

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN DUY THỊNH

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC
VÀ KIỂU HÌNH MIỄN DỊCH
CỦA U LYMPHO DẠ DÀY - RUỘT**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: KHOA HỌC Y SINH

Mã số: 9720101

**Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. ĐẶNG CÔNG THUẬN**

HUẾ - 2025

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ
Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. ĐẶNG CÔNG THUẬN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ tại
Vào lúc giờ 00 ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

U lympho đường tiêu hóa là một nhóm bệnh phức tạp, chiếm 10-15% u lympho không Hodgkin và có tỉ lệ cao nhất với 30-40% u lympho ngoài hạch. Trong đó, u lympho dạ dày - ruột ngày càng được phát hiện nhiều hơn nhờ sự phát triển mạnh mẽ của kỹ thuật nội soi tiêu hóa. Năm 2019, Tổ chức y tế thế giới đã phát hành Phân loại u đường tiêu hóa lần thứ 5 đã tách phân loại về u lympho đường tiêu hóa thành một bảng phân loại riêng, trong đó chủ yếu u lympho ở dạ dày - ruột. Trong bảng phân loại này có sự bổ sung, sắp xếp lại một số típ.

Kết hợp hai kỹ thuật giải phẫu bệnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch có đáp ứng được chẩn đoán và phân loại theo Tổ chức y tế thế giới năm 2019 cho u lympho ở dạ dày – ruột hay không? Các nghiên cứu chuyên sâu về mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của u lympho dạ dày - ruột được công bố như nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ năm 2005 hay Trần Hương Giang năm 2011, các nghiên cứu này sử dụng phân loại 2001 và 2008 của Tổ chức y tế thế giới và với cỡ mẫu còn hạn chế. Do đó chúng tôi nghiên cứu đề tài ***“Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch của u lympho dạ dày – ruột”*** nhằm tìm kiếm, xây dựng và đề xuất được các kiểu hình miễn dịch đặc trưng cho các típ mô học của u lympho dạ dày - ruột thường gặp.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. *Mô tả đặc điểm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch của u lympho dạ dày - ruột theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019.*

2. *Khảo sát kiểu hình miễn dịch của các típ mô bệnh học và mối liên quan giữa típ mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng, nội soi.*

3. ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu cung cấp tỉ lệ các tíu u lympho dạ dày - ruột theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới năm 2019, đặc điểm đặc trưng về mô bệnh học, kiểu hình miễn dịch của các tíu u lympho dạ dày - ruột thường gặp tại Việt Nam.

Nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch với một số đặc điểm lâm sàng, kiểu tổn thương trên nội soi, đặc điểm mô bệnh học của u lympho dạ dày - ruột.

Đề xuất sơ đồ chẩn u lympho dạ dày - ruột, gợi ý việc lựa chọn bộ dấu ấn hóa mô miễn phù hợp với các nhóm đặc điểm mô bệnh học, giúp thuận tiện cho việc định tíu dựa trên mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

4. BỐ CỤC LUẬN ÁN

Luận án gồm 120 trang, được chia thành các phần như sau:

Đặt vấn đề: 2 trang, Tổng quan tài liệu: 40 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 23 trang, Kết quả nghiên cứu: 22 trang, Bàn luận: 27 trang, Kết luận: 2 trang, Kiến nghị: 1 trang

Luận án có: 34 bảng, 29 hình, 3 sơ đồ và 154 tài liệu tham khảo. Tài liệu tiếng Việt: 13 và tiếng Anh: 141.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ ULP DẠ DÀY – RUỘT

1.1.1. Khái niệm u lympho ở dạ dày - ruột

U lympho (ULP) dạ dày – ruột có thể là u nguyên phát tại dạ dày – ruột hoặc khối u thứ phát trong bệnh cảnh ULP toàn thân.

1.1.2. Bệnh sinh u lympho dạ dày – ruột

Mô lympho liên kết với niêm mạc thông qua các phản ứng miễn dịch, giúp duy trì sự cân bằng miễn dịch trong ruột. Vì vậy không ngạc nhiên khi ULP dạ dày - ruột là vị trí thường gặp nhất của ULP ngoài hạch. Nguyên nhân gây bệnh đã được chứng minh của ULP Non – Hodgkin nói chung gồm hai nhóm là rối loạn miễn dịch và nhiễm trùng.

1.1.3. Chẩn đoán và phân loại

Chẩn đoán và phân loại ULP dựa trên các đặc điểm đại thể và vi thể, miễn dịch và phân tử trong bối cảnh lâm sàng cụ thể.

1.1.4.1. Biểu hiện lâm sàng ULP dạ dày-ruột

Triệu chứng lâm sàng của ULP dạ dày – ruột thường khá mơ hồ và không đặc hiệu, phụ thuộc vào vị trí của u và rất thay đổi giữa các cá thể. Bệnh nhân có thể có biểu hiện của hệ thống và tình trạng u tiến triển với các triệu chứng gọi là triệu chứng B.

1.1.4.2. Vai trò của nội soi

Hình ảnh nội soi của ULP dạ dày có thể chia làm 3 loại chính: (1) khối dạng polyp lồi vào lòng dạ dày, (2) loét thâm nhiễm và (3) nếp niêm mạc lớn dạng u và phì đại.

1.1.4.3. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh

Là những phương tiện quan trọng cho đánh giá giai đoạn trước điều trị.

1.1.4.4. Phân loại tít mô bệnh học

Một phần hạn chế của các phân loại trước được khắc phục và làm rõ từ bản sửa đổi phân loại của WHO cho ULP đường tiêu hóa 2019.

1.1.4.5. Phân loại giai đoạn

Phân loại Lugano và được sử dụng rộng rãi để đánh giá giai đoạn.

1.1.4. Tiên lượng, điều trị và theo dõi

1.1.4.1. Tiên lượng và điều trị

Tiên lượng của ULP phụ thuộc hai yếu tố chính là tít mô bệnh học và giai đoạn bệnh. Điều trị ULP dạ dày ruột có thể từ theo dõi đến ghép tế bào gốc.

1.1.4.2. Theo dõi

Sự tái phát của ULP xảy ở tất cả tít do vậy việc theo dõi là rất cần thiết.

1.2. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC U LYMPHO DẠ DÀY – RUỘT

1.2.1. Đặc điểm mô bệnh học u lympho liên kết niêm mạc dạ dày – ruột

Đặc điểm mô học khác là sự hiện diện của các tổn thương lympho biểu mô.

1.2.2. U lympho thể nang tá tràng và u lympho thể nang

Các nang này chủ yếu bao gồm các tế bào bạch huyết nhỏ trưởng thành (tâm bào) với các nguyên tâm bào hiếm gặp đến thỉnh thoảng.

1.2.3. ULP tế bào áo nang

ULP tế bào áo nang kinh điển là sự tăng sinh đơn hình của các tế bào lympho nhỏ đến trung bình với tế bào chất ít và nhân không đều có nhiễm sắc thể phân tán và hạt nhân không rõ.

1.2.4. ULP tế bào B lớn lan tỏa

Tế bào chiếm ưu thế trông giống như nguyên tâm bào hoặc nguyên

bào miễn dịch. Các tế bào u kích thước trung bình đến lớn, có nhân tròn, bào dực hoặc bờ (màng) nhân hơi không đều với chất nhiễm sắc dạng túi (chất nhân mỡ), hạt nhân nổi rõ và bào tương ưa kiềm.

1.2.5. ULP Burkitt

Biểu hiện một tập hợp các tế bào lympho có kích thước trung bình với nhiều ty thể, tế bào chết, và đại thực bào tạo ra hình ảnh dạng “bầu trời sao”.

1.2.6. ULP tế bào T/NK dạ dày – ruột

1.2.6.1. ULP tế bào T liên quan bệnh lý ruột

Các tế bào lympho trung bình đến lớn, xen lẫn với sự xâm nhập các tế bào viêm trong đó có bạch cầu ưa acid.

1.2.6.2. ULP tế bào T biểu mô đơn dạng tại ruột

Tương tự như EATL, các tế bào ung thư hạch trong MEITL xâm nhập lan tỏa vào biểu mô niêm mạc ruột.

1.2.6.3. ULP tế bào NK/T ngoài hạch

Các tế bào lympho xâm nhập trung tâm mạch và gây tình trạng hủy mạch.

1.2.6.4. ULP tế bào T ở ruột, không được xếp loại khác

1.3. ĐẶC ĐIỂM HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA ULP DẠ DÀY-RUỘT

1.3.1. Đặc điểm các thụ thể và dấu ấn hóa mô miễn dịch sử dụng trong chẩn đoán ULP dạ dày – ruột

Hóa mô miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, phân loại và dự đoán đáp ứng điều trị trong các bệnh thuộc hệ tạo máu và mô lympho nói chung, trong đó có ULP dạ dày-ruột.

1.3.2. Đặc điểm kiểu hình miễn dịch các ULP dạ dày – ruột

U MALT không có dấu ấn miễn dịch đặc. Kiểu hình miễn dịch của

ULP tế bào áo nang khá đặc trưng, dương tính mạnh với CD5, Cyclin D1 và SOX11. Kiểu hình miễn dịch của ULP thể nang ở tá tràng tương tự ULP thể nang của hạch. ULP tế bào B lớn lan tỏa thường có kiểu hình miễn dịch thay đổi. ULP Burkitt thường dương tính với các kháng thể dòng lympho B, kháng thể trung tâm mầm và đặc trưng khi chỉ số Ki-67 cao (90-100%). ULP tế bào T gồm có ULP tế bào T liên quan bệnh lý ruột (EATL), bệnh ULP tế bào T biểu mô đơn dạng tại ruột (MEITL) mà trước đây gọi là EATL loại 2, rối loạn tăng sinh tế bào T thâm lặn.

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN VỀ MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH U LYMPHO DẠ DÀY RUỘT TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.4.1. Các nghiên cứu ngoài nước

Năm 2003, Shotaro Nakamura nghiên cứu trên 455 bệnh nhân ULP dạ dày – ruột. Theo Dana Hashim (2009) việc áp dụng hóa mô miễn dịch đã mang đến thay đổi rất lớn trong phân loại ULP dạ dày - ruột trong hai thập niên 1990 và 2000. Nghiên cứu của Neeraj Arora năm 2011 trên 361 bệnh nhân ULP dạ dày - ruột sử dụng bộ dấu ấn miễn dịch dựa trên hình thái mô bệnh học. Nghiên cứu của Wenshuang Ding (2016) trên 1010 ca ULP dạ dày – ruột ở vùng đông – nam của Trung Quốc sử dụng công thức Hans để xác định các dưới típ tâm mầm (GCB) và không tâm mầm (non – GCB) của ULP tế bào B lớn lan tỏa. Nghiên cứu năm 2018 của F.M. Ona-Ortiz trên các bệnh nhân ULP tế bào áo nang. Năm 2020 Marco Pizzi đề xuất các bước tiếp cận chẩn đoán ULP dạ dày – ruột.

1.4.2. Các nghiên cứu trong nước

Nghiên cứu sau đó của Nguyễn Văn Chủ (2006) phối hợp phân tích đồng thời mô bệnh học và hóa mô miễn dịch đã phân loại được nhiều thực thể ULP dạ dày - ruột theo phân loại WHO 2001. Nghiên cứu của Trần Hương Giang và Hứa Thị Ngọc Hà (2011) đã đề xuất được một số kiểu hình miễn dịch cho các ULP dạ dày ruột. Gần đây nghiên cứu của Vũ Thanh Huyền và cộng sự (2022) về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ULP không Hodgkin biểu hiện đường tiêu hóa. Nghiên cứu năm 2023 của Trần Thắng ghi nhận đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm của các tít mô bệnh học.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 159 bệnh nhân ULP dạ dày - ruột đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế, Bệnh viện Trung Ương Huế và Bệnh viện K (Hà Nội), từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Có kết quả chẩn đoán mô bệnh học từ mảnh sinh thiết qua nội soi hoặc từ bệnh phẩm sau phẫu thuật là ULP hoặc tổn thương nghi ngờ ULP dạ dày-ruột

- Có bệnh phẩm đủ chất lượng và kích thước $\geq 3\text{mm}$ để xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã được điều trị ULP dạ dày-ruột hoặc ung thư dạ dày - ruột trước đó. Bệnh nhân có chẩn đoán không phải ULP dạ dày - ruột sau nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc mẫu không đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán trên hóa mô miễn dịch.

2.1.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế, từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2024.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Xét nghiệm mô bệnh học nhuộm HE thường quy, xét nghiệm hóa mô miễn dịch với các bộ dấu ấn miễn dịch. Phân loại tít và dưới tít dựa trên phân loại của Tổ chức y tế Thế giới năm 2019 cho ULP đường tiêu hóa. Các thông tin đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng, nội soi, đại thể được thu thập từ hồ sơ bệnh án.

2.2.3. Các kỹ thuật nghiên cứu

2.2.3.1. Kỹ thuật chẩn đoán mô bệnh học bằng kỹ thuật nhuộm HE (Hematoxylin Eosin) và phương pháp đánh giá

2.2.3.2. Nhuộm hóa mô miễn dịch và phương pháp đánh giá

2.3. CÁC BIẾN SỐ TRONG NGHIÊN CỨU

2.3.1. Các biến số đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm nội soi – đại thể

- Tuổi, Giới.
- Triệu chứng chính: đau bụng, tắc nghẽn, phân máu, tiêu chảy, triệu chứng khác.
- Có 1 hoặc nhiều đặc điểm của “triệu chứng B
- Biến chứng: không biến chứng, xuất huyết tiêu hóa, tắc ruột, thủng tạng rỗng
- Biến số giai đoạn: dựa theo phân loại Lugano
- Vị trí tổn thương: dựa trên nội soi hoặc bệnh phẩm phẫu thuật, có các giá trị sau: Dạ dày, Tá tràng, Hỗng tràng – hồi tràng, Hồi manh tràng, Đại tràng, Trực tràng
- Dạng tổn thương: được phân loại dựa trên đề xuất của T. Kanno, gồm 6 giá trị.

- *H. pylori* test: dựa vào test urease nhanh (CLO test) trên nội soi: âm tính và dương tính

2.3.2. Biến số đặc điểm mô bệnh học

- Hình thái mô học có hai biến số: Lan tỏa; Nốt/Nang
- Kích thước tế bào u: Nhỏ, Hỗn hợp nhỏ và trung bình, Trung bình, Hỗn hợp trung bình và lớn, Lớn
- Đặc điểm hình thái tế bào:
- Có tổn thương lympho – biểu mô: có hoặc không
- Kết quả mô bệnh học: là kết luận chẩn đoán dựa trên mô bệnh học nhuộm HE thường quy.

2.3.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

- Đánh giá dương tính hoặc âm tính với từng dấu ấn hóa mô miễn dịch: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD79a, Bcl-2, Bcl-6, CyclinD1, CD4, CD8 và MUM1. Với dấu ấn Ki67: mức độ biểu hiện được đánh giá bằng chỉ số % dựa trên ước lượng % tế bào u biểu hiện dương tính trên toàn bộ tế bào u trên lam.

- Kết luận: dựa vào đặc điểm hóa mô bệnh học và đặc điểm hóa mô miễn dịch xác định chẩn đoán tít mô bệnh học

2.4. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Dữ liệu sau khi làm sạch được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Các tính toán thống kê, kiểm định được thực hiện trên phần mềm thống kê RStudio 2024 (R 4.2.1).

2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

Nghiên cứu được triển khai theo quyết định số 2130/QĐ-ĐHYD ký ngày 20/8/2021 của Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược - Huế,

Đại học Huế và giấy chấp thuận H2022/016 của Hội đồng Đạo đức nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế. Mọi thông tin đối tượng được giữ bí mật tuyệt đối, danh tính của đối tượng được bảo mật, và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ NỘI SOI – ĐẠI THỂ

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $56,1 \pm 15,1$, dao động từ 11 đến 99 tuổi và không có phân bố chuẩn ($p < 0,05$). Nhóm tuổi từ 50 - 70 chiếm ưu thế (59,1%). Tỷ lệ giới tính nam:nữ xấp xỉ 3:2.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của ULP dạ dày – ruột

Triệu chứng đau bụng (75,5%), số ít còn lại vì lý do đi cầu phân máu, tiêu chảy, tắc nghẽn hoặc các triệu chứng khác. Có 11,3% tổng số bệnh nhân có hội chứng B. Các biến chứng gồm có tắc nghẽn đường tiêu hóa (12,6%), xuất huyết tiêu hóa (6,9%) và thủng tạng rỗng (1,9%). Về giai đoạn bệnh, phần lớn bệnh được phát hiện ở giai đoạn I, II₁, II₂ (71,7%); giai đoạn IIE, IV chiếm 28,3%.

3.1.3. Đặc điểm đại thể, nội soi

3.1.3.1. Đặc điểm mẫu bệnh phẩm sinh thiết

Mảnh bấm nội soi chiếm ưu thế trong mẫu nghiên cứu (60,4%).

3.1.3.2. Vị trí tổn thương của ULP dạ dày – ruột

Tổn thương ULP phát hiện nhiều nhất ở dạ dày (60,4%), tiếp đến là ruột non (11,9%), đại tràng (10,1%), hồi manh tràng (7,5%), trực tràng (6,9%), và cuối cùng là tá tràng (3,2%).

3.1.3.3. Đặc điểm tổn thương phát hiện trên nội soi

Tổn thương bề mặt là hay gặp nhất, chiếm đến hơn 1/2 trường hợp. Còn lại là khối lồi (20,1%), loét sùi (14,5%), loét của khối lồi (9,4%), phì đại nếp gấp niêm mạc (3,8%), nốt lan tỏa (1,9%).

3.2. PHÂN LOẠI KIỂU HÌNH HÓA MÔ MIỄN DỊCH VÀ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC ULP DẠ DÀY - RUỘT

3.2.1. Phân loại kiểu hình hóa mô miễn dịch ULP dạ dày – ruột

Tế bào lympho B (96,2%), một số nhỏ có nguồn gốc từ tế bào lympho T (3,8%). Chiếm tỉ lệ cao nhất là ULP tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) với 99 trường hợp, dưới típ tế bào B hoạt hóa (ABC) chiếm 56%, dưới típ giống tế bào B tâm mầm chiếm 44%. Chiếm thứ hai là ULP liên kết niêm mạc với 33 trường hợp. ULP típ tế bào áo nang có 15 trường hợp.

3.2.2. Đặc điểm mô bệnh học của ULP lympho dạ dày - ruột

3.2.2.1. Đặc điểm mô bệnh học chung của ULP dạ dày – ruột

Hình thái mô học hay gặp là dạng lan tỏa (90,6%). Kích thước tế bào thường gặp lần lượt kích thước lớn (48,5%), hỗn hợp nhỏ và trung bình (17,6%), hỗn hợp trung bình và lớn (13,8%). Tổn thương lympho – biểu mô gặp trong 13,8% ULP dạ dày – ruột. Trong chẩn đoán mô bệnh học của các bệnh nhân ULP ở dạ dày-ruột, phần lớn là chẩn đoán ULP Không - Hodgkin (69,2%).

3.2.2.2. Đặc điểm mô bệnh học của ULP tế bào B lớn lan tỏa

Tất cả các trường hợp ULP tế bào B lớn lan tỏa đều có hình thái lan tỏa (100%). Hầu hết các trường hợp tế bào u có kích thước lớn (77,8%), hình thái tế bào u chủ yếu là hỗn hợp dạng nguyên tâm bào

và dạng nguyên bào miễn dịch (72,7%), tiếp theo là dạng nguyên tâm bào (17,2%) và dạng nguyên bào miễn dịch (10,1%), không có trường hợp dạng bất thực sản.

3.2.2.3. Đặc điểm mô bệnh học của ULP liên kết niêm mạc

Tất cả các trường hợp đều có hình thái lan tỏa (100%), hỗn hợp giữa tế bào nhỏ và trung bình (59,4%). Dạng bạch cầu mono (chiếm 43,7%), dạng tâm bào (25%), dạng tương bào (18,7%) và dạng lympho bào nhỏ (12,6%). Hình ảnh tổn thương lympho – biểu mô gặp trong 62,5% các trường hợp.

3.2.2.4. Đặc điểm mô bệnh học của ULP tip tế bào áo nang

Hầu hết ULP tip tế bào áo nang ở dạ dày – ruột có hình thái mô học dạng nốt (73,3%). Hầu hết các trường hợp tế bào u có kích thước hỗn hợp giữa tế bào nhỏ và trung bình (53,3%). Không có trường hợp nào có hình ảnh tổn thương lympho – biểu mô

3.2.2.5. Đặc điểm mô bệnh học của ULP tip tế bào lympho nhỏ

Các ULP tip tế bào lympho nhỏ ở dạ dày - ruột có hình thái lan tỏa (2/2 trường hợp). Không có trường hợp nào có hình ảnh tổn thương lympho – biểu mô và biệt hóa tương bào

3.2.2.6. Đặc điểm mô bệnh học của ULP thể nang và ULP thể nang tá tràng

Các ULP thể nang ở dạ dày - ruột (bao gồm ULP thể nang tá tràng) có hình thái nang (4/4 trường hợp). Các trường hợp u đều có kích thước trung bình (4/4 trường hợp). Các trường hợp u đều có độ mô học 1 (4/4 trường hợp). Không có trường hợp nào có hình ảnh tổn thương lympho – biểu mô và biệt hóa tương bào.

3.2.2.7. ULP có nguồn gốc tế bào T

Các ULP tế bào T ở dạ dày - ruột có hình thái lan tỏa (6/6 trường hợp). Các trường hợp u đều có kích thước nhỏ (2/6 trường hợp) và trung bình (4/6 trường hợp). Không có trường hợp nào có hình ảnh tổn thương lympho – biểu mô và biệt hóa tương bào

3.2.2.8. Đối chiếu định hướng phân loại bằng mô bệnh học so với kết quả hoá mô miễn dịch

Mô bệnh học có thể định hướng đến một số típ như DLBCL, MALT và MCL. Độ đặc hiệu của chúng từ 97-99%. Giá trị tiên đoán dương của DLBCL lên tới 93%, MALT là 67%. MCL không có giá trị tiên đoán dương, nhưng giá trị tiên đoán âm lên tới 90%.

3.3. LIÊN QUAN CỦA TÍP MÔ BỆNH HỌC VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, NỘI SOI CỦA U LYMPHO DẠ DÀY – RUỘT

3.3.1. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học và đặc điểm lâm sàng

Đau bụng là hay gặp nhất và gặp ở tất cả các kiểu hình miễn dịch; xuất huyết và tắc nghẽn tiêu hóa không ghi nhận được ở 3 kiểu hình là FL, D-FL và SLL; Triệu chứng B gặp chủ yếu ở kiểu hình DLBCL (15,2%), một số ít ở MALT (6,1%) và D-FL (1/2 ca). Về giai đoạn bệnh: Các kiểu hình gặp ở giai đoạn I và II_{1,2} nhiều hơn. FL và SLL chỉ gặp ở giai đoạn sớm (I và II). TCL gặp ở giai đoạn I, II_{1,2} tương đương giai đoạn IIE, IV.

3.3.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và nhóm típ mô bệnh học tiến triển nhanh và tiến triển chậm

Giữa hai nhóm ULP tiến triển nhanh và tiến triển chậm, chúng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với hầu hết đặc điểm lâm sàng của

bệnh nhân được nghiên cứu, ngoại trừ giai đoạn bệnh ($p < 0,05$). ULP tiến triển nhanh hay gấp hơn, được phát hiện nhiều ở giai đoạn sớm, giai đoạn IV cũng có nhiều trường hợp được ghi nhận (31/114 ca). ULP tiến triển chậm thì ngược lại, giai đoạn IV rất ít gặp (3/45 ca), và giai đoạn I là hay gặp nhất (26/45 ca).

3.3.3. Mối liên quan giữa vị trí tổn thương và tít mô bệnh học

Vị trí hay gặp nhất của kiểu hình DLBCL (69/99 ca) và MALT (23/33 ca) là nằm ở dạ dày. MCL được tìm thấy ở hầu hết tất cả các vị trí nghiên cứu và chiếm tỷ lệ tương đương nhau. TCL không được tìm thấy ở trực tràng và tá tràng. Ở đây có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa vị trí tổn thương và kiểu hình miễn dịch ($p < 0,001$).

3.3.4. Mối liên quan giữa đặc điểm nội soi và tít mô bệnh học

MALT và DLBCL có đặc điểm nội soi chủ yếu là loại tổn thương bề mặt, có lần lượt 19/33 và 53/99 ca. Có mối quan hệ có ý nghĩa thống kê giữa đặc điểm tổn thương trên nội soi và tít mô bệnh học ($p = 0,002$).

3.3.5. Mối liên quan giữa đặc điểm nội soi và nhóm tít mô bệnh học

ULP tiến triển nhanh và ULP tiến triển chậm có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với đặc điểm tổn thương trên nội soi ($p < 0,05$).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ NỘI SOI

4.1.1. Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của Vũ Thanh Huyền từ năm 2019 đến 2022 ở Bệnh viện K cho thấy độ tuổi thường gặp nhất của ULP Không Hodgkin ở đường tiêu hóa là từ 50-70 tuổi (59,8%), trung bình $54,62 \pm 12,69$. Mẫu nghiên cứu có tỷ lệ giới tính nam:nữ xấp xỉ 3:2, và sự khác biệt về tỷ lệ giới tính có ý nghĩa thống kê ($p=0,034$).

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Hay gặp nhất là đau bụng. Phần lớn được phát hiện ở giai đoạn khu trú với 71,7% ở giai đoạn I, II và 28,3% ở giai đoạn lan tràn IIE, IV. Tỷ lệ biến chứng và hội chứng B lần lượt là 21,4% và 11,3%. Nghiên cứu của Wei Wang có 27,88% trường hợp ở giai đoạn sớm (I, II_{1,2}) và 72,12% ở giai đoạn muộn (giai đoạn IIE/IV). Phần lớn mẫu bệnh phẩm để làm xét nghiệm mô bệnh học là mẫu bấm sinh thiết qua nội soi (60,4%), sự phân bố của ULP dạ dày - ruột tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ.

4.1.3. Đặc điểm nội soi

Các nghiên cứu trước đây đã đề xuất các phân loại khác nhau để phân tích các đặc điểm nội soi của bệnh. Ở cả hai nhóm, các biểu hiện nội soi chiếm ưu thế là dạng bề mặt và khối lồi không có loét.

4.2. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA ULP DẠ DÀY - RUỘT

4.2.1. Đặc điểm mô bệnh học của ULP dạ dày - ruột

4.2.1.1. Đặc điểm mô bệnh học của ULP tế bào B lớn lan tỏa

Theo y văn cũng như các nghiên cứu trước đây, ULP tế bào B lớn lan tỏa ở dạ dày – ruột có đặc điểm mô bệnh học giống như ULP hạch với các tế bào u có kích thước lớn, hình thái xâm nhập lan tỏa.

4.2.1.2. Đặc điểm mô bệnh học của ULP liên kết niêm mạc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình ảnh tổn thương lympho - biểu mô được thấy trong 62,5% trường hợp ULP liên kết niêm mạc ở dạ dày - ruột.

4.2.1.3. Đặc điểm mô bệnh học của ULP tip tế bào áo nang

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết ULP tip tế bào áo nang ở dạ dày – ruột có hình thái mô học dạng nốt (73,3%). Có hỗn hợp giữa tế bào nhỏ và trung bình (53,3%) và không có trường hợp nào có hình ảnh tổn thương lympho – biểu mô.

4.2.1.4. Đặc điểm mô bệnh học của ULP tip tế bào lympho nhỏ

Có hai ca, cả hai trường hợp có đặc điểm mô bệnh học là hình thái các tế bào lympho tăng sinh lan tỏa với kích thước nhỏ.

4.2.1.5. Đặc điểm mô bệnh học của ULP thể nang và ULP thể nang tá tràng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 trường hợp ULP thể nang ở dạ dày – ruột, trong đó có 2 trường hợp ULP thể nang tá tràng. Các tế bào u đồng dạng, tạo cấu trúc dạng nang không điển hình với mật độ nang nhiều, viền áo nang ít rõ, không có các đại thực bào tangible-body.

4.2.1.6. Đặc điểm mô bệnh học của ULP có nguồn gốc tế bào T

Các trường hợp đều có hình thái lan tỏa tế bào u. Kích thước tế bào u thay đổi, có 2 trường hợp là các tế bào có kích thước nhỏ, 4 trường hợp là các tế bào có kích thước trung bình. Theo y văn và các nghiên

cứu trước đây, mô bệnh học của ULP tế bào T nói chung và ở dạ dày ruột tương đối đa dạng.

4.2.2. Đặc điểm hóa mô miễn dịch của các ULP dạ dày – ruột

ULP dòng tế bào B chiếm đa số với 97,4%, dòng tế bào T chiếm 2,6%. Tỷ lệ ULP dòng tế bào T trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương nghiên cứu trước đây của Nguyễn Văn Chủ (2006) nhưng thấp hơn nghiên cứu của Trần Hương Giang (2011).

4.2.2.1. Đặc điểm hóa mô miễn dịch ULP tế bào B lớn lan tỏa

Dương tính với bộ dấu ấn CD20 là 100%, và tỷ lệ dương tính với CD79a là 64 – 73%. ULP tế bào B lớn lan tỏa, được chia thành 2 dưới típ là dưới típ tế bào B tâm mầm (GCB subtype) và dưới típ tế bào B hoạt hóa (ABC subtype). Tác giả Hans đề xuất một công thức phân loại sử dụng 3 dấu ấn là CD10, BCL6 và MUM1 (với tiêu chuẩn dương tính $\geq 30\%$ mẫu u với mỗi dấu ấn). Có một số công thức khác được sử dụng cho phân dưới típ cho DLBCL Muris, Choi, Tally.

4.2.2.2. Đặc điểm hóa mô miễn dịch của ULP liên kết niêm mạc

Các tế bào u cho thấy dương tính rõ với bộ dấu ấn của tế bào lympho B với CD20 (100%) và CD79a (75%), tế bào u dương tính ít với Bcl2 (33%), và MUM1 (22%).

4.2.2.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch ULP típ tế bào áo nang

ULP típ tế bào áo nang đặc trưng bởi các tế bào lympho tăng sinh dương tính với CD20, CD5 và Cyclin D1. Vai trò của SOX11 trong chẩn đoán ULP típ tế bào áo nang ở hạch lẫn trong dạ dày – ruột là có thể bổ sung cho Cyclin D1.

4.2.2.4. Đặc điểm hóa mô miễn dịch của các típ ULP dạ dày-ruột hiếm gặp

ULP típ tế bào lympho nhỏ (SLL) có 2 trường hợp, tế bào u dương tính hoàn toàn với CD20, CD79a và CD23 và CD5; Có 6 trường hợp ULP tế bào T, trong đó 4 trường hợp dương tính với dấu ấn CD3, có 2 trường hợp CD3 âm tính được nhuộm CD4 đều dương tính, 2 trường hợp được nhuộm CD8 cho kết quả âm tính.

4.2.3. Đối chiếu định hướng phân loại bằng mô bệnh học so với kết quả hoá mô miễn dịch

Tỉ lệ xác định các típ ULP dạ dày – ruột có độ nhạy khá thấp (0-28%), nhưng độ đặc hiệu cao (97%). Phù hợp với kết quả các nghiên cứu trước đây cũng như y văn là rất khó để phân biệt các tế bào này với típ tế bào khác trong quần thể lympho.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÍP MÔ BỆNH HỌC U LYMPHO DẠ DÀY – RUỘT VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, NỘI SOI

4.3.1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và típ mô bệnh học

Triệu chứng đau bụng là hay gặp nhất và gặp ở tất cả các kiểu hình miễn dịch. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về mối liên quan của ULP tiến triển chậm và ULP tiến triển nhanh với sự xuất hiện của biến chứng hoặc như triệu chứng B. Giữa hai nhóm ULP tiến triển nhanh và tiến triển chậm, chúng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với hầu hết đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân được nghiên cứu, ngoại trừ giai đoạn bệnh ($p < 0,05$).

4.3.2. Mối liên quan giữa vị trí tổn thương và típ mô bệnh học

Vị trí hay gặp nhất của DLBCL (70%) và MALT (68,8%) là ở dạ dày. Có sự khác biệt tỷ lệ có ý nghĩa thống kê giữa các loại kiểu hình miễn dịch ở dạ dày ($p < 0,001$).

4.3.3. Mối liên quan giữa hình ảnh tổn thương qua nội soi và típ mô bệnh học

MALT và DLBCL có đặc điểm nội soi chủ yếu là loại tổn thương bề mặt, có lần lượt 59,4% và 53,8% các trường hợp. Có mối quan hệ có ý nghĩa thống kê giữa đặc điểm tổn thương trên nội soi và kiểu hình miễn dịch ($p=0,012$). Khác biệt ấy thấy rõ ở loại tổn thương bề mặt ($p<0,001$).

4.3.4. Mối liên quan giữa hình ảnh tổn thương qua nội soi và nhóm típ mô bệnh học

Hai nhóm ULP tiến triển nhanh và tiến triển chậm này có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với đặc điểm tổn thương trên nội soi ($p<0,05$).

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Do hạn chế về điều kiện nghiên cứu, với các trường hợp ULP dạ dày – ruột tế bào dòng T chúng tôi chưa thể phân loại thành các típ theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới. Một số típ mô học có tỉ lệ lưu hành thấp nên chưa xác định được kiểu hình của típ và các mối liên quan với các đặc điểm khác. Các xét nghiệm sinh học phân tử cũng chưa được áp dụng trong nghiên cứu này.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch của u lympho dạ dày - ruột

ULP tế bào B lớn lan tỏa (62,3%), ULP liên kết niêm mạc (20,7%), ULP tế bào áo nang (9,4%), ULP tế bào T (3,8%), các típ ULP thể nang, ULP thể nang tá tràng và ULP tế bào nhỏ với mỗi loại chiếm 1,3%.

100% DLBCL có hình thái lan tỏa, 77,8% tế bào u có kích thước lớn, hình thái tế bào u hỗn hợp dạng nguyên tâm bào và dạng nguyên bào miễn dịch (72,7%). 100% MALT có hình thái lan tỏa, kích thước tế bào nhỏ và trung bình (59,4%), hình thái tế bào u dạng bạch cầu mono chiếm 43,7%, tổn thương lympho – biểu mô gặp trong 62,5% các trường hợp. MCL có hình thái mô học dạng nốt (73,3%), tế bào u có kích thước hỗn hợp nhỏ và trung bình (53,3%).

2. Các kiểu hình hoá mô miễn dịch của ULP dạ dày-ruột và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, nội soi

Dưới típ DLBCL-ABC (56%) có 2 kiểu hình: kiểu hình CD20/CD79a+, CD3-, CD10-, Bcl6- (45%); kiểu hình CD20/CD79a+, CD3-, CD10-, Bcl6+, MUM1+ (55%).

Dưới típ DLBCL-GCB (44%) có 2 kiểu hình: kiểu hình có CD20/CD79a+, CD3-, CD10+ (86%); kiểu hình CD20/CD79a+, CD3-, CD10-, Bcl6+, MUM1- (14%).

MCL: Kiểu hình CD20/CD79a +, CD3-, Cyclin D1+, SOX11+/- .

MALT: kiểu hình CD20/CD79a +, CD3-, CyclinD1-, CD10/Bcl6-, CD5- (79%), kiểu hình CD20/CD79a +, CD3-, CyclinD1-,

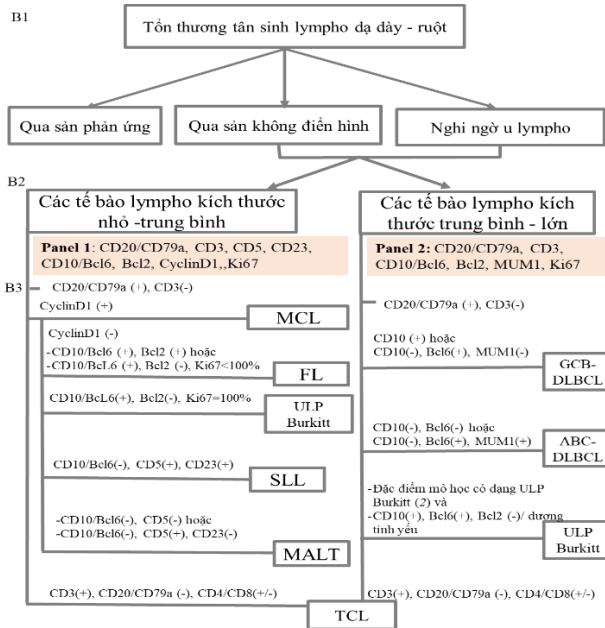
CD10/Bcl6-, CD5+, CD23- (21%)

ULP tiến triển nhanh được phát hiện nhiều ở giai đoạn IV hơn so với ULP tiến triển chậm.

Vị trí tổn thương ở dạ dày (60,4%), hồi tràng (11,9%), đại tràng (10,1%) ($p < 0,001$). Tổn thương bề mặt là đặc điểm nổi bật cho MALT ULP (59,4%) và DLBCL (53,6%) ($p < 0,001$), đặc điểm tổn thương trên nội soi có mối liên quan với nhóm ULP tiến triển nhanh và tiến triển chậm ($p < 0,05$)

KIẾN NGHỊ

Chúng tôi xin mạnh dạn đề xuất sơ đồ tóm tắt để tiếp cận chẩn đoán và phân loại típ mô học của ULP dạ dày-ruột thường gặp dựa trên mô bệnh học và hóa mô miễn dịch gồm 4 bước như sau:



B4: Chẩn đoán xác định dựa trên sự tương thích với mô bệnh học

ABC: activated-B-cell (tế bào B hoạt động); **B:** bước; **GCB:** germinal-center B-cell (tế bào B tâm mầm); **MALT:** mucosa-associated lymphoid tissue MALT (ULP liên kết niêm mạc); **MCL:** mantle cell ULP (ULP tế bào áo nang); **SLL:** small lymphocytic ULP (ULP tế bào lympho nhỏ); **DLBCL:** diffuse large B-cell ULP (ULP tế bào B lớn lan tỏa); **FL:** follicular ULP (ULP nang); **TCL:** T-cell ULP (ULP tế bào T).

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. Đặng Công Thuận, **Nguyễn Duy Thịnh**, Nguyễn Trần Bảo Song, Nguyễn Văn Mão, Phan Trung Nam, Ngô Quý Trân, Trần Thị Nam Phương, Nguyễn Thanh Tùng, Lê Thị Tâm, Lê Vĩ, Trần Thị Hoàng Liên (2023), “Bước đầu phân loại ULP dạ dày – ruột dựa trên mô bệnh học và hóa mô miễn dịch”. *Tạp chí Y Dược Huế, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế*, Tập 13 (01), tr 90 – 97.
2. **Nguyễn Duy Thịnh**, Đặng Công Thuận, Nguyễn Trần Bảo Song, Ngô Quý Trân, Trần Thị Nam Phương (2021), “Vai trò hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán và phân loại ULP dạ dày – ruột”. *Tạp chí Y Dược Huế, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế*, Tập 11 (06), tr 7- 14.
3. **Nguyễn Duy Thịnh**, Nguyễn Trần Bảo Song, Ngô Quý Trân, Trần Thị Nam Phương, Lê Vĩ, Trần Thị Hoàng Liên, Đặng Công Thuận (2025). “Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của u lympho tế bào B lớn lan tỏa ở dạ dày – ruột”. *Tạp chí Y Dược Huế, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế*, Tập 15 (03).
4. Quang Trung Tran, **Thinh Nguyen Duy**, Bao Song Nguyen -Tran, Thanh Tung Nguyen, Quy Tran Ngo, Nam Phuong Tran - Thi, Vi Le, Thuan Dang-Cong (2023), Endoscopic and Histopathological Characteristics of Gastrointestinal ULP: A Multicentric Study. *Diagnostics*, 13(17), pp 1 -17.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13172767>
5. **Thinh Nguyen Duy**, Quang Trung Tran, Bao Song Nguyen Tran, Tung Nguyen Thanh, Quy Tran Ngo, Nam Phuong Tran Thi, Vi Le and Thuan DangCong (2025). “Gastrointestinal Lymphoma in North Vietnam: Immunophenotype, Association between Clinical Characteristics and Histopathological Types”. *Surg. Gastroenterol. Oncol.* 2025;30(1):5-13. DOI: 10.21614/sgo-747