

Vai trò hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán và phân loại u lympho dạ dày – ruột

Nguyễn Duy Thịnh¹, Đặng Công Thuận^{1*}, Nguyễn Trần Bảo Song¹,
Ngô Quý Trân¹, Trần Thị Nam Phương¹

(1) Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh và Pháp y, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

U lympho (ULP) dạ dày - ruột thường có tiên lượng tốt hơn so với ung thư biểu mô tuyến nguyên phát và đáp ứng tốt với hóa trị nếu được chẩn đoán chính xác và kịp thời. Phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (2016) đối với nhóm bệnh lý không đồng nhất này đã nhấn mạnh vai trò của hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử. Xác định nguồn gốc tế bào u là lympho B hay lympho T, ở vùng rìa, vùng áo nang hay tâm nang... bằng cách xác định các kiểu hình miễn dịch đặc trưng bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch là phương pháp hiện đại. Qua đó giúp chẩn đoán xác định hầu hết các tít của ULP dạ dày - ruột, hỗ trợ điều trị kịp thời, giúp định hướng điều trị đích và góp phần cải thiện tiên lượng cũng như nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân u lympho dạ dày-ruột. Vai trò của sinh học phân tử đối với phân loại và tiên lượng các tít vẫn còn đang nghiên cứu.

Từ khóa: Phân loại U lympho dạ dày – ruột, Hóa mô miễn dịch, tổng quan

Summary

The role of immunohistochemistry in the diagnosis and classification of gastrointestinal lymphoma

Nguyen Duy Thinh¹, Dang Cong Thuan^{1*}, Nguyen Tran Bao Song¹,
Ngo Quy Tran¹, Tran Thi Nam Phuong¹

Department of Histology, Embryology, Pathology and Forensic,
Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Gastrointestinal lymphoma has a better prognosis than primary adenocarcinoma and responds well to chemotherapy if diagnosed correctly and promptly. WHO classification (2016) for this heterogeneous group of diseases has emphasized the role of immunohistochemistry and molecular biology. Determining the origin of tumor cells as B-lymphocytes or T-lymphocytes, in the marginal zone, mantle zone, or germinal center regions by identifying specific immune phenotypes by immunohistochemical techniques is an advanced method. Thereby helping to identify most types of gastrointestinal lymphoma, helping to orient targeted treatment, and contributing to improving prognosis as well as improving quality of life for patients. The role of molecular biology in the classification and prognosis of subtypes of gastrointestinal lymphoma is still studying.

Key words: Gastrointestinal lymphoma classification, Immunohistochemistry, Review

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

1.1. Mở đầu

Ống tiêu hóa là nơi tiếp xúc thường xuyên với các yếu tố bên ngoài, mô lympho liên quan ống tiêu hóa đóng vai trò chính trong phản ứng với các mầm bệnh và kháng nguyên khác thông qua các phản ứng đặc hiệu của các tế bào lympho từ đó cũng dễ gây ra các rối loạn tăng sinh của mô bạch huyết. Vì vậy không ngạc nhiên khi ULP dạ dày - ruột là vị trí thường gặp nhất của ULP ngoài hạch [9] với tỉ lệ 30 - 40% và chiếm 10 - 15% của tất cả ULP không Hodgkin [8]. Bệnh nguyên của ULP dạ dày ruột hiện

vẫn chưa rõ nhưng có những yếu tố nguy cơ đã được xác nhận là nhiễm *Helicobacter pylori*, thường xuyên nhiễm trùng, bệnh celiac, bệnh viêm ruột và rối loạn tự miễn [7, 20]. Sự phân bố của các ULP dạ dày - ruột rất khác nhau giữa các vùng địa lý, ULP tế bào B được báo cáo nhiều hơn ở các nước phương Tây, trong khi phương Đông các nước có tỷ lệ mắc u lympho tế bào T cao hơn [7]. Chẩn đoán và phân loại chính xác u lympho (ULP) dạ dày - ruột theo WHO là rất quan trọng vì phạm vi lựa chọn điều trị cho các dưới tít của nhóm bệnh này rất rộng từ theo dõi, kháng sinh, xạ trị, hóa trị, phẫu thuật cho đến ghép

tế bào gốc [7, 10]. Tuy nhiên, đến nay, chẩn đoán ULP dạ dày – ruột là một thách thức và cách tiếp cận tích hợp dựa trên lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và phân tử là cần thiết. Trong đó mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch nên được sử dụng để chẩn đoán xác định [15].

1.2. Sơ lược đặc điểm giải phẫu-mô học đường tiêu hóa

Hệ tiêu hóa là cơ quan có nhiệm vụ tiêu hóa và hấp thu thức ăn. Bắt đầu từ ổ miệng nơi nhận thức ăn, tận cùng ở hậu môn nơi thải chất cặn bã không tiêu hóa được. Từ trên xuống dưới hệ tiêu hóa gồm có các thành phần sau: ổ miệng, hầu, thực quản, dạ dày, ruột non và ruột già. Ngoại trừ ổ miệng và hầu có hình dạng đặc biệt, còn các phần còn lại có hình dạng ống rỗng nên được gọi là ống tiêu hóa (ÔTH) [3].

Ngoài những cấu trúc riêng phù hợp với chức năng riêng cho từng đoạn, thành của ÔTH có cấu trúc cơ bản giống nhau, từ trong ra ngoài gồm 4 lớp [2].

- Tầng niêm mạc: gồm 3 lớp

• Lớp biểu mô: lợp trên bề mặt niêm mạc. Biểu mô lát tầng không sừng hóa ở thực quản và ở hậu môn, biểu mô trụ đơn ở ruột.

• Lớp đệm: lớp mô liên kết thưa, có mạch máu, mạch bạch huyết, đầu tận cùng thần kinh.

• Lớp cơ niêm: những sợi cơ trơn xếp thành hai lớp mỏng, trong sợi vòng, ngoài sợi dọc.

Cấu trúc cần nhấn mạnh là lớp đệm. Mô bạch huyết trong lớp đệm là những đám tế bào lympho rải rác hay những nang lympho, càng xuống phía dưới (ở ruột), mô bạch huyết càng phát triển. Đặc biệt, vùng niêm mạc ruột non chứa các mảng tổ chức lympho là sự tập hợp cả các lympho bào ở vùng rìa nằm trong lớp biểu mô và được gọi là tổ chức lympho niêm mạc và làm nên cấu trúc mô lympho liên quan niêm mạc (Mucosa – associated lymphoid

tissue MALT). Lympho bào ở niêm mạc chủ yếu là lympho bào B. Đây chính là nguồn gốc của hầu hết các u lympho nguyên phát ÔTH [17].

- Tầng dưới niêm mạc: tạo thành bởi mô liên kết thưa trong có nhiều sợi chun, nhiều mạch máu, mạch bạch huyết, những sợi thần kinh, những đám rối thần kinh Meissner.

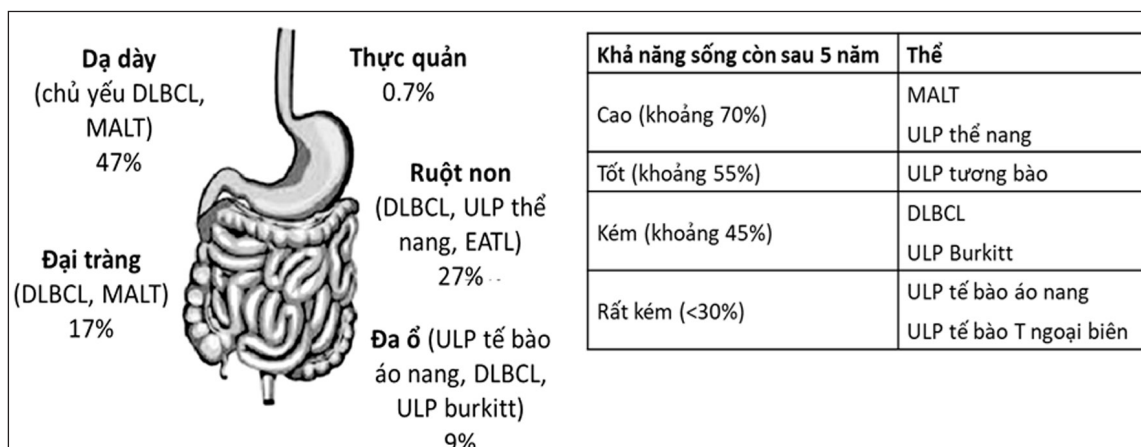
- Tầng cơ: tạo thành bởi những sợi cơ trơn (trừ đoạn ¼ trên thực quản), trong hướng vòng, ngoài hướng dọc.

- Tầng thanh mạc: màng mô liên kết thưa mà mặt ngoài được lợp bởi một lớp trung biểu mô.

2. CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN LOẠI U LYMPHO (ULP) DẠ DÀY – RUỘT

Triệu chứng lâm sàng rất khác nhau ở mỗi bệnh nhân, có thể đơn độc hoặc kết hợp của các triệu chứng: khó tiêu, đau thượng vị, đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sụt cân, rối loạn hấp thu, tắc ruột và thiếu máu.

Hình ảnh nội soi của ULP ở dạ dày thường có 3 loại: (1) khối lồi dạng polyp vào lòng dạ dày, (2) loét thâm nhiễm và (3) niêm mạc lớn dạng u và phì đại. Tuy nhiên đa số vẫn là những hình ảnh không đặc hiệu như niêm mạc sung huyết, phù nề, dễ mủn vỡ hoặc trợt. Ở ruột non, tổn thương của EATL thường có nhiều ổ và có thể ở dạng nếp niêm mạc phẳng hoặc loét [4, 8]. Đánh giá ULP ở ruột non được cách mạng hóa từ khi có nội soi viên nang và kỹ thuật nội soi bóng đôi có sinh thiết. Nhờ đó đã giảm được can thiệp phẫu thuật với ULP [19]. Sinh thiết ULP cần lấy ở lớp sâu và phải lấy đủ bệnh phẩm để có thể làm HMMD và phân tử [4]. Một chẩn đoán ULP dạ dày - ruột đầy đủ cần có phân loại mô bệnh học và giai đoạn chính xác, đây là hai yếu tố này ảnh hưởng đến quyết định điều trị [7]. Sự phân bố về vị trí và tiên lượng của các tıp của ULP dạ dày ruột được mô tả ở hình 1.



Hình 1. Phân bố và tiên lượng của các ULP dạ dày – ruột [14].

2.1. Phân loại mô bệnh học

Các hệ thống phân loại cho ULP không Hodgkin đã thay đổi thường xuyên và đáng kể từ khi được giới thiệu lần đầu tiên vào những năm 1950 và vẫn tiếp tục phát triển nhờ những tiến bộ trong kỹ thuật chẩn đoán. Từ dựa vào các đặc điểm hình thái, lâm sàng đến mô hình phân loại hiện đại là sự kết hợp dữ liệu của kiểu hình miễn dịch, tế bào và sinh học phân tử [5]. Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI) năm 1982, đã đưa ra cách xếp loại công thức thực hành (WF) mà trong đó bao gồm 10 thể với ba mức độ ác tính. Phân loại này dễ áp dụng và có thể dùng cho các cơ sở chưa có điều kiện làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch do đó được sử dụng rộng rãi hơn so với các phân loại trước đó. Tuy nhiên WF không phân biệt được loại tế bào lympho B hay T và các phân tích khác. Việc áp dụng công thức thực hành cho phân loại mô bệnh học của ULP đường tiêu hóa thường gặp nhiều khó khăn do có tiêu chí chưa được xây dựng và có nhiều hình thái của ULP dạ dày – ruột không phù hợp với phân loại của Công thức thực hành [13].

Năm 1994 Nhóm nghiên cứu ung thư hạch quốc tế (ILSG) đưa ra phân loại REAL cho phép phân loại các trường hợp với tip đặc hiệu cùng với độ ác tính của khối u [16]. Do đó, phân loại REAL đã được sử dụng để phân loại ULP không Hodgkin thậm chí trong các trung tâm nhỏ với khả năng phân tích hóa mô miễn dịch hạn chế [6]. Trên cơ sở của phân loại REAL phân loại của tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ra đời với các phiên bản 2001, cập nhật năm 2008 và lần cập nhật mới nhất hiện nay là phân loại WHO 2016 [11].

Bản cập nhật năm 2016, WHO phân loại khối ULP đã giới thiệu một số thay đổi quan trọng trong đó có thay đổi và bổ sung với phân loại ULP dạ dày ruột [23]. Những thay đổi và bổ sung này giúp chẩn đoán và quản lý các ULP ở giai đoạn rất sớm, đồng thời làm rõ hơn các tiêu chuẩn về gen, phân tử và liên

quan lâm sàng để giúp chiến lược điều trị đích tốt hơn [24]. Những điểm thay đổi chính của bản cập nhật có liên quan với ULP dạ dày ruột bao gồm:

Phân loại đã tách ULP tế bào B lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma -DLBCL) thành loại tế bào B tâm mầm (GCB) và loại tế bào B hoạt động (ABC) mà trước đó được gọi là loại không tâm mầm (Non-GCB) [25], trong đó ABC là loại cần điều trị tích cực hơn.

ULP T ở ruột được phân thành hai nhóm với kiểu hình miễn dịch đặc trưng là ULP T liên quan bệnh lý ruột (EATL) và ULP T biểu mô đơn dạng tại ruột (MEITL) là thể không liên quan đến bệnh Celiac và hay gặp ở người Châu Á, trước đây gọi là EATL loại 2. Bệnh thường có tổn thương lan rộng bên trong niêm mạc, có hoặc không có dạng u trong khi ULP tế bào T EATL thì thường là các u lớn và loét. MEITL thường có lâm sàng tiến triển nhanh và thời gian sống thêm trung bình khoảng 7 tháng [23].

ULP thể nang tá tràng (duodenal-type FL) là một dưới týp riêng [24]. ULP thể nang nói chung hay gặp ở người phương Tây hơn người châu Á. Nhưng ULP thể nang tá tràng thường được báo cáo ở các nước châu Á hơn đặc biệt là Nhật Bản. ULP thể nang tá tràng có đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tương tự ULP thể nang của hạch nhưng có đặc điểm lâm sàng và biểu hiện gen gần với u MALT hơn [12]. Tiên lượng tốt, chủ yếu theo dõi [24].

2.2. Phân loại giai đoạn

Các xét nghiệm xác định giai đoạn bao gồm chụp CT ngực, bụng, và tiểu khung; PET và sinh thiết tủy xương. Chẩn đoán cuối cùng về giai đoạn của ULP không Hodgkin nói chung dựa trên những triệu chứng lâm sàng cũng như kết quả mô bệnh học. Có nhiều hệ thống phân loại giai đoạn của ULP không Hodgkin và vẫn có một số mâu thuẫn khi so sánh giữa các hệ thống phân loại giai đoạn này. Được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay là phân loại Lugano [14] (bảng 2.1).

Bảng 1. So sánh phân loại Lugano, giai đoạn theo Ann Arbor hiệu chỉnh và hệ thống giai đoạn Paris [14].

Giai đoạn	Phân loại Lugano	Giai đoạn Ann Arbor điều chỉnh	Phân loại Paris	Mức độ lan rộng khối u
Giai đoạn I	I	IE1	T1 N0 M0–1 B0	Niêm mạc, dưới niêm mạc
		IE2	T2 N0 M0–1 B0	Lớp cơ niêm, dưới thanh mạc
		IE2	T3 N0 M0–1 B0	Xuyên thanh mạc
Giai đoạn II	II1	IIE1	T1–4 N1 M0–1 B0	Hạch vùng
	II2	IIE2	T1–4 N2 M0–1 B0	Hạch xa trong ổ bụng
	IIE	IE2	T1–4 N0 M0–1 B0	Xâm lấn cơ quan lân cận
Giai đoạn IV	IV	IIE	T1–4 N3 M0–1 B0	Hạch ngoài ổ bụng
		IVE	T1–4 N0–2 M2 B0	Tổn thương lan tỏa
		IVE	T1–4 N0–2 M0–1B1	Thâm nhiễm tủy xương

3. NGUYÊN LÝ VÀ VAI TRÒ HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN LOẠI ULP DẠ DÀY – RUỘT

3.1. Nguyên lý

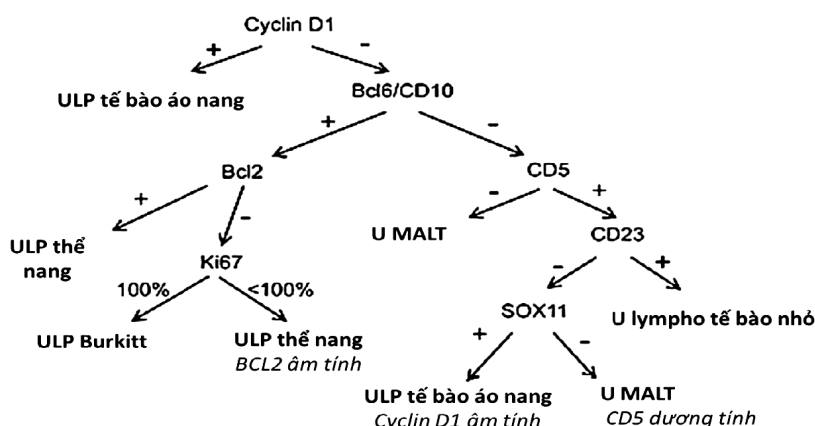
Hóa mô miễn dịch (HMD) là sự kết hợp của miễn dịch học và mô học. Ứng dụng HMD thường dùng trong chẩn đoán ULP dạ dày - ruột là dùng kháng thể đặc hiệu để xác định sự hiện diện của kháng nguyên trong mô hoặc tế bào dựa theo phản ứng miễn dịch (kháng nguyên – kháng thể) kết hợp với hóa chất nhuộm màu, từ đó có thể quan sát, đánh giá hình thái học và phân loại kiểu hình miễn dịch của u lympho dạ dày- ruột trở nên dễ dàng hơn [1].

3.2. Vai trò của hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán và phân loại các ULP dạ dày ruột

Kỹ thuật hoá mô miễn dịch được sử dụng để xác định biểu hiện (hay không biểu hiện) một kháng nguyên riêng biệt của mô, xác định tình trạng kháng nguyên của các tế bào riêng biệt trong mô đó và vị trí của các kháng nguyên này trong cấu trúc tế bào. Hoá mô miễn dịch giúp chẩn đoán phân biệt về bản chất và nguồn gốc của tế bào, bản chất của mô u thông qua sự hiện diện của một số kháng nguyên đặc hiệu, đặc biệt trong trường hợp các mô kém biệt

hoá hoặc không biệt hoá trên mô học. Trong một số trường hợp, HMD giúp cho việc chẩn đoán phân biệt giữa u lành và u ác. Hoá mô miễn dịch còn giúp xác định các dấu hiệu của thành phần tế bào ở mức sinh học phân tử, qua đó người ta có thể tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng của tế bào và mô với các rối loạn về quá trình phát triển như quá trình phát sinh, phát triển của mô ung thư hoặc các rối loạn khác như rối loạn chuyển hoá, rối loạn do viêm, nhiễm trùng gây ra [1].

Năm 2020 Marco Pizzi và cộng sự đề nghị cách tiếp cận chẩn đoán đối với các tổn thương lympho tân sinh dạ dày ruột như sau: đầu tiên là đánh giá tổn thương lành tính hay ác tính dựa trên đặc điểm mô bệnh học. Tiếp theo là xác định tổn thương nguyên phát hay thứ phát dựa theo các tiêu chuẩn của Dawson. Đối với nhóm ULP tế bào B có thể phân thành hai nhóm: nhóm tế bào B nhỏ đến trung bình và nhóm tế bào B trung bình đến lớn. Với nhóm tế bào B nhỏ đến trung bình, sử dụng các dấu ấn miễn dịch để phân biệt các dưới týp theo sơ đồ 3.1 Các ULP tế bào B trung bình đến lớn thì sử dụng các dấu ấn để xác định là DLBCL hay là ULP Burkitt. Với ULP tế bào T thì sử dụng các dấu ấn để phân biệt các týp EATL, MEITL [15].



Sơ đồ 1. Các bước sử dụng dấu ấn HMD để chẩn đoán các ULP tế bào B nhỏ đến trung bình ở dạ dày – ruột [15].

3.2.1. ULP liên quan niêm mạc (u MALT)

Là ULP thường gặp nhất ở dạ dày, là týp có độ ác tính thấp, do sự phát triển của các tế bào lympho nhỏ vùng ngoài rìa, cận nang. Hình ảnh nội soi của u MALT rất đa dạng, có thể chỉ là những thay đổi nhỏ ở niêm mạc cho đến dạng ổ loét hoặc dạng khối giống ung thư biểu mô dạ dày. Giai đoạn u là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất cho u MALT, siêu âm qua nội soi cho phép xác định mức độ xâm lấn của khối u (T1-4) và tình trạng di căn đến các hạch xung quanh [4]. Biểu hiện đặc trưng nhất trên mô bệnh

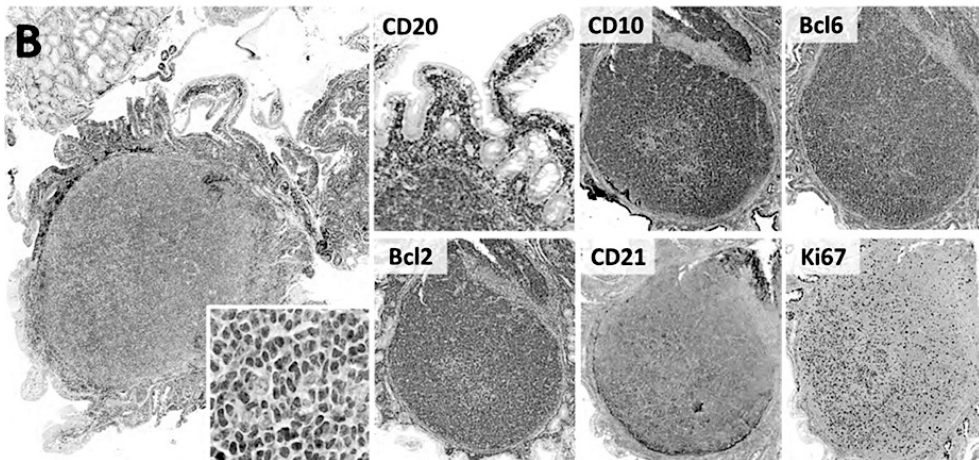
học của u MALT là các tổn thương biểu mô lympho do sự xâm nhập và phát hủy các tuyến niêm mạc bởi các tế bào u [5, 15]. Ở dạ dày đa số u MALT có liên quan với nhiễm H. pylori và có thể chẩn đoán bằng mô bệnh học nhuộm H.E. Trong một số trường hợp nghi ngờ sử dụng HMD để phân biệt với thâm nhiễm lympho phản ứng lành tính và ULP tế bào B nhỏ khác [22]. U MALT không có dấu ấn miễn dịch đặc hiệu mà tương tự kiểu miễn dịch với ULP tế bào B vùng rìa hiện diện trong lách, mảng Peyer và các hạch bạch huyết, do vậy kiểu hình miễn dịch của nó

là CD20 + hoặc chuỗi nhẹ +, CD5 -, CD10-, CD23- và cyclin D1- [18, 21]. Trong trường hợp không phù hợp giữa mô bệnh học và HMMD thì xét nghiệm sinh học phân tử để hỗ trợ cho chẩn đoán, chẳng hạn kỹ thuật FISH phát hiện chuyển đoạn t(11;18)(q21;q21) rất hữu ích để chẩn đoán và tiên lượng cho u MALT [21].

3.2.2. ULP thể nang

ULP thể nang nguyên phát chiếm ít hơn 7% ULP dạ dày ruột [8]. Thường gặp nhất ở tá tràng và có thể đồng thời có ở ruột non và ruột già [28]. ULP thể nang không ở tá tràng (ở đoạn ruột non khác và ruột già) hiếm gặp hơn ở tá tràng và thường biểu

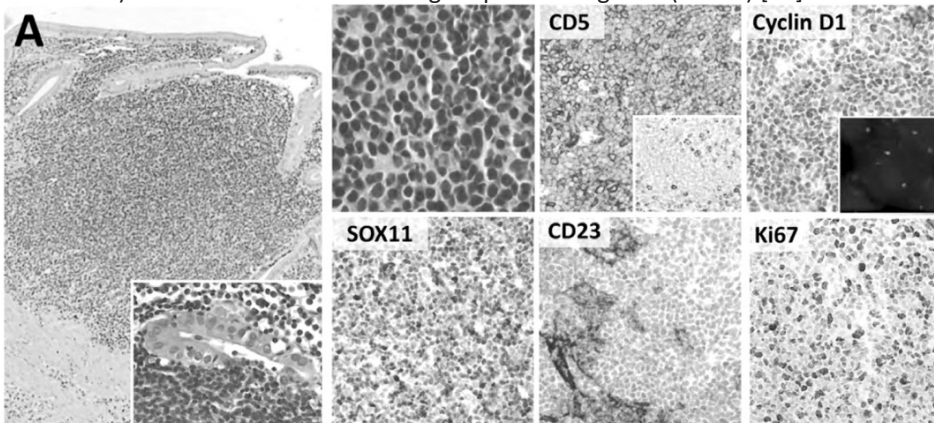
hiện đau bụng, tắc ruột, lồng ruột. ULT thể nang nguyên phát ở tá tràng là biến thể có tiên lượng tốt và có đặc điểm bệnh học, lâm sàng rất đặc trưng. Thường là các tổn thương dạng polyp nhỏ phát hiện tình cờ khi nội soi tiêu. Về mặt mô học, thâm nhiễm tế bào lympho được giới hạn trong lớp màng liên kết của nhung mao tá tràng trong khi thành tá tràng không thay đổi trong khi ULP thể nang đoạn khác của ruột non và ruột già thì thường có thâm nhiễm sâu của nang lympho vào thành [15]. Kiểu hình miễn dịch của ULP thể nang ở tá tràng tương tự ULP thể nang của hạch, dương tính với CD20, CD10, Bcl-2, và BCL6, chỉ số tăng sinh Ki-67 thấp.



Hình 2. Mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch của ULP thể nang ở tá tràng

3.2.3. ULP tế bào áo nang

ULP tế bào áo nang chiếm 4 - 9% tổng số ULP không Hodgkin ống tiêu hóa. Hình ảnh điển hình trên nội soi là tổn thương đa polyp u lympho (lymphomatous polyposis) với kích thước và vị trí khác nhau ở ống tiêu hóa. Một số tổn thương có loét [4]. Mô bệnh học điển hình của ULP tế bào áo nang là nốt mờ, lan tỏa hoặc thâm nhiễm tế bào lympho quanh nang khu trú ở màng liên kết và dưới niêm mạc. Các tế bào lympho thâm nhiễm có kích thước nhỏ đến trung bình với bờ màng nhân không đều. Kiểu hình miễn dịch của ULP tế bào áo nang khá đặc trưng, dương tính mạnh với CD5, Cyclin D1 và SOX11. CD10, Bcl6 và CD23 thường (nhưng không phải luôn luôn) âm tính. Chỉ số Ki-67 thường thấp đến trung bình (hình 2) [15].

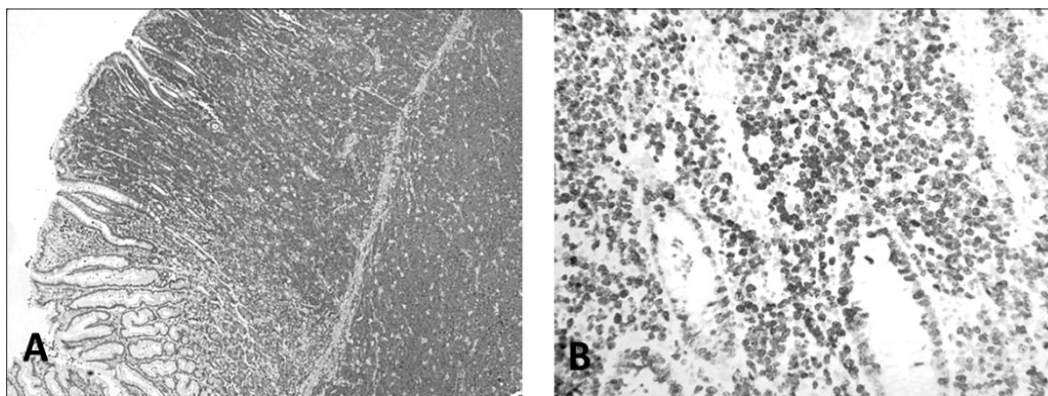


Hình 3. Mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch của ULP tế bào áo nang [15].

3.2.4. ULP Burkitt

Là loại ULP B tiến triển nhanh và tiên lượng kém, hiếm gặp ở dạ dày ruột nhưng đã được phát hiện nhiều hơn trong hai thập niên qua. Bệnh nguyên có liên quan rõ rệt với virus Epstein Barr [26]. Đây là loại u lympho không Hodgkin đường ruột phổ biến nhất ở trẻ em. Trên mô bệnh học ở độ phóng đại thấp u lympho Burkitt, cho thấy 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” (Hình 4 A). Đặc điểm quần thể tế bào đơn dạng kích thước trung bình giúp phân biệt với DLBCL có nhiều hình thái tế bào kích thước trung bình đến lớn [21] (Hình 3). Thường dương tính với các kháng thể dòng lympho B (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5), kháng thể trung tâm mầm (CD10, BCL6), CD43. ULP Burkitt đặc trưng khi chỉ số Ki-67 cao (90-100%) thể hiện sự phân chia rất nhanh của các tế bào u (hình 4B), có thể xác nhận bằng xét nghiệm PCR cho t(8,14) [9].



Hình 4. Hình ảnh mô bệnh học và nhuộm với Ki-67 của ULP Burkitt [9].

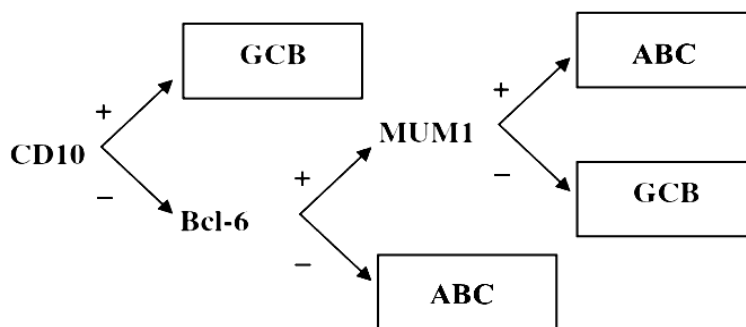
3.2.5. U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)

DLBCL là loại ULP tiến triển nhanh, có độ ác tính cao chiếm 40-70% ULP ở dạ dày. Có thể nguyên phát hoặc biến đổi từ u MALT. Hình ảnh trên nội soi bao gồm khối lồi, thâm nhiễm loét hoặc phì đại nếp niêm mạc [4]. Đặc trưng bởi các tế bào lympho lớn, với nhân lớn hơn gấp đôi kích thước của một tế bào lympho nhỏ, và thường lớn hơn nhân của đại thực bào mô. Trong hầu hết các trường hợp, các tế bào chiếm ưu thế trông giống như nguyên tâm bào hoặc nguyên bào miễn dịch, tuy nhiên, hỗn hợp của hai loại tế bào này cũng thường gặp. Các tế bào u kích thước trung bình đến lớn, có nhân tròn, bầu dục hoặc màng nhân hơi không đều với chất nhuộm sắc không đều, hạt nhân rõ và bào tương ưa kiềm. Về mặt mô học, có sự xâm nhập mạnh mẽ các tế

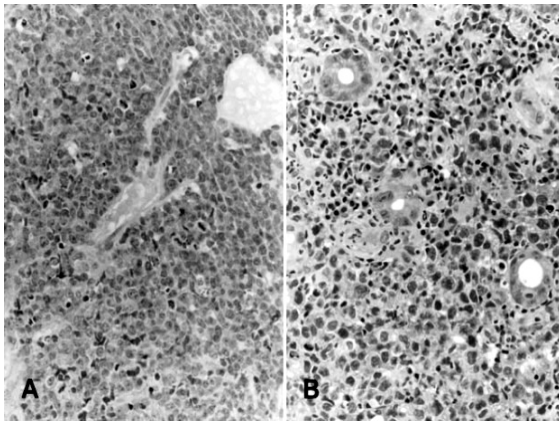
bào vào mô đệm niêm mạc [8]. Là type có đặc tính không đồng nhất về sinh học nên DLBCL thường có kiểu hình miễn dịch thay đổi. Dương tính mạnh với các dấu ấn của lympho B là CD20, CD19, PAX5, CD79a. Biểu hiện thay đổi với các dấu ấn CD10, Bcl6, MUM1, Bcl2 và Myc. Với CD30, CD23 và CD5 đôi khi có thể dương tính, trong khi Cyclin D1, SOX11 và TdT luôn âm tính. Nhằm giúp tiên lượng tốt hơn, chẩn đoán DLBCL hiện nay nên được chia thành 2 loại theo phân loại WHO 2016 là loại tế bào B tâm mầm (GCB) và loại tế bào B hoạt động (ABC) như sơ đồ 1 [24, 27].

GCB có kiểu hình miễn dịch CD10 + hoặc CD10-, Bcl6 + và MUM1-;

ABC có kiểu hình miễn dịch CD10-, Bcl-6-, hoặc CD10-, Bcl-6+ và MUM1+.



Sơ đồ 2. Phân loại u DLBCL dựa vào các dấu ấn CD10, Bcl-6, MUM1 [24, 27]



Hình 5. Mô bệnh học của ULP Burkitt (A) và DLBCL (B) [21]

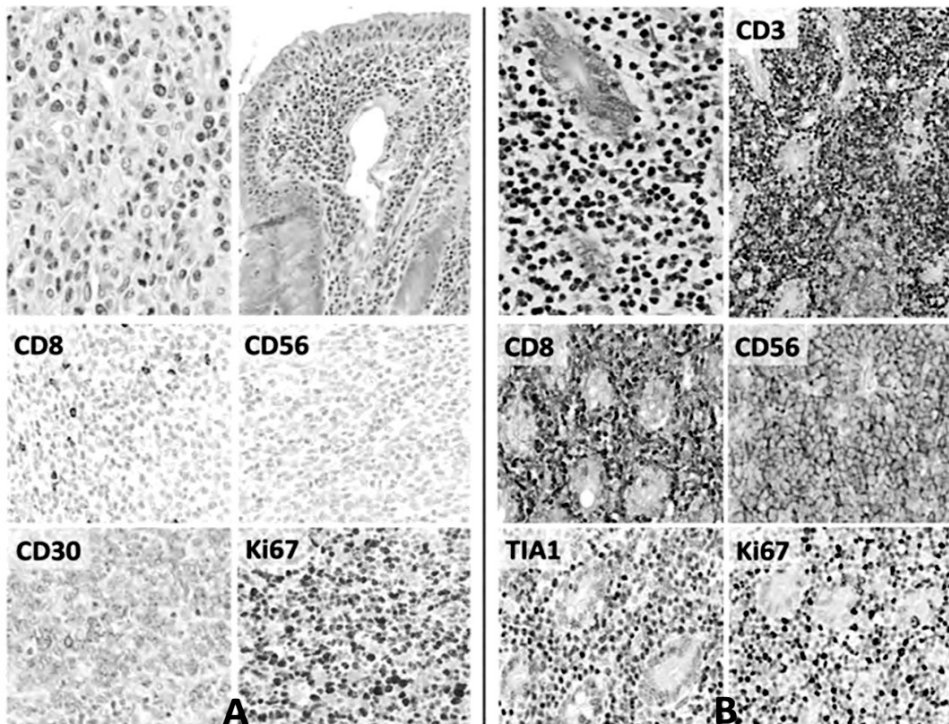
3.2.6. ULP T liên quan bệnh lý ruột (EATL)

Loại này thường liên quan bệnh lý Celiac. Bệnh thường gây kém hấp thu, sụt cân và các triệu chứng liên quan đến không dung nạp gluten. Trên nội soi, EATL thường có nhiều ổ và có thể ở dạng nếp niêm mạc phẳng hoặc loét. Hay gặp dạng u có loét thâm

nhĩm vào thành ruột, còn u dạng khối lớn hoặc giống u dưới niêm mạc thì ít gặp [4]. Trên mô bệnh học EATL có nhiều kiểu hình thái, thường gặp là 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. Hình ảnh điển hình của bệnh Celiac là hình ảnh bào mòn các nhung mao ruột và xâm nhập nhiều tế bào lympho trong biểu mô [21]. Kiểu hình miễn dịch là CD3+, CD5-, CD7+, CD8 +/-, CD4-, CD56-.

3.2.7. ULP tế bào T biểu mô đơn dạng tại ruột (MEITL)

Thường xuất hiện rải rác và không liên quan đến bệnh Celiac, triệu chứng thường gặp là tắc ruột hoặc thủng ruột non [4]. Khác với EATL, hình ảnh mô bệnh học của MEITL điển hình cho thấy một hình thái với các tế bào nhỏ và trung bình, không có thâm nhiễm viêm điển hình (thường không có hình ảnh xâm nhập các tế bào viêm). Biểu mô cũng có nhiều lympho bào nhưng thường không thấy tổn thương điển hình của bệnh Celiac [21]. Kiểu miễn dịch của MEITL để phân biệt với EATL là CD3+, CD8+, CD56+ và CD30- [15].



Hình 6. Mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch của ULP tế bào T liên quan bệnh lý ruột (A) và ULP tế bào T đơn dạng tại ruột (B) [21]

4. KẾT LUẬN

ULP dạ dày – ruột là nhóm bệnh không đồng nhất với biểu hiện lâm sàng, nội soi không đặc hiệu. Trên nội soi cần lưu ý các tổn thương gợi ý để có sinh thiết phù hợp và đầy đủ. Các mô bệnh phẩm

ngghi ngờ ULP dạ dày – ruột cần được phân tích bởi các nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm do việc phân loại mô bệnh học phức tạp và khó phân biệt giữa các tít mô học. Kết hợp mô bệnh học và hóa mô miễn dịch giúp phân biệt quá sản mô lympho

dạ dày-ruột (lành tính) hay u lympho dạ dày - ruột (ác tính), nguồn gốc tế bào lympho B, lympho T và các tít, dưới tít. Trong một số trường hợp có thể cần phối hợp với phân tích gen. Từ đó giúp việc lựa chọn điều trị và tiên lượng được dễ dàng hơn cho nhóm bệnh lý này. Tuy vậy, đây là nhóm bệnh lý

không đồng nhất do vậy sự biểu hiện của một số tít với các dấu ấn miễn dịch cũng có sự thay đổi do vậy cần có các nghiên cứu sâu hơn về kiểu hình miễn dịch nhằm tối ưu việc lựa chọn dấu ấn, giúp cho công tác chẩn đoán phân loại được nhanh, chính xác và đặc hiệu hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2016), Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Giải phẫu bệnh - Tế bào học, Bộ Y tế, chủ biên, Nhà Xuất Bản Y Học, Hà Nội, tr. 243-275.
2. Bình Trịnh (2007), "Hệ tiêu hóa", *Mô phối*, Nhà xuất bản Y học, tr. 165-177.
3. Quyền Nguyễn Quang (2012), *Bài giảng giải phẫu học*, Vol. 2, Nhà xuất bản y học.
4. Tuấn Kiều Văn (2018), *Clinical Gastrointestinal endoscopy (bản dịch)*, 2, Springer, Singapore.
5. Abramson Jeremy S. (2020), "Non-Hodgkin Lymphomas", *Abeloff's Clinical Oncology*, Elsevier, Philadelphia, pp. 1926-1948.
6. Aggarwal Deepti (2011), "Comparison of working formulation and REAL classification of non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 52 cases", *Hematology*. 16, pp. 195-200.
7. Alma Aslan Serkan Akin, Taner Babacan, Evren Özdemir (2019), "Gastrointestinal Lymphomas", *Textbook of Gastrointestinal Oncology*, Springer, Switzerland, pp. 711.
8. Bautista-Quach Marnelli A. (2012), "Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features", *Gastrointest Oncol*. 3, pp. 209-225.
9. Celli Romulo Dhanpat Jain (2019), "Lymphoproliferative Disorders of the Small and Large Intestine", *Atlas of Intestinal Pathology*, Springer, Switzerland, pp. 148.
10. Diana M Cardona Amanda Layne, Anand S Lagoo (2012), "Lymphomas of the gastro-intestinal tract - Pathophysiology, pathology, and differential diagnosis", *Indian J Pathol Microbiol* 55, pp. 1-16.
11. Eric D. Hsi (2017), "2016 WHO Classification update—What's new in lymphoid neoplasms", *Int. Jnl. Lab. Hem.* 39, pp. 14-22.
12. Hansang Lee Dongryul Oh, Kyungmi Yang (2019), "Radiation Therapy Outcome and Clinical Features of Duodenal-Type Follicular Lymphoma", *Cancer Res Treat*. 51(2), pp. 547-555.
13. Jung Dal Lee Young Hyeh Ko, Jeong Hee Park (1993), "Histological and Immunohistochemical studies on primary gastrointestinal lymphomas", *Journal of Korean Medical Science*. 8, pp. 17-23.
14. Magdalena Olszewska Szopa A (2019), "Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas", *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 28, pp. 1119-1124.
15. Marco Pizzi Elena Sabattini, Paola Parente, Alberto Bellan, Claudio Doglioni, Stefano Lazzi (2020), "Gastrointestinal lymphoproliferative lesions: a practical diagnostic approach", *Pathologica*. 112, pp. 222-247.
16. Meusers P. và Brittinger G. (1998), "[R.E.A.L. classification of non-Hodgkin lymphoma from the clinico-oncologic viewpoint]", *Praxis (Bern 1994)*. 87(23), pp. 793-800.
17. P.G Isaacson (2000), "Extranodal lymphomas", *Maglinant lymphoma*, Arnold, pp. 71-79.
18. Petruta Violeta Filip, Denisa Cuciureanu, Laura Sorina Diaconu (2018), "MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment", *Journal of Medicine and Life*. 11(3), pp. 187-193.
19. Prasanna Ghimire Guang-Yao Wu, Ling Zhu (2011), "Primary gastrointestinal lymphoma", *World J Gastroenterol*. 17(6), pp. 697-707.
20. Shirwaikar Thomas Anusha (2019), "Gastrointestinal lymphoma: the new mimic", *BMJ Open Gastro* 2019. 6, pp. e000320.
21. Skinnider Brian F. (2018), "Lymphoproliferative Disorders of the Gastrointestinal Tract", *Arch Pathol Lab Med*. 142, pp. 44-52.
22. Sorina Diaconu Laura (2018), "MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment", *Journal of Medicine and Life*. 11(3), pp. 187-193.
23. Steven C. Weindorf; Lauren B. Smith Scott R. Owens (2018), "Update on Gastrointestinal Lymphomas", *Arch Pathol Lab Med*. 142, pp. 1347-1351.
24. Steven H. Swerdlow (2016), "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms", *Blood*. 127, pp. 2375-2390.
25. Suresh Babu (2019), "Primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma: A prospective study from South India", *The South Asian Journal of Cancer*. 8(1), pp. 57-59.
26. Swarupa Mitra Anurag Mehta, Sunil Kumar Gupta (2014), "Primary gastric Burkitt's lymphoma", *Rare Tumors*. 6(5300), pp. 128-131.
27. Zizhen Zhang, Yanying Shen, Danping Shen (2012), "Immunophenotype classification and therapeutic outcomes of Chinese primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma", *BMC Gastroenterology*. 12(77), pp. 2-7.
28. WHO (2019), *Digestive system tumours*, WHO Classification of Tumours, 5th ed, WHO.