

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA GIẢM LYMPHO BÀO TRONG MÁU NGOẠI VI VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TRONG U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

Lê Thị Tâm Thảo<sup>1</sup>, Phan Thị Hoài Trang<sup>1</sup>, Hồ Tú Thiên<sup>1</sup>  
Đinh Thị Phương Liên<sup>1</sup>, Vũ Ngọc Hoàn<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin (ULATKH); phân tích mối liên quan giữa giảm lympho bào tuyệt đối (ALC) trong một đơn vị thể tích máu với một số yếu tố tiên lượng trong ULATKH. **Đối tượng và phương pháp:** Phân tích mô tả hồi cứu 134 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ULATKH tại Bệnh viện Quân y 103 từ 01/2015 - 5/2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình:  $56,05 \pm 15,26$ ; tỷ lệ nam/nữ: 1,6/1; 74,6% BN có hạch to, hạch đầu mặt cổ (55,2%); tổn thương ngoài hạch hay gặp nhất là đường tiêu hóa (13,4%), phổi-màng phổi (10,4%); phân bố theo giai đoạn I, II, III và IV lần lượt là 21,6%; 25,4%; 26,1% và 26,9%. 50,7% BN có triệu chứng nhóm B, hay gặp ở giai đoạn III và IV hơn so với giai đoạn I và II ( $p < 0,05$ ). ULATKH tế bào B chiếm 82,8%, hay gặp nhất là thể tế bào B lớn lan tỏa (50,7%). 23,1% BN có ALC  $< 1$  G/l; giảm ALC gặp nhiều hơn ở BN giai đoạn muộn ( $p = 0,0002$ ), có triệu chứng nhóm B ( $p = 0,0002$ ), điểm IPI 3 - 5 ( $p = 0,0006$ ), có thiếu máu ( $p = 0,001$ ), nồng độ LDH huyết thanh tăng ( $p = 0,0001$ ), không liên quan đến tuổi và giới ( $p > 0,05$ ). **Kết luận:** Triệu chứng của ULATKH đa dạng, BN có ALC thấp  $< 1$  G/l có xu hướng có nhiều đặc điểm lâm sàng bất lợi hơn.

\* Từ khóa: U lympho ác tính không Hodgkin; Số lượng lympho bào tuyệt đối (ALC).

### *Clinical and Histopathological Features and Correlation between Low Absolute Lymphocyte Count and Prognostic Factors in Non-Hodgkin Lymphoma*

#### Summary

**Objectives:** To describe clinical and histopathological features of non-Hodgkin lymphoma (NHL) and to investigate the correlation between low absolute lymphocyte count and prognostic factors in NHL. **Subjects and methods:** A descriptive, retrospective analysis was conducted on 134 patients with NHL at Military Hospital 103 from 01/2015 - 5/2020. **Results:** The average age was  $56.05 \pm 15.26$  years, male/female ratio was 1.6/1. 74.6% of patients presented with peripheral lymphadenopathy, mainly head and neck lymph nodes (55.2%). The most common extranodal sites were the gastrointestinal tract (13.4%) and lung, pleura (10.4%). Distribution by stages I, II, III, IV was 21.6%, 25.4%, 26.1%, 26.9%, respectively. 50.7% of patients presented with B symptoms, more common in the late stage (III, IV) than in the early stage ( $p < 0.05$ ).

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

<sup>2</sup>Học viện Quân y

Người phản hồi: Lê Thị Tâm Thảo (bstamthao@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/11/2020

Ngày bài báo được đăng: 26/01/2021

*Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was the most common type of NHL, accounting for 61.3% of newly diagnosed cases of B-cell NHL. 23.1% of patients had an absolute lymphocyte count (ALC) of less than 1 G/L; lymphopenia was more common in patients with late stage ( $p = 0.0002$ ), B symptoms ( $p = 0.0002$ ), International Prognosis Index (IPI) score 3 - 5 ( $p = 0.0006$ ), anemia ( $p = 0.001$ ), increased serum LDH ( $p = 0.0001$ ). Low ALC was related to neither age nor sex ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** Symptoms of NHL are multifaceted, patients with ALC less than 1 G/L tend to have more adverse clinical features.*

*\* Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; Absolute lymphocyte count.*

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

U lympho ác tính không Hodgkin là bệnh lý ác tính phát sinh từ tổ chức liên võng lympho (còn gọi là lympho lưới). Theo báo cáo của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, ULATKH là bệnh lý tạo máu phổ biến nhất, chiếm khoảng 4,2% trong tất cả ung thư mới chẩn đoán và đứng thứ 7 về tần suất mắc các bệnh ung thư [3]. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc là 5,2/100.000 dân, đứng thứ 7 trong các loại ung thư [1].

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ULATKH rất đa dạng. Chỉ số tiên lượng quốc tế IPI được sử dụng hiện nay để dự đoán tiên lượng và thời gian sống thêm ở BN mắc ULATKH. Tuy nhiên, chỉ số này không tổng hợp được tất cả các yếu tố nguy cơ dự đoán [4]. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra giảm ALC < 1 G/l khi chẩn đoán được coi như một yếu tố tiên lượng độc lập cho khả năng sống còn ở nhiều bệnh lý huyết học như bệnh Hodgkin, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho thể nang, u lympho tế bào T [4, 5]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và phân tích mối liên quan giữa giảm lympho bào trong máu ngoại vi với một số yếu tố tiên lượng trong u lympho ác tính không Hodgkin.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

134 BN được chẩn đoán xác định và điều trị ULATKH tại Bệnh viện Quân y 103 từ 01/2015 - 5/2020.

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả có phân tích, hồi cứu.
- Biến số nghiên cứu: Đặc điểm tuổi, giới, vị trí tổn thương, triệu chứng toàn thân. Các kết quả xét nghiệm: công thức máu ngoại vi, hóa mô miễn dịch phân loại tế bào, nồng độ LDH huyết thanh.
- Các tiêu chuẩn đánh giá:
  - + Phân loại mô bệnh học theo WHO (2008).
  - + Phân chia giai đoạn theo Ann Arbor (dựa vào vị trí tổn thương hạch và cơ quan ngoài hạch).

+ Sự xuất hiện của triệu chứng B (có ít nhất 1 trong 3 triệu chứng: sốt, ra mồ hôi trộm, gày sút cân nhanh).

+ Chỉ số tiên lượng quốc tế theo IPI (dựa vào các tiêu chí: tuổi > 60, giai đoạn III, IV, nồng độ LDH tăng, ECOG > 2, tổn thương ngoài hạch  $\geq 1$ ; mỗi tiêu chí 1 điểm).

+ Phân loại thiếu máu theo WHO (dựa vào Hemoglobin: phụ nữ không mang thai < 120 g/l; nam giới < 130 g/l).

+ Phân nhóm số lượng lympho bào tuyệt đối (ALC) theo Alessia Bari (ALC < 1 G/l so với ALC  $\geq 1$  G/l).

- *Xử lý số liệu:* Mô tả bằng số lượng và tỷ lệ % với các biến định tính. Kiểm định Chi-square hoặc Fisher test so sánh sự khác biệt các đặc tính theo 2 nhóm: giai đoạn I, II/giai đoạn III, IV và 2 nhóm lympho bào trong máu ngoại vi (< 1 G/l so với  $\geq 1$  G/l).

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $56,05 \pm 15,26$ , hay gặp nhất từ 31 - 60 tuổi (55,2%). Theo Nguyễn Văn Mão (2016), nhóm tuổi cao nhất là 51 - 60 (35%) [1]. Tỷ lệ nam/nữ: 1,6/1; tương đương với nghiên cứu của Lê Trọng Thái [2]. Theo SEER 21, ULATKH gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1 [3].

### 2. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

*Bảng 1:* Phân bố theo vị trí tổn thương hạch.

Vị trí hạch	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tổn thương hạch	100	74,6
Vùng đầu cổ	74	55,2
Bẹn	35	26,1
Nách	23	17,2
Trung thất	15	11,2
Ổ bụng	41	30,6

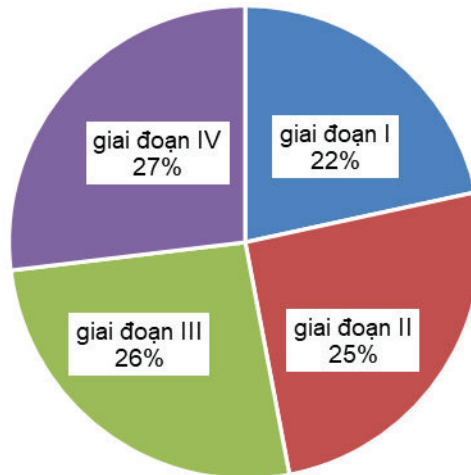
74,6% BN có triệu chứng hạch to, hay gặp nhất là hạch vùng đầu cổ (55,2%) và ổ bụng (30,6%). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Văn Mão (tổn thương tại hạch là 51,7) [1]. Lý do là chúng tôi thống kê tổn thương hạch trên BN cả nguyên phát và thứ phát. Nghiên cứu của Ananth P: Tổn thương hạch gặp 64,04% [6], cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ không quá nhiều. Theo James O, tổn thương hạch dao động từ 60 - 100% [7].

**TẠP CHÍ Y - DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 1-2021**

*Bảng 2:* Phân bố theo vị trí tổn thương cơ quan ngoài hạch.

Vị trí tổn thương	Số BN	Tỷ lệ (%)
Ông tiêu hóa	18	13,4
Phổi - màng phổi	14	10,4
Lách	14	10,4
Thần kinh trung ương	7	5,2
Mắt - mũi - miệng	7	5,2
Xương	6	4,5
Khác	9	16,4

Kết quả nghiên cứu cho thấy tổn thương các cơ quan đa dạng (có hoặc không có tổn thương hạch) hay gặp nhất trên tiêu hóa (dạ dày, ruột non, đại tràng) chiếm 13,4%; lách to: 10,4% và tổn thương phổi, màng phổi: 10,4%. Theo Ananth P và CS, tổn thương nguyên phát ngoài hạch chiếm 35,96% và hay gặp nhất là đường tiêu hóa (46,34%) [6].



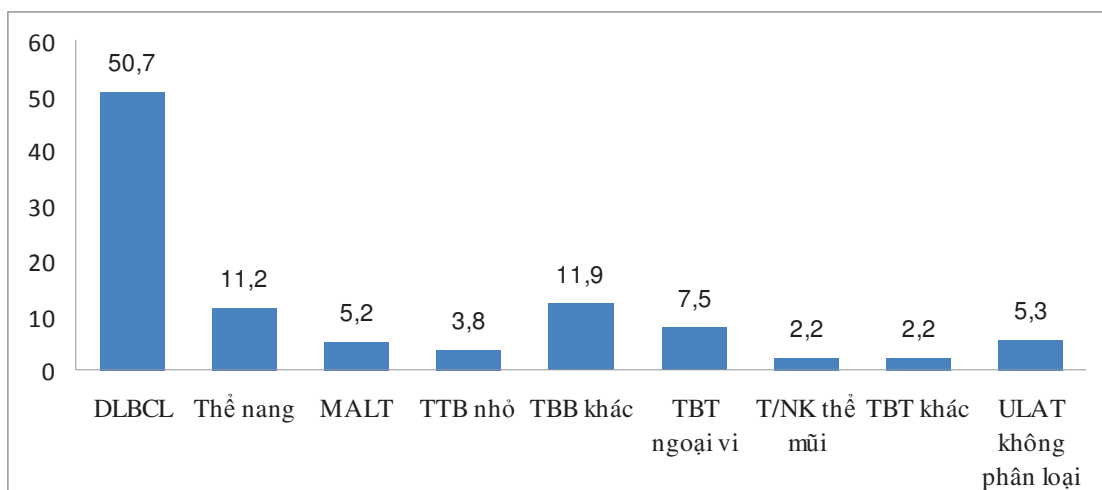
*Biểu đồ 1:* Phân bố theo giai đoạn bệnh.

53% BN ở giai đoạn lan tràn (III, IV), cao hơn so với nghiên cứu của Lê Trọng Thái (44,4% BN ở giai đoạn III, IV) [2]. Theo SEER 18 (2010 - 2016), giai đoạn III, IV chiếm 49% [3].

*Bảng 3:* Đặc điểm của triệu chứng nhóm B.

Triệu chứng	Giai đoạn I, II		Giai đoạn III, IV		Tổng		p
	n	(%)	n	%	n	%	
Sốt	13	20,6	26	36,6	39	29,1	0,042
Gày sút cân	18	28,6	29	40,8	47	35,1	0,137
Ra mồ hôi trộm	2	3,2	8	11,3	10	7,5	0,075
Có ít nhất 1 triệu chứng	24	38,1	44	62,0	68	50,7	0,005

Sự xuất hiện của triệu chứng nhóm B là một yếu tố tiên lượng xấu ở BN ULATKH. Nghiên cứu của chúng tôi có 50,7% BN gặp ít nhất 1 triệu chứng của nhóm B và thường gặp ở giai đoạn III, IV so với giai đoạn I, II; khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Rohini S, triệu chứng B chiếm 53,2% và gặp ở giai đoạn muộn nhiều hơn so với giai đoạn sớm [8].



Biểu đồ 2: Phân bố bệnh theo mô bệnh học.

Dựa vào xét nghiệm hóa mô miễn dịch, kết quả cho thấy ULATKH tế bào B chiếm 82,8%, trong đó hay gặp nhất là thể tế bào B lớn lan tỏa (68 BN chiếm 50,7%). ULATKH tế bào T chiếm 11,9%, chủ yếu là tế bào T ngoại vi không đặc hiệu. Kết quả này phù hợp với một số công bố khác, tỷ lệ ULATKH tế bào B là chủ yếu và hay gặp nhất là thể tế bào B lớn lan tỏa [4].

### 3. Đặc điểm tế bào lympho tuyệt đối trong máu ngoại vi

Vai trò của các tế bào lympho phần lớn được cho là cơ quan điều hòa phản ứng miễn dịch chủ động, rất cần thiết để bảo vệ vật chủ chống lại nhiễm trùng và viêm, cũng như là tế bào có vai trò quan trọng trong việc giám sát ung thư. Nhiều nghiên cứu chỉ ra ALC thấp là một yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh u lympho cũng như các khối u khác như ung thư vú và sarcome [5, 9].

Hầu hết các nghiên cứu đều coi giá trị điểm cắt của ALC là 1 G/l. Năm 2017, Ji Eun Jang đưa ra mô hình tiên lượng sử dụng ALC ở BN ULATKH thể não tiên phát. Các chỉ số được đưa ra là ECOG > 1; tuổi > 50 và giảm ALC khi chẩn đoán. Với 1 điểm là 1 yếu tố, tác giả chia thành 3 nhóm nguy cơ: thấp (0 - 1), trung bình (2) và cao (3). Kết quả nghiên cứu tỷ lệ sống trong 5 năm của BN lần lượt là 74,3%; 21,7% và 12,5%; có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [9].

*Bảng 4:* Mối liên quan số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi		< 1 G/l		≥ 1 G/l		p
		n	%	n	%	
Tuổi	≤ 60	19	22,6	65	77,4	0,48
	> 60	14	28,0	36	72,0	
Giới	Nam	17	20,5	66	79,5	0,15
	Nữ	16	31,4	35	68,6	
Giai đoạn	I và II	8	12,7	55	87,3	0,004
	III và IV	25	35,2	46	64,8	
IPI	0 - 2	12	15,8	64	84,2	0,000
	3 - 5	21	36,2	37	63,8	
Thiếu máu	Có	22	38,6	35	61,4	0,002
	Không	11	14,3	66	85,7	
LDH	Tăng	24	40,7	35	59,3	0,000
	Bình thường	9	12,0	66	88,0	
Triệu chứng B	Có	26	38,2	42	61,8	0,000
	Không	7	10,6	59	89,4	
Loại tế bào (dựa vào hóa mô miễn dịch)	Tế bào B lớn lan tỏa	18	26,5	50	73,5	1,00
	Tế bào T	4	25,0	12	75,0	
Tổng		33	23,1	101	76,9	

Kết quả cho thấy 23,1% BN có ALC < 1 G/l, 26,5% BN thể tế bào B lớn lan tỏa và 25% BN ULATKH tế bào T có giảm ALC. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Ray-Coquard và CS, tỷ lệ giảm ALC là 31% [10]. Nghiên cứu của Anahat Kaur ghi nhận tỷ lệ giảm ALC ở BN mắc thể tế bào B lớn lan tỏa là 43% [3]; Alessia Bari: 39% [5]. Sự khác biệt có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có nguy cơ trung bình cao và nguy cơ cao (IPI từ 3 - 5 điểm) thấp hơn so với các nghiên cứu trên.

Trong nghiên cứu này, giảm ALC gặp nhiều hơn ở BN giai đoạn muộn ( $p < 0,05$ ), có triệu chứng nhóm B ( $p < 0,05$ ), điểm IPI 3 - 5 ( $p < 0,05$ ), có thiếu máu ( $p < 0,05$ ), nồng độ LDH huyết thanh tăng ( $p < 0,05$ ). Giảm ALC không liên quan đến tuổi và giới ( $p > 0,05$ ). Theo Ray-Coquard, BN ULATKH có ALC < 1 G/l gặp nhiều ở BN giai đoạn muộn, có triệu chứng nhóm B, tăng nồng độ LDH huyết thanh, điểm IPI cao ( $p < 0,05$ ),

tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, tỷ lệ ALC giảm thường liên quan đến phụ nữ và tuổi > 60. Sự khác biệt do trong nghiên cứu của Ray-Coquard, BN > 60 tuổi chiếm tỷ lệ khá cao (50%), tỷ lệ nam/nữ là 1,38/1, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [10].

*Bảng 5:* Phân tích hồi quy đa biến giữa giai đoạn bệnh với ALC và một số yếu tố khác.

Yếu tố liên quan	OR	95%CI	p
Độ thiếu máu (1 - 4)	2,08	1,08 - 4,0	0,028
ALC giảm < 1 G/l	1,92	0,69 - 5,35	0,212
Giới (nữ)	1,84	0,78 - 4,26	0,151
Triệu chứng B	1,07	0,45 - 2,54	0,872
LDH	1,00	1,001 - 1,008	0,004
Tuổi (năm)	1,00	0,98 - 1,03	0,640

Kết quả cho thấy, trong mô hình hồi quy đa biến tiên lượng giai đoạn III, IV, yếu tố ALC giảm có OR = 1,92 so với nhóm chưa giảm ALC ( $p > 0,05$ ) và thấp hơn OR của yếu tố thiếu máu (OR = 2,08;  $p < 0,05$ ).

### KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng ULATKH đa dạng với nhiều tổn thương tại hạch và ngoài hạch. Triệu chứng nhóm B hay gặp ở BN giai đoạn lan tràn (III, IV). ULATKH tế bào B chiếm đa số và hay gặp nhất là thể tế bào B lớn lan tỏa.

Số lượng lympho bào tuyệt đối giảm thấp < 1 G/l có xu hướng có nhiều đặc điểm lâm sàng bất lợi: Hay gặp ở những BN giai đoạn muộn, có triệu chứng B, thiếu máu, tăng nồng độ LDH huyết thanh, điểm IPI cao (3 - 5 điểm).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Mão và CS. Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân u lympho ác tính Hodgkin và không Hodgkin. Tạp chí Y Dược học. Trường Đại học Y Dược Huế 2016; 6(3):31.
2. Lê Trọng Thái, Lê Duy Toàn và CS. Hiệu quả và độc tính của phác đồ R-CHOP trong điều trị u lympho không Hodgkin tế bào lớn lan tỏa CD 20 dương tính tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế. Tạp chí Y Dược học. Trường Đại học Y Dược Huế 2018; 8(3):33.
3. Cancer Stat Facts. Non-Hodgkin lymphoma 2020. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>—4.
4. Anahat Kaur, Punita Grover, et al. Impact of absolute lymphocyte count on prognosis of aggressive non-Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2019; 37(15-suppl):e19034-46.
5. Alessia Bari, Tamar Tadmor, et al. Defining the best cut-off value for lymphopenia in diffuse large B cell lymphoma treated with immuno-chemotherapy. British Journal of Haematology 2014; 167:127-146, 45.

6. Ananth Pai, RG Balambika, et al. A study of clinical profile of primary extranodal lymphomas in a tertiary care institute in South India. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 2017; 38(3):35.

7. James O Armitage. Signs and symptoms. *Non-Hodgkin lymphoma, p6, leukemia and lymphoma society* 2020:22.

8. Rohini Sharma, David Cunningham, et al. Inflammatory (B) symptoms are independent predictors of myelosuppression from chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients - analysis of data from a British National Lymphoma Investigation phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO. *BMC Cancer* 9. 2009; 153:38.

9. Ji Eun Jang, Yu Ri Kim, et al. A new prognostic modal using absolute lymphocyte count in patients with primary central nervous system lymphoma. *European Journal of Cancer* 2016; 57:127-135, 43.

10. Ray-Coquard, Claire C, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas and lymphomas. *Cancer Res* 2009; 69(13):5383-5391, 48.