

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO VÀ MIỄN DỊCH Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI KINH DÒNG LYMPHO VÀ U LYMPHO TẾ BÀO ÁO NANG GIAI ĐOẠN LEUKEMIA

Phí Thị Nguyệt Anh¹, Đỗ Hồng Ngọc¹,
Nguyễn Ngọc Dũng¹, Nguyễn Quang Tùng¹

TÓM TẮT.

Lơ xê mi kinh dòng lympho (CLL) và u lympho tế bào áo nang (MCL) giai đoạn leukemia là 2 phân nhóm bệnh lý ác tính dòng lympho được đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích lũy của các tế bào lympho B đơn dòng có CD5 dương tính trong máu và tủy xương, gây ra tình trạng bạch cầu tăng cao. **Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm tế bào và miễn dịch ở bệnh nhân tăng sinh đơn dòng lympho B trong tủy xương được chẩn đoán là CLL và MCL pha leukemia. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 135 bệnh nhân, nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 64,8 ở CLL và 66,8 ở MCL. Tỷ lệ nam/nữ ở CLL là 2,2/1 còn ở MCL là 9,6/1. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm lượng huyết sắc tố (HST) ở nhóm MCL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CLL, (62,5% ở MCL và 35% ở CLL). Đa phần tế bào u có đặc điểm là kích thước nhỏ, nhân thô. Tuy nhiên tỷ lệ gặp các hình thái bất thường khác ở nhóm MCL cao hơn nhóm CLL. Phân bố lan tỏa là dạng phân bố phổ biến nhất trong cả 2 thể bệnh (68,8% ở CLL và 68,9% ở MCL). CD20 dương tính mạnh trên 100% bệnh nhân MCL nhưng có 1 tỷ lệ nhỏ bệnh nhân CLL

có CD20 âm tính (3,9%). CD23 dương tính ở tất cả các trường hợp CLL nhưng chỉ có 15,6% MCL có CD23 dương tính. Cyclin d1 và SOX11 dương tính ở hầu hết các trường hợp MCL nhưng âm tính 100% ở CLL. Tỷ lệ dương tính của FMC7 và CD22 ở bệnh nhân MCL cao hơn so với bệnh nhân CLL (lần lượt là 84,4% và 93,8% so với 2,9% và 71,9%). **Kết luận:** MCL giai đoạn leukemia có CD5 và CD23 dương tính rất dễ chẩn đoán nhầm với CLL. Vì vậy nhuộm hóa mô miễn dịch mảnh sinh thiết tủy xương với cyclin d1 và SOX11 là rất cần thiết để phân biệt hai thể bệnh này.

Từ khóa: U lympho tế bào áo nang, pha tăng bạch cầu, lơ xê mi kinh dòng lympho.

SUMMARY

“STUDYING SOME FEATURES ABOUT CYTOLOGY AND IMMUNOLOGY ON CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND MANTLE CELL LYMPHOMA LEUKEMIC PHASE PATIENTS”

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) and mantle cell lymphoma (MCL) are two types of monoclonal B cell neoplasms with CD5 positive with involvement peripheral blood and bone marrow, causing an increase in white blood cells. **Objective:** Describe several morphologic and immunologic characters on B cell lymphoproliferative disorder in bone marrow diagnosed CLL or MCL leukemic phase. **Patients and methods:** 135 patients, descriptive

¹*Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Phí Thị Nguyệt Anh
SĐT: 0356825636
Email: phinguyetanh109hmu@gmail.com
Ngày nhận bài: 05/8/2024
Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024
Ngày duyệt bài: 01/10/2024

study. **Results:** the median patient ages were 64.8 in CLL and 66,8 in MCL. Male/ female ratios were 2.2/1 in CLL and 9.6/1 in MCL. The percentage of patients with low hemoglobin in the MCL group was statistically higher than that in the CLL group (62.5% in MCL and 35% in CLL). There was no difference between platelet and white blood cell counts in the two groups. Most of the tumor cells were characterized by small size and coarse nuclei. However, the rate of other abnormal morphologies in the MCL group was higher than in the CLL group. Diffuse distribution was the most common pattern in both types (68.8% in CLL and 68.9% in MCL). CD20 was strongly positive in 100% of MCL patients but a small proportion of CLL patients were CD20 negative (3.9%). CD23 was positive in all CLL cases but a proportion of MCL were CD23 positive (15.6%). Cyclin d1 and SOX11 were positive in most MCL cases but were 100% negative in CLL. The positivity rates of FMC7 and CD22 were higher in MCL patients than in CLL patients (84.4% and 93.8% comparing with 2.9% and 71.9%, respectively). **Conclusion:** MCL leukemic phase with CD5 and CD23 co-express can be misdiagnosed as CLL. Therefore, immunohistochemistry staining with cyclin d1 and SOX11 is necessary for distinguish between these two types.

Keywords: mantle cell lymphoma, leukemic phase, chronic lymphocytic leukemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CLL và MCL là 2 phân nhóm bệnh lý ác tính dòng lympho được đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích lũy của các tế bào lympho B CD5 + trưởng thành. Cơ chế bệnh sinh của 2 nhóm bệnh này liên quan đến các tương tác phức tạp của 3 yếu tố cơ bản: tính nhạy cảm về mặt di truyền, tương tác giữa các tế bào u với vi môi trường của chúng và các đột biến

gen mắc phải sẽ định hình quá trình tiến triển của bệnh [1]. Thông thường, hạch ngoại vi là vị trí tổn thương phổ biến nhất của MCL, tuy nhiên có khoảng 10% bệnh nhân MCL tiến triển sang giai đoạn leukemia gây ra tình trạng tăng sinh mạnh tế bào u vào máu và tủy xương [2] giống với hình ảnh tổn thương thường gặp trên bệnh nhân CLL. Thêm vào đó, nhiều đặc điểm về hình thái tế bào và miễn dịch của hai nhóm bệnh lý này cũng tương tự nhau đã gây ra nhiều khó khăn trong chẩn đoán. Chính vì vậy, để tìm ra các đặc điểm khác biệt, từ đó giúp các bác sĩ chẩn đoán chính xác từng thể bệnh, chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu một số đặc điểm tế bào và miễn dịch ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho và u lympho tế bào áo nang giai đoạn leukemia” với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm tế bào và miễn dịch ở bệnh nhân tăng sinh đơn dòng lympho B trong tủy xương được chẩn đoán là CLL và MCL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 135 bệnh nhân, trong đó 103 bệnh nhân CLL và 32 bệnh nhân MCL giai đoạn leukemia có CD5 dương tính trên phân loại miễn dịch tủy xương hoặc hóa mô miễn dịch mô sinh thiết tủy xương, được chẩn đoán lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương thời gian từ 06/2019 đến 06/2024.

- Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

+ BN được chẩn đoán xác định là CLL và MCL có tăng sinh lympho B đơn dòng trong tủy xương >30%.

+ CD5 dương tính trên xét nghiệm phân loại miễn dịch hoặc hóa mô miễn dịch.

+ BN được làm đầy đủ xét nghiệm: tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, tủy đồ, tế bào

dòng chảy, sinh thiết tủy xương, nhuộm hóa mô miễn dịch.

- Tiêu chuẩn loại trừ BN:

+ Bệnh nhân có mắc kèm một bệnh lý ác tính khác.

+ Bệnh nhân đã điều trị hóa chất trước khi nhập viện Huyết học.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang, vừa hồi cứu, vừa tiến cứu.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Các kỹ thuật xét nghiệm dùng trong nghiên cứu:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy đếm tự động hoàn toàn có kết nối kéo lam trên máy tự động.

- Xét nghiệm tế bào học tủy xương.

- Xét nghiệm tế bào dòng chảy dịch tủy xương.

- Xét nghiệm mô bệnh học tủy xương bằng phương pháp nhuộm HE.

- Xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch trên tiêu bản sinh thiết tủy xương.

2.2.4. Các tiêu chuẩn dùng trong nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán CLL

+ Tăng sinh đơn dòng tế bào dòng B trưởng thành với giá trị tuyệt đối ở máu ngoại vi $>5 \text{ G/l}$.

+ Tiêu chuẩn miễn dịch: Theo hệ thống điểm miễn dịch chẩn đoán CLL (Bảng 2.1)

Bảng 2.1. Thang điểm chẩn đoán CLL [3]

Dấu ấn	1 điểm	0 điểm	≥ 3 điểm: CLL < 3 điểm: Bệnh lý rối loạn đơn dòng lympho khác.
sIg	Dương yếu	Dương mạnh	
CD5	Dương tính	Âm tính	
CD23	Dương tính	Âm tính	
FMC7	Âm tính	Dương tính	
CD22 hoặc CD79b	Dương yếu	Dương mạnh	

- Tiêu chuẩn chẩn đoán u lympho tế bào áo nang giai đoạn leukemia [4]:

+ Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch mô lympho và/ hoặc tủy xương phát hiện tăng sinh tế bào lympho B với biểu hiện Cyclin d1 dương tính và hoặc SOX11 dương tính và hoặc FISH phát hiện chuyển đoạn t (11; 14).

+ Tăng tỷ lệ tế bào lympho bất thường trong tủy xương $\geq 30\%$.

+ Xuất hiện tế bào lympho bất thường trong máu ngoại vi.

- Tiêu chuẩn đánh giá dương tính trên các dấu ấn miễn dịch: Một dấu ấn được coi là dương tính khi biểu hiện ở trên 30% tế bào khảo sát.

- Đánh giá cường độ dương tính trên xét nghiệm tế bào dòng chảy [5]: được ước tính dựa vào thang logarit trên trục huỳnh quang và so sánh với thang đối chứng, trong đó:

+ Dương tính yếu: tương ứng với đỉnh dương tính trong phần trăm logarit đầu tiên.

+ Dương tính mạnh: tương ứng với đỉnh dương tính trong phần trăm logarit thứ hai hoặc thứ ba.

- Tiêu chuẩn về HST:

+ Lượng HST bình thường là từ 120 g/l.

+ Giảm lượng HST khi lượng HST $< 120 \text{ g/l}$.

- Tiêu chuẩn phân loại hình thái xâm lấn trên sinh thiết tủy xương:

✓ Dạng kẽ: một phần mô tạo máu bình

thường bị thay thế bằng các tế bào lympho nhưng vẫn bảo tồn được cấu trúc tủy xương và các tế bào mỡ.

✓ Dạng nốt: các nốt được tạo thành từ các tế bào lympho, các nốt này thường không có trung tâm mầm rõ ràng, không có các tế bào mỡ xen giữa các nốt.

✓ Dạng lan tỏa: sự thâm nhiễm lympho lan tỏa trong mô tủy xương với sự thay thế cấu trúc mô tạo máu bình thường cũng như tế

bào mỡ.

✓ Dạng hỗn hợp: sự kết hợp của dạng kẽ và dạng nốt.

2.2.5. Xử lý số liệu:

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Tính toán và phân tích các biến số theo tỷ lệ %, kiểm định T-Test, kiểm định χ^2 với $p < 0.05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

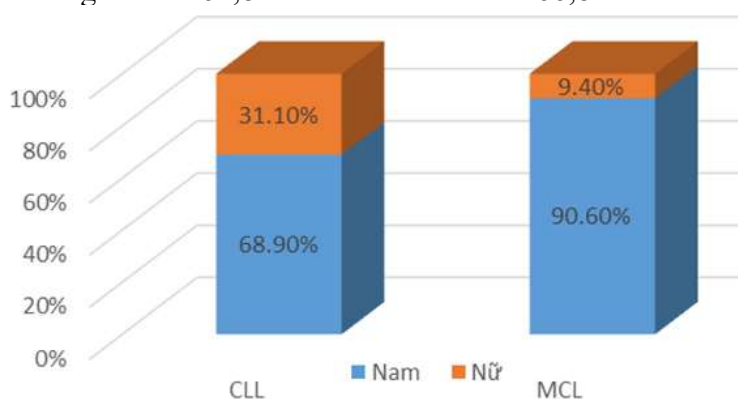
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm lứa tuổi của nhóm nghiên cứu

Tên thể bệnh	Tuổi trung bình	Tuổi lớn nhất	Tuổi nhỏ nhất
CLL	64,8±10,6	86	31
MCL	66,8±9,6	89	47
Chung	65,3±10,1	89	31

Nhận xét: Tuổi trung bình là 64,8 tuổi ở nhóm CLL và 66,8 tuổi ở nhóm MCL.



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính theo thể bệnh

Nhận xét: Nam giới gặp phổ biến hơn rất nhiều so với nữ giới ở cả 2 nhóm bệnh, đặc biệt ở MCL tỷ lệ nam giới chiếm tới trên 90%.

3.2. Đặc điểm tế bào và miễn dịch

Bảng 3.2: Đặc điểm về lượng huyết sắc tố của nhóm nghiên cứu:

Lượng HST	CLL	MCL	P
Lượng HST trung bình (g/l)	121,1±23,9	108,5±28,3	<0,05
HST ≥ 120 g/l (% , n)	65% (67)	37,5% (12)	<0,05
90 < HST < 120 g/l (% , n)	21,4% (22)	37,5% (12)	
60 < HST ≤ 90 g/l (% , n)	11,7% (12)	21,9% (7)	
HST ≤ 60 g/l (% , n)	1,9% (2)	3,1% (1)	
Tổng số (% , n)	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Lượng huyết sắc tố trung bình của nhóm CLL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm MCL. Tỷ lệ bệnh nhân có Hb ≤ 120 g/l ở nhóm MCL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CLL.

Bảng 3.3: Đặc điểm về số lượng tiểu cầu máu ngoại vi

Số lượng tiểu cầu	CLL (% , n)	MCL (% , n)	p
Số lượng tiểu cầu trung bình (G/l)	195,8 $\pm$ 105,7	156,6 $\pm$ 79,1	>0,05
Trên 450 G/l	2,9% (3)	0% (0)	
150-450 G/l	64,1% (66)	53,1% (17)	
Dưới 150 G/l	33% (34)	46,9% (15)	
Tổng số	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu trung bình ở nhóm CLL cao hơn so với nhóm MCL. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ BN giảm tiểu cầu ở nhóm MCL cao hơn so với nhóm CLL (tỷ lệ lần lượt là 46,9% và 33%).

Bảng 3.4: Đặc điểm số lượng bạch cầu máu ngoại vi

Số lượng bạch cầu	CLL (% , n)	MCL (% , n)
Bạch cầu >100 G/l	19,4% (20)	18,8% (6)
Bạch cầu từ 50-100 G/l	20,4% (21)	12,5% (4)
Bạch cầu từ 10-50 G/l	56,3% (58)	59,4% (19)
Bạch cầu <10 G/l	3,9% (4)	9,4% (3)
Tổng số	100% (103)	100% (32)

Nhận xét: Tỷ lệ BN có số lượng BN từ 10-50 G/l chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm (lần lượt là 56,3% và 59,4%). Tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu cao trên 100G/l khá tương đồng ở cả 2 nhóm bệnh (lần lượt là 19,4% và 18,8%).

Bảng 3.5: Đặc điểm mật độ tế bào tủy xương

Mật độ tế bào	CLL (% , n)	MCL (% , n)	p
Tăng	76,7% (79)	84,4% (27)	>0,05
Bình thường	21,4% (22)	15,6% (5)	
Giảm	1,9% (2)	0% (0)	
Tổng	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có mật độ tế bào tủy tăng (tỷ lệ 76,7% ở nhóm CLL và 84,4% ở nhóm MCL). Chỉ 1,9% bệnh nhân CLL có mật độ tế bào tủy giảm và không có bệnh nhân MCL nào có mật độ tế bào tủy giảm.

Bảng 3.6: Đặc điểm kích thước tế bào u trong tủy xương

Kích thước	CLL (% , n)	MCL (% , n)
Nhỏ, đều	87,3% (90)	78,1% (25)
Hỗn hợp lớn nhỏ	12,7% (13)	18,8% (6)
Lớn	0% (0)	3,1% (1)
Tổng	100% (103)	100% (32)

Nhận xét: Kích thước tế bào u nhỏ, đều chiếm đa số các trường hợp nghiên cứu (87,3% nhóm CLL và 78,1% nhóm MCL). Không có bệnh nhân CLL nào có tế bào kích thước lớn và chỉ 3,1% bệnh nhân MCL tế bào kích thước lớn.

Bảng 3.7: Đặc điểm hình thái tế bào u trong tủy xương

Hình thái	CLL (% , n)	MCL (% , n)
Nhân thô, không có hạt nhân	96,6% (100)	90,6% (29)
Tế bào có hạt nhân rõ	3,4% (3)	9,4% (3)
Tế bào nhân có khía	0% (0)	6,2% (2)
Tế bào có giả túc	0% (0)	3,1% (1)

Nhận xét: Các tế bào u chủ yếu là nhân thô, không có hạt nhân (96,6% CLL và 90,6% MCL). Tỷ lệ có hạt nhân, tế bào nhân có khía ở tế bào u của nhóm MCL cao hơn nhiều so với CLL.

Bảng 3.8: Biểu hiện của CD20 trên tế bào u

Biểu hiện	CLL (% , n)	MCL (% , n)	P
CD20 dương mạnh	85% (88)	100% (32)	>0,05
CD20 dương yếu	11,1% (11)	0% (0)	
CD20 âm tính	3,9% (4)	0% (0)	
Tổng số	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Không có bệnh nhân MCL nào có CD20 âm tính nhưng có 3,9% bệnh nhân CLL có CD20 âm tính.

Bảng 3.9: Tỷ lệ dương tính của một số dấu ấn khác

Dấu ấn	CLL (% , n)	MCL (% , n)	P
CD10	0% (0)	0% (0)	>0,05
FMC7	2,9% (3)	84,4% (27)	<0,05
CD22	71,9% (74)	93,8% (30)	<0,05
CD23	100% (103)	15,6% (5)	<0,05
Cyclin d1	0% (0)	100% (32)	<0,05
SOX11	0% (0)	96,9% (31)	<0,05
CD38	0% (0)	9,4% (3)	<0,05

Nhận xét: Tỷ lệ dương tính của FMC7, CD22, CD23, cyclin d, SOX11 và CD38 giữa 2 nhóm CLL và MCL là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.10: Đặc điểm phân bố tế bào u trên sinh thiết tủy xương

Hình thái	CLL (% , n)	MCL (% , n)	p
Lan tỏa	68,9% (72)	68,8% (22)	>0,05
Nốt	16,5% (17)	6,2% (2)	
Kẽ	1% (1)	9,4% (3)	
Hỗn hợp	13,6% (13)	15,6% (5)	
Tổng số	100% (103)	100% (32)	

Nhận xét: Phân bố dạng lan tỏa là hình thái phân bố chính ở cả 2 nhóm bệnh với tỷ lệ khá tương đồng (68,9% ở CLL và 68,8% ở MCL).

IV. BÀN LUẬN

Trong thực tế, có khoảng 10% bệnh nhân MCL có biểu hiện tại tủy xương và/ hoặc máu ngoại vi (giai đoạn leukemia). Đặc điểm

hình thái tế bào u và miễn dịch ở những bệnh nhân này tương tự với CLL và đặt ra thách thức chẩn đoán [2]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành so sánh các đặc điểm của một nhóm bệnh nhân MCL giai đoạn leukaemia với một nhóm các trường hợp CLL điển hình. Và chúng tôi nhận thấy rằng những bệnh nhân MCL giai đoạn leukemia và CLL có một số biểu hiện bệnh lý chồng chéo và chỉ ra một số điểm khác biệt chính hữu ích để phân biệt hai nhóm bệnh lý này. Việc này vô cùng quan trọng, giúp nâng cao cảnh giác nghi ngờ về MCL trong những trường hợp tăng sinh lympho có CD5 dương tính để từ đó chỉ định thêm các xét nghiệm hóa mô miễn dịch hay di truyền để chẩn đoán chính xác.

4.1. Đặc điểm chung về nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 135 bệnh nhân tăng sinh lympho B có CD5 dương tính trên xét nghiệm phân loại miễn dịch tủy xương hoặc hóa mô miễn dịch sinh thiết tủy xương, trong đó có 103 bệnh nhân được chẩn đoán CLL (chiếm 76,3%) và 32 bệnh nhân được chẩn đoán MCL (chiếm 23,7%). Lứa tuổi thường gặp ở nhóm bệnh lý này là trung niên và cao tuổi, với tuổi trung bình là 65,3 tuổi và không có sự khác biệt tuổi trung bình giữa nhóm CLL và MCL (Bảng 3.1). Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Lianqun Qiu và cộng sự (2021) với tuổi trung bình ở bệnh nhân CLL là 60 tuổi và ở MCL là 62,5 tuổi [6]. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nhiều so với nữ, đặc biệt trong nhóm MCL, tỷ lệ nam giới chiếm tới 90,6% (Biểu đồ 3.1). Còn tỷ lệ nam: nữ ở nhóm CLL khoảng 2:1. Tỷ lệ này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Tharine S và cộng sự (2005) trên bệnh nhân CLL [7].

4.2. Đặc điểm về tế bào máu ngoại vi

và tủy xương

Đặc điểm tế bào máu ngoại vi: Có một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm huyết sắc tố ở nhóm bệnh nhân CLL và MCL. Trong khi có tới 65% bệnh nhân CLL có lượng HST tại thời điểm chẩn đoán trong giới hạn bình thường thì tỷ lệ này ở bệnh nhân MCL chỉ là 37,5%. Trong số các bệnh nhân có giảm lượng HST, thì phần lớn bệnh nhân là HST trong khoảng từ 60-120 g/l, tỷ lệ $HST \leq 60 \text{ g/l}$ rất thấp (Bảng 3.2). Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm MCL cao hơn nhóm CLL, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 3.3). Tương tự, so sánh số lượng bạch cầu máu ngoại vi của 2 nhóm cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.4). Vì vậy, có thể thấy ở 3 chỉ số tế bào máu ngoại vi, đường như chỉ có lượng HST phần nào có giá trị dự đoán về chẩn đoán, hay nói khác đi, nếu bệnh nhân tăng sinh lympho B có CD5 dương tính mà kèm theo triệu chứng thiếu máu thì khả năng MCL là cao hơn CLL.

Về đặc điểm tế bào-mô bệnh học tủy xương: các mẫu dịch hút tủy xương và sinh thiết tủy xương được lấy ở gai chậu sau trên của 135 bệnh nhân nghiên cứu. Hình thái tế bào u ở 2 nhóm bệnh chủ yếu là tế bào kích thước nhỏ, nhân thô, không có hạt nhân. Tuy nhiên ngoài ra, các hình thái bất thường khác gặp ở bệnh nhân MCL nhiều hơn so với CLL, ví dụ như không gặp bệnh nhân nào có tế bào nhân khía trong khi tỷ lệ này ở nhóm MCL là 6,4%. Trong nghiên cứu của mình, Larry H cũng chỉ ra rằng, hình thái tế bào u trong MCL khá thay đổi, kích thước nhỏ, nhân thô, nguyên sinh chất hẹp gặp trong hầu hết các trường hợp, tuy nhiên có thể nhân lớn, có hạt nhân,... [8]. Wang và cộng sự đã báo cáo 7 trường hợp MCL giai đoạn leukemia chuyển dạng thành tế bào blastoid

sau khi đạt được sự chuyển vị MYC. Dạng phân bố chính của cả 2 thể bệnh trong tủy xương là dạng lan tỏa, với tỷ lệ lần lượt là 68,9% và 68,8%. Dạng nốt gập tỷ lệ cao hơn ở CLL trong khi dạng kẽ gập nhiều hơn ở MCL. Sự kết hợp của các dạng xâm lấn này chiếm tỷ lệ khá tương đồng ở cả 2 thể (Bảng 3.10). Các tài liệu cũng cho thấy, dạng lan tỏa, dạng nốt và dạng kẽ là 3 hình thái thường thấy nhất trong cả CLL và MCL, trong đó dạng lan tỏa là dạng gập phổ biến nhất [8] [9]. Nghiên cứu của C. Rozman và cộng sự (1984) trên 329 bệnh nhân CLL cho thấy thâm nhiễm dạng lan tỏa có thời gian sống ngắn hơn so với dạng nốt và dạng kẽ [10].

Đến đây, có thể thấy, thật khó để phân biệt được CLL và MCL nếu chỉ dựa vào đặc điểm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cũng như hình thái tế bào và hình thái xâm lấn tủy xương trên xét nghiệm mô bệnh học tủy xương. Chúng tôi nhận thấy rằng, đặc điểm miễn dịch rất quan trọng để chẩn đoán chính xác thể bệnh.

4.3. Đặc điểm các dấu ấn miễn dịch

Bảng 3.8 và 3.9 cho thấy, so với một tỷ lệ dương tính yếu đến âm tính với CD20 của CLL thì các tế bào MCL dương tính mạnh với CD20 trong tất cả các trường hợp trong nghiên cứu. Biểu hiện của CD23 rất mạnh mẽ trong hầu hết các trường hợp của CLL còn trong MCL chỉ gặp một tỷ lệ nhỏ. Điều đáng bàn luận ở đây là các trường hợp MCL có CD23 dương tính rất tiệm cận với chẩn đoán CLL. Chính vì vậy nếu chúng ta chỉ dừng lại ở việc phân tích tế bào dòng chảy mà không tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch với cyclin d1 và hoặc SOX11 thì rất dễ bỏ sót chẩn đoán. Một số nghiên cứu đã được thực hiện để so sánh giữa MCL có CD5 và CD23 dương tính với CLL như nghiên cứu

của Lianqun Qui và cộng sự (2021) [6]. Tác giả cũng cho thấy khó có thể phân biệt nếu chỉ dựa vào hình thái và đặc điểm sinh thiết tủy xương mà kiểu hình miễn dịch mới là công cụ hữu ích nhất để phân biệt MCL có CD5 và CD23 dương tính với CLL. Cyclin d1 và LEF1 là các marker được khuyến cáo chỉ định để phân biệt, trong đó các bệnh nhân MCL giống CLL trong nghiên cứu của Lianqun Qui dương tính với Cyclin d1 và âm tính LEF1 trong khi CLL thì âm tính với cyclin d1 và dương tính LEF1. Ngoài ra tác giả cũng cho thấy ý nghĩa của CD43 trong trường hợp này với hầu hết các trường hợp CLL dương tính với CD43 thì MCL chỉ dương tính trong 29%. Quay lại với nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân của chúng tôi sau khi phân tích xét nghiệm tế bào dòng chảy có CD5 dương tính đều được tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch với Cyclin d1 và SOX11, chính vì vậy chúng tôi đã phát hiện ra 5 trường hợp MCL có CD23 dương tính. Mặt khác, trong 32 trường hợp MCL của chúng tôi, 100% dương tính với cyclin d1, 96,9% dương tính với SOX11 và gặp một trường hợp âm tính với SOX11 với chẩn đoán là bệnh bạch cầu không hạch MCL (Leukeamic non-nodal mantle cell lymphoma). Chúng ta cũng biết rằng, SOX11 là một dấu ấn khá ý nghĩa vừa có giá trị chẩn đoán, vừa có giá trị tiên lượng. SOX11 kích hoạt PAX5 liên tục, ngăn chặn sự biệt hóa tế bào B cuối cùng và thúc đẩy sự phát triển của khối u [11]. SOX11 cũng có thể trực tiếp hoạt động thông qua việc ức chế phiên mã của BCL6 để ngăn chặn các tế bào MCL xâm nhập vào các trung tâm mầm. Việc điều hòa tăng yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu A (PDGF-A) bởi SOX11 có thể thúc đẩy xâm lấn mô và hình thành mạch máu mới, góp phần vào diễn biến nhanh của bệnh [12].

Kể từ phân loại của Tổ chức Y tế thế giới WHO 2016, một dưới nhóm của MCL được đưa vào là bệnh bạch cầu không hạch MCL (Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma) với đặc điểm chỉ biểu hiện liên quan máu ngoại vi, tủy xương và lách mà không có tổn thương tại hạch và âm tính với SOX11 đi kèm với tiến triển chậm và tiên lượng tốt hơn. Chính vì vậy xem xét tổng thể về lâm sàng và đặc điểm tế bào- miễn dịch, bệnh nhân của chúng tôi đã thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán với nhóm bệnh lý này. Thực tế theo dõi trên lâm sàng cũng cho thấy bệnh nhân này có tiến triển rất chậm với mức bạch cầu lympho máu ngoại vi tăng chậm và dao động dưới 50G/l. Vì vậy, có lẽ việc bổ sung SOX11 như một dấu ấn bắt buộc đi cùng cyclin d1 rất cần thiết để chẩn đoán và quản lý riêng nhóm bệnh nhân này, tránh việc điều trị hóa chất quá mức.

Ngoài ra, FMC7 cũng là một dấu ấn ý nghĩa để dự đoán chẩn đoán MCL và CLL. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt rất rõ rệt giữa tỷ lệ dương tính với FMC7 của 2 thể bệnh này.

V. KẾT LUẬN

Qua mô tả và so sánh các đặc điểm tế bào, mô bệnh học và miễn dịch ở 103 bệnh nhân CLL và 32 bệnh nhân MCL tại Viện HH-TM Trung ương từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2024, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận:

5.1. Đặc điểm máu ngoại vi

- Tỷ lệ bệnh nhân có giảm HST ở nhóm MCL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CLL, với tỷ lệ lần lượt là 62,5% ở MCL và 35 ở CLL.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa số lượng tiểu cầu và bạch cầu ở hai nhóm bệnh nhân này.

5.2. Đặc điểm tế bào - mô bệnh học tủy xương và miễn dịch

- Đa phần các trường hợp cho thấy tế bào u có đặc điểm là kích thước nhỏ, nhân thô. Tuy nhiên tỷ lệ gặp các hình thái bất thường khác ở nhóm MCL cao hơn nhóm CLL.

- Phân bố lan tỏa là dạng phân bố phổ biến nhất trong cả 2 thể bệnh với tỷ lệ tương tự nhau (68,8% ở CLL và 68,9% ở MCL). Dạng nốt gặp nhiều hơn ở CLL trong khi dạng kẽ lại gặp nhiều hơn ở MCL.

- Đặc điểm miễn dịch:

+ CD20 dương tính mạnh trên toàn bộ bệnh nhân MCL nhưng có 1 tỷ lệ nhỏ bệnh nhân CLL có CD20 âm tính (3,9%).

+ CD23 dương tính ở tất cả các trường hợp CLL nhưng có một tỷ lệ MCL có CD23 dương tính (15,6%).

+ Cyclin d1 và SOX11 dương tính ở hầu hết các trường hợp MCL nhưng âm tính 100% trên CLL.

+ Tỷ lệ dương tính của FMC7 và CD22 ở bệnh nhân MCL cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân CLL.

VI. KIẾN NGHỊ

Nhuộm hóa mô miễn dịch Cyclin d1 và SOX11 mảnh sinh thiết tủy xương cho tất cả bệnh nhân tăng sinh đơn dòng lympho B có CD5 dương tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Puente XS, Jares P, Campo E.** Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions. *Blood*. 2018;131(21):2283-2296. doi:10.1182/blood-2017-10-764373.
2. **S Pittaluga, G Verhoef, A Criel, et al** (1996) Prognostic significance of bone marrow trephine and peripheral blood smears

- in 55 patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 21 (1996), pp. 115-125.
3. **Oscier D, Fegan C, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125(3):294-317. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04898. x
 4. **Wong K.F., Chan J.K., So J.C. et al.** (1999). Mantle cell lymphoma in leukemic phase: characterization of its broad cytologic spectrum with emphasis on the importance of distinction from other chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer*, 86(5), 850–857.
 5. **Matutes E, Owusu-Ankomah K, et al.** The immunological profile of B cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994; 8: 1640-1645.
 6. **Qiu L, Xu J, Tang G, et al.** Mantle cell lymphoma with chronic lymphocytic leukemia-like features: a diagnostic mimic and pitfall. *Hum Pathol*. 2022;119:59-68. doi: 10.1016/j.humpath.2021.11.001.
 7. **Sriphatphiriyakun T, Auewarakul CU.** Clinical presentation and outcome of Thai patients with chronic lymphocytic leukemia: retrospective analysis of 184 cases. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2005;23(4):197-203.
 8. **Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD.** Mantle Cell Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 80 Cases. *Blood*. 1997;89(6):2067-2078. doi:10.1182/blood.V89.6.2067.
 9. **Inamdar KV, Bueso-Ramos CE.** Pathology of chronic lymphocytic leukemia: an update. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(5):363-389. doi:10.1016/j.anndiagpath.2007.08.002.
 10. **Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, et al.** Bone Marrow Histologic Pattern—The Best Single Prognostic Parameter in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Survival Analysis of 329 Cases. *Blood*. 1984;64(3): 642-648. doi:10.1182/blood.V64.3.642.642.
 11. **Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, et al.** SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2175-2185. doi:10.1182/blood-2012-06-438937.
 12. **Soldini D, Valera A, Solé C, et al.** Assessment of SOX11 expression in routine lymphoma tissue sections: Characterization of new monoclonal antibodies for diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(1):86-93. doi:10.1097/PAS.0b013e3182a43996.