

# NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN NGUYÊN PHÁT NGOÀI HẠCH

LA VÂN TRƯỜNG  
Bệnh viện 108

## TÓM TẮT

Qua nghiên cứu 36 bệnh nhân u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch các tác giả rút ra một số kết luận sau:

- U lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch hay gặp ở nam hơn ở nữ. Nhóm tuổi hay gặp nhất là trên 60 (58,5%). Các vị trí nguyên phát hay gặp là: đại – trực tràng (19,3%), mắt (16,7%), mũi (13,8%), dạ dày (11,2%). Đa số các bệnh nhân đều có triệu chứng của cơ quan nguyên phát (94,5%). Bệnh thường ở giai đoạn sớm: 80,5% giai đoạn I, 69,5% tình trạng toàn thân 0 điểm. 3 thể mô bệnh học hay gặp là: WF7 (44,5%), WF6 (16,8%) và WF5 (16,8%). Loại tế bào B chiếm 88,8%. Phân tích lan tủa tế bào B lớn chiếm 50%.

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 80,5%, thời gian sống thêm không bệnh 5 năm ước tính là: 69%, thời gian sống thêm toàn thể 5 năm ước tính là: 57%.

**Từ khóa:** u lympho không Hodgkin.

## SUMMARY

Through a study on 36 patients with primary extranodal non – Hodgkin's lymphoma, the authors come to the following conclusions:

- Primary extranodal non – Hodgkin's lymphoma is more frequent in males than in females. The highest frequency is in the people aged over 60 (58.5%). The most frequent origin organs are Colon/rectum (19.3%), Eye (16.7%), and Nasal cavity (13.8%), Stomach (11.2%). Most patients have phenomena in origin organs (94.5%). The disease is often in the early stage: 80.5% in the first stage, 69.5%, performance status 0 điểm. The three most frequent histological types are: WF7 (44.5%), WF6 (16.8%) and WF5 (16.8%). The B cells account for 88.8%. Diffuse large B –cell lymphoma account for 50%.

- The complete remission is 80.5%, the disease free survival of 5 years is estimated at 69%, and the overall survival of 5 years is estimated at 57%.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, Primary extranodal.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (ULKH) là bệnh ác tính phát sinh từ tế bào lympho. Bệnh phát sinh, phát triển chủ yếu ở các hạch lympho nhưng cũng có thể phát triển ở ngoài hệ thống hạch. Theo nghiên cứu của La Vân Trường (2009), u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch (ULKHNH) chiếm tỷ lệ 16,2% trong tổng số u lympho không Hodgkin tiến triển nhanh [8]. Ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về u lympho không Hodgkin nói chung nhưng vẫn còn ít thông báo về u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch.

Để rút ra những kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài “nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và kết quả điều trị bệnh u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch” nhằm mục tiêu:

- Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm bệnh u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch.

- Đánh giá kết quả điều trị bệnh u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch.

## ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Là 36 bệnh nhân u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch tiến triển, mới chẩn đoán, chưa điều trị được chẩn đoán, điều trị tại khoa A6 – BVTUQĐ 108 từ năm 2001 đến năm 2012. Tiêu chuẩn xác định u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch theo Dawson 1961 [1]. Loại ra khỏi nghiên cứu những bệnh nhân: u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch tiến triển chậm theo phân loại WHO 2001 hoặc độ ác tính thấp theo phân loại WF; Không có mục tiêu điều trị triệt căn (tuổi cao; tình trạng toàn thân kém; mắc các bệnh kết hợp...); Không chấp hành đúng phác đồ điều trị (bỏ điều trị; không đảm bảo khoảng nghỉ; giảm liều...); Không theo dõi dọc sau điều trị; Không hoàn thành đầy đủ hồ sơ nghiên cứu.

**2. Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu tiến cứu, mô tả.

### 3. Các bước nghiên cứu.

- Trước điều trị: bệnh nhân được khám lâm sàng toàn diện, sinh thiết tổn thương phân loại mô bệnh học theo WF và WHO 2001, xét nghiệm huyết tủy đồ, xét nghiệm chức năng gan thận, siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính, đánh giá chức năng hô hấp, tuần hoàn, tiêu hóa vv...

- Điều trị: bệnh nhân được điều trị 6-8 chu kỳ hóa chất phác đồ CHOP. Những bệnh nhân không đạt đáp ứng hoàn toàn được tia xạ tại chỗ bổ xung. Các bệnh nhân tái phát hoặc không đáp ứng với điều trị bước 1 được điều trị theo các phác đồ vớt vát áp dụng cho u lympho không Hodgkin tiến triển nhanh.

- Theo dõi sau điều trị: bệnh nhân được theo dõi, khám lâm sàng và xét nghiệm định kỳ sau điều trị.

- Xử lý số liệu: các bệnh nhân nghiên cứu được thu thập thông tin theo mẫu lập trước. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS. Thời gian sống thêm được ước tính theo phương pháp Kaplan – Maier.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới, tuổi.

Bảng 1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới, tuổi

Giới	Độ tuổi		≤ 20		21 - 40		41 - 60		> 60		Tổng	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nam	0	0	2	5,5	4	11	16	45	22	61,5		
Nữ	0	0	1	3	8	22	5	13,5	14	38,5		
Tổng	0	0	3	8,5	12	33	21	58,5	36	100		

Nhận xét: tỷ lệ nam/nữ ≈ 1,57. Nhóm tuổi > 60 chiếm 58,5% số bệnh nhân nghiên cứu.

### 2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo vị trí xuất phát bệnh. Bảng 2:

Số TT	Vị trí xuất phát	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
1.	Đại - trực tràng	7	19,3
2.	Mắt	6	16,7
3.	Mũi	5	13,8
4.	Da dày	4	11,2
5.	Xương	3	8,3
6.	Phổi	3	8,3
7.	Não	2	5,6
8.	Tuyến nước bọt	2	5,6
9.	Tinh hoàn	1	2,8
10.	Vú	1	2,8
11.	Gan	1	2,8
12.	Màng phổi	1	2,8

Nhận xét: Vị trí nguyên phát hay gặp là đại - trực tràng (19,3%), mắt (16,7%), mũi (13,8%), dạ dày (11,2%).

### 3. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện. Bảng 3.

Triệu chứng	Số lượt bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Sốt	4	11
Ra mồ hôi trộm	1	2,7
Gầy sút cân nhanh	9	25
Không có hội chứng B	26	72
Có hội chứng B	10	38
Triệu chứng của cơ quan nguyên phát *	34	94,5
Hạch to	4	11

\* Ở đại tràng gây rối loạn tiêu hóa, đau bụng; ở hốc mắt gây lồi mắt vv..

Nhận xét: 94,5% bệnh nhân nghiên cứu có triệu chứng của cơ quan nguyên phát, 38% bệnh nhân nghiên cứu có hội chứng B, tỷ lệ bệnh nhân có hạch to thấp (11%).

### 4. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tình trạng toàn thân và mức LDH. Bảng 4:

Điểm toàn thân	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
0	25	69,5
1	05	13,8
2	03	8,2
3	01	2,9
4	02	5,6
Mức LDH bình thường	29	80,5
Mức LDH tăng	7	19,5

Nhận xét: có 69,5% bệnh nhân nghiên cứu có tình trạng toàn thân 0 điểm. Tỷ lệ bệnh nhân có mức LDH tăng chiếm 19,5%.

### 5. Phân bố đối tượng theo giai đoạn Ann Arbor Bảng 5:

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
I	29	80,5
II	4	11
III	0	00
IV	3	8,5

Nhận xét: phần lớn bệnh nhân nghiên cứu ở giai đoạn I (80,5%).

### 6. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo phân loại WF. Bảng 6:

Thể mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
WF 4	4	11,0
WF 5	6	16,8
WF 6	6	16,8
WF 7	16	44,5
WF 8	2	5,50
WF 9	1	2,70
WF 10	1	2,70

Nhận xét: các thể mô bệnh học hay gặp là WF7 (44,5%), WF6 (16,8%) và WF5 (16,8%).

### 7. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo phân loại WHO 2001. Bảng 7:

Thể GPB theo WHO 2001	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Loại tế bào B	32	88,8
<i>U lympho nguyên bào lympho</i>	6	16,7
<i>U lympho áo nang</i>	5	13,9
<i>U lympho nang</i>	3	8,20
<i>U lympho lan tỏa tế bào B lớn</i>	18	50,0
Loại tế bào T	04	11,2
<i>U lympho nguyên bào lympho T</i>	01	2,8
<i>U lympho tế bào T ngoài hạch tập mũi</i>	02	5,6
<i>U lympho tế bào T ở ruột</i>	01	2,8

Nhận xét: loại tế bào B chiếm 88,8% số bệnh nhân nghiên cứu.

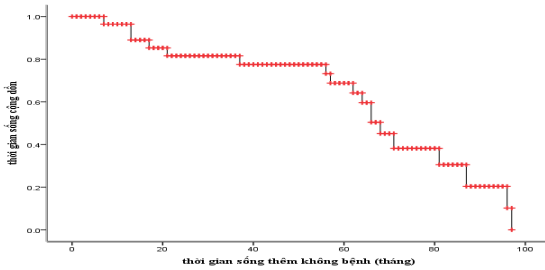
### 8. Đáp ứng điều trị. Bảng 8:

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	29	80,5
Đáp ứng một phần	03	8,3
Bệnh giữ nguyên	01	2,9
Bệnh tiến triển	03	8,3

Nhận xét: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 80,5% số bệnh nhân nghiên cứu

### 9. Thời gian sống thêm không bệnh

Kết quả sống thêm không bệnh của 29 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn thể hiện ở biểu đồ 3.1

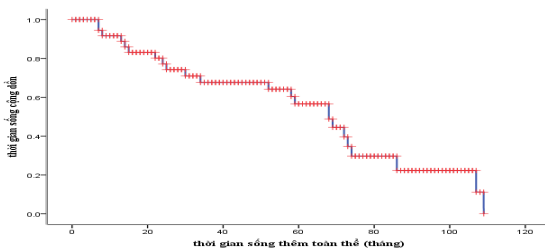


**Biểu đồ 1: thời gian sống thêm không bệnh**

Nhận xét: thời gian sống thêm không bệnh 5 năm ước tính là 69%

### 10. Thời gian sống thêm toàn thể

Kết quả sống thêm toàn thể của 36 bệnh nhân nghiên cứu thể hiện ở biểu đồ 2.



**Biểu đồ 2: thời gian sống thêm toàn thể**

Nhận xét: thời gian sống thêm toàn thể 5 năm ước tính là 57%

## BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm

- Tuổi, giới: các nghiên cứu dịch tễ bệnh cho thấy, ngoại trừ ULKH ở tuyến giáp, tỷ lệ mắc ULKH ở nam cao hơn nữ và nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất là trên 60 [3]. Ở nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam/nữ  $\approx$  1,57, nhóm tuổi > 60 chiếm tỷ lệ 58,5%. Chúng tôi không gặp bệnh nhân nào ở nhóm tuổi < 20 có lẽ do số liệu nghiên cứu còn ít và đối tượng thu dung điều trị chính của Bệnh viện 108 là bệnh nhân đã trưởng thành.

- Vị trí nguyên phát của bệnh: định nghĩa về ULKHNH còn tranh cãi. Ở các thử nghiệm lâm sàng còn tồn tại 3 định nghĩa [5].

Định nghĩa 1: chia làm 3 nhóm

+ Bệnh nguyên phát tại hạch: tổn thương ở hạch, vòng Waldeye, lách hoặc tủy xương. Tổn thương ở hạch nổi trội. Hầu hết chỉ di căn 01 cơ quan ngoài hạch (thường là tủy xương).

+ Bệnh nguyên phát ngoài hạch: tổn thương ở các cơ quan ngoài hạch, không có hoặc chỉ có hạch nhỏ.

+ Bệnh lan tràn: tổn thương ở cả hạch và cơ quan ngoài hạch (thường ở khác phía cơ hoành).

Định nghĩa 2:

+ Bệnh nguyên phát tại hạch: như định nghĩa 1 nhưng gồm cả bệnh lan tràn.

+ Bệnh nguyên phát ngoài hạch: như định nghĩa 1.

Định nghĩa 3:

+ Bệnh nguyên phát tại hạch: như định nghĩa 1 nhưng bao gồm cả bệnh lan tràn và những bệnh nhân lan tràn ở 1 vị trí ngoài hạch.

+ Bệnh nguyên phát ngoài hạch: tổn thương ở 1 vị trí ngoài hạch có hoặc không có hạch vùng của tổn thương ngoài hạch.

Thực tế chúng tôi gặp những bệnh nhân có nhiều tổn thương ngoài hạch nhưng không có tổn thương tại hạch (chẳng hạn tổn thương ở nhiều xương). Mặt khác ở bệnh nhân có cả tổn thương tại hạch và tổn thương ngoài hạch rất khó để xác định liệu tổn thương nguyên phát là ở hạch di căn ra ngoài hạch hay tổn thương nguyên phát là ở ngoài hạch và di căn vào hạch? Chúng tôi sử dụng định nghĩa 2 vì cho rằng thỏa đáng hơn.

Kết quả ở bảng 2 cho thấy các vị trí nguyên phát ngoài hạch hay gặp là đại - trực tràng (19,3%), mắt (16,7%), mũi (13,8%), dạ dày (11,2%).

- Triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện: kết quả ở bảng 3 cho thấy đa số bệnh nhân đều có triệu chứng của cơ quan nguyên phát (94,5%) như tổn thương ở mắt có lồi mắt mà không giảm thị lực. Tổn thương ở đường tiêu hóa có đau bụng, rối loạn tiêu hóa, tắc ruột. Tổn thương ở mũi có nghẹt mũi, thở vướng. Tổn thương ở xương có đau xương. Tổn thương ở não có dấu hiệu thần kinh khu trú vv... Do đó đa số các bệnh nhân chỉ được chẩn đoán ULKH sau khi sinh thiết làm mô bệnh học.

- Triệu chứng B: chúng tôi gặp 38% bệnh nhân nghiên cứu có triệu chứng B. Trong đó tỷ lệ bệnh nhân có sốt và ra mồ hôi trộm thấp. Tỷ lệ bệnh nhân có gầy sút cân nhanh chiếm 25%. Đáng lưu ý là gầy sút cân nhanh phần lớn gặp ở các bệnh nhân ULKHNH nguyên phát ở đường tiêu hóa. Các bệnh nhân này có đau bụng, rối loạn tiêu hóa. Như vậy gầy sút cân nhanh có thể là hậu quả của dinh dưỡng kém vì rối loạn tiêu hóa.

- Hạch to: theo định nghĩa, những bệnh nhân có cả tổn thương tại hạch và tổn thương ngoài hạch thì chỉ những bệnh nhân có hạch nhỏ (hoạch hạch vùng của tổn thương ngoài hạch) mới được xếp vào ULKHNH. Do vậy hạch to chỉ chiếm 11% trong nghiên cứu của chúng tôi.

- Tình trạng toàn thân: trong nghiên cứu của chúng tôi có 69,5% bệnh nhân nghiên cứu có tình trạng toàn thân 0 điểm và số bệnh nhân có mức LDH tăng chỉ chiếm 19,5%. Điều này có thể được lý giải là do phần lớn các bệnh nhân ở giai đoạn sớm (giai đoạn I chiếm 80,5% - bảng 5).

- Giai đoạn Ann Arbor: xếp loại giai đoạn lâm sàng Ann Arbor ban đầu được áp dụng cho bệnh u lympho Hodgkin về sau áp dụng cho cả bệnh u lympho không Hodgkin. Chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn của Ann Arbor để xếp loại 36 bệnh nhân nghiên cứu cho thấy 80,5% bệnh nhân nghiên cứu ở giai đoạn I.

- Xếp loại mô bệnh học theo WF: 3 thể mô bệnh học hay gặp là WF7 (44,5%), WF6 (16,8%) và WF5

(16,8%). Ebrahim Razmpa và Balak Saedr (2008) nghiên cứu ở 129 bệnh ULKHNH vùng đầu cổ cho thấy 3 thể mô bệnh học hay gặp là WF 7 (64,3%), WF6 (10,9%) và WF5 (9,3%) [2].

- Xếp loại mô bệnh học theo WHO 2001: bảng 7 cho thấy loại tế bào B chiếm tới 88,8%. Phân tít lan tỏa tế bào B lớn chiếm tới 50%. Keisuke Sasai, Hiihiko et al (2000) nghiên cứu 117 bệnh nhân ULKHNH vùng đầu cổ thấy tỷ lệ các tít mô bệnh học như sau: 57 lan tỏa tế bào B lớn, 32 tế bào B nang và áo nang, 11 tế bào T/NK ngoại vi, 10 tít khác [4].

## 2. Kết quả điều trị

Kết quả ở bảng 8; 9 và 10 cho thấy: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 80,5%, thời gian sống thêm không bệnh đạt 69%, thời gian sống thêm toàn thể đạt 57%. Theofanis Economopoulos, Sotirios Fapageorglou (2005) nghiên cứu ở 37 bệnh nhân ULKHNH có nhiều vị trí tổn thương (2 vị trí trở lên) được điều trị bằng phác đồ có anthracyclin thấy có 62% là tít mô bệnh học lan tỏa tế bào lớn (WF7), đáp ứng hoàn toàn đạt 57% [6]. Theofanis Economopoulos, Niki Asprou et al (1996) nghiên cứu ở 145 ULKHNH thấy có 89,6% số bệnh nhân ở giai đoạn khu trú, 28% có hội chứng B, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 82,1%, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn thể 5 năm ước tính đều đạt 65% [7].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 36 bệnh nhân u lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch các tác giả rút ra một số kết luận sau:

- U lympho không Hodgkin nguyên phát ngoài hạch hay gặp ở nam hơn ở nữ. Nhóm tuổi hay gặp nhất là trên 60 (58,5%). Các vị trí nguyên phát hay gặp là: đại - trực tràng (19,3%), mắt (16,7%), mũi (13,8%), dạ dày (11,2%). Đa số các bệnh nhân đều có triệu chứng của cơ quan nguyên phát (94,5%). Bệnh thường ở giai đoạn sớm: 80,5% giai đoạn I, 69,5% tình trạng toàn thân 0 điểm. 3 thể mô bệnh học hay gặp là: WF7 (44,5%), WF6 (16,8%) và WF5 (16,8%). Loại tế bào B chiếm 88,8%. Phân tít lan tỏa

tế bào B lớn chiếm 50%.

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 80,5%, thời gian sống thêm không bệnh 5 năm ước tính là: 69%, thời gian sống thêm toàn thể 5 năm ước tính là: 57 %.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dawson IP, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. Br J Sủg 1961; 49: 80-89.

2. Ebrahim Razmpa vand Balak Saedr. Clinical Feature of Extranodal Presentation of Non Hodgkin Lymphoma in Head and Neck. Acta Media Irania. Vol 47. No 6 (2009).

3. Groves F.D., Linet M.S., Travis L.B. et al (2002). Cancer Surveillance Series: Non-Hodgkin's Lymphoma Incidence by Histologic Subtype in the United States From 1978 Through 1995", *J.N.C.I. J. Natl. Cancer Inst.*, (92), pp. 1240-1251.

4. Keisuke Sasai, Hiihiko et al. Head-and-neck stage I and II étranodal non-Hodgkin's Lymphomas: real classification and selection for treatment modality. International Journal of Radiation Oncology "Biology" Physics. Volume 48, Issue 1, Pages 153-160, 1-8-2000.

5. Krol A.D.G, Cessie S.le, Snijder S (2003). Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact alternative definition tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. Annal of Oncology 14: 131-139.

6. Theofanis Economopoulos, Sotirios Fapageorglou et al. Multifocal Extranodal Non-Hodgkin Lymphoma: A clinicopathologic Study of 37 Cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. The Oncologist 2005; 10: 734-738.

7. Theofanis Economopoulos, Niki Asprou et al. Primary Extranodal Non-Hodgkin's Lymphoma in Adults: Clinicopathologiccal and Survival Chacteristics. Leukemia & Lymphoma, 1996, Vol 21, No 1-2, pag 131-138.

8. La Vân Trường (2009). Nghiên cứu điều trị bệnh u lympho không Hodgkin ở Bệnh viện 108 bằng hai phác đồ CHOP và DHAP. Luận án tiến sỹ y học. Học viện Quân y. Hà Nội.