

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nói chung trong đó có các bệnh tăng sinh lympho là một vấn đề “nóng” của sức khỏe người Việt nam hiện nay. Bệnh tăng sinh lympho gồm 2 nhóm bệnh lý: u lympho và tăng sản lympho. Theo nghiên cứu của bệnh viện K thì u lympho đứng hàng thứ 5 về tỷ lệ mắc, đứng hàng thứ 6 trong các nguyên nhân gây chết do ung thư.

U lympho phần phụ nhãn cầu ở thể tiên phát chiếm tới 42% trong các loại u phần phụ nhãn cầu, tỷ lệ mù lòa khoảng từ 2- 4%, tỷ lệ chết sau 5 năm khoảng 25%. Ngược lại chỉ có từ 5% đến 8% bệnh nhân bị u lympho không Hodgkin toàn thân rồi sau đó lan tràn đến phần phụ nhãn cầu (u thứ phát).

Tăng sản lympho (TSLP) có khi còn được gọi là tăng sản lympho phản ứng (reactive lymphohyperplasia) hoặc tăng sản lympho không điển hình (atypical lymphohyperplasia) hay giả u lympho (pseudolymphoma), chiếm khoảng 20% trong tổng số các trường hợp rối loạn tăng sinh lympho. Hình thái tổn thương này chỉ chẩn đoán được nhờ xét nghiệm giải phẫu - mô bệnh học.

Bệnh tăng sinh lympho dù ở vị trí nào trên cơ thể cũng gây những tổn hại về thẩm mỹ, chức năng, thậm chí là sinh mạng. Phần phụ nhãn cầu là vị trí hay gặp của u lympho không Hodgkin, chỉ sau các hạch bạch huyết vùng đầu mặt cổ. Khi hạch chưa to, tình trạng toàn thân còn tốt bệnh nhân sẽ chọn khám mắt là việc đầu tiên. Hỏi bệnh, thăm khám, làm các xét nghiệm bổ sung sau đó phẫu thuật sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt bỏ u có ý nghĩa vô cùng quan trọng cho việc chẩn đoán xác định, phân loại mô bệnh học, định hướng và lựa chọn phương pháp điều trị, theo dõi và tiên lượng bệnh nhân.

Để đóng góp vào vốn hiểu biết tổng thể về bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu trên các phương diện: lâm sàng, các

xét nghiệm cận lâm sàng, các phương pháp điều trị, kết quả, biến chứng ... nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều các bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu”**. Đề tài có các mục tiêu sau đây:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng các bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu.*
2. *Nhận xét kết quả điều trị các bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu.*

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 113 trang với 4 phần chính:	
Đặt vấn đề:	2 trang
Chương 1: Tổng quan tài liệu	35 trang
Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	16
trang	
Chương 3: Kết quả nghiên cứu	25
trang	
Chương 4: Bàn luận	31
trang	
Kết luận:	2
trang	
Hướng nghiên cứu tiếp	1
trang	
Kiến nghị:	1
trang	
Luận án có 28 bảng, 12 biểu đồ, 25 hình ảnh, 4 sơ đồ, 99 tài liệu tham khảo	
(6 tiếng Việt, 93 tiếng Anh)	

Chương 1 TỔNG QUAN

1.1. PHẦN PHỤ NHÃN CẦU

Cơ quan thị giác bao gồm nhãn cầu và phần phụ nhãn cầu. Phần phụ nhãn cầu là các bộ phận nâng đỡ, che chở, bảo vệ nhãn cầu (ocular adnexa).

Như vậy, phần phụ nhãn cầu sẽ bao gồm:

- Mi mắt
- Kết mạc và các tuyến liên quan
- Tuyến lệ chính, đường dẫn lệ
- Hốc mắt chứa: cơ vận nhãn, mỡ, các mạch máu và thần kinh

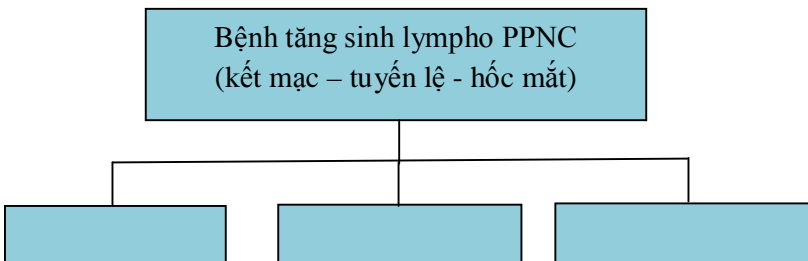
1.2. BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PHẦN PHỤ NHÃN CẦU

Khi tế bào lympho có mặt và tăng sinh ở những nơi bình thường không có chúng gọi là bệnh tăng sinh lympho. Bệnh tăng sinh lympho (lymphoproliferative disorders-LD) tại mắt sẽ biểu hiện ở nhãn cầu và cả phần phụ nhãn cầu. Tuy nhiên, biểu hiện tại nhãn cầu (nội nhãn) là rất hiếm.

Bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu có xu hướng “bùng nổ dịch tế” tại các nước châu Á như Nhật Bản, Hàn Quốc, Đài Loan với tỷ lệ mắc tăng trung bình mỗi năm từ 1,5% đến 2,5%. Tại Mỹ có tới 45.000 ca mắc mới mắc mỗi năm, tỷ lệ mắc tăng trung bình mỗi năm khoảng 6,2%. Trên khám nghiệm tử thi của 1.269 bệnh nhân chết vì u lympho người ta thấy 1,3% có biểu hiện bệnh ở PPNC. Tỷ lệ này ở trên nhóm bệnh nhân u lympho không Hodgkin là 5% còn với u lympho ngoại hạch là 8%. U lympho PPNC là nguyên nhân gây ra 10% khối u hốc mắt trên người trưởng thành và 1,5% khối tân sản trên kết mạc.

Các luận thuyết gần đây nhất cho rằng nhiều loại u lympho xuất hiện từ một quá trình đáp ứng bình thường của tế bào lympho với các nhiễm trùng hoặc viêm nhiễm hay đột biến yếu tố sinh lympho. Có hai cơ chế bệnh sinh đã được chứng minh. Một là u lympho liên quan tới viêm mạn tính, nhiễm trùng, quá trình ức chế miễn dịch hay bệnh tự miễn. Hai là chính các mô lympho nội tại của cơ thể phát triển thành u lympho do đáp ứng với viêm mạn tính do H.pylori trong u lympho tuýp MALT hay u ngoại hạch vùng rìa của dạ dày.

Phân loại bệnh tăng sinh lympho



1.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

1.3.1. Hỏi bệnh và khai thác tiền sử: cần đặc biệt chú ý đến tiền sử:

- Ghép tạng, dùng các thuốc chống thải loại
- Rối loạn miễn dịch: hội chứng Sjogren, Lupus ban đỏ hệ thống, thấp khớp
- Suy giảm miễn dịch: AIDS
- Viêm loét dạ dày tá tràng: nhiễm H.pylori
- Nhiễm khuẩn, nhiễm virus: Chlamydia Psittaci, HPV, adeno virus

Các bệnh lý trên được cho là đã tạo tiền đề cho rối loạn phản ứng miễn dịch, tạo nên hiệu ứng “sinh u”, ảnh hưởng đến sự biệt hóa tế bào miễn dịch trong đó có tế bào lympho, gây biến loạn về gen và nhiễm sắc thể của dòng bạch cầu lympho. Trên nhóm bệnh nhân AIDS, bệnh nhân nam giới hay mắc u lympho hơn so với nữ với tỷ lệ 7,38: 1.

1.3.2. Triệu chứng lâm sàng, chẩn đoán

Toàn thân: bệnh nhân có thể có sụt cân nhẹ (<10%), ra mồ hôi ban đêm, sốt. Tuy nhiên nhiều trường hợp là không có triệu chứng. Chỉ khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, giai đoạn tổn thương ngoài hạch người bệnh sẽ có biểu hiện râm rộ ở cột sống, hệ tiết niệu, hệ tiêu hóa, hạch đầu mặt cổ, mắt...Ở giai đoạn này, người bệnh suy sụp rất nhanh. Các bệnh tăng sinh lympho PPNC nếu xảy ra trên

bệnh nhân AIDS thường là ở giai đoạn cuối nên sẽ kèm theo suy kiệt, nhiễm trùng phụ nhiều cơ quan....

Biểu hiện tại mắt:

Biểu hiện lâm sàng của rối loạn tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu rất đa dạng. Các triệu chứng không điển hình và không trầm trọng:

- Đau nhức ít hoặc không đau nhức
- Song thị, nhìn mờ nhẹ
- Sưng nề mi, sụp mi nhẹ
- Lồi mắt mức độ nhẹ và trung bình, lồi mắt phát triển từ từ
- Các biểu hiện của khối u gây chèn ép: nếp gấp hắc mạc, phù gai thị, giảm thị lực, hạn chế vận nhãn đi kèm với hiện tượng song thị, cương tụ kết mạc...

- Các biểu hiện xâm lấn của u: từ hốc mắt lan ra mi, từ hốc mắt lan ra kết mạc, từ hốc mắt thâm nhiễm ra cả mi và kết mạc.

1.4. CÁC XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG

1.4.1. Siêu âm B: được cho là ít giá trị nhất trong các công cụ chẩn đoán hình ảnh. Hiệu ứng khối u nếu phát hiện được thường kín đáo, u liên quan đến tuyến lệ, cơ trực, thị thần kinh, không có canxi hóa. Tuy nhiên trong các trường hợp u lympho nội nhãn, nguyên phát hay có kết hợp với tổn hại não bộ siêu âm B cung cấp một số dấu hiệu giá trị: màng bồ đào dày lên, khoang dịch kính bị co hẹp, củng mạc dày và rộng hơn bình thường, không có canxi hóa.

1.4.2. Chụp CT Scanner: thành xương hốc mắt thường nguyên vẹn, không có mòn xương, không có dày xương hay rộng xương hốc mắt. U lympho thường ở ngoài chóp cơ, đẩy lệch nhãn cầu. Các đặc tính X-quang: thường có tỷ trọng tương đối cao, bắt màu thuốc cản quang nhẹ, mật độ thuần nhất, liên kết chặt với các mô mềm của hốc mắt tạo các bóng mờ như đám vữa trong hốc mắt.

1.4.3. Trên phim MRI: các tổn thương tín hiệu thấp hơn mỡ hốc mắt, tín hiệu bằng mật độ nhu mô não ở thì T1, bắt màu Gadolinium trung bình. Chụp MRI có tiêm thuốc Gallium Citrate (Ga 67) còn cho phép chỉ điểm ra các khối u lympho tái phát sau điều trị hay không. Trong một số trường hợp còn phát hiện được khối u trong khi phim CT cho kết quả bình thường.

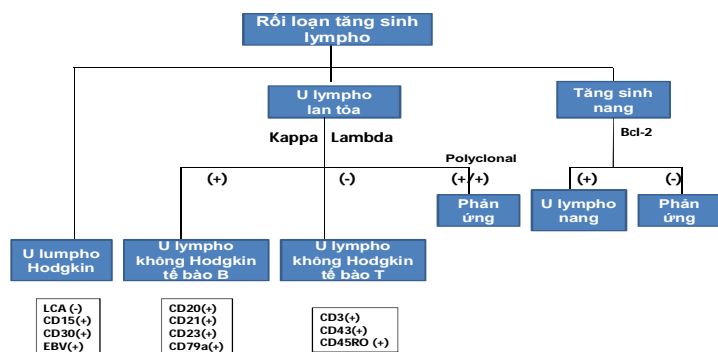
1.4.4. Giải phẫu mô bệnh học của bệnh tăng sinh lympho PPNC

Để chẩn đoán và phân loại u lympho cần tuân theo các bước tuần tự.

- Dựa vào hình thái tế bào: u tế bào lớn hay tế bào nhỏ.
- Phân loại theo dòng tế bào: cần có các tiêu chuẩn đặc hiệu của kiểu miễn dịch, định dạng thâm nhập tế bào B hay tế bào T.
- Các dấu ấn miễn dịch, di truyền học tế bào: rất ích lợi để phân biệt các trường hợp không rõ ràng.

Trước bệnh nhân u lympho phần phụ nhãn cầu, một labo giải phẫu-mô bệnh học đạt chuẩn cần cung cấp thông tin khối u như sau:

- Đánh giá về hình thái tế bào
- Nghiên cứu về hình thái miễn dịch
- Thông số về di truyền học phân tử (nếu cần thiết)
- Di truyền học tế bào (không thường qui)
- Phân tích biểu hiện gen (không thường qui)



Sơ đồ 1.3: Tóm tắt sử dụng kháng thể (dấu ấn miễn dịch) trong chẩn đoán phân biệt u lympho

1.5. ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PPNC

Lựa chọn phương thức điều trị phụ thuộc vào hình thái mô bệnh học của u và giai đoạn bệnh. Cho đến nay vẫn tồn tại tranh luận về việc liệu bệnh tăng sinh lympho PPNC có thực sự được điều trị khỏi không?.

1.5.1. Hóa trị

Cho đến nay phác đồ CHOP vẫn có hiệu lực ngang bằng với những phác đồ mới như ProMACEC, mBACOD, MACOP-B, do vậy vẫn được ưa chuộng nhất.

Phác đồ CHOP có độc tính thấp trên hệ tạo huyết, hiếm khi gặp giảm bạch cầu độ 3 và độ 4, giảm huyết sắc tố nhẹ, không có giảm tiểu cầu. Men gan tăng nhẹ, chủ yếu ở độ 1. Không gặp tổn thương thận sau khi dùng điều trị các chỉ số đều trở về bình thường.

Một số đặc điểm kiểu hình miễn dịch và mô bệnh học được coi là những yếu tố tiên lượng kết quả tiềm năng ở bệnh nhân u lympho phần phụ nhãn cầu. Trường hợp bộc lộ CD5 và CD43 chỉ gặp ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân u lympho phần phụ nhãn cầu nhưng lại liên quan với diễn biến lâm sàng và hậu quả xấu. Các

trường hợp bệnh tăng sinh lympho PPNC đều không có chỉ định hóa trị liệu toàn thân trừ trường hợp tuýp mô bệnh học là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

1.5.2. Xạ trị

Xạ trị là phương pháp thường được sử dụng nhất để điều trị OAL do tổn thương khu trú được gặp ở nhiều người bệnh. Một số nghiên cứu sử dụng phân loại WHO và đánh giá liều xạ trị đáp ứng cho thấy 81% trường hợp EMZL/MALT dừng phát triển ở vị trí gốc ban đầu trong 5 năm với liều thấp hơn 36 Gy nhưng đều cao hơn 30 Gy.

1.5.3. Liệu pháp miễn dịch

Những nghiên cứu gần đây về các trường hợp bệnh và loạt trường hợp còn cho thấy khả năng ứng dụng rộng rãi của các chế phẩm ức chế, điều hòa miễn dịch như cycloporine, interferon alpha.

1.5.4. Điều trị bằng kháng thể kháng lympho bào

Kháng thể kháng lympho bào là phương pháp điều trị mới nhất cho u lympho. Việc sử dụng **kháng thể kháng CD20** (rituximab) để phá hủy tế bào B dựa trên cơ sở tác động cảm ứng lên chu trình chết tự nhiên, tiêu bào qua trung gian kháng thể và gây độc tế bào qua trung gian tế bào hoặc độc lập với kháng thể.

Miễn dịch phóng xạ trị liệu là một ứng dụng mới của miễn dịch trị liệu. Trong đó người ta gắn kháng thể kháng CD20 với Iode 131 hoặc Yttrium 90, giúp cho hóa chất đi trúng mô bệnh, tiêu diệt tế bào đích chính xác hơn.

1.5.5. Không điều trị gì

Horning SJ với bằng chứng của 23% bệnh nhân u lympho biểu hiện toàn thân, độ ác tính thấp, tự thoái triển đã nêu quan điểm chỉ nên theo dõi mà không điều trị gì cho những bệnh nhân u lympho biểu hiện tại kết mạc.

1.5.6. Điều trị phẫu thuật

Một khi bệnh chưa có biểu hiện toàn thân, chỉ có những biến loạn về mắt thì bệnh nhân sẽ chọn chuyên khoa mắt để đến khám và điều trị. Lúc này, chuyên khoa mắt là “người tiên phong” chẩn đoán bản chất u, phân loại giải phẫu mô bệnh học, điều trị bước đầu, phối hợp điều trị và theo dõi bệnh nhân lâu dài. Với những bệnh nhân đã được chẩn đoán ở chuyên khoa khối u nhờ chọc hạch và làm tủy đồ thì chuyên khoa mắt sẽ tiếp đón bệnh nhân ở giai đoạn muộn hơn, khi bệnh lan tràn đến mắt hay biến chứng tại mắt do xạ trị. Với cả u lympho tiên phát hay thứ phát phần phụ nhãn cầu chuyên khoa mắt còn phải giải quyết ngay các biến chứng của khối u, đương đầu với một số thể bệnh đặc biệt của nhóm bệnh này: thể xâm nhập nội nhãn, giả viêm củng mạc sau, giả viêm màng bồ đào.

Điều trị phẫu thuật gần như bắt buộc để có được chẩn đoán xác định nhờ việc lấy mô làm xét nghiệm giải phẫu mô bệnh học lại có tác dụng loại bỏ khối u ra khỏi cơ thể. Phương pháp phẫu thuật khối u gần 50 năm nay không có bước đột phá mà chỉ có những cải tiến nhỏ.

Trong tổng kết của Rootman trên 122 bệnh nhân u lympho PPNC có đến 80% là u tủy MALT. Trong đó tỷ lệ bệnh không tiến triển thêm sau lần điều trị đầu tiên và sống trên 05 năm tương ứng là 71% và 98%, mức 10 năm là 61% và 90%. Tuy nhiên u lympho lan tỏa tế bào B, u lympho thể áo nang, u nguyên bào miễn dịch có tiên lượng tồi: tiến triển nhanh và sớm, tỷ lệ tử vong cao. Các nghiên cứu khác của Coupland, Rosado đều cho thấy tỷ lệ không tiến triển và sống sau 5 năm cao, trung bình 90%.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

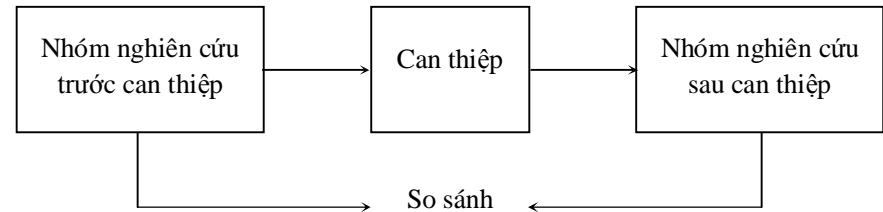
2.1. ĐỐI TƯỢNG, ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân có bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu đến khám và được phẫu thuật tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 10/2010 đến tháng 10/2012.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Được chẩn đoán xác định bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu bằng kết quả giải phẫu bệnh
- Điều trị lần đầu, tuân thủ tốt điều trị và lịch khám lại
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU: là nghiên cứu quan sát mô tả và can thiệp lâm sàng



2.2.1. Cơ mẫu

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

- Lấy độ tin cậy là 95% $\rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$
 - p là tỉ lệ chẩn đoán sai, ước tính p = 5%
 - d là độ chính xác tuyệt đối (9% - 21%) = 13%
- n = 64 bệnh nhân.**

2.2.2. Phương pháp chọn bệnh nhân

Những bệnh nhân bị bệnh tăng sinh lympho hội đủ các tiêu chuẩn chọn mẫu, không có các điều kiện loại trừ, được chỉ định phẫu thuật: sinh thiết tối thiểu, sinh thiết rộng rãi hoặc cắt bỏ khối u.

Các trường hợp khó phân định, phải làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

Các bệnh nhân này được đánh giá đặc điểm lâm sàng trước và sau phẫu thuật, đánh giá kết quả điều trị và các yếu tố liên quan...

Bệnh nhân được theo dõi hậu phẫu trong 2 năm (24 tháng).

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Bệnh án mẫu
- Dụng cụ khám bệnh: bảng thị lực chữ Snellen, nhãn áp kế Maclakov, thước Hertel, thuốc gây tê tại chỗ, thuốc giãn đồng tử, sinh hiển vi khám bệnh, máy soi đáy mắt cầm tay, máy ảnh kỹ thuật số, máy chụp ảnh đáy mắt, thị trường kế Humphrey.
- Sinh hiển vi phẫu thuật độ phóng đại từ 0,4 đến 1,0.
- Kính phẫu thuật đeo trán độ phóng đại X4.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật hốc mắt theo qui chuẩn, dụng cụ khoan cắt xương hàm mắt.
- Chụp CT-Scanner có tiêm thuốc cản quang
- Xét nghiệm giải phẫu-mô bệnh học thường qui và có nhuộm HMMD.
- Phần mềm Epi-Info 6.4 và Stata 8.0 để nạp và xử lý số liệu.
- Phiếu thăm dò, thư mời khám.

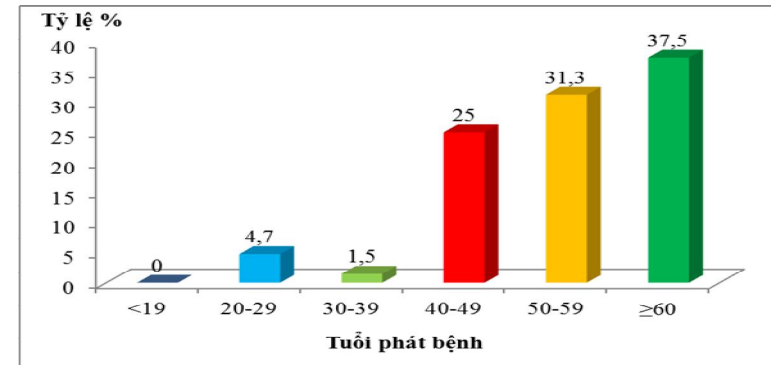
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Từ tháng 10/2010 đến tháng 10/2012 chúng tôi đã phẫu thuật và theo dõi cho 64 bệnh nhân (79 mắt). Các bệnh nhân này được theo dõi tiếp trong 24 tháng (2 năm). Tại điểm cuối cùng của nghiên cứu tháng 10/2014 tổng hợp các thông tin, dữ liệu về bệnh nhân tóm tắt như sau:

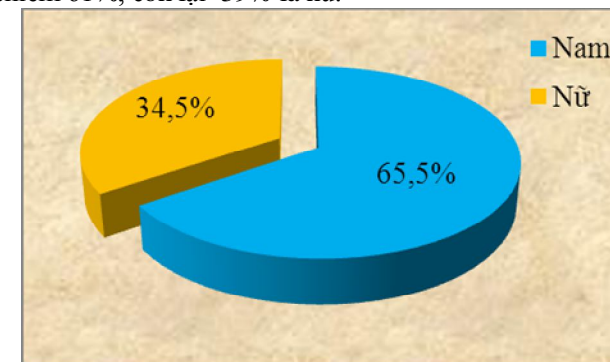
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân theo tuổi và giới



Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,6 tuổi, trẻ nhất là 24 tuổi, già nhất là 88 tuổi. Nam giới có 42 bệnh nhân (65,6%), nữ giới có 22 bệnh nhân (34,4%), không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới. Kết quả này đồng nhất với nghiên cứu của Shield CL và cộng sự với tuổi trung bình là 66 tuổi (trung vị 69, khoảng 2- 93 tuổi). Bệnh nhân là nam giới chiếm 61%, còn lại- 39% là nữ.



Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo giới

3.1.2. Đặc điểm về tiền sử bệnh

Bảng 3.1: Bệnh sử toàn thân

Tiền sử bệnh	n	%
Viêm loét dạ dày- tá tràng	1	1,56
Bệnh lý Tai Mũi Họng	1	1,56
Cao huyết áp	1	1,56
Chấn thương sọ não	1	1,56
Đái tháo đường týp II	1	1,56
Không có bệnh tật	59	92
Tổng	64	100%

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có những bệnh nhân đơn lẻ thuộc các nhóm bệnh lý nghi ngờ có thể gây nên bệnh tăng sinh lympho. Do vậy không định hướng nhiều về quan hệ nhân quả. Các nghiên cứu của Jakobiec F.A và Ferry J.A và cộng sự cho thấy biểu hiện đa dạng về tiền sử bệnh chủ yếu và các viêm nhiễm mạn tính, bệnh lý rối loạn miễn dịch hay tiền sử ghép tạng của cả hai hình thái bệnh lý tăng sinh lympho: tăng sản và u lympho thực thụ.

3.1.3. Đặc điểm bệnh sử

Bảng 3.2: Thời gian có u tại mắt

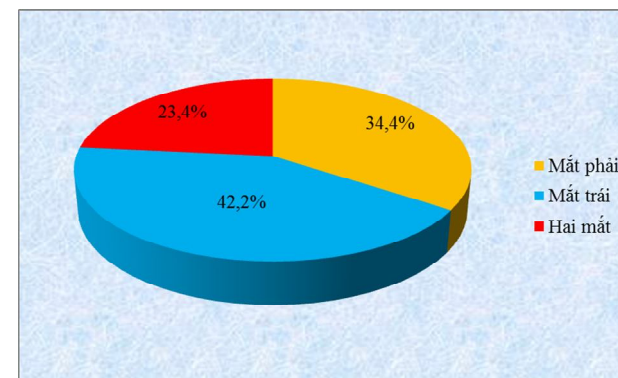
Thời gian	n	%
< 12 tháng	40	62,5
13- 24 tháng	12	18,75
>24 tháng	12	18,75
Không rõ có từ bao giờ	0	0
Tổng	64	100

Đa phần bệnh nhân đến khám trong vòng 1 năm sau khi xuất hiện các khó chịu đầu tiên 62,5%. Vì nhiều lý do như dân trí,

tập quán, chất lượng của chăm sóc mắt ban đầu còn thấp nên vẫn có tới 12 bệnh nhân (18,75%) tới khám sau 12 tháng bị bệnh, cũng với tỷ lệ đó đến khám sau 2 năm bị bệnh. Trong khi các nghiên cứu khác cho thấy bệnh nhân đều có được chẩn đoán chính xác sau 2 năm (24 tháng) bị bệnh.

3.1.4. Thể lâm sàng

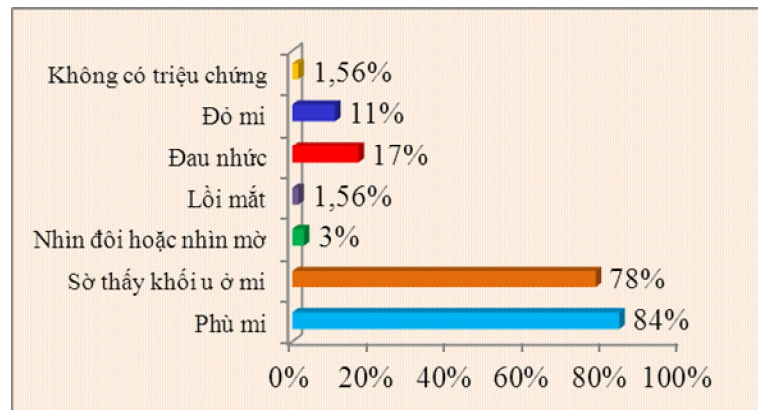
Trong 64 bệnh nhân nghiên cứu tất cả đều mới chỉ biểu hiện ở mắt, tình trạng toàn thân còn rất tốt, do vậy đều là bệnh tăng sinh lympho PPNC tiên phát. Các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ u limpho thứ phát, biểu hiện trên PPNC chỉ chiếm 1%-8% tùy theo thể bệnh. Điều này cũng đồng nhất với kết quả của chúng tôi và các tác giả khác là u lympho PPNC (AOL) đa phần là tiên phát, lành tính, chủ yếu khu trú tại chỗ.



Biểu đồ 3.4: Tổn thương theo mắt

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PPNC

3.2.1. Lý do đến khám



Biểu đồ 3.3: Lý do đến khám của bệnh nhân nghiên cứu

Những dấu hiệu hay gặp là phù mi, sờ thấy u- 84%, sau đó là đau nhức-17%, nhìn đôi hoặc nhìn mờ-3%. Các tác giả khác cũng có chung một nhận định với chúng tôi là các bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu rất ít ảnh hưởng đến thị lực.

3.2.3. Khám lâm sàng

3.2.3.1. Các khám nghiệm chức năng

**Bảng 3.3: Đánh giá chức năng thị lực
(sau chỉnh kính- bảng Snellen)**

Chức năng thị lực	n	%
20/20 đến 20/40	40	51
20/50 đến 20/200	19	24
20/200 đến 20/400	12	15
<20/400	8	10
Tổng	79	100

Các bệnh tăng sinh lympho PPNC thường không gây giảm thị lực trừ khi u chèn ép vào thị thần kinh gây phù gai thị kéo dài sau đó là teo gai thị. Demerci H., Shield C.L và cộng sự [34] tổng kết thấy các triệu chứng xuất hiện trung bình khoảng 6 tháng trước khi bệnh nhân đi khám. Thị lực bệnh nhân của nhóm nghiên cứu phổ biến ở mức 20/20-20/40 (82%), 20/50-20/200 chiếm 14%, kém hơn 20/400 là 9%. Tác giả không đề cập đến nhóm thị lực thấp do những nguyên nhân gì.

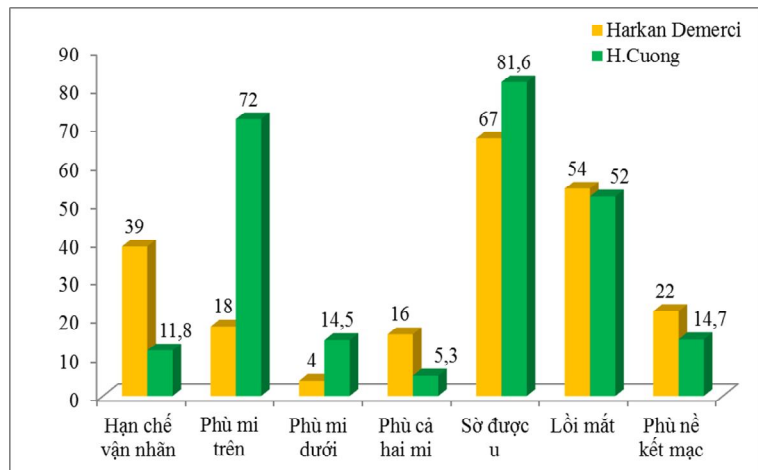
Bảng 3.4: Nhãn áp khi nhập viện

Nhãn áp vào viện	n	%
< 24 mmHg	71	89
24-30 mmHg	7	9
>30 mmHg	1	2
Tổng	79	100

Nhãn áp cao là do u rắn chắc, thâm nhiễm rộng vào mi trên, tuyến lệ, kết mạc cùng đồ gây chèn ép vào nhãn cầu theo nhiều hướng.

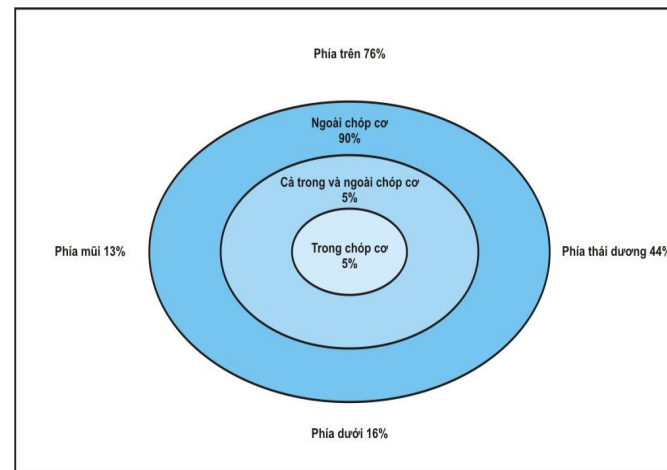
3.2.3.2. Triệu chứng thực thể

Tỷ lệ tổn thương cả 2 mắt là 23% khác biệt với nghiên cứu của Shield CL là 33%. Trong khi đó Ferry J.A lại cho tỷ lệ bị bệnh cả hai bên là 12%. Điều này chỉ có thể giải thích được do cỡ mẫu quá khác biệt.



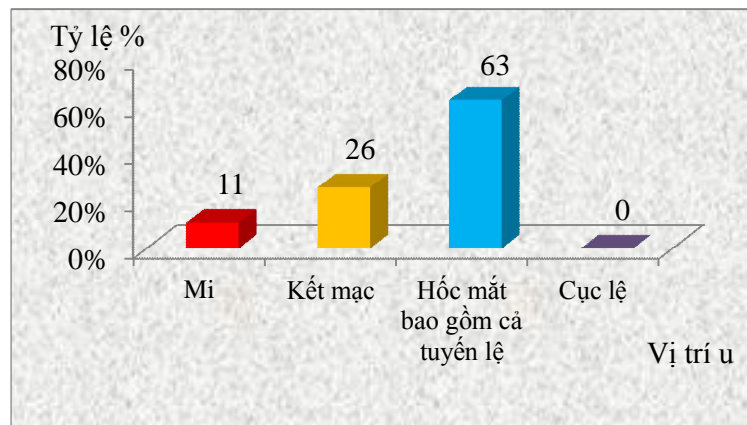
Các triệu chứng lâm sàng biểu hiện tùy thuộc vào vị trí của tổn thương, hướng lan rộng của nó. Các triệu chứng chung nhất vẫn là xuất hiện u, lồi mắt, đau, rối loạn thị lực: giảm thị lực hoặc song thị. Nếu u xâm nhiễm vào tuyến lệ sẽ gây biến dạng mi, hội chứng khô mắt trong giai đoạn muộn. Tổn thương ở kết mạc rất kinh điển là hình ảnh thịt cá hồi. Lồi mắt lệch trục khá hay gặp do u ở phần giữa hốc mắt và ngoài chóp cơ. Lồi mắt thẳng trục đi kèm với u hậu nhãn cầu, có nguy cơ chèn ép thị thần kinh và gây giảm thị lực.

Biểu đồ 4.3: So sánh biểu hiện lâm sàng



Nếu tính theo mặt phẳng trán thì u ở phía trên và phía ngoài chiếm tỷ lệ cao 76% và 44%. Có tới 92% khối u xuất hiện ở bình diện nông của PPNC bao gồm mi, kết mạc, tuyến lệ và đường lệ, phần hốc mắt trước septum. Trong khi đó các khối u ở sau nhãn cầu và trong chóp cơ chỉ chiếm 5%, khác với nghiên cứu của Demerci H. nhưng tương đồng nhiều nghiên cứu khác.

Sơ đồ 4.1: Các vị trí tổn thương theo mặt phẳng trán và chóp cơ



Biểu đồ 3.5: Vị trí giải phẫu của u do bệnh tăng sinh lympho PPNC

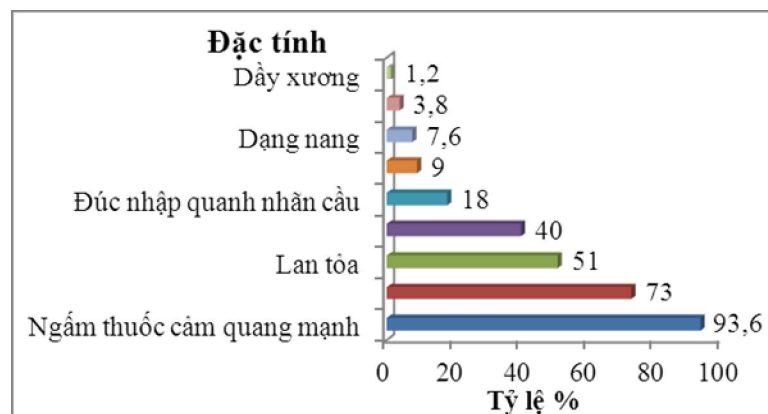
Khối u còn có thể thâm nhiễm và hòa vào tổ chức cơ thẳng ngoài- 60% và thẳng trên- 49%. Kết mạc và tuyến lệ cũng có thể bị u xâm lấn vào. Trong đó tuyến lệ bị tổn thương khá nhiều tới 63%. Xoang có phản ứng tràn dịch chúng tôi gặp 6 bệnh nhân nhưng không có bệnh nhân nào có tổn thương não.

gôm cả tuyến lệ				
Cục lệ	5	–	–	0

Bảng 4.2: Vị trí giải phẫu của u do bệnh tăng sinh lympho PPNC

Vị trí u	Coupland SE [4] (n=112BN)	Knowles DM [9] (n= 117BN)	Rosado ML [68] (n= 62BN)	H.Cuong (n=64BN)
Mi	23(21%)	20%	–	8(12%)
Kết mạc	32(29%)	33%	26%	16(26%)
Hốc mắt bao	52(46%)	74%	69%	40(63%)

3.3. ĐẶC TRƯNG X QUANG



Biểu đồ 3.6: Đặc tính X quang

Trên các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, u do bệnh tăng sinh lympho PPNC có một số đặc điểm x quang như sau:

- Thâm nhiễm dạng lan tỏa vào các mô hốc mắt, mật độ không đồng đều.

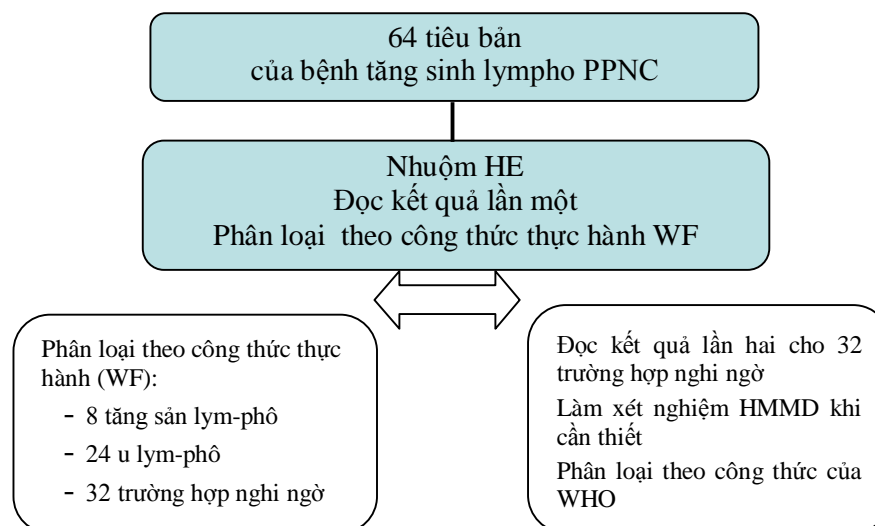
- Bao bọc quanh nhân cầu trên phim CT tương ứng với biểu hiện lâm sàng là dạng đúc nhập (molding).

- Có 52% khối u có ranh giới không rõ và lan tỏa, 48% u có ranh giới rõ hình dạng u tròn hoặc dài. Khi đối chiếu với Forell W chúng tôi thấy u dạng có ranh giới rõ, tròn hoặc có trục dọc dài (tail) có vẻ không phải là đặc tính nổi bật của bệnh tăng sinh lympho hốc mắt. U ngấm thuốc mạnh (94%). Thành xương gần như không tổn hại (96%), chỉ có 4% có mòn xương hoặc rộng xương.

Nghiên cứu của Sullivan T. và Valenzuela cho thấy 52% bệnh nhân có u ranh giới rõ, 46% u ranh giới không rõ hoặc không phân định được. U thường không gây mòn xương, trừ 4/20 bệnh nhân bị u

lympho tế bào B lan tỏa. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng nhưng thấy tỷ lệ rộng xương gặp nhiều hơn mòn xương. Các bệnh nhân đều bị bệnh khá lâu, thể bệnh nặng (1 u lympho tế bào B lớn lan tỏa, 2 bệnh nhân phân loại theo WF là độ 4 và 6).

3.4. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU MÔ BỆNH HỌC



Bảng 3.10: Tập hợp kết quả giải phẫu mô bệnh học của BN nghiên cứu

Tuýp mô bệnh học		n	%
Tăng sản lành tính		11	17
Phân loại theo công thức thực hành của 24 trường hợp lympho không	WF1	12	18
	WF2	3	5
	WF3	2	3
	WF4	2	3

Hodgkin	WF5	5	6
Phân loại theo WHO của 29 trường hợp u lympho không Hodgkin	U lympho ngoại hạch vùng rìa	25	86
	U lympho áo nang	3	11
	U lympho tế bào B lan tỏa	1	3

Demerci H trên 160 bệnh nhân thông kê được:

- Tăng sản lympho phản ứng: 14 (9%)
- Tăng sản lympho không điển hình: 21 (13%)
- U lympho ác tính: 125 (78%)

Nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả trên đồng nhất một kết luận là tăng sản lympho có tỷ lệ nhỏ hơn 20%, nếu phân tách được tăng sản lympho phản ứng hay tăng sản lympho không điển hình thì tỷ lệ này sẽ dưới 10%.

3.6. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Bảng 3.15: Công thức điều trị của bệnh nhân và kết quả

Điều trị	Đáp ứng	Thoái biến	Không thay đổi	Tái phát
Phẫu thuật		64	0	5
Phẫu thuật + Hóa chất		5	0	0
Phẫu thuật + Hóa chất+ Tia xạ		0	0	0

Với hóa trị và miễn dịch trị liệu đa phần các tác giả cho là 72% đáp ứng tốt. Chúng tôi có 5 bệnh nhân/64 bệnh nhân phải dùng đa hóa trị liệu, công thức CHOP có kết hợp với Rituximab. Tại thời điểm cuối của nghiên cứu các bệnh nhân còn sống, hạn chế lao động nhưng sinh hoạt tương đối bình thường. Xạ trị bị nhiều tác giả phê phán bởi tác dụng phụ là đục thể thủy tinh do tia xạ, glôcôm tân mạch...chỉ nên áp dụng cho những khối u ở nông và khu trú.

Trong các bệnh nhân nghiên cứu không có bệnh nhân nào được chỉ định xạ trị. Tuy nhiên xạ trị vẫn có vai trò nhất định đối với

bệnh ở giai đoạn muộn, hạch tràn lan trong giai đoạn III và IV của Ann Arbor

3.6.1. Phẫu thuật

Bảng 3.12: Kiểu phẫu thuật

Kiểu phẫu thuật	n	%
Sinh thiết tối thiểu	1	1,5
Sinh thiết rộng rãi (sinh thiết cắt bỏ)	3	4,5
Lấy khối u rộng rãi	60	93
Tổng	64 mắt	100

Phẫu thuật có kết hợp với lạnh đông hoặc tiêm thuốc được một vài nhóm nghiên cứu cho là có kết quả tốt, đặc biệt là khối u thuộc kết mạc. Tiêm triamcinolone, tiêm alpha interferone sau mổ cắt bỏ u cho thấy hiệu quả cao: u không xuất hiện lại sau 2 năm theo dõi là 100%. Nhóm nghiên cứu không tiến hành tiêm thuốc sau phẫu thuật và có ý định để việc này cho các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 3.13: Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp	n	%
Dùng đường vào hốc mắt qua da mi, lấy u	53	83
Dùng đường vào hốc mắt qua kết mạc, lấy u	9	14
Mở thành xương hốc mắt, lấy u	2	3
Tổng	64 mắt	100

Đường mổ cải tiến Kersten và Kulwin áp dụng tốt cho khối u gần mi trên. Nhờ đường rạch dựng đứng ta có phẫu trường rộng hơn, phẫu tích chính xác và tỷ mỹ hơn, tối đa hóa việc cắt bỏ khối u.

Đường mổ của Lynch qua cục lệ có thể nói là phương pháp duy nhất để tiếp cận khối u thành trong hốc mắt (ngoại trừ đường mổ qua xoang của chuyên khoa TMH).

3.7. ĐIỀU TRỊ CHUYÊN KHOA BỔ SUNG

Tất cả 64 bệnh nhân nghiên cứu sau khi phẫu thuật được tiếp tục điều trị nội khoa bổ sung như tổng kết sau đây:

Bảng 3.17: Điều trị sau phẫu thuật

Điều trị hậu phẫu	Số bệnh nhân n=64	%
Maxitrol nước và mỡ	64	100
Caricine 250mg hoặc Orokin 250 mg	62	96
Medrol 16 mg uống	63	98

Điều trị nhãn khoa bổ xung làm giảm sưng nề nhanh chóng, thâm mỵ và độ mở của khe mi cải thiện từng ngày, vết mổ và sẹo mổ đều ở mức đẹp hoặc chấp nhận được. Các dạng phẫu thuật hỗ trợ như cò mi, phẫu thuật lác, phẫu thuật lỗ dò...không phải tiến hành trên bất kỳ bệnh nhân nào.

3.8. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.8.1 Kết quả về chức năng

Bảng 3.18. Kết quả về chức năng mắt

Thị lực			Nhãn áp			Song thị		
Tăng	Giảm	Giữ nguyên	Điều chỉnh	Bán điều chỉnh	Không điều chỉnh	Không có song thị	Có nhưng cải thiện sau điều trị	Hết hẳn do điều trị
2	1	76	72	6	1	77	1	1

3.8.2. Kết quả về thẩm mỵ

Có 63/64 bệnh nhân hài lòng về thẩm mỵ và chức năng mắt. Một bệnh nhân do chỉ can thiệp tối thiểu bằng sinh thiết nên hiệu quả thẩm mỵ không đạt được sau phẫu thuật.

3.8.3. Kết quả toàn thân

Đánh giá tổng quát về toàn trạng của bệnh nhân ở điểm cuối của nghiên cứu chúng tôi có 60 bệnh nhân (93%) sống thoải mái với tình trạng không có u. Hai bệnh nhân ở tình trạng tự phục vụ được sinh hoạt của bản thân mà nguyên nhân chính là do tuổi tác chứ không phải do bệnh lý khối u. Hai bệnh nhân tử vong trong quá trình theo dõi.

Bảng 3.19: Đánh giá hoạt động thường ngày (khuyến cáo của WHO)

Mức độ hoạt động	n	%
0: Hoạt động bình thường, không hạn chế	60	93
1: Hạn chế hoạt động nặng nhưng đi lại được, làm được việc nhẹ	1	1,5
2: Đi lại được nhưng không làm được việc nhẹ	1	1,5
3: Sinh hoạt tại giường	0	0

3.9. THEO DÕI DI CHỨNG, TÁI PHÁT VÀ TỬ VONG

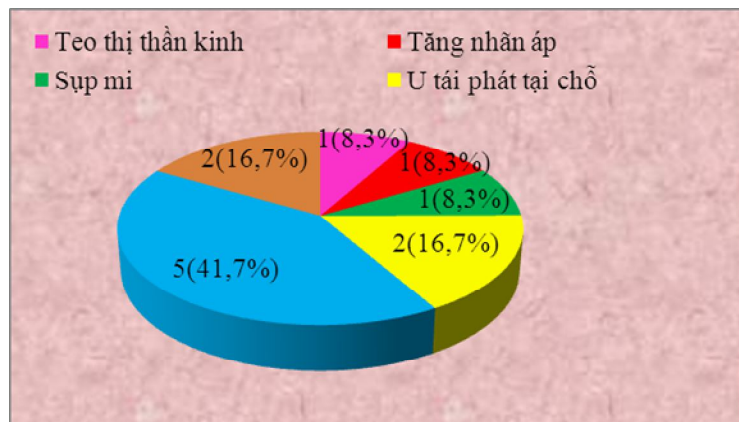
Bảng 3.20: Di chứng

Tổn thương	n	Tỷ lệ %	Cách thức xử trí
Teo thị thần kinh	1	1,56	Điều trị nội khoa
Tăng nhãn áp	1	1,56	Điều trị nội khoa
Sụp mi	1	1,56	Treo cơ trán

Có 2 bệnh nhân chết sau phẫu thuật 13 và 15 tháng. Các bệnh nhân tái phát phải xét nghiệm chọc dò tủy xương bao gồm: 2 bệnh nhân có u tái phát tại chỗ, 5 bệnh nhân có u tái phát sớm và lan rộng kèm theo hạch cổ to nhưng không định lượng được men LDH (không có hóa chất). Hai bệnh nhân chọc tủy có kết quả an toàn, u tái phát nhưng vẫn khu trú ở vị trí cũ được tiếp tục điều trị

tại chỗ 20 ngày kháng sinh Caricine hoặc Orokin, lặp lại công thức dùng Medrol u không to thêm.

Năm bệnh nhân có u tái phát sớm, hạch cổ to được chuyển viện để điều trị hóa chất.



Biểu đồ 3.8: Theo dõi di chứng, tái phát và tử vong

KẾT LUẬN

Trên 79 mắt của 64 bệnh nhân, tiến hành trong một bệnh viện chuyên khoa, trong thời gian ngắn, nghiên cứu của chúng tôi hy vọng góp thêm hiểu biết về một bệnh lý khối u khá phổ biến trong nhãn khoa và cũng là nhóm ung thư phổ biến thứ 6 tại Việt Nam với các thông tin chính sau đây:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của các bệnh tăng sinh lympho PPNC

Đặc điểm lâm sàng

✓ Tiền sử bệnh không có tác dụng định hướng cho chẩn đoán và điều trị.

✓ Tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,6%, nam giới chiếm ưu thế (65,6%). Thị lực bệnh nhân đa phần còn tốt khi nhập viện 76%, có 7 bệnh nhân có tăng nhãn áp do bị khối u chèn ép.

✓ Chúng tôi gặp tổn thương ở mắt trái nhiều hơn mắt phải với tỷ lệ tương ứng là 42,2% và 34,4%. Tỷ lệ tổn thương ở cả hai mắt là 15 bệnh nhân (23,4%).

✓ Nguyên nhân đi khám hay gặp là sờ thấy u với tỷ lệ 81%, sau đó phù nề mí trên chiếm tỷ lệ 73%. Lỗi mắt không phải là triệu chứng thường gặp- 44%, khối u thường không gây đau nhức- 83%.

✓ Khối u thường ở phần trước hốc mắt 90%, phía trên ngoài hốc mắt 73%, ngoài chóp cơ. Tuyến lệ hay bị tổn thương-63%.

✓ Các triệu chứng lâm sàng cơ bản: lồi mắt nhẹ và trung bình chiếm 44%, 81% sờ được khối u với tính chất như sau: mật độ chắc(71%), khó xác định ranh giới(51%).

Đặc điểm cận lâm sàng:

✓ Hình ảnh X-quang thường là những khối tăng giảm tỷ trọng hỗn hợp-66%, xu hướng lan tỏa và khó xác định ranh giới 89%, ngấm thuốc cản quang mạnh-94% và không có tổn hại thành xương hốc mắt-96%.

✓ Bệnh tăng sinh lympho gồm u lympho ác tính không Hodgkin PPNC (u lympho PPNC) chiếm 87% và còn lại là tăng sản lành tính (17%), chỉ phân định được nhờ phân tích kết quả xét nghiệm giải phẫu mô bệnh học. Trong 24 bệnh nhân được phân loại theo công thức thực hành (WF) có 17 bệnh nhân có độ ác tính thấp (70%) và còn lại là độ ác tính trung bình 7 bệnh nhân (30%).

✓ Tất cả các khối u là tiên phát có bản chất là u của lympho B, 40% thuộc vào cấp độ ác tính thấp và trung bình theo phân loại của W.H.O. Hình thái u lympho ngoại hạch vùng rìa (EMZL) chiếm đa số 86%. Thở bệnh nặng, tiên lượng xấu gặp trên 4 bệnh nhân/ 64 bệnh nhân (3 bệnh nhân u thể áo nang-11% và 1 bệnh nhân(3%) u thể tế bào B lớn- lan tỏa)

✓ Biểu hiện lâm sàng, hình thái mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử là cơ sở để phân loại dưới nhóm các tổn thương tăng sinh lympho PPNC theo phân loại WHO. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch như CD20 (+), CD79, cyclinD1, CD 43(-), MIB-1, p53 rất quan trọng để tiên lượng kết quả điều trị và giai đoạn bệnh.

2. Nhận xét về kết quả điều trị bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu

✓ Tất cả cả bệnh nhân đều được phẫu thuật cắt khối u với tỷ lệ thành công cao >90% với các mục đích: xác định chẩn đoán, định hướng điều trị cũng như tiên lượng, loại bỏ khối u đa phần hoặc toàn bộ, cải thiện thẩm mỹ và chức năng thị giác.

✓ Kết quả điều trị: bệnh nhân tăng và giữ nguyên thị lực 95%, hạ nhãn áp về mức bình thường- 98%, hài lòng về thẩm mỹ- 95%, hoạt động toàn thân thoải mái và bình thường- 93%.

✓ Sau 24 tháng theo dõi các di chứng gặp phải là: chấn thương thị thần kinh không hồi phục- 1 bệnh nhân, sụp mi- 1 bệnh nhân, song thị do tổn hại cơ vận nhãn-1 bệnh nhân. Có 5 bệnh nhân có u tái phát, xâm lấn vào hạch cổ đã được điều trị hóa chất công thức CHOP, vẫn sống khỏe mạnh đến thời điểm cuối của nghiên cứu. Hai bệnh nhân tử vong, một do tuổi tác và một do u lan tràn vào TMH và sọ não.

✓ Các yếu tố tiên lượng bệnh nhân là tuổi, tổn thương cả hai mắt, thể bệnh theo xét nghiệm giải phẫu mô bệnh học, định lượng men LDH, có tổn thương hạch hay cơ quan tạo máu hay không.

INTRODUCTION

In general, cancer including Lymphoid Proliferations are a “hot” healthy problem of the Vietnamese people today. Lymphoide proliferations consists of 2 groups: lymphoma and lymphoid hyperplasia. According to the study of Cancer Hospital, lymphoma incidence is ranked 5th, ranked 6th in the causes of death due to cancer.

Ocular Adnexal Lymphoma in primary accounting for 42% of the types of ocular adnexal tumors, the blindness ratio 2- 4%, the death rate after 5 years is about 25%. In contrast, only 5% to 8%

of patients with non-Hodgkin lymphoma whole body and then spread to ocular adnexal (secondary tumors). Lymphoid hyperplasia sometimes also known as reactive lymphohyperplasia or atypical lymphoid hyperplasia or pseudo lymphoma, accounting for about 20% of the cases lymphoid proliferative disorders. This lesion morphology diagnosis through surgery histopathology navigation.

Lymphoid proliferations whether at any location on the body and cause damage to the aesthetic, functional, and even life threat. Adnexal ocular is common position of non- Hodgkin lymphoma, after the lymph nodes of the head and neck. When nodes are not big, good health condition also, the patients will choice the eye examination firstly. History taking, examination, additional tests then biopsy or tumor remove have extremely important implications for the determined diagnosis, histopathological classification, orientation and selection methods treatment, monitoring and prognosis of patients.

To contribute to the overall understanding of adnexal lymphoid proliferations in terms of: clinical and para-clinical features, the treatments outcomes, complications... the research group conducted the thesis

“Ocular Adnexal Lymphoid Proliferations: clinical and paraclinical features, treatment outcomes”

The thesis has the following objectives :

1. Describe the clinical and paraclinical characteristics of adnexal ocular lymphoid proliferations.
2. Reviews the results of treatment of adnexal ocular lymphoid proliferations.

OVERVIEW

1.1. OCULAR ADNEXA: being parts support, protect, protect the eyeball (ocular adnexa). Thus, the extra eyeballs will include:

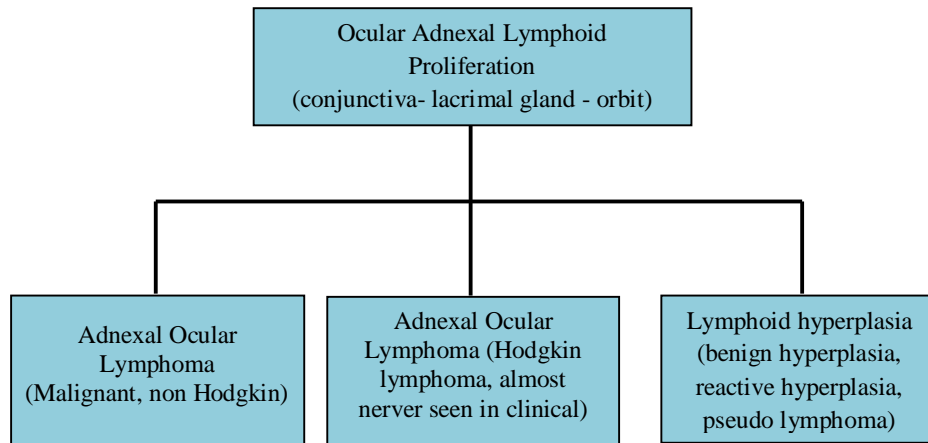
- Eyelids
- Conjunctiva, related glands
- Main lacrimal gland, lacrimal pathway
- Orbit: extraocular muscles, fat, blood vessels and nerves

1.2. Ocular Adnexal Lymphoid Proliferations

When lymphocytes are present and proliferate in places where they normally do not have a condition called lymphoid hyperplasia. Lymphocyte proliferative disease (lymphoproliferative disorders-LD) in the eye will manifest in the ocular and ocular. However, presentation intraocular is very rare.

Ocular Adnexal Lymphoid Proliferations is " epidemic outbreak " in Asian countries like Japan, Korea, Taiwan, the annual average incidence increased from 1.5% to 2.5%. In the US there are 45,000 new cases developing each year, the annual average incidence increased about 6.2%. Over 1,269 autopsies of patients who died of lymphoma 1.3% seen in Ocular Adnexal Lymphoid Proliferations. This rate in the patient group of non-Hodgkin's lymphoma with the remaining 5% extranodal lymphoma is 8%. Ocular Adnexal Lymphoma causes 10% orbital tumor in adults and 1.5% of conjunctival neoplasm. The most recent hypothesis that lymphomas arise from a process of normal response of the lymphocytes with infection or inflammation or lymphogenesis factor mutant. There are two pathophysiological mechanisms have been demonstrated. A lymphoma is associated with chronic inflammation, infection, immunosuppression process or autoimmune disease. The secondary hypothesis is normal tissue develop into lymphoma as a chronic inflammatory response to H. pylori due in MALT lymphoma or u extranodal gastric gland lymphoma.

Ocular Adnexal Lymphoid Proliferation Classification



1.3. CLINICAL SIGNS

1.3.1. Taking history and investigation: should pay particular attention to history of:

- Organ transplantation, use of anti-rejection medication
- Immune disorders: Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis
- Immunodeficiency: AIDS
- Peptic ulcer: H. pylori infection
- Infections, viral infections: Chlamydia psittaci, HPV, adeno virus

These diseases are believed to have been laid the foundation for immune response disorders make up effect "carcinogene", affecting the differentiation of immune cells including lymphocytes, causing genetic abnormalities and chromosomes of lymphocytes line. On AIDS patients, the ration between men and women who suffering lymphoma is 7.38: 1

1.3.2. Clinical symptoms, diagnosis

General situation: patients may have mild weight loss (<10%), night sweats, fever. However, many cases are asymptomatic. Only when patients were in advanced stages, stage lymph node lesions of patients will have aggressive expression in the spine, urinary system, gastrointestinal, head and neck lymph nodes, eyes... At this stage, people depression is very fast. On AIDS patients adnexal ocular lymphoid proliferations often occur in the final stages should be accompanied by cachexia, multiple organ infections..

Ophthalmic findings

Clinical manifestations of adnexal ocular lymphoid proliferations very diverse. The symptoms are atypical and not serious:

- Pain little or no pain
- Diplopia, slightly blurred vision
- Eyelids swelling, ptosis slightly
- Proptosis mild and moderate, proptosis grow slowly
- The expression of tumor compression: choroidal folds, papilledema, decreased vision, limited eye movement associated with diplopia, conjunctival congestion...
- The expression of tumor invasion: from orbital spread eyelids, from orbit spread conjunctiva, infiltration from orbit to both eyelids and conjunctiva.

1.4. PARACLINICAL PRESENTATIONS

1.4.1. Ultrasound B: is the least valuable in the diagnostic imaging tool. Mass effects if detective often discreet, involving the lacrimal gland, extraocular muscles, optic nerve, without calcification. However in the case of intraocular lymphoma, primary or associated with brain damage ultrasound B provide

some valuable indicators: thickens uvea, vitreous cavity shrunk, scleral thickness and wider than normal, with no calcification

1.4.2. CT Scanner: orbital bone intact, no erosion, without larger or thickness. Lymphoma often locates in extraconic space, deflect eyeball. The characteristic X-ray: usually have a relatively high density, light contrast staining, homogeneous density, linked closely to the soft tissues, create shadows in orbit like “mud splash”

1.4.3. MRI : the lesions has lower signal than orbital fat, signal density as equal as the brain in T, medium gadolinium staining. MRI with injection Gallium Citrate (Ga 67) also allows point-out lymphoid tumors recur after treatment or not. In some cases, the tumors are detected by MRI meanwhile CT give normal results.

1.4.4. Anatomohistopathology of adnexal ocular lymphoid proliferations

To diagnose and classify lymphomas need to follow the steps sequentially:

- Based on cell morphology: large cell tumor cells or small.
- Classification according to cell line: require specific standards of immunophenotype: B cell or T cell T infiltration
- Immune markers, cytology: very useful to distinguish the case is not clear.

With patients suffering adnexal ocular lymphomas, an anatomohistopathology laboratory should provide information of tumors as follows:

- Evaluation of cell morphology
- Research on immuno phenotype
- Data on molecular genetics (if necessary)
- Cell genetics (not routine)
- Analysis of gene expression (not routine)

1.5. ADNEXAL OCULAR LYMPHOID PROLIFERATION TREATMENT

Treatment method depends on the histologic morphology of tumor and stage of disease. So far, there are still some debates over whether adnexal ocular lymphoid proliferations has actually been cured ?

1.5.1. Chemotherapy

So far CHOP formula was equally effective with the new formula as ProMACEC, mBACOD, MACOP-B, so still the most popular.

CHOP formula has low toxicity on hematopoietic system, rarely neutropenia with grade 3 and grade 4, hemoglobin decreased slightly, no thrombocytopenia. Hepatic enzyme increased slightly, mainly at the 1st level. No having kidney damage, after stopping therapy indicators are back to normal.

Some characteristics of the immune phenotype and histology are seen as predictors of potential outcomes in patients with adnexal ocular lymphomas. Cases of CD5 and CD43 positives only present in a small percentage of patients with adnexal ocular lymphomas but related to the bad clinical presentation and adverse consequences. The adnexal ocular lymphomas not indicated systemic chemotherapy unless otherwise histopathological type lymphomas are diffuse large B-cell (DLBCL).

1.5.2. Radiotherapy

Radiotherapy is the method most commonly used to treat localized lesions due adnexal ocular lymphomas is found in many patients. Some studies using the WHO classification and assessment radiotherapy dose response showed 81% of cases EMZL / MALT stop development at the original location in 5 years with a lower dose of 36 Gy but was higher than 30 Gy

1.5.3. Immunotherapy

The recent study of cases and case series also showed broad applicability of inhibitor preparations, immunomodulator such as cyclosporine, interferon alpha

1.5.4. Treatment with antilymphocyte antibodies

Lymphocyte antibodies are the latest treatments for lymphoma. The use of antibodies to CD20 (rituximab) to destroy B cells based on induced impacts on the apoptosis, antibody mediated destruction and cytotoxic or cell-mediated toxicity up with antibodies.

Radioimmunotherapy is a new application of immunotherapy. In which people linked CD20 antibody with Iodine 131 or Yttrium 90, makes chemicals go hit diseased tissue, destroy the target cells more accurately.

1.5.5. No treatment

Horning SJ with evidence of 23% of patients with lymphoma manifestations, of low malignant, self regresses stated views should track which no treatment for patients with lymphoma presentations in conjunctiva.

1.5.6. Surgical treatment

Once the disease has not yet manifested whole body, only the eye abnormalities, patients would come to eye specialist to diagnose and treat. Now, ophthalmologists are natural "pioneers" to diagnosis and classification of anatomohistopathology, initial treatment, combination treatment and long-term monitoring of patients. For those patients who have been diagnosed with a cancer specialist through marrow and lymph node biopsies, the ophthalmologist will see patients at a later stage, when the disease spread to the eye or eye complications caused by radiotherapy. With both primary adnexal ocular lymphoma or secondary the ophthalmologist must solve immediately the complications of

tumor, can cope with some special disease of this patient group: intraocular lymphomas, pseudo post-scleritis, pseudo uveitis.

Surgical treatment is almost mandatory to obtain definitive diagnosis by taking test tissue anatomy histology have the effect of removing the tumor from the body. Method tumor surgery nearly 50 years without a breakthrough, only small improvements [7].

In summary of Rootman on 122 patients with adnexal ocular lymphoma, 80% is MALT type. In which the proportion of patients no further progress after the first treatment and 05 years disease free survival on the corresponding 71% and 98%, 61% and 90% at 10 year. However B cells diffuse lymphoma, follicular lymphoma mantle cell lymphoma, immune blastoma have a bad prognosis: rapid progression and early recurrence, high mortality rate. Other studies of Coupland, Rosado showed no progression rate and high rate of free survival after 5 years, on average 90%.

OBJECTIVE, DESIGN, METHODS AND STUDY MATERIALS

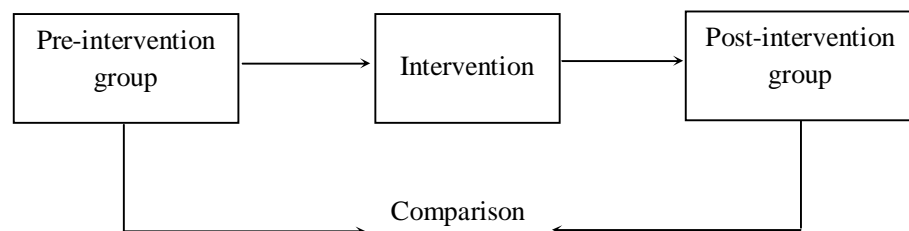
2.1. OBJECTS, PLACES AND STUDY TIME

The patients with adnexal ocular lymphoid proliferations examine and surgery at the Central Eye Hospital from Dec/2010 to Dec/2012.

2.1.1. Criteria for selecting patients

- were confirmed the diagnosis of adnexal ocular lymphoid proliferations with pathology results
- firstly treated with good behaviours and well cooperations
- volunteer to be involve in research

2.2. METHODS: observational study was descriptive and clinical intervention



2.2.1. Cỡ mẫu

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

- reliability level is 95% $\rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1.96$
- p is the rate of misdiagnosis, estimated p = 5%
- d is the absolute precision (9% - 21%) = 13%

n = 64 patients

2.2.2. Patient selection method

Patients with adnexal ocular lymphoid proliferations meet the criteria of sample, without exclusions, is indicated surgery: incisional biopsy, excisional biopsy or excision.

In case of difficult circumstances, it need to be tested by immunohistochemistry

Patients were evaluated clinical characteristics before and after surgery, assess treatment outcomes and factors related...

Patients were followed-up for 2 years postoperation (24 months)

2.2.3. Research facilities

- Medical documents
- Tools for medical examination: Snellen eye chart letters, tonometer Maclakov, ophthalmometer of Hertel, anesthetic topical solutions and mydriasis agents, slit-lamp for eye examination, fundus eye ophthalmoscopy, digital cameras, fundus eye photography, Humphrey visual field analyser
- Surgical microscope magnification from 0.4 to 1.0
- Forehead wearing surgical loupe X4 magnification.
- The orbital surgical instruments, oculo-facial bone cutter and driller.
- CT-Scanner with injectable contrast agents
- Examination of anatomical-histopathological routine and histobiochemistry staining
- Epi-Info software Stata 6.4 and 8.0 to load and process data.
- Follow up notes, invitations letter for re-examinations.

FINDINGS

From Dec/2010 to Dec/2012 we had the surgery and follow-up for 64 patients (79 eyes). The patients were followed up for 24 months (2 years). At study endpoint of Oct/2014 general information and data about the patient summarized as follows:

3.1. PATIENT CHARACTERISTICS OF RESEARCH GROUP

3.1.1. Characteristics of patients by age and gender

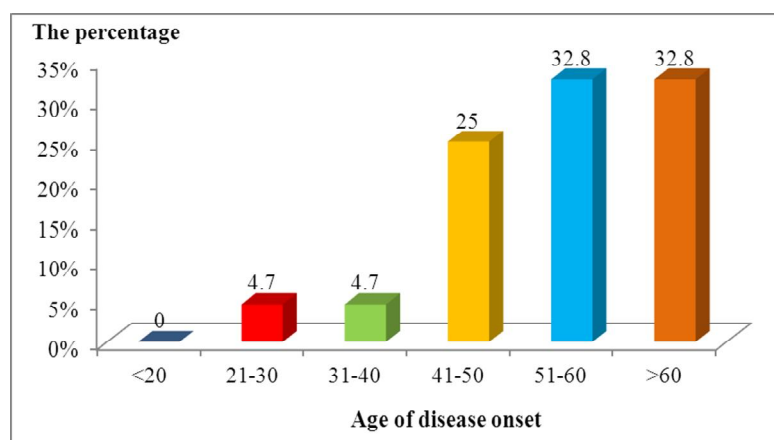


Chart 3.1: The distribution of patients by age

Our research shows that the average age of patients was 56.6 years old, the youngest is 24 years old, the oldest is 88 years old. Men with 42 patients (65.6%), women have 22 patients (34.4%), there was no significant difference in gender statistics. This result is consistent with studies of Shield CL et al with an average age of 66 years (median 69, range 2- 93 years old). Male patients accounted for 61% and 39% is female.

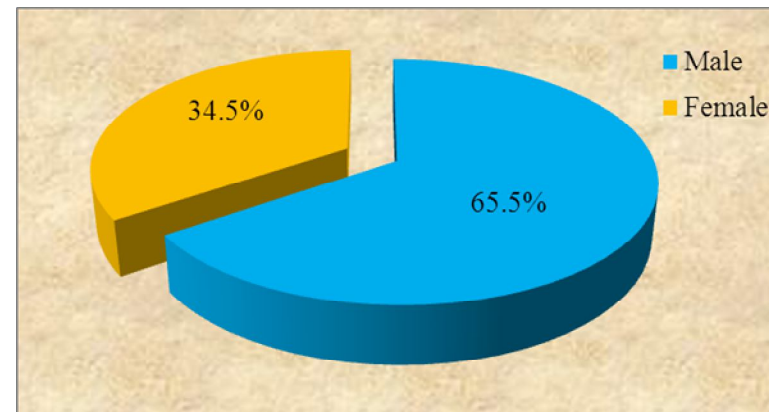


Chart 3.2: Distribution of patients by gender

Table 3.1: Medical history

Medical history	n	%
Gastro-duodenal ulcers	1	1.56
ENT diseases	1	1.56
High blood pressure	1	1.56
Traumatic brain injury	1	1.56
Diabetes type I	1	1.56
No illnesses	59	92
Total	64	100%

Our study has only patients with single patient suspected pathology can cause lymphoid proliferative diseases. So not much orientation about causes-effects. **Medical history notes**

Table 3.2: The time has tumor in the eye

Time	n	%
< 12 months	40	62.5
13- 24 months	12	18.75
>24 months	12	18.75
Unknown	0	0
Total	64	100

The majority of patients presenting within one year after the appearance of the first upset of 62.5%. For many reasons, such as people's habits, quality of primary eye care is low, there are still 12 patients (18.75%) up to 12 months of fist visiting, also with that ratio visit later 2 years of illness.

3.1.4. Clinical style

In 64 studied patients have all manifested only in the eyes, general condition is very good, so are the primary adnexal ocular lymphoid proliferations.

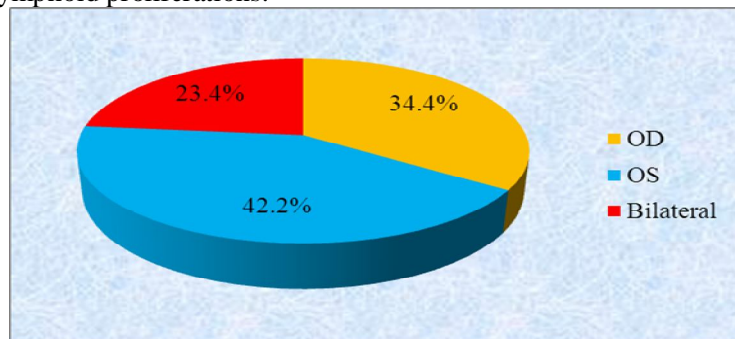


Chart 3.4: Eye of involvement

32. CLINICAL CHARACTERISTICS OF ADNEXAL OCULAR LYMPHOID PROLIFERATIONS

3.2.1. Reasons for visit

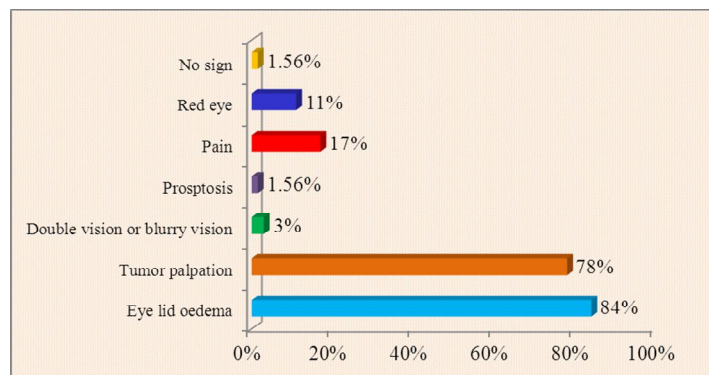


Chart 3.3: The reasons to take the examinations of study patients

Common signs are consistent eyelid oedema, tumoral palpation - 84%, then the pain-17%, double vision or blurred vision-3%. Other authors have also shared with us a statement that the adnexal acular lymphoid proliferations is very little effect on vision.

3.2.3. Clinical exams

3.2.3.1. The functional explorations

Table 3.3: Vision acuity (post correction- Snellen chart)

Vision Acuity	n	%
20/20 to 20/40	40	51
20/50 to 20/200	19	24
20/200 to 20/400	12	15
<20/400	8	10
Total	79	100

Adnexal ocular lymphoid proliferations not usually cause vision loss unless tumors put pressure on the optic nerve causing papilledema prolonged then atrophic papilledema.

Table 3.4: Hospital entering intra ocular pressure

Hospital entering intra ocular pressure	n	%
< 24 mmHg	71	89
24-30 mmHg	7	9
>30 mmHg	1	2
Total	79	100

High intraocular pressure is due to solid tumors, extensive infiltration in the upper eyelids, lacrimal gland, fornix conjunctiva and cause compression on the eyeball in many directions.

3.2.3.2. Physical symptoms

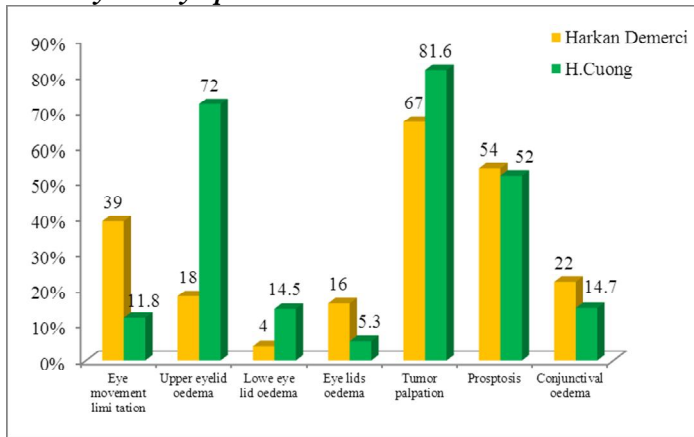


Chart 4.3: Comparison of clinical manifestations

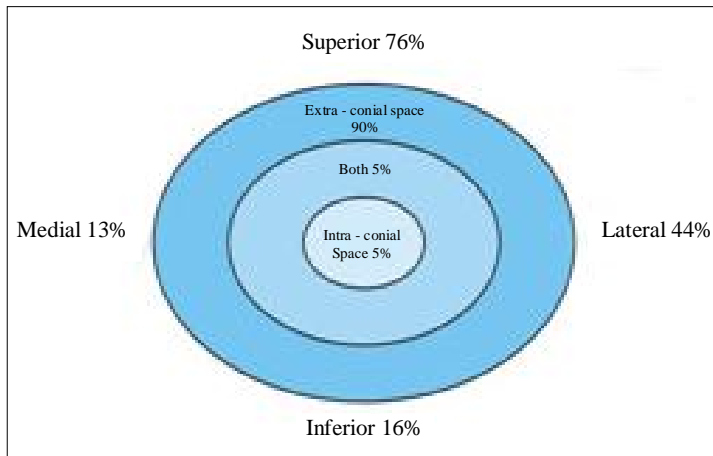


Chart 4.1: Lesions involving corneal spaces and frontal plane

In the frontal plane, the tumor in the upper and outer is high percentage of 76% and 44%. Up to 92% of tumors occur in touchable parts of adnexal ocular include lids, conjunctiva, lacrimal gland and lacrimal pathway, preseptum orbit While the tumors in the posterior bulbar and intraconic space is only 5%.

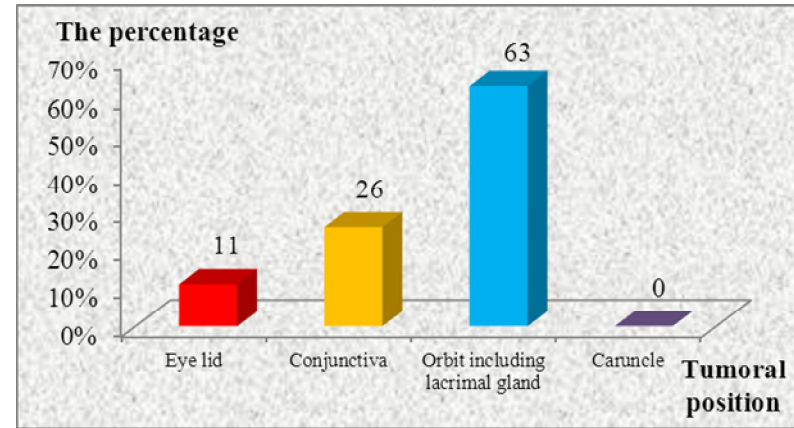


Chart 3.5: Anatomical location of adnexal acular lymphoid proliferations

The tumor can also infiltrate and integrate into superior rectus muscle 60% and inferior rectus muscle 49%. Conjunctiva and lacrimal gland tumors can also invade. In which lacrimal gland is damaged pretty much as 63%. Effusion sinus reactions we encountered 6 patients, but no patients had brain damage.

3.3. RADIOLOGIC FEATURES

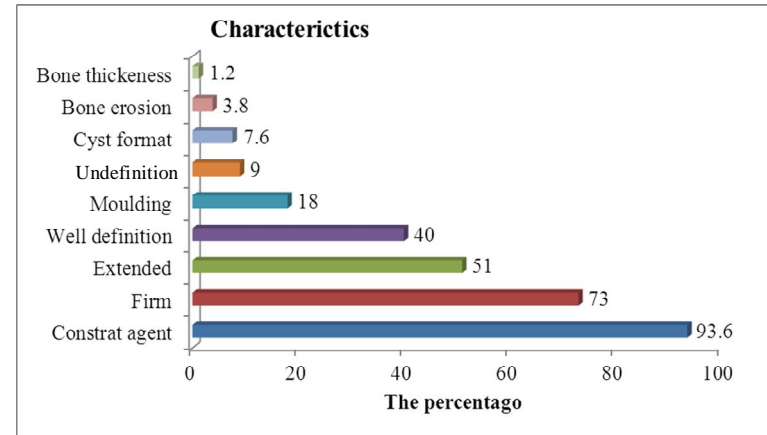


Chart 3.6: Radiologic characteristics

In our study, adnexal ocular proliferations has a number of radiologic characteristics as follows:

- Infiltrate diffuse into the orbital tissue, uneven density
- Wrapped around the eyeball with can be seen on CT film like molding.

- There is 52% of tumor which boundary is not clear and diffuse, 48% has remarkable boundaries with round shape or long tail. When compared with Forell. W we can see tumors is well demarcated, round or long vertical axis (tail) seems not the features of adnexal ocular lymphoid proliferation. Tumors infuse strongly the constrat agent (94%). Bone almost no damage (96%), only 4% have bone erosion or bone extended.

3.4. ANATOMOHISTOPATHOLOGIC FEATURES

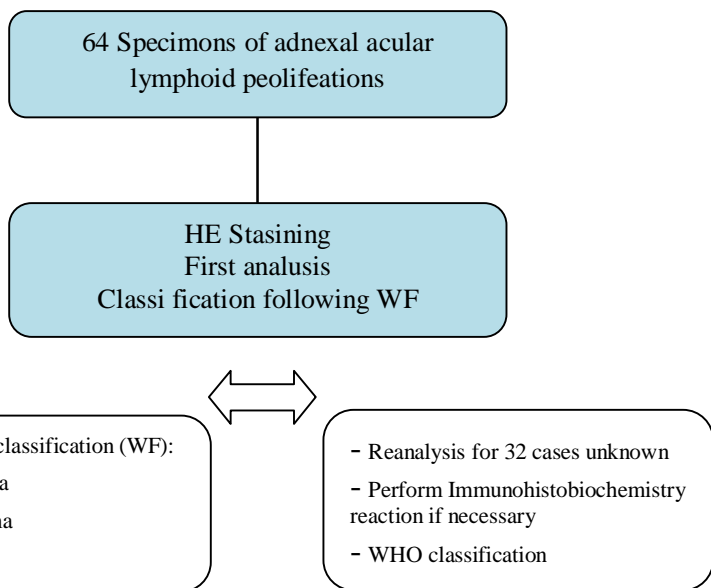


Table 3.10: Summary of anatomohistopathological results of study patients

Anatomohistopathological type		n	%
Hyperplasia		11	17
Working Formulation classification of 24 cases non Hodgkin lymphomas	WF1	12	18
	WF2	3	5
	WF3	2	3
	WF4	2	3
	WF5	5	6
WHO classification of 29 cases non Hodgkin lymphomas	Extranodal marginal lymphoma	25	86
	Mantle lymphoma	3	11
	B large cell diffuse lymphoma	1	3

Demerci. H on 160 patients was statistic:

- Reactive lymphoid hyperplasia: 14 (9%)
- Atypical lymphoid hyperplasia: 21 (13%)
- Malignant Lymphoma: 125 (78%)

Our study, well concordance with author above on concluded that lymphoid hyperplasia has a smaller proportion of 20%, if separable the reactive lymphoid hyperplasia or atypical lymphoid hyperplasia will be lower than 10%.

3.6. TREATMENT

Table 3.15: Treated options and outcomes

Treatment	Results	Regression	No change	Recurrence
	Sugery		64	0
Surgery+ Chemotherapy		5	0	0
Surgery+ Chemotherapy+Radiotherapy		0	0	0

3.6.1. Surgery

Table 3.12: Surgical types

Surgical types	n	%
Incisional biopsy	1	1.5
Excisional biopsy	3	4.5
Excision	60	93
Total	64 eyes	100

Table 3.13: Surgical methods

Methods	n	%
Approaches the orbit through the skin and tumor excision.	53	83
Approaches the orbit through the conjunctiva and tumor excision.	9	14
Orbitotomy, approaches the orbit and tumor excision.	2	3
Total	64 eyes	100

3.7 OPHTHALMIC TREATMENT

All 64 study patients after surgery continued medical therapy supplemented as summarized below:

Table 3.17: Post-operation treatment

Post-operation treatment	Patient number n=64	%
Maxitrol ophthalmic solution and ointment	64	100
Caricine 250mg or Orokin 250 mg, oral	62	96
Medrol 16 mg, oral	63	98

Ophthalmic additional treatment to reduce swelling quickly, aesthetic and eye lid aperture improving day by day, wound and scar are beautiful or acceptable. The types of surgical support as ptosis surgery, strabismus surgery, fistula surgery... not conducted on any patient.

3.8. TREATMENT OUTCOMES

3.8.1 Functional results

Table 3.18. Results of visual fonction

Vision Acuity	Increase 2/79	Reduce 1/79	Stable 76/79
Intraocular pressure	Corrected 72/79	Semi-corrected 0	Uncorrected 1/79
Diplopia	No improvement 0	Improvement 1	Disappearance 1

3.8.2. Aesthetic Outcomes

63/64 patients have satisfied the aesthetic and eye function. One patient because only minimal intervention by biopsy should have not achieved aesthetic effect after surgery.

3.8.3. Systemic results

Overall evaluation of the systemic patient's condition in the end point of our study: 60 patients (93%) live free of tumors. Two patients are quite weak but still self-service, the main cause is due to age rather than disease. Two patients died during the follow-up period.

Table 3.18: Evaluation daily activities (recommended by WHO)

Activities Level	n	%
0: Activate normally, no limitation	60	93
1: Restrict the activities but walk, do light housework normally.	1	1.5
2: Still walk but can not do light housework	1	1.5
3: Immobile at bed	0	0

3.9. FOLLOW UP, RECURRENCE AND MORTALITY

Table 3.19: Sequelae

Lesions	n	Percentage	Cách thức xử trí
Optic atrophy	1	1.56	Medical treatment
Intraocular high pressure	1	1.56	Medical treatment
Ptosis	1	1.56	Frontal muscle suspension

Two patients died after surgery 13 and 15 months. The patients have recurrent, have to do bone marrow biopsy include: 2 patients with tumor recurrence insitu, 5 patients with tumor recurrence and spread early combination with cervical nodes. However LDH enzym was not quantitative. Two patients marrow puncture safety results, tumor recurrence but in the same location, had continued treatment in ophthalmology environment for 20 days of Orokin or Caricine antibiotics, repeating the formula of Medrol and the tumor remissioned.

Five patients with recurrent tumors early with cervical nodes to be transferred to cancer hospital for chemotherapy.

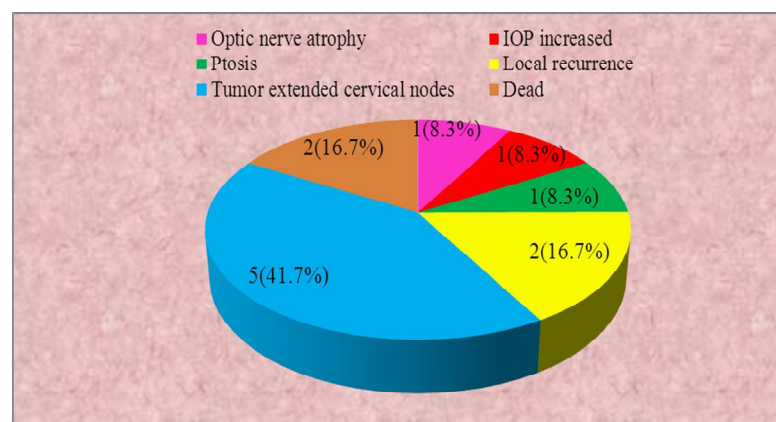


Chart 3.8: follow up, recurrence and mortality

CONCLUSIONS

On 79 eyes of 64 patients, conducted in a specialized hospital, in a short time, our study hopes to contribute more knowledge about a tumoral disease quite common tin ophthalmology and the 6th most common cancer in Vietnam with the following information:

1. The clinical, paraclinical features of adnexal ocular lymphoid proliferations

Clinical features

- The medical history is not effective to orientate diagnostic and treatment.

- The average age of patients was 56.6, men dominated (65.6%). Visual acuity was good in majority of patients on admission 76%, with 7 patients had glaucoma due to tumor compression.

- We found that lesions in the left eye more than the right eye wiht the corresponding rate was 42.2% and 34.4%. Percentage of damage in both eyes of 15 patients (23.4%).

- The most common reasons caused the patients enter the hospital is palpable tumors at the rate of 81%, then eye lids edema percentage over 73%. Proptosis are not very often- 44%, tumors often do not cause pain-83%.

- The tumor usually locate in the orbit 90%, 73% tumors seen in the superior lateral orbit, usual found at extraconic space. Lacrimal gland-63%.

- The basic clinical symptoms: mild and moderate proptosis accounted for 44%, 81% palpable tumors with the following

characteristics: hard density (71%), difficult to determine the boundaries (51%).

Paraclinical traits:

- X-ray image typically mixed-low and high density signals-66%, tends to spread and difficult to determine the boundaries of 89%, strong staining absorbed 94% and no orbital bone damage -96%.

- Adnexal ocular lymphoid proliferations include adnexal ocular non-Hodgkin's lymphoma corresponding 87% and the remaining are benign hyperplasia (17%), only be assigned by analyzing anatomo histopathology results. In 24 patients were classified according to the Working Formulation(WF) with 17 patients with a low malignancy (70%) and the rest is the average malignant 7 patients (30%).

- All the primary tumor is essentially lymphoid tumors of B cell, 40% belong to the low level and the average malignant classified by WHO Extranodal Marginal Zone Lymphoma(EMZL) majority 86%. Severe disease, poor prognosis patients met on 4/64 patients (3 patients with MANTLE lymphoma-11% and 1 patient (3%) diffuse large- B cells lymphoma)

- The clinical presentation, morphology histopathology, immunohistochemistry, molecular biology as the basis for classification subtype of adnexal ocular lymphoid proliferations. The markers as CD20 immunohistochemistry (+), CD79, cyclinD1, CD 43 (-), MIB-1 and p53 are important to predict treatment outcome and disease stage.

3. Overview of the treatment results of adnexal ocular lymphoid proliferations

- All the patients underwent tumor resection with high success rates > 90% for the following purposes: to confirm the diagnosis,

treatment orientation and prognosis, largely removing the tumor or the entire, improved aesthetics and visual function.

- Results of treatment: increase and maintain patient acuity 95%, lowering the intraocular pressure of the usual 98% rate, aesthetic satisfaction-95%, comfortable life and pretty normal- 93%.

- After 24 months of follow-up sequelae encountered are: nerve injury did not recover- 1 patients, ptosis -1 patient, double vision due to injured extraocular muscles-1 patient. There are 5 patients with tumor recurrence in invasive cervical lymphadenopathy was treated by chemotherapy- CHOP formula, still live healthy until the end of the study. Two patients died, one because of age and one do tumors spread at ENT and brain.

- The prognostic factor for patients are age, bilateral lesions, anatomohistopathologic results, quantitative enzyme LDH, any lesions or not at ganglia or hematologic organs