyển đoạn thường đặc trưng cho một hoặc vài phân típ khác nhau về hình thái của u lympho nhưng nói chung nó không đặc hiệu cho các phân típ đó. Do các bất thường di

truyền tế bào thường xảy ra ở các tế bào u nên các bất thường này là các dấu ấn hữu ích trong chẩn đoán các tăng sinh lympho ác tính. Hầu hết các chuyển đoạn nhiễm sắc thể sinh ra từ sai sót sắp xếp lại các gen thụ thể kháng nguyên của các lympho bào B và T gốc. Các nghiên cứu phân tử cho thấy các dạng chuyển đoạn NST này dẫn đến sự mất bộc lộ của các gen sinh u sau khi nó được đặt cạnh các gen thụ thể kháng nguyên. Một số gen sinh u thường được sử dụng trong các nghiên cứu di truyền tế bào là Bcl2, Myc, và Bcl1<sup>15</sup>.

#### **1.4. Hóa mô miễn dịch trong u lympho không Hodgkin tế bào B**

##### ***1.4.1. Quá trình biệt hóa của các lympho bào B***

Để hiểu về u lympho và kiểu hình miễn dịch của nó cần biết quá trình biệt hóa bình thường của các tế bào lympho. Có hai giai đoạn phát triển riêng biệt của lympho bào B. Giai đoạn thứ nhất là giai đoạn phát triển không phụ thuộc kháng nguyên và giai đoạn thứ hai là giai đoạn phát triển phụ thuộc kháng nguyên. Giai đoạn phát triển không phụ thuộc kháng nguyên xảy ra ở cơ quan lympho nguyên thủy (tủy xương) và diễn ra trong suốt thời kỳ bào thai, sau sinh và một phần ở người trưởng thành. Trong quá trình này các lympho bào tăng sinh và biệt hóa nhưng không phơi nhiễm với kháng nguyên. Quá trình này biến các tế bào mầm thành các tế bào lympho trưởng thành. Các tế bào lympho B này được gọi là các tế bào lympho “trình”, có khả năng đáp ứng với các kháng nguyên nhưng chưa bị phơi nhiễm. Khi gặp kháng nguyên thích hợp, các lympho bào này chuyển dạng thành các nguyên bào, tăng sinh và biệt hóa để trở thành các tế bào có hiệu lực đặc hiệu với kháng nguyên. Cũng từ phản ứng này mà các tế bào nhớ kháng nguyên đặc hiệu được sinh ra.

##### ***- Giai đoạn độc lập kháng nguyên***

Dấu hiệu sớm nhất của sự biệt hóa tế bào B là sự sắp xếp lại các gen globulin miễn dịch chuỗi nặng. Những tế bào B được phát hiện sớm nhất là



những tế bào có sắp xếp lại các gen globulin miễn dịch chuỗi nặng nhưng chưa sản xuất kháng thể. Các tế bào ở giai đoạn này được gọi là các tiền tế bào B. Ở giai đoạn biệt hóa tiếp theo các tiền tế bào B sinh ra các chuỗi nặng  $\mu$  trong bào tương nhưng chưa có các chuỗi nhẹ và không bộc lộ các globulin miễn dịch bề mặt. Cả hai loại tế bào này về mặt hình thái là các nguyên bào lympho có chất nhiễm sắc phân tán, hạt nhân nhỏ nhưng có thể nhìn thấy. Các tế bào này chứa enzyme terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) và bộc lộ kháng nguyên hòa hợp mô tít II, kháng nguyên CALLA, CD10. Một số kháng nguyên tế bào B chung như CD19, CD20 cũng có thể xuất hiện ở giai đoạn này. Các tế bào có hình thái và kiểu hình miễn dịch như thế này cũng có thể thấy trong tủy xương bình thường và được gọi là các nguyên bào máu. Giai đoạn biệt hóa tiếp theo là tế bào B sớm. Tế bào B sớm là các tế bào B dương tính với CD10, âm tính với TdT và xuất hiện hoàn chỉnh phân tử IgM bề mặt với cả 2 chuỗi nặng và nhẹ. Các tế bào con cháu có chuỗi nhẹ như tế bào mẹ. Giai đoạn cuối cùng của quá trình biệt hóa tế bào B không phụ thuộc kháng nguyên là tạo ra các tế bào B thuần thực (tế bào B “trình”), các tế bào này bộc lộ cả hai phân tử IgM và IgD bề mặt nhưng không bộc lộ TdT và CALLA và có khả năng đáp ứng với các kháng nguyên.

Về mặt hình thái, các tế bào B thuần thực là các lympho bào nhỏ có thể tuần hoàn trong máu và trong các nang lympho nguyên thủy, vùng áo nang (được gọi là các tế bào B tuần hoàn). Ngoài các globulin miễn dịch bề mặt, các tế bào B thuần thực bộc lộ các kháng nguyên chung tế bào B (pan-B cell-antigen), ULHA-DR, các thụ thể bổ thể và có thể bộc lộ kháng nguyên chung tế bào T (Leu-1, CD5). Các tế bào B trong giai đoạn nghỉ còn sản xuất ra protein bcl-2, là loại protein kéo dài thời gian sống của tế bào trong tình trạng nghỉ. Các giai đoạn sớm hơn của quá trình biệt hóa tế bào B không phụ thuộc kháng nguyên là các giai đoạn tăng sinh để tạo ra một số lượng lớn các tế bào

B thuần thực có thẩm quyền miễn dịch. Tuy nhiên các tế bào B thuần thực có thể ở trong tình trạng nghỉ cho đến khi gặp kháng nguyên.

**- Giai đoạn phụ thuộc kháng nguyên**

Khi gặp kháng nguyên các tế bào B thuần thực chuyển dạng trở lại thành các tế bào tăng sinh. Quá trình tăng sinh và biệt hóa tế bào B phụ thuộc kháng nguyên có 2 dạng. Trong đáp ứng miễn dịch nguyên phát, các tế bào B “trình” chuyển dạng trực tiếp thành các nguyên bào miễn dịch, tăng sinh và biệt hóa thành các lympho bào dạng trong tương bào hoặc tương bào sản xuất ra kháng thể lớp IgM. Các nguyên bào B miễn dịch có IgM bề mặt và IgM trong bào tương khi các tế bào này biệt hóa thành tương bào. IgD bề mặt và thụ thể bổ thể (C3d) bị mất trong quá trình chuyển dạng thành các nguyên bào. Khi biệt hóa thành tương bào hầu hết các kháng nguyên bề mặt của tế bào B bị mất, kể cả các kháng nguyên trung tế bào B, HLA-DR và kháng nguyên chung bạch cầu CD45. Phản ứng của tương bào và các nguyên bào miễn dịch trong đáp ứng miễn dịch sớm xuất hiện ở vùng cận vỏ và tủy của hạch lympho.

Trong đáp ứng miễn dịch thứ phát hoặc giai đoạn nguyên phát muộn sẽ xuất hiện phản ứng của tâm mầm. Có 3 loại tế bào B khác nhau về hình thái trong tâm mầm. Theo MacLennan, tế bào thấy sớm nhất trong tâm mầm phản ứng là các nguyên bào. Đây là các tế bào có kích thước trung bình, tăng sinh nhanh và được gọi là các nguyên bào B. Các tế bào này sẽ sinh ra các nguyên bào lớn hơn và được gọi là các nguyên tâm bào. Người ta có thể dễ dàng nhận ra các tế bào này ở các tâm mầm điển hình. Các nguyên tâm bào tăng sinh và thuần thực để tạo thành các tâm bào. Các tế bào tâm mầm bình thường có tỷ lệ chết theo chương trình cao. Do đó, chỉ những tế bào có gen thụ thể tiếp nhận kháng nguyên phù hợp nhất được tồn tại và phát triển. Quá trình lựa chọn này trên thực tế là sự kết hợp của các tế bào tâm nang với các phức hợp kháng nguyên-kháng thể (KN – KT) được trình diện trên các nhánh của các tế

bào có tua trong nang (TBVNL) thông qua các globulin miễn dịch bề mặt của nó. Các tế bào tâm nang được lựa chọn cuối cùng thoát khỏi tâm mầm và di cư đến vùng áo nang ngoài hoặc vùng rìa. Trong một số điều kiện các tế bào này có thể biến đổi thành các tế bào B dạng đơn nhân cận nang. Các tế bào B hậu tâm mầm này được cho là các tế bào tiền tương bào. Các tế bào tâm mầm bình thường không có protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình bcl-2, protein này bộc lộ trên các tế bào T và B nghỉ. Việc thiếu hụt protein này là thực sự cần thiết để loại bỏ các dòng tế bào không mong muốn trong suốt quá trình phản ứng của tâm mầm. Với việc biệt hóa đến giai đoạn tương bào, các tế bào B mất thêm sẽ mất thêm các thụ thể C3d, globulin miễn dịch bề mặt, các kháng nguyên chung tế bào B, kháng nguyên hòa hợp mô lớp II (HLA-DR) và kháng nguyên chung bạch cầu. Tuy nhiên, các kháng thể IgG và IgA trong bào tương sẽ được tích tụ lại<sup>16,17</sup>.

#### ***1.4.2. Khuyến cáo bằng hóa mô miễn dịch cơ bản và một số dấu ấn quan trọng***

##### ***1.4.2.1. Dấu ấn tế bào B***

CD20 là dấu ấn tế bào B chung được sử dụng rộng rãi nhất, CD20 bộc lộ trên tế bào B từ giai đoạn tiền tế bào B tủy xương cho đến khi giai đoạn cuối của sự phát triển tế bào B trước khi biệt hóa tương bào. Bệnh bạch cầu lympho mạn tính/u lympho lympho bào nhỏ (BBCLMT/ULLBN) có thể dương tính yếu hoặc có biểu hiện âm tính với CD20. Dạng bộc lộ HMMD này tương tự như ở tế bào dòng chảy, trong đó CD20 thường bộc lộ trên tế bào u yếu hơn so với các tế bào B bình thường hoặc các loại u lympho tế bào B khác. Nếu có sự xuất hiện quần thể tế bào dạng nguyên bào bất thường hoặc nếu bệnh nhân đã được điều trị bằng Rituxamab (kháng thể kháng CD20), phải sử dụng các kháng thể khác để phát hiện sự biệt hóa tế bào B như CD79a hoặc yếu tố chuyển dạng ghép cặp gen 5 (Pax-5)<sup>18</sup>. Pax-5 (còn được

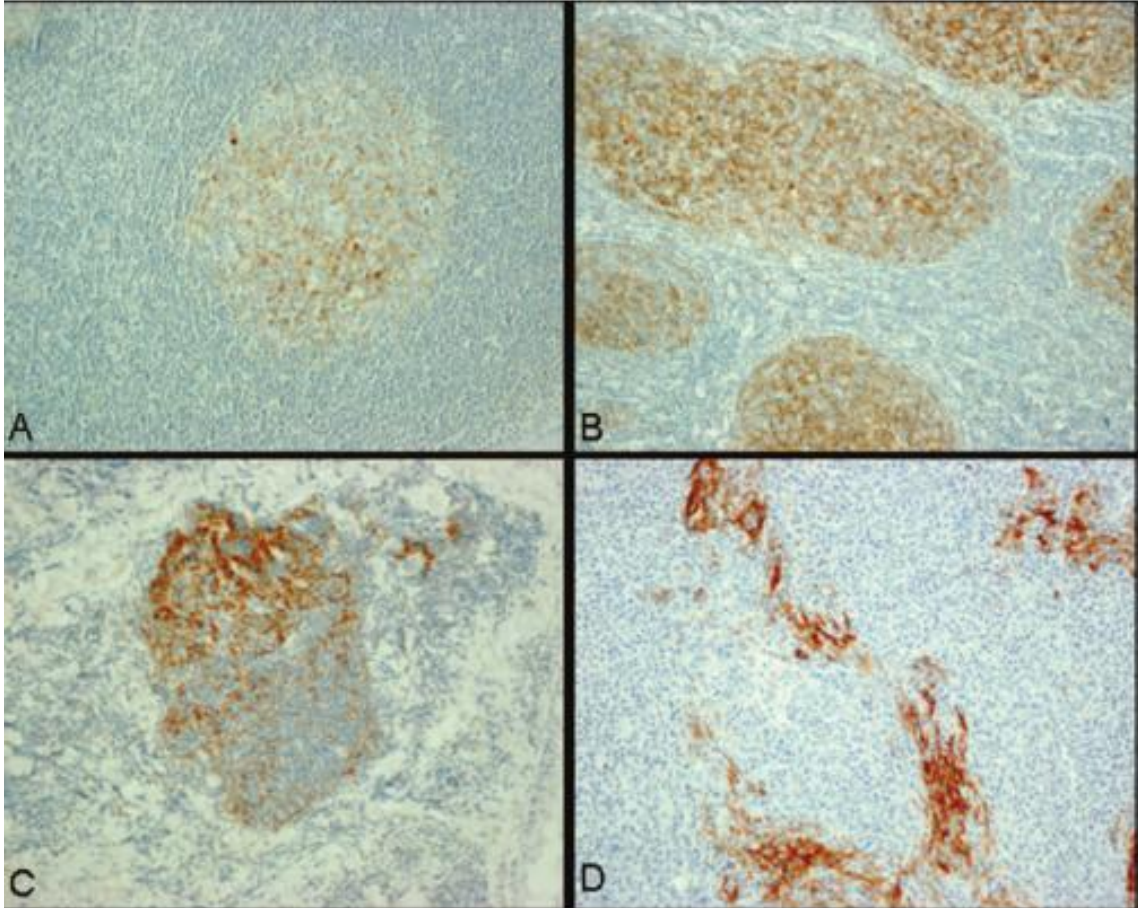
gọi là protein kích hoạt tế bào B đặc hiệu) được đánh giá trong giai đoạn đầu của sự phát triển tế bào B (pro-B và tế bào tiền -B) và ở trong tế bào B nguyên vẹn và tế bào B trưởng thành nhưng không có trong tương bào<sup>19</sup>. Trong mô chướng, Pax-5 được biểu hiện mạnh ở vùng áo nang và bộc lộ yếu hơn ở các tế bào B vùng tâm mầm và vùng gian nang; các tế bào B đơn nhân và các tế bào B vùng rìa hầu hết âm tính. Tế bào T, tế bào plasma, và đại thực bào âm tính với Pax-5. BBCLMT/ULLBN và u lympho tế bào B vùng áo nang (ULTBAN) có biểu hiện Pax-5 mạnh. U lympho thể nang (ULTN) và u lympho lan tỏa tế bào B lớn (ULTBLLT) bộc lộ với Pax5 nhưng không mạnh như trong u lympho thể áo nang. Khoảng một nửa u lympho vùng rìa (ULVR) là dương tính với Pax5. U tủy tương bào (UTTB) và u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL) âm tính với Pax-5.

Rất hiếm trường hợp u lympho T ngoại biên đã được báo cáo có biểu hiện CD20 và / hoặc CD79a vì vậy, mặc dù không phổ biến, nó là một cái bẫy tiềm tàng<sup>18</sup>. CD79a cũng đã được phát hiện trong 10% đến 50% trường hợp bệnh bạch cầu cấp/ u lympho nguyên bào lympho T (T-BBCC/ULNBL)<sup>14,16</sup> làm cho dấu ấn này ít đáng tin trong việc thể hiện sự biệt hóa dòng tế bào B ở các khối u dạng nguyên bào. Ngoài ra, Pax-5 có thể được biểu hiện trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (BBCCDT), chủ yếu là các trường hợp liên quan đến chuyển đoạn t(8, 21) (q22, q22) và trong một số T-BBCC/ULNBL<sup>15,20</sup>. Pax -5 được biểu hiện trên khoảng 70,6% đến 93,5% trường hợp ung thư tế bào Merkel và khoảng 70,6% đến 73,3% ung thư biểu mô tế bào nhỏ và một số hiếm ung thư vú, nội mạc tử cung và ung thư biểu mô đường niệu<sup>21,22</sup>.

#### *1.4.2.2. Dấu ấn cho tế bào võng nang lympho*

Nhuộm HMMD dấu ấn CD21, CD23, hoặc CD35 rất hữu ích để làm nổi bật mạng lưới tế bào võng nang lympho (TBVNL) nếu các cấu trúc nang lympho tế bào B không rõ ràng và để xác định xem có sự hình thành của tâm

mầm (ULVR) hay mở rộng lưới TBVNL (u lympho T nguyên bào miễn dịch mạch) (Hình 1.1, A đến D)<sup>23</sup>.



**Hình 1.1. Nhuộm mạng lưới tế bào võng tâm nang<sup>23</sup>.**

*A, Hệ thống TBVNL bình thường. B, TBVNL trong u lympho thể nang. C, Mạng lưới TBVNL giãn rộng, bị phá vỡ trong u lympho vùng rìa. D, Mạng lưới TBVNL bị phá vỡ vây quanh mạch, đặc trưng trong ULPNBMDM.*

#### 1.4.2.3. Các dấu ấn đánh giá sự biệt hóa dòng

Nhuộm chuỗi nhẹ kappa và lamda có thể giúp xác định sự hiện diện của một quần thể biệt hóa dòng bất thường, đặc biệt là các tương bào. HMMD ít nhạy hơn so với đo tế bào dòng chảy để phát hiện biểu hiện globulin miễn dịch, vì nó không phát hiện globulin miễn dịch bề mặt. Nhuộm HMMD trên bệnh phẩm đã cố định có thể phát hiện các globulin chế tiết trong bào tương. Các tương bào và nguyên bào miễn dịch bộc lộ mạnh với các globulin, trong

khi đó chỉ có một tập hợp nhỏ các tế bào B khác có thể phát hiện globulin miễn dịch. Với HMMD thường quy, luôn kiểm tra các vùng tương tự trong mô để so sánh sự bộc lộ của kappa và lamda để khẳng định sự bộc lộ là đặc hiệu mà ko phải do artifact vì các kháng thể này là đa dòng và có phản ứng không đặc hiệu cao hơn so với các kháng thể đơn dòng. Phương pháp nhuộm lai gắn màu tại chỗ là một phương pháp thay thế được sử dụng để phát hiện biểu hiện globulin miễn dịch trong các bệnh phẩm nhúng parafin. Mặc dù tốn kém hơn và ban đầu khó kiểm tra chi tiết về tế bào học, phương pháp nhuộm lai gắn màu tại chỗ làm tăng độ nhạy và rất hữu ích khi quá trình nhuộm bị nèn, độ đặc hiệu không cao do các kháng thể đa dòng<sup>24</sup>.

#### *1.4.2.4. Các kháng nguyên đặc trưng của tăng sinh tế bào lớn*

Nếu có mặt các tế bào lớn không điển hình, các kháng thể kháng CD15, CD30 và CD45RB (bạch cầu trung tính) phải được đưa vào bảng để loại trừ ULH hoặc u lympho tế bào lớn bất thực hoặc một khối u biểu mô. Cần nhớ rằng CD30 là một kháng nguyên kích hoạt và thường biểu hiện trên các tế bào lớn ở ngoại vi của các nang lympho tế bào B và trong các vùng gian nang. Ngoài ra, các quá trình phản ứng, chẳng hạn như tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, có thể có nhiều tế bào CD30 không điển hình<sup>25,26</sup>. Nhuộm miễn dịch đối với protein ALK (sử dụng kháng thể ALK-1) và CD15 rất hữu ích để đánh giá các tế bào lớn loạn sản CD30 dương tính. Sự mất bộc lộ CD15 không thể loại trừ ULH cổ điển vì khoảng từ 25% đến 40% các trường hợp có thể âm tính hoặc có dương tính ỏ với CD15. Biểu hiện CD30 và ALK-1 trong u lympho tế bào lớn bất thực sản ALK dương tính; không bộc lộ ALK có thể được nhìn thấy trong u lympho tế bào lớn bất thực sản ALK âm tính. Ngoài ra, các xét nghiệm khác như đánh giá virus Epstein-Barr (EBV) (thường gặp hơn trong ULH) hoặc phân tích sắp xếp lại gen thụ thể tế bào T (thường thấy hơn trong u lympho tế bào lớn bất thực sản) có thể được sử dụng. Biểu hiện

của CD45RB loại trừ một khối u biểu mô, nhưng CD45RB âm tính hoặc dương tính yếu có thể được thấy trong các khối u biệt hóa tương bào, u lympho tiền lympho bào, u tủy tương bào, u lympho Hodgkin kinh điển và u lympho tế bào lớn bất thực sản (trong 20% - 40% trường hợp). CD15 và CD30 có thể bộc lộ ở các khối u biểu mô (đặc biệt là ở ung thư biểu mô phổi).

#### *1.4.2.5. Hóa mô miễn dịch của mô hoại tử*

Sự hiện diện hoại tử mà không có nguyên nhân xác định nào khác (nhiễm trùng, tổn thương mạch máu, vv) là yếu tố nghi ngờ quá trình tạo u. Mặc dù hoại tử được xem là nguyên nhân gây ra nhuộm HMMD không đặc hiệu, vẫn có một số dấu ấn có thể đáng tin cậy, đặc biệt là CD3, CD45RO, và CD43; hình thái dương tính với CD20 và CD79a cũng đã được báo cáo<sup>27,28</sup>. Mặc dù các dấu hiệu này có thể hữu ích nhưng việc thiếu các chi tiết về hình thái thường ngăn cản sự phân loại chính xác của quá trình tạo u.

#### *1.4.2.6. Dấu ấn về EBV và các loại virut khác*

Vi-rút Epstein-Barr là tác nhân gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn và các nhiễm khuẩn không đáng kể trong thời thơ ấu. Do đó, nhiều người nhiễm virus tiềm ẩn suốt cuộc đời. Phát hiện EBV rất quan trọng trong việc chẩn đoán tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn; tăng sinh lympho bào trong giai đoạn sau nhiễm virus hoặc các trạng thái suy giảm miễn dịch khác; hoặc u như u lympho Burkitt, ULH, u tế bào NK (bạch cầu tế bào NK tiền triển và u lympho tế bào T/NK ngoài hạch, tít mũi xoang), u dạng nguyên bào miễn dịch/ nguyên tương bào, và u lympho T nguyên bào miễn dịch mạch. HMMD phát hiện các protein mã hoá virus cho thấy một số tương quan với các loại chẩn đoán, như protein màng tiềm ẩn (LMP), kháng nguyên Epstein-Barr (EBNA-2), và lai tại chỗ cho RNA mã hoá EBV (EBER) được sử dụng để xác định EBV trạng thái tiềm ẩn. Type I (EBER dương tính, âm tính LMP-1, dương tính EBNA-2) là điển hình của u lympho Burkitt, tít II

(dương tính EBER, dương tính LMP-1, EBNA-2 âm tính) là typ của ULH, và kiểu III (dương tính EBER, dương tính LMP-1, EBNA-2 dương tính) được thấy trong nhiều rối loạn lympho bào liên quan đến suy giảm miễn dịch (bao gồm cả sau ghép)<sup>29</sup>. HMMD phát hiện protein màng tiềm ẩn của EBV là đặc hiệu nhưng độ nhạy thấp. Hiện tại, phương pháp tốt nhất để phát hiện EBV là nhuộm lai tại chỗ EBER, và điều này thường là đủ để chẩn đoán mà không cần LMP hoặc EBNA-2<sup>30</sup>.

Phát hiện virus Herpes 8 ở người/Virut Herpes liên quan tới Kaposi sarcoma với kháng thể chống lại kháng nguyên nhân tiềm ẩn được sử dụng để chẩn đoán bệnh Castleman, u lympho nguyên tương bào phát sinh trong bệnh Castleman, u lympho tràn dịch nguyên phát và chẩn đoán phân biệt các u lympho nguyên tương bào khác.

### ***1.4.3. Hóa mô miễn dịch trong u lympho B tế bào nhỏ***

#### ***1.4.3.1. Vai trò của CD5 và CD10 trong u lympho B tế bào nhỏ***

Các khối u tế bào B nhỏ được phân tầng theo biểu hiện CD5 hoặc CD10 (Bảng 1). CD5 dương tính và CD10 âm tính (CD5+/CD10-) chủ yếu bao gồm u lympho áo nang và u lympho lympho bào nhỏ (BBCLMT/ULLBN). Bộc lộ của CD5 ít khi được báo cáo ở các u tế bào B khác. Một số lượng nhỏ các ca u lympho vùng rìa tại niêm mạc (MALT) có CD5+ đã được mô tả<sup>31-33</sup>. Một số trường hợp MALT có CD5+ hay gặp ở vùng đầu mặt cổ (đặc biệt là hốc mắt), tế bào khối u trong xương tủy và máu ngoại biên, hay đợt tái phát. 15% u lympho vùng rìa (lách, hạch, và bệnh bạch cầu) được báo cáo là CD5+ sử dụng đo tế bào dòng chảy hoặc HMMD trên mô cắt lạnh hoặc cố định<sup>34</sup>. Bệnh bạch cầu tế bào tóc ít khi biểu hiện CD5<sup>35,36</sup>.

CD5 âm tính và CD10 dương tính (CD5-/CD10+) được thấy trong u lympho thể nang và trong bệnh bạch cầu cấp/u lympho nguyên bào lympho B. Tuy nhiên bệnh bạch cầu cấp/u lympho nguyên bào lympho B thường bị loại



khối nhóm này bởi hình thái học dạng nguyên bào của nó và biểu hiện với TdT và/hoặc CD34. CD10 dương tính trong khoảng 10% trường hợp ULH và khoảng 2% đến 6% u lympho vùng rìa<sup>37,38</sup>. Các trường hợp hiếm gặp của u lympho áo nang biến thể nguyên bào mất bộc lộ với CD5 và CD10 dương tính<sup>39</sup>.

CD5 và CD10 không bộc lộ (CD5- /CD10-) thường gặp nhất ở u lympho vùng rìa, u lympho lympho tương bào/Waldenstrom macroglobulinemia và bệnh bạch cầu tế bào tủy. Một nhóm nhỏ các u lympho thể nang (5% -30%) và BBCLMT/ULLBN (ít hơn 1% khi đo tế bào dòng chảy nhưng lên đến 25% trong nhuộm HMMD parafin) âm tính đối với CD5 và CD10<sup>40</sup>. Một số nhỏ trường hợp u lympho áo nang (4% -25% trường hợp) không bộc lộ với CD5 trên cả HMMD và đo tế bào dòng chảy.

Các khối u có biểu hiện kép của CD5 và CD10 (CD5+ CD10+) rất hiếm thấy đại diện cho ít hơn 1% khối u tế bào B. Dạng bộc lộ này có trong 1% u lympho thể nang; 4%-10% u lympho áo nang, dưới 1% BBCLMT/ULLBN, và rất hiếm trong u lympho nguyên bào lympho B<sup>41</sup>.

#### *1.4.3.2. CD23 và CD5 trong u lympho B tế bào nhỏ*

Hầu hết các trường hợp của u lympho áo nang đều có lâm sàng tiến triển hơn so với các thể u lympho B tế bào nhỏ khác, vì vậy việc xác định u lympho thể áo nang là rất quan trọng. Nhuộm HMMD dấu ấn CD23 rất hữu ích trong chẩn đoán phân biệt nhóm u lympho B tế bào nhỏ có CD5 dương tính: BBCLMT/ULLBN và u lympho áo nang. CD23 bộc lộ trong BBCLMT/ULLBN (hầu như tất cả các trường hợp dương tính bằng đo tế bào dòng chảy, tuy nhiên biểu hiện có thể yếu đến 35% trường hợp, và 82% -95% trường hợp dương tính trên HMMD)<sup>42,43</sup>. Khoảng 3% đến 13% u lympho áo nang bộc lộ với CD23 trên HMMD và khoảng 45% (phần lớn là bộc lộ yếu) bằng đo tế bào dòng chảy. Các đặc điểm về hình thái học giúp chẩn đoán u lympho áo nang hơn là BBCLMT/ULLBN bao gồm mất cấu trúc giả nang

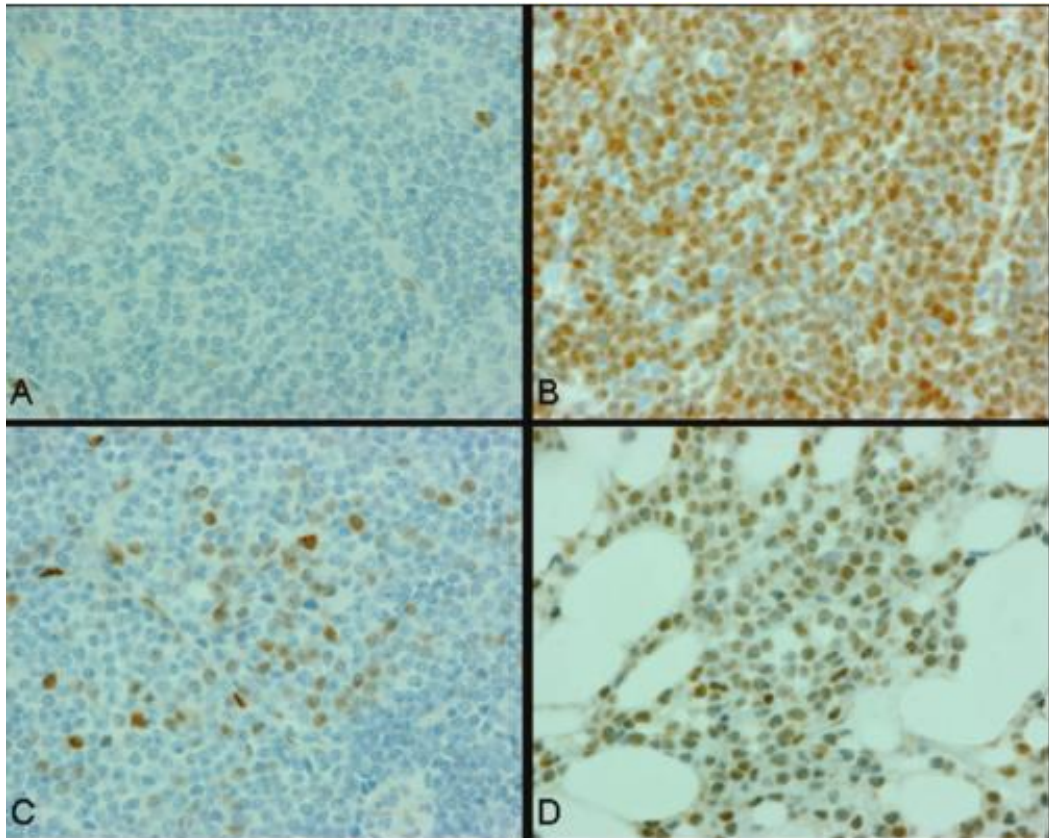
(tăng sinh tâm mầm thường thấy trong BBCLMT/ULLBN), tế bào lympho nhỏ với nhân tăng sắc, đa hình hơn so với BBCLMT/ULLBN, thành mạch máu thành dày dương tính với PAS kèm theo các mô bào và trong hầu hết trường hợp tỉ lệ nhân chia cao hơn, sự bộc lộ với Cyclin –D1 giúp khẳng định chẩn đoán u lympho áo nang. CD23 cũng bộc lộ trong xấp xỉ từ 16% đến 33% trường hợp u lympho thể nang trên HMMD.

#### *1.4.3.3. Cyclin D1 và SOX 11 trong u lympho B thể áo nang*

U lympho B thể áo nang là u lympho tế bào B gồm các tế bào đơn dạng kích thước nhỏ đến trung bình với màng nhân méo mó và chuyển đoạn CCND1. Mô bệnh học đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào với màng nhân méo mó gợi lại hình ảnh tâm bào sắp xếp tạo cấu trúc lan tỏa, giả nang. Mô u thường rải rác các mô bào dạng biểu mô tạo hình ảnh bầu trời sao kèm các mạch máu nhỏ kính hóa. Một số phương pháp thường được sử dụng để củng cố chẩn đoán mô bệnh học u lympho áo nang như xác định chuyển đoạn t(11;14) (q13;q32) bằng lai tại chỗ gắn huỳnh quang (FISH), Southern Blot, phản ứng chuỗi transcripase-polymerase, hoặc phản ứng chuỗi polymerase (PCR). Ngoài ra, sự biểu hiện quá mức cyclin D1 có thể được phát hiện bằng nhuộm HMMD. Phát hiện chuyển đoạn bằng Southern Blot chỉ dương tính trong 40% đến 70% các trường hợp<sup>44,45</sup>. Phát hiện biểu hiện Cyclin D1 bằng HMMD hoặc biểu hiện chuyển đoạn t(11; 14) (q13; q32) bằng FISH là những xét nghiệm xác nhận được ưa thích để chẩn đoán u lympho thể áo nang. Cyclin D1 âm tính trên HMMD ước tính trong khoảng 10% đến 25% trường hợp và trong ít hơn 10% trường hợp nếu sử dụng FISH<sup>43,46,47</sup>. Việc cyclin D1 âm tính trên HMMD có thể do một phần là do kỹ thuật, đặc biệt là do kháng thể. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh hiệu quả của kháng thể đơn dòng thô đã tăng nhạy mà không làm mất đáng kể độ đặc hiệu<sup>48,49</sup>.

Cyclin D1 bình thường bộc lộ trên các mô bào, tế bào nội mô mạch máu, nguyên bào xơ và rất ít các tế bào vùng áo nang (Hình 1.2, A). Cyclin D1 được biểu hiện trong nhân tế bào u lympho áo nang, và biểu hiện tế bào chất là không đặc hiệu (Hình 1.2, B). Trong các trường hợp cyclin D1 âm tính nhưng đặc điểm hình thái học và HMMD thiên về u lympho áo nang, việc sử dụng FISH tìm chuyển đoạn t(11; 14) sẽ hữu ích trong việc xác minh các trường hợp như vậy. Một số trường hợp u lympho áo nang âm tính với Cyclin D1 nhưng bộc lộ quá mức với các cyclin khác (cyclin D2 hoặc D3), và hiếm trường hợp cho thấy chuyển đoạn gen liền kề CCND2 ở 12p13 bên cạnh locus của chuỗi nhẹ  $\kappa$  tại 2p12.55.

Mặc dù biểu hiện cyclin D1 kèm theo đặc điểm mô học là dấu hiệu khá chắc chắn của u lympho áo nang, các khối u lympho khác cũng biểu hiện quá mức cyclin D1. Sự biểu hiện cyclin D1 đã được báo cáo ở 13% đến 19% BBCLMT/ULLBN (đặc biệt là ở các trung tâm tăng sinh) (Hình 1.2, C)<sup>50</sup>. 25% u tủy tương bào và 40% đến 100% bệnh bạch cầu tế bào tóc (không đều giữa các tế bào) (hình 1.2, D)<sup>51</sup>. Một số ít trường hợp (khoảng 4% -15%) u lympho vùng rìa tại lách cũng được báo cáo có bộc lộ với cyclin D1 và chuyển đoạn t (11, 14) (q13, q32)<sup>52</sup>. Trong trường hợp nghi ngờ bệnh bạch cầu tế bào tóc với biểu hiện cyclin D1, một kháng thể mới là Annexin A1 hữu ích trong việc chẩn đoán xác định và phân biệt bệnh bạch cầu tế bào tóc với biến thể tế bào tóc của u lympho vùng rìa tại lách. Annexin A1 cũng được biểu hiện ở bạch cầu trung tính nên cần có sự tương quan về hình thái mô học, đặc biệt trong tủy xương<sup>53</sup>.



**Hình 1.2. Bộc lộ của Cyclin D1<sup>51</sup>.**

*A, Cyclin D1 bộc lộ rải rác ở tế bào nội mô phản ứng, mô bào. B, Dương tính mạnh với nhân của ULTBAN. C, Dương tính với nguyên bào miễn dịch trong trung tâm tăng sinh của BBCLMT/ULLBN. D, Bộc lộ yếu với nhân tế bào trong bệnh bạch cầu tủy.*

SOX11 là một yếu tố phiên mã, bộc lộ ở mô não trẻ em và ở một số u ác tính ví dụ như là u lympho vùng áo nang. Như đã trình bày, dấu ấn CyclinD1 thường bộc lộ đặc trưng và trong phần lớn các u lympho vùng áo nang. Tuy nhiên, có một tỉ lệ không nhỏ các trường hợp u lympho vùng áo nang âm tính với CyclinD1 và các u lympho khác dương tính với cyclinD1. Trong những trường hợp này, dấu ấn SOX11 rất có giá trị để giải quyết những khó khăn này. Theo nghiên cứu phân tích tổng hợp của Woojoo Lee<sup>54</sup>, dấu ấn SOX11 có nhạy từ 78-100% và độ đặc hiệu từ 72-100%.

#### 1.4.3.4. Bộc lộ của CD10, protein BCL6 và BCL2 trong u lympho thể nang

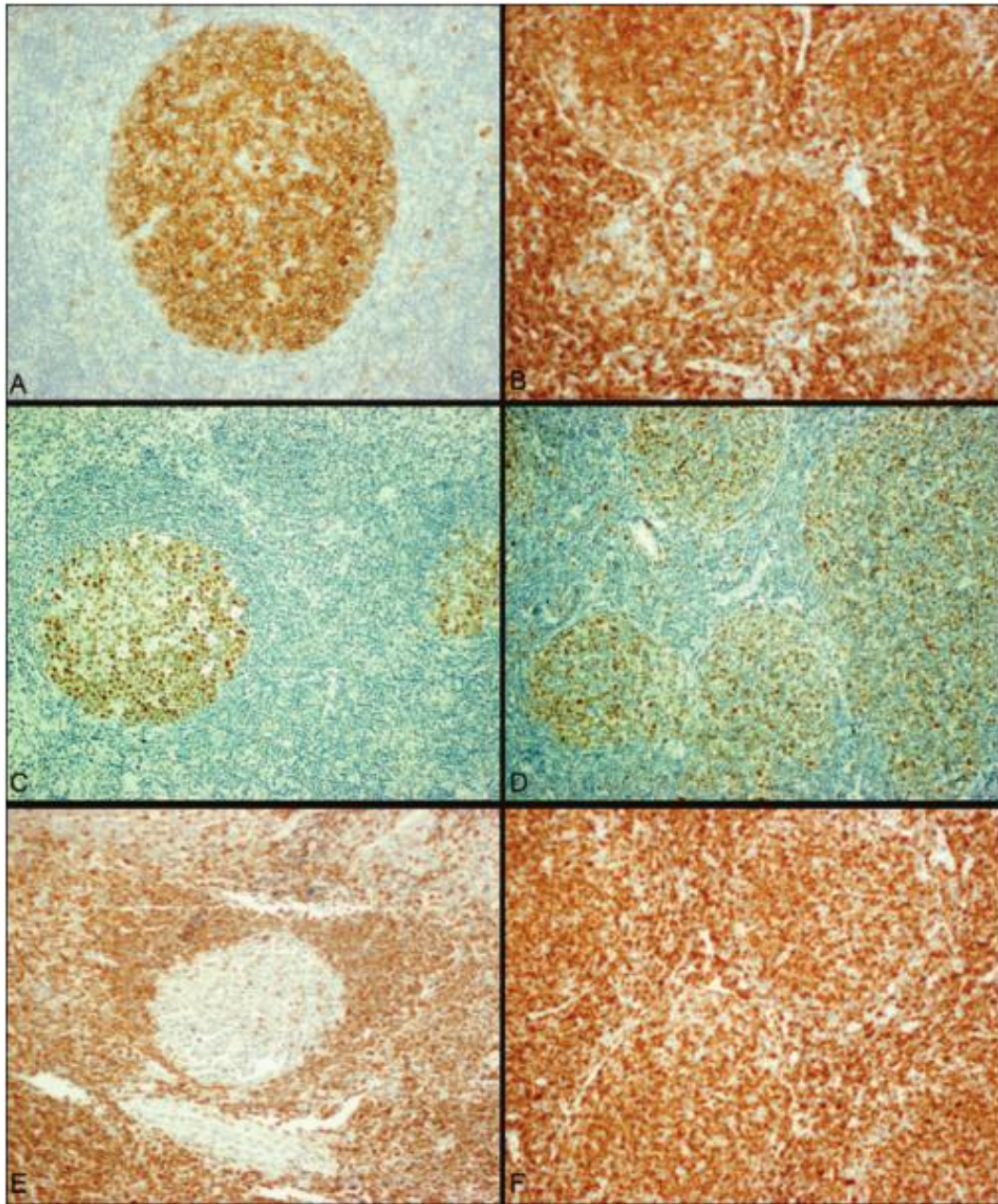
CD10 và BCL-6 được biểu hiện ở cả tâm mầm nang lympho bình thường và u (Hình 1.3, A - D). CD10 cũng được biểu hiện ở tế bào hạt, tế bào tiền B và tiền T, tế bào T trong u lympho T nguyên bào miễn dịch mạch. Ngoài ra, CD10 được biểu hiện trong các tế bào nội mô và trong một số tế bào u biểu mô như ung thư biểu mô tế bào gan và ung thư biểu mô tế bào thận. BCL-6 được thể hiện trong một số lượng nhỏ các tế bào T. BCL-6 có liên quan đến chức năng của tâm mầm và giảm bộc lộ khi tế bào B trải qua chết theo chương trình hoặc khi nó thoát khỏi tâm mầm để trở thành tế bào B nhớ hoặc tương bào. U lympho thể nang độ thấp tại hạch đặc trưng bởi hình thái mô học: tăng sinh mật độ các tâm mầm sắp xếp sát nhau, các tế bào có khía dọc, mất các đại thực bào tâm nang, mất cấu trúc vùng áo nang, ngoài ra u thường xâm lấn vỏ hạch và mô mỡ xung quanh. Sự có mặt của các lympho bào nhỏ ngoài nang dương tính với CD10 và BCL6 hỗ trợ mạnh trong chẩn đoán u<sup>55</sup>. Một vài tế bào đơn lẻ dương tính với BCL6 có trong vùng gian nang bình thường (chủ yếu là các tế bào T), nhưng một số lượng lớn các tế bào dương tính với BCL-6 sẽ hỗ trợ cho chẩn đoán u lympho thể nang. Khoảng 10% đến 30% u lympho thể nang tại hạch không biểu hiện CD10 trên HMMD, và khi đó BCL-6 có thể giúp xác định nguồn gốc tâm mầm của u<sup>56</sup>. Tuy nhiên, các trường hợp hiếm gặp u lympho tế bào áo nang có BCL-6 dương tính bao gồm cả các biến thể nguyên bào đã được mô tả<sup>57</sup>. Sự hiện diện của một số nhỏ các tế bào lớn BCL-6 dương tính với số lượng lớn các lympho bào nhỏ BCL 6 âm tính và dương tính với BCL2 là chỉ điểm cho sự xâm nhập nang lympho của u lympho vùng rìa.

Chẩn đoán của u lympho thể nang trong tủy xương cần phải phân biệt với nang phản ứng và với các u lympho tế bào B nhỏ khác, đặc biệt là

BBCLMT/ULLBN và u lympho thể áo nang. Tăng sinh số lượng lympho bào B có CD20 dương tính, bộc lộ với CD10 và BCL2, sắp xếp vùng cận bè xương và tạo cấu trúc mạng lưới tế bào võng là các dấu hiệu hỗ trợ chẩn đoán u lympho thể nang<sup>58</sup>. Việc xác định các cụm lympho bào nhỏ có thể khó khăn vì CD10 có thể dương tính với các tế bào đệm tủy xương và các tế bào B chưa trưởng thành. U lympho tế bào áo nang (có thể ở vị trí cận bè ) bộc lộ với CD5 và cyclin D1, và BBCLMT/ULLBN bộc lộ với CD5 và CD23.

BCL-2 là một phân tử chống quá trình chết theo chương trình bình thường biểu hiện ở các tế bào tiền B, các lympho bào B áo nang bình thường và một số loại u lympho tế bào B. BCL-2 không bộc lộ trong các tế bào B tâm mầm bình thường (Hình 1.3, A). Hầu như tất cả các u lympho B tế bào nhỏ có biểu hiện với BCL-2<sup>59</sup>. Nhìn chung, khoảng 85% đến 90% u lympho thể nang có BCL-2 dương tính. Biểu hiện BCL-2 thay đổi theo độ mô học của u lympho thể nang, với gần 100% ở độ 1 và khoảng 75% ở độ 3<sup>60</sup>. Nhuộm HMMD dấu ấn BCL-2 rất hữu ích trong việc phân biệt u lympho thể nang với nang lympho tăng sinh phản ứng. Các tế bào B trong các trung tâm nang phản ứng âm tính với BCL-2, trong khi vùng áo nang và các nang lympho nguyên phát có BCL-2 dương tính<sup>61</sup>. Hầu hết các u lympho thể nang âm tính BCL-2 đều không có đột biến chuyển đoạn t(14; 18); tuy nhiên, một số ULTN có đột biến trong gen BCL2 dẫn đến kết quả âm tính giả trên nhuộm HMMD<sup>62</sup>.

U lympho vùng rìa cũng dương tính với BCL-2<sup>60</sup>. Cần lưu ý khi sử dụng biểu hiện BCL-2 như là bằng chứng của u lympho vùng rìa đặc biệt là ở lách và hạch trong ổ bụng, nơi mà BCL2 có thể dương tính với vùng rìa tăng sinh phản ứng<sup>63</sup>.



**Hình 1.3. Kết hợp CD10, Bcl2, Bcl6 hữu ích trong chẩn đoán phân biệt u lympho thể nang (B, D, F) với nang lympho phản ứng (A, C, E) <sup>55</sup>.**

U lympho thể nang ngoài hạch có sự bộc lộ với CD10 và BCL2 thay đổi nhiều hơn so với u lympho thể nang tại hạch điều này thể hiện cơ chế bệnh học khác và việc chẩn đoán trở nên khó khăn hơn, vì đa số các trường hợp này không có đột biến chuyển đoạn t(14; 18) (q32, q21). Ví dụ: u lympho thể nang nguyên phát tại da thường không bộc lộ với CD10, đặc biệt là thể lan

tỏa<sup>64</sup> nhưng có bộc lộ với BCL6 thể hiện u có nguồn gốc tâm mầm, tuy nhiên việc khẳng định ác tính vẫn là vấn đề. Sự bộc lộ với BCL2 rất thay đổi, nếu có thì cũng yếu hơn so với các tế bào T phản ứng. Các nghiên cứu gần đây cho thấy các trường hợp u lympho thể nang nguyên phát tại da có dạng cấu trúc nang có thể phát hiện t(14, 18) (q32, q21) (41%) và t(3, 14) (q27, q32) (7%)<sup>65</sup> và tỉ lệ bộc lộ CD10 cao hơn ở các trường hợp có đột biến chuyển đoạn<sup>66</sup>. Hiện tại, chẩn đoán u lympho thể nang nguyên phát tại da dựa chủ yếu vào các đặc điểm hình thái (tăng số lượng tế bào có khía, mất các đại thực bào tâm nang và vùng áo nang), sự có mặt của lưới tế bào võng tâm nang.

**Bảng 1.2. Kiểu hình miễn dịch của u lympho B tế bào nhỏ**

| Loại u              | CD5 | CD10 | BCL2 | IgD | BCL6 | MUM1 | CD43 | Cyclin D1 | CD23 | Annexin-A1 |
|---------------------|-----|------|------|-----|------|------|------|-----------|------|------------|
| <b>ULTBAN</b>       | +   | -    | +    | +   | -    | -    | +    | +         | -/+  | -          |
| <b>BBCLMT/ULLBN</b> | +   | -    | +    | +   | -    | +/-  | +    | -/+       | +    | -          |
| <b>ULTN</b>         | -   | +    | +    | -/+ | +    | -    | -    | -         | -/+  | -          |
| <b>MALT</b>         | -   | -    | +    | -   |      | +/-  | +/-  | -         | -    |            |
| <b>ULVR, hạch</b>   | -   | -    | +    | +/- | -/+  | +    | +/-  | -         | -    | -          |
| <b>ULVR, lách</b>   | -   | -    | +    | +   | -    | +/-  | -    | -         | -    | -          |
| <b>ULLTB/WM</b>     | -   | -/+  | +    | -   | -    | +    | -/+  | -         | -/+  | -          |
| <b>BBCT</b>         | -   | -/+  | +    | -   | -    |      |      | +         | -/+  | +          |

\* IgD immunoglobulin D; ULTBAN, u lympho áo nang; +, trên 50%; -, dưới 5%; -/+, từ 5% - 25%; BBCLMT/ULLBN, u lympho lympho bào nhỏ, bệnh bạch cầu mạn dòng lympho; +/-, 25% - 50%; ULTN, u lympho thể nang; MALT, mô lympho kết hợp niêm mạc; ULVR, u lympho vùng rìa; ULLTB/WM, u lympho lympho tương bào/Waldenstrom; BBCT, bệnh bạch cầu tóc.



#### 1.4.3.5. Các kháng nguyên khác hữu ích trong u lympho B tế bào nhỏ

**CD43:** CD43 được thể hiện trong các tế bào T, các tế bào dòng tủy, tương bào, và dương tính yếu ở các mô bào. CD43 thường âm tính với các tế bào B bình thường. Biểu hiện CD43 trong tế bào B là dấu ấn hỗ trợ cho chẩn đoán u lympho. Tuy nhiên, các trường hợp ngoại lệ tế bào B bình thường có bộc lộ với CD43 như lympho tương bào phản ứng, tế bào B trong tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, và các phân nhóm nhỏ của tế bào B ở đoạn cuối hồi tràng<sup>67</sup>. Biểu hiện CD43 cũng được thấy trong tổn thương lympho biểu mô lành tính.

Nhuộm HMMD dấu ấn CD43 hữu ích trong việc xác định các u lympho tế bào B nhỏ khi dùng phối hợp với các dấu ấn khác (Bảng 1). Khoảng 20% - 50% u lympho vùng rìa tại niêm mạc và khoảng 40% đến 50% các u lympho vùng rìa tại hạch có bộc lộ với CD43<sup>68,69</sup>; u lympho vùng rìa tại lách âm tính với CD43<sup>70,71</sup>. Hầu hết trường hợp u lympho áo nang (60%-95%) và BBCLMT/ULLBN dương tính với CD43, trong khi u lympho thể nang rất hiếm khi dương tính với CD43 (5%-10%)<sup>72,73</sup>.

Do đó, có thể dự đoán được biểu hiện CD43 trong các u lympho tế bào B nhỏ có CD5 dương tính; ngược lại, nếu CD43 xuất hiện trong u lympho tế bào B nhỏ CD10 dương tính tại hạch thì cần làm thêm các dấu ấn HMMD CD5 và cyclin D1 hoặc FISH cho cyclin D1 và sự sắp xếp lại gen BCL2 t(14; 18) (q32;q21) để xác định đó là u lympho áo nang CD10+ hay u lympho thể nang CD43+. Nên lưu ý rằng, khi độ mô học của u lympho thể nang tăng, CD43 có thể được biểu hiện. Trong một nghiên cứu của Lai và cộng sự 6% của u lympho thể nang độ 3 và 28% các u lympho lan tỏa tế bào lớn có biểu hiện CD43<sup>72</sup>.

#### 1.4.3.6. Dấu ấn hóa mô miễn dịch đánh giá sự tăng sinh tế bào

**MIB-1 (Ki-67)** là dấu ấn giúp đánh giá sự tăng sinh tế bào, rất hữu ích trong phân biệt u lympho thể nang với nang lympho tăng sinh phản ứng và với các u lympho B tế bào nhỏ khác. Các tâm mầm phản ứng có tỉ lệ phân bào cao cùng với sự phân cực của nang (tăng sinh nhiều hơn ở vùng tối); Ngược lại, tỉ lệ phân bào thấp hơn ở các u lympho thể nang độ thấp và các nang bị xâm nhập bởi u lympho vùng rìa. Tuy nhiên, ở u lympho thể nang độ 2 và 3 cũng có tỉ lệ phân bào cao tương tự như nang phản ứng. Ngoài ra, lát cắt tiếp tuyến qua vùng áo nang cũng có tỉ lệ MIB-1 thấp hơn. MIB-1 dương tính dạng bia bắn trong u lympho vùng rìa tại lách (tâm mầm phản ứng dương tính mạnh, vùng áo nang âm tính, tế bào u vùng rìa dương tính)<sup>74</sup>.

#### 1.4.4. Hóa mô miễn dịch trong u lympho Burkitt

U lympho Burkitt (ULB) có đặc điểm hình thái đặc trưng (quần thể tế bào nhỏ đơn dạng với nhân tròn) và chuyển đoạn liên quan đến C-MYC ở 8q24 (với các globulin miễn dịch chuỗi nặng [14q32] hoặc chuỗi nhẹ  $\kappa$  [2q11] hoặc  $\lambda$ [22q11]). Mô bệnh học của ULB đặc trưng bởi sự tăng sinh lan tỏa, đơn dạng các tế bào u có kích thước trung bình. Các tế bào u có nhân tròn, chất nhiễm sắc vón cục và có nhiều hạt nhân ưa kiềm kèm bào tương kiềm và có hóc. Tế bào u thường có nhiều nhân chia và các thể chết theo chương trình. Mô u thường có rất nhiều đại thực bào “bụi” tạo hình ảnh bầu trời sao.

U lympho Burkitt thường có tỉ lệ phân bào cao (gần 100%) khi phát hiện bằng nhuộm HMMD dấu ấn MIB-1 (Ki-67) và có kiểu hình miễn dịch CD20+, CD10+, BCL-6+, CD43+, BCL-2-, TdT-, MUM-1- và globulin miễn dịch bề mặt dương tính. Một số u lympho có bất thường C-MYC có hình thái không điển hình hoặc “giống Burkitt” như nhân đa hình hơn, một số lympho bào lớn chuyển dạng và ít biểu hiện với CD43 (xấp xỉ 40%)<sup>72</sup>. Thông thường tất cả các ULB có tính chất địa phương, khoảng từ 25% đến 40% ULB ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, và dưới 30% ULB lẻ tẻ là dương tính với EBV.

Có sự chông chéo về hình thái học, kiểu hình miễn dịch, kiểu gen, và biểu hiện giữa ULB và ULTBLLT. Phần lớn các ULB tuân thủ các đặc tính miễn dịch và kiểu gen điển hình. Các đặc điểm phân tử của ULB đã được xác định gần đây<sup>75,76</sup>. Có khoảng 3% đến 8% các trường hợp có hình thái ULTBLLT có đặc điểm phân tử của ULB. Sự hiện diện của các bất thường C-MYC thường liên quan đến kiểu gen phức tạp trong 5% đến 20% các trường hợp ULTBLLT giải thích sự ác tính của u nhưng phải là u lympho Burkitt. Trong số ít trường hợp ULB biểu hiện với BCL-2, một số trường hợp không nhận thấy sự sắp xếp lại gen C-MYC và một số có sắp xếp lại BCL2<sup>77</sup>. Trong tương lai, các dấu ấn miễn dịch có thể sẽ được phát triển phản ánh đặc điểm phân tử của ULB để chẩn đoán và tiên lượng sâu hơn kiểu hình "phân tử" này.

#### ***1.4.5. Hóa mô miễn dịch trong u lympho lan tỏa tế bào B lớn***

U lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm khoảng từ 30% đến 40% ULPKH ở người lớn. Đặc điểm mô học là sự tăng sinh quần thể lympho bào nhân lớn không có khía và lympho bào chuyên dạng dạng có kích thước bằng hoặc lớn hơn đại thực bào kèm bộc lộ với các dấu ấn dòng tế bào B: CD20, CD79a hoặc Pax-5. Mô bệnh học đặc trưng bởi sự tăng sinh lan tỏa các tế bào dạng lympho kích thước trung bình-lớn phá vỡ hoàn toàn hay một phần mô hạch. Típ mô bệnh học này gồm 3 biến thể: biến thể nguyên tâm bào, biến thể nguyên bào miễn dịch và biến thể bất thực sản. Các yếu tố phiên mã tế bào B là OCT-2 và Bob-1 bộc lộ trong ULTBLLT và rất hữu ích trong việc phân biệt ULTBLLT với ULH. Sự biểu hiện của yếu tố phiên mã gen sinh đa u tủy- 1/yếu tố điều hòa interferon 4 (MUM-1/IRF4) rất hữu ích trong việc phân thứтип của ULTBLLT thành các nhóm tiên lượng. MUM-1 là dấu ấn của tế bào B giai đoạn muộn hay giai đoạn sau tâm mầm. MUM-1 thường được biểu hiện trong nhân tương bào, một phần nhỏ (khoảng 5%) các tế bào B trong

vùng sáng của tâm mầm (các tế bào B tâm mầm giai đoạn cuối ít biểu hiện BCL-6) và lên tới 5% các tế bào T CD30+ vùng tâm mầm và vùng gian nang. Khi các tế bào B rời khỏi tâm mầm, chúng sẽ mất bộc lộ với BCL6, bộc lộ với MUM-1 và CD138 để trở thành tế bào B nhớ hoặc tương bào. MUM1 cũng bộc lộ ở u lympho thể nang độ 3, các tiền lympho bào trong tâm mầm tăng sinh của BBCLMT/ULLBN và với các tương bào trong u lympho vùng rìa và u lympho tương bào<sup>78</sup>.

#### *1.4.5.1. Phân dưới nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa theo giai đoạn biệt hóa tế bào B*

U lympho lan tỏa tế bào B lớn có đặc điểm sinh học không đồng nhất phản ánh sự thay đổi về lâm sàng, tiên lượng, kiểu hình miễn dịch, di truyền và phân tử. Trong 5 đến 10 năm qua, việc sử dụng dữ liệu di truyền phân tử và HMMD đã có nhiều tiến bộ trong phân nhóm ULTBLLT thành các nhóm liên quan lâm sàng dựa trên sinh bệnh học tế bào u. Dựa trên sự biểu hiện của gen, ULTBLLT được chia thành 3 nhóm riêng biệt tương quan đến tiên lượng (nhóm tâm mầm, nhóm tế bào B hoạt động và nhóm không phân loại,тип 3)<sup>79,80</sup>. Sự bộc lộ của 3 kháng nguyên CD10, BCL-6 và MUM-1 thay thế cho đặc điểm phân tử đã được sử dụng để phân loại ULTBLLT thành 3 nhóm: nhóm tâm mầm (CD10+ hoặc CD10-, BCL-6+, MUM-1 -) và nhóm không tâm mầm hay nhóm tế bào B hoạt động hay nhóm sau tâm mầm (CD10 -, BCL-6 +/-, MUM-1+)<sup>81,82</sup>.

#### *1.4.5.2. Hóa mô miễn dịch trong tiên lượng u lympho B lan tỏa tế bào lớn.*

Các kháng nguyên đơn lẻ liên quan đến chết theo chương trình (BCL-2, survivin, protein ức chế FLICE, protein ức chế chết theo chương trình liên quan đến nhiễm sắc thể X ở động vật có vú, vv), sự biệt hóa tế bào B (CD10, BCL-6) phân tử kết dính (phân tử kết dính gian bào, sCD44) và protein điều hòa chu trình tế bào (P53, cyclin D2, D3, Ki-67) cũng đã được đánh giá về

ảnh hưởng đến tiên lượng trong ULTBLLT, kết quả gây tranh cãi do sự thay đổi tuổi và giai đoạn bệnh nhân, cách đánh giá dương tính với các dấu ấn HMMD, các bất thường về di truyền như sự hiện diện của chuyển đoạn t(14;18) (q32, q21) và thiếu thống nhất trong điều trị giữa các nghiên cứu khác nhau<sup>83</sup>.

BCL-2 là dấu ấn được nghiên cứu nhiều nhất. Trong hầu hết các trường hợp, bộc lộ BCL2 thường có tiên lượng không tốt, đặc biệt là ở nhóm không tâm mạch<sup>84</sup>. Tác động ít hơn của BCL-2 trong nhóm tâm mạch có thể liên quan đến cơ chế biểu hiện của BCL-2 do chuyển đoạn t(14;18) hoặc khuếch đại tại locus BCL2 hơn là kích hoạt NFκB. Biểu hiện MUM-1 liên quan đến tiên lượng xấu (phản ánh kiểu hình không tâm mạch), biểu hiện của nó có thể phản ánh sự kích hoạt của con đường NFκB và các gen ức chế chết theo chương trình.

Biểu hiện BCL-2 trong ULTBLLT nguyên phát tại da là dấu hiệu đặc biệt. Theo truyền thống, ULTBLLT nguyên phát tại da được chia thành u ở chân và u ở nơi khác. Việc phân biệt này do u nguyên phát ở da có tiên lượng tồi hơn. Trong loại phân loại u da mới của TCYTTG u lympho lan tỏa tế bào lớn nguyên phát tại da có kiểu hình miễn dịch điển hình, biểu hiện dương tính mạnh đối với BCL-2 và MUM-1, BCL-6 thay đổi, và không có bộc lộ với CD10 và CD138. Các nghiên cứu gần đây đã khẳng định sử dụng BCL-2 và MUM-1, cũng như yếu tố phiên mã FOX-P1, biểu hiện dự đoán tiên triển ác tính của khối u trong ULTBLLT<sup>85,86</sup>.

Hiện tại, việc tiến hành HMMD trong ULTBLLT cần bao gồm các dấu ấn CD5, CD10, BCL-6, MUM-1 và BCL-2. CD10 bộc lộ tại màng, BCL-2 bộc lộ bào tương, BCL-6 và MUM-1 bộc lộ với nhân. Trong một nghiên cứu gần đây của Muris và cộng sự, đánh giá dương tính tối ưu với các dấu ấn là 30% tế bào u dương tính đối với CD10, BCL-6 và MUM-1 và 50% đối với

BCL-2. Nếu trên mô bệnh học có nhiều nguyên tương bào và nguyên bào miễn dịch, CD138 nên được chỉ định. Hầu hết các ULTBLLT có tỉ lệ phân bào khoảng 40%-60%. Trong ULTBLLT với các dấu hiệu mô học của tăng sinh mạnh (nhiều nhân chia, không có đại thực bào ăn mảnh vụn tế bào, tỉ lệ Ki-67 trên 80% tế bào u), cần làm FISH để phát hiện bất thường của C-MYC. Nếu u phát triển dạng mảng lớn hoặc có bộc lộ với CD10, nhuộm các dấu ấn tế bào võng tâm nang sẽ hữu ích để loại trừ ULTBLLT chuyển dạng từ u lympho thể nang. Khoảng 5% đến 10% ULTBLLT có CD5 dương tính; hầu hết các trường hợp đều là phát sinh mới nhưng cyclin D1 và CD23 nên được thực hiện trong những trường hợp này để loại trừ sự chuyển dạng từ u lympho áo nang hoặc BBCLMT/ULLBN tương ứng.

#### *1.4.5.3. Các phân nhóm đặc biệt và chú ý trong u lympho tế bào B lớn lan tỏa*

U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/ mô bào (u lympho tế bào b lớn giàu tế bào t/ mô bào) được nhận diện bởi các tế bào u rời rạc hoặc nhóm nhỏ tế bào u CD20 dương tính trên nền tế bào T độc (T- CD8, TIA-1) kích thước nhỏ và mô bào. Hiếm khi thấy tế bào B kích thước nhỏ, nếu có cần cân nhắc đó là u lympho Hodgkin thể nốt giàu lympho bào. Các đặc điểm để phân biệt: trong u lympho tế bào b lớn giàu tế bào t/ mô bào có trội thành phần tế bào T -CD8, TIA-1 và mất mạng lưới tế bào võng, còn trong u lympho thể nốt trội lympho bào tế bào T- CD4+, CD57+ và có sự hiện diện của mạng lưới tế bào võng. Globulin miễn dịch chuỗi nhẹ có thể được phát hiện bằng HMMD trong bào tương các tế bào lớn ở u lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/ mô bào.

U lympho B tế bào lớn tại tuyến ức thường không bộc lộ với CD5 và CD10 cũng như globulin miễn dịch và HLA-DR bằng đo tế bào dòng chảy. Tế bào u bộc lộ với MUM-1 thể hiện nguồn gốc tế bào B hoạt hóa hay tế bào B sau tâm mầm. CD30 dương tính yếu và thay đổi. Vị trí lâm sàng và sự hiện diện của các tế bào lớn dương tính ỏ với CD30 có thể gợi ý ULH; Tuy nhiên,

CD45 dương tính và CD15 âm tính có thể phân biệt u lympho tế bào B lớn tại tuyến ức với ULH<sup>87</sup>. Biểu đồ gen của u lympho B lớn tuyến ức chông chéo đáng kể với ULH và một gen mới, MAL giúp phân biệt u lympho B lớn tại tuyến ức với các ULTBLLT khác. Hiện tại, các kháng thể có sẵn trên thị trường đối với gen MAL chỉ phản ứng trong tế bào hoặc mô tươi.

U lympho tế bào B trong lòng mạch là tổn thương kín đáo trong lòng mạch, phải dựa vào HMMD với CD20 để phát hiện nó. U lympho tế bào B lớn trong lòng mạch xảy ra ở những bệnh nhân không có hạch ngoại biên và có các triệu chứng lâm sàng thay đổi do tắc nghẽn mạch nhỏ trong các cơ quan khác nhau (thường là não và da). Phần lớn các trường hợp có kiểu hình tế bào B với số lượng nhỏ các tế bào T. Khoảng 20% đến 40% trường hợp có biểu hiện với CD5 hoặc CD10. Chẩn đoán bằng nhuộm HMMD dấu ấn CD20, tìm sự tăng sinh của tế bào B trong lòng mạch làm giãn rộng mạch máu<sup>88</sup>.

Các thể u lympho B lớn lan tỏa hiếm khác như dạng phát triển trong xoang, dạng nguyên bào miễn dịch, dạng bất thực sản. Nhuộm HMMD các dấu ấn CD30, ALK-1, EMA, CD56 và globulin chuỗi nhẹ có thể phân thành ba nhóm. Nhóm u lympho B lớn với hình thái vi nhung mao trên siêu cấu trúc có ALK, CD30, EMA, CD56 âm tính. Nhóm U lympho B lớn, ALK dương tính và nhóm u lympho B lớn, CD30 dương tính.

### **1.5. Phân loại giai đoạn bệnh của u lympho không Hodgkin**

Phân loại giai đoạn u lympho không Hodgkin dựa chủ yếu vào quá trình xác định vị trí của u, số lượng các nhóm hạch bị ảnh hưởng, sự lan tràn của u từ vị trí ban đầu đến các vị trí và cơ quan khác ngoài hạch của cơ thể, vị trí tổn thương cùng phía hay khác phía với cơ hoành. Phân loại Ann Arbor là một bảng phân loại được sử dụng phổ biến và dễ áp dụng, sau này có các bảng phân loại mới được đưa ra như bảng phân loại Lugano; phân loại Ann

Arbor cải tiến tuy nhiên các bảng phân loại này đều được phát triển từ phân loại Ann Arbor.

**Bảng 1.3. Hệ thống xếp giai đoạn u lympho Hodgkin theo Ann Arbor**

| Giai đoạn | Mô tả   |
|-----------|---|
| I         | Tồn thương một vùng hạch duy nhất hoặc một cơ quan hay một vị trí ngoài hạch duy nhất (IE)  |
| II        | Tồn thương từ 2 vùng hạch trở lên cùng một phía cơ hoành, hoặc tồn thương khu trú ở một cơ quan hay vị trí ngoài hạch (IIE) và một hay nhiều cùng hạch cùng một phía cơ hoành |
| III       | Tồn thương nhiều vùng hạch ở cả hai phía của cơ hoành, có thể đi kèm với tồn thương ở lách (IIIS) hoặc cả hai (IIIES)   |
| IV        | Tồn thương lan tràn một hay nhiều vị trí ngoài hạch có hoặc không có tồn thương hạch đi kèm   |

### 1.6. Điều trị và tiên lượng u lympho không Hodgkin<sup>89</sup>

Điều trị u lympho không Hodgkin chủ yếu dựa vào tít mô bệnh học là loại tiến triển nhanh hay tiến triển chậm và giai đoạn bệnh là giai đoạn khu trú hay lan tràn.

Các phương pháp điều trị có thể được áp dụng: hóa trị, xạ trị hoặc cả 2; kháng thể đơn dòng kháng CD20, có hoặc không có hoá trị liệu; ghép tế bào gốc.

#### 1.6.1. U lympho không Hodgkin tít tiến triển chậm

**a, Giai đoạn I,II:** Điều trị bằng xạ trị khi có triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng.

Chỉ điều trị khi có triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng. Sử dụng phác đồ chỉ có Rituximab hoặc Rituximab phối hợp hóa trị hoặc phác đồ **b, Giai đoạn III, IV:** hóa chất phối hợp hoặc hóa trị liều cao kết hợp ghép tế bào gốc.



U lympho không Hodgkin tít tiến triển chậm thường không chữa khỏi và bệnh thường tái phát. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể sống chung với bệnh trong thời gian dài.

### ***1.6.2. U lympho không Hodgkin tít tiến triển nhanh***

**a, Giai đoạn I,II:** Điều trị hóa chất kết hợp xạ trị. Đối với các tổn thương ngoài hạch như ống tiêu hóa, tuyến giáp có thể phẫu thuật để chẩn đoán và điều trị kết hợp với hóa chất và xạ trị.

**b, Giai đoạn II hạch kích thước lớn hoặc giai đoạn III, IV:** Đa hóa trị liệu; ghép tế bào gốc tự thân hoặc dị gen cho các bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao đang được nghiên cứu.

## **1.7. Tình hình nghiên cứu về u lympho không Hodgkin tế bào B trên thế giới và tại Việt Nam**

U lympho không Hodgkin nói chung và u lympho không Hodgkin tế bào B nói riêng là nhóm bệnh gây nhiều khó khăn cho các nhà Giải phẫu bệnh trong việc chẩn đoán và phân loại do bệnh có nhiều loại, trong một số loại còn có nhiều dưới nhóm nhỏ, có nhiều loại có hình thái mô bệnh học và đặc điểm bộc lộ hóa mô miễn dịch chồng lấp nhau. Việc chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương u và tổn thương không u đôi lúc cũng đặt ra nhiều thách thức kể cả đối với những nhà Giải phẫu bệnh giàu kinh nghiệm.

Từ thế kỉ thứ 20, trên thế giới càng ngày càng có nhiều nghiên cứu về u lympho từ đặc điểm lâm sàng, hình thái mô bệnh học, hóa mô miễn dịch đến sinh học phân tử giúp chúng ta có cái nhìn rõ ràng hơn về bản chất của bệnh. Hiện nay, hầu hết các nghiên cứu tập trung đi sâu tìm hiểu bản chất phân tử của các tít u lympho, đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Cũng có nhiều nghiên cứu về hình thái mô bệnh học và HMMD tuy nhiên các nghiên

cứu thường tập trung vào một số típ hoặc một số nhóm típ mô bệnh học hoặc một số dấu ấn HMMD trong các nhóm u lympho tế bào nhỏ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa,... Như nghiên cứu của các tác giả Mattias Berglund và cộng sự về sự bộc đặc điểm kiểu hình miễn dịch của u lympho tế bào B lớn lan tỏa và một số yếu tố tiên lượng<sup>90</sup>; nghiên cứu của tác giả Fernandes và cộng sự về đặc điểm lâm sàng bệnh học của u lympho Burkitt<sup>91</sup>; nghiên cứu của tác giả Traverse-Glehen và cộng sự về đặc điểm lâm sàng bệnh học của u lympho vùng rìa tại hạch,...

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về u lympho vẫn còn hạn chế, phần lớn là các nghiên cứu về đáp ứng điều trị của u lympho. Về Giải phẫu bệnh, đã có các nghiên cứu của tác giả Lê Đình Hòe<sup>92</sup> (1996) chủ yếu tập trung về hình thái mô bệnh học của u lympho không Hodgkin; nghiên cứu của tác giả Nguyễn Phi Hùng<sup>93</sup> (2006) về đặc điểm mô bệnh học và HMMD của u lympho không Hodgkin tại hạch; gần đây nhất có nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khắc Tuyền<sup>94</sup> (2021) về típ mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán u lympho ác tính không Hodgkin.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện ở các bệnh nhân được chẩn đoán là u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Tế bào học – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018.

##### *2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu*

Các trường hợp được chọn đưa vào nghiên cứu phải có các tiêu chuẩn sau:

Có ghi nhận đầy đủ các dữ kiện: họ tên, tuổi, giới, vị trí khối u

U lympho không Hodgkin nguyên phát, chưa được điều trị

Các mảnh sinh thiết đủ tiêu chuẩn chẩn đoán

Các trường hợp hồi cứu phải còn các khối nên có bệnh phẩm để có thể cắt nhuộm thêm nếu cần

Có chẩn đoán mô bệnh học là u lympho không Hodgkin tế bào B.

Các bệnh nhân khai thác được đầy đủ hồ sơ bệnh án và có đủ xét nghiệm cận lâm sàng được chọn vào nghiên cứu mục tiêu 2.

##### *2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ*

Các trường hợp không thỏa mãn các điều kiện chọn mẫu trên.

Bệnh phẩm quá nhỏ, chỉ xác định được là u lympho không Hodgkin tế bào B mà không đủ bệnh phẩm hoặc bệnh phẩm không đạt chất lượng để nhuộm các dấu ấn HMMD định tí mô bệnh học.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

##### *2.2.1. Thiết kế nghiên cứu*

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu kết hợp với hồi cứu
- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích.
- Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \times p(1-p) / \Delta^2$$

Trong đó: p là tỉ lệ mắc ước tính từ một nghiên cứu trước đó

$\Delta$  là khoảng sai lệch mong muốn ( $\Delta=0,01$ )

$\alpha$  là mức ý nghĩa thống kê (chúng tôi lựa chọn  $\alpha=0,05$ )

$Z^2_{1-\alpha/2}$  là giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha$  đã chọn ( $Z^2_{1-\alpha/2}=1,96$ )

Như vậy ước tính cỡ mẫu tối thiểu cần có là 195 bệnh nhân.

- Cách chọn mẫu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán là u lympho không Hodgkin tế bào B tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018 thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu.

Chúng tôi thu được 292 trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào B được chẩn đoán tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Tế bào học- Bệnh viện Bạch Mai thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu trong đó 80 trường hợp thu thập đầy đủ hồ sơ bệnh án.

### **2.2.2. Kỹ thuật, công cụ thu thập dữ liệu và cách thức tiến hành nghiên cứu**

2.2.2.1. *Lập phiếu nghiên cứu:* Thiết kế mẫu nghiên cứu thống nhất và chi tiết, bao gồm tất cả các tiêu chí và chỉ tiêu cần đánh giá.

2.2.2.2. *Nghiên cứu mô bệnh học thường quy*

Các trường hợp hồi cứu:

- Tra cứu, thu thập các bệnh nhân có kết quả chẩn đoán là u lympho không Hodgkin tế bào B tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai để lấy vào nghiên cứu.

- Tìm lại tiêu bản và khối nén.

- Các trường hợp hồi cứu có tiêu bản cắt nhuộm xấu (mảnh cắt dày, xước, nhuộm tối hoặc đã nhạt màu) đều được cắt và nhuộm lại.

- Đánh giá tiêu bản HE và HMMMD, đưa ra chẩn đoán cuối cùng.

- Dựa vào hồ sơ bệnh án, phiếu xét nghiệm mô bệnh học và HMMD để thu thập các thông tin cần thiết theo phiếu nghiên cứu.

Các trường hợp tiên cứu:

Bệnh phẩm sinh thiết hoặc bệnh phẩm mổ sau khi được lấy ra khỏi cơ thể được đưa ngay vào dung dịch cố định (Formol đậm trung tính 10%) với tỉ lệ thể tích dung dịch cố định nhiều gấp 20 lần thể tích bệnh phẩm (bệnh phẩm lớn sẽ được cắt mỏng khi cố định). Thời gian cố định từ 3-4 giờ tùy theo mảnh bệnh phẩm to hay nhỏ. Sau khi cố định, bệnh phẩm được thực hiện qua các khâu kỹ thuật theo quy trình thường quy tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Tế bào học, bệnh viện Bạch Mai và nhuộm HE trên máy nhuộm tự động HE600.

Các tiêu bản được đọc và phân tích trên kính hiển vi quang học độ phóng đại khác nhau (40, 100, 200, 400 lần).

**- Các tiêu chuẩn về hình thái tế bào**

+ **Lympho bào có khía và không khía:** tâm mầm của các nang lympho gồm chủ yếu là các lympho bào, ngoài ra có rất ít các mô bào và tế bào lớn. Các lympho bào tâm nang được chia thành hai nhóm nhỏ là lympho bào có khía và lympho bào không khía dựa vào kích thước tế bào, sự phân bố của các chất nhuộm sắc trong nhân và sự xuất hiện hoặc biến mất của các hạt nhân (bao gồm cả vị trí và kích thước của hạt nhân). Hiện nay, việc phân các lympho bào thành hai nhóm có khía và không khía không dựa vào sự xuất hiện có hay không của các khía trong nhân mà dựa vào sự xuất hiện có hay không của các hạt nhân. Các tế bào có khía thường không có hạt nhân và nếu có thì các hạt nhân thường nhỏ và không rõ, trong khi đó các tế bào không khía có hạt nhân to rõ và dễ dàng nhận ra.

+ **Các tế bào “nhỏ có khía” hay còn gọi là các tâm bào:** ám chỉ các lympho bào có nguồn gốc tâm nang và có hình thái mô học đặc trưng là các tế

bào có kích thước nhỏ (6-12 $\mu$ ), chất nhiễm sắc vón cục, không có hạt nhân, hình dạng nhân rất thay đổi.

+ **Các tế bào lớn có khía:** là các tế bào chuyển dạng có kích thước từ 13-20 $\mu$ , hầu hết không có hạt nhân, nếu có thì hạt nhân thường nhỏ, không rõ.

+ **Các tế bào lớn không khía hay còn gọi là các nguyên tâm bào:** là các tế bào có kích thước lớn hơn 20 $\mu$ , nhân chứa một hoặc nhiều hạt nhân. Các hạt nhân thường nằm ở màng nhân, bào tương tế bào ít.

+ **Nguyên bào miễn dịch:** là các tế bào lớn, nhân lớn hình tròn hoặc bầu dục, sáng màu và chứa một hạt nhân rất lớn ở giữa nhân. Bào tương rộng và kiềm tính.

+ **Nguyên bào lympho:** là thuật ngữ được sử dụng để gọi các u lympho lan tỏa với các tế bào lympho không thuần thực. Các tế bào này rất giống và không thể phân biệt được các nguyên bào lympho và tiền lympho bào trong bệnh bạch cầu cấp nguyên bào lympho. Các tế bào u có kích thước trung bình khoảng 15 $\mu$ , nhân có thể có khía hoặc không có khía, chất nhiễm sắc mịn, phân bố đều, hạt nhân thường không có hoặc không rõ. Hoạt động phân bào cao.

### ***Tiêu chuẩn về kích thước tế bào***

Tiêu chuẩn so sánh kích thước lympho bào kinh điển dựa vào kích thước nhân của các đại thực bào, nhân của các tế bào nội mô cũng có kích thước tương tự (và dễ tìm thấy hơn). Theo đó, các tế bào u có kích thước nhỏ hơn nhân của đại thực bào (hoặc tế bào nội mô mạch máu) là thuộc nhóm tế bào nhỏ. Các tế bào u có kích thước lớn hơn hoặc bằng nhân của đại thực bào (hoặc tế bào nội mô) là nhóm tế bào lớn.

### ***2.2.2.3. Nghiên cứu hoá mô miễn dịch***

***Nguyên lý phương pháp HMMD:*** Sử dụng các kháng thể đơn dòng kháng các kháng nguyên đặc hiệu áp dụng cho các mảnh cắt mô đã chuyển đúc trong paraffin.

Các trường hợp được nhuộm hoá mô miễn dịch với 13 dấu ấn sau: CD20, CD3, CD5, BCL2, BCL6, MUM1, CD10, CD23, CyclinD1, SOX11, CD43, CD38, Ki67 trong đó đối với u lympho không Hodgkin tế bào lớn chúng tôi nhuộm HMMD với 9 dấu ấn: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL6, MUM1, Ki67, BCL2, C-MYC; đối với u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ chúng tôi nhuộm HMMD với 12 dấu ấn: CD20, CD3, CD5, BCL2, BCL6, MUM1, SOX11, CD43, CD23, CD38, CyclinD1, Ki67 do hãng Dako cung cấp, thực hiện tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội theo phương pháp ABC (Avidin- Biotin- Complex). Tất cả các trường hợp nhuộm này đều có nhuộm chứng kiểm tra.

*Đối với các trường hợp hồi cứu:* Đánh giá lại sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch đã có, nhuộm bổ sung các dấu ấn còn thiếu, nhuộm lại các trường hợp tiêu bản nhuộm nền hoặc không còn rõ.

*Đối với các trường hợp tiến cứu:* Nhuộm HMMD với các dấu ấn CD20, CD79a, CD3, CD5 giúp lựa chọn các trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào B, nhuộm các dấu ấn định tí mô bệnh học tùy theo hình thái mô học là u lympho tế bào trung bình và lớn hay u lympho tế bào nhỏ.

***Quy trình nhuộm HMMD (bằng máy nhuộm) được tiến hành theo quy trình của máy Ventana BenchMark XT hãng Roche.***

- Bệnh phẩm được cắt dày 3-5 µm dán trên các lam kính tích điện dương, để trong tủ ẩm nhiệt độ 56 độ C trong vòng 30 phút – 45 phút hoặc qua đêm ở nhiệt độ 37 độ C.

- Thực hiện quy trình nhuộm hoá mô miễn dịch theo Protocol được cài đặt sẵn gồm các bước:

- + Tẩy paraffin bằng dung dịch Ezprep
- + Phục hồi, bộc lộ kháng nguyên bằng nhiệt ở 97 độ C
- + Rửa tiêu bản bằng dung dịch đệm PBS có pH trung tính 7,2 – 7,6

- + Khử peroxidase nội sinh bằng H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x 10 phút
- + Rửa bằng dung dịch đệm PBS
- + Ủ kháng thể thứ nhất 30 phút - 45 phút
- + Rửa bằng dung dịch đệm PBS
- + Ủ kháng thể thứ hai 30 phút
- + Rửa bằng dung dịch đệm PBS
- + Ủ với DAB 1 phút
- + Rửa bằng dung dịch đệm PBS
- + Nhuộm nhân với Hematoxylin x30 giây
- + Lấy tiêu bản ra khỏi máy, tẩy dầu và gắn lamên

**\* Đánh giá kết quả**

**Bảng 2.1. Cách đánh giá sự bộc lộ của các dấu ấn miễn dịch**

| <b>Kháng thể</b> | <b>Clone</b>                | <b>Vị trí bắt màu</b>       | <b>Đánh giá</b>                           |         |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|---------|
| <b>CD3</b>       | Polyclonal –<br>Code: GA503 | Màng bào tương và bào tương | Dương tính                                | Âm tính |
| <b>CD5</b>       | 4C7                         | Màng bào tương              | Dương tính                                | Âm tính |
| <b>CD10</b>      | 56C6                        | Màng bào tương              | Dương tính (bắt màu $\geq 30\%$ tế bào u) | Âm tính |
| <b>CD20</b>      | L26                         | Màng bào tương              | Dương tính                                | Âm tính |
| <b>CD23</b>      | DAK-CD23                    | Màng bào tương và bào tương | Dương tính                                | Âm tính |



| <b>Kháng thể</b> | <b>Clone</b>   | <b>Vị trí bắt màu</b>       | <b>Đánh giá</b>                           |         |
|------------------|----------------|-----------------------------|---|---------|
| <b>Cyclin D1</b> | EP12           | Nhân tế bào                 | Dương tính                                | Âm tính |
| <b>CD43</b>      | DF-T1          | Màng bào tương              | Dương tính                                | Âm tính |
| <b>SOX11</b>     | MRQ-58         | Nhân tế bào                 | Dương tính                                | Âm tính |
| <b>CD79a</b>     | JCB117         | Màng bào tương và bào tương | Dương tính                                | Âm tính |
| <b>BCL2</b>      | 124 Monoclonal | Màng nhân và bào tương      | Dương tính (bắt màu $\geq 50\%$ tế bào u) | Âm tính |
| <b>BCL6</b>      | PG-B6p         | Nhân tế bào                 | Dương tính (bắt màu $\geq 30\%$ tế bào u) | Âm tính |
| <b>MUM1</b>      | MUM1p          | Nhân tế bào                 | Dương tính (bắt màu $\geq 30\%$ tế bào u) | Âm tính |
| <b>c-MYC</b>     | 9E10           | Nhân tế bào                 | Dương tính (bắt màu $\geq 50\%$ tế bào u) | Âm tính |
| <b>Ki67</b>      | MiB-1          | Nhân tế bào                 | Dương tính (Đánh giá tỉ lệ % bắt màu)     | Âm tính |

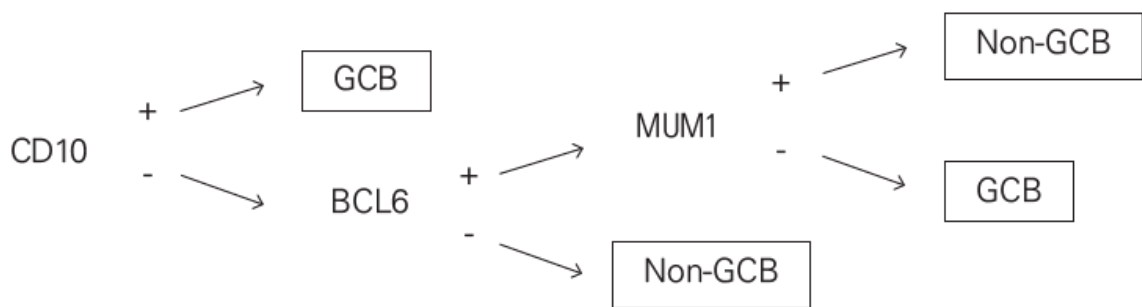
**Một số đặc điểm hóa mô miễn dịch chính của u lympho ác tính không Hodgkin theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2008:**

**Nhóm u lympho tế bào B lớn**

**U lympho tế bào B lớn lan tỏa**

+ Dương tính mạnh, lan tỏa với dấu ấn miễn dịch dòng B: CD20, CD79a.

+ Bộ 3 dấu ấn CD10, BCL6, MUM1 giúp xác định dưới nhóm tâm mầm và không tâm mầm theo sơ đồ Hans



*GCB: u lympho tế bào B lớn dưới nhóm tâm mầm. Non- GCB: u lympho tế bào B lớn dưới nhóm không tâm mầm.*

- Dưới nhóm tâm mầm: Các tế bào u mang đặc điểm của các tế bào ở tâm nang. Các trường hợp này tế bào u dương tính với CD10 hoặc âm tính với CD10, MUM1 và dương tính với BCL6
- Dưới nhóm không tâm mầm: Các trường hợp còn lại.

+ Dương tính với BCL2, c-MYC trong một số trường hợp ULTBLLT cho thấy tiên lượng xấu.

+ 5-10% trường hợp dương tính với CD5 cho thấy tiên lượng xấu.

+ Âm tính với các dấu ấn dòng T như CD3.

+ Chỉ số Ki67 thường cao.

**U lympho Burkitt**

+ Dương tính với các dấu ấn miễn dịch dòng B: CD20, CD79a

+ Dương tính với các dấu ấn CD10, BCL6, C-MYC nhưng không bộc lộ dấu ấn BCL2, TdT, CD5.

+ Chỉ số Ki67 rất cao (100%)

### **Nhóm u lympho tế bào B nhỏ**

#### **U lympho thể nang**

+ Dương tính với các dấu ấn miễn dịch dòng B: CD20, CD79a.

+ Dương tính với các dấu ấn miễn dịch vùng tâm mầm như CD10, BCL6.

+ BCL2 dương tính trong 85% trường hợp (trung tâm nang bình thường âm tính với BCL2). Trong biến thể ULTN típ trẻ em thường âm tính với BCL2.

+ Âm tính với các dấu ấn dòng T như CD3, CD5

+ Cyclin thường âm tính

+ Bộc lộ CD23 với các tỉ lệ khác nhau. CD23 xác định rõ mạng lưới tế bào tua gai trong các vùng nang (phân bố thưa thớt và không đều so với nang bình thường)

+ Chỉ số Ki67 thường thấp hơn trong hạch phản ứng

#### **U lympho vùng rìa**

+ Dương tính với các dấu ấn dòng B như CD20, CD79a.

+ CD10, CD23, CyclinD1 thường âm tính.

+ Hiếm khi gặp CD5 dương tính.

+ BCL2 thường dương tính (khoảng 83% u lympho vùng rìa ngoài hạch và 62% u lympho vùng rìa tại hạch)

+ Dương tính với CD43 trong một số trường hợp

+ Sự hiện diện của một số các tế bào lớn có BCL6 dương tính

+ Chỉ số Ki67 thấp

#### **U lympho lympho bào nhỏ/ bệnh bạch cầu lympho mạn**

+ Những dấu ấn dòng B dương tính như CD20, CD79a.

+ CD5, CD23 thường dương tính.

+ CyclinD1, CD10 thường âm tính.

### **U lympho tế bào áo nang**

+ Những dấu ấn dòng B dương tính như CD20, CD79a.

+ CD5 dương tính.

+ Cyclin D1 dương tính mạnh trong hầu hết (95%) các trường, kể cả những trường hợp có CD5 (-).

+SOX11 dương tính

+ BCL2 dương tính đồng nhất.

+ CD23 âm tính hoặc dương tính yếu.

+ CD10, BCL6 thường âm tính.

+ Chỉ số Ki67 là một yếu tố tiên lượng độc lập trong ULTBAN.

### **U lympho lympho tương bào**

+ Dương tính với các dấu ấn dòng B như CD20, CD79a

+ Dương tính với dấu ấn dòng tương bào như CD38, CD138

+ Dương tính với dấu ấn MYD88 giúp phân biệt với u lympho vùng rìa có biệt hóa tương bào.

#### *2.2.2.4. Kiểm định kết quả*

Tiêu bản được đánh giá hai lần độc lập bởi nghiên cứu sinh (NCS). Khi đánh giá lại các tiêu bản, NCS không được biết kết quả của chẩn đoán cũ và kết luận của lần đánh giá thứ nhất. Để đánh giá sự thống nhất trong chẩn đoán mô bệnh học giữa hai lần chẩn đoán độc lập, sử dụng hệ số Kappa. Sự thống nhất chẩn đoán mô bệnh học trong nghiên cứu phải đạt hệ số Kappa >0,9. Các trường hợp khó hoặc không thống nhất giữa hai lần chẩn đoán được hội chẩn với Thầy hướng dẫn và tập thể Bác sĩ Trung tâm Giải phẫu bệnh – Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai. Các trường hợp khó hoặc các trường hợp đặc biệt block được gửi kiểm định ở Đại học Harvard, Mỹ.

### 2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

| Nhóm biến số                                      | Biến số | Định nghĩa   |
|---|---------|--|
| Đặc điểm chung                                    | Tuổi    | Chia thành các nhóm:<br>0-9 tuổi, 10-19 tuổi, 20-29 tuổi, 30-39 tuổi,<br>40-49 tuổi, 50-59 tuổi, 60-69 tuổi, 70-79 tuổi,<br>80-89 tuổi   |
|   | Giới    | Nam, nữ  |
| Vị trí khối u                                     |         | Tại hạch, ngoài hạch<br>Ngoài hạch: vị trí cụ thể ống tiêu hóa, amygdal, não, mô liên kết, xương, vòm, lách, phổi, gan, vú, tử cung, buồng trứng, da, khác.<br>Tại ống tiêu hóa: Dạ dày, tá tràng, hồng tràng, hồi tràng, đại tràng, thực quản, ruột thừa. |
| Phân nhóm mô bệnh học trên HE                     |         | Dựa vào kích thước tế bào phân thành 2 nhóm: u lympho tế bào B trung bình và lớn, u lympho tế bào B nhỏ.   |
| Phân típ mô bệnh học dựa trên tiêu bản HE và HMMD |         | Theo phân loại của TCYTTG năm 2008   |
| Sự bộc lộ các dấu ấn HMMD                         |         | Dương tính, âm tính  |
| Phân giai đoạn bệnh theo Ann Arbor                |         | I, II, III, IV   |
| Sự bộc lộ dấu ấn Ki67                             |         | Tỉ lệ %  |

### 2.4. Quản lý và phân tích số liệu

Số liệu thu thập và xử lý bằng phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 20.0 và Microsoft Excel 2013.

Sử dụng kiểm định Chi-square để phân tích sự khác biệt giữa các biến định tính, kiểm định Fisher được sử dụng trong các nhóm định tính có bất kì giá trị nào  $< 5$ , với  $p < 0,05$  là có ý nghĩa về mặt thống kê.

Sử dụng kiểm định Student-t để phân tích sự khác biệt giữa hai biến định lượng, chọn  $p < 0,05$  là có ý nghĩa về mặt thống kê.

Sử dụng kiểm định T-Test để kiểm định sự khác biệt trung bình của các biến định tính có 2 giá trị.

## 2.5. Sai số và cách không chế sai số

Sai số ngẫu nhiên

Sai số hệ thống: sai số do lỗi cố định dẫn đến bội lộ sai các dấu ấn miễn dịch, sai số do dương tính giả, âm tính giả, sai số do cách chọn mẫu không ngẫu nhiên.

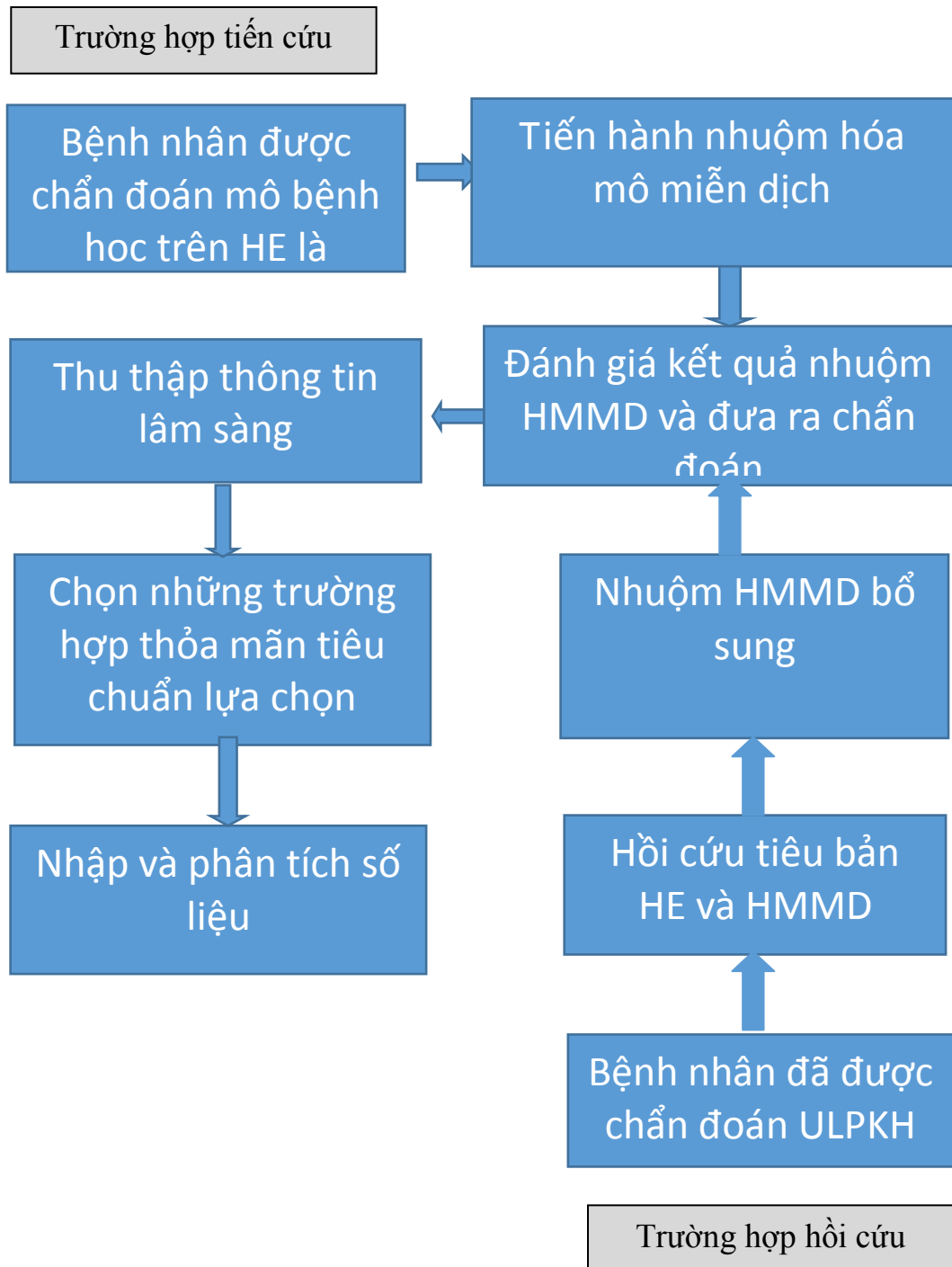
Khắc phục:

- Các thông tin trong hồ sơ bệnh án thu thập đầy đủ và chi tiết
- Hội chẩn các trường hợp khó chẩn đoán với các chuyên gia có kinh nghiệm.
- Hạn chế các trường hợp khó chẩn đoán bằng đảm bảo kỹ thuật cắt nhuộm tốt, đạt tiêu chuẩn, những trường hợp có lỗi kỹ thuật sẽ cắt nhuộm lại.
- Hạn chế âm tính giả và dương tính giả khi nhuộm HMMD bằng cách tuân thủ đúng quy trình kỹ thuật, tất cả các tiêu bản nhuộm đều có chứng âm và chứng dương.
- Việc xử lý và phân tích số liệu cũng được tiến hành một cách khoa học và chính xác để tránh các sai số trong quá trình tính toán.

## 2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Tất cả các thông tin có liên quan đến bệnh nhân và hồ sơ bệnh án đều được giữ bí mật và chỉ để phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không được sử dụng cho bất kỳ mục đích nào khác.
- Nghiên cứu nhằm mục đích để nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị, đánh giá tiên lượng bệnh, phục vụ công tác chăm sóc sức khỏe nhân dân và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.
- Nghiên cứu được thực hiện trên mẫu mô, tiêu bản hoặc Block paraffin nên không ảnh hưởng tới sức khỏe của người bệnh.
- Kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu tuân theo quy trình thường quy tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai, được Hội đồng chăm đề cương và Hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội cho phép.

## 2.7. Sơ đồ nghiên cứu



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

#### 3.1.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi và giới

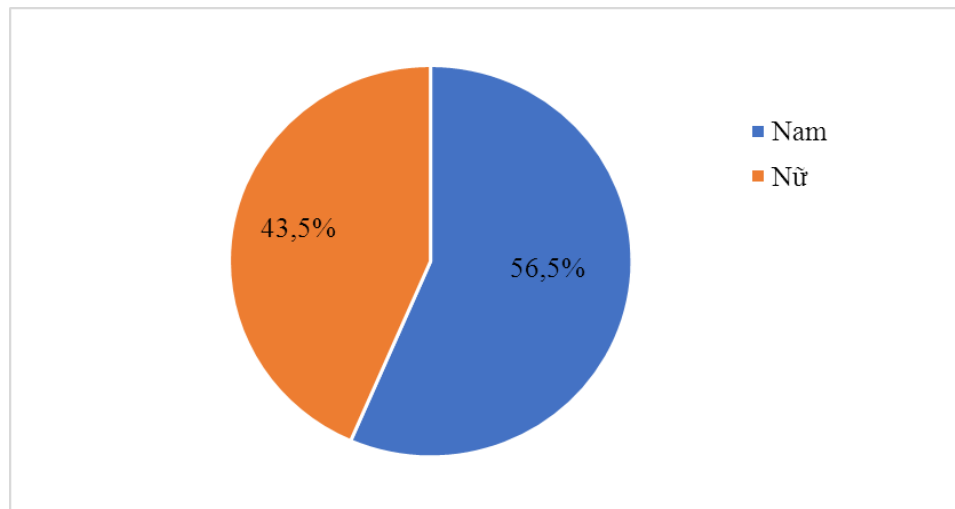
Kết quả nghiên cứu trên 292 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là  $57,9 \pm 14,6$ , tuổi nhỏ nhất là 6, tuổi lớn nhất là 89. Tuổi trung bình ở nam là  $58,4 \pm 15,3$ ; tuổi trung bình ở nữ là  $57,3 \pm 13,7$ . Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nam và nữ với  $p=0,571$ .

**Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi của bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

| Tuổi         | n   | Tỉ lệ(%) |
|--------------|-----|----------|
| <b>0-9</b>   | 1   | 0,3      |
| <b>10-19</b> | 1   | 0,3      |
| <b>20-29</b> | 14  | 4,8      |
| <b>30-39</b> | 19  | 6,5      |
| <b>40-49</b> | 31  | 10,6     |
| <b>50-59</b> | 85  | 29,2     |
| <b>60-69</b> | 76  | 26,0     |
| <b>70-79</b> | 51  | 17,5     |
| <b>80-89</b> | 14  | 4,8      |
| <b>Tổng</b>  | 292 | 100      |

**Nhận xét:** Nhóm tuổi từ 50-59 chiếm tỉ lệ cao nhất với 85 bệnh nhân chiếm 29,2%.





**Biểu đồ 3.1. Biểu đồ phân bố theo giới của bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B.**

**Nhận xét:** Tỷ lệ nam giới là 56,5% cao hơn tỷ lệ nữ giới là 43,5%. Tỷ lệ nữ:nam là 1,3:1.

### 3.1.2. Đặc điểm phân bố theo vị trí u

**Bảng 3.2. Phân bố vị trí tổn thương của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

| Vị trí             |              | n   | Tỷ lệ (%) |
|--------------------|--------------|-----|-----------|
| Tại hạch (N=140)   |              | 140 | 47,9      |
| Ngoài hạch (N=152) | Ổng tiêu hóa | 49  | 16,8      |
|                    | Amydal       | 24  | 8,2       |
|                    | Não          | 15  | 5,1       |
|                    | Mô liên kết  | 11  | 3,8       |
|                    | Xương        | 9   | 3,1       |
|                    | Vòm          | 8   | 2,7       |
|                    | Lách         | 7   | 2,3       |
|                    | Phổi         | 4   | 1,4       |
|                    | Gan          | 3   | 1,0       |
|                    | Khác         | 22  | 7,7       |
| <b>Tổng</b>        |              | 292 | 100       |

**Nhận xét:** Vị trí u tại hạch hay gặp nhất với tỉ lệ 47,9%, ống tiêu hóa là vị trí thường gặp nhất ngoài hạch với tỉ lệ 16,8%, tiếp theo là amygdal với tỉ lệ 8,2%.

Ngoài ra chúng tôi ghi nhận u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B ở một số vị trí hiếm gặp như thận, vú, gan, phổi, tử cung, tụy, ống mật chủ.

### 3.1.3. Đặc điểm phân bố vị trí u tại ống tiêu hóa

**Bảng 3.3. Phân bố vị trí tổn thương của u lympho không Hodgkin tế bào B tại ống tiêu hóa**

| Vị trí                | n         | Tỉ lệ (%)  |
|-----------------------|-----------|------------|
| Dạ dày                | 21        | 42,8       |
| Hỗng tràng, hồi tràng | 14        | 28,5       |
| Đại tràng             | 11        | 22,4       |
| Thực quản             | 1         | 2,1        |
| Tá tràng              | 1         | 2,1        |
| Ruột thừa             | 1         | 2,1        |
| <b>Tổng</b>           | <b>49</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Ở vị trí ống tiêu hóa, vị trí hay gặp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B là ở dạ dày với 21 trường hợp chiếm tỉ lệ 42,8%, tiếp theo là vị trí hỗng tràng và hồi tràng với tỉ lệ 28,5%.

Nghiên cứu của chúng tôi bắt gặp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B ở vị trí hiếm gặp như ruột thừa, thực quản và tá tràng.

### 3.2. Phân típ mô bệnh học u lympho không Hodgkin tế bào B theo phân loại của tổ chức Y tế Thế giới 2008

#### 3.2.1. Tần suất các u lympho B theo phân loại tổ chức Y tế Thế giới 2008

**Bảng 3.4. Tỷ lệ nhóm mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trên HE**

| Nhóm mô bệnh học HE               | n   | Tỷ lệ (%) |
|-----------------------------------|-----|-----------|
| U lympho tế bào nhỏ               | 90  | 30,8      |
| U lympho tế bào trung bình và lớn | 202 | 69,2      |
| <b>Tổng</b>                       | 292 | 100,0     |

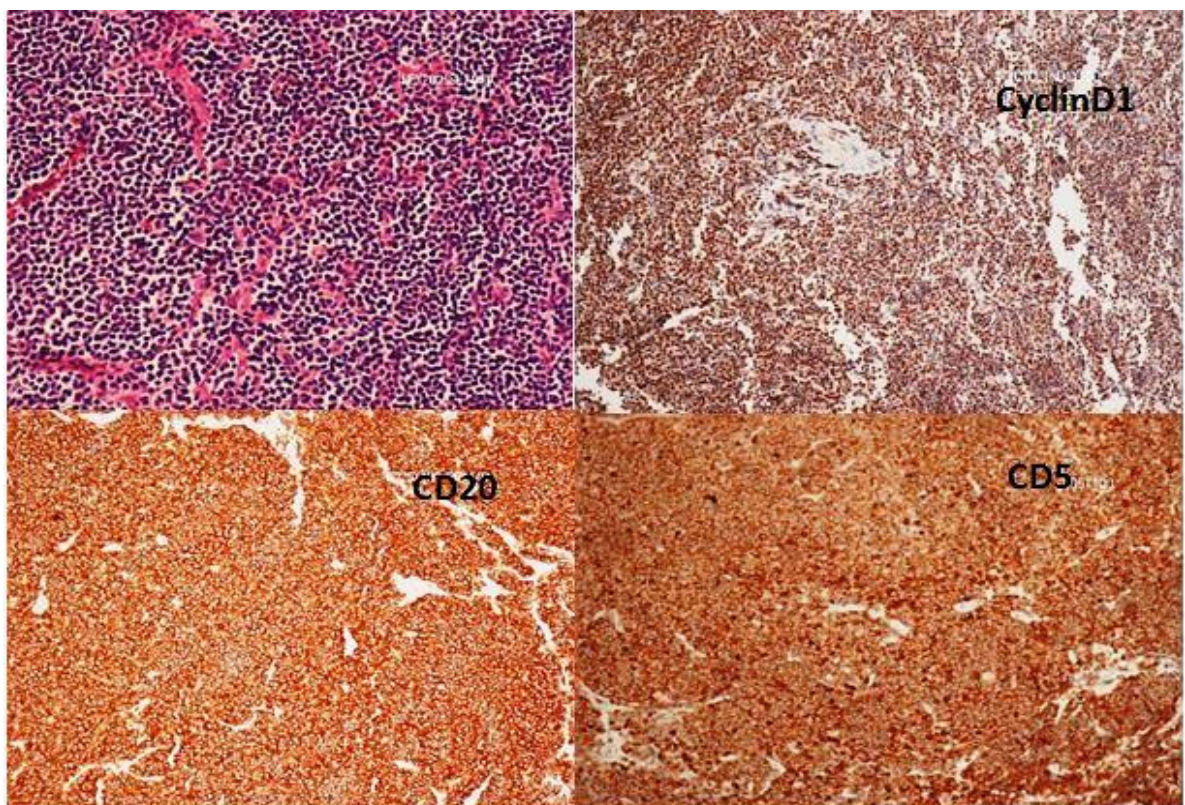
*Nhận xét:* Nhóm u lympho tế bào trung bình và lớn chiếm ưu thế với tỷ lệ 69,2%, nhóm u lympho tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ 30,8%.

**Bảng 3.5. Tỷ lệ típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B theo TCYTTG 2008**

| Típ mô bệnh học                                   |   | n   | Tỷ lệ (%) |
|---|---|-----|-----------|
| <b>ULTBLLT</b>                                    | <b>ULTBLLT,KĐH</b>                                      | 177 | 60,6      |
|   | <b>ULTBLLT nguyên phát tại TKTW</b>                     | 17  | 5,8       |
|   | <b>U lympho tế bào B lớn nguyên phát tại trung thất</b> | 3   | 1,0       |
| <b>U lympho Burkitt</b>                           |   | 1   | 0,3       |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b> |   | 4   | 1,4       |
| <b>ULVR</b>                                       | <b>ULVRTH</b>   | 12  | 4,1       |
|   | <b>ULVRTL</b>   | 2   | 0,7       |
|   | <b>MALT</b>   | 22  | 7,5       |
| <b>ULTN</b>                                       |   | 25  | 8,6       |
| <b>ULTBAN</b>                                     |   | 22  | 7,5       |
| <b>U lympho tế bào lympho tương bào</b>           |   | 2   | 0,7       |
| <b>BBCLMT/ULLBN</b>                               |   | 5   | 1,8       |
| <b>Tổng</b>                                       |   | 292 | 100       |

**Nhận xét:** Típ mô bệnh học chiếm tỉ lệ cao nhất của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B là u lympho tế bào B lớn lan tỏa với 197 trường hợp trong đó ULTBLLT, KĐH chiếm 60,6%, u lympho lan tỏa tế bào B lớn nguyên phát tại thần kinh trung ương chiếm tỉ lệ 5,8%, u lympho tế bào B lớn tại trung thất chiếm tỉ lệ 1%. Đứng sau là u lympho vùng rìa chiếm 12,3%, u lympho thể nang và u lympho tế bào áo nang chiếm tỉ lệ lần lượt là 8,6% và 7,5%.

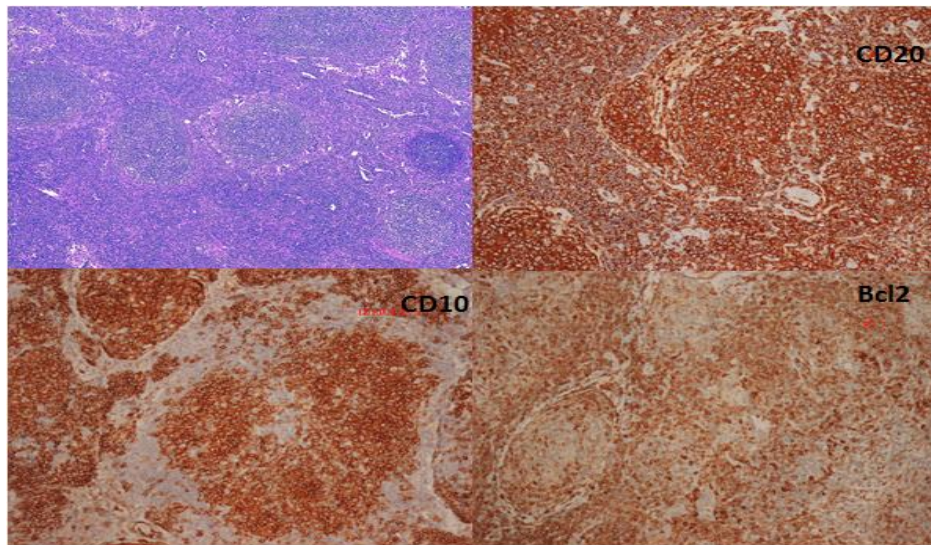
Các típ mô bệnh học như u lympho tế bào lympho tương bào, u lympho lympho bào nhỏ, u lympho Burkitt, u lympho B lớn giàu T chiếm tỉ lệ thấp <2%.



**Hình 3.1: U lympho áo nang. A.** Các tế bào u kích thước nhỏ, đứng lan tỏa.

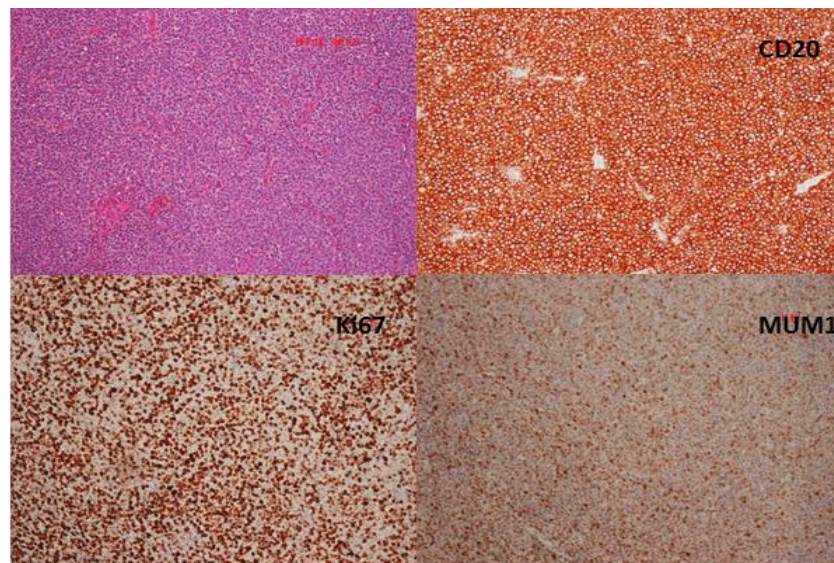
**B, C, D, E.** Các tế bào u dương tính với các dấu ấn CD20, CyclinD1, CD5.

(Mã tiêu bản: SK7630, độ phóng đại 100x)



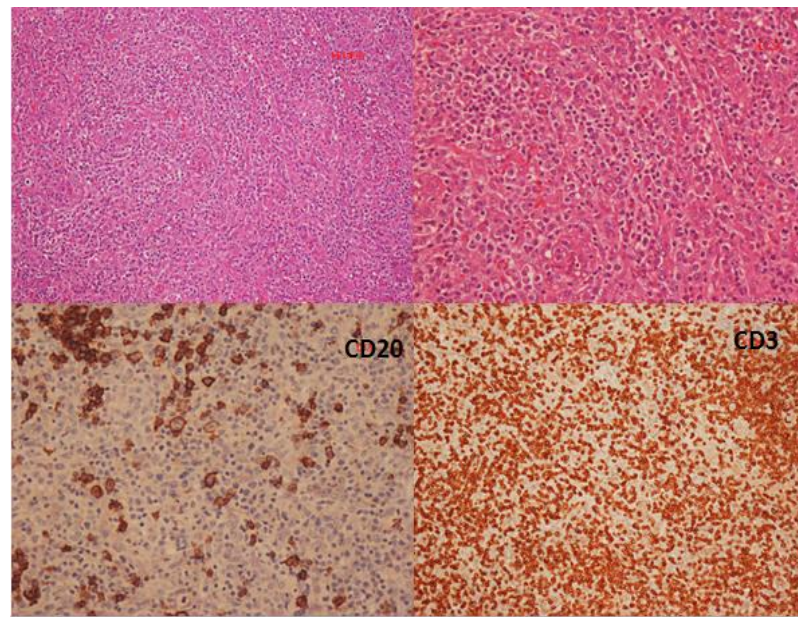
**Hình 3.2: U lympho thể nang.** A. Trên tiêu bản nhuộm HE cho thấy các tế bào u sắp xếp tạo cấu trúc nang. B, C, D. Các tế bào u dương tính với các dấu ấn CD20, CD10, BCL2.

(Mã tiêu bản: SP8237, độ phóng đại 100x)



**Hình 3.3: U lympho lan tỏa tế bào B lớn.** A. Trên tiêu bản nhuộm HE cho thấy các tế bào u nhân lớn, đứng lan tỏa. B, D. Các tế bào u dương tính với các dấu ấn CD20, MUM1. C. Nhuộm HMMD với dấu ấn Ki67 có tỉ lệ dương tính khoảng 70%.

(Mã tiêu bản: SK5078, độ phóng đại 100x)



**Hình 3.4: U lympho tế bào B lớn giàu T/mô bào.** A, B. Trên tiêu bản nhuộm HE cho thấy các tế bào u nhân lớn, đứng lan tỏa, rải rác trên nền mô đệm giàu lympho bào nhỏ và mô bào. C, D. Các tế bào u dương tính với các dấu ấn CD20, âm tính với dấu ấn CD3; tế bào lympho trong mô đệm là các tế bào T dương tính với dấu ấn CD3.

(Mã tiêu bản: SM8663, độ phóng đại 100x)

**Bảng 3.6. Phân độ mô học của u lympho thể nang**

| Phân độ     | n  | Tỉ lệ (%) |
|-------------|----|-----------|
| <b>I</b>    | 11 | 44,0      |
| <b>II</b>   | 6  | 24,0      |
| <b>IIIA</b> | 5  | 20,0      |
| <b>IIIB</b> | 3  | 12,0      |
| <b>Tổng</b> | 25 | 100,0     |

**Nhận xét:** Trong u lympho thể nang, độ mô học gặp nhiều nhất là độ I với 11 trường hợp chiếm 44,0%, đứng thứ 2 là ULTN độ 2.

**Bảng 3.7. Tỷ lệ các biến thể hình thái của u lympho tế bào áo nang**

| <b>Biến thể</b>   | <b>n</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|-------------------|----------|------------------|
| <b>Cổ điển</b>    | 12       | 54,5             |
| <b>Đa hình</b>    | 1        | 4,6              |
| <b>Nguyên bào</b> | 9        | 40,9             |
| <b>Tổng</b>       | 22       | 100,0            |

*Nhận xét:* Biến thể cổ điển chiếm tỷ lệ cao nhất với 12 trường hợp chiếm 54,5%, tiếp đến là biến thể nguyên bào chiếm 40,9%.

### **3.2.2. Sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

#### **3.2.2.1. Tần suất bộc lộ dấu ấn CD20 theo típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

**Bảng 3.8. Sự bộc lộ dấu ấn CD20 theo típ mô bệnh học**

| <b>Típ mô bệnh học</b>                                  | <b>Âm tính(n/%)</b> | <b>Dương tính(n/%)</b> | <b>Tổng (n/%)</b> |
|---|---------------------|------------------------|-------------------|
| <b>ULTBLLT,KĐH</b>                                      | 3(1,7)              | 174(98,3)              | 177(100)          |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại TKTW</b>                     | 0(0)                | 17(100)                | 17(100)           |
| <b>U lympho tế bào B lớn nguyên phát tại trung thất</b> | 0(0)                | 3(100)                 | 3(100)            |
| <b>U lympho Burkitt</b>                                 | 0(0)                | 1(100)                 | 1(100)            |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b>       | 0(0)                | 4(100)                 | 4(100)            |
| <b>ULVR</b>   | 2(5,5)              | 34(94,5)               | 36(100)           |
| <b>ULTN</b>   | 0(0)                | 25(100)                | 25(100)           |
| <b>ULTBAN</b>   | 0(0)                | 22(100)                | 22(100)           |
| <b>U lympho tế bào lympho tương bào</b>                 | 0(0)                | 2(100)                 | 2(100)            |
| <b>BBCLMT/ULLBN</b>                                     | 0(0)                | 5(100)                 | 5(100)            |
| <b>Tổng</b>   | 5(1,7)              | 287(98,3)              | 292(100)          |

**Nhận xét:** Phần lớn các u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B đều dương tính với dấu ấn CD20 với 287 trường hợp, chiếm tỉ lệ 98,3%.

Có 5 trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B âm tính với dấu ấn CD20, những trường hợp này có 3 trường hợp típ mô bệnh học là u lympho lan tỏa tế bào B lớn và 2 trường hợp là u lympho tế bào B vùng rìa.

3.2.2.2. Tần suất bộc lộ dấu ấn CD79a theo típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B

**Bảng 3.9. Sự bộc lộ dấu ấn CD79a theo típ mô bệnh học**

| Típ mô bệnh học   | Âm tính<br>(n/%) | Dương tính<br>(n/%) | Tổng<br>(n/%) |
|---|------------------|---------------------|---------------|
| <b>ULTBLLT,KĐH</b>                                      | 7(3,9)           | 170(96,1)           | 177(100)      |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại TKTW</b>                     | 0(0)             | 17(100)             | 17(100)       |
| <b>U lympho tế bào B lớn nguyên phát tại trung thất</b> | 0(0)             | 3(100)              | 3(100)        |
| <b>U lympho Burkitt</b>                                 | 0(0)             | 1(100)              | 1(100)        |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b>       | 0(0)             | 4(100)              | 4(100)        |
| <b>ULVR</b>   | 0(0)             | 36(100)             | 36(100)       |
| <b>ULTN</b>   | 0(0)             | 25(100)             | 25(100)       |
| <b>ULTBAN</b>   | 0(0)             | 22(100)             | 22(100)       |
| <b>U lympho tế bào lympho tương bào</b>                 | 0(0)             | 2(100)              | 2(100)        |
| <b>BBCLMT/ULLBN</b>                                     | 1(20,0)          | 4(80,0)             | 5(100)        |
| <b>Tổng</b>   | 8(2,7)           | 284(97,3)           | 292(100)      |



**Nhận xét:** Có 284 trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B dương tính với dấu ấn CD79a, chiếm tỉ lệ 97,3%.

Có 8 trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B âm tính với dấu ấn CD79a chiếm tỉ lệ 2,7%, những trường hợp này có 7 trường hợp có típmô bệnh học là u lympho lan tỏa tế bào B lớn, trường hợp còn lại có típmô bệnh học là u lympho lympho bào nhỏ.

**Bảng 3.10. Tần suất bộc lộ dấu ấn CD79a và CD20 theo típmô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

| Típmô bệnh học  | Dương tính với cả 2 |      | Dương tính 1 trong 2 |       | Âm tính với cả 2 |   |
|---|---------------------|------|----------------------|-------|------------------|---|
|   | n                   | %    | n                    | %     | n                | % |
| <b>ULTBLLT,KĐH</b>                                      | 167/177             | 94,3 | 177/177              | 100   | 0/177            | 0 |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại TKTW</b>                     | 17/17               | 100  | 17/17                | 100   | 0/17             | 0 |
| <b>U lympho tế bào B lớn nguyên phát tại trung thất</b> | 3/3                 | 100  | 3/3                  | 100   | 0/3              | 0 |
| <b>U lympho Burkitt</b>                                 | 1/1                 | 100  | 1/1                  | 100   | 0/1              | 0 |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b>       | 4/4                 | 100  | 4/4                  | 100   | 0/4              | 0 |
| <b>ULVR</b>   | 34/36               | 94,4 | 36/36                | 100   | 0/36             | 0 |
| <b>ULTN</b>   | 25/25               | 100  | 25/25                | 100   | 0/25             | 0 |
| <b>ULTBAN</b>   | 22/22               | 100  | 22/22                | 100   | 0/22             | 0 |
| <b>U lympho tế bào lympho tương bào</b>                 | 2/2                 | 100  | 2/2                  | 100   | 0/2              | 0 |
| <b>BBCLMT/ULLBN</b>                                     | 4/5                 | 80,0 | 1/5                  | 20,0  | 0/5              | 0 |
| <b>Tổng</b>   | 279/292             | 95,6 | 292/292              | 100,0 | 0/292            | 0 |

**Nhận xét:** Trong các trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B có 279 dương tính với cả 2 dấu ấn CD20 và CD79a chiếm 95,6%, có 13 trường hợp dương tính với một trong 2 dấu ấn này chiếm 4,4%. Không có trường hợp nào âm tính với cả 2 dấu ấn.

### 3.2.2.3. Sự bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trung bình và lớn

**Bảng 3.11. Sự bộc lộ CD10 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trung bình và lớn**

| Típ mô bệnh học                                     | Âm tính     | Dương tính | Tổng            | p     |
|---|-------------|------------|-----------------|-------|
| <b>ULTBLLT, KĐH</b>                                 | 142 (80,2%) | 35 (19,8%) | 177<br>(100,0%) | 0.174 |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương</b> | 16(94,1%)   | 1(5,9%)    | 17 (100,0%)     |       |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại trung thất</b>           | 3 (100,0%)  | 0 (0,0%)   | 3 (100,0%)      |       |
| <b>U lympho Burkitt</b>                             | 0 (0,0%)    | 1 (100,0%) | 1 (100,0%)      |       |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b>   | 3 (75,0%)   | 1 (25,0%)  | 4 (100,0%)      |       |
| <b>Tổng</b>   | 164 (81,2%) | 38 (18,8%) | 202<br>(100,0%) |       |

**Nhận xét:** Trong 202 trường hợp u lympho tế bào B trung bình và lớn, dấu ấn CD10 dương tính trong 18,8%. Trong đó trong nhóm ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương và ULTBLLT nguyên phát tại trung thất thì CD10 âm tính trong gần như tất cả các trường hợp, chiếm tỉ lệ lần lượt là 94,1% và 100%. Không có sự khác biệt trong bộc lộ dấu ấn CD10 giữa các típ mô bệnh học trong nhóm u lympho tế bào B trung bình và lớn với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.12. Sự bộc lộ CD5 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tế bào trung bình và lớn**

| Típ mô bệnh học                                     | Âm tính     | Dương tính | Tổng         | p     |
|---|-------------|------------|--------------|-------|
| <b>ULTBLLT, KĐH</b>                                 | 166 (93,8%) | 11 (6,2%)  | 177 (100,0%) | 0.748 |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương</b> | 17 (100,0%) | 0 (0,0%)   | 17 (100,0%)  |       |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại trung thất</b>           | 3 (100,0%)  | 0 (0,0%)   | 3 (100,0%)   |       |
| <b>U lympho Burkitt</b>                             | 1 (0,0%)    | 0 (0,0%)   | 1 (100,0%)   |       |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b>   | 4 (100,0%)  | 0 (0,0%)   | 4 (100,0%)   |       |
| <b>Tổng</b>   | 191 (81,2%) | 11 (5,4%)  | 202 (100,0%) |       |

**Nhận xét:** Đa số các trường hợp u lympho tế bào B trung bình và lớn đều âm tính với CD5, tuy nhiên có 11 trường hợp bộc lộ dương tính với CD5 chiếm 5,4% và đều thuộc típ mô bệnh học là ULTBLLT, KĐH. Không có sự khác biệt giữa tỉ lệ bộc lộ CD5 giữa các típ mô bệnh học trong nhóm u lympho tế bào B trung bình và lớn.

**Bảng 3.13. Sự bộc lộ BCL6 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tế bào trung bình và lớn**

| Típ mô bệnh học                                     | Âm tính    | Dương tính  | Tổng         | p     |
|---|------------|-------------|--------------|-------|
| <b>ULTBLLT, KĐH</b>                                 | 84 (47,5%) | 93 (52,5%)  | 177 (100,0%) | 0.124 |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương</b> | 4 (23,5%)  | 13 (76,5%)  | 17 (100,0%)  |       |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại trung thất</b>           | 2 (66,7%)  | 1 (33,3%)   | 3 (100,0%)   |       |
| <b>U lympho Burkitt</b>                             | 0 (0,0%)   | 1 (100,0%)  | 1 (100,0%)   |       |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b>   | 3 (75,0%)  | 1 (25,0%)   | 4 (100,0%)   |       |
| <b>Tổng</b>   | 93 (46,0%) | 109 (54,0%) | 202 (100,0%) |       |

**Nhận xét:** Trong 202 trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trung bình và lớn, tỉ lệ âm tính với dấu ấn BCL6 là 46,0% và tỉ lệ dương tính là 54,0%. Không có sự khác biệt trong tỉ lệ bộc lộ BCL6 giữa các típ mô bệnh học trong nhóm u lympho tế bào B trung bình và lớn.

**Bảng 3.14. Sự bộc lộ MUM1 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trung bình và lớn**

| Típ mô bệnh học                                     | Âm tính    | Dương tính  | Tổng         | p     |
|---|------------|-------------|--------------|-------|
| <b>ULTBLLT, KĐH</b>                                 | 41 (23,2%) | 136 (76,8%) | 177 (100,0%) | 0.057 |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương</b> | 0 (0,0%)   | 17 (100,0%) | 17 (100,0%)  |       |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại trung thất</b>           | 0 (0,0%)   | 3 (100,0%)  | 3 (100,0%)   |       |
| <b>U lympho Burkitt</b>                             | 1 (100,0%) | 0 (0,0%)    | 1 (100,0%)   |       |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b>   | 2 (50,0%)  | 2 (50,0%)   | 4 (100,0%)   |       |
| <b>Tổng</b>   | 46 (22,8%) | 156 (77,2%) | 202 (100,0%) |       |

**Nhận xét:** Trong các trường hợp u lympho tế bào B trung bình và tỉ lệ dương tính với dấu ấn MUM1 là 77,2% nhiều hơn so với tỉ lệ âm tính là 22,8%. Không có sự khác biệt trong tỉ lệ bộc lộ MUM1 của các típ mô bệnh học trong nhóm u lympho tế bào B trung bình và lớn với  $p > 0,05$

Hai típ mô bệnh học ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương và nguyên phát tại trung thất có tỉ lệ dương tính với MUM1 là 100%.

**Bảng 3.15. Sự bộc lộ BCL2 trong u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B trung bình và lớn**

| Típ mô bệnh học                                     | Âm tính     | Dương tính | Tổng         | p     |
|---|-------------|------------|--------------|-------|
| <b>ULTBLLT, KĐH</b>                                 | 107 (60,5%) | 70 (39,5%) | 177 (100,0%) | 0.543 |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương</b> | 10 (58,8%)  | 7 (41,2%)  | 17 (100,0%)  |       |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại trung thất</b>           | 3 (100,0%)  | 0 (0,0%)   | 3 (100,0%)   |       |
| <b>U lympho Burkitt</b>                             | 1 (100,0%)  | 0 (0,0%)   | 1 (100,0%)   |       |
| <b>U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào</b>   | 3 (75,0%)   | 1 (25,0%)  | 4 (100,0%)   |       |
| <b>Tổng</b>   | 123 (60,9%) | 79 (39,1%) | 202 (100,0%) |       |

**Nhận xét:** Trong các trường hợp u lympho tế bào B trung bình và lớn có tỉ lệ bộc lộ dấu ấn BCL2 là 39,1%. Trong típ mô bệnh học ULTBLLT, KĐH tỉ lệ dương tính với dấu ấn BCL2 là 39,5%. Không có sự khác biệt trong tỉ lệ bộc lộ BCL2 giữa các típ mô bệnh học của u lympho tế bào B trung bình và lớn.

**Bảng 3.16. Tỷ lệ dưới típ u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa**

|                      | <b>ULTBLLT, KĐH</b> | <b>ULTBLLT nguyên phát tại TKTW</b> | <b>ULTBLLT nguyên phát tại trung thất</b> | <b>Tổng</b> | <b>p</b> |
|----------------------|---------------------|-------------------------------------|---|-------------|----------|
| <b>Tâm mầm</b>       | 48 (27,1%)          | 1 (5,9%)                            | 0 (0%)                                    | 49 (24,9%)  | 0.081    |
| <b>Không tâm mầm</b> | 129 (72,9%)         | 16 (94,1%)                          | 3 (100%)                                  | 148 (75,1%) |          |
| <b>Tổng</b>          | 177 (100%)          | 17 (100%)                           | 3 (100%)                                  | 197 (100%)  |          |

*Nhận xét:* Trong 197 trường hợp u lympho tế bào B lớn lan tỏa, tỷ lệ dưới típ không tâm mầm chiếm tỷ lệ 75,1%. Trong nhóm ULTBLLT nguyên phát tại thân kinh trung ương và ULTBLLT nguyên phát tại trung thất dưới típ không tâm mầm chiếm tỷ lệ cao lần lượt 94,1% và 100%. Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ dưới típ tâm mầm và không tâm mầm ở típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.17. Sự bộc lộ dấu ấn c-MYC trong một số trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào trung bình và lớn**

| <b>Típ mô bệnh học</b>                    | <b>Âm tính</b> | <b>Dương tính</b> | <b>Tổng</b> |
|---|----------------|-------------------|-------------|
| <b>ULTBLLT, KĐH</b>                       | 42 (62,7%)     | 25 (37,3%)        | 67 (100,0%) |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại TKTW</b>       | 5 (55,6%)      | 4 (44,4%)         | 9 (100,0%)  |
| <b>ULTBLLT nguyên phát tại trung thất</b> | 1 (100,0%)     | 0 (0,0%)          | 1 (100,0%)  |
| <b>Tổng</b>                               | 48 (62,3%)     | 29 (37,7%)        | 77 (100,0%) |

**Nhận xét:** Trong 77 trường hợp u lympho tế bào B lớn lan tỏa được nhuộm dấu ấn C-myc tỉ lệ dương tính là 37,7%, tỉ lệ âm tính là 62,3%.

**Bảng 3.18. Tỉ lệ u lympho tế bào B lớn lan tỏa có đồng bộc lộ dấu ấn BCL2 và/hoặc BCL6 và c-MYC**

| Sự bộc lộ                                     | n         | Tỉ lệ (%)  |
|---|-----------|------------|
| BCL2/BCL6 và c-MYC                            | 17        | 22,1       |
| Đồng bộc lộ cả 3 dấu ấn                       | 4         | 5,2        |
| Không bộc lộ hoặc chỉ bộc lộ 1 trong 3 dấu ấn | 56        | 72,7       |
| <b>Tổng</b>                                   | <b>77</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Trong 77 trường hợp nhuộm đủ bộ 3 BCL2, BCL6, c-MYC trong nghiên cứu của chúng tôi có 17 trường hợp có đồng bộc lộ 2 dấu ấn BCL2/BCL6 và c-MYC; 4 trường hợp đồng bộc lộ cả 3 dấu ấn chiếm tỉ lệ lần lượt 22,1% và 5,2%.

**Bảng 3.19. Giá trị trung bình dấu ấn Ki67 trong các típ u lympho tế bào B trung bình và lớn**

| Típ mô bệnh học                              | Số trường hợp | Giá trị trung bình | Độ lệch chuẩn |
|--|---------------|--------------------|---------------|
| ULTBLLT, KĐH                                 | 177           | 73,8               | 12,6          |
| ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương | 17            | 75,0               | 12,0          |
| ULTBLLT nguyên phát tại trung thất           | 3             | 73,3               | 20,9          |
| U lympho Burkitt                             | 1             | 98,0               | 0             |
| U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào   | 4             | 65,0               | 12,9          |
| <b>Tổng</b>                                  | <b>202</b>    | <b>73,9</b>        | <b>12,7</b>   |

**Nhận xét:** Giá trị trung bình của dấu ấn Ki67 ở u lympho tế bào B trung bình và lớn là  $73,9 \pm 12,7$ .



**Bảng 3.20. Giá trị trung bình dấu ấn ki67 ở 2 dưới típ mô bệnh học của u lympho tế bào B lớn lan tỏa**

| Dưới típ      | Số ca | Giá trị trung bình | p    |
|---------------|-------|--------------------|------|
| Tâm mầm       | 49    | 73,4±14,8          | 0,73 |
| Không tâm mầm | 148   | 74,1±11,8          |      |

*Nhận xét:* Giá trị Ki67 trung bình ở dưới típ tâm mầm là 73,4±14,8 và dưới típ không tâm mầm là 74,1±11,8.

Không có sự khác biệt giữa giá trị Ki67 ở 2 dưới típ tâm mầm và không tâm mầm của ULTBLLT.

3.2.2.4. Sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong nhóm u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, tế bào nhỏ

**Bảng 3.21. Sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong nhóm u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, tế bào nhỏ**

| Dấu ấn miễn dịch | Nhóm u lympho tế bào B nhỏ |           |       |           |       |           |        |           |         |           |
|------------------|----------------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|
|                  | ULTN                       |           | ULVR  |           | ULLBN |           | ULTBAN |           | ULTBLTB |           |
|                  | Số BN                      | Tỉ lệ (%) | Số BN | Tỉ lệ (%) | Số BN | Tỉ lệ (%) | Số BN  | Tỉ lệ (%) | Số BN   | Tỉ lệ (%) |
| <b>CD3</b>       | 0/25                       | 0,0       | 0/36  | 0,0       | 0/5   | 0,0       | 0/22   | 0,0       | 0/2     | 0,0       |
| <b>CD20</b>      | 25/25                      | 100,0     | 34/36 | 94,4      | 5/5   | 100,0     | 22/22  | 100,0     | 2/2     | 100,0     |
| <b>CD79a</b>     | 25/25                      | 100,0     | 36/36 | 100,0     | 4/5   | 80,0      | 22/22  | 100,0     | 2/2     | 100,0     |
| <b>CD5</b>       | 1/25                       | 4,0       | 0/36  | 0,0       | 5/5   | 100,0     | 19/22  | 86,4      | 0/2     | 0,0       |
| <b>CD23</b>      | 1/25                       | 4,0       | 0/36  | 0,0       | 5/5   | 100,0     | 0/22   | 0,0       | 0/2     | 0,0       |
| <b>CD10</b>      | 21/25                      | 84,0      | 0/36  | 0,0       | 0/5   | 0,0       | 1/22   | 4,5       | 0/2     | 0,0       |
| <b>BCL6</b>      | 16/25                      | 64,0      | 1/36  | 2,7       | 0/5   | 0,0       | 0/22   | 0,0       | 0/2     | 0,0       |
| <b>BCL2</b>      | 21/25                      | 84,0      | 29/36 | 80,1      | 0/5   | 0,0       | 21/22  | 95,5      | 2/2     | 100,0     |
| <b>CyclinD1</b>  | 0/14                       | 0,0       | 0/36  | 0,0       | 0/5   | 0,0       | 21/22  | 95,5      | 0/2     | 0,0       |

**Nhận xét:** Các dấu ấn xác định biệt hóa dòng lympho B (CD20, CD79a) bộc lộ trong hầu hết tất cả trường hợp u lympho tế bào nhỏ. Trong ULVR có 2 trường hợp âm tính với dấu ấn CD20 tuy nhiên cả 2 trường hợp đều bộc lộ dấu ấn CD79a.

Trong ULTBAN và BBCLMT/ULLBN có tỉ lệ bộc lộ dương tính với CD5 cao lần lượt là 86,4% và 100%. Tuy nhiên có 3 trường hợp ULTBAN âm tính với CD5. ULTN và ULVR hầu hết âm tính với CD5, có 1 trường hợp ULTN bộc lộ dương tính.

BBCLMT/ULLBN dương tính 100% với CD23, ghi nhận 1 trường hợp ULTN dương tính với CD23 trong ULTN có cấu trúc lan tỏa.

Dấu ấn BCL2 có tỉ lệ bộc lộ cao trong nhóm u lympho tế bào B nhỏ, với tỉ lệ từ 84,0 đến 100,0% (trừ tít BBCLMT/ULLBN).

Dấu ấn CyclinD1 không bộc lộ trong các tít mô bệnh học khác trừ ULTBAN, tỉ lệ bộc lộ CyclinD1 ở ULTBAN là 95,5%, có 1 trường hợp ULTBAN âm tính với CyclinD1, đối với trường hợp này nhuộm thêm dấu ấn SOX11 bộc lộ dương tính giúp khẳng định chẩn đoán.

Dấu ấn CD10, BCL6 bộc lộ thấp trong các tít mô bệnh học trừ ULTN, trong nhóm ULTN với tỉ lệ bộc lộ với CD10 và BCL6 lần lượt là 84% và 64%.

**Bảng 3.22. Chỉ số Ki67 trung bình trong các típ mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B**

| Típ mô bệnh học | Số trường hợp | Ki67       |          |           |
|-----------------|---------------|------------|----------|-----------|
|                 |               | Trung bình | Cao nhất | Thấp nhất |
| ULTN            | 25            | 33,4±18,4  | 70       | 10        |
| ULVR            | 36            | 18,7±11,1  | 40       | 3         |
| ULTBAN          | 22            | 43,2±18,5  | 70       | 20        |
| ULTBLTB         | 2             | 20±0,0     | 30       | 10        |
| BBCLMT/ULLBN    | 5             | 22±8,3     | 30       | 10        |
| <b>Tổng</b>     | 90            | 29,4±18,1  | 70       | 3         |

*Nhận xét:* Giá trị trung bình Ki67 của u lympho tế bào B nhỏ là 29,4±18,1% trong đó giá trị lớn nhất là 70 và giá trị nhỏ nhất là 3.

**Bảng 3.23. Sự bộc lộ dấu ấn BCL2 theo phân độ mô học của u lympho thể nang**

| Phân độ                   | Âm tính  | Dương tính | Tổng       | p     |
|---------------------------|----------|------------|------------|-------|
| <b>Độ thấp (I,II)</b>     | 1(5,9%)  | 16(94,1%)  | 17(100,0%) | 0,081 |
| <b>Độ cao (IIIA,IIIB)</b> | 3(37,5%) | 5(62,5%)   | 8(100,0%)  |       |
| <b>Tổng</b>               | 4(16,0%) | 21(84,0%)  | 25(100,0%) |       |

*Nhận xét:* Tỷ lệ bộc lộ với dấu ấn BCL2 trong u lympho thể nang là 84,0%. Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ bộc lộ BCL2 giữa các phân độ mô học của u lympho thể nang với p>0,05.

**Bảng 3.24. Sự bộc lộ dấu ấn CD10 theo phân độ mô học của u lympho thể nang**

| Phân độ mô học            | Âm tính  | Dương tính | Tổng       | p     |
|---------------------------|----------|------------|------------|-------|
| <b>Độ thấp (I,II)</b>     | 2(11,8%) | 15(88,2%)  | 17(100,0%) | 0,081 |
| <b>Độ cao (IIIA,IIIB)</b> | 2(25,0%) | 6(75,0%)   | 8(100,0%)  |       |
| <b>Tổng</b>               | 4(16,0%) | 21(84,0%)  | 25(100,0%) |       |

*Nhận xét:* Tỷ lệ bộc lộ với dấu ấn CD10 trong u lympho thể nang là 84,0%. Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ bộc lộ CD10 giữa các phân độ mô học của u lympho thể nang với  $p > 0,05$

**Bảng 3.25. Sự bộc lộ dấu ấn BCL6 theo phân độ mô học của u lympho thể nang**

| Phân độ mô học            | Âm tính   | Dương tính | Tổng        | p     |
|---------------------------|-----------|------------|-------------|-------|
| <b>Độ thấp (I,II)</b>     | 7 (43,8%) | 9 (56,2%)  | 17 (100,0%) | 0,189 |
| <b>Độ cao (IIIA,IIIB)</b> | 1 (12,5%) | 7 (87,5%)  | 8 (100,0%)  |       |
| <b>Tổng</b>               | 8 (36,0%) | 16 (64,0%) | 25 (100,0%) |       |

*Nhận xét:* Tỷ lệ bộc lộ với dấu ấn BCL6 trong u lympho thể nang là 64,0%. Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ bộc lộ CD10 giữa các phân độ mô học của u lympho thể nang với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.26. Mối quan hệ giữa chỉ số Ki67 và phân độ mô học của u lympho thể nang**

| Phân độ mô học      | n  | Giá trị trung bình | Độ lệch chuẩn | p    |
|---------------------|----|--------------------|---------------|------|
| Độ thấp (I,II)      | 17 | 25,0               | 13,5          | 0,01 |
| Độ cao(III A,III B) | 8  | 51,25              | 14,6          |      |

*Nhận xét:* Giá trị Ki67 trung bình của nhóm u lympho thể nang độ thấp và độ cao lần lượt là  $25,0 \pm 13,5$  và  $51,25 \pm 14,6$ . Có sự khác biệt giữa giá trị Ki67 trung bình giữa 2 nhóm phân độ mô học với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.27. Mối quan hệ giữa giá trị Ki67 và biến thể hình thái học của u lympho tế bào áo nang**

| Biến thể hình thái học         | n  | Giá trị trung bình | Độ lệch chuẩn | p    |
|--------------------------------|----|--------------------|---------------|------|
| Biến thể cổ điển               | 12 | 32,1               | 14,4          | 0,01 |
| Biến thể nguyên bào và đa hình | 10 | 56,5               | 13,8          |      |

*Nhận xét:* Giá trị Ki67 trung bình của biến thể cổ điển là  $32,1 \pm 14,4$  thấp hơn biến thể nguyên bào và đa hình ( $56,5 \pm 13,8$ ). Sự khác biệt giữa giá trị ki67 trung bình của 2 biến thể có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$ .

**Bảng 3.28. Chỉ số Ki67 trong nhóm u lympho không Hodgkin tế bào B tế bào nhỏ và u lympho không Hodgkin tế bào trung bình và lớn**

| Ki67 / Nhóm mô bệnh học                                   | Số trường hợp | Giá trị trung bình | p    |
|---|---------------|--------------------|------|
| U lympho không Hodgkin tế bào B, tế bào trung bình và lớn | 202           | $73,8 \pm 12,7$    | 0,00 |
| U lympho không Hodgkin tế bào B, tế bào nhỏ               | 90            | $29,4 \pm 18,1$    |      |

**Nhận xét:** Trong 202 trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào B, tế bào trung bình và lớn thì chỉ số Ki67 trung bình là  $73,8 \pm 12,7$ . 90 trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào B, tế bào nhỏ có chỉ số Ki67 trung bình là  $29,4 \pm 18,1$ .

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số Ki67 trung bình giữa 2 nhóm u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, tế bào nhỏ và tế bào lớn, với  $p < 0,05$ .

### **3.3. Một số đặc điểm lâm sàng của u lympho không Hodgkin tế bào B và mối liên quan với típ mô bệnh học**

#### **3.3.1. Giai đoạn lâm sàng của các trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

**Bảng 3.29. Giai đoạn lâm sàng của các trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

| <b>Giai đoạn lâm sàng</b> | <b>n</b> | <b>Tỉ lệ (%)</b> |
|---------------------------|----------|------------------|
| <b>I</b>                  | 19       | 23,8             |
| <b>II</b>                 | 33       | 41,2             |
| <b>III</b>                | 18       | 22,5             |
| <b>IV</b>                 | 10       | 12,5             |
| <b>Tổng</b>               | 80       | 100              |

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu, các trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B chủ yếu phát hiện khi bệnh ở giai đoạn lâm sàng II với 41,2%.

### 3.3.2. Giai đoạn lâm sàng và típ mô bệnh học

**Bảng 3.30. Giai đoạn lâm sàng theo phân nhóm mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

| Nhóm mô bệnh học             | Giai đoạn lâm sàng           | Giai đoạn I,II | Giai đoạn III,IV | Tổng       | p    |
|------------------------------|------------------------------|----------------|------------------|------------|------|
|                              | <b>U lympho tế bào B lớn</b> |                | 43(69,4%)        | 19(30,6%)  |      |
| <b>U lympho tế bào B nhỏ</b> |                              | 9(50,0%)       | 9(50,0%)         | 18(100,0%) | 0,13 |
| <b>Tổng</b>                  |                              | 52(65,0%)      | 28(35,0%)        | 80(100,0%) |      |

**Nhận xét:** U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B chủ yếu phát hiện ở giai đoạn I,II chiếm tỉ lệ 65,0%.

Không có sự khác biệt giữa giai đoạn lâm sàng và phân nhóm u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.31. Giai đoạn lâm sàng theo típ mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B**

| Giai đoạn lâm sàng | I         | II        | III       | IV       | TỔNG       |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| <b>ULTBLLT</b>     | 15(24,2%) | 28(45,2%) | 12(19,4%) | 7(11,2%) | 62(100,0%) |
| <b>ULVR</b>        | 3(30,0%)  | 2(20,0%)  | 3(30,0%)  | 2(20,0%) | 10(100,0%) |
| <b>ULTN</b>        | 0(0,0%)   | 3(60,0%)  | 1(20,0%)  | 1(20,0%) | 5(100,0%)  |
| <b>ULTBAN</b>      | 1(33,4%)  | 0(0,0%)   | 2(66,6%)  | 0(20,0%) | 3(100,0%)  |
| <b>Tổng</b>        | 19        | 33        | 18        | 10       | 80         |

**Nhận xét:** Đối với ULTBLLT, giai đoạn lâm sàng thường gặp nhất là giai đoạn 2. Đối với ULVR, các giai đoạn lâm sàng phân bố đều ở cả 4 giai đoạn

**Bảng 3.32. Giai đoạn lâm sàng của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B và chỉ số Ki67**

| <b>Ki67</b>                          | <b>n</b> | <b>Giá trị trung bình</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------|----------|---------------------------|----------|
| <b>Giai đoạn I,II (sớm)</b>          | 52       | 64,8±23,2                 | 0,509    |
| <b>Giai đoạn III,IV (tiến triển)</b> | 28       | 23,1±4,0                  |          |

*Nhận xét:* Không có sự khác biệt giữa giá trị trung bình chỉ số Ki67 giữa 2 giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.33. Mối liên quan giữa dưới típ của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B, lan tỏa tế bào lớn và giai đoạn lâm sàng**

| <b>Giai đoạn</b>     | <b>Giai đoạn I,II (sớm)</b> | <b>Giai đoạn II,IV (tiến triển)</b> | <b>Tổng</b> | <b>p</b> |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------|----------|
| <b>Dưới típ</b>      |                             |                                     |             |          |
| <b>Tâm mầm</b>       | 17(85,0%)                   | 3(15,0%)                            | 20(100,0%)  | 0,065    |
| <b>Không tâm mầm</b> | 26(61,9%)                   | 16(38,1%)                           | 42(100,0%)  |          |
| <b>Tổng</b>          | 43(69,4%)                   | 19(30,6%)                           | 62(100,0%)  |          |

*Nhận xét:* ULTBLLT thường chủ yếu ở giai đoạn lâm sàng sớm (giai đoạn 1,2) với 69,4% trong đó dưới típ tâm mầm có 85% ở giai đoạn này, dưới típ không tâm mầm có 61,9% ở giai đoạn này.

Không có sự khác biệt giữa 2 dưới típ và giai đoạn lâm sàng ở bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa ( $p > 0,05$ ).



**3.3.3. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với yếu tố tuổi, giới, vị trí u**

**Bảng 3.34. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với tuổi**

| Nhóm mô bệnh học                    | Nhóm tuổi |           | Tổng       | p     |
|-------------------------------------|-----------|-----------|------------|-------|
|                                     | <60       | ≥60       |            |       |
| U lympho không Hodgkin tế bào B lớn | 31(50,0%) | 31(50,0%) | 62(100,0%) | 0,628 |
| U lympho không Hodgkin tế bào B nhỏ | 9(50,0%)  | 9(50,0%)  | 18(100,0%) |       |
| <b>Tổng</b>                         | 40(50,0%) | 40(50,0%) | 80(100,0%) |       |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt giữa nhóm tuổi của các nhóm mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.35. Mối liên quan giữa típ mô bệnh của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với giới**

| Nhóm mô bệnh học                    | Giới          |               | Tổng           | p     |
|-------------------------------------|---------------|---------------|----------------|-------|
|                                     | Nam           | Nữ            |                |       |
| U lympho không Hodgkin tế bào B lớn | 27<br>(43,5%) | 35<br>(56,5%) | 62<br>(100,0%) | 0,628 |
| U lympho không Hodgkin tế bào B nhỏ | 9<br>(50,0%)  | 9<br>(50,0%)  | 18<br>(100,0%) |       |
| <b>Tổng</b>                         | 36<br>(50,0%) | 44<br>(50,0%) | 80<br>(100,0%) |       |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt giữa các nhóm mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B ở 2 giới ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.36. Mối liên quan giữa tít mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B với vị trí u**

| Vị trí<br>Các tít mô<br>bệnh học       | Vị trí        |               |                | p     |
|--|---------------|---------------|----------------|-------|
|  | Tại hạch      | Ngoài<br>hạch | Tổng           |       |
| U lympho không Hodgkin tế<br>bào B lớn | 32<br>(51,6%) | 30<br>(48,4%) | 62<br>(100,0%) | 0,258 |
| U lympho không Hodgkin tế<br>bào B nhỏ | 12<br>(66,7%) | 6<br>(33,3%)  | 18<br>(100,0%) |       |
| <b>Tổng</b>                            | 44<br>(55,0%) | 36<br>(45,0%) | 80<br>(100,0%) |       |

*Nhận xét:* U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B gặp tại hạch nhiều hơn với tỉ lệ 55,0%. Không có sự khác biệt giữa các nhóm mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B và vị trí u ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.37. Mối liên quan giữa dưới tít của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa và tuổi**

| Dưới tít      | Tuổi      |           | Tổng       | p   |
|---------------|-----------|-----------|------------|-----|
|               | <60       | ≥60       |            |     |
| Tâm mầm       | 10(50,0%) | 10(50,0%) | 20(100,0%) | 1,0 |
| Không tâm mầm | 21(50,0%) | 21(50,0%) | 42(100,0%) |     |
| <b>Tổng</b>   | 41(50,0%) | 41(50,0%) | 62(100,0%) |     |

*Nhận xét:* Không có sự khác biệt giữa dưới tít tâm mầm và không tâm mầm ở ULTBLLT theo nhóm tuổi ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.38. Mối liên quan giữa dưới típ u lympho ác tính không hodgkin tế bào B lớn lan tỏa và giới**

| <b>Giai đoạn</b><br><b>Dưới típ</b> | <b>Nam</b> | <b>Nữ</b> | <b>Tổng</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------------|------------|-----------|-------------|----------|
| <b>Tâm mầm</b>                      | 12(60,0%)  | 8(40,0%)  | 20(100,0%)  | 0,071    |
| <b>Không tâm mầm</b>                | 15(35,7%)  | 27(64,3%) | 42(100,0%)  |          |
| <b>Tổng</b>                         | 27(43,5%)  | 35(56,5%) | 62(100,0%)  |          |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt giữa dưới típ tâm mầm và không tâm mầm của u lympho ác tính không hodgkin tế bào B lớn lan tỏa ở hai giới với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.39. Mối liên quan giữa dưới típ u lympho ác tính không hodgkin tế bào B lớn lan tỏa và vị trí u**

| <b>Vị trí</b><br><b>Dưới típ</b> | <b>Tại hạch</b> | <b>Ngoài hạch</b> | <b>Tổng</b> | <b>p</b> |
|----------------------------------|-----------------|-------------------|-------------|----------|
| <b>Tâm mầm</b>                   | 9 (45,0%)       | 11 (55,0%)        | 20 (100,0%) | 0,472    |
| <b>Không tâm mầm</b>             | 23 (54,8%)      | 19 (45,2%)        | 42 (100,0%) |          |
| <b>Tổng</b>                      | 32 (51,6%)      | 30 (48,4%)        | 62 (100,0%) |          |

**Nhận xét:** Trong cả 2 nhóm tâm mầm và không tâm mầm của ULTBLLT, dưới nhóm tâm mầm có tỉ lệ gặp ngoài hạch cao hơn so với tại hạch. Trong khi đó dưới nhóm không tâm mầm có tỉ lệ gặp tại hạch cao hơn so với ngoài hạch

Không có mối liên quan giữa dưới típ mô bệnh học của ULTBLLT và vị trí với  $p > 0,05$ .

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin là  $57,9 \pm 14,6$  tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 6 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 89 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là từ 50-59 tuổi (chiếm 29,2%); Tuổi trung bình ở nam là  $58,4 \pm 15,3$ ; tuổi trung bình ở nữ là  $57,3 \pm 13,7$ ; không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nam và nữ ( $p=0,571$ ). Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh gặp ở tất cả các lứa tuổi, trong đó gặp nhiều hơn ở người lớn  $> 50$  tuổi.

Kết quả này tương tự kết quả của các tác giả Lê Đình Hòe (1996) cho thấy nhóm tuổi có tỉ lệ mắc bệnh cao nhất là từ 50 đến 59 tuổi, tiếp theo là nhóm tuổi từ 60 đến 69 tuổi<sup>92</sup>. Các nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bá Đức<sup>6</sup>, Đỗ Anh Tú<sup>95</sup> cũng cho thấy tỉ lệ mắc bệnh theo nhóm tuổi tăng dần từ thấp đến cao, nhóm tuổi 40-60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu trước đây. Tuổi trung bình của các bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bá Đức (1995) là 47 tuổi<sup>96</sup>, trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Huyền Nga (2005) là 48,19 tuổi<sup>5</sup>, trong Đỗ Anh Tú (2012) là 47,3 tuổi<sup>95</sup>.

Ở Mỹ, tuổi trung bình của bệnh nhân ULPKH ở thời điểm chẩn đoán xấp xỉ 55 tuổi; nhưng nhóm u độ cao, đặc biệt là u Burkitt và u lympho nguyên bào lympho thường gặp ở trẻ em và người trẻ. Nghiên cứu của tác giả Antonia M. S. Müller và cộng sự cũng đưa ra kết luận tỉ lệ ULPKH tăng trên toàn thế giới, đặc biệt ở người già trên 55 tuổi và bệnh gặp ở nam nhiều hơn so với nữ<sup>97</sup>.

Trong hầu hết các nghiên cứu thì ULPKH gặp ở cả 2 giới, với tỉ lệ mắc ở nam nhiều hơn ở nữ ở hầu hết các dưới típ nhưng tỉ lệ khác nhau ở mỗi típ mô bệnh học. Kết quả này tương tự các kết quả thu được của hầu hết các tác giả trong nước cũng như các nghiên cứu khác nhau trên thế giới. Trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Anh Tú tỉ lệ mắc giữa nam và nữ là 1,4; nghiên cứu của tác giả Vũ Quang Toàn tỉ lệ này là 1,32. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thu được kết quả tương tự, với tỉ lệ nam:nữ là 1,3.

Theo Globocan 2018, tỉ lệ mắc ULPKH chung trên toàn thế giới cũng như ở mỗi vùng đều trội hơn ở nam giới. Trên toàn thế giới, tỉ lệ nam/nữ là 1,27; ở Đông Nam Á, tỉ lệ này là 1,48; ở Châu Âu, tỉ lệ này là 1,34<sup>98</sup>.

#### **4.2. Đặc điểm phân bố theo vị trí u**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn ULPKH xuất hiện tại hạch, chiếm 47,9%; các cơ quan khác ngoài hạch ít gặp hơn tuy nhiên ULPKH có thể gặp ở hầu hết các mô và cơ quan trong cơ thể. U thường gặp hơn ở các cơ quan giàu mô lympho như ống tiêu hóa, vòm mũi họng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cơ quan ngoài hạch thường gặp nhất là ống tiêu hóa (chiếm 16,8%), tiếp theo là vùng vòm mũi họng chiếm 10,9%; chúng tôi cũng ghi nhận ULPKH tế bào B tại một số vị trí hiếm gặp như vú, thận, gan, phổi, tử cung, tụy, ống mật chủ.

Kết quả này tương tự kết quả thu được trong các nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Trong các nghiên cứu về vị trí tổn thương nguyên phát của ULPKH, kết quả thu được của nhiều tác giả trong nước cũng như trên thế giới cho thấy rằng hạch bạch huyết là vị trí thường gặp nhất, các cơ quan ngoài hạch thường gặp nhất là ống tiêu hóa, đứng thứ 2 vùng vòm mũi họng tuy tỉ lệ có sự khác

nhau ở các nghiên cứu khác nhau. Sự khác biệt này có thể do hầu hết các nghiên cứu và tài liệu tính tỉ lệ gặp tổn thương cho các thể mô bệnh học khác nhau của ULPKH.

Chỉ có khoảng từ 10 đến 35% bệnh nhân có biểu hiện nguyên phát ngoài hạch tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, tuy nhiên có trên 50% bệnh nhân có bệnh ở vị trí ngoài hạch trong suốt thời gian tiến triển bệnh<sup>99</sup>.

Nghiên cứu của tác giả Đỗ Anh Tú gặp 47,7% trường hợp nguyên phát tại hạch. Tổn thương ngoài hạch có hoặc không có tổn thương tại hạch kèm theo chiếm 52,3%. Tổn thương ngoài hạch tại ống tiêu hóa thường gặp nhất chiếm 21,4%; vùng đầu cổ là vị trí thường gặp thứ 2 ngoài hạch chiếm 16,7%. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tuyết Mai (2013) ở bệnh viện K cũng thấy rằng 89,1% trường hợp có tổn thương tại hạch với 49,1% bệnh nhân có triệu chứng khởi phát là hạch ngoại vi to. Tổn thương ngoài hạch (có hoặc không có tổn thương tại hạch) chiếm 47,3% với tổn thương hệ thống tiêu hóa chiếm tỉ lệ cao nhất<sup>100</sup>. Kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Đình Hòa ghi nhận 3/4 trường hợp bệnh nguyên phát tại hạch. Trong các vị trí ở hạch, hạch cổ chiếm tỉ lệ cao nhất, sau đó lần lượt theo thứ tự giảm dần là hạch bẹn, nách, thượng đòn và hạch mạc treo ruột<sup>92</sup>.

U lympho ác tính không Hodgkin của đường tiêu hóa là một trong những chủ đề thu hút nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu. Nhiều công trình đã đề cập đến vấn đề này<sup>99,101,102</sup>. Các nghiên cứu cho thấy, ULPKH ở đường tiêu hóa là vị trí thường gặp nhất ngoài hạch, chiếm 10-15% ULPKH và chiếm 30-40% trong các ULPKH nguyên phát ngoài hạch. Trong đó, vị trí thường gặp nhất là dạ dày, tiếp theo là ruột non và đại trực tràng, thực quản là vị trí hiếm gặp nhất<sup>103,104</sup>. Tại ống tiêu hóa, chúng tôi cũng ghi nhận u lympho

không Hodgkin tế bào B thường gặp nhất ở dạ dày (chiếm 42,8%), vị trí thứ 2 thường gặp là hồi tràng, hồi tràng (chiếm 28,5%); thực quản và ruột thừa là những vị trí hiếm gặp hơn. Trong một nghiên cứu lớn về các ULPKH nguyên phát ở ống tiêu hóa của Koch P và cộng sự trên 371 bệnh nhân cho thấy có 74,8% ULPKH ở dạ dày, 8,6% trường hợp ở ruột non, 7% trường hợp ở hồi manh tràng và có 6,5% trường hợp có u đa vị trí<sup>105</sup>.

Các nghiên cứu trong nước và trên thế giới đều cho thấy vùng đầu cổ một trong các vị trí thường gặp của ULPKH ngoài hạch, chỉ đứng sau đường tiêu hóa, chiếm khoảng 5% các u ác tính của vùng đầu cổ<sup>106,107</sup>. U lympho vùng đầu cổ được quan tâm nghiên cứu trong nhiều công trình tuy nhiên phần lớn tập trung nghiên cứu về u lympho tế bào T/NK. Tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy rằng phần lớn ULPKH vùng đầu cổ là u lympho tế bào B mà chiếm chủ yếu là u lympho tế bào B lớn lan tỏa, chiếm tỉ lệ khoảng từ 32,9 đến 71,9%<sup>108</sup>. Nghiên cứu của Alli và cộng sự trên quần thể dân cư Nam Phi cho thấy hầu hết u lympho vùng đầu cổ là u lympho nguyên tương bào (31,55%) và u lympho tế bào B lớn lan tỏa (30,75%)<sup>109</sup>. Nghiên cứu của Marcelina Niemiec và cộng sự (2017) cho thấy vị trí thường gặp nhất là vòng Waldeyer, chiếm 20,7% trường hợp<sup>107</sup> vàтип thường gặp nhất là u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Kết quả này tương tự kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi.

U lympho ác tính không Hodgkin nguyên phát ở hệ thống thần kinh trung ương là một trong các vị trí khá hiếm gặp, chiếm tỉ lệ từ 4-6% u lympho ngoài hạch và khoảng 4% các u trong sọ<sup>110</sup>. Hầu hết ULPKH ở thần kinh trung ương là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (chiếm 90%) và phần lớn là dướiтип không tâm mầm; cácтип khác hiếm gặp hơn gồm u Burkitt, các u lympho độ thấp hoặc u lympho tế bào T<sup>111,112</sup>.

Chúng tôi cũng gặp ULPKH ở các vị trí như gan (chiếm 1%), phổi (chiếm 1,4%), 1 trường hợp tại vú, 1 trường hợp tại thận. Đây là các vị trí hiếm gặp.

Các nghiên cứu cho thấy ULPKH ở vú chỉ chiếm khoảng 0,1 đến 0,5% các u ác tính của vú và chiếm 1,7 đến 2,2% các ULPKH ngoài hạch<sup>113</sup>. MG Cabras và cộng sự báo cáo 11 trường hợp ULPKH tại vú cho thấy phần lớn các trường hợp là u lympho tế bào B lớn lan tỏa, chỉ có 2 trường hợp u lympho vùng rìa ngoài hạch và 1 trường hợp u lympho thể nang<sup>114</sup>. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là xuất hiện khối u ở vú, triệu chứng B hầu như không gặp.

ULPKH ở gan cũng hiếm gặp mặc dù gan có chứa mô lympho tuy nhiên có thể do các yếu tố vật chủ khiến gan trở thành môi trường kém thuận lợi cho sự phát triển của u lympho<sup>115</sup>. Hầu hết là các báo cáo ca bệnh hoặc chòm ca bệnh, chưa có nhiều nghiên cứu sâu về ULPKH tại gan. Tác giả Ryan và cộng sự khi nghiên cứu về u lympho tại trung tâm ung bướu Memorial Sloan-Kettering từ năm 1972 đến năm 1986 thấy có 9 trường hợp nguyên phát tại gan trong đó có 8 trường hợp là u lympho tế bào B lớn lan tỏa và 1 trường hợp u lympho thể nang<sup>115</sup>. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân ULPKH nguyên phát tại gan không đặc hiệu như xuất hiện khối ở gan, mệt mỏi, chán ăn, sút cân,... một số bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán<sup>115,116</sup>. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có gặp 3 trường hợp, cả 3 trường hợp đều là u lympho tế bào B lớn lan tỏa, dướiтип không tâm mầm. Trong 292 trường hợp ULPKH, có 4 trường hợp nguyên phát tại phổi, chiếm 1,4%, trong đó 2 trường hợp là ULTBLLT, KĐH và 2 trường hợp là u lympho vùng rìa ngoài hạch.

Các nghiên cứu cũng cho thấy ULPKH nguyên phát tại phổi rất hiếm gặp, chỉ chiếm 3-4% ULPKH ngoài hạch, <1% ULPKH và 0,5-1% các u ác tính tại phổi<sup>117-119</sup>. Tuổi khởi phát bệnh khoảng từ 50 đến 60 tuổi (12-79 tuổi),



bệnh ảnh hưởng đến cả 2 giới gần như nhau. Trong các ULPKH nguyên phát tại phổi, u lympho không Hodgkin tế bào B độ thấp chiếm khoảng 58-87% các trường hợp và gần 90% là ULPKH tít MALT. Bên cạnh MALT lymphoma, một số tít khác có thể gặp ở phổi như u lympho thể nang, u lympho tế bào vùng áo nang. U lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm khoảng 11-19% các trường hợp<sup>120-123</sup>. Với tỉ lệ mắc thấp, ULPKH nguyên phát tại phổi thường rất dễ chẩn đoán nhầm lẫn trên lâm sàng do các triệu chứng của bệnh không đặc hiệu. Tác giả D Yao và cộng sự khi nghiên cứu 19 trường hợp ULPKH nguyên phát tại phổi cho thấy các triệu chứng thường gặp là khó thở, sốt, ho máu, đau ngực tuy nhiên các triệu chứng cơ năng này cũng như các triệu chứng thực thể thường không rõ ràng. Có 5 bệnh nhân biểu hiện giống viêm phổi, 9 bệnh nhân có khối đơn độc ở phổi, 4 bệnh nhân biểu hiện bằng tràn dịch màng phổi<sup>124</sup>.

#### **4.3. Đặc điểm phân bố tít mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới 2008**

Trong số 292 trường hợp ULPKH tế bào B của nghiên cứu, chúng tôi phân thành 2 nhóm trên tiêu bản cắt nhuộm HE là u lympho tế bào nhỏ và u lympho tế bào trung bình và lớn. Kết quả cho thấy nhóm u lympho tế bào lớn và trung bình chiếm ưu thế với 69,2%.

Phân tít mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG thì tít mô bệnh học chiếm tỉ lệ cao nhất là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (chiếm 67,4%); đứng thứ 2 là u lympho vùng rìa (tại hạch và ngoài hạch) chiếm 12,3%; tiếp sau đó là u lympho thể nang chiếm 8,6%. Trong u lympho tế bào B lớn lan tỏa, dưới tít DLCULB, KĐH chiếm tỉ lệ cao nhất (60,6%). Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận các tít mô bệnh học hiếm gặp như u lympho tế bào B lớn giàu tế bào

T/mô bào, u lympho Burkitt, u lympho tế bào lympho tương bào với tỉ lệ lần lượt là 1,4%; 0,3% và 0,7%.

So sánh với một số nghiên cứu của các tác giả trong nước thấy rằng tỉ lệ ULTBLLT trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với kết quả thu được trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Phi Hùng (67,4% với 37,9%) và tỉ lệ u lympho thể nang trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn (8,6% với 22,9%)<sup>93</sup>. Tuy nhiên, kết quả này tương tự với kết quả thu được trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khắc Tuyên với tỉ lệ ULTBLLT chiếm tỉ lệ cao nhất (66,67%), đứng thứ 2 là u lympho vùng rìa và u lympho thể nang đứng ở vị trí thứ 3 chiếm 4%<sup>94</sup>.

Các nghiên cứu dựa trên dữ liệu bệnh nhân trong bệnh viện tại một số nước trên thế giới cũng thấy rằng tít u lympho tế bào B lớn lan tỏa là tít mô bệnh học chiếm tỉ lệ cao nhất, đặc biệt ở các quốc gia thuộc châu Á.

Ở Ấn Độ, tùy theo các nghiên cứu khác nhau mà tỉ lệ u lympho tế bào B lớn lan tỏa dao động trong khoảng 33% đến 71%<sup>125,126</sup>. Theo nghiên cứu của Mona Lisa và cộng sự tại Bihar trên 518 trường hợp cho thấy u lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm tỉ lệ cao nhất (58% các trường hợp u lympho không Hodgkin); tiếp theo là các tít u lympho thể nang, u lympho lympho bào nhỏ, u lympho tế bào áo nang và u lympho vùng rìa chiếm tỉ lệ lần lượt là 2,1%, 6,9%, 4,5% và 0,95%<sup>127</sup>. Ở Trung Quốc, u lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm 41,2% u lympho không Hodgkin, đứng thứ 2 là u lympho vùng rìa có liên quan đến niêm mạc (chiếm 6,3%); u lympho thể nang chiếm 5,8%, đứng ở vị trí thứ 3<sup>128</sup>. Ở Thái Lan, u lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm tới 51,42% u lympho không Hodgkin<sup>126</sup>.

Ở các nước phương Tây, mặc dù u lympho tế bào B lớn lan tỏa vẫn là tít mô bệnh học thường gặp nhất tuy nhiên tỉ lệ gặp thấp hơn so với các quốc gia Châu Á. Đồng thời, các tít u lympho tế bào B nhỏ trưởng thành chiếm tỉ lệ

cao hơn. Theo nghiên cứu trên 11718 bệnh nhân ở Ba Lan cho thấy u lympho tế bào B lớn lan tỏa chiếm 32,9%; đứng thứ 2 là u lympho lympho bào nhỏ chiếm 31,84%; u lympho vùng áo nang đứng thứ 3 chiếm 9,04%<sup>108</sup>.

U lympho thể nang chiếm tỉ lệ lớn ở Bắc Mỹ và Tây Âu (đứng thứ 2 trong các u lympho không Hodgkin, chiếm 33,8% ở Bắc Mỹ; 28% ở Châu Âu), chiếm tỉ lệ thấp hơn ở các nước đang phát triển và các nước Châu Á (trong nghiên cứu của chúng tôi, u lympho thể nang chỉ chiếm tỉ lệ 6,2%)<sup>10,129</sup>. Mặc dù nguyên nhân và sinh bệnh học của u lympho thể nang vẫn chưa rõ ràng hoàn toàn tuy nhiên một số yếu tố môi trường được cho là có ảnh hưởng đến tỉ lệ mắc u lympho thể nang. Các nghiên cứu cho thấy tiếp xúc với thuốc trừ sâu có liên quan đến chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(14;18) – thay đổi gen gặp trong 70-90% u lympho thể nang; đồng thời việc hấp thu lượng chất béo động vật lớn cũng có nguy cơ tăng tỉ lệ mắc u lympho thể nang<sup>130-132</sup>.

#### **4.4. Các típ mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B theo phân loại Tổ chức Y tế Thế giới 2008**

##### **4.4.1. U lympho tế bào B lớn lan tỏa**

U lympho tế bào B lớn lan tỏa là một típ u lympho tế bào B tiến triển nhanh đặc trưng mô học bởi sự tăng sinh các tế bào u có nguồn gốc từ tế bào B, lớn, kích thước nhân lớn hoặc bằng mô bào, phát triển lan tỏa. Đây là típ mô học thường gặp nhất trong u lympho, chiếm khoảng 30-40% u lympho không Hodgkin ở người lớn trên toàn thế giới, trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh chiếm tỉ lệ nổi trội với 77,5% ULPKH tế bào B. Vì sự khác nhau trong đáp ứng điều trị, năm 2008 TCYTTG đã phân loại u lympho tế bào B lớn thành các nhóm nhỏ hơn dựa trên đặc điểm lâm sàng, sinh học và bệnh học.

Trong các típ mô bệnh học được phân nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa thì u lympho tế bào B lớn lan tỏa, không đặc biệt khác (ULTBLLT, KĐH) là nhóm thường gặp nhất. Đây là một chẩn đoán loại trừ, áp dụng cho các u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa mà không xếp được vào bất kì một dưới nhóm đặc hiệu nào khác. Bệnh có thể nguyên phát hoặc chuyển dạng từ các u lympho tế bào B độ thấp, biểu hiện tại hạch hoặc ngoài hạch. Các vị trí ngoài hạch thường gặp gồm ống tiêu hóa, xương, tinh hoàn, lách, tuyến giáp và phổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ULTBLLT, KĐH chiếm 60,6% các trường hợp ULPKH tế bào B và chiếm 89,9% u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

Những năm gần đây, cùng với sự phát triển của kỹ thuật cao chúng ta càng hiểu thêm hơn sự phức tạp về mức độ phân tử của u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Sử dụng công nghệ giải trình tự gen, Staudt và cộng sự đã phát hiện 2 mẫu phân tử riêng biệt của ULTBLLT có hình thái mô học chồng lấp với nhau tuy nhiên sự bộc lộ gen chỉ ra nguồn gốc tế bào u ở giai đoạn khác nhau trong giai đoạn biệt hóa của tế bào B, típ tâm mầm bắt nguồn từ các tế bào B tâm mầm hoặc tế bào B hoạt hóa bắt nguồn từ các tế bào B hậu tâm mầm<sup>133</sup>. Dựa theo sơ đồ Hans, sử dụng các dấu ấn CD10, BCL6, MUM1, chúng tôi phân típ ULTBLLT thành dưới típ tâm mầm (GBC) và típ hoạt hóa/típ không tâm mầm (ABC) trong đó típ GBC chỉ chiếm 24,9%; típ ABC chiếm 75,1%.

Nghiên cứu của Sharon L. Barrans và cộng sự trên 160 trường hợp cho thấy tỉ lệ dưới típ tâm mầm chiếm 45%, dưới típ không tâm mầm chiếm 55%<sup>134</sup>. Nghiên cứu của Hans và cộng sự trên 152 bệnh nhân cho thấy tỉ lệ dưới nhóm không tâm mầm là 58% cao hơn so với dưới nhóm tâm mầm là 42%<sup>135</sup>. Các nghiên cứu của Shiozawa, Zang trên quần thể bệnh nhân Châu Á cũng cho thấy tỉ lệ dưới nhóm không tâm mầm cao hơn nhóm tâm mầm<sup>136,137</sup> phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu của Alizadeh và cộng

sự cho thấy dưới típ hoạt hóa có tiên lượng xấu hơn so với dưới típ tâm mầm và là yếu tố tiên lượng độc lập trong ULTBLLT<sup>133</sup>. Việc thêm Rituximab vào phác đồ CHOP truyền thống đã góp phần cải thiện tiên lượng của các bệnh nhân ULTBLLT, dưới típ hoạt hóa tuy nhiên dưới típ này vẫn kém đáp ứng với liệu pháp điều trị hơn so với dưới típ tâm mầm<sup>138</sup>.

Một số biến thể hoặc dưới típ của ULTBLLT được tách riêng ra trong phân loại của TCYTTG vì xu hướng ảnh hưởng đến các vị trí riêng biệt bao gồm ULTBLLT nguyên phát của hệ thần kinh trung ương, ULTBLLT nguyên phát tại da, típ chân và u lympho tế bào B lớn nội mạch.

Các típ mô bệnh học khác trong u lympho tế bào B lớn lan tỏa chỉ chiếm tỉ lệ thấp trong số các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi. Trong đó, ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương ghi nhận 17 trường hợp, chiếm 5,8%; ULTBLLT nguyên phát tại trung thất ghi nhận 3 trường hợp, chiếm 1,0%.

Đứng trước một trường hợp tổn thương nghi ngờ u lympho tế bào lớn, việc định dòng tế bào hết sức quan trọng. Để xác định tế bào thuộc dòng B chúng tôi sử dụng 2 dấu ấn miễn dịch là CD20 và CD79a. Hầu hết các trường hợp ULTBLLT đều bộc lộ dấu ấn CD20 tuy nhiên có một tỉ lệ nhỏ (chiếm 1,7%) âm tính, các trường hợp này đều bộc lộ dấu ấn CD79a; khi sử dụng riêng dấu ấn CD79a có 2,7% trường hợp âm tính. Theo nghiên cứu của Castillo và cộng sự cũng cho thấy có khoảng 1-2 % u lympho tế bào B không bộc lộ dấu ấn CD20<sup>139</sup>, các trường hợp đã điều trị Rituximab tỉ lệ âm tính với CD20 có thể cao hơn (chiếm 11% trong nghiên cứu của Rasheed<sup>140</sup>). Vì vậy, việc sử dụng thêm dấu ấn biệt hóa tế bào B thứ 2 trong các trường hợp nghi ngờ là rất cần thiết. Sử dụng đồng thời cả 2 dấu ấn CD20 và CD79a, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào âm tính với cả 2 dấu ấn.

Trong ULTBLLT, sự bộc lộ dấu ấn CD5 được xem là một yếu tố tiên lượng xấu, phần lớn các trường hợp này đều là dưới típ không tâm mầm đã được công nhận là một phân nhóm kiểu hình miễn dịch tiến triển của ULTBLLT trong phân loại năm 2008 của TCYTTG về u lympho<sup>141</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 11 trường hợp ULTBLLT, KĐH (chiếm 6,2%) CD5 dương tính. Các trường hợp này đều được nhuộm với 2 dấu ấn cyclinD1 và SOX11 để chẩn đoán phân biệt với u lympho tế bào áo nang biến thể tế bào bất thực sản và biến thể dạng nguyên bào, tất cả các trường hợp đều âm tính. Mặc dù có một số nghiên cứu cho thấy một số rất ít trường hợp ULTBLLT có thể bộc lộ cyclinD1 (như trong nghiên cứu của Chi Young Ok và cộng sự trên 1435 bệnh nhân ULTBLLT, có 2% trường hợp dương tính với cyclinD1<sup>142</sup>) tuy nhiên khác với trong u lympho tế bào áo nang, ULTBLLT chỉ bộc lộ cường độ yếu và không có đột biến gen CCND1, không bộc lộ dấu ấn SOX11<sup>143</sup>.

Sự bộc lộ các dấu ấn CD10, BCL6, MUM1 trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 18,3%; 45,7%; 79,2%. Trong đó hầu hết các trường hợp trong nhóm ULTBLLT nguyên phát tại thần kinh trung ương và nguyên phát tại trung thất âm tính với CD10, dương tính với BCL6, dương tính với MUM1 và thuộc dưới nhóm không tâm mầm.

So sánh với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỉ lệ này có sự thay đổi giữa các nghiên cứu khác nhau tuy nhiên chênh lệch giữa các nghiên cứu không quá lớn (Bảng 4.1). Đây là bộ 3 dấu ấn dùng để định dưới típ tâm mầm và không tâm mầm của ULTBLLT theo sơ đồ Hans. CD10 và BCL6 là các dấu ấn dòng tâm mầm, bộc lộ đồng thời trong u lympho Burkitt<sup>144</sup> và dương tính với một số trường hợp ULTBLLT (CD10 dương tính khoảng 20-30%; BCL6 dương tính khoảng 50-70% khi sử dụng cut-off là 30% tế bào u dương tính<sup>90,135</sup>) vì vậy mà âm tính với một trong 2 dấu ấn CD10 hoặc BCL6 là một

trong những đặc điểm giúp phân biệt ULTBLLT và ULB. Giá trị tiên lượng khi đánh giá riêng sự bộc lộ CD10 và BCL6 mặc dù được đưa ra trong nhiều nghiên cứu tuy nhiên kết quả vẫn còn gây tranh cãi. Một số nghiên cứu cho rằng bộc lộ CD10 ở ULTBLLT là yếu tố tiên lượng tốt cho bệnh nhân, tuy nhiên một số nghiên cứu khác cho thấy bộc lộ CD10 hoặc BCL6 đơn thuần không có ý nghĩa tiên lượng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân<sup>145-148</sup>. MUM1 là một yếu tố phiên mã biểu hiện trong bước cuối cùng của quá trình biệt hóa tế bào B trong tủy xương và trong tế bào B hậu tủy xương, bộc lộ ở tương bào và nhóm nhỏ tập con tế bào tủy xương<sup>149</sup>. Các nghiên cứu khác nhau cho thấy các kết quả mâu thuẫn về giá trị tiên lượng của MUM1, với một số báo cáo không tìm thấy bất kỳ giá trị tiên lượng, trong khi những nghiên cứu khác cho rằng MUM1 có giá trị tiên lượng xấu<sup>149-152</sup>.

BCL2 là một dấu ấn giúp phân biệt ULB và ULTBLLT trong trường hợp cả 2 dấu ấn CD10 và BCL6 cùng dương tính vì ULB rất hiếm khi bộc lộ BCL2, trong khi đó theo một số nghiên cứu cho thấy BCL2 dương tính trên 50% trường hợp ULTBLLT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BCL2 có tỉ lệ dương tính thấp hơn, bộc lộ trong 39,1% trường hợp. Các nghiên cứu còn chỉ ra rằng sự bộc lộ quá mức BCL2 liên quan đến tiên lượng xấu và kém đáp ứng với hóa chất đặc biệt là trong dưới nhóm không tủy xương<sup>153-155</sup>.

Mặc dù sự bộc lộ dấu ấn c-MYC trên nhuộm HMMD không hoàn toàn tương đương với sự chuyển đoạn gen c-MYC<sup>156,157</sup> tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy rằng sự bộc lộ quá mức protein c-MYC (>50% tế bào u) có mối liên quan đến bất thường gen và cho thấy là yếu tố tiên lượng xấu<sup>158,159</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 37,7% ULTBLLT dương tính với c-MYC. Trong nghiên cứu của Zhang và cộng sự trên 42 trường hợp ULTBLLT tỉ lệ dương tính với c-MYC là 47,6% tuy nhiên chỉ có 26,2% có bất thường gen c-MYC<sup>160</sup>. Trong nghiên cứu của Kluk và cộng sự trên 56 trường hợp

ULTBLLT chỉ có 17,9% bộc lộ c-MYC > 50% tế bào u và nhóm này có tỉ lệ sống thêm sau 5 năm thấp hơn nhóm bộc lộ c-MYC <50% ( $p=0,001$ )<sup>158</sup>. Sự bộc lộ c-MYC quá mức có thể gặp trong ULTBLLT và không hoàn toàn tương đồng với chuyển đoạn gen c-MYC vì vậy trong các trường hợp cần phân biệt giữa ULTBLLT và ULB, cần hết sức cẩn thận khi sử dụng dấu ấn c-MYC, trong trường hợp cần thiết cần sử dụng sinh học phân tử để khẳng định chẩn đoán.

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng sự đồng đột biến gen BCL2/BCL6 và c-MYC là yếu tố tiên lượng độc lập và là yếu tố tiên lượng xấu trong ULTBLLT; và một số nghiên cứu cũng cho thấy sự bộc lộ quá mức các protein BCL2, BCL6, c-MYC có mối liên quan với bất thường gen vì vậy sự đồng bộc lộ các dấu ấn này cũng là một yếu tố tiên lượng xấu đối với bệnh nhân ULTBLLT<sup>160</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 22,1% ULTBLLT có đồng bộc lộ dấu ấn BCL2/BCL6 và c-MYC; 5,2% trường hợp bộc lộ đồng thời cả 3 dấu ấn.

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 ULTBLLT thì còn đang được tranh luận. Một số nghiên cứu cho thấy bộc lộ Ki-67 cao là yếu tố tiên lượng xấu trong khi đó một số khác thấy mối liên quan giữa chỉ số Ki-67 thấp và hiệu quả điều trị xấu hơn; một số khác không tìm thấy mối liên quan giữa chỉ số Ki-67 và tiên lượng bệnh<sup>146,161,162</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nhóm ULTBLLT, KĐH giá trị trung bình của Ki67 là  $73,8 \pm 12,6$ ; ULTBLLT nguyên phát tại TKTW là  $75 \pm 12$ ; ULTBLLT nguyên phát tại trung thất là  $73,3 \pm 20,9$ . Không có sự khác biệt về sự bộc lộ Ki67 ở các dưới típ của ULTBLLT cũng như không thấy có sự khác biệt về chỉ số Ki67 giữa dưới



nhóm tâm mầm và không tâm mầm. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Khắc Tuyên, tỉ lệ bộc lộ Ki67 của chúng tôi cao hơn. Theo nghiên cứu của Li năm 2017, chỉ số Ki67 trung bình trong nhóm ULTBLLT là 80%, giá trị nhỏ nhất là 20%, lớn nhất là 100%<sup>163</sup>. Nghiên cứu của Dok Hyun Yoon và cộng sự thấy sự bộc lộ Ki-67 thay đổi trong một giới hạn rộng từ 5% đến 100%, giá trị trung bình là 80%; tuy nhiên không thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số Ki-67 và các đặc điểm lâm sàng gồm tuổi, giới, giai đoạn bệnh, triệu chứng B, nồng độ LDH trong máu, tổn thương ngoài hạch, xâm lấn tủy xương<sup>164</sup>.

**Bảng 4.1: So sánh đặc điểm bộc lộ hóa mô miễn dịch trong u lympho tế bào B lớn lan tỏa với các nghiên cứu khác**

| Dấu ấn      | Kết quả                          |                          |                           |                            |                             |                            |
|-------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|             | Chúng tôi                        | N.K. Tuyên <sup>94</sup> | Hans và cs <sup>135</sup> | Chang và cs <sup>149</sup> | Colomo và cs <sup>146</sup> | Berlun và cs <sup>90</sup> |
| <b>CD10</b> | <b>36/197</b><br><b>(18,3%)</b>  | 15/50<br>(30%)           | 42/152<br>(28%)           | 16/42<br>(38%)             | 27/128<br>(21%)             | 56/161<br>(35%)            |
| <b>BCL6</b> | <b>107/197</b><br><b>(47,5%)</b> | 33/50<br>(66%)           | 85/152<br>(56%)           | 21/41<br>(51%)             | 91/127<br>(72%)             | 78/161<br>(48%)            |
| <b>MUM1</b> | <b>156/197</b><br><b>(79,2%)</b> | 31/50<br>(62%)           | 71/152<br>(47%)           | 22/42<br>(52%)             | 68/128<br>(53%)             | 51/161<br>(32%)            |
| <b>BCL2</b> | <b>77/197</b><br><b>(39,1%)</b>  | 26/50<br>(52%)           | 76/152<br>(50%)           | 20/42<br>(48%)             | 74/126<br>(59%)             | 89/161<br>(55%)            |
| <b>GCB</b>  | <b>49/197</b><br><b>(24,9%)</b>  | 16/50<br>(32%)           | 64/152<br>(42%)           | 15/38<br>(40%)             | 54/114<br>(47,37%)          | 82/161<br>(50,93%)         |

#### **4.4.2. U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào**

U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào là một biến thể hình thái rất hiếm gặp của ULTBLLT, được công nhận là một thể lâm sàng bệnh học riêng biệt kể từ phân loại của TCYTTG năm 2008. u lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào đặc trưng bởi sự hiện diện của một số ít tế bào u là các tế bào B lớn trên nền thâm nhiễm nhiều lympho bào T đa dòng phản ứng và mô bào. Theo phân loại của TCYTTG, bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của tế bào u dưới 10% trên nền trội tế bào T và mô bào. Đây là một tí mô bệnh học tương đối mới nên mặc dù đã được ghi nhận trong y văn nhưng vẫn có những nhầm lẫn trong chẩn đoán. Một nghiên cứu từ trung tâm ung thư Anderson cho thấy có 18% trường hợp u lympho Hodgkin kinh điển giàu lympho bào được chẩn đoán lại là u lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào<sup>165</sup>; các nghiên cứu khác cho thấy 10-22% trường hợp u lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào được chẩn đoán là u lympho Hodgkin nốt nổi trội lympho bào<sup>166,167</sup>. Bệnh thường phát hiện ở giai đoạn muộn, tiến triển nhanh và tiên lượng xấu nên chẩn đoán đúng bệnh là rất cần thiết. Vì có hình thái học chồng lấp với các u lympho như u lympho Hodgkin nốt nổi trội lympho bào, u lympho Hodgkin kinh điển giàu lympho bào và u lympho tế bào T mà việc kết hợp hình thái học và HMMD hết sức quan trọng để phân biệt các tí mô bệnh học này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 202 trường hợp u lympho tế bào lớn có 4 trường hợp là u lympho tế bào b lớn giàu tế bào t/mô bào, chiếm 2% u lympho tế bào lớn. Tất cả các trường hợp này đều đặc trưng bởi sự hiện diện của các tế bào u là các tế bào lớn, đứng rời rạc không tập trung thành cụm trên nền giàu lympho bào nhỏ, mô bào xóa cấu trúc hạch tạo cấu trúc lan tỏa. Tế bào u chiếm dưới 10%, bộc lộ các dấu ấn của tế bào B (CD20,

CD79a); 25% trường hợp dương tính với dấu ấn CD10, BCL6, BCL2; 50% dương tính với dấu ấn MUM1; Ki67 dương tính trung bình là 65%.

Trong nghiên cứu của Amr El Weshi và cộng sự trên 847 trường hợp ULTBLLT mới trong vòng 10 năm có 61 trường hợp (chiếm 7%) là u lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào cao hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên các nghiên cứu của các tác giả Geer, Bouabdallah, Sehn cho thấy tỉ lệ u lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào chiếm dưới 2% u lympho tế bào B lớn, kết quả này tương tự kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi<sup>168-170</sup>.

U lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào là u của tế bào B ngoại vi tuy nhiên nguồn gốc xuất phát của tế bào u vẫn là một vấn đề được tranh cãi. Gần đây có nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tế bào u của u lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào biểu hiện đặc điểm hình thái và hóa mô miễn dịch của các tế bào B tâm mầm. Các tế bào u cho thấy tỉ lệ bộc lộ cao với dấu ấn BCL6 tuy nhiên hầu hết lại âm tính với dấu ấn CD10. Hai nghiên cứu của Achten và cộng sự trên 60 và 40 trường hợp cho thấy tỉ lệ bộc lộ dấu ấn BCL6 lần lượt là 57% và 60%; tỉ lệ bộc lộ dấu ấn CD10 lần lượt là 0% và 2,7%<sup>171,172</sup>. Nghiên cứu của Lim và cộng sự, Fraga và cộng sự còn cho thấy tỉ lệ bộc lộ BCL6 cao hơn (lần lượt là 90% và 100%); tỉ lệ bộc lộ CD10 chỉ chiếm 10% và 20%<sup>173,174</sup>. Nghiên cứu của tác giả Lim cũng cho thấy trong u lympho tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào chỉ có 3,6% có sự sắp xếp lại gen BCL2. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong 4 trường hợp thì có 1 trường hợp bộc lộ dấu ấn BCL6, 1 trường hợp bộc lộ dấu ấn CD10, không có trường hợp nào đồng bộc lộ cả 2 dấu ấn; có 2 trường hợp bộc lộ dấu ấn MUM1. Kết quả này cũng gần tương tự kết quả trong nghiên cứu 30 trường hợp u lympho

tế bào b lớn giàu tế bào T/mô bào của tác giả Jun Wang<sup>175</sup> chỉ ra rằng các tế bào u có thể có nguồn gốc từ một nhóm không đồng nhất các tế bào B ngoại vi trong đó một số có nguồn gốc tâm mầm.

#### **4.4.3. U lympho Burkitt**

U lympho Burkitt (ULB) được liệt kê trong phân loại của TCYTTG là một u lympho không Hodgkin độ ác tính cao, đặc trưng bởi tỉ lệ phân bào cao và tái điều hòa gen c-MYC. Dựa theo lâm sàng, ULB được chia thành 3 biến thể: tít địa phương, rải rác và liên quan đến suy giảm miễn dịch. Về hình thái bên cạnh ULB kinh điển, 2 biến thể hình thái được mô tả là biệt hóa dạng tương bào và u lympho giống Burkitt không điển hình. ULB kinh điển đặc trưng bởi các tế bào u kích thước trung bình, đơn dạng, dạng nguyên bào, nhân tròn, chất nhiễm sắc co cụm, có nhiều hạt nhân nhỏ nằm ở trung tâm. Tỉ lệ nhân chia rất cao (gần 100%). Biến thể dạng tương bào tế bào có bào tương ưa kiềm, nhân nằm lệch tâm, thường chỉ có một hạt nhân; biến thể không điển hình tế bào u có kích thước lớn hơn, đa hình thái hơn và thường có hạt nhân nổi rõ, ít hạt nhân hơn tuy nhiên các biến thể này vẫn có các đặc điểm lâm sàng, kiểu hình HMMD và sinh học phân tử của ULB kinh điển<sup>176</sup>.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp ULB tại hạch, biến thể không điển hình với tế bào nhân kích thước trung bình đến lớn, sắp xếp lan tỏa, nhiều nhân chia và tế bào chết theo chương trình, có hình ảnh bầu trời sao. Nhuộm HMMD thấy tế bào u bộc lộ các dấu ấn dòng B như CD20, CD79a; bộc lộ các dấu ấn dòng tâm mầm như CD10, BCL6; dương tính 100% với c-MYC; âm tính với BCL2, CD5, MUM1; Tỉ lệ Ki67 là 98%. Các đặc điểm này giúp chẩn đoán phân biệt với ULTBLLT.

Việc chẩn đoán phân biệt giữa ULB và ULTBLLT là hết sức cần thiết vì ULB là một u tiến triển nhanh, nhanh chóng gây tử vong nếu không điều trị kịp thời, tuy nhiên có thể chữa khỏi hoàn toàn và phác đồ điều trị ULB khác so với phác đồ điều trị ULTBLLT. Trong phân loại TCYTTG, nhiều biến thể có hình thái mô bệnh học và kiểu hình HMMD chồng lấp giữa ULB và ULTBLLT được phân vào nhóm u lympho tế bào B, không phân loại có đặc điểm trung gian giữa ULTBLLT và DL. Trong nghiên cứu của McClure và cộng sự, trong số 27 trường hợp có đặc điểm giống ULB, 11 trường hợp có chuyển đoạn gen c-MYC thì có 64% dương tính với BCL2; 16 trường hợp không có chuyển đoạn gen c-MYC thì 88% bộc lộ dấu ấn BCL2<sup>177</sup>. Hiện nay, trong cập nhật phân loại mới của TCYTTG năm 2016, nhóm u lympho tế bào B độ cao được đưa ra để phân loại các trường hợp không thể phân loại là ULTBLLT, không đặc biệt khác hoặc ULB<sup>178</sup>. Hầu hết các trường hợp ULB bộc lộ các dấu ấn HMMD điển hình: dương tính với các dấu ấn dòng B, dấu ấn dòng tâm mầm (BCL6, CD10), một số dương tính với CD38; âm tính với các dấu ấn CD5, CD138, BCL2, TdT tuy nhiên trong những trường hợp ULB rải rác ở người già có thể thấy sự bộc lộ HMMD bất thường như dương tính với CD5, mất bộc lộ CD10, bộc lộ BCL2 yếu<sup>176</sup>.

#### **4.4.4. U lympho vùng rìa**

Theo phân loại của TCYTTG 2008, u lympho vùng rìa được chia làm 3 típ khác nhau gồm: U lympho vùng rìa tại hạch (ULVRTH), u lympho vùng rìa ngoài hạch của mô lympho có liên quan đến niêm mạc (MALTL) và u lympho vùng rìa tại lách. Cả 3 típ chia sẻ đặc điểm mô bệnh học và HMMD giống nhau tuy nhiên khác nhau về đặc điểm lâm sàng và tiên lượng. ULVRTH được báo cáo có tiên lượng xấu hơn trong khi đó ULVRTL có tiên

triển rất chậm<sup>179,180</sup>. Chẩn đoán ULVR vẫn đặt ra một số thách thức bởi vì không có dấu ấn miễn dịch nào dương tính đặc hiệu cho tổn thương này. Vì vậy chẩn đoán u ULVR là một chẩn đoán loại trừ, sau khi đã phân biệt với các u lympho tế bào B nhỏ khác và phân biệt với tổn thương viêm. Tuy nhiên vẫn có những trường hợp hết sức khó khăn để phân biệt, đặc biệt với các tổn thương viêm không u, đôi khi là không thể.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ULVR chiếm tỉ lệ 12,3% là một trong các típ u lympho tế bào B thường gặp sau ULTBLLT. Trong đó MALTL chiếm tỉ lệ cao nhất (7,5% ULPKH tế bào B), tiếp theo là ULVRTH (chiếm 4,1% ULPKH tế bào B). Chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp u lympho vùng rìa tại lách (chiếm 0,7% ULPKH tế bào B). Tất cả các trường hợp ULVR đều bộc lộ dấu ấn dòng B là CD79a; âm tính với CD3 tuy nhiên có 2 trường hợp âm tính với dấu ấn CD20. Phần lớn các trường hợp âm tính với dấu ấn CD5, CD10, BCL6, CD23, CyclinD1, SOX11. BCL2 dương tính trong 80,1% ULVR.

Nghiên cứu của Olszewski và cộng sự cho kết quả tương tự cho thấy MALT lymphoma chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là ULVRTH, cuối cùng là ULVRTL (chiếm tỉ lệ lần lượt là 5%; 2,4% và 0,7% u lympho tế bào B) đồng thời nghiên cứu về thời gian sống thêm cho thấy rằng MALT lymphoma có tiên lượng tốt nhất<sup>181</sup>. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy rằng MALT lymphoma là típ thường gặp nhất, chiếm 5 đến 8% u lympho tế bào B<sup>10,181</sup>. U lympho vùng rìa tại hạch chiếm tỉ lệ thấp hơn, chiếm 1,5% đến 1,8% u lympho<sup>182</sup> và có xu hướng tăng lên<sup>181</sup>. ULVRTL 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% ULVR với tuổi trung bình là 69<sup>183</sup>.

U lympho vùng rìa bộc lộ các dấu ấn của tế bào B như CD20, CD79a; khoảng 43% đến 100% trường hợp dương tính với dấu ấn BCL2 nhưng CD10 và BCL6 rất hiếm trường hợp bộc lộ<sup>184-188</sup>. Vì vậy sử dụng 2 dấu ấn CD10 và BCL6 giúp chúng tôi phân biệt ULVR và u lympho thể nang. CD5 và CD23 âm tính trong phần lớn các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới tuy nhiên vẫn có một số báo cáo cho thấy tỉ lệ bộc lộ 2 dấu ấn này lần lượt là 0-17% và 0-29% trường hợp<sup>189-191</sup>.

Trong nghiên cứu của Campo và cộng sự phát hiện 2 trong số 24 trường hợp ULVR dương tính với CyclinD1 tuy nhiên sự bộc lộ dấu ấn này chỉ yếu và rải rác<sup>184</sup>; phần lớn các nghiên cứu còn lại trong nước và trên thế giới không thấy có sự bộc lộ cyclinD1 trong ULVR<sup>185,187,188</sup>.

CD43 dương tính là một dấu ấn quan trọng giúp phân biệt u lympho vùng rìa và các tổn thương không u. Tuy nhiên không phải tất cả các trường hợp đều bộc lộ dấu ấn này.

#### **4.4.5. U lympho thể nang**

U lympho thể nang là típ mô bệnh học u lympho phổ biến thứ 2 sau u lympho tế bào B lớn lan tỏa ở nhiều nước trên thế giới; tỉ lệ gặp cao nhất ở Mỹ và Đông Âu, bệnh chiếm tỉ lệ thấp hơn ở các nước Châu Á<sup>192</sup>. Theo phân loại TCYTTG 2008 yêu cầu phải có ít nhất một phần mô u có cấu trúc nang để chẩn đoán u lympho thể nang<sup>191</sup>. Trên hình ảnh mô bệnh học, hầu hết các trường hợp ULTN có cấu trúc nang là chủ yếu (>75% cấu trúc nang), với các nang liên kết chặt chẽ tạo thành cấu trúc nốt. Các tâm nang thường kém xác định và các vùng vỏ nang giảm hoặc biến mất. Một số trường hợp có cấu trúc

lan tỏa hoặc hỗn hợp giữa cấu trúc nang (25-75% cấu trúc nang) hoặc cấu trúc lan tỏa chiếm chủ yếu (<25% cấu trúc nang).

Trong nghiên cứu của chúng tôi u lympho thể nang đứng thứ 3 sau u lympho tế bào B lớn lan tỏa và u lympho vùng rìa (chiếm 6,2%) trong đó chủ yếu là ULTN độ I,II (chiếm lần lượt là 44% và 24%); ULTN độ IIIA chiếm 20%, độ IIIB chiếm tỉ lệ thấp nhất (12%). Nhuộm HMMD cho thấy các dấu ấn CD3, Cyclin D1, SOX11, CD23 không bộc lộ trong ULTN. CD79a, CD20 bộc lộ trong tất cả các trường hợp ULTN. BCL6 bộc lộ 16/25 trường hợp trong ULTN chiếm 64%, CD10 bộc lộ trong 21/25 trường hợp chiếm 84%; không có trường hợp nào âm tính đồng thời với cả 2 dấu ấn. BCL2 dương tính trong 84% trường hợp. Tỉ lệ dương tính của dấu ấn CD10 và BCL2 ở nhóm ULTN độ thấp cao hơn so với nhóm ULTN độ cao tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Có 1 trường hợp ULTN cấu trúc lan tỏa bộc lộ dấu ấn CD5 vì vậy nhuộm bổ sung các dấu ấn định nguồn gốc tâm nang (BCL6, CD10) và các dấu ấn miễn dịch giúp loại trừ ULLBN và ULTBAN (CyclinD1, SOX11, CD23) giúp khẳng định chẩn đoán.

Trong nghiên cứu của Sheren và cộng sự trên 127 trường hợp u lympho thể nang cho thấy 75% trường hợp chỉ có cấu trúc nang; 25% trường hợp hỗn hợp giữa cấu trúc nang và cấu trúc lan tỏa. Nhuộm HMMD cho thấy 100% trường hợp dương tính với CD20, có 23% trường hợp không bộc lộ CD10 và 22% trường hợp âm tính với BCL2, ở độ mô học càng cao sự bộc lộ CD10 và BCL2 càng thấp; chỉ có 47% trường hợp dương tính với BCL6<sup>193</sup>.

Sự có mặt của các lympho bào nhỏ ngoài nang dương tính với CD10 hỗ trợ mạnh trong chẩn đoán u lympho thể nang<sup>192</sup>. Tuy nhiên sự bộc lộ dấu ấn này thay đổi và phụ thuộc vào độ mô học của u lympho thể nang, ở độ mô học



càng cao thì tỉ lệ dương tính với CD10 càng thấp. Trong nghiên cứu của Eshoa và cộng sự, CD10 bộc lộ trong 70-100% trường hợp ULTN độ 1, 2 trong khi đó CD10 chỉ bộc lộ 20% ULTN độ 3<sup>194</sup>. Vì vậy phối hợp đồng thời 2 dấu ấn CD10 và BCL6 có thể giúp xác định nguồn gốc tâm mầm của u, đặc biệt dấu ấn BCL6 bộc lộ trong cả ULTN độ 3B khi mà dấu ấn CD10, BCL2 âm tính<sup>195-197</sup>. Ngoài ra, một số nghiên cứu còn cho thấy sử dụng phối hợp 2 dấu ấn HGAL và LMO2 làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu cho chẩn đoán, giúp phân biệt ULTN và ULVR trong những trường hợp bộc lộ HMMD bất thường<sup>193,198</sup>. Tuy nhiên với điều kiện ở trung tâm chúng tôi chưa có 2 dấu ấn này để đưa vào nghiên cứu. Các trường hợp ULTN trong nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm mô bệnh học và bộc lộ HMMD điển hình.

Chỉ số Ki67 trong u lympho thể nang dao động từ 10% đến 70%; trung bình là  $33,4 \pm 18,4$  trong đó các ULTN độ thấp có tỉ lệ bộc lộ Ki67 thấp hơn (trung bình  $25,0 \pm 13,5$ ) các ULTN độ cao (trung bình  $52,25 \pm 14,6$ ) ( $p < 0,05$ ).

#### **4.4.6. U lympho tế bào áo nang**

U lympho tế bào áo nang là một típ khá đặc biệt trong các u lympho tế bào B. Mặc dù được xếp trong nhóm u lympho tế bào nhỏ tuy nhiên ULTBAN có diễn tiến lâm sàng khá nặng nề và có tiên lượng xấu so với các típ mô bệnh học khác<sup>199,200</sup>. Chính vì vậy, việc chẩn đoán chính xác tránh nhầm lẫn với các u lympho tế bào nhỏ khác hết sức quan trọng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, u lympho tế bào áo nang chiếm 7.5% ULPKH tế bào B. Trong đó, 54,5% (12/22) có hình thái cổ điển; 40,9% (9/22) có hình thái dạng nguyên bào và 1 trường hợp (chiếm 4,6%) có hình thái đa hình. Hầu hết các trường hợp đều bộc lộ điển hình các dấu ấn HMMD của ULTBAN: dương tính với CD20, CD79a, CyclinD1, CD5; âm tính với CD3,

CD23. Tuy nhiên có 1 số trường hợp ngoại lệ: 1 trường hợp ULTBAN biến thể cổ điển âm tính với dấu ấn CyclinD1 nhưng dương tính với dấu ấn SOX11 giúp khẳng định chẩn đoán. Có 3 trường hợp ULTBAN (chiếm 13,6%) không bộc lộ dấu ấn CD5 và 1 trường hợp bộc lộ dấu ấn CD10. 95,5% trường hợp ULTBAN dương tính với dấu ấn BCL2. Sự bộc lộ dấu ấn Ki67 thay đổi dao động từ 20% đến 70%, sự thay đổi này phụ thuộc vào biến thể hình thái học của ULTBAN. Đối với biến thể dạng nguyên bào và biến thể đa hình, chỉ số Ki67 thường cao hơn (trung bình  $56,5 \pm 13,8$ ) so với biến thể cổ điển (trung bình  $32,1 \pm 14,4$ ) ( $p < 0,05$ ). Các trường hợp này chúng tôi tiến hành nhuộm các dấu ấn HMMD để phân biệt với u lympho nguyên bào lympho và ULTBLLT.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Khắc Tuyển chỉ gặp 1 trường hợp u lympho tế bào áo nang, với sự bộc lộ của các dấu ấn CD5, Cyclin D1, CD79a, CD20 và âm tính với các dấu ấn CD3, CD23, CD10, BCL6<sup>94</sup>.

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỉ lệ mắc u lympho tế bào áo nang ở các nước phương Tây cao hơn so với các quốc gia Châu Á. Ở các nước phương Tây, bệnh chiếm 3 đến 10% u lympho không Hodgkin và có xu hướng tăng lên<sup>201,202</sup> trong khi đó ở Trung Quốc, khi nghiên cứu trên 6438 trường hợp, u lympho tế bào áo nang chỉ chiếm 2,4% u lympho không Hodgkin; ở Ấn Độ, bệnh chỉ chiếm tỉ lệ 1,6% đến 2,1%; ở Thái Lan chiếm 1,04%<sup>203,204</sup>.

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng bệnh học của tác giả Dong Mei Zhou và cộng sự trên 112 trường hợp u lympho tế bào áo nang (trong đó có 1 trường hợp biến thể đa hình và 1 trường hợp biến thể dạng nguyên bào) nhuộm HMMD cũng cho thấy tất cả các trường hợp đều bộc lộ các dấu ấn dòng B

gồm CD20, CD79a và PAX5; âm tính với các dấu ấn CD3, CD10, CD21, CD23 và TdT. Có 6/112 trường hợp (chiếm 5,4%) âm tính với CyclinD1 tuy nhiên khi làm FISH trên các trường hợp này đều cho thấy có chuyển đoạn t(11;14)(q13;q32); 8/112 trường hợp (chiếm 7,14%) âm tính với dấu ấn CD5. Chỉ số Ki67 dao động từ 5% đến 90%<sup>205</sup>.

U lympho tế bào áo nang không khó để chẩn đoán khi bộc lộ kiểu hình mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch điển hình (các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi đều bộc lộ HMMD điển hình của u lympho tế bào áo nang). Tuy nhiên, một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy u có thể bộc lộ một số dấu ấn bất thường đặt ra thách thức trong chẩn đoán phân biệt với các u lympho tế bào nhỏ khác. Mauricio Zapata báo cáo 1 trường hợp u lympho tế bào áo nang dương tính với CD10 và âm tính với CD5 tuy nhiên trường hợp này vẫn dương tính mạnh, lan tỏa với dấu ấn CyclinD1 và có chuyển đoạn gen t(11;14)<sup>206</sup>. Nghiên cứu của Falay và cộng sự cho thấy CD20 dương tính 93,9%; CD79a dương tính 75,8%; CD38 dương tính 93,9%; CD43 dương tính 39,4% và có 21,2% dương tính với dấu ấn CD23<sup>207</sup>. Ana Mozos và cộng sự đã có báo cáo về 12 trường hợp u lympho tế bào áo nang âm tính với CyclinD1 và đồng thời không có chuyển đoạn gen t(11;14). Đối với các trường hợp này đều dương tính mạnh lan tỏa với SOX11; đồng thời nghiên cứu cũng cho thấy 98% u lympho tế bào áo nang điển hình dương tính nhân mạnh với dấu ấn SOX11 trong khi đó SOX11 chỉ bộc lộ yếu, rải rác hoặc dương tính với bào tương trong các u lympho tế bào B khác<sup>208</sup>. Vì vậy sử dụng bổ sung dấu ấn SOX11 trong các trường hợp nghi ngờ giúp khẳng định chẩn đoán u lympho tế bào áo nang.

Hầu hết các nghiên cứu cho thấy chỉ số Ki-67 là một trong các yếu tố tiên lượng quan trọng trong u lympho tế bào áo nang, chỉ số Ki-67 cao có tiên lượng xấu hơn so với Ki-67 thấp. Nhiều nghiên cứu lấy giá trị cut-off là 20% có ý nghĩa lâm sàng, liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân<sup>209-211</sup>.

#### **4.4.7. U lympho lympho bào nhỏ**

U lympho lympho bào nhỏ/Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho (BBCLMT/ULLBN) là tổn thương ác tính tế bào B độ ác tính thấp. Bệnh thường gặp ở người già, tuổi trung bình được chẩn đoán là 71 tuổi<sup>2</sup>. Đây là một trong những tít thường gặp nhất trong các u lympho tế bào B ở các nước phương Tây tuy nhiên ở quần thể dân cư châu Á tỉ lệ gặp thấp hơn<sup>212</sup>.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 trường hợp ULLBN chiếm 1,8%. Đây là một trong các tít mô bệnh học chiếm tỉ lệ thấp tuy nhiên u lympho lympho bào nhỏ là một trong các tít mô bệnh học cần phải đưa vào trong chẩn đoán phân biệt của nhóm u lympho tế bào nhỏ. Nghiên cứu cho thấy, tế bào u bộc lộ dấu ấn dòng B (100% với CD20, 80% với CD79a); dương tính 100% với CD5 và CD23; âm tính với các dấu ấn CyclinD1, CD10, BCL6. Không có trường hợp nào bộc lộ HMMD bất thường.

Sự bộc lộ HMMD điển hình trong BBCLMT/ULLBN là dương tính với các dấu ấn biệt hóa dòng B; dương tính với CD5, CD23 và bộc lộ globulin miễn dịch bề mặt. Tuy nhiên có một số trường hợp tế bào u không bộc lộ các dấu ấn HMMD điển hình. Các tác giả Cartron G, Criel A, Juehua Gao đã báo cáo các trường hợp BBCLMT/ULLBN âm tính với dấu ấn CD5 tuy nhiên các trường hợp này đều bộc lộ dấu ấn CD23 và âm tính với các dấu ấn đặc hiệu thuộc các tít u lympho tế bào nhỏ khác<sup>213-215</sup>.

Nhuộm HMMD dấu ấn CD23 rất hữu ích trong chẩn đoán phân biệt nhóm u lympho B tế bào nhỏ có CD5 dương tính: SLL/ULLBN và ULTBAN. CD23 bộc lộ trong SLL/ULLBN (hầu như tất cả các trường hợp dương tính bằng đo tế bào dòng chảy, tuy nhiên biểu hiện có thể bị yếu đến 35% trường hợp, và 82-95% trường hợp dương tính trên HMMD). Trong nghiên cứu của Tworek và cộng sự trên 13 trường hợp SLL cho thấy 100% tế bào u dương tính với CD20, CD5 và CD43; chỉ có 69% bộc lộ dấu ấn CD23<sup>216</sup>. Ngoài ra CD23 còn bộc lộ trong 3-13% ULTBAN, xấp xỉ 16-23% ULTN trên HMMD<sup>207</sup>. Vì vậy phối hợp các dấu ấn HMMD là hết sức cần thiết để đưa ra chẩn đoán chính xác.

#### **4.4.8. U lympho tế bào lympho tương bào**

U lympho tế bào lympho tương bào là một tít mô bệnh học hiếm gặp, chiếm khoảng 1% ULPKH. Theo định nghĩa của phân loại TCYTTG 2008, ULTBLTB đặc trưng bởi nổi trội các tế bào lympho bào B nhỏ hỗn hợp cùng tỉ lệ thay đổi các tế bào biệt hóa tương bào từ tế bào lympho tương bào đến tương bào<sup>191</sup>. Tủy xương và máu ngoại vi là vị trí thường gặp nhất tuy nhiên bệnh có thể gặp ở lách, hạch lympho<sup>217</sup>.

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp u lympho tế bào lympho tương bào (chiếm 0,7% ULPKH tế bào B). Cả 2 trường hợp đều gặp ở tủy xương, tế bào u xâm lấn tủy xương gian khoảng kẽ, dương tính với CD20, CD79a, CD138, BCL2; âm tính với các dấu ấn CD10, BCL6, CyclinD1, CD23, CD5.

Các nghiên cứu về ULTBLTB đều cho thấy rằng tủy xương là vị trí thường gặp nhất, kiểu hình xâm lấn tủy xương của ULTBLTB chủ yếu là gian khoảng kẽ; có thể gặp mẫu lan tỏa hoặc thể nốt. Kiểu hình xâm lấn tủy xương

là một trong các đặc điểm có giá trị giúp phân biệt ULTBLTB và ULVRTL. Trong ULVRTL mẫu xâm lấn tủy xương thường là mẫu cạnh bè hoặc trong xoang<sup>218</sup>. Nghiên cứu của tác giả Xin Cao trên 367 bệnh nhân ULTBLTB cho thấy phần lớn là tổn thương nguyên phát tại tủy xương (chiếm 82,4%), vị trí ngoài tủy chiếm 17,6% chủ yếu là tổn thương hạch lympho. Mẫu xâm lấn tủy xương thường gặp nhất là mẫu gian khoảng kẽ. Các tế bào u bộc lộ các dấu ấn CD19, CD20, CD79a, CD138 và bộc lộ đơn dòng protein chuỗi nhẹ<sup>219</sup>. Tất cả các trường hợp âm tính với CD5, CD10 và CD23. Tuy nhiên một số trường hợp có thể bộc lộ dấu ấn CD5, CD10 hoặc CD23 trên tế bào học dòng chảy<sup>220</sup>. Để chẩn đoán phân biệt với các tổn thương khác cần kết hợp lâm sàng, đánh giá kiểu hình xâm lấn tủy xương cũng như có thể nhuộm thêm các dấu ấn HMMD, xét nghiệm sinh học phân tử giúp khẳng định chẩn đoán.

#### **4.5. Mối liên quan giữa chỉ số Ki-67 và phân típ mô bệnh học trong u lympho không Hodgkin tế bào B**

Tỉ lệ tăng sinh tế bào là một trong các yếu tố quan trọng trong phân độ mô bệnh học, tiên lượng tiến triển lâm sàng cũng như đáp ứng điều trị trong nhiều loại u.

Scholzen và Gerdes đã phát minh ra kháng thể đơn dòng Ki-67 giúp phát hiện cặp đôi protein không histon nhân của chu trình tăng sinh tế bào<sup>221</sup>, mà ngày nay là một dấu ấn HMMD được sử dụng phổ biến, thường quy để đánh giá sự tăng sinh tế bào trong cả các u lành tính và u ác tính. Nhiều nghiên cứu đã tìm ra mối liên quan giữa chỉ số Ki-67 và độ mô học, tiến triển lâm sàng, tiên lượng của nhiều loại u khác nhau trong đó có u lympho không Hodgkin.

Các nghiên cứu khác nhau lấy điểm cut-off của chỉ số Ki-67 khác nhau, kết quả thu được vẫn gây nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của tác giả Payandeh

năm 2015 lấy giá trị cut-off của Ki-67 là 65% và không tìm thấy mối liên quan giữa chỉ số Ki-67 và thời gian sống thêm của bệnh nhân<sup>222</sup> trong khi đó tác giả Grogan lại tìm thấy rằng Ki-67>60% là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm của bệnh nhân<sup>223</sup>. Một nghiên cứu khác của Broyde và cộng sự sử dụng cut-off là 70% cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa đối với tiên lượng của các bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa ( $p=0,004$ )<sup>224</sup>.

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng chỉ số Ki-67 trung bình trong ULTBLLT là  $73,9\pm 11,5\%$  lớn hơn so với nhóm u lympho tế bào nhỏ ( $31,6\pm 22,9\%$ ); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ).

Nghiên cứu của Broyde cũng cho thấy chỉ số Ki-67 có liên quan đến độ mô học (độ mô học càng cao thì chỉ số Ki-67 càng cao) và với cut-off 45% có giá trị giúp phân biệt u lympho độ thấp (Ki-67<45%, độ nhạy là 82,2%, độ đặc hiệu 77,4%) và u lympho độ cao (Ki-67>45% độ nhạy là 85%, độ đặc hiệu 88,8%). Và không tìm thấy mối liên quan giữa chỉ số Ki-67 và các yếu tố lâm sàng khác như giai đoạn bệnh, số cơ quan ngoài hạch liên quan<sup>224</sup>.

Nghiên cứu của Erum Naz và cộng sự cũng cho kết quả tương tự. Chỉ số Ki-67 có mối liên quan chặt chẽ với độ mô học của các tít mô bệnh học trong u lympho. Đồng thời sử dụng cut-off 45% cho thấy có mối liên quan giữa chỉ số Ki-67 với vị trí lâm sàng (ngoài hạch hay tại hạch) và triệu chứng B (có hay không có triệu chứng B)<sup>225</sup>.

#### **4.6. Mối liên quan giữa tít mô bệnh học và một số đặc điểm lâm sàng**

##### ***4.6.1. Mối liên quan giữa tít mô bệnh học và một số yếu tố về tuổi, giới, vị trí u***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ gặp u lympho không Hodgkin tế bào lớn và tế bào nhỏ ở 2 nhóm tuổi >60 và <60 là tương đương nhau. Không tìm thấy mối liên quan giữa yếu tố tuổi và phân nhóm mô bệnh học ( $p>0,05$ ).

Nhóm u lympho không Hodgkin lan tỏa tế bào lớn gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân nữ tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ mắc giữa 2 giới.

Nghiên cứu ghi nhận u lympho không Hodgkin cả 2 nhóm tế bào lớn và tế bào nhỏ đều có tỉ lệ gặp tại hạch nhiều hơn vị trí ngoài hạch cho thấy hạch vẫn là vị trí xuất phát thường gặp nhất của u lympho không Hodgkin.

Trong các típ mô bệnh học, típ u lympho tế bào B lớn là típ chiếm ưu thế nổi bật. Trong típ này, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa dưới típ tâm mầm và dưới típ không tâm mầm với các yếu tố lâm sàng như tuổi, giới, vị trí u ( $p > 0,05$ ).

Kết quả này tương tự kết quả thu được trong nghiên cứu gần đây của các tác giả trong nước khác như Nguyễn Khắc Tuyền<sup>94</sup> (2021), Trương Thị Hoàng Lan (2019).

Các nghiên cứu khác nhau trên thế giới cho kết quả không đồng nhất có thể do sự khác biệt về yếu tố địa lý, cỡ mẫu. Trong đó nhiều nghiên cứu lớn trên thế giới cho thấy tỉ lệ gặp ở nam cao hơn một chút so với ở nữ trong hầu hết các dưới típ. Tỉ lệ này thay đổi từ 1,5:1 đến 3:1 đối với u lympho Burkitt, u lympho tế bào áo nang, bệnh bạch cầu tế bào tủy. U lympho thể nang và u lympho vùng rìa có tỉ lệ mắc giống nhau ở cả 2 giới<sup>226,227</sup>.

Trong nghiên cứu của Perry và cộng sự trên 4539 trường hợp u lympho không Hodgkin ở 26 trung tâm tại 24 quốc gia trên thế giới cho thấy tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán ở cả u lympho độ thấp và u lympho độ cao thấp hơn ở các nước đang phát triển so với các nước phát triển. Tuổi trung bình chẩn đoán ULTBLLT ở Trung Quốc trẻ hơn 10 năm so với tuổi trung bình chẩn đoán ở các bệnh nhân Nhật Bản và Mỹ<sup>228,229</sup>. Đặc biệt trong u



lympho tế bào B trung bình và lớn có sự thấp hơn đáng kể (trung bình là 58 tuổi ở các nước đang phát triển so với trung bình là 65 tuổi ở các nước phát triển) trong khi đó đối với u lympho thể nang độ thấp không có sự khác biệt<sup>230</sup>. Kết quả nghiên cứu này cũng thấy rằng tỉ lệ mắc ULPKH cao hơn ở nam giới.

Một nghiên cứu lớn của Yuankai Shi và cộng sự trên 1085 trường hợp u lympho tế bào B lớn lan tỏa cho thấy tỉ lệ gặp tại hạch chiếm ưu thế (62,6%); tỉ lệ mắc ở nam lớn hơn ở nữ (nam: nữ=1,27). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về vị trí tại hạch và ngoài hạch giữa dưới nhóm tâm mầm và không tâm mầm tương tự kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa ngoài hạch có số bệnh nhân >60 tuổi lớn hơn so với các trường hợp bệnh tại hạch ( $p=0,035$ ); Các trường hợp ULTBLLT tại hạch phát hiện ở giai đoạn muộn (III-IV) nhiều hơn so với nhóm ULTBLLT ngoài hạch (38,5% so với 29,8%) điều này cho thấy rằng ULTBLLT ngoài hạch biểu hiện triệu chứng tại chỗ gây chú ý cho bệnh nhân sớm hơn. Nghiên cứu của Yuankai Shi cũng cho thấy rằng nhóm ULTBLLT ngoài hạch có chỉ số ki-67 >90% cao hơn, tỉ lệ xâm lấn tủy xương nhiều hơn nhóm ULTBLLT tại hạch ( $p<0.05$ ). Thời gian sống thêm sau 5 năm của 2 nhóm ULTBLLT tại hạch và ngoài hạch lần lượt là 65,5% và 56,9% ( $p=0,008$ ), thời gian sống thêm sau 5 năm bệnh không tiến triển là 57% và 49% ( $p=0,02$ )<sup>231</sup>. Các kết quả này đều chỉ ra rằng ULTBLLT nguyên phát tại hạch có tiên lượng và đáp ứng điều trị tốt hơn so với các ULTBLLT nguyên phát ngoài hạch.

#### ***4.6.2. Mối liên quan giữa tít mô bệnh học và giai đoạn bệnh***

Nghiên cứu của chúng tôi các trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B chủ yếu phát hiện khi bệnh ở giai đoạn lâm sàng II với 41.2%. Tiếp theo với các giai đoạn lâm sàng I và III chiếm tỉ lệ tương đương

lần lượt là 23.8% và 22.5%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn IV chiếm tỉ lệ thấp nhất là 12,5%.

Kết quả này tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Thanh Bình và Tống Xuân Thắng (2019) cho thấy giai đoạn lâm sàng theo Ann-Arbor chủ yếu là giai đoạn II chiếm 57,1%.

Trong khi hầu hết các nghiên cứu trên thế giới thì ULPKH phần lớn gặp ở giai đoạn lâm sàng IV, theo nghiên cứu của Nawaf Alyahya và cộng sự (2019) thì giai đoạn IV chiếm 60,97% trong số các bệnh nhân xác định được giai đoạn lâm sàng<sup>232</sup>, còn theo Rauf và cộng sự (2015) thì giai đoạn lâm sàng IV chiếm 44%<sup>233</sup>. Trong đó tít mô bệnh học chiếm tỉ lệ cao nhất u lympho không Hodgkin là u lympho tế bào B lớn lan tỏa cũng gặp ở chủ yếu ở giai đoạn lâm sàng IV chiếm 42,9% theo Adi Broyde và cộng sự (2009)<sup>234</sup>. Sự khác biệt này có thể do cơ chế bệnh sinh học, di truyền cũng như các yếu tố môi trường xã hội giữa Việt Nam và các nước trên thế giới khác nhau.

Bàn về mối liên quan giữa giai đoạn lâm sàng với các tít mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B, chúng tôi thấy đối với ULTBLLT, giai đoạn lâm sàng thường gặp nhất là giai đoạn 2 chiếm 45,2% (28 trường hợp), còn đối với ULVR các giai đoạn lâm sàng phân bố đều ở cả 4 giai đoạn. Tuy nhiên chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa giai đoạn bệnh và phân nhóm u lympho tế bào lớn, u lympho tế bào nhỏ ( $p=0,13$ ). Theo nghiên cứu của Antonios N Varelas và cộng sự (2019) nghiên cứu 1179 trường hợp ULTBLLT thấy có 659 trường hợp (55,9%) được ghi nhận là giai đoạn lâm sàng I, tiếp theo là giai đoạn II chiếm 21,5% (254 trường hợp) và giai đoạn IV chiếm 19,8% (234 trường hợp) trong đó thấp nhất là giai đoạn lâm sàng III chiếm 2,7% (32 trường hợp)<sup>235</sup>. Đối với ULVR, theo nghiên cứu

của Xiao-yan Wang và cộng sự (2012) cũng cho thấy giai đoạn lâm sàng phân bố tương đương nhau tuy nhiên giai đoạn lâm sàng I/II chiếm 59% cao hơn một chút so với giai đoạn III/IV chiếm 41%<sup>236</sup>. Hầu hết các nghiên cứu đều không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tí mô bệnh học và giai đoạn bệnh.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mô học và hóa mô miễn dịch 292 trường hợp, kết hợp 80 hồ sơ bệnh án bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B chúng tôi rút ra kết luận như sau:

### 1. Xác định tít mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới 2008

- Nhóm u lympho tế bào trung bình và lớn chiếm tỉ lệ nổi trội (chiếm 69,2%).

-U lympho lan tỏa tế bào B lớn chiếm tỉ lệ cao nhất với 67,4%; kế tiếp là u lympho vùng rìa (12,3%), u lympho thể nang (8,6%); u lympho tế bào áo nang (7,5%). Một số tít hiếm gặp như lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào, u lympho Burkitt, u lympho tế bào lympho tương bào.

+ Dưới tít không tâm mầm chiếm đa số (75,1%) trong u lympho lan tỏa tế bào B lớn đặc biệt là ở các trường hợp nguyên phát tại thần kinh trung ương và nguyên phát tại trung thất tỉ lệ lần lượt là 94,1 và 100%.

+ U lympho tế bào áo nang, biến thể cổ điển chiếm đa số (54,5%), đứng thứ 2 là biến thể dạng nguyên bào (40,9%), biến thể đa hình chiếm tỉ lệ thấp.

- Dấu ấn CD20 và CD79a bộc lộ với tỉ lệ cao lần lượt là 98,3% và 97,3%, 100% bộc lộ với với 1 trong 2 dấu ấn trên.

- Trong nhóm u lympho tế bào B nhỏ, bộ các dấu ấn CD5, CyclinD1, CD23, BCL6, CD10, SOX11 có giá trị trong xác định các dưới tít.

- Giá trị chỉ số Ki67 ở nhóm u lympho tế bào B trung bình và lớn cao hơn so với nhóm u lympho tế bào B nhỏ; trong u lympho thể nang, độ mô học càng cao thì chỉ số Ki67 càng cao; trong u lympho tế bào áo nang, biến thể đa hình và biến thể dạng nguyên bào có chỉ số Ki67 cao hơn so với biến thể cổ điển.

## **2. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng và tít mô bệnh học của u lympho tế bào B**

- Nghiên cứu này bệnh phát hiện chủ yếu ở giai đoạn lâm sàng II với 41.2%, thường gặp hơn ở vị trí tại hạch.

- Chưa ghi nhận mối liên quan giữa tít mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B cũng như các dưới tít của u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa với nhóm tuổi, giới, vị trí u, giai đoạn bệnh.

**KIẾN NGHỊ**

Áp dụng rộng rãi phân loại của TCYTTG để phân loại u lympho trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở y tế.

Sử dụng kết hợp thêm dấu ấn CD79a trong trường hợp nghi ngờ u lympho không Hodgkin tế bào B âm tính với CD20.

Sử dụng bộ dấu ấn CD5, CyclinD1, CD23, BCL6, CD10, BCL2, SOX11 trong định tính u lympho tế bào B nhỏ.

Sử dụng hệ thống phân mềm giữa các đơn vị trong và ngoài bệnh viện để theo dõi bệnh nhân.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Văn Tuyên, Đoàn Minh Khuy, Nguyễn Văn Hưng, Lê Đình Roanh. Đặc điểm hóa mô miễn dịch trong u lympho không hodgkin lan tỏa tế bào B lớn. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 12-2017. Tập 461, số đặc biệt: 160-166.
2. Phạm Văn Tuyên, Lê Văn Kỳ, Nguyễn Công Trung, Nguyễn Thị Ngân. Báo cáo một trường hợp hiếm gặp: U lymphô tế bào áo nang biến thể dạng nguyên bào với sự biểu hiện lơ xê mi. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 21 số 4 năm 2017, 122-126.
3. Phạm Văn Tuyên, Đoàn Minh Khuy, Nguyễn Văn Hưng, Lê Đình Roanh. Phân loại mô bệnh học u lympho không hodgkin tế bào B theo WHO 2008. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 10- số chuyên đề 2018. Tập 471, 128-133.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136 (5), E359-E386.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. National Cancer Institute; 2015.
3. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004;23(38):6524-6534. doi:10.1038/sj.onc.1207843
4. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC. Accessed September 25, 2020. <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>
5. Đỗ Huyền Nga. Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học và điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tại bệnh viện K, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện. *Trường Đại Học Y Hà Nội*. Published online 2005.
6. Nguyễn Bá Đức. Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tại bệnh viện K Hà Nội từ năm 1982 đến 1993, Luận án phó tiến sĩ khoa học y dược. *Trường Đại Học Y Hà Nội*. Published online 1995.
7. Skelton E, Jewison A, Okpaluba C, et al. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2015;41(7):852-858. doi:10.1016/j.ejso.2015.04.015
8. Bödör C, Reiniger L. Catalog of genetic progression of human cancers: non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35(1):109-127. doi:10.1007/s10555-016-9608-2



9. Lakhtakia R. và Burney I. (2015). A historical tale of two lymphomas: Part I: Hodgkin lymphoma. Sultan Qaboos University Medical Journal, 15 (2), e202.
10. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-3918.
11. Nguyễn Vượng. *Giải Phẫu Bệnh Học*. 3rd ed. Nhà xuất bản y học; 2014.
12. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361-1392.
13. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-5032. doi:10.1182/blood-2011-01-293050
14. Torlakovic E., Torlakovic G., Nguyen P. L., et al. (2002). The value of anti-pax-5 immunostaining in routinely fixed and paraffin-embedded sections: a novel pan pre-B and B-cell marker. *The American journal of surgical pathology*, 26 (10), 1343-1350.
15. Valbuena J. R., Medeiros L. J., Rassidakis G. Z., et al. (2006). Expression of B cell-specific activator protein/PAX5 in acute myeloid leukemia with t (8; 21)(q22; q22). *American journal of clinical pathology*, 126 (2), 235-240.
16. Pilozzi E., Pulford K., Jones M., et al. (1998). Co-expression of CD79a (JCB117) and CD3 by lymphoblastic lymphoma. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 186 (2), 140-143.

17. Muris J., Meijer C., Vos W., et al. (2006). Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 208 (5), 714-723.
18. Chu P. G. và Arber D. A. (2001). CD79: a review. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 9 (2), 97-106.
19. Barberis A., Widenhorn K., Vitelli L., et al. (1990). A novel B-cell lineage-specific transcription factor present at early but not late stages of differentiation. *Genes & development*, 4 (5), 849-859.
20. Zhang X., Lin Z. và Kim I. (2003). Pax5 expression in non-Hodgkin's lymphomas and acute leukemias. *Journal of Korean medical science*, 18 (6), 804.
21. Dong H. Y., Liu W., Cohen P., et al. (2005). B-cell specific activation protein encoded by the PAX-5 gene is commonly expressed in merkel cell carcinoma and small cell carcinomas. *The American journal of surgical pathology*, 29 (5), 687-692.
22. Mhaweche-Fauceglia P., Saxena R., Zhang S., et al. (2007). Pax-5 immunoexpression in various types of benign and malignant tumours: a high-throughput tissue microarray analysis. *Journal of clinical pathology*, 60 (6), 709-714.
23. Bagdi E., Krenacs L., Krenacs T., et al. (2001). Follicular dendritic cells in reactive and neoplastic lymphoid tissues: a reevaluation of staining patterns of CD21, CD23, and CD35 antibodies in paraffin sections after wet heat-induced epitope retrieval. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 9 (2), 117-124.

24. Chen C. C., Raikow R. B., Sonmez-Alpan E., et al. (2000). Classification of small B-cell lymphoid neoplasms using a paraffin section immunohistochemical panel. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 8 (1), 1-11.
25. Abbondanzo S. L., Sato N., Straus S. E., et al. (1990). Acute infectious mononucleosis: CD30 (Ki-1) antigen expression and histologic correlations. *American journal of clinical pathology*, 93 (5), 698-702.
26. Reynolds D. J., Banks P. M. và Gulley M. L. (1995). New characterization of infectious mononucleosis and a phenotypic comparison with Hodgkin's disease. *The American journal of pathology*, 146 (2), 379.
27. Polski J. M., Dunphy C. H., Evans H. L., et al. (2003). Lymph node infarction. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 127 (8), 922-922.
28. Pelstring R. J., Allred D. C., Esther R. J., et al. (1991). Differential antigen preservation during tissue autolysis. *Human pathology*, 22 (3), 237-241.
29. Hamilton-Dutoit S. J., Rea D., Raphael M., et al. (1993). Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. Correlation of lymphoma phenotype with three distinct patterns of viral latency. *The American journal of pathology*, 143 (4), 1072.
30. Halmiton-Dutoit S. J. và Pallesen G. (1994). Detection of Epstein-Barr virus small RNAs in routine paraffin sections using non-isotopic RNA/RNA in situ hybridization. *Histopathology*, 25 (2), 101-111.
31. Ferry J. A., Yang W.-I., Zukerberg L. R., et al. (1996). CD5+ extranodal marginal zone B-cell (MALT) lymphoma: a low grade neoplasm with a propensity for bone marrow involvement and relapse. *American journal of clinical pathology*, 105 (1), 31-37.

32. Wenzel C., Dieckmann K., Fiebiger W., et al. (2001). CD5 expression in a lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type as a marker for early dissemination and aggressive clinical behaviour. *Leukemia & lymphoma*, 42 (4), 823-829.
33. Ballesteros E., Osborne B. M. và Matsushima A. Y. (1998). CD5+ low-grade marginal zone B-cell lymphomas with localized presentation. *The American journal of surgical pathology*, 22 (2), 201-207.
34. Swerdlow S. H., Zukerberg L. R., Yang W.-I., et al. (1996). The morphologic spectrum of non-Hodgkin's lymphomas with BCL1/cyclin D1 gene rearrangements. *The American journal of surgical pathology*, 20 (5), 627-640.
35. Heimann P., Vardiman J., Stock W., et al. (1991). CD5+, CD11c+, CD20+ hairy cell leukemia [letter; comment]. *Blood*, 77 (7), 1617-1619.
36. Robbins B., Ellison D., Spinosa J., et al. (1993). Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia. *Blood*, 82 (4), 1277-1287.
37. Jasionowski T. M., Hartung L., Greenwood J. H., et al. (2003). Analysis of CD10+ hairy cell leukemia. *American journal of clinical pathology*, 120 (2), 228-235.
38. Xu Y., McKenna R. W., Asplund S. L., et al. (2002). Comparison of immunophenotypes of small B-cell neoplasms in primary lymph node and concurrent blood or marrow samples. *American journal of clinical pathology*, 118 (5), 758-764.
39. Morice W. G., Hodnefield J. M., Kurtin P. J., et al. (2004). An unusual case of leukemic mantle cell lymphoma with a blastoid component showing loss of CD5 and aberrant expression of CD10. *American journal of clinical pathology*, 122 (1), 122-127.

40. Alkan S., Huang J. và Hsi E. (1998). Usefulness of an immunohistochemical panel in paraffin-embedded tissues for the differentiation of B-cell non-Hodgkin's lymphomas of small lymphocytes. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 11 (11), 1046-1051.
41. Dong HY, Gorczyca W, Liu Z, et al. B-Cell Lymphomas With Coexpression of CD5 and CD10. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(2):218-230. doi:10.1309/U98ADV KUC26R2RJA
42. Jaffe E. S. (2001). *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, Iarc.
43. Watson P., Wood K., Lodge A., et al. (2000). Monoclonal antibodies recognizing CD5, CD10 and CD23 in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: production and assessment of their value in the diagnosis of small B-cell lymphoma. *Histopathology*, 36 (2), 145-150.
44. Asplund S. L., McKenna R. W., Doolittle J. E., et al. (2005). CD5-positive B-cell neoplasms of indeterminate immunophenotype: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 13 (4), 311-317.
45. Sun T., Nordberg M. L., Cotelingam J. D., et al. (2003). Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. *American journal of hematology*, 74 (1), 78-84.
46. Belaud-Rotureau M.-A., Parrens M., Dubus P., et al. (2002). A comparative analysis of FISH, RT-PCR, PCR, and immunohistochemistry for the diagnosis of mantle cell lymphomas. *Modern pathology*, 15 (5), 517.
47. De Boer C. J., Schuurig E., Dreef E., et al. (1995). Cyclin D1 protein analysis in the diagnosis of mantle cell lymphoma. *Blood*, 86 (7), 2715-2723.

48. Rossi S., Laurino L., Furlanetto A., et al. (2005). Rabbit monoclonal antibodies: a comparative study between a novel category of immunoreagents and the corresponding mouse monoclonal antibodies. *American journal of clinical pathology*, 124 (2), 295-302.
49. Torlakovic E., Nielsen S. và Vyberg M. (2005). Antibody selection in immunohistochemical detection of cyclin D1 in mantle cell lymphoma. *American journal of clinical pathology*, 124 (5), 782-789.
50. Cheuk W., Wong K. O., Wong C. S., et al. (2004). Consistent immunostaining for cyclin D1 can be achieved on a routine basis using a newly available rabbit monoclonal antibody. *The American journal of surgical pathology*, 28 (6), 801-807.
51. Jadayel D., Matutes E., Dyer M., et al. (1994). Splenic lymphoma with villous lymphocytes: analysis of BCL-1 rearrangements and expression of the cyclin D1 gene. *Blood*, 83 (12), 3664-3671.
52. Thieblemont C., Felman P., Callet-Bauchu E., et al. (2003). Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *The lancet oncology*, 4 (2), 95-103.
53. Falini B, Tiacci E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9424):1869-1870. doi:10.1016/S0140-6736(04)16356-3
54. Lee W, Shin E, Kim BH, Kim H. Diagnostic accuracy of SOX11 immunohistochemistry in mantle cell lymphoma: A meta-analysis. *PloS One.* 2019;14(11):e0225096. doi:10.1371/journal.pone.0225096
55. Dogan A., Bagdi E., Munson P., et al. (2000). CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *The American journal of surgical pathology*, 24 (6), 846-852.

56. Dunphy C. H., Polski J. M., Evans H. L., et al. (2001). Paraffin immunoreactivity of CD10, CDw75, and Bcl-6 in follicle center cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 41 (5-6), 585-592.
57. Camacho F. I., García J. F., Cigudosa J. C., et al. (2004). Aberrant Bcl6 protein expression in mantle cell lymphoma. *The American journal of surgical pathology*, 28 (8), 1051-1056.
58. West R. B., Warnke R. A. và Natkunam Y. (2002). The usefulness of immunohistochemistry in the diagnosis of follicular lymphoma in bone marrow biopsy specimens. *American journal of clinical pathology*, 117 (4), 636-643.
59. Díaz-Alderete A, Doval A, Camacho F, et al. Frequency of BCL2 and BCL6 translocations in follicular lymphoma: Relation with histological and clinical features. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):95-101. doi:10.1080/10428190701742472
60. Lai R., Arber D., Chang K., et al. (1998). Frequency of bcl-2 expression in non-Hodgkin's lymphoma: a study of 778 cases with comparison of marginal zone lymphoma and monocytoid B-cell hyperplasia. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 11 (9), 864-869.
61. Zutter M., Hockenbery D., Silverman G. A., et al. (1991). Immunolocalization of the Bcl-2 protein within hematopoietic neoplasms. *Blood*, 78 (4), 1062-1068.
62. Schraders M., de Jong D., Kluin P., et al. (2005). Lack of Bcl-2 expression in follicular lymphoma may be caused by mutations in the BCL2 gene or by absence of the t (14; 18) translocation. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 205 (3), 329-335.

63. Meda B. A., Frost M., Newell J., et al. (2003). BCL-2 is consistently expressed in hyperplastic marginal zones of the spleen, abdominal lymph nodes, and ileal lymphoid tissue. *The American journal of surgical pathology*, 27 (7), 888-894.
64. LeBoit P. E., Burg G., Weedon D., et al. (2006). *Pathology and genetics of skin tumours*, IARC.
65. Streubel B., Scheucher B., Valencak J., et al. (2006). Molecular cytogenetic evidence of t (14; 18)(IGH; BCL2) in a substantial proportion of primary cutaneous follicle center lymphomas. *The American journal of surgical pathology*, 30 (4), 529-536.
66. Goodlad J., Batstone P., Hamilton D., et al. (2006). BCL2 gene abnormalities define distinct clinical subsets of follicular lymphoma. *Histopathology*, 49 (3), 229-241.
67. Lee P.-S., Beneck D., Weisberger J., et al. (2005). Coexpression of CD43 by benign B cells in the terminal ileum. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 13 (2), 138-141.
68. Campo E., Miquel R., Krenacs L., et al. (1999). Primary nodal marginal zone lymphomas of splenic and MALT type. *The American journal of surgical pathology*, 23 (1), 59-68.
69. Camacho F. I., Algara P., Mollejo M., et al. (2003). Nodal marginal zone lymphoma: a heterogeneous tumor: a comprehensive analysis of a series of 27 cases. *The American journal of surgical pathology*, 27 (6), 762-771.
70. Papadaki T., Stamatopoulos K., Belessi C., et al. (2007). Splenic marginal-zone lymphoma: one or more entities? A histologic, immunohistochemical, and molecular study of 42 cases. *The American journal of surgical pathology*, 31 (3), 438-446.



71. Bahler D. W., Pindzola J. A. và Swerdlow S. H. (2002). Splenic marginal zone lymphomas appear to originate from different B cell types. *The American journal of pathology*, 161 (1), 81-88.
72. Lai R., Weiss L. M., Chang K. L., et al. (1999). Frequency of CD43 expression in non-Hodgkin lymphoma: a survey of 742 cases and further characterization of rare CD43+ follicular lymphomas. *American journal of clinical pathology*, 111 (4), 488-494.
73. Singh N. và Wright D. (1997). The value of immunohistochemistry on paraffin wax embedded tissue sections in the differentiation of small lymphocytic and mantle cell lymphomas. *Journal of clinical pathology*, 50 (1), 16-21.
74. Bryant R., Banks P. và O'malley D. (2006). Ki67 staining pattern as a diagnostic tool in the evaluation of lymphoproliferative disorders. *Histopathology*, 48 (5), 505-515.
75. Dave S. S., Fu K., Wright G. W., et al. (2006). Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 354 (23), 2431-2442.
76. Hummel M., Bentink S., Berger H., et al. (2006). A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *New England Journal of Medicine*, 354 (23), 2419-2430.
77. Frost M., Newell J., Lones M. A., et al. (2004). Comparative immunohistochemical analysis of pediatric Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *American journal of clinical pathology*, 121 (3), 384-392.
78. Loddenkemper C., Anagnostopoulos I., Hummel M., et al. (2004). Differential E $\mu$  enhancer activity and expression of BOB. 1/OBF. 1, Oct2, PU. 1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non-Hodgkin lymphomas, and Hodgkin lymphomas. *The Journal of pathology*, 202 (1), 60-69.

79. Alizadeh A. A., Eisen M. B., Davis R. E., et al. (2000). Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403 (6769), 503.
80. Rosenwald A., Wright G., Chan W. C., et al. (2002). The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 346 (25), 1937-1947.
81. Hans C. P., Weisenburger D. D., Greiner T. C., et al. (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103 (1), 275-282.
82. Berglund M., Thunberg U., Amini R.-M., et al. (2005). Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Modern pathology*, 18 (8), 1113.
83. Lossos I. S. và Morgensztern D. (2006). Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (6), 995-1007.
84. Iqbal J., Neppalli V. T., Wright G., et al. (2006). BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (6), 961-968.
85. Hoefnagel J. J., Mulder M. M., Dreef E., et al. (2006). Expression of B-cell transcription factors in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Modern pathology*, 19 (9), 1270.
86. Hallermann C., Niermann C., Fischer R.-J., et al. (2007). New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56 (4), 588-597.

87. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., et al. (2005). Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *The American journal of surgical pathology*, 29 (11), 1411-1421.
88. Ponzoni M., Ferreri A. J., Campo E., et al. (2007). Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (21), 3168-3173.
89. Nguyễn Văn Hiếu. *Ung Thư Học*. Nhà xuất bản y học; 2015.
90. Berglund M, Thunberg U, Amini RM, et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2005;18(8):1113-1120. doi:10.1038/modpathol.3800396
91. Rodrigues-Fernandes CI, Pérez-de-Oliveira ME, Aristizabal Arboleda LP, et al. Clinicopathological analysis of oral Burkitt's lymphoma in pediatric patients: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;134:110033. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110033
92. Lê Đình Hòe (1996). Nghiên cứu áp dụng phân loại mô bệnh học u lympho không Hodgkin, Luận án phó Tiến sỹ khoa học Y Dược, Trường Đại học Y Hà Nội.
93. Nguyễn Phi Hùng. Nghiên cứu mô bệnh học, hóa mô miễn dịch U lymphô không Hodgkin tại hạch.
94. Nguyễn Khắc Tuyền. Xác định típ mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán u lympho ác tính không Hodgkin. *Học Viện Quân Y*. 2021;Luận văn bác sĩ nội trú.
95. Đỗ Anh Tú. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và điều trị u lympho ác tính không Hodgkin thể lan tỏa tế bào B lớn. (2012).

96. Nguyễn Bá Đức. Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tại bệnh viện K Hà Nội từ năm 1982 đến 1993.(1995).
97. Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol.* 2005;84(1):1-12. doi:10.1007/s00277-004-0939-7
98. Fact Sheets by Cancer. Accessed April 16, 2018. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
99. Anderson T, Chabner BA, Young RC, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer.* 1982;50(12):2699-2707.
100. Nguyễn Tuyết Mai. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B có CD20+. *Y Học Thực Hành.* 2013;4(865):49-53.
101. Park JB. Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2014;20(11):2751. doi:10.3748/wjg.v20.i11.2751
102. Herrmann R, Panahon AM, Barcos MP, Walsh D, Stutzman L. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1980;46(1):215-222. doi:10.1002/1097-0142(19800701)46:1<215::aid-cncr2820460136>3.0.co;2-6
103. Morton JE, Leyland MJ, Vaughan Hudson G, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. *Br J Cancer.* 1993;67(4):776-782. doi:10.1038/bjc.1993.141
104. Peng JC, Zhong L, Ran ZH. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2015;16(4):169-176. doi:10.1111/1751-2980.12234

105. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(18):3861-3873. doi:10.1200/JCO.2001.19.18.3861
106. Salplahta D, Comănescu MV, Anghelina F, Ioniță E, Mogoantă CA, Anghelina L. Non-Hodgkin lymphomas of Waldeyer's ring. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2012;53(4):1057-1060.
107. Niemiec M, Stryjewska-Makuch G, Janik M, Kolebacz B, Lisowska G, Ścierski W. Head and neck lymphomas – a retrospective ten-year observation. *Contemp Oncol*. 2017;21(1):66-69. doi:10.5114/wo.2017.66659
108. Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, et al. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):3280-3286.
109. Alli N, Meer S. Head and neck lymphomas: A 20-year review in an Oral Pathology Unit, Johannesburg, South Africa, a country with the highest global incidence of HIV/AIDS. *Oral Oncol*. 2017;67:17-23. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.01.011
110. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1414-1418. doi:10.1038/bjc.2011.357

111. Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, et al. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d'étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Am J Clin Pathol*. 1998;110(5):607-612. doi:10.1093/ajcp/110.5.607
112. Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P, et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006;107(1):190-196. doi:10.1182/blood-2005-03-1024
113. Jinming X, Qi Z, Xiaoming Z, Jianming T. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: mammography, ultrasound, MRI and pathologic findings. *Future Oncol Lond Engl*. 2012;8(1):105-109. doi:10.2217/fon.11.132
114. Cabras MG, Amichetti M, Nagliati M, Orru P, Mamusa AM, Angelucci E. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a report of 11 cases. *Haematologica*. 2004;89(12):1527-1528.
115. Ryan J, Straus DJ, Lange C, et al. Primary lymphoma of the liver. *Cancer*. 1988;61(2):370-375. doi:10.1002/1097-0142(19880115)61:2<370::aid-cncr2820610228>3.0.co;2-i
116. Osborne BM, Butler JJ, Guarda LA. Primary lymphoma of the liver. Ten cases and a review of the literature. *Cancer*. 1985;56(12):2902-2910. doi:10.1002/1097-0142(19851215)56:12<2902::aid-cncr2820561230>3.0.co;2-w
117. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J*. 2002;20(3):750-762. doi:10.1183/09031936.02.00404102
118. Clagett OT, Allen TH, Payne WS, Woolner LB. THE SURGICAL TREATMENT OF PULMONARY NEOPLASMS: A 10-YEAR EXPERIENCE. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964;48:391-400.

119. Weisenburger DD. Extranodal Lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 1995;104(3):354-354. doi:10.1093/ajcp/104.3.354
120. L'Hoste RJ, Filippa DA, Lieberman PH, Bretsky S. Primary pulmonary lymphomas. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer.* 1984;54(7):1397-1406. doi:10.1002/1097-0142(19841001) 54:7<1397::aid-cnrcr2820540728>3.0.co;2-4
121. Fiche M, Caprons F, Berger F, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology.* 1995;26(6):529-537. doi:10.1111/j.1365-2559.1995.tb00271.x
122. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology.* 1990;16(6):519-531. doi:10.1111/j.1365-2559.1990.tb01157.x
123. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphomas. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. *Histopathology.* 1995;26(5):395-403. doi:10.1111/j.1365-2559.1995.tb00246.x
124. Yao D, Zhang L, Wu PL, et al. Clinical and misdiagnosed analysis of primary pulmonary lymphoma: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):281. doi:10.1186/s12885-018-4184-1
125. Prakash G, Sharma A, Raina V, Kumar L, Sharma MC, Mohanti BK. B cell non-Hodgkin's lymphoma: experience from a tertiary care cancer center. *Ann Hematol.* 2012;91(10):1603-1611. doi:10.1007/s00277-012-1491-5
126. Nair R, Arora N, Mallath MK. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma in India. *Oncology.* 2016;91(Suppl. 1):18-25. doi:10.1159/000447577

127. Lisa M, Verma PK, Shuchismita 1, Nishi 1, Mustaqueem SF. Distribution of Lymphoma Subtypes in Bihar-Analysis of 518 Cases Using the WHO Classification of Lymphoid Tumors (2017). *J Lab Physicians*. 2020;12(2):103-110. doi:10.1055/s-0040-1716633
128. Wang J, Young L, Win W, Taylor CR. Distribution and ZAP-70 expression of WHO lymphoma categories in Shanxi, China: a review of 447 cases using a tissue microarray technique. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 2005;13(4):323-332. doi:10.1097/01.pai.0000176161.38402.b2
129. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1998;9(7):717-720.
130. Schroeder JC, Olshan AF, Baric R, et al. Agricultural risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiol Camb Mass*. 2001;12(6):701-709. doi:10.1097/00001648-200111000-00020
131. Ollberding NJ, Aschebrook-Kilfoy B, Caces DBD, Smith SM, Weisenburger DD, Chiu BCH. Dietary patterns and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Public Health Nutr*. 2014;17(7):1531-1537. doi:10.1017/S1368980013001249
132. Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, et al. Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(20):1751-1758. doi:10.1093/jnci/91.20.1751
133. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-511. doi:10.1038/35000501



134. Barrans SL, Crouch S, Care MA, et al. Whole genome expression profiling based on paraffin embedded tissue can be used to classify diffuse large B-cell lymphoma and predict clinical outcome. *Br J Haematol.* 2012;159(4):441-453. doi:10.1111/bjh.12045
135. Hans CP. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-282. doi:10.1182/blood-2003-05-1545
136. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Takimoto M, Ota H. The GCB subtype of diffuse large B-cell lymphoma is less frequent in Asian countries. *Leuk Res.* 2007;31(11):1579-1583. doi:10.1016/j.leukres.2007.03.017
137. Zhang Z, Shen Y, Shen D, Ni X. Immunophenotype classification and therapeutic outcomes of Chinese primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Gastroenterol.* 2012;12(1):77. doi:10.1186/1471-230X-12-77
138. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2313-2323. doi:10.1056/NEJMoa0802885
139. Castillo JJ, Chavez JC, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Montes-Moreno S. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: biology and emerging therapeutic options. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(3):343-354. doi:10.1586/17474086.2015.1007862
140. Rasheed AA, Samad A, Raheem A, Hirani SI, Shabbir- Moosajee M. Cd20 Expression and Effects on Outcome of Relapsed/ Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma after Treatment with Rituximab. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2018;19(2):331-335. doi:10.22034/APJCP.2018.19.2.331

141. Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 2008;93(8):1195-1202. doi:10.3324/haematol.12810
142. Ok CY, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. Prevalence and clinical implications of cyclin D1 expression in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Cancer*. 2014;120(12):1818-1829. doi:10.1002/cncr.28664
143. Vela-Chávez T, Adam P, Kremer M, et al. Cyclin D1 positive diffuse large B-cell lymphoma is a post-germinal center-type lymphoma without alterations in the CCND1 gene locus. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(3):458-466. doi:10.3109/10428194.2010.540361
144. Naresh KN, Ibrahim HAH, Lazzi S, et al. Diagnosis of Burkitt lymphoma using an algorithmic approach--applicable in both resource-poor and resource-rich countries. *Br J Haematol*. 2011;154(6):770-776. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08771.x
145. Chang CC, Cleveland RP, Perkins SL. CD10 expression and survival. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(4):660-661; author reply 661-662.
146. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003;101(1):78-84. doi:10.1182/blood-2002-04-1286
147. Linderoth J, Jerkeman M, Cavallin-Ståhl E, Kvaløy S, Torlakovic E. Immunohistochemical Expression of CD23 and CD40 May Identify Prognostically Favorable Subgroups of Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Nordic Lymphoma Group Study. *Clin Cancer Res*. 2003;9(2):722-728.

148. Pescarmona E, Sanctis VD, Pistilli A, et al. Pathogenetic and clinical implications of Bcl-6 and Bcl-2 gene configuration in nodal diffuse large B-cell lymphomas. *J Pathol.* 1997;183(3):281-286. doi:[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199711\)183:3<281::AID-PATH1134>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199711)183:3<281::AID-PATH1134>3.0.CO;2-Z)
149. Chang CC, McClintock S, Cleveland RP, et al. Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):464-470. doi:10.1097/00000478-200404000-00005
150. Sjö LD, Poulsen CB, Hansen M, Møller MB, Ralfkiaer E. Profiling of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry: identification of prognostic subgroups. *Eur J Haematol.* 2007;79(6):501-507. doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00976.x
151. Tsuboi K, Iida S, Inagaki H, et al. MUM1/IRF4 expression as a frequent event in mature lymphoid malignancies. *Leukemia.* 2000;14(3):449-456. doi:10.1038/sj.leu.2401696
152. Braaten KM, Betensky RA, de Leval L, et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2003;9(3):1063-1069.
153. Barrans SL, Carter I, Owen RG, et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2002;99(4):1136-1143. doi:10.1182/blood.V99.4.1136
154. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, et al. Prognostic Significance of Bcl-2 Protein Expression and Bcl-2 Gene Rearrangement in Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood.* 1997;90(1):244-251. doi:10.1182/blood.V90.1.244

155. Muris JJF, Meijer C, Vos W, et al. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol.* 2006;208(5):714-723. doi:<https://doi.org/10.1002/path.1924>
156. Chisholm KM, Bangs CD, Bacchi CE, Molina-Kirsch H, Cherry A, Natkunam Y. Expression profiles of MYC protein and MYC gene rearrangement in lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(3):294-303. doi:10.1097/PAS.0000000000000365
157. Slack GW, Gascoyne RD. MYC and aggressive B-cell lymphomas. *Adv Anat Pathol.* 2011;18(3):219-228. doi:10.1097/PAP.0b013e3182169948
158. Kluk MJ, Chapuy B, Sinha P, et al. Immunohistochemical detection of MYC-driven diffuse large B-cell lymphomas. *PloS One.* 2012;7(4):e33813. doi:10.1371/journal.pone.0033813
159. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood.* 2009;114(17):3533-3537. doi:10.1182/blood-2009-05-220095
160. Zhang Y, Wang H, Ren C, et al. Correlation Between C-MYC, BCL-2, and BCL-6 Protein Expression and Gene Translocation as Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Front Pharmacol.* 2019;9. doi:10.3389/fphar.2018.01497
161. Hall PA, Richards MA, Gregory WM, d'Ardenne AJ, Lister TA, Stansfeld AG. The prognostic value of Ki67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol.* 1988;154(3):223-235. doi:10.1002/path.1711540305

162. 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;28(2A):1113-1118.
163. Li M, Liu Y, Wang Y, et al. Anaplastic Variant of Diffuse Large B-cell Lymphoma Displays Intricate Genetic Alterations and Distinct Biological Features. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(10):1322-1332. doi:10.1097/PAS.0000000000000836
164. Yoon DH, Choi DR, Ahn HJ, et al. Ki-67 expression as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Eur J Haematol.* 2010;85(2):149-157. doi:10.1111/j.1600-0609.2010.01467.x
165. Ja M, J R, R L, Ng O, F C, Wc P. T-cell-rich B large-cell lymphoma simulating lymphocyte-rich Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(2):193-201. doi:10.1097/00000478-199602000-00008
166. Aki H, Tuzuner N, Ongoren S, et al. T-cell-rich B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 21 cases and comparison with 43 cases of diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Res.* 2004;28(3):229-236. doi:10.1016/S0145-2126(03)00253-4
167. Ripp JA, Loie DC, Chan W, Nawaz H, Portlock CS. T-cell Rich B-cell Lymphoma: Clinical Distinctiveness and Response to Treatment in 45 Patients. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(8):1573-1580. doi:10.1080/1042819021000002893
168. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(22):5027-5033. doi:10.1200/JCO.2005.09.137

169. Bouabdallah R, Mounier N, Guettier C, et al. T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-Cell Lymphomas and Classical Diffuse Large B-Cell Lymphomas Have Similar Outcome After Chemotherapy: A Matched-Control Analysis. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1271-1277. doi:10.1200/JCO.2003.06.046
170. Greer JP, Macon WR, Lamar RE, et al. T-cell-rich B-cell lymphomas: diagnosis and response to therapy of 44 patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1742-1750. doi:10.1200/JCO.1995.13.7.1742
171. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, De Wolf-Peeters C. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(5):1269-1277. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1269
172. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, De Wolf-Peeters C. Histiocyte-rich, T-cell-rich B-cell lymphoma: a distinct diffuse large B-cell lymphoma subtype showing characteristic morphologic and immunophenotypic features. *Histopathology*. 2002;40(1):31-45. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01291.x
173. Lim MS, Beaty M, Sorbara L, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(11):1458-1466. doi:10.1097/00000478-200211000-00008
174. Fraga M, Sánchez-Verde L, Forteza J, García-Rivero A, Piris MA. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology*. 2002;41(3):216-229. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01466.x

175. Wang J, Sun NCJ, Chen YY, Weiss LM. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma displays a heterogeneity similar to diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 30 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 2005;13(2):109-115. doi:10.1097/01.pai.0000132199.47017.35
176. Weltgesundheitsorganisation. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th edition. (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.). International Agency for Research on Cancer; 2017.
177. McClure RF, Remstein ED, Macon WR, et al. Adult B-Cell Lymphomas With Burkitt-Like Morphology Are Phenotypically and Genotypically Heterogeneous With Aggressive Clinical Behavior. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(12):1652-1660. doi:10.1097/01.pas.0000180442.87022.08
178. Weltgesundheitsorganisation. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th edition. (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.). International Agency for Research on Cancer; 2017.
179. Gill H, Chim CS, Au WY, et al. Non-gastric marginal zone B cell lymphoma: clinicopathologic features and treatment results. *Ann Hematol*. 2011;90(12):1399-1407. doi:10.1007/s00277-011-1226-z
180. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999;17(8):2486-2492. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2486

181. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2013;119(3):629-638. doi:10.1002/cncr.27773
182. van den Brand M, van Krieken JHJM. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls. A systematic review. *Haematologica*. 2013;98(7):1003-1013. doi:10.3324/haematol.2012.083386
183. Juárez-Salcedo LM, Castillo JJ. Lymphoplasmacytic Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(4):639-656. doi:10.1016/j.hoc.2019.03.004
184. Campo E, Miquel R, Krenacs L, Sorbara L, Raffeld M, Jaffe ES. Primary nodal marginal zone lymphomas of splenic and MALT type. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(1):59-68. doi:10.1097/00000478-199901000-00006
185. Camacho FI, Algara P, Mollejo M, et al. Nodal marginal zone lymphoma: a heterogeneous tumor: a comprehensive analysis of a series of 27 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(6):762-771. doi:10.1097/00000478-200306000-00006
186. Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchu E, et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases. *Histopathology*. 2006;48(2):162-173. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02309.x
187. Salama ME, Lossos IS, Warnke RA, Natkunam Y. Immunoarchitectural patterns in nodal marginal zone B-cell lymphoma: a study of 51 cases. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(1):39-49. doi:10.1309/AJCPZQ1GXBBNG8OG



188. Naresh KN. Nodal marginal zone B-cell lymphoma with prominent follicular colonization - difficulties in diagnosis: a study of 15 cases. *Histopathology*. 2008;52(3):331-339. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02951.x
189. Ballesteros E, Osborne BM, Matsushima AY. CD5+ low-grade marginal zone B-cell lymphomas with localized presentation. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(2):201-207. doi:10.1097/00000478-199802000-00008
190. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020;95(3):316-327. doi:10.1002/ajh.25696
191. Weltgesundheitsorganisation, Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: ... Reflects the Views of a Working Group That Convened for an Editorial and Consensus Conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, October 25 - 27, 2007*. 4. ed. Internat. Agency for Research on Cancer; 2008.
192. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020;95(3):316-327. doi:https://doi.org/10.1002/ajh.25696
193. Fouad-Younes S, Beck A, Lossos IS, Levy R, Warnke RA, Natkunam Y. Immunoarchitectural Patterns in Follicular Lymphoma: Efficacy of HGAL and LMO2 in the Detection of the Interfollicular and Diffuse Components. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(9):1266-1276. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e9343d

194. Eshoa C, Perkins S, Kampalath B, Shidham V, Juckett M, Chang CC. Decreased CD10 expression in grade III and in interfollicular infiltrates of follicular lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(6):862-867. doi:10.1309/B6MK-J7NF-A6JP-X56K
195. Wang HY, Zu Y. Diagnostic Algorithm of Common Mature B-Cell Lymphomas by Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(9):1236-1246. doi:10.5858/arpa.2016-0521-RA
196. Bosga-Bouwer AG, van den Berg A, Haralambieva E, et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006;37(5):528-533. doi:10.1016/j.humpath.2005.12.005
197. Cattoretti G, Chang CC, Cechova K, et al. BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. *Blood*. 1995;86(1):45-53.
198. van den Brand M, Mathijssen JJM, Garcia-Garcia M, et al. Immunohistochemical differentiation between follicular lymphoma and nodal marginal zone lymphoma – combined performance of multiple markers. *Haematologica*. 2015;100(9):e358-e360. doi:10.3324 / haematol.2014.120956
199. Dietrich S. (2019), *The EBMT Handbook. Mantle Cell Lymphoma*, 86, 643-646.
200. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematol Oncol*. 2017;35 Suppl 1:37-45. doi:10.1002/hon.2399
201. Fu S, Wang M, Lairson DR, Li R, Zhao B, Du XL. Trends and variations in mantle cell lymphoma incidence from 1995 to 2013: A comparative study between Texas and National SEER areas. *Oncotarget*. 2017;8(68):112516-112529. doi:10.18632/ oncotarget. 22367

202. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-3734. doi:10.1182/blood-2010-05-282632
203. Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(3):429-434. doi:10.1309/AJCP7YLTQPUSDQ5C
204. Nair R, Arora N, Mallath MK. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma in India. *Oncology*. 2016;91 Suppl 1:18-25. doi:10.1159/000447577
205. Zhou DM, Chen G, Zheng XW, Zhu WF, Chen BZ. Clinicopathologic features of 112 cases with mantle cell lymphoma. *Cancer Biol Med*. 2015;12(1):46-52. doi:10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0007
206. Zapata M, Budnick SD, Bordoni R, Li S. An uncommon case of de novo CD10+ CD5- mantle cell lymphoma mimics follicle center B cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(4):430-436.
207. Falay M, Afacan Öztürk B, Güneş K, et al. The Role of CD200 and CD43 Expression in Differential Diagnosis between Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle Cell Lymphoma. *Turk J Hematol*. 2018;35(2):94-98. doi:10.4274/tjh.2017.0085
208. Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*. 2009;94(11):1555-1562. doi:10.3324/haematol.2009.010264
209. Klapper W, Hoster E, Determann O, et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma—consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematop*. 2009;2(2):103-111. doi:10.1007/s12308-009-0036-x

210. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol.* 2005;131(1):29-38. doi:[https:// doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x)
211. 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;51(2):127-132. doi:10. 5045/ br. 2016. 51.2.127
212. Brown JR. Inherited predisposition to chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2008;1(1):51-61. doi:10.1586/17474086.1.1.51
213. Cartron G, Linassier C, Bremond JL, et al. CD5 Negative B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical and Biological Features of 42 cases. *Leuk Lymphoma.* 1998;31(1-2):209-216. doi:10.3109/ 1042819 9809057600
214. Criel A, Michaux L, De Wolf-Peeters C. The concept of typical and atypical chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 1999;33(1-2):33-45. doi:10.3109/10428199909093723
215. Gao J, Peterson L, Zhang Y, Chen YH. Concurrent CD5-negative small lymphocytic lymphoma (SLL) and CD5-positive metastatic carcinoma of unknown primary in a lymph node biopsy. *J Hematop.* 2013;6(1):45-50. doi:10.1007/s12308-012-0153-9
216. Tworek JA, Singleton TP, Schnitzer B, Hsi ED, Ross CW. Flow cytometric and immunohistochemical analysis of small lymphocytic lymphoma, mantle cell lymphoma, and plasmacytoid small lymphocytic lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(5):582-589. doi:10.1093/ajcp/110.5.582

217. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-115. doi:10.1053/sonc.2003.50082
218. Inamdar KV, Medeiros LJ, Jorgensen JL, Amin HM, Schlette EJ. Bone Marrow Involvement by Marginal Zone B-Cell Lymphomas of Different Types. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(5):714-722. doi:10.1309/HRHQFBFTR8B4LXT4
219. Cao X, Medeiros LJ, Xia Y, et al. Clinicopathologic features and outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma patients with monoclonal IgG or IgA paraprotein expression. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(5):1104-1113. doi:10.3109/10428194.2015.1096357
220. Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, Jorgensen JL, Lin P. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol.* 2005;124(3):414-420. doi:10.1309/3G1X-DX0D-VHBN-VKB4
221. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-322. doi:10.1002/ (SICI) 1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9
222. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. The Ki-67 index in non-Hodgkin's Lymphoma: Role and Prognostic Significance. *Am J Cancer Prev.* 2015;3(5):100-102. doi:10.12691/ajcp-3-5-7
223. Grogan TM, Lippman SM, Spier CM, et al. Independent prognostic significance of a nuclear proliferation antigen in diffuse large cell lymphomas as determined by the monoclonal antibody Ki-67. *Blood.* 1988;71(4):1157-1160.

224. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol*. 2009;84(6):338-343. doi:<https://doi.org/10.1002/ajh.21406>
225. 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. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2011;61(8):748-752.
226. Morton LM. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-276. doi:[10.1182/blood-2005-06-2508](https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508)
227. Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics, CCS 2012. Toronto, ON; 2012.
228. Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. *Diagn Pathol*. 2011;6:77. doi:[10.1186/1746-1596-6-77](https://doi.org/10.1186/1746-1596-6-77)
229. Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int*. 2008;58(3):174-182. doi:[10.1111/j.1440-1827.2007.02207.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02207.x)
230. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016;101(10):1244-1250. doi:[10.3324/haematol.2016.148809](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.148809)
231. Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*. 2019;31(1):152-161. doi:[10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10](https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10)

232. Alyahya N, Adiga B, Alwadei A, Alshahrani G, Alyahya F. The clinico-pathological profile of non-Hodgkin's lymphoma in Aseer region of Saudi Arabia. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):418. doi:10.1186/s13104-019-4447-1
233. Rauf MS, Akhtar S, Maghfoor I. Changing trends of adult lymphoma in the Kingdom of Saudi Arabia - comparison of data sources. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(5):2069-2072. doi:10.7314/apjcp.2015.16.5.2069
234. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol*. 2009;84(6):338-343. doi:10.1002/ajh.21406
235. Varelas AN, Eggerstedt M, Ganti A, Tajudeen BA. Epidemiologic, prognostic, and treatment factors in sinonasal diffuse large B -cell lymphoma. *The Laryngoscope*. 2019;129(6):1259-1264. doi:10.1002/lary.27639
236. Wang X yan, Li M, Huang X, et al. [Clinicopathologic analysis of nodal marginal zone B cell lymphoma]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 2012;33(5):388-391.

## MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

### I. Hành chính

Họ và tên:

Giới:                      Nam                       Nữ

Tuổi:

Địa chỉ:

Ngày trả kết quả:

### II. Lâm sàng

#### Vị trí tại hạch

|                 |    |                          |       |                          |
|-----------------|----|--------------------------|-------|--------------------------|
| Hạch cổ         | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Hạch bẹn        | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Hạch nách       | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Hạch ổ bụng     | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Hạch trung thất | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |

#### Vị trí ngoài hạch

|                   |    |                          |       |                          |
|-------------------|----|--------------------------|-------|--------------------------|
| Lách              | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Thận              | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Phổi              | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Tủy xương         | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Gan               | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Tuyến thượng thận | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Ống tiêu hóa      | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Não               | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Vú                | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Trung thất        | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |
| Khác              | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> |



**Giai đoạn lâm sàng theo Ann Arbor:**

**III. Phân loại mô bệnh học**

**Kích thước tế bào u**    Lớn     Trung bình     Nhỏ

**Típ mô bệnh học:**

**Đặc điểm bộ lộ các dấu ấn HMMD:**

| <b>Kháng thể</b> | <b>Dương tính</b> | <b>Âm tính</b> |
|------------------|-------------------|----------------|
| <b>CD3</b>       |                   |                |
| <b>CD5</b>       |                   |                |
| <b>CD10</b>      |                   |                |
| <b>CD20</b>      |                   |                |
| <b>CD23</b>      |                   |                |
| <b>Cyclin D1</b> |                   |                |
| <b>CD43</b>      |                   |                |
| <b>SOX11</b>     |                   |                |
| <b>CD79a</b>     |                   |                |
| <b>BCL2</b>      |                   |                |
| <b>BCL6</b>      |                   |                |
| <b>MUM1</b>      |                   |                |
| <b>c-MYC</b>     |                   |                |
| <b>Ki67</b>      | Phần trăm (+)     |                |