

H.influenzae (23.5%), M.catarrhalis (15.1%). Đặc biệt S.pneumonia là vi khuẩn gây bệnh ở mọi nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lưu Thị Thùy Dương (2019), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến mức độ nặng của viêm phổi ở trẻ từ 2 - 36 tháng tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, Luận văn bác sỹ nội trú, Đại học Y Dược Thái Nguyên.
2. Nguyễn Thị Hà, Đoàn Mai Thanh và Nguyễn Thị Yên (2020), "Đặc điểm lâm sàng và căn nguyên gây viêm phổi cộng đồng tại Khoa Quốc tế Bệnh viện Nhi Trung Ương", Tạp chí nghiên cứu Y học. 131(7), tr. 67-73.
3. Phạm Thị Thanh Tâm và Lê Thanh Hải Phùng Thị Bích Thủy (2021), "Tỷ lệ nhiễm một số vi khuẩn, virus ở trẻ viêm phổi tái diễn có suy hô hấp tại Bệnh viện Nhi Trung ương", Tạp chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi khoa. 5(1).
4. Lê Văn Trang (2016), "Nghiên cứu căn nguyên gây bệnh và yếu tố nguy cơ ở trẻ em bị viêm phổi kéo dài trên 2 tuần tại khoa hô hấp bệnh viện Nhi Thanh Hóa", Tạp chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi khoa, tr. 58-64.
5. Mathew JL, Singhi S. Ray P và et al (2015), "Etiology of community acquired pneumonia among children in India: prospective, cohort study", Journal of global health. 5(2).
6. Benet T., Sanchez P.V. Messaoudi M. và et al (2017), "Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study", Clin Infect Dis. 65(4), tr. 604-612.
7. Self W. H, Williams D. J. Zhu Y. và et al (2016), "Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia.", J Infect Dis 2016, tr. 213 - 584.
8. WorldHealth Organization (2019), "Pneumonia" <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH U LYMPHO TẾ BÀO B XÂM NHẬP TỦY XƯƠNG

Tiêu Ngọc Kim Ngân\*, Lê Phương Thảo\*, Phan Đặng Anh Thư\*\*

#### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Đánh giá tình trạng tủy xương đóng vai trò quan trọng trong phân chia giai đoạn u lympho, giúp tiên lượng cũng như lựa chọn phương pháp điều trị. **Mục tiêu:** Khảo sát tỉ lệ và đặc điểm mô học tủy xương các trường hợp u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang các trường hợp u lympho tế bào B tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2020. **Kết quả:** Tỉ lệ u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương là 64,8%. 40% trường hợp u lympho tế bào B độ ác cao và 80% trường hợp u lympho tế bào B độ ác thấp xâm nhập tủy xương. LPL và BL có tỉ lệ xâm nhập tủy xương cao nhất (100%), thấp nhất là DLBCL (25,6%). Hình thái xâm nhập thường gặp nhất là dạng lan tỏa (53%), tiếp theo là dạng hỗn hợp (31%). Dạng cạnh bè xương ghi nhận trong 50% FL và 10% DLBCL (FL chuyển dạng DLBCL). Dạng trong mạch máu trong xoang 0%. 72,2% MZL xâm nhập kiểu hỗn hợp. **Kết luận:** U lympho tế bào B độ ác thấp có tỉ lệ xâm nhập tủy xương cao hơn u lympho tế bào B độ ác cao. Hình thái xâm nhập tủy xương thường gặp nhất là dạng lan tỏa.

**Từ khóa:** U lympho tế bào B, dạng cạnh bè xương, dạng khu trú ngẫu nhiên, dạng mô kẽ, dạng trong mạch máu trong xoang, dạng hỗn hợp.

\*Bệnh viện Truyền máu - Huyết học

\*\*Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân

Email: kimnganbth1994@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.6.2021

Ngày phản biện khoa học: 2.8.2021

Ngày duyệt bài: 11.8.2021

#### SUMMARY

#### THE CHARACTERISTICS OF B-CELL LYMPHOMAS INVOLVEMENT IN THE BONE MARROW

**Introduction:** Bone marrow examination is an integral part of the clinical staging of lymphoma, also prognosis and therapeutic strategies. **Objective:** This study aimed to evaluate the incidence and characteristics of bone marrow involvement of B-cell lymphoma on trephine biopsy. **Subjects and Methods:** Cross section description of B-cell lymphoma from January 2019 to December 2020 at Blood Transfusion Hematology Hospital. The incidence and pattern of bone marrow involvement were analyzed. **Results:** The frequency of bone marrow involvement of B-cell lymphomas was 64.8%. Bone marrow involvement was present in 80% of low-grade B-cell lymphomas, and 40% of high-grade variants. The highest incidence of bone marrow involvement was seen in LPL and BL (100%) and the lowest was found in DLBCL (25.6%). Diffused pattern of infiltration was predominant (53%), followed by mixed pattern (31%). Typical bone marrow involvement in 50% FL and 10% DLBCL (transformed FL to DLBCL) was characterized by paratrabecular infiltration. Intrasinusoidal infiltration was not detected. The most frequent pattern was mixed pattern (72.2%) found in MZL. **Conclusion:** The frequency of bone marrow involvement of low-grade B-cell lymphomas was higher than high-grade variants. The pattern of diffuse infiltration was predominantly. **Keywords:** B-cell lymphoma, paratrabecular infiltration, random focal infiltration, diffuse infiltration, interstitial infiltration, intrasinusoidal infiltration, mixed infiltration

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là một nhóm bệnh lý ác tính của mô lympho rất đa dạng về biểu hiện lâm sàng, hình thái học, kiểu hình miễn dịch, di truyền tế bào, tiên lượng cũng như mức độ đáp ứng với các liệu pháp điều trị. Hiện nay phân loại của Tổ chức y tế thế giới về u hệ tạo máu và mô lympho cập nhật năm 2016 (WHO 2016) đã trở thành hệ thống phân loại quốc tế được chấp thuận rộng rãi. WHO 2016 phân chia bệnh lý ác tính dòng lympho trưởng thành thành 3 nhóm lớn gồm u lympho tế bào B, u lympho tế bào T/NK và u lympho Hodgkin. Trong đó u lympho tế bào B là thể bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất. U lympho có thể xâm nhập đến nhiều cơ quan ngoài hạch, trong đó tủy xương là vị trí phổ biến nhất. Sinh thiết tủy xương không thể tiến hành nhiều vị trí, do đó chúng ta chấp nhận kết quả tại một vị trí (thường là xương chậu) sẽ có giá trị phản ánh cho tình trạng toàn bộ tủy xương. Một số nghiên cứu cho thấy Chụp cộng hưởng từ (MRI) và Chụp cắt lớp điện toán đồng vị phóng xạ positron (PET-CT) cho kết quả vượt trội hơn so với phương pháp sinh thiết tủy xương truyền thống. Ngoài ra MRI và PET-CT có thể xác định các trường hợp u lympho xâm nhập tủy xương ở vị trí khác xương chậu. Mặc dù MRI và PET-CT có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu không cao trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy xương. Sinh thiết tủy xương vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng. U lympho xâm nhập tủy xương tương ứng bệnh ở giai đoạn IV theo phân loại Ann Arbor và tăng chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI), ảnh hưởng đến chiến lược điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu khảo sát tỉ lệ và đặc điểm mô học tủy xương các trường hợp u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH).

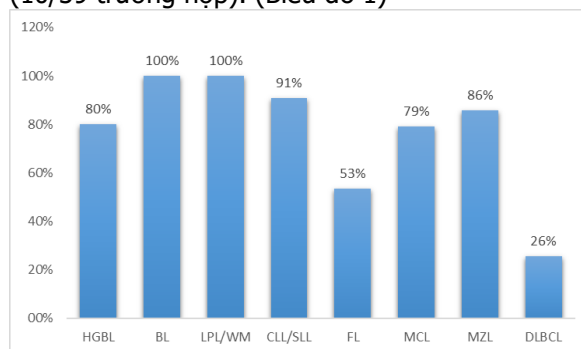
## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu. Đối tượng nghiên cứu là các trường hợp chẩn đoán u lympho tế bào B tại BVTMHH trong thời gian 24 tháng, từ 01/2019 đến 12/2020. Chọn các trường hợp bệnh mới chẩn đoán có đủ bằng chứng chẩn đoán xác định và có sinh thiết tủy xương. Loại trừ các trường hợp đã được điều trị đặc hiệu hoặc chẩn đoán u lympho tế bào B nguyên phát tại tủy. Nhuộm Hematoxylin & Eosin trên lát cắt mẫu sinh thiết tủy xương có độ dày 2-3  $\mu$ m. Phân loại độ mô học và mô tả hình thái xâm nhập tế bào u. Phân loại độ mô học gồm 2 nhóm: (1) U lympho độ ác thấp: bệnh

diễn tiến chậm, gồm các u lympho tế bào kích thước nhỏ (FL, CLL/SLL, LPL, MCL, MZL); (2) U lympho độ ác cao: bệnh diễn tiến nhanh, gồm các lymphôm tế bào kích thước trung bình lớn (DLBCL, HGBl, BL, MCL biến thể tế bào non). Hình thái xâm nhập tế bào u được phân thành 6 nhóm: (1) Mô kẽ: tế bào u nằm xen kẽ giữa các tế bào tạo máu, cấu trúc tủy xương vẫn còn; (2) Nốt khu trú: tế bào u nằm khu trú dạng nốt, xen lẫn với các tế bào tạo máu, không nằm cạnh bè xương; (3) Cạnh bè xương: tế bào u nằm ngay sát bè xương; (4) Lan tỏa: tủy xương mất cấu trúc bình thường, cả tế bào tạo máu và tế bào mỡ đều được thay thế bởi tế bào u; (5) Trong mạch máu, trong xoang: tế bào u nằm phân tán trong các xoang tủy và xoang mạch máu; (6) Hỗn hợp: xuất hiện đồng thời  $\geq 2$  hình thái xâm nhập khác nhau. Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tỉ lệ u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương là 64,8% (79/124 trường hợp). U lympho tế bào B độ ác thấp có tỉ lệ xâm nhập tủy xương cao hơn u lympho tế bào B độ ác cao, 80% và 40% (59/74 trường hợp u lympho tế bào B độ ác thấp và 20/50 trường hợp u lympho tế bào B độ ác cao) Tỉ lệ xâm nhập tủy xương của u lympho Burkitt (BL) và u lympho tương bào lympho bào/bệnh đại phân tử globulin Waldenstrom (LPL/WM) là cao nhất 100% (6/6 trường hợp BL và 8/8 trường hợp LPL/WM). Thấp nhất là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) 25,6% (10/39 trường hợp). (Biểu đồ 1)



**Biểu đồ 1. Tỉ lệ xâm nhập tủy xương từng phân nhóm u lympho tế bào B**

Hình thái xâm nhập lan tỏa thường gặp nhất 53% (42/79 trường hợp). Phổ biến hàng thứ hai là dạng hỗn hợp 31% (26/79 trường hợp). Dạng cạnh bè xương, dạng mô kẽ và dạng nốt chiếm tỉ lệ thấp, theo thứ tự 6%, 6% và 1% (5/79 trường hợp, 5/79 trường hợp và 1/79 trường hợp). Không ghi nhận hình ảnh xâm nhập trong mạch

máu trong xoang trên lam nhuộm H&E.

Trong nhóm u lympho tế bào B độ ác thấp, hình ảnh xâm nhập dạng cạnh bè xương chỉ ghi nhận trong u lympho nang (FL), dạng mô kẽ chỉ ghi nhận trong u lympho tế bào áo nang (MCL), dạng nốt chỉ ghi nhận trong bệnh bạch cầu mạn dòng lympho/u lympho tế bào lympho nhỏ (CLL/SLL), dạng lan tỏa và dạng hỗn hợp không đặc hiệu, có thể gặp ở mọi phân nhóm. 54,2% (14/26 trường hợp) xâm nhập dạng hỗn hợp là u

lympho vùng rìa (MZL). (Bảng 1)

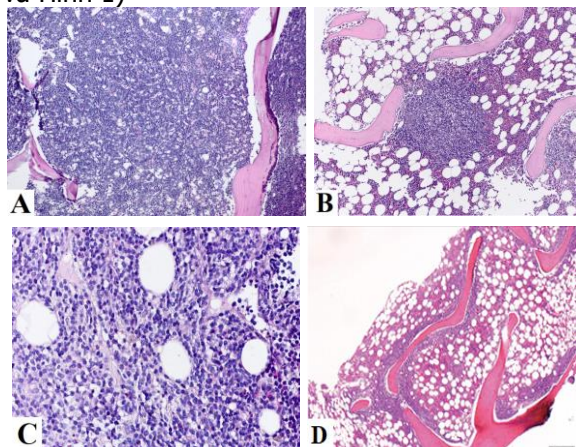
Trong nhóm u lympho tế bào B độ ác cao, không ghi nhận trường hợp MCL biến thể tế bào non, hình ảnh xâm nhập dạng cạnh bè xương chỉ ghi nhận trong DLBCL (được chẩn đoán FL chuyển dạng DLBCL). Dạng mô kẽ chỉ ghi nhận trong DLBCL và HGBL. Không ghi nhận dạng nốt. Dạng lan tỏa không đặc hiệu có thể gặp trong BL, HGBL và DLBCL, dạng hỗn hợp chỉ ghi nhận trong DLBCL. (Bảng 1).

**Bảng 1 Phân bố hình thái xâm nhập tủy xương từng phân nhóm u lympho tế bào B**

	Cạnh bè xương		Trong mạch máu, trong xoang		Mô kẽ		Nốt		Lan tỏa		Hỗn hợp	
<b>U lympho tế bào B độ ác cao</b>												
HGBL (n=4)	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%	0	0,0%	3	75,0%	0	0,0%
BL (n=6)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	100,0%	0	0,0%
MCL blastoid (n=0)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
DLBCL (n=10)	1	10,0%	0	0,0%	2	20,0%	0	0,0%	5	50,0%	2	20,0%
<b>U lympho tế bào B độ ác thấp</b>												
LPL/WM (n=8)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	7	87,5%	1	12,5%
CLL/SLL (n=10)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	7	70,0%	2	20,0%
FL (n=8)	4	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	25,0%	2	25,0%
MCL (n=15)	0	0,0%	0	0,0%	2	13,3%	0	0,0%	7	46,7%	6	40,0%
MZL (n=18)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	27,8%	13	72,2%

Hình thái xâm nhập tủy xương dạng lan tỏa ghi nhận trong 70% u lympho tế bào B độ ác cao (14/20 trường hợp) và trong 48% u lympho tế bào B độ ác thấp (28/59 trường hợp). (Bảng 1 và Hình 1)

MZL xâm nhập xương tủy dạng nốt (Mã số 0438/2020, H&E x100). (C) Tế bào CLL/SLL xâm nhập tủy xương dạng lan tỏa (Mã số 0253/2020, H&E x400). (D) Tế bào FL xâm nhập tủy xương dạng cạnh bè xương (Mã số 0189/2020, H&E x40).



**Hình 1. 2 Hình thái tế bào u xâm nhập tủy xương trên lam nhuộm H&E**

(A) Tế bào BL xâm nhập tủy xương dạng lan tỏa (Mã số 0522/2020, H&E x100). (B) Tế bào

**IV. BÀN LUẬN**

Theo nghiên cứu của tác giả Lambertenghi-Delilieri ghi nhận tỉ lệ xâm nhập tủy là khoảng 40% [4]. Nghiên cứu của chúng tôi là 64,8%. Các trường hợp chẩn đoán u lympho tại Việt Nam đa số ở giai đoạn muộn làm tăng tỉ lệ xâm nhập tủy xương – một trong những đặc điểm bệnh lan tràn. U lympho tế bào B độ ác thấp có tỉ lệ xâm nhập tủy xương cao hơn u lympho tế bào B độ ác cao (80% so với 40%).

Trong nhóm u lympho tế bào B độ ác cao, HGBL do là thể bệnh mới được cập nhật ở WHO 2016 nên chưa được ghi nhận ở các nghiên cứu trước đó. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 80% trường hợp HGBL xâm nhập tủy xương. Nghiên cứu của tác giả Jack và tác giả Brunning cho thấy tỉ lệ BL xâm nhập tủy xương là 45% và 85% [2]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BL có tỉ lệ xâm

nhập tủy xương 100%. Nghiên cứu của tác giả Yao cho thấy DLBCL tỉ lệ xâm nhập tủy xương 37% [8]. Nghiên cứu của chúng tôi là 26,0%.

Trong nhóm u lympho tế bào B độ ác thấp, LPL/WM có tỉ lệ xâm nhập tủy xương đạt 100% [5], [6]. Đặc điểm này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 91% trường hợp CLL/SLL và 53% FL xâm nhập tủy xương. Đồng thời chúng tôi cũng ghi nhận 79% trường hợp MCL và 86% trường hợp MZL xâm nhập tủy xương.

Theo nghiên cứu của tác giả Hassan u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương dạng lan tỏa chiếm 77,5%, dạng nốt 12,5% và dạng cạnh bè xương 10%; không ghi nhận dạng mô kẽ, trong mạch máu trong xoang và dạng hỗn hợp [3]. Theo tác giả Arber, kiểu xâm nhập dạng hỗn hợp thường gặp nhất, chiếm 46,4%. Các kiểu xâm nhập mô kẽ, cạnh bè xương, nốt khu trú và lan tỏa chiếm tỉ lệ khá tương đồng, dao động từ 9,3 – 15,8%. [1]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, hình ảnh xâm nhập lan tỏa thường gặp nhất chiếm 53,0%. Phổ biến hàng thứ hai là dạng hỗn hợp chiếm 31,3%.

HGBL là thể bệnh mới được bổ sung trong WHO 2016 nên chưa được nghiên cứu nhiều. Theo nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số các trường hợp kiểu lan tỏa chiếm 75%, chỉ có 25% dạng mô kẽ. Hầu hết nghiên cứu BL xâm nhập kiểu lan tỏa [1], [7]. Đặc điểm này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Arber [1] và nghiên cứu của chúng tôi đều ghi nhận DLBCL xâm nhập kiểu lan tỏa là thường gặp nhất.

Theo y văn LPL/WM hình thái xâm nhập đa dạng [5]. Theo nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số các trường hợp LPL/WM xâm nhập kiểu lan tỏa chiếm 88%, chỉ có 12% dạng hỗn hợp. FL thường xâm nhập dạng cạnh bè xương, tuy nhiên những dạng khác cũng có thể gặp như dạng khu trú hoặc lan tỏa [5]. Theo nghiên cứu của chúng tôi có 50% trường hợp FL có hình ảnh xâm nhập dạng cạnh bè xương. Nghiên cứu của tác giả Shi cho thấy hầu hết CLL/SLL xâm nhập dạng nốt với 36% và dạng hỗn hợp với 41% [6]. Theo nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số các trường hợp CLL/SLL xâm nhập kiểu lan tỏa 70%, chỉ có 20% dạng hỗn hợp và 10% dạng nốt. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Arber và tác giả Shi với tỉ lệ MCL thường xâm nhập kiểu hỗn hợp lần lượt là 40%, 64% và 65% [1], [6]. Tương tự, theo nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Arber và tác giả Shi đều ghi nhận hình thái xâm nhập kiểu hỗn hợp chiếm ưu thế

trong MZL [1], [6].

## V. KẾT LUẬN

Đánh giá chính xác tình trạng tủy xương góp phần quan trọng trong lựa chọn phác đồ điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Hầu hết các hình thái xâm nhập mặc dù không đặc hiệu nhưng có vai trò quan trọng trong định hướng chẩn đoán, giúp làm giảm số lượng hóa mô miễn dịch được chỉ định. U lympho tế bào B độ ác thấp có tỉ lệ xâm nhập tủy xương cao hơn u lympho tế bào B độ ác cao. Hình thái xâm nhập tủy xương thường gặp nhất là dạng lan tỏa. Đa số MZL xâm nhập tủy dạng hỗn hợp. Dạng xâm nhập cạnh bè xương đặc trưng cho FL.

**Từ viết tắt:** DLBCL U lympho tế bào B lớn lan tỏa; MZL U lympho vùng rìa; MCL U lympho tế bào áo nang; FL U lympho nang; CLL/SLL Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho /U lympho tế bào lympho nhỏ; LPL/WM U lympho tương bào lympho bào/ Bệnh đại phân tử globulin Waldenstrom; BL U lympho Burkitt; HGBL U lympho tế bào B độ ác cao; WHO 2016 Phân loại của Tổ chức y tế thế giới về u hệ tạo máu và mô lympho cập nhật năm 2016; MRI Chụp cộng hưởng từ; PET-CT Chụp cắt lớp điện toán đồng vị phóng xạ positron.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arber D. A., George T. I. (2005)**, "Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens", *The American journal of surgical pathology*. **29** (12), pp. 1549-1557.
2. **Brunning R. D., McKenna R. W., Bloomfield C. D. et al. (1977)**, "Bone marrow involvement in Burkitt's lymphoma", *Cancer*. **40** (4), pp. 1771-1779.
3. **Hassan K., Ikram N., Bukhari K. P. et al. (1995)**, "The Pattern of Bone Marrow Infiltration in Non-Hodgkin's Lymphomas", .
4. **Lambertenghi-Deliliers G., Annaloro C., Soligo D. et al. (1992)**, "Incidence and histological features of bone marrow involvement in malignant lymphomas", *Annals of hematology*. **65** (2), pp. 61-65.
5. **Orazi A., Foucar K., Knowles D. et al. (2013)**, "Knowles neoplastic hematopathology", Lippincott Williams & Wilkins, pp. 399-583.
6. **Shi Y. F., Li X. H., Song Y. Q. et al. (2015)**, "Involvement of bone marrow in lymphoma: pathological investigation in a single-center from northern China", *International journal of clinical and experimental pathology*. **8** (6), pp. 7102.
7. **Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. et al. (2016)**, "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues", pp. 216-344.
8. **Yao Z., Deng L., Xu-Monette Z. Y. et al. (2018)**, "Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy", *Leukemia*. **32** (2), pp. 353-363.