

**KHẢO SÁT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO ÁC TÍNH NON-HODGKIN
NGUYÊN PHÁT NGOÀI HẠCH**

Phan Thị Hoài Trang^{1}, Nguyễn Thị Thảo¹, Chy Kimheng²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) u lympho ác tính non-Hodgkin (ULATNH) nguyên phát ngoài hạch tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2018 - 2024.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 47 BN được chẩn đoán ULATNH nguyên phát ngoài hạch điều trị tại Bộ môn - Trung

tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $60,51 \pm 15,66$; tỷ lệ nam/nữ = 1,35. Thời gian phát hiện bệnh thường < 3 tháng. Triệu chứng thường gặp gồm triệu chứng B (40,4%) và thiếu máu (53,2%). Vị trí tổn thương hay gặp nhất là ở đường tiêu hóa (34,8%). Thể mô bệnh học tế bào B lớn lan tỏa chiếm ưu thế (70,2%). Hầu hết BN thuộc nhóm tiên lượng nguy cơ thấp (59,6%). Có mối liên quan giữa tiên lượng nguy cơ bệnh với thời gian phát hiện bệnh, thể mô bệnh học, giảm albumin máu, nồng độ $\beta 2M > 2,22 \mu g/mL$ ($p < 0,05$).

Kết luận: Triệu chứng lâm sàng của bệnh ULATNH không đặc hiệu. Thời gian khởi phát bệnh, thể mô bệnh học và nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh $> 2,22 \mu g/mL$ là yếu tố độc lập, có ý nghĩa dự đoán tiên lượng bệnh.

Từ khóa: U lympho ác tính non-Hodgkin; Nguyên phát ngoài hạch; Đặc điểm lâm sàng; Cận lâm sàng.

**SURVEY ON SOME CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS
IN PRIMARY EXTRANODAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS**

Abstract

Objectives: To evaluate some clinical and subclinical features of primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (pENL) patients in the Field Internal Medicine Center,

¹Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y Trung ương 179 Campuchia

*Tác giả liên hệ: Phan Thị Hoài Trang (trangphannt15@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/10/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 15/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1057>

Military Hospital 103. **Methods:** A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 47 patients with pENL in the Field Internal Medicine Center, Military Hospital 103. **Results:** The average age was 60.51 ± 15.66 years; the male/female ratio was 1.35/1. The disease onset usually lasts < 3 months. Common symptoms included B symptoms (40.4%) and anemia (53.2%). The most common damage site was in the digestive tract (34.8%). Diffuse large B-cell histopathology was predominated (70.2%). Most patients were in the low-risk prognostic group (59.6%). There was a correlation between the disease prognostic indicators and the onset of the disease, histopathological type, hypoalbuminemia, and serum $\beta 2M$ level $> 2.22 \mu\text{g/mL}$ ($p < 0.05$). **Conclusion:** The clinical symptoms of pENL are non-specific. The onset time, histopathological type, and serum $\beta 2M$ level $> 2.22 \mu\text{g/mL}$ are independent factors with significant prognostic value.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; Extranodal primary; Clinical feature; Subclinical feature.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính non-Hodgkin nguyên phát ngoài hạch là các trường hợp ULATNH phát sinh từ các mô không phải hạch bạch huyết, thậm chí từ các vị trí thường không chứa mô bạch huyết, chiếm khoảng 20 - 40% tổng số các trường hợp ULATNH [1, 2]. Việc chẩn đoán, đánh giá giai đoạn bệnh và lựa chọn phác đồ điều trị ULATNH nguyên phát ngoài hạch gặp nhiều khó khăn hơn so với ULATNH nguyên phát tại hạch do tính đa dạng về các triệu chứng lâm sàng của bệnh. Ở Việt Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về ULATNH nói chung và ULATNH nguyên phát tại hạch nói riêng, nhưng chỉ mới có một số nghiên cứu về ULATNH nguyên phát ngoài hạch [3].

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở BN ULATNH nguyên phát ngoài hạch tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2018 - 2024, góp phần tạo một bức tranh toàn cảnh hơn về ULATNH nguyên phát ngoài hạch.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

47 BN mới được chẩn đoán xác định ULATNH nguyên phát ngoài hạch tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2018 - 5/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu: Toàn bộ.

* *Thông tin thu thập*: Tuổi, giới tính, thời gian diễn biến bệnh, ECOG, triệu chứng toàn thân, vị trí tổn thương, thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh, tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, nồng độ albumin, LDH và β 2M huyết thanh.

* *Các tiêu chuẩn đánh giá*:

Tiêu chuẩn chẩn đoán ULATNH nguyên phát ngoài hạch [4]: BN được chẩn đoán xác định ULATNH với tổn thương ở một hoặc nhiều vị trí ngoài hạch và sau khi thực hiện các chẩn đoán hình ảnh để phân chia giai đoạn bệnh (PET-CT, CT Scanner toàn thân...) không có sự tham gia của hạch hoặc chỉ có sự tham gia hạch ở mức độ “nhỏ” ($< 25\%$) với thành phần ngoài hạch chiếm ưu thế ($> 75\%$).

Phân loại mô bệnh học theo WHO (2016).

Phân chia giai đoạn bệnh theo Ann - Arbor (1971).

Triệu chứng B: Có ít nhất 1 trong 3 triệu chứng: Sốt $> 38^{\circ}\text{C}$; gầy sút cân

$> 10\%$ trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng; đổ mồ hôi trộm.

Chỉ số tiên lượng: U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL): NCCN-IPI; Mantle cell (MCL): MIPI; u lympho vùng rìa (MALT): MALT-IPI; u lympho thể nang (FL): FLIPI; tế bào T: IPI. Tiên lượng nguy cơ bệnh được chia làm 2 nhóm: Nhóm tiên lượng nguy cơ thấp (nguy cơ thấp và trung bình - thấp) và nhóm tiên lượng nguy cơ cao (nguy cơ trung bình - cao và cao).

Phân loại thiếu máu theo WHO (dựa vào Hemoglobin: Phụ nữ không mang thai $< 120 \text{ g/L}$, nam giới $< 130 \text{ g/L}$).

Giảm tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu $< 150 \text{ G/L}$; giảm albumin huyết thanh khi nồng độ albumin huyết thanh $< 35 \text{ g/L}$.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 21.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Thông tin BN được bảo mật. Số liệu thu thập trong nghiên cứu đảm bảo chính xác, trung thực và được Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

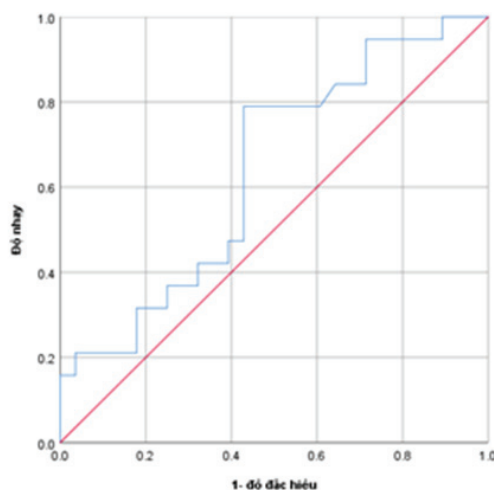
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của BN nghiên cứu.

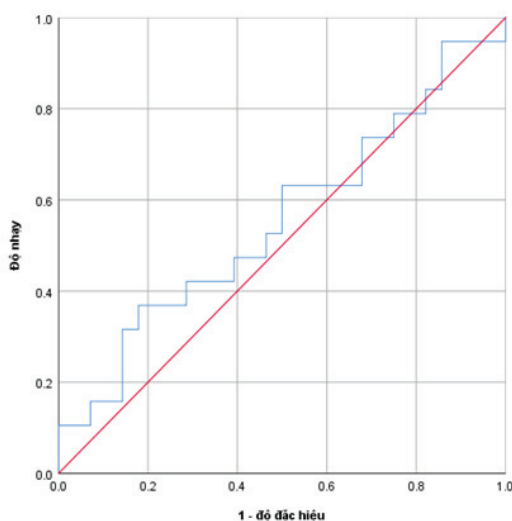
	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	≤ 40	6	12,8
	41 - 60	11	23,4
	> 60	30	63,8
	Trung bình	60,51 $\pm$ 15,66	
Giới tính	Nam	27	57,4
	Nữ	20	42,6
Thời gian khởi phát (tháng)	< 1	19	40,4
	1 - 3	18	38,3
	> 3	10	21,3
ECOG	0 - 1	28	59,6
	2 - 4	19	40,4
Có triệu chứng B	Sốt	6	12,8
	Gầy sút cân	17	36,2
	Ra mồ hôi trộm	4	8,5
	Có ít nhất 1 triệu chứng B	19	40,4
	Vị trí tổn thương	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đường tiêu hóa	Dạ dày	9	19,1
	Hỗng - hồi tràng	4	8,5
	Đại - trực tràng	3	6,4
Xương		7	14,9
Não		6	12,8
Phổi + màng phổi		6	12,8
Da + tổ chức dưới da		4	8,5
Cơ quan sinh dục		4	8,5
Vị trí ít gặp	Tim	1	2,1
	Gan	1	2,1
	Mũi	2	4,3

Độ tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 60,51 $\pm$ 15,66, tuổi của BN từ 20 - 92 tuổi. Nhóm tuổi > 60 gặp chủ yếu (63,8%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,35/1. Hầu hết BN nhập viện trong vòng 3 tháng kể từ khi có triệu chứng bệnh đầu tiên (78,7%). 59,6% BN có toàn trạng tốt, 19 BN có ít nhất 1 triệu chứng B.

Vị trí tổn thương nguyên phát ngoài hạch hay gặp nhất là tại ống tiêu hóa với 16 trường hợp (34%). Các vị trí tổn thương khác là xương (14,9%) và não (12,8%). Đặc biệt, có 1 BN tổn thương nguyên phát tại tim nhập viện với bệnh cảnh sốc.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC cho $\beta 2M$.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC cho LDH.

Diện tích dưới đường cong (AUC) ROC đối với $\beta 2M$ là 0,638 (95%CI: 0,477 - 0,799), giá trị cut-off là 2,22 với độ nhạy (Se) là 78,9% và độ đặc hiệu (Sp) là 57,1% ($p = 0,11$). AUC ROC đối với LDH là 0,555 (95%CI: 0,381 - 0,728), giá trị cut-off là 309,1 với Se là 36,8% và Sp là 82,1% ($p = 0,53$).

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm BN nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Thiếu máu		25	53,2
$\beta 2M > 2,22$ ($\mu\text{g/mL}$)		27	57,4
LDH $> 309,1$ (U/L)		12	25,5
Giảm albumin		12	25,5
Giảm tiểu cầu		9	19,1
Thể mô bệnh học	Thể MALT	4	8,5
	FL	2	4,3
	DLBCL	33	70,2
	MCL	1	2,1
	Tế bào B		
Tế bào T		7	14,9
Giai đoạn	I - II	26	55,3
	III - IV	21	44,7
Tiên lượng nguy cơ	Nguy cơ thấp	28	59,6
	Nguy cơ cao	19	40,4

U lympho tế bào B gặp chủ yếu với tỷ lệ 85,1%, trong đó, thể DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất (70,2%). 55,3% số BN được phân chia giai đoạn bệnh I - II. 28 BN được xếp loại tiên lượng nguy cơ thấp (59,6%).

2. Mối liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng với nguy cơ tiên lượng bệnh

Bảng 3. Mối liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng với tiên lượng nguy cơ bệnh trong phân tích đơn biến.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Nguy cơ thấp (n = 28)	Nguy cơ cao (n = 19)	Cramer's V	p
Giới tính n (%)	Nam	13 (46,4)	14 (73,7)	0,271	> 0,05
	Nữ	15 (53,6)	5 (26,3)		
Thời gian khởi phát (tháng) n (%)	< 1	7 (25)	12 (63,2)	0,386	0,03
	1 - 3	13 (46,4)	5 (26,3)		
	> 3	8 (28,6)	2 (10,5)		
Triệu chứng B n (%)	Không	16 (57,1)	12 (63,2)	0,06	> 0,05
	Có	12 (42,9)	7 (36,8)		
Thể mô bệnh học n (%)	Tế bào T	7 (25)	0 (0)	0,345	0,018
	Tế bào B	21 (75)	19 (100)		
Giảm albumin n (%)	Có	4 (14,3)	8 (42,1)	0,313	0,032
	Không	24 (85,7)	11 (57,9)		
Nhóm LDH n (%)	≤ 309,1	23 (82,1)	12 (63,2)	0,214	> 0,05
	> 309,1	5 (17,9)	7 (36,8)		
Nhóm β2M n (%)	≤ 2,22	16 (57,1)	4 (21,1)	0,358	0,014
	> 2,22	12 (42,9)	15 (78,9)		

Tiên lượng nguy cơ bệnh có mối liên quan có ý nghĩa với thời gian khởi phát bệnh, thể mô bệnh học, tình trạng giảm albumin máu và nồng độ β2M, với $p < 0,05$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng với tiên lượng nguy cơ bệnh trong phân tích đa biến.

Chỉ tiêu	Thời gian khởi phát	Thể mô bệnh học	Giảm albumin	Nhóm $\beta 2M$
B	-0,277	0,272	0,19	0,305
p	0,033	0,036	0,142	0,02

Thời gian khởi phát bệnh, thể mô bệnh học và nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh $> 2,22$ ($\mu g/mL$) là yếu tố độc lập, có ý nghĩa dự đoán tiên lượng bệnh ($p < 0,05$). Giảm albumin máu không phải là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán tiên lượng bệnh ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $60,51 \pm 15,66$. Nhóm tuổi > 60 gặp chủ yếu (63,8%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,35/1. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đó [2, 5, 6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 19 BN (40,4%) có ít nhất một triệu chứng B tại thời điểm nhập viện, cao hơn nghiên cứu của Narang và CS (28,5%) [5].

Vị trí tổn thương nguyên phát ngoài hạch hay gặp nhất là tại ống tiêu hóa với 16 trường hợp (34%), sau đó là tổn thương xương (14,9%), não (12,8%), phổi và màng phổi (12,8%). Nghiên cứu của chúng tôi không gặp BN có tổn thương nguyên phát vùng đầu - cổ. Hệ thống phân loại Ann-Arbor coi amidan và vòng Waldeyer là các vị trí

bạch huyết; tuy nhiên, khi chúng được xếp vào loại u lympho ngoài hạch, các vị trí đầu và cổ là vị trí thường gặp của ULATNH nguyên phát ngoài hạch trong các nghiên cứu trước đây. Veenita Yogi và CS (2019) tổng kết trên 84 BN ULATNH nguyên phát ngoài hạch và đưa ra nhận xét: Vị trí tổn thương hay gặp nhất là vùng đầu - cổ, sau đó mới đến đường tiêu hóa. Trong nghiên cứu của Hanying Shen và CS (2021), vị trí tổn thương ngoài hạch thường gặp nhất là đường tiêu hóa, sau đó là vùng đầu - cổ [6].

Đối với ULATNH nguyên phát đường tiêu hóa, tổn thương hay gặp nhất là ở dạ dày, sau đó đến hồng - hồi tràng và cuối cùng là đại trực tràng. Type mô bệnh phổ biến nhất là DLBCL, gặp ở 66,6% các trường hợp

ULATNH dạ dày và 85,7% các trường hợp u lympho ở ruột. U lympho thể MALT chiếm 33,3% u lympho dạ dày nguyên phát. Không gặp trường hợp ULATNH nguyên phát đường tiêu hóa nào có thể mô bệnh học là FL và u lympho tế bào T. MCL gặp ở 1 BN tổn thương đa polyp ở đại tràng Sigma. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của các nhóm tác giả trước đó. Peter Koch và CS (2001) nghiên cứu trên 351 BN ULATNH nguyên phát đường tiêu hóa và đưa ra nhận xét: Tổn thương thường gặp nhất là ở dạ dày và ít gặp nhất ở đại - trực tràng; DLBCL là type mô bệnh học phổ biến nhất.

Thời gian khởi phát bệnh được tính từ khi BN có triệu chứng đầu tiên cho đến khi BN đến điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. Việc chậm trễ trong chẩn đoán bệnh ác tính có thể gây các biến cố bất lợi trong quá trình theo dõi và điều trị bệnh [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết BN nhập viện trong vòng 3 tháng kể từ khi có triệu chứng bệnh đầu tiên (78,7%) và BN có thời gian khởi phát bệnh càng dài thì tiên lượng nguy cơ bệnh càng kém ($p < 0,05$). Đối với bệnh ULATNH nói chung, nghiên cứu của Austėja và CS (2019) chưa ghi nhận thấy mối liên quan giữa thời gian khởi phát và tiên lượng bệnh [8]. Sự khác biệt này có thể là do cách

lựa chọn đối tượng BN cũng như số lượng BN tham gia nghiên cứu.

ULATNH được chia làm hai thể mô bệnh học: Tế bào B và tế bào T. BN được chẩn đoán ULATNH tế bào T có tiên lượng xấu hơn so với BN ULATNH tế bào B [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, u lympho tế bào B gặp chủ yếu với tỷ lệ là 85,1%, trong đó, thể DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất (70,2%); đồng thời, BN ULATNH tế bào B có nguy cơ tiên lượng bệnh tốt hơn BN ULATNH tế bào T ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Shen và CS (2021) [6]. 55,3% BN được phân chia giai đoạn bệnh I - II (theo hệ thống phân loại của Ann- Arbor). 28 BN được xếp loại tiên lượng nguy cơ thấp (59,6%). Các đặc điểm về thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh tương đồng với các nghiên cứu của một số các tác giả trước đó [2, 5, 6]: Thể mô bệnh học DLBCL chiếm ưu thế và hầu hết các BN ở giai đoạn khu trú của bệnh.

Các nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh tăng cao có liên quan đến thời gian nhân lên của tế bào khối u ngắn hơn và tiên lượng kém hơn đối với ULATNH có độ ác tính cao [10]. Ngoài ra, $\beta 2M$ huyết thanh được coi là yếu tố tiên lượng xấu đối với OS và PFS ở BN. $\beta 2M$ cũng đã được đưa vào mô hình tiên lượng mới hoặc được sửa đổi nhằm xác định các nhóm nguy cơ

khác nhau trong u lympho nang và u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh $> 2,22 \mu g/mL$ có liên quan chặt chẽ đến nguy cơ tiên lượng bệnh ($p < 0,05$), phù hợp với nghiên cứu của Shen và CS (2021) [6].

KẾT LUẬN

Tuổi trung bình là $60,51 \pm 15,66$, thời gian phát hiện bệnh thường < 3 tháng. Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Đường tiêu hóa là vị trí tổn thương hay gặp nhất (34%). U lympho tế bào B chiếm ưu thế (85,1%). Thời gian khởi phát bệnh, thể mô bệnh học và nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh $> 2,22 \mu g/mL$ là yếu tố độc lập, có ý nghĩa dự đoán tiên lượng bệnh ($p < 0,05$).

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Quân y 103 và các BN đã đồng ý tham gia nghiên cứu trong thời gian từ tháng 01/2018 - 5/2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Evans Linda S, Hancock Barry W. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2003; 362(9378):139-146.

2. Milano Anthony F. Non-hodgkin lymphoma - nodal and extranodal: 20-year comparative mortality, survival & biologic behavior analysis by age, sex, race, stage, cell morphology/histology, cohort entry time-period and

disease duration: A systematic review of 384,651 total nhl cases including 261,144 nodal and 123,507 extranodal cases for diagnosis years 1975-2016: (SEER*Stat 8.3.6). *Journal of Insurance Medicine*. 2023; 50(1):1-35.

3. Nghiêm Thị Minh Châu. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u lympho ác tính non-Hodgkin nguyên phát ngoài hạch tại Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2008 - 2014. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2014; 8:106-111.

4. d'Amore Francesco, Christensen Bjarne E, Brincker Hans, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1991; 27(10):1201-1208.

5. Narang Vikram, Steffi, Singh Aminder, et al. Primary extranodal non-hodgkin lymphomas: A first tertiary care experience from Punjab, North India. *South Asian J Cancer*. 2020; 9(04):230-232.

6. Shen H, Jiang L, Nie L, et al. prognostic analysis of patients with primary extranodal lymphoma: A retrospective study. *Cancer Manag Res*. 2021; 13:2171-2180.

7. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic

cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015; 112, 1(1):92-107.

8. Dapkevičiūtė A, Šapoka V, Martynova E, et al. Time from symptom onset to diagnosis and treatment among haematological malignancies: Influencing factors and associated negative outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6).

9. Toki H, Okabe K, Kimura Y, et al. Difference in prognosis between T-

and B-cell lymphomas: Clinical study at Shikoku Cancer Center Hospital. *Jpn J Clin Oncol*. 1986; 16(1):41-48.

10. Bento L, Díaz-López A, Barranco G, et al. New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish lymphoma group experience (GELTAMO). *Br J Haematol*. 2020; 188(6):888-897.