

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin vùng đầu cổ

Nguyễn Thanh Bình^{1*}, Tống Xuân Thắng²

¹Khoa Ngoại Đầu Cổ, Bệnh viện K

²Bộ môn Tai Mũi Họng, Trường Đại học Y Hà Nội

Ngày nhận bài 20/11/2019; ngày chuyển phản biện 25/11/2019; ngày nhận phản biện 30/12/2019; ngày chấp nhận đăng 8/1/2020

Tóm tắt:

Mục tiêu của đề tài là nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh u lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) vùng đầu cổ. Phương pháp nghiên cứu: mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 98 bệnh nhân ULAKH vùng đầu cổ điều trị bằng phác đồ R-CHOP được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương và Bệnh viện K; nhận xét về các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân, xét nghiệm huyết học, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm tuổi gặp chủ yếu là 51-60. Tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ là 1/1,09. Thời gian khởi bệnh đến khi được chẩn đoán chủ yếu ≤ 3 tháng. Vị trí hay gặp nhất: amidan 42,9%, hạch cổ 34,7%, vòm 5,1%. Triệu chứng hay gặp là nuốt đau, nuốt vướng và hạch cổ. Vị trí hiếm gặp như ở hốc mắt 3,0%, hốc mũi 6,1% và đáy lưỡi 8,2%. Triệu chứng có hạch to gặp 34,7%. Giai đoạn theo Ann-Arbor chủ yếu là giai đoạn II, chiếm 57,1%. Hội chứng B gặp 15,3% và chủ yếu là giai đoạn II. Mô bệnh học hay gặp nhất là thể B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL) 70,4%, u lympho thể nang 7,14%, u lympho tế bào áo nang 8,18%. Loại mô bệnh học hay gặp nhất là WF6 và WF7. Qua nghiên cứu có thể kết luận: ULAKH vùng đầu cổ hay gặp nhất là ở vùng Waldeyer và amidan với triệu chứng biểu hiện tại chỗ là chủ yếu, giai đoạn II, mô bệnh học chủ yếu là DLBCL.

Từ khóa: bệnh học, u lympho ác tính không Hodgkin, ung thư đầu cổ.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

Tỷ lệ mắc ULAKH vùng đầu cổ tăng khoảng 35% trong 20 năm qua [1] và có sự khác biệt giữa các quốc gia. Tuy nhiên, thời gian sống thêm đã được cải thiện trong vài thập kỷ qua, với tỷ lệ sống 5 năm tăng từ 30 lên 50,8%. Tỷ lệ u lympho ác tính toàn bộ vùng đầu cổ khoảng 1-17% và thường gặp ở người >50 tuổi. Các nghiên cứu cho thấy yếu tố nguy cơ bao gồm: suy giảm miễn dịch (bệnh nhân HIV, ghép tạng, ghép tế bào gốc, suy giảm miễn dịch bẩm sinh), mắc bệnh tự miễn, tiếp xúc với tia cực tím, nhiễm Epstein-Barr virus, nhiễm Helicobacter, HHV-8, HTLV-1, HCV, SV40 và tiếp xúc với hóa chất độc hại (thuốc diệt cỏ, thuốc trừ sâu) [2]. Trong ULAKH vùng đầu cổ, ung thư bạch huyết vòng Waldeyer là hay gặp nhất.

Gần đây, với sự tiến bộ trong phân loại hình thái học và sinh học phân tử đã làm rõ nguồn gốc phát sinh dòng tế bào và sự tiến triển bệnh, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã áp dụng cách phân loại mới, làm sáng tỏ hơn về nhóm bệnh, giúp hiểu biết sâu sắc hơn về bệnh học, hướng điều trị và tiên lượng bệnh ULAKH [3, 4]. Mặc dù ULAKH có tính đa dạng và phức tạp, nhưng cho đến nay tại Việt Nam vẫn còn ít nghiên cứu đi sâu về bệnh lý này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của bệnh ULAKH vùng đầu cổ [5].

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng

Gồm 98 bệnh nhân ULAKH vùng đầu cổ được chẩn đoán và điều trị bằng phác đồ RCHOP tại Khoa Ung bướu và Phẫu thuật đầu cổ - Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương và Bệnh viện K, từ tháng 1/2016 đến tháng 10/2019.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu bệnh nhân ULAKH vùng đầu cổ. Các tham số nghiên cứu bao gồm: tuổi (phân thành các nhóm 10-20; 21-30; 31-40; 41-50; 51-60; 61-70 và >70 tuổi); giới (nam, nữ); thời điểm phát hiện tính từ khi bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh cho tới khi có chẩn đoán xác định (theo tháng); vị trí u nguyên phát (tại hạch phân theo 6 nhóm và ngoài hạch); các triệu chứng lâm sàng (giai đoạn khởi phát, giai đoạn toàn phát, giai đoạn cuối); triệu chứng nội soi tai mũi họng, đánh giá tổn thương; giai đoạn bệnh (theo Ann-Arbor gồm 4 giai đoạn); nghiên cứu các đặc điểm trên chụp cắt lớp vi tính với 2 tư thế (coronal và axial), bao gồm: vị trí u nguyên phát, tính chất xâm lấn, kích thước u, cấu trúc u; nghiên cứu về mô bệnh học thường quy và hóa mô miễn dịch; số lần sinh thiết cho tới khi đạt yêu cầu chẩn đoán; kết quả chẩn đoán trên nhuộm HE, phân loại theo tiêu chuẩn phân loại của WHO năm 2008 và theo

*Tác giả liên hệ: Email: nguyenthanhbhinh.k3tt@gmail.com

Assessment of clinical features and histopathologic type of non-Hodgkin lymphoma in head and neck

Thanh Binh Nguyen^{1*}, Xuan Thang Tong²

¹Department of Head and Neck Surgery - Vietnam National Cancer Hospital

²Faculty of Otorhinolaryngology, Hanoi Medical University

Received 20 November 2019; accepted 8 January 2020

Abstract:

Aims: to assess clinical features and histopathologic type of non-Hodgkin lymphoma in head and neck. **Methods:** retrospective and prospective studies on 98 patients with non-Hodgkin lymphoma in head and neck treatment with RCHOP. The study focused on describing the clinical and paraclinical symptoms of non-Hodgkin lymphoma.

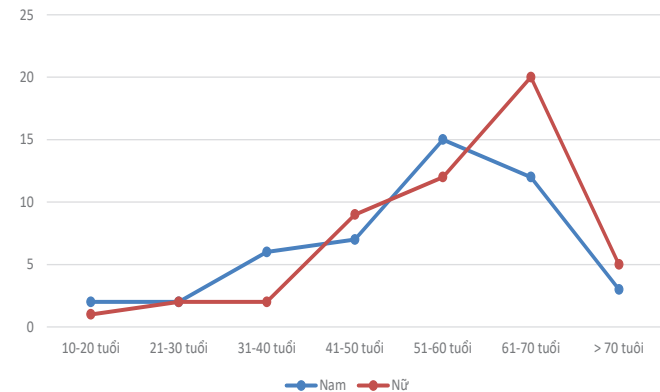
Results: the group of age mostly acquired was 51-60 y.o. The proportion of male and female patients was 1/1.09. The time from symptoms begin to diagnose was mainly under 3 months. The most common non-Hodgkin lymphomas were located in tonsils 42.9%, neck node 34.7%, and arches 5.1% with symptoms such as otalgia, dysphagia, and neck node enlargement. Very rare lymphoma was found at eye socket 3.0%, nasal cavity 6.1%, and tongue base 8.2%. Cases with lymphadenopathy were estimated at 34.7%. Ann-Arbor stage II accounted for the largest part of 57.1%. Syndrome B was mainly stage II with 15.3%. In this research, the most common histopathology was diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 70.4%, followed by mantle cell 8.18% and follicular lymphoma 7.14%. WF6 and WF7 were the most common histopathologic types. **Conclusion:** non-Hodgkin lymphoma in head and neck was mostly located in the Waldeyer's ring with local symptoms of tumour, neck node enlargement; at the Ann-Arbor stage II, DLBCL was the most common histopathologic type.

Keywords: head and neck cancer, histopathology, non-Hodgkin lymphoma.

Classification number: 3.2

công thức thực hành WF của AFIP (1982); kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch để phân loại nguồn gốc tế bào lympho (các kháng thể đơn dòng được sử dụng nhuộm và đọc phân nhóm như: CD20, CD79, CD10, CD3, CD5, CD1a, TdT).

Kết quả nghiên cứu



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới.

Tuổi mắc bệnh trung bình là $54,7 \pm 14,08$; thấp nhất là 12 tuổi, cao nhất là 78 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh theo nhóm tuổi tăng dần từ thấp đến cao, nhóm tuổi mắc hay gặp nhất là 51-60 tuổi với nam và 61-70 tuổi với nữ, mắc bệnh chủ yếu là 51-70 tuổi (biểu đồ 1). Tỷ lệ mắc của nam/nữ là 1/1,09.

Bảng 1. Thời gian có triệu chứng đầu tiên tới khi được chẩn đoán.

Thời gian (tháng)	n	Tỷ lệ %
≤3	85	86,7
4-6	12	12,3
7-12	1	1,0
Tổng	98	100

Thời gian khởi bệnh trung bình là 2,2 tháng, ngắn nhất là 0,5 tháng, dài nhất là 12 tháng. Phần lớn bệnh nhân đến viện trong khoảng 1-3 tháng (86,7%) (bảng 1).

Bảng 2. Phân bố vị trí tổn thương vùng đầu cổ.

Vị trí	n	Tỷ lệ %
Amidan	42	42,9
Hạch cổ	34	34,7
Vòm	5	5,1
Hốc mũi	6	6,1
Hốc mắt	3	3,0
Đáy lưỡi	8	8,2
Tổng số	98	100

Bảng 2 cho thấy, vị trí khối u hay gặp nhất là ở amidan - chiếm 42,9%, thứ 2 là ở hạch cổ 34,7%, tiếp theo là đáy lưỡi 8,2%, hốc mũi 6,1%, vòm 5,1% và hốc mắt 3,0%.

Bảng 3. Các triệu chứng cơ năng theo vị trí tổn thương.

Vị trí	Triệu chứng	n
Amidan	- Nuốt vướng nuốt đau	38/42
	- Đau họng	30/42
	- Nói khó	4/42
	- Đau đầu, ù tai	3/42
Vòm	- Ngạt mũi	3/5
	- ù tai	3/5
	- Xì máu mũi	3/5
	- Đau đầu	1/5
Hốc mắt	- Lồi mắt	3/3
Hốc mũi	- Ngạt mũi	6/6
	- Chảy máu mũi	2/6
Đáy lưỡi	- Nuốt vướng	8/8
	- Đau họng	3/8
Hạch cổ	- Hạch to	34/34

Bệnh nhân đến viện với triệu chứng không đặc hiệu, tùy thuộc vị trí tổn thương; vòng Waldeyer, khoang miệng biểu hiện triệu chứng giống viêm nhiễm tại chỗ, chèn ép gây đau họng, nuốt vướng. Đối với khối u nguyên phát ở amidan, triệu chứng hay gặp nhất là nuốt vướng (90,5%). Tương tự, đối với khối u ở đáy lưỡi, triệu chứng nuốt vướng là 100%. Tại vòm có biểu hiện triệu chứng giống ung thư vòm gồm xì máu mũi (60%) và ngạt mũi (60%). Tại hốc mũi, triệu chứng ngạt mũi là 100%. 100% các bệnh nhân ULAKH có hạch cổ to, cứng chắc, ấn không đau, ít di động (bảng 3).

Bảng 4. Liên quan giữa giai đoạn bệnh và vị trí tổn thương.

Vị trí	Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn III	Giai đoạn IV
Amidan	14	27	0	1
Hạch cổ	13	17	3	1
Vòm	4	1	0	0
Hốc mũi	2	4	0	0
Hốc mắt	1	1	1	0
Đáy lưỡi	2	6	0	0
Tổng	36	56	4	2
Tỷ lệ %	36,7	57,1	4,1	2,1

Bảng 4 cho thấy, giai đoạn lâm sàng chủ yếu là giai đoạn II gặp nhiều nhất 57,1%. Đa số các trường hợp gặp giai đoạn bệnh khu trú I và II, chiếm 93,8%.

Bảng 5. Biểu hiện hội chứng B và giai đoạn bệnh.

Giai đoạn	Hội chứng B	n	Tỷ lệ %
I		2	2,04
II		10	10,2
III		1	1,02
IV		2	2,04
Tổng số		15	15,3

Bảng 5 cho thấy, có 15,3% bệnh nhân có biểu hiện hội chứng B, nhiều nhất là ở giai đoạn II, chiếm 10,2%. Còn lại là các giai đoạn: I (2,04%), III (1,02%) và IV (2,04%).

Bảng 6. Phân bố dòng tế bào dựa theo hóa mô miễn dịch.

Loại mô bệnh học	n	Tỷ lệ %
DLBCL	69	70,4
U lympho tế bào lympho nhỏ	3	3,06
U lympho thể nang	7	7,14
U lympho lympho tương bào	1	1,02
U lympho nguyên tương bào	1	1,02
U lympho tế bào áo nang	8	8,18
U lympho nguyên bào lympho B	2	2,04
U lympho vùng rìa nang	3	3,06
U lympho tế bào B lớn giàu mô bào	1	1,02
MALT	3	3,06

Về phân bố dòng tế bào dựa theo hóa mô miễn dịch, bảng 6 cho thấy, hay gặp nhất là DLBCL 70,4%. Các ULAKH khác được điều trị bằng hóa chất theo phác đồ R-CHOP hay gặp như u lympho thể nang 7,14%, u lympho tế bào áo nang 8,18%.

Bảng 7. Phân bố mô bệnh học theo phân loại Working formulation.

	Loại mô bệnh học	n	Tỷ lệ %
Độ ác tính thấp	WF1: lympho bào nhỏ	0	0
	WF2: dạng nang, ưu thế các tế bào nhỏ nhân khía	1	1,0
	WF3: dạng nang, hỗn hợp tế bào nhỏ và to nhân khía	2	2,0
Độ ác tính trung bình	WF4: dạng nang ưu thế tế bào lớn	7	7,1
	WF5: dạng lan tỏa, tế bào nhỏ nhân khía	4	4,1
	WF6: dạng lan tỏa, hỗn hợp tế bào to và nhỏ	50	51,1
	WF7: dạng lan tỏa tế bào to	32	32,7
Độ ác tính cao	WF8: tế bào to, nguyên bào miễn dịch	0	0
	WF9: nguyên bào lympho	0	0
	WF10: tế bào nhỏ, nhân không khía, tế bào Burkitt hoặc lan tỏa không biệt hóa không phải tế bào Burkitt	1	1,0
	Nhóm không xếp loại: ULAKH thể bất thực sản tế bào lớn, MALToma	1	1,0

Bảng 7 cho thấy, đa số gặp độ ác tính trung bình, chiếm 95,0%, độ ác tính cao chỉ chiếm 2%.

Bảng 8. Liên quan loại mô bệnh học và vị trí tổn thương.

Vị trí	WF2,3,4	WF5	WF6	WF7	WF8,9,10	Không xếp loại
Amidan	2	1	28	11	0	0
Hạch cổ	8	3	5	17	1	0
Vòm	0	0	3	2	0	0
Hốc mũi	0	0	6	0	0	0
Hốc mắt			2	1		0
Đáy lưỡi			6	1		1

Bảng 8 cho thấy, hầu hết là ULAKH nguyên phát vòng Waldeyer và khoang miệng có độ ác tính trung bình WF6 và WF7.

Bàn luận

Trong ULAKH vùng đầu cổ, độ tuổi gặp nhiều nhất là 51-70, nhỏ nhất mắc là 12 tuổi, cao nhất là 78 tuổi. Nhóm tuổi mắc nhiều nhất là 51-60 với nam và 61-70 với nữ. Độ tuổi trung bình là $54,7 \pm 14,08$. Nghiên cứu của tác giả Christian Walter [2] cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên độ tuổi trung bình của tác giả này cao hơn (62 ± 17 tuổi), và nữ cao hơn nam. Độ tuổi mắc bệnh trung bình của nữ cao hơn nam.

Về giới, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ nam/nữ = 1/1,09. Các nghiên cứu khác có tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ. Tác giả Seong Jun Lee và cộng sự [6] cho thấy tỷ lệ nam/nữ = 1,5/1.

Phần lớn bệnh nhân đến viện sớm, thời gian trung bình là 2,1 tháng. Ngắn nhất là 0,5 tháng, chủ yếu trong khoảng 0,5-3 tháng từ khi có triệu chứng đầu tiên. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác khi thời gian khởi bệnh ngắn gặp nhiều trong ULAKH nguyên phát tại vòng Waldeyer [7].

Triệu chứng lâm sàng thay đổi theo vị trí tổn thương nguyên phát ngoài hạch, chủ yếu là biểu hiện sưng đau tại vị trí tổn thương kèm theo các dấu hiệu tại chỗ. Đây cũng là đặc điểm khác với triệu chứng của ULAKH chung với biểu hiện chính là hạch to. Các triệu chứng đa dạng, tuy không đặc hiệu nhưng có tính chất định hướng vị trí tổn thương ban đầu. Tại vòng Waldeyer, triệu chứng do sưng tại amidan gây ra chủ yếu là đau họng, nuốt vướng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân đến viện vì nuốt đau, nuốt vướng chiếm 90,47% các trường hợp. Đau họng chiếm 71,42% các trường hợp. Có 9,5% tổn thương amidan lan rộng gây triệu chứng giọng ngậm hạt thị; 6,7% tổn thương lan rộng lên vùng vòm gây triệu chứng đau đầu, ù tai. Theo Vũ Quang Toàn [8], triệu chứng chủ yếu tại vòng Waldeyer là đau họng, nuốt vướng. Một số trường hợp tổn thương nguyên phát tại vòng Waldeyer đến viện vì lý do hạch cổ to. Tổn thương tại hốc mắt chủ yếu là sưng nề hốc mắt và dè dẩy vào. Bệnh nhân biểu hiện triệu chứng lâm sàng chủ yếu là lồi mắt. Đa số các bệnh nhân đến khám chuyên khoa mắt đầu tiên với các triệu chứng lồi mắt, chảy nước mắt, đỏ mắt. Tổn thương tại vòm biểu hiện giống như các triệu chứng của ung thư vòm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu hiện ngạt mũi gặp ở 60% các trường hợp, các triệu chứng khác như đau đầu, ù tai, chảy máu mũi gặp ít hơn. Theo tác giả Siddhartha Laskar và cộng sự [9], triệu chứng của ung thư vòm có biểu hiện của khối hạch cổ là 69%, triệu chứng mưng mủ đau đầu 32%, ngạt chảy mũi 51%, chảy máu mũi 19%. Như vậy, kết quả của tác giả này có sự khác biệt với chúng tôi về triệu chứng chủ yếu của lymphoma vòm là nổi hạch cổ.

Giai đoạn lâm sàng theo Ann-Arbor trong nghiên cứu của chúng tôi gặp nhiều nhất là giai đoạn II, chiếm 57,1%. Giai đoạn sớm I, II chiếm đa số (93,8%). Như vậy, ULAKH vùng đầu cổ trong nghiên cứu này chủ yếu là giai đoạn khu trú. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Trong các nghiên cứu, tỷ lệ giai đoạn I, II dao động từ 75-92% tùy theo nghiên cứu.

Triệu chứng toàn thân hội chứng B trong nghiên cứu của chúng tôi là 15,3%. Tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn tác giả Vũ Quang Toàn là 22%. Theo các tác giả, không có sự liên quan giữa hội

chứng B với giai đoạn bệnh và thời gian khởi bệnh. Tuy nhiên, hội chứng B là yếu tố tiên lượng xấu đối với kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân.

Đặc điểm cận lâm sàng, mô bệnh học hay gặp nhất là DLBCL (70,4%). Xếp sau là u lympho tế bào áo nang 8,18%, u lympho thể nang 7,14%. Theo các tác giả Lee và cộng sự [6], Pedersen [10], tỷ lệ DLBCL trong ULAKH đầu cổ là 73%, ở các nghiên cứu khác tỷ lệ này dao động từ 48-70%. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới khi cho rằng DLBCL là thể hay gặp nhất. Theo Vũ Quang Toàn [8], tỷ lệ này là 56,8%. Loại mô bệnh học độ ác tính trung bình là WF6, WF7 chiếm đa số.

Kết luận

Triệu chứng cơ năng và thực thể của ULAKH vùng đầu cổ rất đa dạng, chủ yếu biểu hiện bệnh với triệu chứng tại chỗ u nguyên phát, trong giai đoạn đầu triệu chứng giống với viêm nhiễm thông thường của vùng đầu cổ. Trong đó, khối u ở amidan là hay gặp nhất, chiếm 42,9%.

Đa số các bệnh nhân đến viện sớm (thường trong vòng 3 tháng đầu), giai đoạn bệnh khu trú chủ yếu là giai đoạn I và II. Toàn thân có kèm theo hội chứng B. Đa số các bệnh nhân không có thiếu máu và không thấy thâm nhiễm tủy.

Mô bệnh học chủ yếu của ULAKH vùng đầu cổ là DLBCL, chiếm 70,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] K.R. Shankland, J.O. Armitage, B.W. Hancock (2012), "Non-hodgkin lymphoma", *Lancet*, **380**, pp.848-857.
- [2] Christian Walter, Thomas Ziebart, Keyvan Sagheb, et al. (2015), "Malignant lymphomas in the head and neck region - a retrospective, single-center study over 41 years", *Int. J. Med. Sci.*, **12**(2), pp.141-145.
- [3] S. Molica, F. Mauro, D. Giannarelli, et al. (2011), "Differentiating chronic lymphocytic leukemia from monoclonal B-lymphocytosis according to the clinical outcome: on behalf of the GIMEMA chronic lymphoproliferative diseases working group", *Haematologica*, **96**(2), pp.277-283.
- [4] S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, et al. (2008), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, France: IARC Press.
- [5] K. Triantafyllidou, J. Dimitrakopoulos, F. Iordanidis, et al. (2012), "Extranodal non-hodgkin lymphomas of the oral cavity and maxillofacial region: a clinical study of 58 cases and review of the literature", *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **70**, pp.2776-2785.
- [6] Seong Jun Lee, Cheol Won Suh, et al. (2014), "Clinical characteristics, pathological distribution, prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring: nationwide Korean study", *Korean J. Inter. Med.*, **29**, pp.352-360.
- [7] Nguyễn Trần Lâm (2008), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng hóa mô miễn dịch và bước đầu đánh giá kết quả điều trị của ULAKH ngoài hạch*, Luận văn bác sĩ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [8] Vũ Quang Toàn (2006), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bệnh ULAKH nguyên phát ngoài hạch vùng đầu cổ tại Bệnh viện K từ 2000-2005*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [9] Siddhartha Laskar, Mary Ann Muckaden, et al. (2006), "Primary non-hodgkin's lymphoma of the nasopharynx: prognostic factors and outcome of 113 Indian patients", *Leukemia & Lymphoma*, **47**(10), pp.2132-2139.
- [10] R.K. Pedersen (1996), "Primary non-hodgkin lymphoma of the thyroid