

ĐẶC ĐIỂM HOÁ MÔ MIỄN DỊCH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG U LYMPHO THỂ NANG

Lê Thị Thanh Vui¹, Vũ Minh Phương¹,
Nguyễn Văn Hưng², Trương Quốc Thanh²

TÓM TẮT

U Lympho thể nang (FL) là thể diễn tiến chậm, có thể trì hoãn điều trị, chiếm tỷ lệ 20% trong u lymphô nên chưa có nhiều nghiên cứu. Mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm hoá mô miễn dịch u lympho thể nang tại Bệnh viện Bạch Mai. 2. Phân tích một số yếu tố tiên lượng. Đối tượng và phương pháp: Gồm 29 bệnh nhân được chẩn đoán u lympho thể nang theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới WHO 2008, có bản sửa đổi năm 2016 [1], [2]. Kết quả: Maker CD23 dương tính 50%, CD20 dương tính 100%, CD10 dương tính 65.6%, CD3, CD5 âm tính toàn bộ trên bệnh nhân nghiên cứu, BCL2 dương tính 82.7%, BCL6 dương tính 62.1% MUM1 dương tính 41.4%. Điểm ECOG từ 2 trở xuống chiếm tỷ lệ 93.1%, nguy cơ cao theo FLIPI chiếm 65.5%, chỉ số Ki67 < 40% có 22 bệnh nhân chiếm 75.9%, ≥40 có 7 bệnh nhân chiếm 24.1%. Kết luận: BN u lympho thể nang chủ yếu dương tính với marker CD20, CD10, phần lớn bệnh nhân có điểm toàn trạng ECOG từ 2 trở xuống, phân loại tiên lượng theo FLIPI phần lớn là nguy cơ cao, và Ki67 nhỏ hơn 40 là chủ yếu.

Từ khóa: FL, Ki6, yếu tố tiên lượng.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho thể nang (FL) là bệnh lý tăng sinh ác tính tổ chức lympho, loại ung thư hạch không Hodgkin thường gặp thứ hai, chiếm khoảng 10-20% tổng số u lympho ở các nước phương Tây. Tuổi trung bình khi chẩn đoán là 60 tuổi và có một chút ưu thế ở phụ nữ[3].

Bệnh có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, phức tạp, tiên lượng điều trị phụ thuộc vào theo phân loại, giai đoạn, mức độ, dựa trên yếu tố nguy cơ. Hiện nay, trên thế giới và Việt Nam chủ yếu phân loại dựa vào bảng phân loại của tổ chức y tế thế giới năm 2008 [1] có một vài điểm mới năm 2016 [2], phân loại yếu tố nguy cơ theo chỉ số FLIPI. Tiên lượng điều trị có liên quan đến dấu ấn biệt hóa ở bề mặt tế bào đặc trưng cho từng giai đoạn phát

triển và có giá trị rõ rệt trong việc đưa ra tiên lượng, điều trị thích hợp. Với mong muốn tìm hiểu rõ đặc điểm hóa mô miễn dịch và yếu tố tiên lượng trong điều trị U lympho thể nang tại Bệnh viện Bạch Mai giúp cho việc định hướng chẩn đoán, tiên lượng điều trị chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu: (1) *Mô tả đặc điểm hóa mô miễn dịch u lympho thể nang;* (2) *Phân tích một số yếu tố tiên lượng u lympho thể nang.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu bao gồm 29 BN là những người bệnh mới chẩn đoán FL từ 01/01/2016 đến 31/07/2021 và điều trị tại Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

– **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:** là BN được chẩn đoán FL sau khi có kết quả GPB và HMMD sau sinh thiết hạch chưa được điều trị trước đó, ≥16 tuổi.

– **Địa điểm và thời gian nghiên cứu**
Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, thời

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Vũ Minh Phương

Tác giả liên hệ chính: **Lê Thị Thanh Vui**

Email: lethithanhvui95@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 15/10/2021

Ngày phản biện: 8/12/2021

Ngày chấp nhận đăng: 31/3/2022

gian nghiên cứu: Từ 01/01/2016 đến 31/07/2021

nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu từ 01/01/2016 đến 31/07/2021

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế, cỡ mẫu, thời gian nghiên cứu:** nghiên cứu cắt ngang, 29 bệnh

– Các biến số trong nghiên cứu

Bảng 2.1. Các biến số nghiên cứu

Mục tiêu	Biến số	Loại biến số	PP thu thập
Đặc điểm chung	Tuổi	Định lượng	Qua hồ sơ bệnh án
	Giới	Nhị phân	
Mục tiêu 1	CD, Ki67	Nhị phân	
Mục tiêu 2	FLIPI	Thứ hạng	
	ECOG	Thứ hạng	
	Ki67	Thứ hạng	

– Nội dung nghiên cứu

- + Sinh thiết khối u: nhuộm HE, PAS, hóa mô miễn dịch tại trung tâm Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai
- + Xét nghiệm Huyết học: thực hiện tại trung tâm Huyết học – Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai
- + Xét nghiệm Hóa sinh: Thực hiện tại khoa Hóa sinh, Bệnh viện Bạch Mai

– Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

- + Chẩn đoán xác định theo kết quả sinh thiết khối u (nhuộm PAS, HE,

hóa mô miễn dịch) theo tiêu chuẩn WHO 2008. Phân loại u lympho thể nang theo WHO 2008 [1]. Chỉ số tiên lượng quốc tế FLIPI cho u lympho thể nang, thang điểm ECOG, phân loại mức độ ác tính theo chỉ số Ki67.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu trong nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0 với các test thống kê y học.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

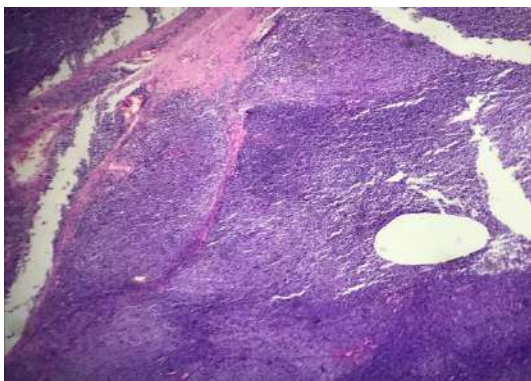
3.1. Kết quả hoá mô miễn dịch

Bảng 3.1. Đặc điểm xét nghiệm hóa mô miễn dịch

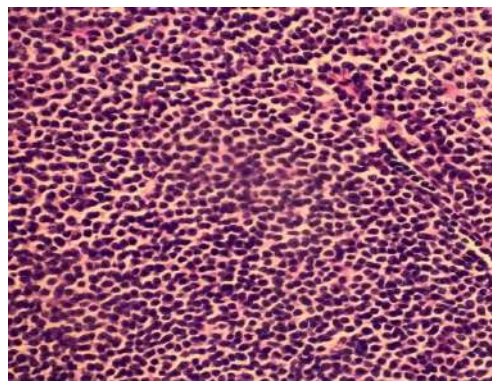
Các dấu ấn miễn dịch	n	%
CD23(N=8)	4	50
CD20(N=29)	29	100
CD10(N=29)	19	65.5
CD3(N=29)	0	0
CD5(N=29)	0	0
BCL2(N=29)	24	82.8
BCL6(N=29)	18	62.1
MUM(N=29)	12	41.4

Nhận xét: Marker CD23 dương tính 50%, CD20 dương tính 100%, CD10 dương tính 65.6%, CD3, CD5 âm tính toàn

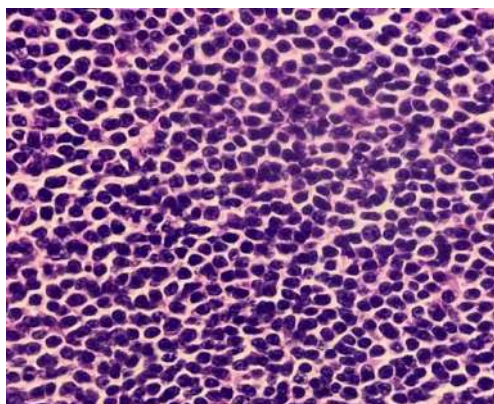
bộ trên bệnh nhân nghiên cứu, BCL2 dương tính 82.7%, BCL6 dương tính 62.1% MUM1 dương tính 41.4%



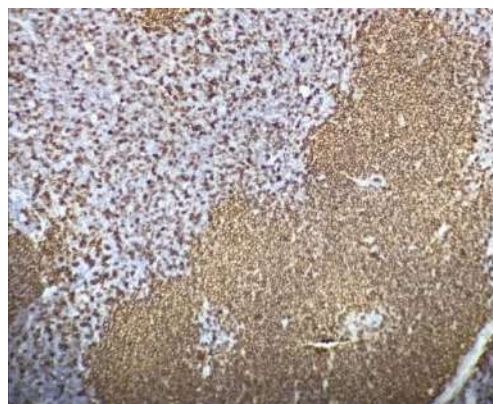
Hình 1. Tiêu bản nhuộm HE bệnh nhân Vũ Duy L vật kính 4



Hình 2. Tiêu bản nhuộm HE bệnh nhân Vũ Duy L vật kính 10



Hình 3. Tiêu bản nhuộm HE bệnh nhân Vũ Duy L



Hình 4. Tiêu bản bệnh nhân Vũ Duy L, CD20 dương tính

3.2. Các yếu tố tiên lượng

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo điểm toàn trạng ECOG

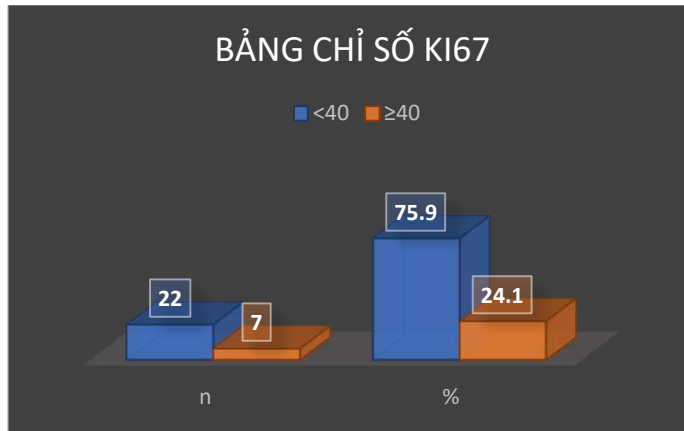
Điểm ECOG	n	Tỷ lệ (%)
0,1,2	27	93.1
3,4	2	6.9

Nhận xét: Trong tổng 29 bệnh nhân nghiên cứu thì điểm toàn trạng ECOG từ 0 đến ECOG 2 là 93.1%, và 3 đến 4 điểm là 6.9%.

Bảng 3.3. Đánh giá nguy cơ dựa vào chỉ số FLIPI

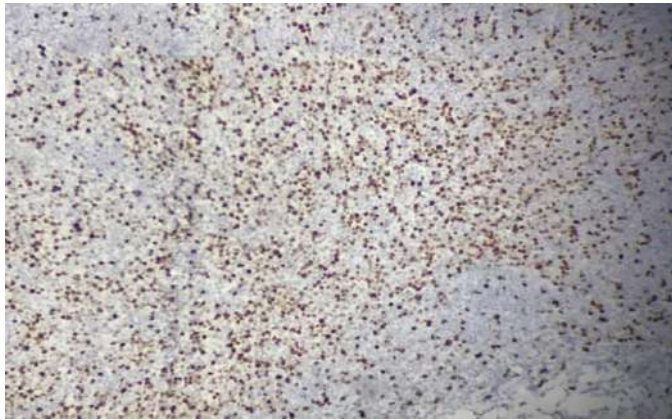
Nguy cơ	n	Tỷ lệ (%)
Nguy cơ thấp	1	3.5
Nguy cơ trung bình	9	31.0
Nguy cơ cao	19	65.5

Nhận xét: Phân loại yếu tố tiên lượng theo FLIPI yếu tố nguy cơ thấp 3.5%, nguy cơ trung bình 31.0%, nguy cơ cao 65.5%



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm phân loại theo chỉ số Ki67

Nhận xét: Từ bảng 3.1, chỉ số Ki67 < 40 gặp ở 22 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 75.9%, chỉ số Ki67 ≥ 40 gặp ở 7 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 24.1%.



Hình 5. Tiêu bản bệnh nhân Vũ Duy L, Ki67 dương tính 30%

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm hóa mô miễn dịch u lympho thể nang

Marker CD23 dương tính 50%, CD20 dương tính 100%, CD10 dương tính 65.52%, CD3, CD5 âm tính toàn bộ trên bệnh nhân nghiên cứu, BCL2 dương tính 82.76%, BCL6 dương tính 62.07% MUM1 dương tính 41.38%, đối với nghiên cứu của Đinh Thị Lam Hạnh⁴ tỷ lệ dương tính CD20 là 100%, BCL6, BCL2, CD10, MUM1, lần lượt là 85.7%, 54.7%, 71.4%, 21.4%, tỷ lệ dương tính của các dấu ấn này tương đương với công trình nghiên cứu của tác giả Bezbaruah R⁵

Chỉ số Ki67 < 40% có 22 bệnh nhân chiếm 75.9%, ≥40 có 7 bệnh nhân chiếm 24.1%, khá tương đương với tỷ lệ ki67

trong nghiên cứu của tác giả Bezbaruah R [5]. với giá trị lần lượt là: 71 và 29, cũng có nhiều nghiên cứu nói về tiên lượng của Ki67 đối với quá trình điều trị của bệnh nhân cũng như thời gian sống, mức độ ác tính càng có thì tỷ lệ đáp ứng cũng như thời gian sống càng thấp, và ngược lại nếu mức độ ác tính thấp thì đáp ứng điều trị và thời gian sống sẽ tốt lên [6], [7].

4.2. Đặc điểm các yếu tố tiên lượng FL

Toàn trạng ECOG là 1 trong những yếu tố tiên lượng trong BN FL, ở trong nghiên cứu này thì điểm toàn trạng ECOG từ 0 đến 2 (Có thể tự chăm sóc bản thân với số ngày phải nằm trên giường nhỏ hơn 50%) là 93.1%, và 3 đến 4 điểm là 6.9%. Đối với nghiên cứu của Đinh Thị Lam Hạnh [4]. với ULATKH thì tỷ lệ này là 74.9 và 20.6%, có lẽ do mức độ tiến triển của u

lympho thể nang và tỷ lệ gặp ở đường tiêu hóa thấp nên toàn trạng bệnh nhân có vẻ tốt hơn so với nghiên cứu khác

Chỉ số FLIPI [8] bao gồm các yếu tố tuổi, Hb, LDH, số lượng hạch và giai đoạn Ann-Anbor, ở trong nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ được xếp theo nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao lần lượt là 3.4%, 31%, 65.5% so với nghiên cứu tại Ấn Độ [5]. với tỷ lệ lần lượt là: 10%, 2, 17,4%, 72,5%, tỷ lệ khá tương đương giữa các nghiên cứu, nguy cơ thấp tại nghiên cứu của tôi thấp hơn của các nghiên cứu khác có lẽ do thời gian đến viện của bệnh nhân muộn hơn.

5. KẾT LUẬN

Đặc điểm hóa mô miễn dịch u lympho thể nang Maker CD23(n=8), dương tính 50%, CD20 dương tính 100%, CD10 dương tính 65.5%, CD3, CD5 âm tính toàn bộ trên bệnh nhân nghiên cứu, BCL2 dương tính 82.75%, BCL6 dương tính 62.06% MUM1 dương tính 41.37%

Các yếu tố tiên lượng đến điều trị u lympho thể nang: Trong tổng 29 bệnh nhân nghiên cứu thì điểm toàn trạng ECOG từ 0 đến 2 là 93.1%, và 3 đến 4 điểm là 6.9%. Phân loại yếu tố tiên lượng theo FLIPI yếu tố nguy cơ thấp 3.4%, nguy cơ trung bình 31%, nguy cơ cao 65.5% Chỉ số Ki67 < 40% có 22 bệnh nhân chiếm 75.9%, ≥40 có 7 bệnh nhân chiếm 24.1%

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Trung tâm Ung bướu, Trung tâm Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai đã hỗ trợ cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et**

al (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*:127(20), 2375-90

2. **Armitage JO, Weisenburger DD (1998).** New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*: 16(8), 2780-95.

3. **Freedman A (2015).** Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*: 90(12), 1171-8.

4. **Đinh Thị Lam Hạnh.** Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin điều trị bằng phác đồ CHOP tại khoa huyết học truyền máu bệnh viện Bạch Mai

5. **Bezbaruah R, Parikh B (2020)** Evaluation of Clinical and Pathological Features of Follicular Lymphoma - A Three Year Descriptive Study in a Regional Cancer Centre in Western India. *Int J Oncol Res* 3:025. doi.org/10.23937/2643-4563/1710025

6. **Martin AR, Weisenburger DD, Chan VC, et al (1995).** Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. *Blood*: 85, 3671-8

7. **Mihaljevic B, Nedeljkov JR, Cemerikic MV, et al (2006).** Proliferation marker Ki-67 in lymph nodes of patients with non-Hodgkin lymphoma. *Department of Medical Oncology*: 23 (1), 83–90

8. **Freedman A, Jacobsen E (2019).** Expressive cancer: 2019 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*. doi: 10.1002 / ajh.25696.

SUMMARY**IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES AND SOME PROGNOSTIC FACTORS**

Le Thi Thanh Vui¹, Vu Minh Phuong¹
Nguyen Van Hung², Truong Quoc Thanh²

¹Hanoi Medical University, ²Bach Mai Hospital

*Follicular lymphoma (FL), which is a slow progression, can delay treatment, accounts for 20% of lymphoma, so there are not many studies. **Objectives:** 1. To describe immunohistochemical characteristics of follicular lymphoma at Bach Mai Hospital. 2. Analysis of some prognostic factors. **Subjects and methods:** including 29 patients diagnosed with follicular lymphoma according to the standards of the World Health Organization WHO 2008, revised in 2016 [1], [2]. **Results:** Marker CD23 50% positive, 100% positive CD20, 65.6% positive CD10, total negative CD3, CD5 negative on study patient, positive BCL2 82.7%, BCL6 positive 62.1% MUM1 positive 41.4%. ECOG score of 2 or less accounts for 93.1%, high risk according to FLIPI accounts for 65.5%, Ki67 index < 40% has 22 patients, accounting for 75.9%, ≥40 has 7 patients, accounting for 24.1%. **Conclusion:** Follicular lymphoma patients are mainly positive for marker CD20, CD10, most patients have ECOG score of 2 or less, FLIPI prognostic classification is mostly high risk, and Ki67 is less than 40. primarily.*

Keywords: FL, Ki6, prognostic factors.