

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA CÁC U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B LỚN THEO PHÂN LOẠI CỦA WHO NĂM 2022 TẠI BỆNH VIỆN K

Trương Thị Hoàng Lan^{1,2,✉}, Tạ Văn Tờ^{1,2}, Bùi Thị Mỹ Hạnh¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 180 người bệnh u lympho tế bào B lớn (ULBL) được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K trong giai đoạn tháng 12/2019 đến tháng 12/2024. Các tiêu bản nhuộm hematoxylin-eosin (HE), hóa mô miễn dịch và xét nghiệm Epstein-Barr virus (EBV) bằng lai tại chỗ (EBER-ISH), một số trường hợp HE nghi ngờ độ ác tính cao sẽ được làm thêm xét nghiệm FISH cho gen c-Myc, gen Bcl2, từ đó xác định phân nhóm u lympho tế bào B lớn theo WHO 2022. Về phân nhóm theo WHO 2022, typ u lympho tế bào B lớn lan tỏa không đặc hiệu phổ biến nhất (64%), tiếp theo là typ có EBV dương tính (12%) và typ độ cao không đặc hiệu (14%). Về mô bệnh học, cấu trúc lan tỏa chiếm tỉ lệ 95%, hình thái tế bào đa dạng gặp ở 69%, đơn dạng 25% và bất thực sản 6%. Đặc điểm “bầu trời đầy sao” xuất hiện ở 17%, chủ yếu trong nhóm có EBV dương tính (33%) và nhóm có chuyển vị MYC/BCL2 (100%). Hoại tử ghi nhận ở 13%, tập trung ở typ có EBV (9,5%) và typ độ cao không đặc hiệu (19%). Biểu hiện hóa mô miễn dịch cho thấy BCL6 dương tính ở 68,9%, chủ yếu ở mức độ cao (> 30%). MYC và BCL2 có tỷ lệ dương tính lần lượt là 7,2% và 14,4%, với đồng biểu hiện MYC–BCL2 rất hiếm gặp. Nhóm EBV-u lympho tế bào B lớn lan tỏa có biểu hiện MUM1 (66,7%), CD30 (19%), và chỉ số Ki-67 > 70% trong phần lớn trường hợp. Phân loại WHO 2022 giúp nhận diện rõ sự khác biệt giữa các phân nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa tại Việt Nam cả về hình thái học và miễn dịch học, từ đó định hướng tiếp cận chẩn đoán và chiến lược điều trị.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin lan tỏa tế bào B lớn, TCYTTC năm 2022, tiên lượng, EBV, tip phân tử, hóa mô miễn dịch.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là bệnh lý ác tính thường gặp của hệ tạo huyết, bao gồm hai phân nhóm chính là u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin trong đó u lympho không Hodgkin chiếm tỉ lệ trên 90%. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng phổ biến hơn ở lứa tuổi trung niên, ít gặp hơn ở trẻ em, nam giới có tỷ lệ mắc cao hơn nữ.¹ Theo GLOBOCAN 2020, bệnh xếp thứ 11 về tỉ lệ mới mắc và tỉ lệ tử vong, với số lượng ca bệnh lần lượt là 544.352 và 259.793 trong năm

2020.² Trong số các phân typ của u lympho không Hodgkin, nhóm u lympho Hodgkin tế bào B lớn (ULBL) thuộc typ ác tính cao, tiến triển nhanh với thời gian sống thêm chỉ tính bằng tháng nếu không được điều trị.³ Người bệnh được tiên lượng trên lâm sàng bằng Chỉ số tiên lượng quốc tế, chia làm bốn nhóm nguy cơ: thấp, trung bình-thấp, trung bình-cao và cao.¹ Về điều trị, phác đồ R-CHOP được xem là tiêu chuẩn vàng trong điều trị ULBL, với sự cải thiện tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh so với phác đồ CHOP đơn thuần.⁴⁻⁶

U lympho có nhiều phân typ khác nhau, với những đặc trưng về hình thái học, biến đổi di

Tác giả liên hệ: Trương Thị Hoàng Lan

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hoanglan.vk80@gmail.com

Ngày nhận: 10/05/2025

Ngày được chấp nhận: 16/07/2025

truyền, đặc điểm lâm sàng, tiên lượng và điều trị khác nhau. Do đó, sự phân loại chính xác các phân typ của u lympho có vai trò rất quan trọng. Mặt khác, đây còn là tiền đề trong phân tích và so sánh các thử nghiệm lâm sàng, nghiên cứu dịch tễ, căn nguyên bệnh sinh và yếu tố nguy cơ của bệnh.⁷ Phiên bản mới nhất của hệ thống phân loại WHO - ấn bản lần thứ 5 (2022) - đã có nhiều thay đổi quan trọng về danh pháp, tiêu chuẩn hình thái, tiêu chí hóa mô miễn dịch và phân nhóm sinh học phân tử, đặc biệt là sự công nhận u lympho tế bào B lớn lan tỏa liên quan EBV như một thực thể riêng biệt, thay vì chỉ giới hạn ở nhóm người cao tuổi hoặc suy giảm miễn dịch như trước đây.⁸ Cho đến thời điểm hiện tại, chưa có nghiên cứu nào tiến hành đánh giá, phân loại các u lympho không Hodgkin tế bào B lớn (ULBL) theo phân loại mới nhất của WHO năm 2022. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Mô tả đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của các u lympho không Hodgkin tế bào B lớn theo phân loại của WHO năm 2022 tại Bệnh viện K.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu hồi cứu mô tả được thực hiện trên 180 người bệnh được chẩn đoán u lympho không Hodgkin tế bào B lớn (ULBL) tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử và Khoa Nội hệ tạo huyết, Bệnh viện K, trong giai đoạn từ 12/2019 đến 12/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Có chẩn đoán mô bệnh học xác định là ULBL trên mẫu sinh thiết hoặc mô phẫu thuật.
- Có đủ tiêu bản hematoxylin-eosin (HE), hóa mô miễn dịch (HMMD), EBER-ISH và khối nền đạt chất lượng phân tích.
- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin lâm sàng và cận lâm sàng cần thiết.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Mẫu mô hoại tử rộng, không đạt chất lượng phân tích.
- Không đủ tiêu bản HE, HMMD, hoặc không thực hiện được EBER-ISH.
- Thiếu thông tin hồ sơ bệnh án cơ bản (tuổi, giới, vị trí tổn thương, triệu chứng B, giai đoạn bệnh...).

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện có chủ đích. Tất cả các người bệnh tiềm năng sẽ được sàng lọc, người bệnh đủ tiêu chuẩn sẽ được lấy chấp thuận tham gia nghiên cứu và tuyển vào nghiên cứu.

Quy trình nghiên cứu

Toàn bộ hồ sơ bệnh án có chẩn đoán giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch là u lympho không Hodgkin tế bào B lớn trong giai đoạn nghiên cứu được rà soát. Những trường hợp đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm bất kỳ tiêu chuẩn loại trừ nào sẽ được đưa vào nghiên cứu.

Các thông tin lâm sàng được trích xuất từ hồ sơ bệnh án bao gồm: tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, triệu chứng khởi phát, thời gian mắc bệnh, sự hiện diện của triệu chứng B, đặc điểm tổn thương tại hạch và ngoài hạch, giai đoạn bệnh theo hệ thống Ann-Arbor, và chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI). Tất cả các tiêu bản nhuộm hematoxylin-eosin (HE), hóa mô miễn dịch và khối nền của người bệnh được thu thập đầy đủ.

Nhóm nghiên cứu tiến hành đọc lại toàn bộ tiêu bản nhuộm hematoxylin-eosin (HE) để đánh giá các đặc điểm mô học bao gồm cấu trúc tổ chức u, hình thái tế bào u, các thay đổi của mô đệm và hiện tượng hoại tử mô. Cấu trúc mô học được phân loại thành ba dạng:

lan tỏa, nốt, hoặc kết hợp nốt - lan tỏa, trong đó dạng lan tỏa đặc trưng bởi sự xâm nhập đồng nhất của tế bào u vào toàn bộ mô nền mà không tạo các nốt rõ ràng. Hình thái tế bào u được đánh giá dựa trên mức độ đồng đều về hình dạng, kích thước và nhân tế bào, bao gồm ba nhóm: đơn dạng (các tế bào có hình thái tương đối đồng nhất), đa dạng (các tế bào có sự biến thiên rõ về nhân, bào tương và hình dáng), và bất thực sản (xuất hiện các đặc điểm ác tính rõ như nhân dị dạng, nhân chia bất thường, hạch nhân lớn lệch, rìa nhân không đều). Kích thước nhân được phân loại theo tiêu chuẩn hình thái học so sánh với nhân lympho nhỏ (6 - 8 μ m), gồm: nhân nhỏ ($\approx$ lympho nhỏ), nhân trung bình (gấp 1,5 - 2 lần) và nhân lớn (gấp ≥ 2 lần, từ ≥ 15 - 20 μ m trở lên). Bào tương được mô tả là “rộng” khi tỷ lệ nhân/bào tương (N/C ratio) thấp (<0,5 - 0,6) và “hẹp” khi N/C ratio cao (>0,7 - 0,9), phản ánh mức độ chiếm chỗ của nhân trong tế bào u. Chất nhuộm sắc trong nhân được chia thành ba nhóm: đậm/thô (hyperchromatic, coarse), hạt mịn (fine, vesicular) và dạng khác, với mô tả cụ thể về độ sáng, độ đồng đều và sự hiện diện của hạch nhân. Vị trí hạch nhân cũng được phân loại thành trung tâm, lệch rìa hoặc hỗn hợp. Các đặc điểm vi mô khác bao gồm hình ảnh “bầu trời đầy sao” (starry sky appearance) - đặc trưng bởi sự hiện diện của các đại thực bào thực bào mảnh tế bào u chết rải rác giữa mô u; hiện tượng tăng sinh xơ mô đệm - thể hiện bằng sự hiện diện của các sợi collagen xen lẫn trong mô u; và hoại tử mô - xác định khi có vùng nhu mô u mất cấu trúc, giảm bắt màu, thường gặp trong các thể u có hoạt tính tăng sinh mạnh. Các tiêu chí mô học nêu trên được áp dụng đồng bộ cho toàn bộ tiêu bản nghiên cứu, dựa trên hướng dẫn chẩn đoán mô bệnh học trong hệ thống phân loại WHO 2022, bảo đảm tính chuẩn hóa và độ tin cậy của đánh giá hình thái học.⁸

Tất cả các trường hợp được đọc và đánh giá lại các dấu ấn hóa mô miễn dịch đã thực hiện; đồng thời bổ sung nhuộm HMMD nếu chưa đầy đủ, nhằm bảo đảm cho quá trình phân loại. Mỗi lô nhuộm HMMD đều kèm theo chứng dương (mẫu mô đã xác định dương tính với dấu ấn tương ứng) và chứng âm (mẫu mô âm tính hoặc không sử dụng kháng thể đặc hiệu) để kiểm soát chất lượng kỹ thuật. Ngoài ra, các nội chứng nội tại cũng được kiểm tra để bảo đảm độ tin cậy của kết quả nhuộm. Các dấu ấn HMMD được áp dụng cho tất cả các trường hợp bao gồm: CD20, CD79a, PAX5, CD3, CD5, CD10, BCL6, MUM1, Ki-67, MYC, BCL2, CD30, CD45, Cyclin D1, ALK1 và CD23.

Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu đều được thực hiện xét nghiệm EBV bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát hiện RNA được mã hóa bởi virus (EBER-ISH). Trong nghiên cứu này, ngưỡng điểm cắt để xác định tình trạng EBER dương tính được quy ước là $\geq 5\%$ tế bào u có tín hiệu EBER, phù hợp với các nghiên cứu trước đây trên quần thể người châu Á.

Dựa trên tổ hợp các đặc điểm hình thái mô bệnh học (MBH), hóa mô miễn dịch (HMMD), sinh học phân tử (SHPT) và kết quả EBER-ISH, các trường hợp được phân loại theo phân nhóm của hệ thống phân loại WHO 2022.

Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 27.0.

Sử dụng thống kê y học, các số liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, tính tần số, tỷ lệ %.

Sử dụng test χ^2 để kiểm định so sánh các tỷ lệ đối với một biến định tính mà có trên 2 trạng thái: ví dụ biến nhóm tuổi... hoặc so sánh các tỷ lệ của hai biến cũng như khảo sát mối liên quan giữa hai biến định tính (khoảng tin cậy 95% đến 99%).

- Đối với những trường hợp có nhiều hơn 20% ô có tần số mong đợi của ô nhỏ hơn 5 sẽ sử dụng kiểm định theo Fisher exact test.

- Kiểm định nhị thức (Binomial Square Test) khi biến nghiên cứu là biến định tính có dạng biến nhị phân (tức là chỉ có 2 trạng thái: ví dụ biến giới tính: nam, nữ).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện với sự chấp thuận của Ban lãnh đạo Bệnh viện K và được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội (số 1306/GCN-HMUIRB ngày 4/4/2024). Đây là nghiên cứu hồi cứu, dựa trên việc thu thập và phân tích dữ liệu sẵn có từ hồ sơ bệnh án và bệnh phẩm của người bệnh, không can thiệp vào quá trình điều trị. Để đảm bảo bảo mật, nghiên cứu không thu thập bất kỳ thông tin định danh nào như tên, địa chỉ hay mã bệnh án, và chỉ nhóm nghiên cứu được quyền tiếp cận dữ liệu thu thập.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm phân loại các type MBH theo WHO 2022 và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng (n = 180)

Phân loại WHO	Tổng	Theo nhóm tuổi		Theo giới tính		Tổn thương tại hạch		Tổn thương ngoài hạch		Triệu chứng B					
	n = 180	< 60, n = 97	≥ 60, n = 83	p	Nam, n = 93	Nữ, n = 87	p	Không, n = 21	Có, n = 159	p	Không, n = 76	Có, n = 104	p	Không, n = 116	Có, n = 64
2022															
ULBL lan tỏa, không đặc hiệu	116 (64%)	59 (61%)	57 (69%)	0,2	60 (65%)	56 (64%)	0,6	9 (43%)	107 (67%)	<0,001	49 (64%)	67 (64%)	0,2	73 (63%)	43 (67%)
ULBL giàu tế bào T/mô bào	5 (2,8%)	2 (2,1%)	3 (3,6%)		1 (1,1%)	4 (4,6%)		0	5 (3,1%)		3 (3,9%)	2 (1,9%)		3 (2,6%)	2 (3,1%)

Phân loại WHO	Tổng		Theo nhóm tuổi		Theo giới tính		Tổn thương tại hạch		Tổn thương ngoài hạch		Triệu chứng B	
	n = 180	< 60, n = 97	≥ 60, n = 83	p	Nam, n = 93	Nữ, n = 87	Không, n = 21	Có, n = 159	Không, n = 76	Có, n = 104	Không, n = 116	Có, n = 64
2022												
ULBL lan tỏa/độ cao có chuyển vị gen MYC và BCL2	1	1	0		1	0	0	1	0	1	1	0
	(0,6%)	(1,0%)			(1,1%)			(0,6%)		(1,0%)	(0,9%)	
ULBL lan tỏa có EBV dương tính	21	10	11		12	9	1	20	12	9	12	9
	(12%)	(10%)	(13%)		(13%)	(10%)	(4,8%)	(13%)	(16%)	(8,7%)	(10%)	(14%)
ULBL nguyên phát đặc quyền miễn dịch	5	4	1	0,2	4	1	5	0	5	5	5	0,3
	(2,8%)	(4,1%)	(1,2%)		(4,3%)	(1,1%)	(24%)		(4,8%)		(4,3%)	
ULBL nguyên phát trung thất	6	6	0		3	3	3	3	1	5	6	0
	(3,3%)	(6,2%)			(3,2%)	(3,4%)	(14%)	(1,9%)	(1,3%)	(4,8%)	(5,2%)	
ULBL độ cao, không đặc hiệu	26	15	11		12	14	3	23	11	15	16	10
	(14%)	(15%)	(13%)		(13%)	(16%)	(14%)	(14%)	(14%)	(14%)	(14%)	(16%)

Nhận xét: ULBL lan tỏa không đặc hiệu chiếm tỷ lệ cao nhất (64%), với nhóm ≥ 60 tuổi cao hơn nhóm < 60 tuổi (69% so với 61%). ULBL EBV dương tính chiếm 12%, gặp nhiều hơn ở nhóm có tổn thương ngoài hạch (13% so với 4,8%) và nhóm có triệu chứng B (14% so với 10%). ULBL độ cao không đặc hiệu chiếm 14%, tương đương giữa các nhóm tuổi (15% so với 13%) và giới (13% nam so với 16% nữ). Các thể khác có tỉ lệ thấp: ULBL giàu tế bào T/mô bào (2,8%), ULBL nguyên phát trung thất (3,3%), ULBL tại vị trí đặc quyền miễn dịch (2,8%), thể có chuyển vị MYC/BCL2 (0,6%), chủ yếu phân bố ở nhóm < 60 tuổi hoặc nhóm có tổn thương ngoài hạch và triệu chứng B.

Bảng 2. Đặc điểm hình thái, cấu trúc, mô đệm, nhân và hạt nhân và mối liên quan với các type MBH theo phân loại WHO năm 2022 (n = 180)

Đặc điểm	Tổng, n = 180	ULBLT, NOS, n = 116	ULBL giàu T, n = 5	ULBL chuyển vị kép, n = 1	ULBLLT EBV+, n = 21	ULBL ĐQMD, n = 5	ULBL NPTT, n = 6	ULBLĐC, NOS, n = 26	p
Hình thái TB	0,2								
Đơn dạng	45 (25%)	27 (23%)	1 (20%)	1 (100%)	6 (29%)	2 (40%)	0	8 (31%)	
Đa dạng	125 (69%)	85 (73%)	3 (60%)	0	12 (57%)	3 (60%)	5 (83%)	17 (65%)	
Bất thực sản	10 (6%)	4 (4%)	1 (20%)	0	3 (14%)	0	1 (17%)	1 (4%)	
Bào tương	> 0,9								
Rộng	145 (81%)	92 (79%)	4 (80%)	1 (100%)	18 (86%)	4 (80%)	6 (100%)	20 (77%)	
Hẹp	34 (18%)	23 (20%)	1 (20%)	0	3 (14%)	1 (20%)	0	6 (23%)	
Khác	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0	
Màng nhân									
Không đều	135 (75%)	96 (83%)	3 (60%)	1 (100%)	11 (53%)	2 (40%)	3 (50%)	19 (73%)	
Đều	28 (16%)	12 (10%)	0	0	7 (33%)	3 (60%)	1 (17%)	5 (19%)	
Nhiều thùy múi	17 (9%)	8 (7%)	2 (40%)	0	3 (14%)	0	2 (33%)	2 (8%)	
KT hạt nhân									
Nhỏ	58 (32%)	39 (34%)	1 (20%)	1 (100%)	7 (33%)	0	2 (33%)	8 (31%)	
To	15 (9%)	10 (9%)	3 (60%)	0	2 (9,5%)	0	0	0	
Hỗn hợp	96 (53%)	63 (54%)	1 (20%)	0	10 (48%)	2 (40%)	4 (67%)	16 (62%)	
Không rõ	11 (6%)	4 (3%)	0	0	2 (9,5%)	3 (60%)	0	2 (7%)	

Đặc điểm	Tổng, n = 180	ULBLT, NOS, n = 116	ULBL giàu T, n = 5	ULBL chuyển vị kép, n = 1	ULBLT EBV+, n = 21	ULBL ĐQMD, n = 5	ULBL NPTT, n = 6	ULBLĐC, NOS, n = 26	p
Vị trí hạt nhân									0,7
Chính giữa	4 (2%)	4 (3,5%)	0	0	0	0	0	0	
Rìa nhân	41 (23%)	28 (24%)	2 (40%)	0	3 (14%)	1 (20%)	1 (17%)	6 (23%)	
Hỗn hợp	127 (70%)	80 (69%)	3 (60%)	1 (100%)	18 (86%)	3 (60%)	4 (66%)	18 (69%)	
Khác	8 (5%)	4 (3,5%)	0	0	0	1 (20%)	1 (17%)	2 (8%)	
Chất nhuộm sắc									0,006
Đậm	17 (9%)	10 (9%)	1 (20%)	0	3 (14%)	2 (40%)	1 (17%)	0	
Thô	154 (86%)	103 (89%)	4 (80%)	0	17 (81%)	2 (40%)	5 (83%)	23 (88%)	
Hạt mịn	9 (5%)	3 (2%)	0	1 (100%)	1 (5%)	1 (20%)	0	3 (12%)	
Bầu trời đầy sao	31 (17%)	11 (9,5%)	1 (20%)	1 (100%)	7 (33%)	0	1 (17%)	10 (38%)	< 0,001
Bạch cầu ái toan mô đệm	2 (1,1%)	2 (1,7%)	0	0	0	0	0	0	> 0,9
Tăng sinh xơ	14 (7,8%)	6 (5,2%)	2 (40%)	0	1 (4,8%)	0	2 (33%)	3 (12%)	0,033
Hoại tử	23 (13%)	15 (13%)	0	0	2 (9,5%)	0	1 (17%)	5 (19%)	0,9
Dạng cấu trúc									0,3
Lan tỏa	171 (95%)	111 (96%)	4 (80%)	1 (100%)	20 (95%)	5 (100%)	5 (83%)	25 (96%)	
Nốt	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (20%)	0	0	0	0	0	
Nốt kết hợp lan tỏa	7 (3,9%)	4 (3,1%)	0	0	1 (5%)	0	1 (17%)	1 (4%)	

Nhận xét: Hình thái tế bào chủ yếu là đa dạng (69%) và bào tương rộng (81%), phân bố tương

đối đồng đều giữa các phân typ. Màng nhân không đều gặp ở 75% người bệnh, đặc biệt cao ở typ ULBLLT, không đặc hiệu (83%). Nhân tế bào có kích thước hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (53%), trong khi nhân nhỏ và nhân to lần lượt chiếm 32% và 9%. Vị trí hạt nhân chủ yếu là hỗn hợp (70%). Chất nhiễm sắc thường ở dạng thô (86%), trong khi dạng đậm và hạt mịn lần lượt chiếm 9% và 5%; các typ u lympho tế bào B lớn lan tỏa giàu tế bào T/mô bào và u lympho tế bào B lớn lan tỏa tại vị trí đặc quyền miễn dịch có tỷ lệ chất nhiễm sắc đậm hoặc

hạt mịn cao hơn. Đặc điểm “bầu trời đầy sao” gặp ở 17% tổng typ, nhưng nổi bật trong typ ULBLLT có EBV dương tính (33%) và typ có chuyển vị gen MYC/BCL2 (100%). Tăng sinh xơ mô đệm hiếm gặp (7,8%), ghi nhận nhiều hơn ở typ ULBL giàu tế bào T/mô bào (40%) và ULBL độ cao, không đặc hiệu (33%). Hoại tử mô ghi nhận ở 13% người bệnh, không có sự khác biệt rõ giữa các typ. Cấu trúc mô học chủ yếu là dạng lan tỏa (95%), trong khi dạng nốt đơn thuần hoặc kết hợp nốt – lan tỏa chỉ gặp ở tỷ lệ rất thấp.

Bảng 3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch và mối liên quan với các type MBH theo phân loại WHO năm 2022 (n = 180)

Đặc điểm	Tổng, n = 180	ULBL, NOS, n = 116	ULBL giàu T, n = 5	ULBL chuyển vị kép, n = 1	ULBLLT EBV+, n = 21	ULBL ĐQMD, n = 5	ULBL NPTT, n = 6	ULBLĐC, NOS, n = 26	p
CD20 (+)	179 (99%)	116 (100%)	4 (80%)	1 (100%)	21 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	26 (100%)	0,061
CD79a (+)	180 (100%)	116 (100%)	5 (100%)	1 (100%)	21 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	26 (100%)	> 0,9
PAX5 (+)	178 99%	116 (100%)	5 (100%)	1 (100%)	21 (100%)	4 80%	5 83%	26 (100%)	0,011
CD5 (+)	11 (6,1%)	5 (4,3%)	0	0	1 (4,8%)	2 (40%)	1 (17%)	2 (7,7%)	0,083
CD45 (+)	180 (100%)	116 (100%)	5 (100%)	1 (100%)	21 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	26 (100%)	> 0,9
CD10 (+)	46 (26%)	29 (25%)	0	1 (100%)	7 (33%)	0	0	9 (35%)	0,2
Tỉ lệ CD 10 (+)									0,6
≤ 30%	5 (11%)	3 (10%)	0	0	0	0	0	2 (22%)	
> 30%	41 (89%)	26 (90%)	0	1 (100%)	7 (100%)	0	0	7 (78%)	
BCL6 (+)	124 (69%)	77 (66%)	3 (60%)	1 (100%)	14 (67%)	4 (80%)	4 (67%)	21 (81%)	0,8

Đặc điểm	Tổng, n = 180	ULBL, NOS, n = 116	ULBL giàu T, n = 5	ULBL chuyển vị kép, n = 1	ULBLT EBV+, n = 21	ULBL ĐQMD, n = 5	ULBL NPTT, n = 6	ULBLĐC, NOS, n = 26	p
Tỉ lệ BCL6 (+)									0,029
≤ 30%	11 (8,9%)	8 (10%)	2 (67%)	0	0	0	1 (25%)	0	
> 30%	113 (91%)	69 (90%)	1 (33%)	1 (100%)	14 (100%)	4 (100%)	3 (75%)	21 (100%)	
MUM1 (+)	115 (64%)	73 (63%)	5 (100%)	0	14 (67%)	5 (100%)	4 (67%)	14 (54%)	0,2
Tỉ lệ MUM1 (+)									0,071
≤ 30%	21 (18%)	13 (18%)	3 (60%)	0	1 (7%)	0	2 (50%)	2 (14%)	
> 30%	94 (82%)	60 (82%)	2 (40%)	0	13 (93%)	5 (100%)	2 (50%)	12 (86%)	
Tỉ lệ Ki67 (+)									
< 50%	40 (22%)	28 (24%)	2 (40%)	0	3 (14%)	2 (40%)	4 (66%)	1 (3,5%)	
50 - 70%	51 (28%)	39 (34%)	3 (60%)	0	6 (29%)	1 (20%)	1 (17%)	1 (3,5%)	
71 - 90%	79 (44%)	46 (40%)	0	0	11 (52%)	2(40%)	1 (17%)	19 (73%)	
> 90%	10 (6%)	3 (2%)	0	1 (100%)	1 (5%)	0	0	5 (20%)	
MYC (+)	13 (7,2%)	2 (1,7%)	0	1 (100%)	0	0	0	10 (38%)	< 0,001
Tỉ lệ MYC (+)									0,3
≤ 30%	6 (46%)	2 (100%)	0	0	0	0	0	4 (40%)	
> 30%	7 (54%)	0	0	1 (100%)	0	0	0	6 (60%)	
BCL2 (+)	26 (14%)	13 (11%)	0	1 (100%)	7 (33%)	0	0	5 (19%)	0,040

Đặc điểm	Tổng, n = 180	ULBL, NOS, n = 116	ULBL giàu T, n = 5	ULBL chuyển vị kép, n = 1	ULBLT EBV+, n = 21	ULBL ĐQMD, n = 5	ULBL NPTT, n = 6	ULBLĐC, NOS, n = 26	p
Tỉ lệ BCL2 (+)									> 0,9
≤ 30%	0	0	0	0	0	0	0	0	
> 30%	26 (100%)	13 (100%)	0	1 (100%)	7 (100%)	0	0	5 (100%)	
ALK1 (+)	0	0	0	0	0	0	0	0	> 0,9
Cyclin D1 (+)	0	0	0	0	0	0	0	0	> 0,9
CD30 (+)	8 (4,4%)	3 (2,6%)	2 (40%)	0	1 (4,8%)	0	2 (33%)	0	0,004
CD23 (+)	0	0	0	0	0	0	0	0	> 0,9

Nhận xét: CD10 dương tính ở 26%, tập trung ở typ có EBV (33%) và typ ULBL độ cao không đặc hiệu (35%). BCL6 dương tính trong 69%, với tỷ lệ biểu hiện cao (> 30%) chiếm đa số. MUM1 dương tính trong 64% người bệnh, thường ở mức độ cao; đặc biệt 100% ở typ giàu tế bào T/mô bào và typ tại vị trí đặc quyền miễn dịch. Tăng sinh nhân theo Ki-67 cao (> 70%) gặp ở 50%, nổi bật trong typ độ cao không đặc hiệu (73%) và typ có EBV (52%). MYC dương tính ở 7,2% tổng typ, chủ yếu tập trung trong typ độ cao không đặc hiệu (38%) và typ có chuyển vị gen kép (100%). BCL2 dương tính ở 14%, với toàn bộ trường hợp đều có mức biểu hiện > 30%. CD30 chỉ dương tính ở 4,4%, nhưng tăng cao trong typ giàu tế bào T/mô bào (40%) và typ độ cao không đặc hiệu (33%). Tỉ lệ EBER ISH dương tính trong nghiên cứu là 12% (21/180 NB).

IV. BÀN LUẬN

Phiên bản cập nhật lần thứ 5 của phân loại khối u hệ thống huyết học của WHO tiếp tục củng cố vai trò của đặc điểm di truyền và sinh

học phân tử trong việc phân nhóm ULBL, đồng thời có sự thay đổi về danh pháp nhằm định nghĩa chính xác hơn các thực thể bệnh học. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 180 người bệnh được chẩn đoán ULBL, tỷ lệ phân bố các phân nhóm theo WHO 2022 như sau: ULBL lan tỏa, không đặc hiệu chiếm tỉ lệ 64% và là nhóm phổ biến nhất, ULBL lan tỏa có EBV (+) chiếm tỉ lệ 12%, tương tự các nghiên cứu trước đây về ULBL của tác giả Dong-Lan Luo, Yan-Hui Liu, Heng-Guo Zhuang (2011) hai phân nhóm này lần lượt là 77,2% (386/500 ca) và 9,4% (47/500 ca).⁹ Việc phân loại WHO 2022 loại bỏ hậu tố “NOS” và “người cao tuổi” đối với ULBLT có EBV (+) phản ánh sự công nhận EBV-ULBLT như một thực thể riêng biệt, có thể gặp ở nhiều nhóm tuổi và tình trạng miễn dịch khác nhau.¹⁰ Trong nghiên cứu này, tỷ lệ ULBL độ cao, không đặc hiệu là 14%, ULBL lan tỏa/độ cao có chuyển vị gen MYC và BCL2 là 0,6%. Theo phân loại WHO 2016, phân typ u lympho tế bào B lớn độ cao được chia thành hai phân typ bao gồm “U lympho tế bào B lớn độ cao có tái sắp xếp gen MYC và BCL2 và/hoặc

BCL6” và “U lympho tế bào B lớn độ cao, typ không đặc hiệu”. Phân loại của WHO 2022 đã có thay đổi quan trọng khi các trường hợp đồng chuyển vị MYC-BCL6 và hình thái biệt hóa cao được xếp vào nhóm phân tử của ULBL, thay vì giữ nguyên nhóm ULBL độ cao. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của xét nghiệm FISH để xác định đột biến MYC, BCL2, BCL6, từ đó hướng dẫn chiến lược điều trị cá nhân hóa cho bệnh nhân ULBL.¹⁰

Biểu hiện hóa mô miễn dịch trong u lympho tế bào B lớn lan tỏa thể hiện sự không đồng nhất giữa các phân nhóm và mang giá trị phân tầng quan trọng trong chẩn đoán và tiên lượng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các dấu ấn dòng B như CD20, CD79a và PAX5 đều có tỷ lệ dương tính rất cao, điều này khẳng định nguồn gốc tế bào B của khối u ở hầu hết trường hợp. Tuy nhiên, các dấu ấn liên quan đến kiểu hình tâm mầm và không tâm mầm thể hiện sự khác biệt đáng kể giữa các typ. Cụ thể, CD10 dương tính ở 25,5% người bệnh - tập trung chủ yếu ở thể lan tỏa không đặc hiệu và thể EBV (+), trong khi MUM1 dương tính ở 63,9%, xuất hiện nhiều hơn ở nhóm có đặc điểm không tâm mầm, bao gồm thể có EBV dương tính, thể nguyên phát trung thất và thể giàu tế bào T/mô bào. BCL6 – dấu ấn đặc trưng của trung tâm mầm – có tỷ lệ dương tính 68,9%, tuy nhiên mức độ biểu hiện > 30% chỉ gặp ở một số phân nhóm nhất định, điều này cho thấy sự giao thoa giữa kiểu hình tâm mầm và không tâm mầm trong tập hợp ULBL nói chung. Một số dấu ấn liên quan đến tiên lượng ác tính cao như MYC và BCL2 có tỷ lệ dương tính thấp trong nghiên cứu này, với đồng biểu hiện MYC-BCL2 rất hiếm, phù hợp với tần suất thấp của thể u lympho tế bào B lớn độ cao có tái sắp xếp kép trong quần thể nghiên cứu. Điều này có thể phản ánh đặc điểm dịch tế của người bệnh tại Việt Nam, đồng thời cũng gợi ý rằng tần suất sử dụng FISH chưa

đầy đủ trong thực hành hiện tại. Dấu ấn CD30 dương tính ở 4,4% người bệnh, chủ yếu tập trung trong hai phân nhóm có đặc điểm mô học và miễn dịch đặc biệt là u lympho tế bào B lớn lan tỏa có EBV dương tính và u lympho tế bào B lớn nguyên phát trung thất - đây cũng là hai nhóm được khuyến cáo cân nhắc các chiến lược điều trị đích trong các nghiên cứu gần đây.

Một điểm đặc biệt trong nghiên cứu này là tỷ lệ u lympho tế bào B lớn lan tỏa có nhiễm Epstein-Barr virus chiếm 12% - cao hơn so với các nghiên cứu từ châu Âu nhưng tương đồng với dữ liệu ghi nhận tại nhiều quốc gia châu Á.^{11,12} Theo định nghĩa mới trong phân loại của WHO 2022, EBV-ULBLT không còn mang hậu tố “NOS” và yêu cầu phải có biểu hiện EBER ở đa số tế bào u, nhằm phân biệt rõ ràng với các thể u lympho khác có nhiễm EBV không đặc hiệu.¹⁰ Trong số các trường hợp EBV-ULBLT, biểu hiện MUM1 và CD30 đều cao, kèm theo chỉ số Ki-67 > 70% ở đa số người bệnh, phản ánh hoạt tính tăng sinh mạnh và tiên lượng sinh học bất lợi, nhất quán với những mô tả trong các nghiên cứu trước đây.¹³⁻¹⁵ Thể này cũng thường gắn với tổn thương ngoài hạch và có xu hướng kháng trị hơn với các phác đồ kinh điển như R-CHOP.

Ngoài các dấu ấn thường quy, một số đặc điểm hóa mô miễn dịch ít gặp nhưng có ý nghĩa chẩn đoán và tiên lượng đặc biệt cũng được ghi nhận trong nghiên cứu. Dấu ấn CD5 dương tính được ghi nhận ở 11 trường hợp, chiếm 6,1% tổng số người bệnh. Tỷ lệ này tương đồng với các nghiên cứu trước đây (từ 5 – 10%).^{16,17} CD5 dương tính trong ULBLT là một đặc điểm miễn dịch quan trọng, thường liên quan đến bản chất ác tính cao, xu hướng xâm nhập hệ thần kinh trung ương và di căn ngoài hạch.¹⁸ Theo nhiều nghiên cứu hồi cứu lớn, nhóm ULBLT có CD5 dương tính có tỷ lệ sống còn toàn bộ và không bệnh thấp hơn rõ rệt so với nhóm CD5 âm

tính, với tỷ lệ tái phát sớm, đáp ứng thấp với R-CHOP và cần theo dõi chặt chẽ hơn.¹⁹ Do đó, việc định danh CD5 không chỉ mang ý nghĩa chẩn đoán mà còn có vai trò thiết yếu trong phân tầng nguy cơ và hoạch định chiến lược điều trị cá thể hóa. Một dấu ấn khác đáng lưu ý là CD30, được phát hiện dương tính ở 4,4% số trường hợp. Mặc dù tỷ lệ không cao, CD30 lại chủ yếu xuất hiện trong các phân nhóm ULBLLT liên quan EBV và thể nguyên phát trung thất – hai thực thể có đặc điểm mô học và miễn dịch học đặc trưng. CD30 đã được chứng minh là một mục tiêu điều trị mới, đặc biệt với sự ra đời của thuốc Brentuximab Vedotin – một kháng thể đơn dòng liên hợp độc chất được thiết kế để nhắm đích CD30. Nhiều thử nghiệm lâm sàng pha II/III gần đây cho thấy hiệu quả cải thiện ở những ca ULBLLT CD30 dương tính tái phát hoặc kháng trị, đặc biệt khi kết hợp với hóa trị hoặc thuốc ức chế trực PD-1.²⁰ Việc ghi nhận CD30 dương tính mở ra tiềm năng cho các chiến lược điều trị cá thể hóa, bao gồm sử dụng Brentuximab Vedotin hoặc các thuốc ức chế trực PD-1/PD-L1 trong những trường hợp phù hợp về mặt miễn dịch học.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của 180 người bệnh u lympho không Hodgkin tế bào B lớn (ULBL) theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2022 cho thấy: thể lan tỏa không đặc hiệu là phân nhóm phổ biến nhất (64,4%), tiếp theo là EBV dương tính (11,7%), độ cao không đặc hiệu (14,4%) và một số thể ít gặp như nguyên phát trung thất, giàu tế bào T/mô bào, đặc quyền miễn dịch và có chuyển vị kép MYC/BCL2.

Về mô học, đa số người bệnh có cấu trúc lan tỏa, hình thái tế bào đa dạng, trong khi đặc điểm “bầu trời đầy sao” và hoại tử mô phân bố không đồng đều giữa các phân nhóm. Về hóa mô miễn dịch, các dấu ấn dòng B có tỷ lệ

dương tính cao. Một số dấu ấn có giá trị định hướng tiên lượng như MYC, BCL2, CD30, Ki-67, BCL6 và MUM1 thể hiện sự phân bố đặc trưng theo từng phân nhóm.

Kết quả nghiên cứu bước đầu góp phần chuẩn hóa việc áp dụng phân loại WHO 2022 trong thực hành mô bệnh học tại Việt Nam, từ đó hỗ trợ phân nhóm chính xác, định hướng phân tầng nguy cơ và lựa chọn chiến lược điều trị cá thể hóa cho từng thực thể bệnh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Lond Engl*. 2017; 390(10091): 298-310.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.
3. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9): 842-858.
4. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010; 116(12): 2040-2045.
5. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23(18): 4117-4126.
6. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346(4): 235-242.

7. Jaffe ES. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances. *Semin Hematol.* 2019; 56(1): 30-36.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7): 1720-1748.
9. Luo DL, Liu YH, Zhuang HG, et al. [Immunophenotypes and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: a study of 500 cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2011; 40(4): 235-239.
10. Kurz KS, Ott M, Kalmbach S, et al. Large B-Cell Lymphomas in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Concepts. *Cancers.* 2023; 15(8): 2285.
11. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood.* 2015; 126(7): 863-872.
12. Park S, Lee J, Ko YH, et al. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2007; 110(3): 972-978.
13. Nan FF, Zhang L, Li L, et al. Clinical features and survival impact of EBV-positive diffuse large B-Cell lymphoma with different age cutoffs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(17): 8947-8956.
14. Ohashi A, Kato S, Okamoto A, et al. Reappraisal of Epstein-Barr virus (EBV) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): comparative analysis between EBV-positive and EBV-negative DLBCL with EBV-positive bystander cells. *Histopathology.* 2017; 71(1): 89-97.
15. Beltrán BE, Castro DA, Vega J, et al. The Impact on Survival of EBV Positive Diffuse Large B- Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified in Young Adults. *Blood.* 2018; 132(Supplement 1): 5407-5407.
16. Jain P, Fayad LE, Rosenwald A, Young KH, O'Brien S. Recent advances in de novo CD5+ diffuse large B cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2013; 88(9): 798-802.
17. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood.* 2002; 99(3): 815-821.
18. Na HY, Choe JY, Shin SA, et al. Characteristics of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma among Koreans: High incidence of BCL2 and MYC double-expressors. *PloS One.* 2019; 14(10): e0224247.
19. Durani U, Ansell SM. CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a narrative review. *Leuk Lymphoma.* 2021; 62(13): 3078-3086.
20. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood.* 2013; 121(14): 2715-2724.

Summary

HISTOPATHOLOGICAL FEATURES AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF LARGE B -CELL NON-HODGKIN LYMPHOMAS ACCORDING TO THE WHO 2022 CLASSIFICATION AT K HOSPITAL

A retrospective descriptive study was conducted on 180 patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) at K Hospital between December 2019 and December 2024. Histopathological evaluation included hematoxylin-eosin (H&E) staining, immunohistochemistry (IHC), and Epstein-Barr virus (EBV) detection via in situ hybridization (EBER-ISH). In selected cases with suspected high-grade features on H&E, fluorescence in situ hybridization (FISH) was performed to assess c-Myc and Bcl2 gene rearrangements. Subclassification of DLBCL followed the 2022 WHO classification. According to WHO 2022, the most common subtype was DLBCL-not otherwise specified (DLBCL-NOS), representing 64% of all cases, followed by EBV-positive DLBCL (12%) and high-grade B-cell lymphoma, NOS (14%). Histologically, a diffuse growth pattern was observed in 95% of all cases, with pleomorphic cytology in 69%, monomorphic in 25%, and anaplastic features in 6%. 17% of all cases have “starry-sky” pattern, predominantly in EBV-positive DLBCL (33%) and MYC/BCL2 rearrangements (100%). Tumor necrosis was noted in 13%, primarily among EBV-positive (9.5%) and high-grade NOS (19%) subtypes. Immunophenotypically, BCL6 expression was observed in 68.9%, mostly with high intensity (> 30%). MYC and BCL2 were positive in 7.2% and 14.4% of all cases, respectively, while co-expression of MYC and BCL2 was rare. In the EBV-positive DLBCL group, MUM1 was expressed in 66.7%, CD30 in 19%, and the Ki-67 index exceeded 70% in most cases. The 2022 WHO classification enabled clear distinction among DLBCL subtypes in the Vietnamese cohort, based on both histopathological and immunophenotypic profiles, thereby informing diagnostic strategies and therapeutic planning.

Keywords: DLBCL, World Health Organization (WHO) 2022, Prognostic factor, EBER (Epstein-Barr encoded RNA), Molecular subtypes, Immunohistochemistry.