

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 [1].

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% [2]. 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) [3].

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 [4]. Hình thái tổn thương này chỉ chẩn đoán được nhờ xét nghiệm giải phẫu - mô bệnh học.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện đại đại như PET CT, MRI giúp bệnh nhân được chẩn đoán ngày càng sớm. Xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch, phản ứng chuỗi men polymerase (PCR), miễn dịch tế bào và miễn dịch phân tử... giúp cho y học ngày càng tiếp cận sâu và rộng với bản chất của khối u. Thuốc men, hóa chất, phương pháp chiếu xạ mới liên tục ra đời. Tuy nhiên điều trị nhóm bệnh lý này vẫn còn nhiều hạn chế.

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.

Phẫu thuật sinh thiết u hoặc phẫu thuật cắt bỏ u kết hợp mục đích sinh là phẫu thuật bắt buộc và phổ biến giúp cho các bác sĩ nhãn khoa xác định bản chất khối u, phân độ ác tính, lựa chọn phương pháp điều trị. Việc điều trị chuyên khoa khối u nếu có bằng hóa trị, xạ trị hay cả hai cũng phải dựa trên những bằng chứng lâm sàng và giải phẫu mô bệnh học của chuyên ngành mắt.

Hơn nữa, điều trị bổ sung của chuyên khoa mắt bằng thuốc men cũng như phẫu thuật cũng giúp cải thiện thẩm mỹ, giải quyết các biến chứng do khối u gây nên: chèn ép thị thần kinh, hở mi, tăng nhãn áp...

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 thể bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. PHẦN PHỤ NHÃN CẦU [5]

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

Các bộ phận trên bao bọc quanh nhãn cầu nhưng vẫn đảm bảo cho nhãn cầu chuyển động được, gắn vào nhãn cầu ở vùng rìa hướng về phía cùng đồ trên và dưới rồi liên tục với mặt sau của sụn mi, sau đó kết nối với cấu trúc da - niêm mạc ở bờ mi.

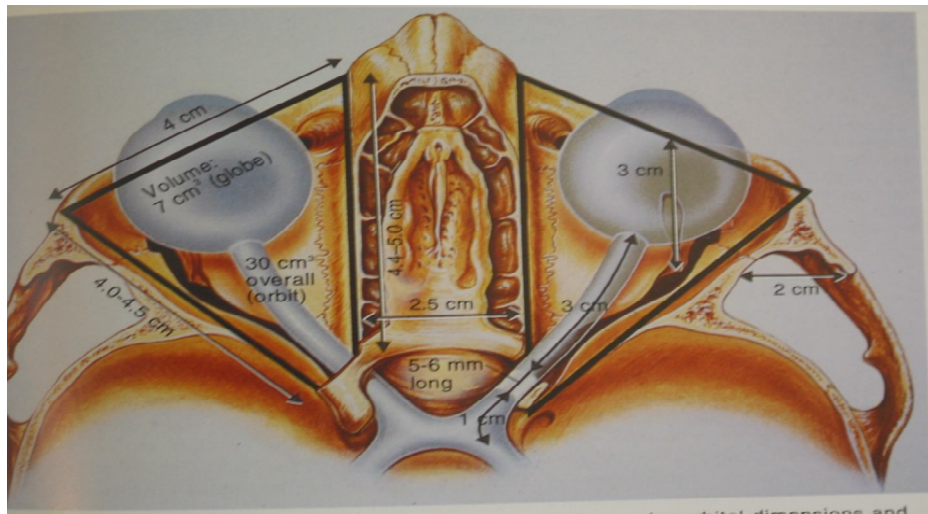
Về mặt mô học: đặc tính chung là cấu tạo bằng biểu mô lát tầng không sừng hóa, lớp liên kết là mô liên kết.

1.1.1. Hốc mắt [5], [6]

Hốc mắt là một trong những bộ phận của phần phụ nhãn cầu cùng với mi mắt, kết mạc, lệ bộ. Hốc mắt có cấu trúc xương bên ngoài và các phần mềm bên trong. Kinh điển người ta phân chia hốc mắt thành hốc mắt xương (nơi được màng xương che phủ) và các thành phần chứa trong nó bao gồm: nhãn cầu, cơ vận nhãn, tuyến lệ chính, mỡ, các mạch máu và thần kinh.

Hốc mắt xương thuộc tầng trên của mặt. Nếu tính đến mối liên quan tới hộp sọ thì hốc mắt thuộc tầng sọ trước. Hốc mắt có hình chóp nón và có thể tích trung bình là khoảng 26cm^3 ở nữ giới và $28,5\text{cm}^3$ ở nam giới. Kích thước trước sau khoảng 42-50mm, chiều rộng trung bình là 40mm còn chiều cao là 35mm.

Có hai hốc mắt xương. Mỗi hốc mắt có hình tháp với nền khá rộng và hẹp dần cho tới đỉnh hốc mắt, trục của nó hướng ra sau và vào trong, trục nhãn cầu tạo với trục hốc mắt một góc 23° , 2 trục hốc mắt tạo với nhau góc 45° , hốc mắt có 4 thành trên, trong, dưới và ngoài và 4 bờ tương ứng.



Hình 1.1: Giải phẫu tương quan nhãn cầu- hốc mắt

Nguồn: Ducas A. [5]

Các thành phần trong hốc mắt có thể chia thành ba vùng giải phẫu: vùng ngoài chóp cơ vận nhãn, vùng trong chóp cơ và nhãn cầu. Hốc mắt còn có nhiều khe và lỗ thông với các cấu trúc giải phẫu xung quanh, chứa đựng các cấu trúc của cơ quan thị giác, nên có khá nhiều bệnh lý phức tạp liên quan đến hốc mắt.



Hình 1.2: Các mô mềm liên quan đến hốc mắt

Nguồn: Ducas A. [5]

1.1.2. Các mô mềm có liên quan với hốc mắt xương [7], [8]

Mí mắt là những nếp da bám vào các bờ của nền hốc mắt. Các lớp của mí mắt từ trước ra sau là:

- Da và mô dưới da: mô dưới da mỏng và thưa
- Cơ vòng mắt: gồm phần ổ mắt bao quanh ổ mắt và phần nằm trong mí. Phần mí bám ở trong vào dây chằng mí trong (dây chằng bám vào mào lệ trước) và ở phía ngoài hòa trộn với sợi cơ của mí đối diện vào dây chằng mí ngoài.
- Vách hốc mắt: là phần mở rộng của ngoại cốt mạc từ bờ ổ mắt vào các mí, nằm dưới phần mí cơ vòng mắt. Vách ổ mắt gắn với gân của cơ nâng mí trên ở mí trên và với sụn mí ở mí dưới.
- Các sụn mí: cũng nằm dưới phần mí cơ vòng mắt, cùng lớp với vách ổ mắt. Các sụn bám ở trong vào mào lệ trước bằng dây chằng mí trong và ở ngoài vào củ ổ mắt xương gò má bằng dây chằng mí ngoài. Kết hợp với sụn mí trên là cơ nâng mí trên và một tập hợp sợi cơ trơn từ mặt dưới cơ nâng mí trên tới bờ trên sụn mí trên (cơ trên sụn).
- Kết mạc: phủ toàn bộ mặt sau mí mắt trước khi lật lên mặt ngoài cùng mạc và bám vào nhãn cầu ở chỗ nối cùng mạc-giác mạc. Chỗ lật giữa hai phần kết mạc là vòm kết mạc.

Bao Tenon là lớp mạc bao quanh phần lớn nhãn cầu. Về phía sau nó bám chặt vào củng mạc ở quanh điểm mà thần kinh thị đi vào nhãn cầu. Về phía trước, nó bám chặt vào củng mạc ở gần rìa giác mạc. Khi các cơ đi tới nhãn cầu, mạc bọc quanh mỗi cơ hòa lẫn với bao mạc khi cơ đi qua bao mạc để tới chỗ bám vào củng mạc. Phần dưới của bao mạc nhãn cầu cùng với các cơ thẳng trong, ngoài, dưới và cơ chéo dưới tạo nên dây chằng treo nhãn cầu.

Các dây chằng là phần mở rộng của mạc bọc các cơ thẳng ngoài và trong tới bám vào thành ngoài và trong của ổ mắt. Dây chằng hãm trong từ mạc cơ thẳng trong tới bám vào sau mào lệ sau. Dây chằng ngoài từ mạc cơ thẳng ngoài tới bám vào củ ổ mắt xương gò má.

1.2. BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PHẦN PHỤ NHÃN CẦU

Bệnh tăng sinh lympho [9]: là những rối loạn phát sinh từ các tế bào lympho trong cơ thể (tại các hạch bạch huyết và các cơ quan có tổ chức bạch huyết).

Trong hốc mắt không có tế bào lympho, ở da và mi mắt cũng gần như không có.

Trái lại, tế bào lympho có nhiều ở kết mạc, đặc biệt là kết mạc cùng đồ. Dòng bạch huyết cũng từ đây đổ về hạch trước tai. Do vậy có thể hiểu là khi tế bào lympho có mặt và tăng sinh ở những nơi bình thường không có chúng đều đáng gọi là bệnh lý.

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. Tại các trung tâm ung thư lớn trên thế giới mới chỉ có những báo cáo phát hiện trường hợp bệnh tăng sinh lympho nội nhãn, chủ yếu là u lympho nguyên phát với biểu hiện kép nội nhãn-thần kinh trung ương, thời gian sống chỉ tính được bằng tháng. Ngược lại, u lympho của phần phụ nhãn cầu (Ocular Adnexa Lymphoid tumors- **OAL**) gặp khá nhiều trên lâm sàng, có nhiều công trình nghiên cứu trong nhiều năm với cỡ mẫu lớn, đã được công bố.

1.2.1. Tình hình dịch tễ bệnh tăng sinh lympho PPNC

Tỷ lệ mắc bệnh tăng sinh lympho cao và tăng nhanh trong thập niên gần đây, nhất là ở các nước châu Á [10]. Tại Nhật theo một nghiên cứu hồi cứu của Kenji Ohtsuka trên 244 bệnh nhân từ năm 1981 đến năm 2002 bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu hay gặp nhất trong các khối u hốc mắt, chiếm tới 42,5% tổng số u hốc mắt, trên cả u hỗn hợp tuyến lệ và u máu thể hang. Cũng theo nghiên cứu này tỷ lệ u lympho ác tính và tăng sản lành tính của PPNC hiện đang là 24,1% và 18,4% trong khi đó đối với các nước Âu Mỹ chỉ là 5-15% và 4-10% [4], [11]. Bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu có xu hướng “ bùng nổ dịch tễ” 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% [12]. Tại Mỹ có tới 45.000 ca mắc mới mắc mỗi năm, tỷ lệ mắc tăng trung bình mỗi năm khoảng 6,2% [13]. 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% [11]. 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 [14]. Trong chuyên ngành nhãn khoa Việt Nam, đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của u lympho không Hodgkin ở PPNC lần đầu tiên được tác giả Hoàng Anh Tuấn và Lê Đình Hòa báo cáo tại hội nghị ung thư quốc gia năm 2006 với 37 bệnh nhân [15]. Do không phải là bác sĩ nhãn khoa nên nghiên cứu chỉ tập trung vào phân tích tít mô bệnh học theo phân loại công thức thực hành dùng cho lâm sàng (WF), có bảng tổng kết đặc điểm bệnh nhân về tuổi, giới và vị trí u. Sau đó, cho đến thời điểm hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu nào đủ sâu rộng để đưa ra những con số thống kê về bệnh tăng sinh lympho PPNC.

1.2.2. Sinh lý bệnh của bệnh tăng sinh lympho PPNC

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 [16], [17]. Với u lympho PPNC thì việc tìm thấy DNA hay phân lập được *C.psittaci* trên mô bệnh phẩm u là một minh chứng về vai trò gây bệnh của một viêm nhiễm mạn tính do vi khuẩn.

U lympho không Hodgkin tuýp MALT là u của tế bào lympho B ngoại hạch, độ ác tính thấp, rất hay biểu hiện ở phần phụ nhãn cầu. Ngoài ra, hệ thống niêm mạc có chứa các nốt lympho cũng có tổn thương như: da, niêm mạc dạ dày, phổi và tuyến giáp, các tuyến nước bọt. Nhiều bệnh nhân có tổn thương ngoài mắt liên quan đến nhiễm trùng phụ, dẫn đến hình thành kháng nguyên hướng tăng sinh lympho (antigen driven lymphomagenesis). Một nhiễm trùng mạn tính thường kích động lympho B sản xuất kháng thể, sau đó là tăng sinh lympho đơn dòng [18]. Khi không kiểm soát được quá trình tăng sinh tế bào B, dấu hiệu ác tính sẽ xuất hiện. Vi khuẩn *Borrelia Burgdorferi* và *Campylobacter jejuni* thường có mặt ở các u lympho vùng rìa của da và ruột non. Quan trọng hơn là xác suất có mặt cao của *Helicobacter Pylori* trong các u lympho của dạ dày tới 90% [19]. Vi khuẩn này gây viêm dạ dày mạn tính, là tiền đề thuận lợi để phát sinh u lympho tuýp MALT của dạ dày. Điều thú vị là u sẽ nhỏ đi nếu ta dùng thuốc diệt *H.Pylori* với tỷ lệ thành công là 60% [20]. Sự kết nối trên cũng dẫn tới một suy diễn nữa: phải chăng *H.Pylori* cũng gây ra các u lympho của PPNC. Một số tác giả kết luận là kháng sinh diệt *H.Pylori* tỏ ra không hiệu quả với u lympho tuýp MALT. Trên các nghiên cứu qui mô nhỏ 5 ca và 15 ca cho thấy những kết quả khác biệt nhiều về sự có mặt của *H.Pylori* trong u lympho PPNC tuýp MALT [16]. Sự chênh lệch

này có thể được lý giải do sự khác biệt về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, kỹ thuật làm PCR, cách chọn gen mỗi khi làm PCR [17], [21], [22].

Nhiễm virus Adeno, Herpes simplex, Chlamydia [23], [24] là nguyên nhân gây viêm kết mạc mạn tính có thể là giai đoạn sớm của u lympho tuỷ MALT [2], [25]. Trên nhiều bệnh phẩm u lympho tuỷ MALT người ta không thấy DNA của Herpes và Adeno virus, cũng không phân lập được Chlamydia trachomatis và C. pneumonea. Thế nhưng việc nhiễm các vi sinh vật gây bệnh này chắc chắn có liên quan đến u lympho phần phụ nhãn cầu. Vi khuẩn C. psittaci gây ra bệnh psittacosis, gây sốt, mệt mỏi, viêm phổi, đôi khi còn gây ra viêm kết mạc có hạt. Thế sống trong tế bào thường tìm thấy ở mèo, chim, lợn. Con người bị nhiễm bệnh do tiếp xúc với vật lây bệnh. Sau báo cáo đầu tiên của Ferri về trường hợp đầu tiên u lympho tuỷ MALT tìm thấy được H.Psittaci tại Ý [26], các nghiên cứu tiếp theo tại Hàn Quốc và Mỹ cũng phân lập được H.Psittaci trong bệnh phẩm OAL MALT tương ứng là 80% và 78% [27]. Chanudet cũng cho thấy sự tương quan giữa tỷ lệ mắc u lympho tuỷ MALT với tỷ lệ nhiễm H.Psittaci theo các vùng địa lý khác nhau. Ở Châu Âu tỷ lệ nhiễm H.Psittaci cao nhất ở Đức- 47%, thấp nhất ở Anh- 12% [28].

Koch công bố một nghiên cứu quan trọng và cơ bản nhất về vấn đề này. Trong đó tác giả cho biết: khả năng phân lập được H.Psittaci trong u lympho tuỷ MALT là 24% tổng số mẫu bệnh phẩm. Vi khuẩn này có vai trò quan trọng trong việc khởi phát u bằng hình thái viêm kết mạc có hạt, với 38% bệnh nhân dương tính với vi khuẩn này ở giai đoạn sớm. Trên động vật, người ta cũng có thể gây bệnh chủ động u lympho tuỷ MALT cho chúng bằng cách gây nhiễm trùng với H.Psittaci.

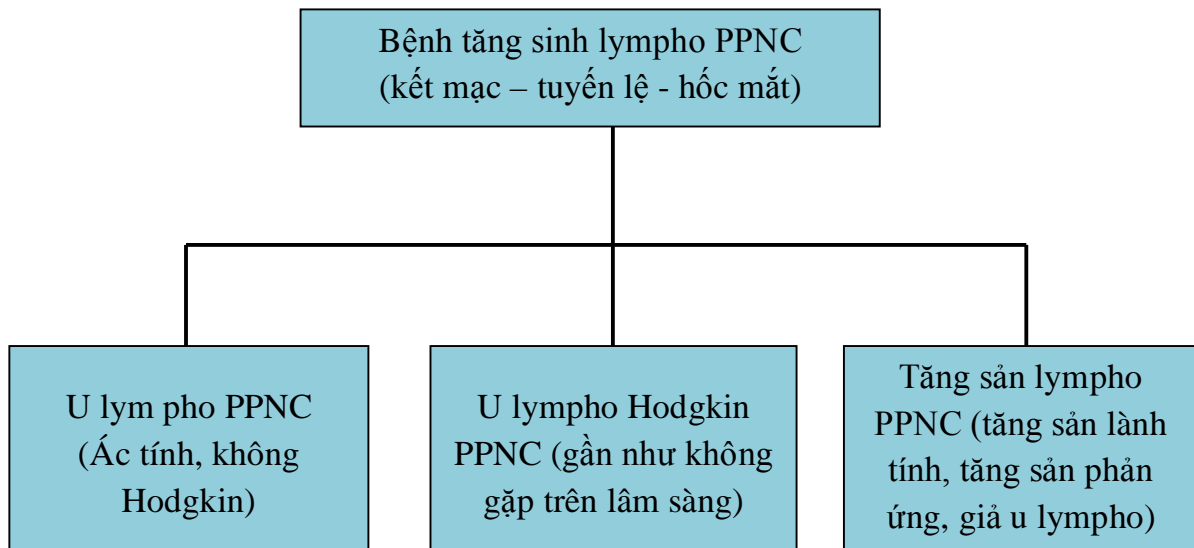
Theo luận thuyết trên, Abramson [29] đã có thử nghiệm điều trị và quan sát kết quả cho 9 bệnh nhân u lympho tuỷ MALT bằng Doxycycline trong 3 tuần. Kết quả tốt với 2 nghiên cứu tương ứng là 3/5 bệnh nhân và 4/9 bệnh nhân.

Với những dẫn chứng trên, cùng với kết quả nghiên cứu đa trung tâm trên 27 bệnh nhân với tỷ lệ phân lập được H.Psittaci là 80% và 66% đáp ứng với điều trị bằng Doxycycline thì bằng chứng gây bệnh của H.Psittaci với u lympho PPNC đã khá rõ ràng [30], [31]. Tuy nhiên, với cơ chế như thế nào, tỷ lệ mắc thực sự là bao nhiêu, đáp ứng thực sự với kháng sinh ra sao...vẫn còn cần những nghiên cứu bổ sung.

Nhiễm HPV bắt đầu gặp nhiều tại phần phụ nhãn cầu. Tuy nhiên chưa thấy liên quan đến bệnh tăng sinh lympho PPNC mà chỉ có liên quan với xuất hiện u do HPV và u tế bào vảy kết mạc. Trong đó yếu tố tiên lượng quan trọng là p53- một loại protein xuất hiện do tăng sinh thái quá của tế bào [32], [33].

1.2.3. Phân loại bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu [34]

Về phương diện mô bệnh học, bệnh tăng sinh lympho của phần phụ nhãn cầu gồm các dạng tổn thương như sơ đồ sau:



Sơ đồ 1.1: Phân loại bệnh tăng sinh lympho

1.2.3.1. U lympho *phần phụ nhãn cầu* (ocular adnexal lymphoid tumor-OAL) [6]

Dạng tổn thương này có nhiều cách chia nhóm. Các nhà huyết học chia thành: u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin. Biểu hiện tại mắt của u

lympho Hodgkin rất hiếm gặp trên thực tế và trên y văn cũng chỉ có những báo cáo trường hợp bệnh. Dạng tổn thương này chỉ biểu hiện tại mắt ở giai đoạn cuối.

Một số báo cáo của ngành nhãn khoa lại phân biệt thành u lympho tiên phát (mới chỉ biểu hiện ở mắt) hay thứ phát (đã có u lympho tại nơi khác). U lympho tế bào B luôn luôn có biểu hiện tại mắt, có báo cáo cho rằng tới 100%.

OAL chiếm 10% khối tân sản ở người lớn, cực hiếm gặp trên trẻ em. Nhìn chung là u phát triển tại chỗ, có thể ảnh hưởng tới nhiều cấu trúc của nhãn cầu và PPNC nhưng không làm tổn hại xương. Các AOL có thể xuất hiện tiên phát hoặc thứ phát sau một u lympho tại hạch lan rộng. Nếu là AOL tiên phát thì với điều trị thích hợp u sẽ tiêu biến và chỉ tái phát tại chỗ. Muốn tiên lượng chính xác, điều trị trúng đích AOL thì tất cả các thông số về cấu trúc, mô bệnh học, tế bào học, vị trí giải phẫu, tương quan tỷ lệ tế bào B/T, hình thái miễn dịch, tái sắp xếp gene, chuyển vị nhiễm sắc thể, yếu tố phiên mã, các receptor không thuộc globuline miễn dịch cần được xem xét.

Hầu hết các OAL biểu hiện trên mô bệnh học bằng các tế bào lympho cỡ nhỏ và trung bình, đều đặn, khó phân loại, các tế bào không điển hình sắp xếp gọi lại cấu trúc nang. U lympho cho dù là tại hạch hay ngoại hạch nếu lan tràn đều có thể xâm lấn đến phần phụ nhãn cầu. Xâm nhập vào nội nhãn (thể mi, hắc mạc, mống mắt có khi là cả ba) cũng có thể xảy ra, song cực hiếm và là quá trình thứ phát. Trên thực tế ta vẫn có thể gặp u lympho tiên phát, hay u tế bào B loại tế bào lớn xảy ra cả ở não và võng mạc nhưng màng bồ đào lại không có tổn thương. Đây là quá trình xâm nhiễm tế bào lympho do phản ứng chứ không phải quá trình tân tạo. Khi tiến hành xác định tế bào dựa trên các chỉ thị miễn dịch người ta còn thấy có tăng sinh tế bào B đơn dòng, giống với tuýp rìa hạch. Sự tăng sinh này có thể lan tràn đến tận thượng củng mạc, dưới dạng khối thạch nhô ra trước. Kinh điển, các tác giả khác còn mô tả tổn thương giống như “miếng thịt cá hồi”, gắn kết với kết mạc khiến nó không thể di chuyển dễ dàng như trước trên bề mặt nhãn cầu. Đây là tổn thương lympho của lớp chất riêng (chất nền) vùng kết mạc củng đồ mà nhiều người đã biết. Tổn

thương trên bề mặt nhãn cầu cũng có thể lan ra sau, phát hiện được nhờ siêu âm và chụp cắt lớp. Dạng hiếm gặp nhất của u lympho B tế bào lớn là dạng xâm nhập mạch máu, còn được gọi là u ác tính nội mô mạch máu (malignant angioendotheliomatosis) hay bệnh lympho nội mạch (intravascular lymphomatosis) có thể ảnh hưởng đến võng mạc, màng bồ đào, phần phụ nhãn cầu cũng như tất cả các cơ quan có mạch máu khác.

Thuật ngữ lành tính hay ác tính không hoàn toàn mang ý nghĩa đánh giá độ ác tính, với một số trường hợp thuật ngữ này chỉ mang tính định danh các nhóm bệnh lý mà thôi. Sự bất tương xứng giữa độ ác tính khá cao của u lympho phần phụ nhãn với biểu hiện toàn thân còn rất tốt của nhiều bệnh nhân là ví dụ điển hình cho nhận định trên.

OAL thứ phát trên nhãn bệnh nhân bị u lympho lan tràn toàn thân rất hiếm gặp. Ngược lại, u lympho của màng bồ đào được báo cáo nhiều với bối cảnh của một u lympho thâm nhiễm đa ổ trong nội nhãn, tổn thương cả hai mắt. U lympho tiên phát, biểu hiện ở nội nhãn-màng bồ đào kết hợp với tổn thương não, tỷ lệ tử vong cao cũng được báo cáo nhiều ở dạng trường hợp hoặc loạt trường hợp trong y văn [35]. Bản chất u trong những trường hợp này thường là u của tế bào lympho T và T giết tự nhiên (T natural killer). Có từ 56% - 85% bệnh nhân chỉ sống được từ 06 tháng đến 02 năm [3]. OAL cần được phân biệt với viêm không tạo hạt phản ứng, u đa hình, u tăng sinh xơ của tuyến lệ, viêm vô căn hay giả u hóc mắt. OAL không đi kèm với bệnh toàn thân như bệnh Erdheim-Chester, u vàng, bệnh Wegener, viêm nút quanh động mạch, xơ cứng đa ổ...

Tuy là vô cùng hiếm gặp, một số bệnh của cơ quan tạo máu như: u tương bào-plasmocytome, u mô bào- histiocystome, u lympho Burkitt, lồi mắt trong bệnh bạch cầu cũng được xếp vào nhóm bệnh lý này.

1.2.3.2. Tăng sản lympho

Tăng sản lympho là một thuật ngữ bao hàm các hình thái như: tăng sản lympho phản ứng (RLH- Reactive LymphoHyperplasia), tăng sản lympho

không điển hình (ALH- Atypical LymphoHyperplasia) hay giả u lympho (pseudolymphoma). Các nghiên cứu gần đây có vẻ tránh sử dụng khái niệm RLH hay ALH [9]. Nghiên cứu trên 112 bệnh phẩm OAL người ta chỉ chẩn đoán được 25 (20%) trường hợp là RLH hay ALH [4]. Một nghiên cứu khác với 175 tiêu bản OAL người ta chỉ phân biệt được 7% là RLH hoặc ALH. Trên kết mạc người ta dễ dàng xác định được RLH do chlamydia, virus hay dị ứng nếu có các hạt không đục nhạp, ranh giới rõ. Tăng sản lympho ở màng bồ đào hiếm gặp, diễn tiến chậm chạp, thâm lậu tế bào lympho, tương bào, lympho tương bào với các thể Ducher và thường đi với sự có mặt của tâm mầm.

Tăng sản lympho chỉ được chẩn đoán nếu có xét nghiệm giải phẫu-mô bệnh học. Với hình thái tổn thương tại hạch, người ta phải dựa vào việc có tổn thương ở vùng vỏ hạch hay không, sự có mặt của đại thực bào và một số kiểu hình miễn dịch để phân định xem đó là tăng sản lympho hay u lympho thực thụ. Còn đối với hình thái tổn thương ngoài hạch thì việc có hình ảnh “tâm mầm” hay “hang trung tâm” sẽ gợi ý cho chẩn đoán tăng sản lympho lành tính [36]. Tuy nhiên vẫn có những trường hợp bất phân định cho dù đã tiến hành nghiên cứu tế bào học, nhuộm hóa mô miễn dịch và điện di miễn dịch.

1.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

1.3.1. Hỏi bệnh và khai thác tiền sử: Không có lưu ý đặc biệt nào về tuổi, giới và nghề nghiệp. Bởi vì các nghiên cứu cỡ mẫu lớn trên 100 bệnh nhân cho thấy tuổi trung bình của bệnh là khoảng 64, bệnh nhân có thể gặp từ 07 đến 95 tuổi [4]. Không có sự khác biệt về giới [11]. Tuy nhiên 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 [37].

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 [13], [37]. 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... [38], [39], [40].



Hình 1.3: Phù nề, có khối u ở mi dưới, cương tụ kết mạc

Nguồn: Mclab A. [41]

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
- Sung 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.



Hình 1.4: U lymphô mi- dưới kết mạc

Nguồn: Mclab A.[41]

Các vị trí dễ chẩn đoán và hay gặp theo thứ tự xuất hiện là hốc mắt: 46-74%, dưới kết mạc 20-33%, mi 5-20% [42]. Trong đó tổn thương kinh điển và chẩn đoán gần như 100% là tổn thương dưới kết mạc có dạng tảng thịt cá hồi (salmon patch) [4]. Khi thấy tổn thương này, người ta cũng khẳng định được hình thái mô bệnh học tương ứng sẽ là tuyp **MALT** (Mucosa-Associated LymphoTissue).

Tổn thương ở hốc mắt thường khó chẩn đoán hơn do khó thấy và không thể sờ nắn thấy trong giai đoạn đầu. Hơn nữa, do tính chất đúc nhập (molding) và lan tỏa vào cơ vận nhãn, mỡ hốc mắt nên ranh giới u thường không rõ ràng khi sờ nắn, tính chất u cũng mơ hồ, không rõ có vỏ hay không...



Hình 1.5: U dưới kết mạc cùng đỏ

Nguồn: Mclab A. [41]

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 [43].



Hình 1.6: Hình ảnh siêu âm B u phần sau hốc mắt do bệnh tăng sinh lympho

Nguồn: Sullivan T. [44]

1.4.2. Chụp CT Scanner [45]: 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 52% khối u 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 [44]. Còn lại (48%) khối u có ranh giới rõ, dạng tròn hoặc thuôn dài.



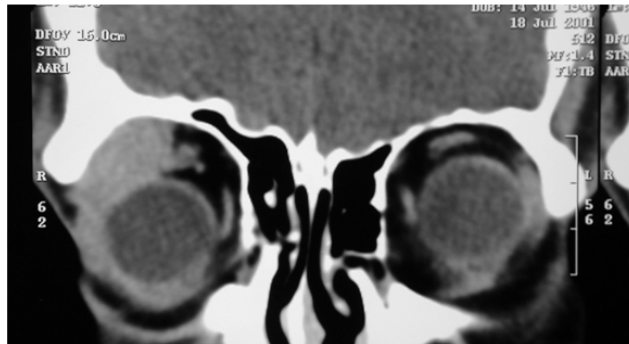
Hình 1.7: U như đám vữa rải rác trong hốc mắt trên phim CT

Nguồn: Mclab A. [41]



Hình 1.8: U có đuôi dài (tail) đặc trưng của bệnh tăng sinh lympho

Nguồn: Mclab A. [41]



Hình 1.9: U tuyến lệ mắt phải do bệnh tăng sinh lympho

Nguồn: Mclab A. [41]



Hình 1.10: U lan tỏa phần trước hốc mắt phải

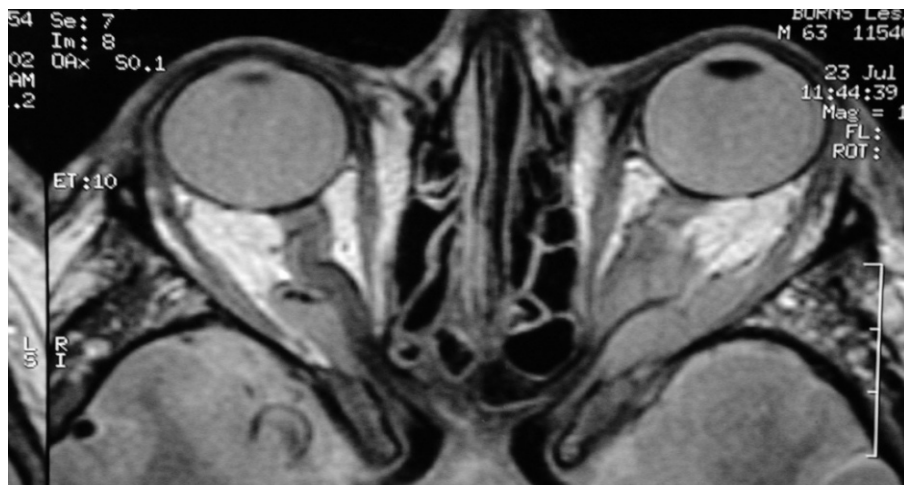
Nguồn: Mclab A. [41]



Hình 1.11: U quanh thị thần kinh mắt trái

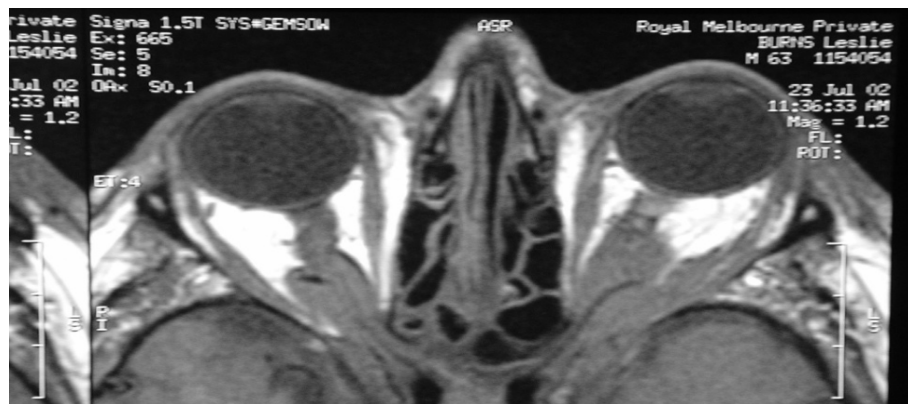
Nguồn: Sullivan T. [44]

1.4.3. Trên phim MRI [43]: 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. Ở thì T1 khối u đồng tín hiệu với cơ vận nhãn, còn ở thì T2 cường tín hiệu so với các cơ này. 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.



Hình 1.12: U lympho phần sau hốc mắt phim MRI thì T2

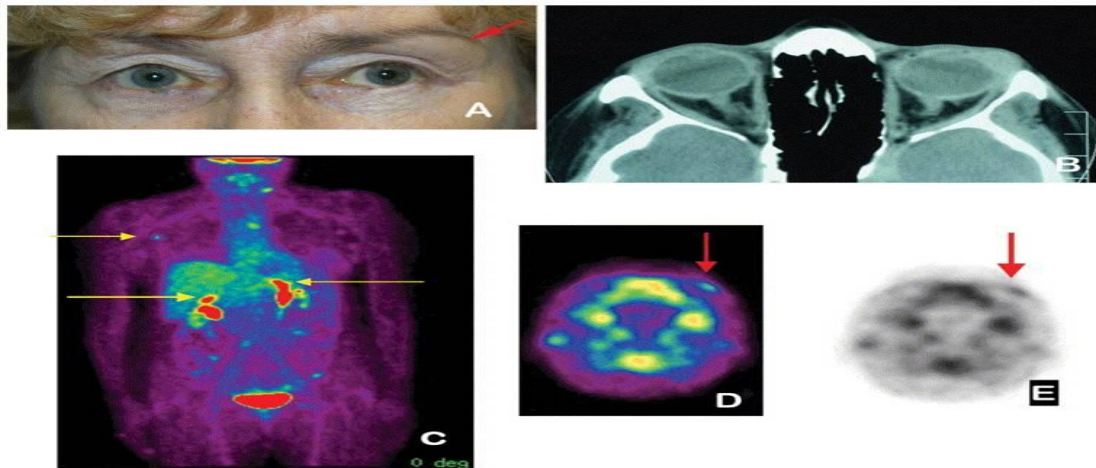
Nguồn: Mclab A.[41]



Hình 1.13: U phần sau hốc mắt phim MRI thì T1

Nguồn: Mclab A. [41]

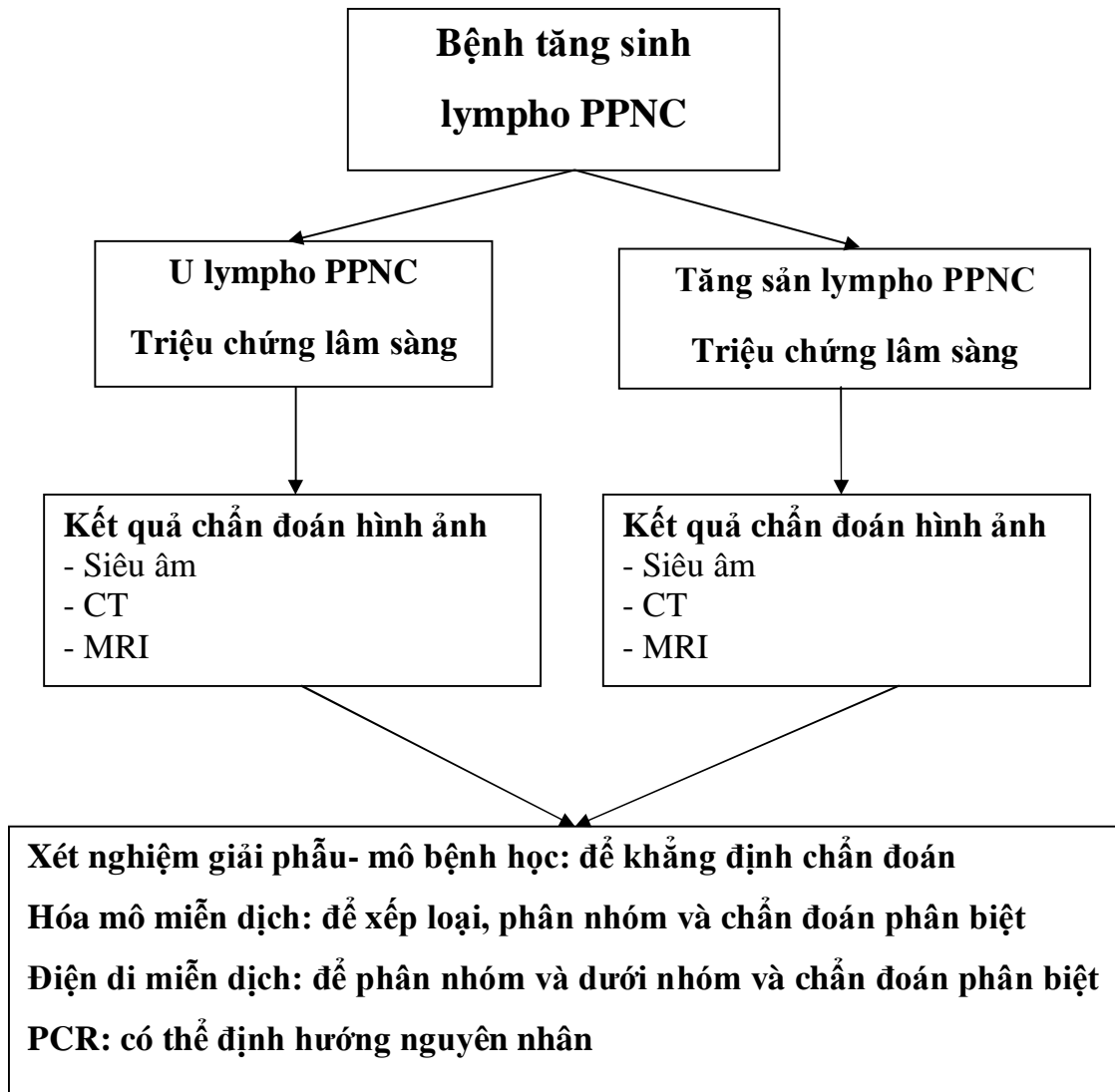
1.4.4. PET CT (Positron Emission Tomography) [46]: xét nghiệm này ngày càng được chỉ định nhiều để phát hiện, theo dõi, đánh giá tác dụng của điều trị u lympho. Các mô ung thư thường có chuyển hóa đường cao, tiêu thụ glucose nhiều, đi đôi với việc men fluorodeoxyglucose (FDG) bị tiêu hao tương ứng. Người ta sẽ định vị u thông qua việc phát hiện mô có chuyển hóa FDG mạnh. Tiêm đồng vị phóng xạ F18, sau đó định vị phức hợp F18FDG bằng PET Scanner sẽ cho phép chẩn đoán, theo dõi tiến triển của u. Tuy nhiên, PET CT tỏ ra kém hiệu quả đối với các u kích cỡ nhỏ, ngoài cơ vận nhãn hoặc với u não của thùy trán.



Hình 1.14: Phim PET CT và CT của bệnh nhân u lympho tuyến lệ, hạch to nhiều vị trí

Nguồn: Valenzuela A, Sullivan T. et al [46]

- Sinh thiết, xét nghiệm mô bệnh học: đây là xét nghiệm bắt buộc để có chẩn đoán xác định, phân loại tổn thương, định hướng điều trị cũng như tiên lượng bệnh.



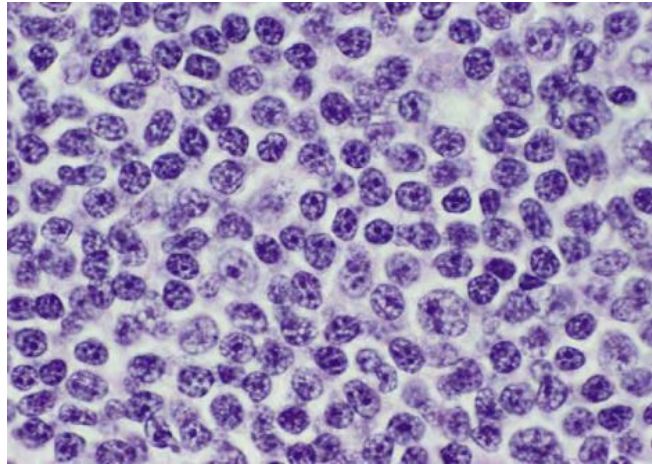
Sơ đồ 1.2: Định hướng chẩn đoán bệnh tăng sinh lympho

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

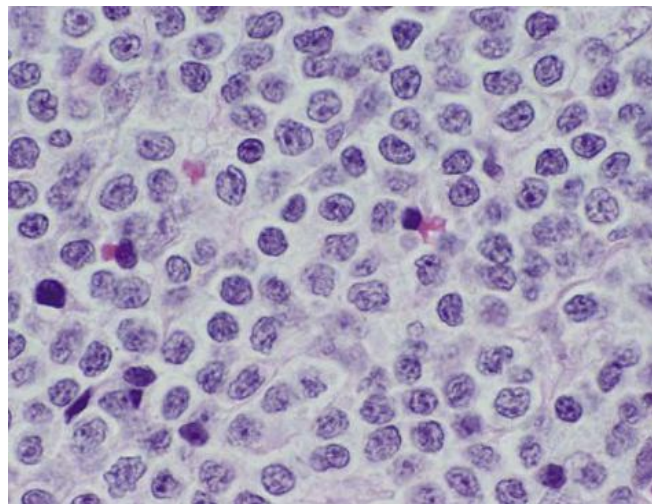
Chẩn đoán và phân loại u lympho ác tính không Hodgkin là một trong những công việc khó khăn nhất của bệnh học ngoại khoa. Công việc này trong 40 năm qua đã có nhiều thay đổi. Những thay đổi này dựa trên các thành tựu về sinh học phân tử và miễn dịch học. Hầu hết các trường hợp u lympho có thể xác định được dòng tế bào, trạng thái biệt hoá và chức năng nhờ vào những đặc trưng về kiểu hình miễn dịch. Các nhà giải phẫu bệnh đã sử dụng ngày

càng nhiều các kết quả nghiên cứu miễn dịch học trong chẩn đoán bệnh học và nhờ đó chúng ta có thể nhận biết có sự khác biệt rất lớn về sinh bệnh học của các u lympho có hình thái giống nhau. Sự khác biệt về kiểu hình miễn dịch của các quần thể tế bào lympho lành và ác tính cũng có thể cung cấp thêm các tiêu chuẩn chẩn đoán mới cho loại bệnh này.

Một thực tế mà các tác giả đều thống nhất cao độ là không có “bảng vàng” để phân loại u lympho. Một vài thể bệnh chỉ dựa vào hình thái tế bào là đủ để phân loại, khó hơn thì phải dựa vào kiểu hình miễn dịch để xác định. Trong khi đó, một số thể bệnh khác lại chỉ có thể dựa vào dấu ấn miễn dịch để chẩn đoán. Tính khoa học của phân loại u lympho đã nâng lên một tầm cao mới nhờ kỹ thuật hóa mô miễn dịch (immuno-histochemistry) và những tiến bộ về di truyền học phân tử và tế bào. Các dấu ấn miễn dịch (Immunophenotype Markers) được ứng dụng khá phổ biến để biệt chính xác u lympho mức độ nhóm hoặc dưới nhóm (subtype). Hóa mô miễn dịch là phương pháp hình thái học cho phép định khu các kháng nguyên có mặt ở các mô hay tế bào bằng các kháng thể (các globulin miễn dịch) đặc hiệu với các kháng nguyên đã nói. Phức hợp kháng nguyên- kháng thể được quan sát dưới kính hiển vi nhờ kết nối với các enzyme hoặc chất màu huỳnh quang để tạo hiệu ứng màu đặc biệt. Sự ra đời của phương pháp chẩn đoán mới này giúp cho việc chẩn đoán, phân loại, theo dõi và tiên lượng u lympho được nâng lên một tầm cao mới. Cũng nhờ vậy mà các phương pháp điều trị mới cho ung thư sẽ đặc hiệu hơn: điều trị đích phân tử, điều trị ung thư theo cá thể.



Hình 1.15: U lympho bào nhỏ với nhân nhỏ, bờ nhân tròn, chất màu nhân rõ. Rải rác tế bào lớn có hạt nhân rõ [47]



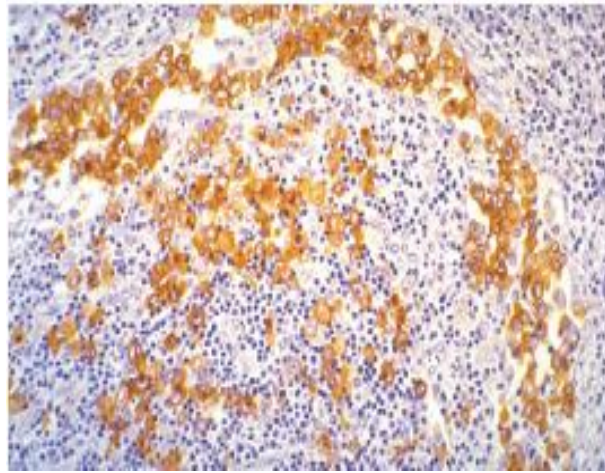
Hình 1.16: U lympho tế bào áo nang: khá đồng nhất các tế bào dạng lympho kích thước nhỏ, bờ nhân không đều [47]

Bảng phân loại của WHO ra đời năm 2001 về u lympho là kết quả công sức của nhiều chuyên ngành tham gia để đánh giá và xem xét phân loại REAL bằng cách thêm, bớt hoặc mở rộng hơn một số tít u lympho ác tính. Phân loại WHO có độ chính xác và phù hợp cao hơn nhiều so với phân loại REAL với những sửa đổi, xếp loại dựa trên tất cả hiểu biết đã có về hình thái tế bào, kiểu miễn dịch, di truyền và di truyền tế bào, đặc điểm lâm sàng...rất phức tạp với quá nhiều tiêu chí.

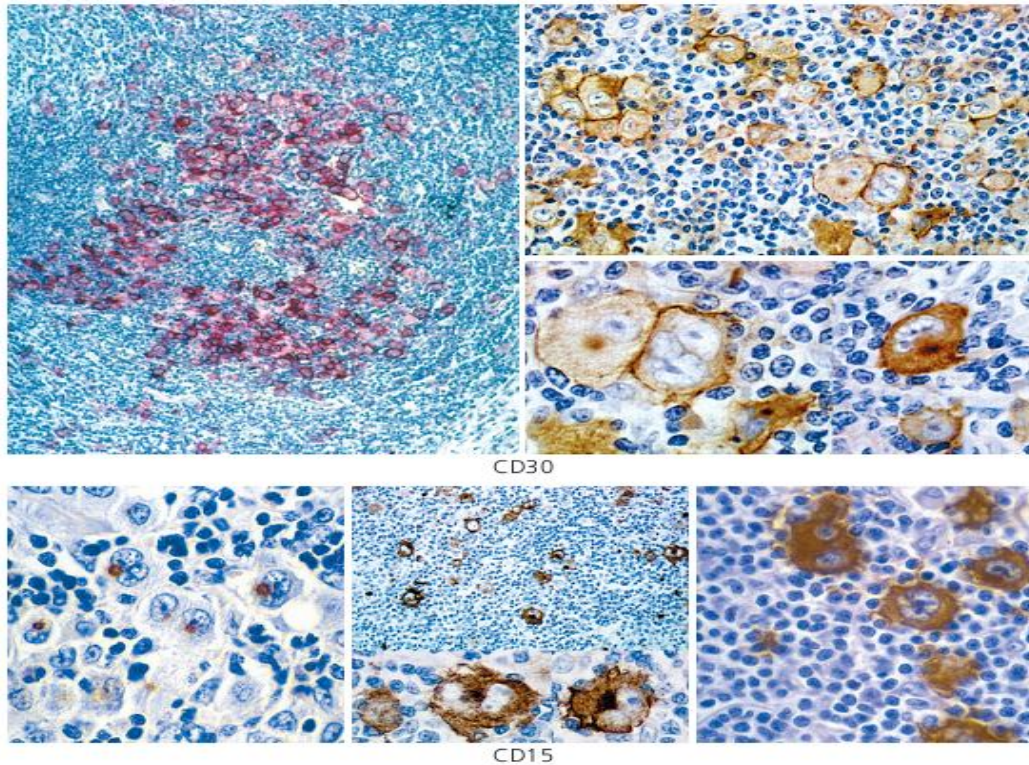
Nhờ có bảng phân loại của WHO những bất đồng ở cùng nhóm nghiên cứu hoặc giữa các nhóm nghiên cứu khi luận giải về hình thái tổn thương đã giảm đi đáng kể.

Bảng 1.1: Phân loại dưới nhóm của u lympho và các dấu ấn miễn dịch theo WHO

Phân loại dưới nhóm	Các dấu ấn miễn dịch
U lympho vùng rìa	B antigen + Cyclin D1 – CD5 –
Khối tân tạo	T cell antigen + (CD5, CD43) có mặt trên dòng tế bào B
U lympho dạng nang	B antigen +, CD5 – CD10 + Bcl 6+, bcl2+, CD 43 –, Cyclin D1 –
U lympho lớp áo nang	B antigen +, cyclin D1 + CD5 +, CD 10, bcl 6–, CD 23 + CD43 +
U lympho tế bào nhỏ hoặc leucemie dòng lympho mạn tính	B antigen +, CD 5+, CD10– Bcl 6–, CD 23+, bcl2 +, CD43+ Cyclin D1 +



Hình 1.17. CD30(+): U lympho tế bào lớn mất biệt hóa [48]



Hình 1.18. Nhuộm một số dấu ấn miễn dịch (CD15, CD30) trong u lympho Hodgkin [49]

Mặc dù vậy trong lĩnh vực u lympho phần phụ nhãn cầu bảng phân loại này lại rất ít được sử dụng vì phần lớn trường hợp tế bào u có bản chất tế bào B và cũng hầu hết là u lympho ác tính không Hodgkin. Thường OAL chỉ chiếm 5 hoặc 6 tuýp và hầu hết (50-90%) chúng được xếp vào tít EMZL [5],[6],[17].

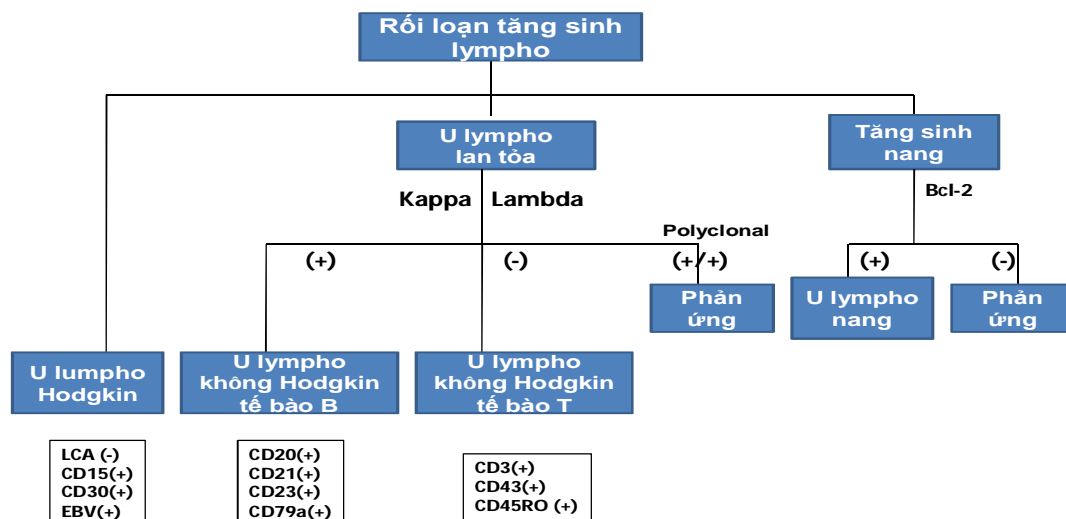
Do vậy để chẩn đoán và phân loại u lympho cần tuân theo các bước tuần tự [9],[10].

- Dựa vào hình thái tế bào: u tế bào lớn hay tế bào nhỏ.
- Phân loại theo dòng cần có các tiêu chuẩn đặc hiệu của kiểu miễn dịch: thâm nhập tế bào B hay T.

- Các dấu ấn miễn dịch, di truyền học tế bào rất ích lợi để phân biệt các trường hợp không rõ ràng: u lympho liên quan đến bệnh AIDS (nhiễm vi-rút Epsteinbar, nhiễm Herpes 8, u tế bào T giết tự nhiên- T natural killer...).

Trước một bệnh nhân u lympho phân 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 [37]

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? [16],[18].

Hiện có nhiều phương thức điều trị khác nhau cho bệnh nhân u lympho phần phụ nhãn cầu, gồm ngoại khoa, xạ trị, hóa trị đơn hoặc phối hợp và liệu pháp miễn dịch với kháng thể đơn dòng. Điều trị u lympho là một phần nội dung của sách Hướng dẫn thực hành chẩn đoán và điều trị ung thư của tác giả Nguyễn Bá Đức và Bệnh viện K năm 2000 [1].

1.5.1. Hóa trị

Năm 2004, Vũ Hồng Thăng, Nguyễn Thị Hồng Giang [50] tiến hành “Đánh giá hiệu quả điều trị bước đầu của phác đồ CHOP trên bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin tại Bệnh viện K” trên 46 trường hợp hồi cứu và 20 trường hợp tiến cứu. Phác đồ CHOP cụ thể là:

Cyclophosphamide(C): $750\text{mg}/\text{m}^2$ da cơ thể, pha trong 250ml dung dịch huyết thanh ngọt 5% truyền TM, ngày 1.

Doxorubicin(H): $50\text{mg}/\text{m}^2$ diện tích da cơ thể, pha trong 250ml huyết thanh mặn 0,9%, truyền TM, ngày 1.

Vincristine(O): $1,4\text{mg}/\text{m}^2$ diện tích da cơ thể, pha trong 100ml dung dịch mặn 0,9%, truyền TM, ngày 1.

Prednisolone(P) $100\text{mg}/\text{ngày}$ X 5 ngày, sau khi ăn no.

Chu kỳ 3 tuần, tổng số từ 6-8 đợt. Kết quả cho thấy đáp ứng hóa chất đạt tỷ lệ cao >80% trên tất cả các nhóm tuổi. Không có bệnh nhân nào tử vong trong quá trình điều trị, độc tính nhẹ và có thể kiểm soát được. 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 dừng điều trị các chỉ số đều trở về

bình thường. 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.

Trong Hội nghị khoa học các trường Đại học Y, Dược lần thứ XIII năm 2004, các tác giả Trần Bảo Ngọc và Trần Kim Phượng một lần nữa chứng minh tác dụng điều trị của công thức CHOP với 66,7% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (hạch tan biến). Nếu kết hợp hóa trị và xạ trị thì kết quả đạt 100%. Tác dụng chủ yếu là nôn và buồn nôn, giảm bạch cầu nhẹ.

Năm 2007 đã có những nghiên cứu sâu hơn của Đỗ Anh Tú và Nguyễn Bá Đức về kết quả điều trị u lympho không Hodgkin thể lan tỏa tế bào B, loại lớn bằng phác đồ CHOP kết hợp với xạ trị. Qua 64 trường hợp bệnh nhân được thu nhận từ tháng 01/2005 đến tháng 02/2007 cho thấy tuy hình thái mô bệnh học này có biểu hiện lâm sàng đa dạng, phức tạp nhưng phác đồ CHOP vẫn tỏ ra có hiệu quả, dung nạp tốt với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 80,7% tăng lên tới 90,6% nếu có xạ trị bổ sung.

Cho đến nay vẫn chưa một thử nghiệm lâm sàng nào có thể đánh giá một cách hoàn hảo giải pháp điều trị hoặc xác định được phương pháp điều trị tối ưu. Mới đây, liệu pháp kháng sinh chống chlamydia đã được giới thiệu như là một giải pháp điều trị mới [3], [25], [51].

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 [31], [52]. 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) [19].

Các dấu ấn chu kỳ tế bào p53 và Bcl-6 được coi là chỉ số tiên lượng xấu tiềm tàng ở bệnh nhân này. Khi nghiên cứu loạt bệnh nhân, một số tác giả nhận

thấy mối liên quan giữa bậc lộ Bcl-10 đột biến của nhân với thời gian sống thêm không bệnh ngắn hơn một cách có ý nghĩa [19],[21].

1.5.2. Xạ trị

Xạ trị là phương pháp thường được sử dụng nhất để điều trị OAL có tổn thương khu trú, gặp trên nhiều người bệnh [53]. 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 [53]. Điều này cho thấy độ nhạy khác nhau với xạ trị của các tuýp OAL. U lympho nang 100% đáp ứng tốt với xạ trị trong liều xạ theo liều giới hạn vừa nêu [15],[16].

1.5.3. Liệu pháp miễn dịch [54]

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 [54].

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 [26],[34].

Liệu pháp miễn dịch với kháng thể đơn dòng kháng CD20, rituxumab, hiện vẫn chưa đủ bằng chứng đánh giá. Các dữ liệu đánh giá giai đoạn 2 do một số viện nghiên cứu và tác giả đưa ra việc sử dụng rituxumab đơn thuần ở những bệnh nhân không được điều trị trước đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ vào khoảng 50-87%, nhưng thời gian trung bình phát triển lại của u lại ngắn dưới 01 năm [20].

Đã có một số báo cáo sử dụng rituxumab đơn thuần cho bệnh nhân u lympho PPNC được công bố [51], [55]. Các tác giả đều khẳng định hoạt tính

cao của rituxumab ở cả bệnh nhân mới được chẩn đoán và cả trường hợp bệnh tái phát, nhưng nói chung, bệnh chỉ lui giảm trong thời gian ngắn, đặc biệt ở những bệnh nhân đã được tái điều trị. Do vậy, rất cần những nghiên cứu theo dõi với thời gian đủ dài để đánh giá chính xác vai trò của rituxumab trong vấn đề quản trị bệnh nhân u lympho phần phụ nhãn cầu [26],[33].

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 Ytrium 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 [56] 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. Trên 13 bệnh nhân u lympho tuýp MALT kết mạc, 05 bệnh nhân được ông chỉ định xạ trị, 08 bệnh nhân được theo dõi 5,4 năm cho thấy u thoái biến tự nhiên. Chang [57] cũng có nghiên cứu tương tự trên 36 bệnh nhân thấy 47% bệnh nhân có xu hướng thoái triển. Tuy vậy các tác giả đều e ngại những trường hợp chưa chắc chắn về độ ác tính hay những ca tăng cấp ác tính lên nếu cứ theo dõi bệnh nhân mà không điều trị gì.

1.5.6. Điều trị phẫu thuật

U lympho PPNC chiếm từ 8 đến 10% tổng số các u lympho, chủ yếu là kiểu ngoài hạch của tế bào B (extranodal lymphomas) hay còn gọi là type MALT. Tăng sản lympho hay giả u lympho được phân biệt chủ yếu nhờ kỹ thuật trình diện tế bào B đơn dòng hoặc qua kỹ thuật hóa mô miễn dịch hoặc qua nghiên cứu tái bố trí gen của các globulin miễn dịch do tế bào B sản xuất ra. U lympho tế bào B, tuýp MALT gần như 100% có biểu hiện tại phần phụ nhãn cầu. U dưới kết mạc thường là u lympho B lan tỏa hoặc u tế bào nhỏ.

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 [7]. Có những chỉ định chính của phẫu thuật như sau:

1.5.6.1. Phẫu thuật với mục đích sinh thiết

- Sinh thiết tối thiểu (incisional biopsy): phẫu thuật cắt một mẫu khối u có kích cỡ 1 cm³ để chuyển cho labo giải phẫu bệnh. Phẫu thuật rất khó đi vào đúng mô bệnh lý đòi hỏi phải làm nhiều điểm hoặc nhiều lần, ít chảy máu nhưng khi chảy lại rất khó cầm máu. Các loại pince có răng hoặc phẫu thuật thô bạo có thể làm biến dạng tổ chức, khó cho xử lý bệnh phẩm sau này. Phẫu thuật này thường đi kèm với kỹ thuật sinh thiết lạnh,

- Sinh thiết rộng (excisional biopsy): khắc phục được những nhược điểm của phương pháp sinh thiết tối thiểu, lấy trọn vẹn hoặc lấy tổ chức rộng rãi nhất có thể. Áp dụng cho những khối u phần nông, u có ranh giới rõ và ở những vị trí ít ảnh hưởng tới chức năng thị giác. Có thể coi là một loại phẫu thuật điều trị trong khi vẫn phục vụ luôn cho mục đích chẩn đoán.

- Sinh thiết lõi: đòi hỏi khối u phải tương đối lớn, có siêu âm hoặc CT dẫn đường, phẫu thuật viên dùng một kim sinh thiết đặc biệt có gắn đầu khoan để lấy ra 1cm³ tổ chức khối u.

- Sinh thiết lạnh, sinh thiết bằng dùng kim 21G hút một mảnh tổ chức hiện nay gần như không được nhắc đến.

1.5.6.2. Phẫu thuật với mục đích cắt bỏ khối u

- Cắt bỏ khối u đơn thuần là sự lựa chọn hàng đầu cho u lympho tít MALT ở những vị trí thuận lợi. Cũng nên đặt vấn đề phẫu thuật nếu u có xu hướng lan tràn, nằm cạnh và gây hại cho các mô quan trọng của nhãn cầu: chèn ép thị thần kinh, chèn ép mạch máu, gây tăng nhãn áp... Cắt bỏ khối u còn được khuyến cáo rộng rãi cho các khối u nằm ở kết mạc, dưới kết mạc.

- Phẫu thuật cắt u 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 tại chỗ sau mổ cắt bỏ u cho thấy hiệu quả cao: u không xuất hiện lại sau 2 năm theo dõi là 100%.

- Phẫu thuật cắt bỏ u cần thực hiện bất cứ khi nào có các biểu hiện sau đây:

- ✓ U đẩy nhãn cầu ra trước gây hờ mi.

- ✓ U chèn ép thị thần kinh, hệ mạch trung tâm võng mạc: gây giảm thị lực hoặc mù lòa.

- ✓ U chèn ép toàn diện gây tăng nhãn áp, điều trị nội khoa không giải quyết được đòi hỏi phải phẫu thuật giải phóng chèn ép.

- ✓ U xâm lấn cơ trực gây hạn chế vận nhãn và song thị.

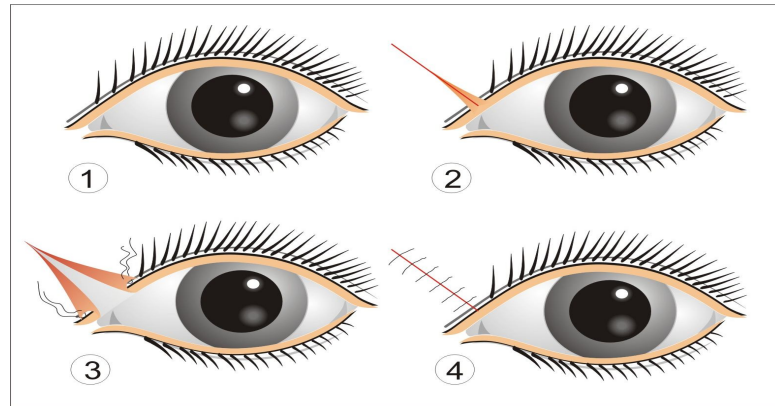
Tổ chức u lấy được từ phẫu thuật sẽ được xử lý theo công thức: cố định bệnh phẩm, nhuộm thường qui HE, chuyển một phần bệnh phẩm nhuộm hóa mô miễn dịch nếu chẩn đoán chưa rõ hoặc cần phân định dưới nhóm của khối u (subtype), thực hiện các kỹ thuật khác nếu cần: flow cytometry, PCR...

1.5.6.3. Một số kỹ thuật đặc biệt

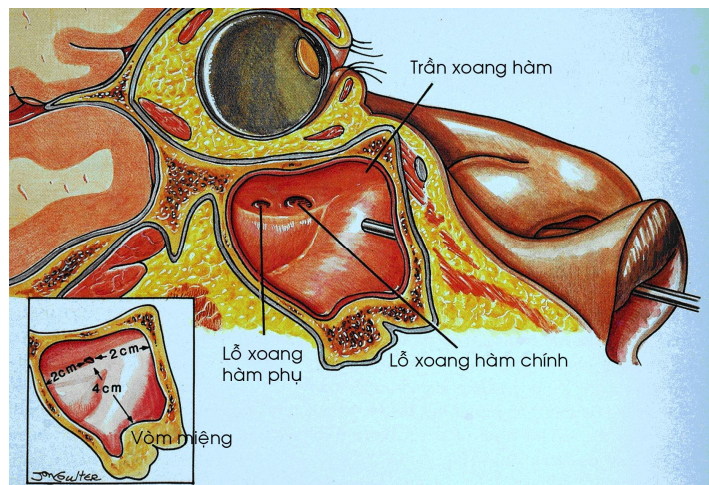
- Dùng đường mổ chuyên khoa thần kinh: Kronlein, cần phối hợp với phẫu thuật viên thần kinh sọ não.

- Dùng đường nội soi của chuyên khoa Tai-Mũi-Họng: tiếp cận hốc mắt qua đường nội soi theo trình tự mũi-xoang trán hoặc xoang hàm-hốc mắt. Có thể áp dụng để cắt khối u trong chớp cơ, quá gần thị thần kinh vì có thể quan sát tốt, ít xâm hại tổ chức lành. Cần có máy móc và phẫu thuật viên chuyên khoa TMH phối hợp.

- Một số kỹ thuật cải tiến: tùy thuộc vào khả năng và kinh nghiệm hay dụng cụ sẵn có mà phẫu thuật viên có thể áp dụng trong một số trường hợp, kỹ thuật của Kersten and Kulwin là một ví dụ.



Hình 1.19: Đường mổ hốc mắt qua mi hướng đứng dọc của Kersten and Kulwin



Hình 1.20: Đường vào hốc mắt qua xoang hàm của chuyên khoa Tai-Mũi-Họng

Nguồn: Ducas A. [5]

1.6. TIÊN LƯỢNG VÀ THEO DÕI

Qui trình theo dõi bệnh nhân chuẩn được nhiều tác giả khuyến cáo là [58]:

- Khám mắt thường qui: khám kỹ các cấu trúc của PPNC, đặc biệt chú ý tới những bệnh nhân có u PPNC kết hợp với thâm nhiễm lympho vào màng bồ đào và nội nhãn [35], [59], [60].

- Xét nghiệm labo: đếm tế bào máu, định lượng men LDH, điện di miễn dịch là những xét nghiệm liên quan đến tiên lượng, đánh giá tác dụng phụ của hóa trị đặc biệt nếu bệnh nhân có dùng Rituximab [61], [62]. Đây là những xét nghiệm đắt tiền, chỉ có ở những labo lớn mới làm được.

- Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh như siêu âm (quan trọng nếu có thâm nhập nội nhãn), chụp CT hay cộng hưởng từ phát hiện được tới 50% những trường hợp tái phát. Chụp kỹ vùng cổ tìm hạch to và chọc hạch nếu cần cũng là khâu quan trọng của quá trình theo dõi [63]. Chụp cắt lớp định kỳ ngực, bụng, tiểu khung cũng được các bác sĩ Mỹ áp dụng có hệ thống để theo dõi bệnh nhân [64].

- Chọc tủy xương tìm xâm nhiễm tế bào lympho ác tính chỉ thấy được kết quả dương tính trong 5-10%, chứng tỏ tủy xương không phải là vị trí ưa thích để bệnh tràn lan đến [22], [65], [66].

Trong tổng kết của Rootman [67] 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 [35], [39]. Các nghiên cứu khác của Coupland [4], Rosado [68] đều cho thấy tỷ lệ không tiến triển và sống sau 5 năm cao, trung bình 90%.

Tuổi, giới, vị trí giải phẫu không phải là yếu tố tiên lượng đặc trưng trong quãng thời gian theo dõi từ 06 tháng đến 16,5 năm (trung bình 3,3 năm) [60], [69]. Độ lan rộng của bệnh tại thời điểm phát hiện bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng. Diễn biến của bệnh liên quan chặt chẽ với chỉ số nguy cơ, thiết lập bởi mức độ bệnh ở thời điểm theo dõi cuối cùng và chết do u lympho ($p < 0.001$). Các chỉ thị về hóa mô miễn dịch như Bcl 6 và p53, lượng men LDH liên quan nhiều đến tiên lượng bệnh nhưng cũng vẫn cần những nghiên cứu bổ sung [12], [70].

Theo dõi toàn thân và tiên lượng sinh mạng cũng được các tác giả cả trong và ngoài ngành ung thư quan tâm. Phân loại kinh điển T.N.M (tumor-nodes-metastasis) của chuyên ngành ung thư không được dùng nữa, thay vào đó là phân loại của Ann Arbor (dựa trên số lượng nhóm hạch bị tổn thương trên cơ thể) và Chỉ số tiên lượng quốc tế (International Prognostic Index – IPI) được sử dụng rộng rãi để tiên lượng cho bệnh nhân u lim-phô không Hodgkin nói chung. Phân loại IPI dựa vào các yếu tố nguy cơ, mỗi yếu tố được 1 điểm.

<i>Thang điểm theo IPI</i>	<i>Phân loại IPI</i>
- Tuổi lớn hơn 60	✓ Nguy cơ thấp: 0-1 điểm
- Men LDH tăng cao	✓ Nguy cơ thấp trung bình: 2 điểm
- Tình trạng hoạt động ≥ 2	✓ Nguy cơ cao trung bình: 3 điểm
- Điểm Ann Arbor ≥ 3	✓ Nguy cơ cao: 4-5 điểm

1.7. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PHẦN PHỤ NHÃN CẦU Ở VIỆT NAM VÀ TRÊN THẾ GIỚI

U lympho được nhắc tới lần đầu tiên bởi Hodgkin năm 1832 với thuật ngữ “lymphosarcoma”. Kể từ đó vốn hiểu biết về căn bệnh này được bổ xung không ngừng. Năm 1902 Sternberg và Reed mô tả các đặc tính tế bào khổng lồ trên tiêu bản huyết học mà sau này có tên tế bào Reed Sternberg. Tại Mỹ cách phân loại bệnh Hodgkin và các hình thái u lympho khác được Jackson và Parker khởi xướng năm 1944. Cách phân loại bệnh thay đổi dần theo những tiến bộ không ngừng của hiểu biết về bản chất bệnh. Phân loại chính thức lần đầu tiên trên thế giới là của Rappaport năm 1956 rồi đến phân loại của Kiel và Lukes Collins 1974. Phân loại theo công thức thực hành lâm sàng- WF bắt đầu được sử dụng năm 1982. Do có nhiều ý kiến bất đồng nên cách phân loại trên bị bảng

phân loại của Âu-Mỹ sửa đổi(REAL) do nhóm 18 tác giả Âu- Mỹ lập ra thay thế năm 1994. Ra đời gần đây nhất là phân loại được tổ chức Y tế Thế giới –WHO khuyến cáo sử dụng từ năm 200, cho dù được cho là chưa hoàn hảo.

Bên cạnh những nghiên cứu của chuyên ngành huyết học thì các nghiên cứu về dịch tễ học, y học lâm sàng cũng có những bước tiến tương xứng. Cuối những năm 80 của thế kỷ 20 nghiên cứu của Groves và cộng sự đã chứng minh u lympho là nguyên nhân ung thư thường gặp hàng thứ 5 tại Mỹ trên cả hai giới. Tại châu Âu nghiên cứu của Bardenstein năm 2005, nghiên cứu của Adamson năm 2007 được coi là nghiên cứu cơ bản nhất về u lympho. Bệnh cũng được cho là ngày càng hay gặp ở châu Á bao gồm Ấn độ, Nhật Bản, Singapore, Hàn Quốc và năm Mỹ theo Fears 1992.

Hiện nhiên kết quả nghiên cứu về bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu sẽ được đề cập tới trong những nghiên cứu chung về u do tăng sinh lympho. Bên cạnh đó cũng có những nghiên cứu chuyên biệt. Trong đó phải kể đến những nghiên cứu kinh điển của Lauer năm 2000, Coupland và cộng sự năm 2002, Bardenstein năm 2005, Jakobeic năm 2008. Nghiên cứu chuyên sâu về u lympho phần phụ nhãn cầu, định danh theo phân loại về mô bệnh học được Knowles và cộng sự tiến hành sớm nhất năm 1990, sau đó là Coupland năm 1998 rồi đến một loạt các tác giả khác Jenkins, Esmaeli, Fung, Sullivan, Ferry và gần đây là Stefanovic và Losso năm 2009. Trong khu vực châu Á nghiên cứu của các tác giả Hàn Quốc Choo năm 2003, Yoon năm 2007, Oh và Kim năm 2007 được coi là những nghiên cứu tiêu biểu.

Bệnh tăng sinh lympho bắt đầu được nghiên cứu nhiều ở Việt nam từ những thập kỷ 90, đặc biệt là các đề tài về u lympho không Hodgkin. Hai chuyên ngành có số lượng công trình lớn nhất là chuyên ngành ung thư và chuyên ngành giải phẫu bệnh. Các tác giả Nguyễn Văn Hồng, Lê Đình Roanh, Lê Đình Hòe từ năm 1998 đến năm 2002 liên tục đăng tải các đề tài về nghiên

cứu mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của u lympho không Hodgkin ngoại hạch nói chung, u khu trú tại xương và amidale, áp dụng phân loại mới trên bệnh nhân Việt Nam [48]. Sau năm 2000 Nguyễn Phi Hùng, Đặng Thế Căn, Tạ Văn Tờ, Lê Đình Roanh công bố các công trình nghiên cứu về u lympho tại hạch, áp dụng phân loại mới của WHO trên bệnh nhân Việt nam, u lympho T, u lympho không Hdgkin tại dạ dày. U lympho đã được nghiên cứu riêng biệt và có vị trí riêng trong cuốn Bệnh học khối u của Lê Đình Roanh năm 2001 [49]. Năm 2007 đã có những nghiên cứu sâu hơn của Đỗ Anh Tú và Nguyễn Bá Đức về kết quả điều trị u lymphô không Hodgkin thể lan tỏa tế bào B, loại lớn bằng phác đồ CHOP kết hợp với xạ trị [50].

Trong chuyên ngành nhãn khoa đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của u lympho không Hodgkin ở phần phụ nhãn cầu lần đầu tiên được tác giả Hoàng Anh Tuấn và Lê Đình Hòe tổng kết và báo cáo tại Hội nghị Ung thư quốc gia năm 2006 [15]. Từ đó đến nay không có thêm công trình nghiên cứu nào khác của chuyên khoa Mắt.

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.

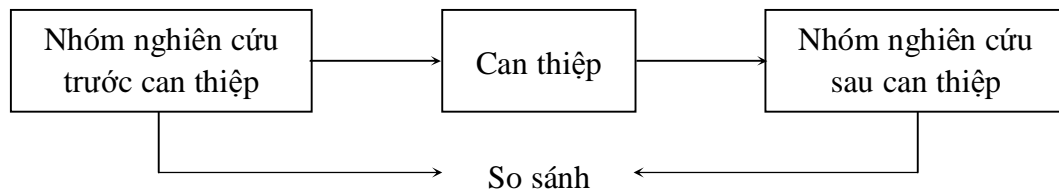
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- 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

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không thuộc nhóm trên
- Tình trạng toàn thân quá nặng

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



2.2.1. Cỡ 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 (xem phần phụ lục).
- 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.

2.2.4. Cách thức nghiên cứu

2.2.4.1. Khám lâm sàng (theo bệnh án nghiên cứu)

2.2.4.2. Các khám nghiệm cận lâm sàng

- Siêu âm B hốc mắt.
- Chụp ảnh đáy mắt: nếu có tổn thương đáy mắt do u xâm lấn hoặc chèn ép.
- Đo thị trường: nếu u chèn ép gai thị.
- Sắc giác nếu có teo gai thị.

❖ **Phim CT scanner**

- Tư thế chụp: tư thế nhãn khoa- thần kinh (đường PNO).
- Lát chụp 2mm.
- Có bơm thuốc cản quang.

❖ **Các xét nghiệm cận lâm sàng hỗ trợ khác:** xét nghiệm thường qui cho mổ gây mê, xét nghiệm công thức máu ngoại vi, xét nghiệm men LDH nếu cần.

2.2.4.3. Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ: tất cả bệnh nhân được phẫu thuật, trước đó được giải thích để bệnh nhân hiểu và hợp tác, chuẩn bị mổ gây mê nếu tiến hành cắt bỏ u, chuẩn bị mổ tê tại chỗ có theo dõi nếu là phẫu thuật sinh thiết, chuẩn bị truyền máu nếu tiên lượng mất máu nhiều.

2.2.4.4. Tiến hành phẫu thuật

❖ **Phẫu thuật sinh thiết u**

Chỉ định:

- Phục vụ cho chẩn đoán xác định, lần đầu.
- U ở vị trí nguy hiểm: gần thị thần kinh, trong chóp cơ.
- U thứ phát (do lan tràn từ hệ thống hạch vào hốc mắt, đã được chẩn đoán bằng chọc hạch).
- Toàn thân quá nặng hoặc quá già yếu.

Kỹ thuật:

- Có thể định hướng bằng siêu âm hoặc trên màn hình X-quang.
- Gây tê tại chỗ hoặc gây mê, thuốc tê có pha Adrenaline 1:1000.
- Sử dụng đường rạch tối thiểu và gần nhất đến trung tâm của khối u.
- Lấy mảnh tổ chức u khoảng 1cm³, cầm máu.
- Khâu phục hồi 2 lớp: cân cơ, da.

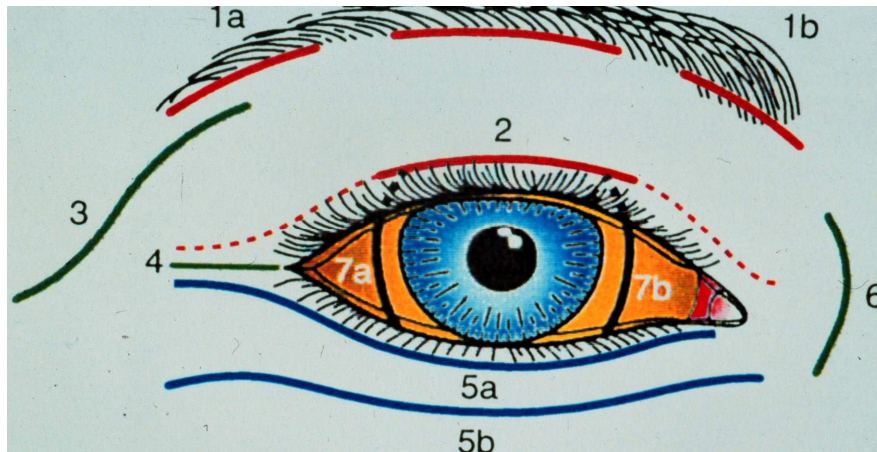
❖ *Phẫu thuật cắt bỏ u*

Chỉ định:

- Các khối u thuộc phần nông: từ xích đạo nhãn cầu trở ra.
- U dưới kết mạc dạng tảng thịt cá hồi.
- U có vỏ, ranh giới rõ: tuyến lệ.
- U ngoài chớp cơ.
- U trong chớp cơ: nếu có biểu hiện chèn ép, gây biến chứng: tăng nhãn áp, phù gai thị, giảm thị lực, teo gai.

Kỹ thuật cắt bỏ u dùng đường vào hốc mắt qua da mi:

- Gây mê, có theo dõi, kiểm soát đường thở.
- Rạch da qua vào hốc mắt qua các nếp tự nhiên: nếp mí, nếp mi- hốc mắt.
- Mở rộng phẫu trường: dùng bô cào, chỉ kéo.
- Phẫu tích bằng kéo đầu tù qua tổ chức dưới da, cơ vòng, mở septum.
- Vén tổ chức mỡ hốc mắt, có thể cắt bỏ+ cầm máu kỹ.
- Tiếp cận khối u, thăm dò khối u bằng mắt và tay: đánh giá mật độ, ranh giới, dạng nang hay có vỏ bọc, liên quan với tổ chức xung quanh.
- Cắt bỏ khối u toàn bộ hoặc cố gắng lấy toàn bộ: dùng chỉ kéo, pince có răng hoặc đầu lạnh đông nhấc khối u lên, dùng kéo đầu tù dài cắt vòng quanh u, cố gắng sát đáy.
- Cầm máu bằng đốt điện 2 cực (bipolar).
- Dẫn lưu hốc mắt nếu u ở sâu, cầm máu khó khăn.
- Khâu 3 lớp: septum, cơ vòng bằng chỉ Vycryl 6-0, khâu da bằng chỉ Nylon 6-0.
- Băng ép.



Hình 2.1: Đường vào hốc mắt qua da

Nguồn: Rootman J. [7]

Phẫu thuật cải biên của Kersten and Kulwin: được coi là dạng tương tự của phẫu thuật lấy u qua da nhưng cho phẫu trường thoáng rộng hơn, giúp phẫu thuật viên lấy u trực tiếp và dễ dàng hơn.



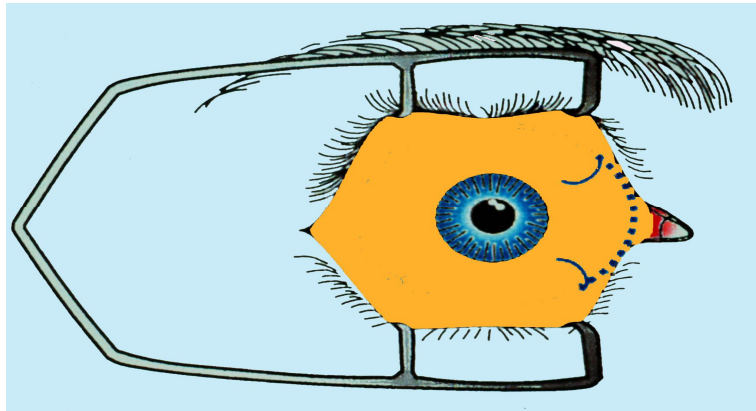
Hình 2.2: Phẫu thuật cải biên của Kersten and Kulwin, cắt mi đứng dọc

Nguồn: Mclab A. [41]

Kỹ thuật cắt bỏ khối u dùng đường vào hốc mắt qua kết mạc cùng đồ

- Chủ yếu áp dụng cho các khối u ở phía dưới trong, phía dưới hốc mắt.
- Gây mê, có theo dõi, kiểm soát đường thở.

- Gây tê bổ sung dưới kết mạc bằng Lidocaine có pha Adrenaline.
- Phẫu tích kết mạc cùng đồ dưới, kết mạc góc trong sát cực lệ (đường Lynch), mở rộng mép mỡ về hai phía.
- Cắt dây chằng mi ngoài nếu thấy cần mở rộng phẫu trường.
- Phẫu tích bằng kéo đầu tù qua cơ vòng, septum, vào tổ chức hốc mắt.
- Các thì tiếp theo giống như trên.
- Không cần khâu kết mạc.
- Khâu lại dây chằng mi ngoài nếu có cắt đứt.



Hình 2.3: Đường vào hốc mắt qua kết mạc

Nguồn: Rootman J. [7]



Hình 2.4: Đường mổ của Lynch cải biên

Nguồn: Mclab A. [41]

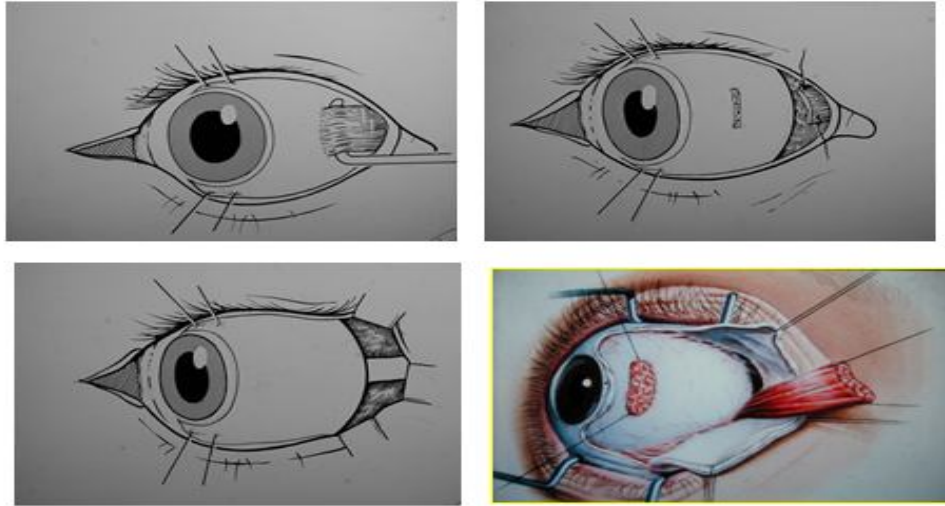
Phẫu thuật có mở thành xương hoặc mở màng xương phía thái dương:

- Gây mê, có theo dõi, kiểm soát đường thở
- Rạch da theo đường chữ S cách góc ngoài của mắt 2,5cm
- Phẫu tích qua da, tổ chức dưới da, khối cơ thái dương nông và sâu
- Gạt bỏ khối cơ thái dương sâu ra sau, tiếp cận cung xương thái dương-gò má.
- Rạch qua màng xương, phẫu tích màng xương ra khỏi xương.
- Cắt một đoạn xương dài 03 cm bằng khoan cắt.
- Dùng chỉ luôn qua thân cơ trực ngoài, nâng cơ này lên.
- Tiếp cận dễ dàng khối u phía ngoài và trên ngoài của hốc mắt, thăm dò được cả trong hoặc ngoài chóp cơ.
- Xử lý u như phần 4.5.1.
- Đặt lại xương vào vị trí cũ, khâu màng xương, cân cơ và da.



Hình 2.5: Phẫu thuật mở thành xương hốc mắt, lấy u hốc mắt thuộc thành ngoài và thành trên của hốc mắt

Nguồn: Ducas A. [5]



**Hình 2.6: Kỹ thuật mở màng xương phía trên ngoài
có phẫu tích cơ trực ngoài**

Nguồn: Mclab A. [41]

Thuốc và chăm sóc sau mổ:

- Dùng kháng sinh toàn thân: nhóm Macrolid hoặc Oxytetracycline, hiện tại đang dùng Caricine (azythromycine) 250 mg/ 2 viên ngày trong 3 tuần.

- Dùng chống viêm, giảm phù nhóm steroide: Medrol 16 mg 2 viên/ ngày trong 10 ngày, 1 viên/16mg trong 10 ngày tiếp theo.

- Thay băng hàng ngày, tra nhỏ tại chỗ bằng Maxitrol và mỡ kháng sinh.

- Uống tam thất 20 gam một ngày.

- Rút ống dẫn lưu nếu có, sau 5 ngày. Cắt chỉ da mi sau 7 ngày.

Các biến chứng và cách xử lý:

Trong mổ:

- Tai biến gây tê, gây mê: bác sĩ gây mê xử lý.

- Chảy máu: tiêm vitamin K hoặc Transamine nếu thấy có bất thường về đông máu. Dùng kẹp cầm máu, sau đó tiến hành khâu cầm máu nếu là mạch lớn, đốt cầm máu nếu là mạch nhỏ, truyền máu nếu cần thiết.

- Đứt cơ vận nhãn, tuột cơ: tìm và khâu lại.

Sau mổ:

- Tụ máu hốc mắt gây lồi mắt, sụp mi hoặc chèn ép: tháo máu tụ, có thể nhờ chuyên khoa TMH dẫn lưu qua xoang- mũi.

- Tụ máu mi, xuất huyết dưới kết mạc: uống nước, dùng tam thất.

- Song thị, liệt vận nhãn: do cơ hoặc dây thần kinh bị chấn thương khi mổ, điều trị nội khoa trước, phẫu thuật sau.

- Nhiễm trùng: ít xảy ra.

- Tổn hại thị thần kinh: giảm thị lực hoặc mù khó cứu vãn, nên tiên lượng phẫu thuật và giải thích cho bệnh nhân kỹ càng về nguy cơ này.

Các phẫu thuật điều trị di chứng: cò mi, khâu phủ kết mạc, mức nội nhãn, phẫu thuật sụp mi, phẫu thuật lác... được chỉ định trên những trường hợp cụ thể, tiến hành như thường qui.

2.2.4.5. Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị

- Các tiêu chí theo dõi: kết quả chức năng, hiệu quả thẩm mỹ và toàn trạng.

- Khám lại sau mổ tháng đầu tiên: sau 1 tuần, 1 tháng.

- Lịch theo dõi: năm đầu tiên 3 tháng/1 lần, năm thứ 2: 6 tháng /1 lần.

2.3. THU THẬP SỐ LIỆU

2.3.1. Đặc điểm bệnh nhân

- Tuổi: nhóm dưới 19 tuổi, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, >60

- Giới: nam/ nữ

- Khai thác tiền sử: thời gian xuất hiện khối u < 12 tháng, 13- 24 tháng, >24 tháng. Diễn tiến của u, đã điều trị gì, kết quả.

- Khai thác tiền sử bệnh: chú ý tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng, bệnh lý rối loạn miễn dịch, AIDS, ghép tạng

- Nguyên nhân đi khám: triệu chứng cơ năng chính khiến bệnh nhân đi khám: song thị, nhìn mờ, sụp mi, đỏ mắt, chảy nước mắt.... ghi vào phần lý do nhập viện.

2.3.2. Đặc điểm lâm sàng

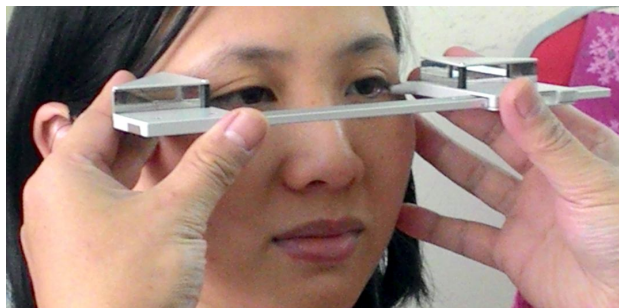
Khám chức năng

Thị lực: theo bảng Snellen, có chỉnh kính, sau khi đã loại trừ các nguyên nhân gây giảm thị lực khác, chúng tôi đánh giá.

- Giảm nhẹ nếu thị lực trong khoảng 20/20-20/40
- Giảm nhiều nếu thị lực trong khoảng 20/50-20/200
- Gần mù nếu thị lực trong khoảng 20/200-20/400
- Mù lâm sàng nếu thị lực $< 20/400$

Nhãn áp: đo nhãn áp, phương pháp Maclakob, nhãn áp bình thường nếu < 24 mm Hg, hai mắt chênh nhau không quá 5 mmHg, cao nếu trong khoảng 24-30 mmHg, rất cao nếu > 30 mmHg.

Đo độ lồi bằng thước Hertel: bình thường nếu kết quả < 12 mm và 2 mắt chênh nhau không quá 02 mm. Kết quả thu được tính theo mm.



Hình 2.7: Đo độ lồi nhãn cầu bằng thước Hertel khi nghiên cứu

Khám vận nhãn: hạn chế vận nhãn ít tổn thương ứng với mức +1, hạn chế vừa- mức +2, hạn chế nhiều- mức +3.

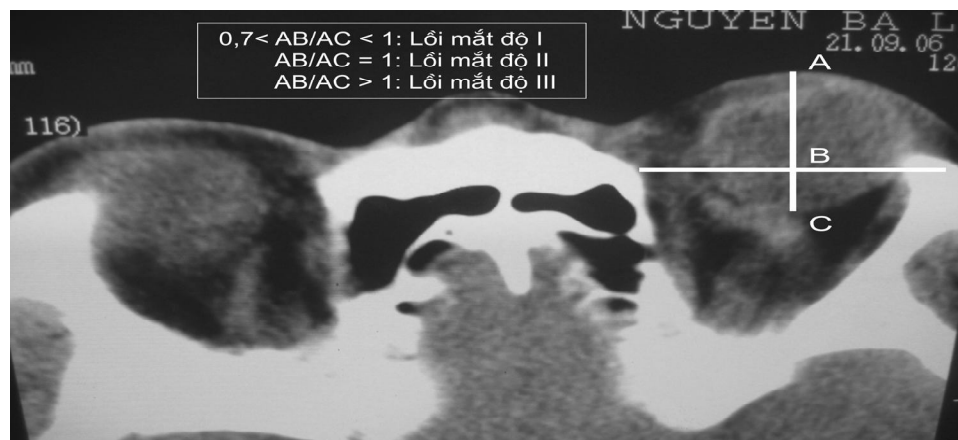
- Khám thường qui theo các phần mục của bệnh án tại Bệnh viện Mắt Trung ương.

- Khám phần phụ nhãn cầu:
 - ✓ Mô tả đặc tính khối u: ranh giới, mật độ, liên quan với tổ chức liền kề
 - ✓ Các triệu chứng chèn ép của khối u biểu hiện ở đáy mắt: phù gai thị, giãn mạch võng mạc, nếp gấp võng mạc...

- ✓ Khám vận nhãn: phát hiện có hạn chế vận nhãn hoặc liệt thần kinh vận nhãn.
 - ✓ Đo độ lồi mắt bằng thước Hertel, tính chất của lồi mắt.
- Đánh giá vị trí giải phẫu của khối u theo 3 bình diện:
- Theo mặt phẳng trán: hướng thái dương- mũi, hướng trên-dưới, các hướng trung gian thái dương trên-dưới, mũi trên-dưới, vị trí trung tâm (giữa).
 - Theo độ nông-sâu:
 - ✓ Nông: trước septum.
 - ✓ Giữa: ngang với xích đạo nhãn cầu.
 - ✓ Sâu: hậu nhãn cầu.
 - So với chóp cơ: u ở trong hay ngoài chóp cơ hay cả 2.

2.3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

- Đánh giá độ lồi mắt bằng phép đo sinh học trên phim CT, dựa vào tỷ số trục nhãn cầu/ trục hốc mắt xếp loại lồi mắt độ I-II-III.



Hình 2.8: Đánh giá độ lồi trên phim CT-Scanner

- Sau cùng các tiêu chí đánh sẽ được thể hiện bằng bảng sau:

Bảng 2.1: Các tiêu chí đánh giá trên phim CT

Độ lồi mắt	I/II/III
Kích thước u	mm
Đậm độ quang	Tăng, giảm
Ranh giới	Rõ/không rõ
Tổn hại xương	Mòn xương hoặc vỡ xương/không có
Ngấm thuốc	Tăng/giảm/bình thường

- Thử sắc giác: nếu có tổn hại thị thần kinh.
- Đo thị trường bằng máy Humphrey, mode SITA FAST:
 - Tổn hại nhẹ: ám điểm Bjerrum.
 - Tổn hại vừa: mất thị trường ngoại vi tiệm tiến.
 - Tổn hại nặng: thị trường còn 20 độ quanh trung tâm, ngưỡng đáp ứng <20 dB.
- Đánh giá phù gai qua chụp ảnh đáy mắt:
 - Phù ít: một phía thái dương hoặc mũi.
 - Phù nhiều là phù toàn bộ gai thị.
 - Phù cao nếu soi đáy mắt >3.
- Các dấu hiệu tổn hại thị thần kinh do khối u chèn ép:
 - Giảm thị lực.
 - Rối loạn sắc giác.
 - Tổn hại phản xạ đồng tử hướng tâm – RAPD.
 - Tổn hại thị trường.
 - Phù gai thị, bạc màu gai thị.
- Đánh giá teo gai thị: đánh giá độ dày của lớp sợi thần kinh qua OCT gai thị.

Xét nghiệm mô bệnh học:

- Tại Bệnh viện Mắt Trung ương: bệnh phẩm sau mổ được cố định bằng dung dịch Formol 10%, chuyển đúc nền thông thường, cắt dày 05 micromet, nhuộm Hematoxylin-Eosin, xác định u lympho hay giả u (tăng sản lympho lành tính), phân loại theo công thức thực hành WF (Working Formulation).

Bảng 2.2: Phân loại theo công thức thực hành (WF) cho u lympho không Hodgkin

<p>Cấp độ thấp</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tế bào nhỏ-WF1 • Dạng nang, ưu thế tế bào nhỏ, nhân khía- WF2 • Dạng nang, hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ, nhân khía- WF3
<p>Cấp độ trung bình</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dạng nang, ưu thế tế bào lớn- WF4 • Lan tỏa, tế bào nhỏ, nhân khía- WF5 • Lan tỏa, tế bào lớn và nhỏ, nhân khía- WF6 • Lan tỏa tế bào to, nhân khía và không khía- WF7
<p>Cấp độ cao</p> <ul style="list-style-type: none"> • U nguyên bào miễn dịch, tế bào lớn-WF8 • U nguyên bào lympho, tế bào khía và không khía- WF9 • U tế bào nhỏ, nhân không khía, kiểu Burkitt và không Burkitt -WF10

- Tại bộ môn Giải phẫu mô bệnh học- Đại học Y Hà Nội: đọc kết quả giải phẫu bệnh lần II cho các trường hợp còn nghi ngờ và khó phân định.

- Nhuộm hóa mô miễn dịch (Immuno-histobiochemistry): xác định u lympho dòng tế bào B hay T. Truy tìm các marker miễn dịch: CD5, CD20, cyclin D1, Kappa và Lambda theo chỉ định của người đọc lần II để phân loại dưới nhóm theo khuyến cáo của W.H.O.

<p>Phân loại dưới nhóm theo W.H.O</p> <p>U lympho vùng rìa</p> <p>Khối tân tạo</p> <p>U lympho dạng nang</p> <p>U lympho lớp áo nang</p> <p>U lympho tế bào nhỏ hoặc leucemie dòng lympho mạn tính</p> <p>U tế bào B lớn, kém biệt hóa, lan tỏa</p>

2.3.4. Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá kết quả cải thiện chức năng mắt

Khám ở thời điểm 30 ngày sau phẫu thuật và điểm cuối của nghiên cứu. Thị lực và nhãn áp thay đổi do bệnh tăng sinh lympho mới được ghi nhận và dùng làm tiêu chí đánh giá.

- ✓ Tốt: thị lực tăng (hết chèn ép mạch máu và thị thần kinh), nhãn áp bình thường (giải phóng được chèn ép), không có biến chứng do phẫu thuật, giải phẫu phục hồi hoàn toàn.
- ✓ Trung bình: thị lực không tăng, nhãn áp hạ nhưng còn cao, có biến chứng do phẫu thuật nhưng nhẹ và phục hồi được, còn sự hiện diện của khối u hoặc giải phẫu chưa phục hồi.
- ✓ Kém: có biến chứng của phẫu thuật gây giảm thị lực, song thị do sang chấn cơ, có di chứng do biến chứng, khối u còn tồn tại rõ và gây biến dạng giải phẫu.

Đánh giá kết quả về thẩm mỹ

- Đánh giá sau 30 ngày và sau 2 năm theo dõi

- Lý do thẩm mỹ chưa được cải thiện: ghi chép cụ thể...

Tiêu chí	Tốt	Đạt	Không đạt
Khám lâm sàng	Khe mi bình thường, giải phẫu mi- hóc mắt không biến dạng, các nếp tự nhiên còn, sẹo mờ	Khe mi, giải phẫu, các nếp tự nhiên biến dạng nhẹ, sẹo nhìn rõ	Biến dạng nhiều, sẹo xấu, sụp mi hoặc hở mi nặng
Cảm nhận của bệnh nhân	Hài lòng hoàn toàn	Chấp nhận hiện trạng khá thoải mái	Không hài lòng, muốn thay đổi
So sánh với mắt lành hoặc qua ảnh	Gần như không khác biệt	Có khác biệt nếu quan sát kỹ	Thấy ngay sự khác biệt

Đánh giá về toàn thân:

Theo dõi trong 2 năm (24 tháng) sau phẫu thuật

- Tốt: bệnh nhân ăn ngủ được, tăng cân, không có tái phát tại chỗ và lan tràn ra toàn thân.

- Trung bình: u tái phát tại chỗ nhưng không có lan tràn ra toàn thân, thể trạng chung còn tốt.

- Xấu: biểu hiện lan tràn toàn thân: hạch, tạng, cơ quan tạo máu, gày sút, vận động tối thiểu.

Phần theo dõi cho các bệnh nhân có u tái phát hoặc phải chuyển viện K điều trị tiếp:

Biểu hiện	Xử trí của chuyên khoa Mắt	Xử trí của chuyên khoa khối u hoặc huyết học
U tái phát tại chỗ	Điều trị tại chỗ/phẫu thuật bổ xung	Xét nghiệm bổ xung truy tìm u lan ra toàn thân
U lan ra hạch lân cận	Chuyển viện/ hẹn khám lại	Chọc hạch, chọc tủy
U lan ra toàn thân	Chuyển viện Hẹn khám lại Theo dõi và xử trí biến chứng tại mắt do hóa trị, xạ trị	Đa hóa trị liệu Miễn dịch trị liệu Xạ trị Hoặc phối hợp các phương pháp
Tử vong	Ghi nhận thời gian và lý do	

**Đánh giá tình trạng hoạt động của bệnh nhân dựa
theo khuyến cáo của WHO**

Đánh giá
0: người bệnh hoạt động và sinh hoạt bình thường, không hạn chế
1: người bệnh bị hạn chế hoạt động nặng nhưng vẫn đi lại được, làm được những việc nhẹ.
2: bệnh nhân đi lại được nhưng không làm được việc nhẹ.
3: bệnh nhân sinh hoạt tại giường

Ghi chép thông tin qua việc theo dõi bệnh nhân:

- ✓ Thị lực, các vấn đề tại mắt qua các lần khám lại tại bệnh viện Mắt Trung ương.
- ✓ Mức độ đáp ứng với điều trị hóa chất hay xạ trị nếu có.
- ✓ Thời gian sống không có u.
- ✓ Thời gian xuất hiện lại u hoặc lan tràn thành u lympho hệ thống.
- ✓ Thời gian sống sau khi phát hiện u lympho hệ thống.
- ✓ Nếu tử vong sẽ nêu lý do nguyên nhân khác hay do u lympho toàn thân.

2.3.5. Phân tích số liệu: Phần mềm SPSS version 13.0, dùng biểu đồ, dùng bảng mô tả biến số lâm sàng, dùng biến liên tục khi mô tả tuổi, dùng biến đơn và đa biến tìm mối liên quan, thử tìm một số liên quan dạng tính được bằng OR hay RR.

2.3.6. Khống chế sai số: cố gắng loại bỏ các thông tin cảm tính, loại bỏ yếu tố nhiễu, dùng cỡ mẫu đủ lớn.

2.3.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: nghiên cứu này dùng để cảnh báo về một trong các loại ung thư tại mắt đối với xã hội, kết quả sẽ được giới chuyên môn áp dụng trong chẩn đoán và điều trị OAL nên sẽ quay lại phục vụ chính bệnh nhân nghiên cứu và cộng đồng, không có vướng mắc gì về đạo đức trong nghiên cứu. Bệnh nhân sẽ được giải thích kỹ càng để tự nguyện tham gia, các bí mật cá nhân sẽ được giữ kín. Các thông tin về bệnh nhân sẽ chỉ phục vụ cho nghiên cứu, khi công bố không để nguyên tên. Bệnh nhân có quyền dùng tham gia nghiên cứu mà quyền lợi điều trị của họ không hề bị xâm hại.

Khách quan trong đánh giá, phân loại.

Trung thực khi xử lý số liệu.

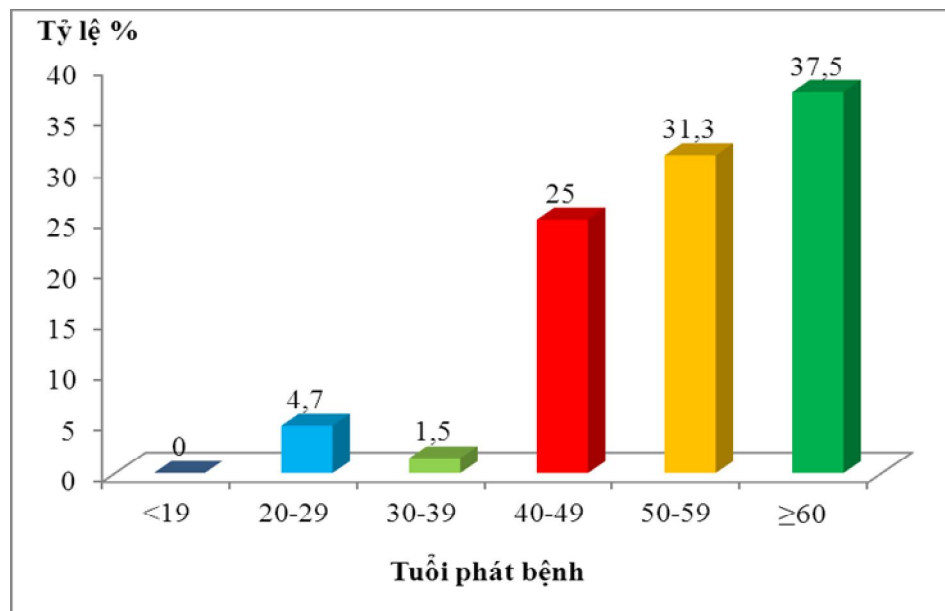
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

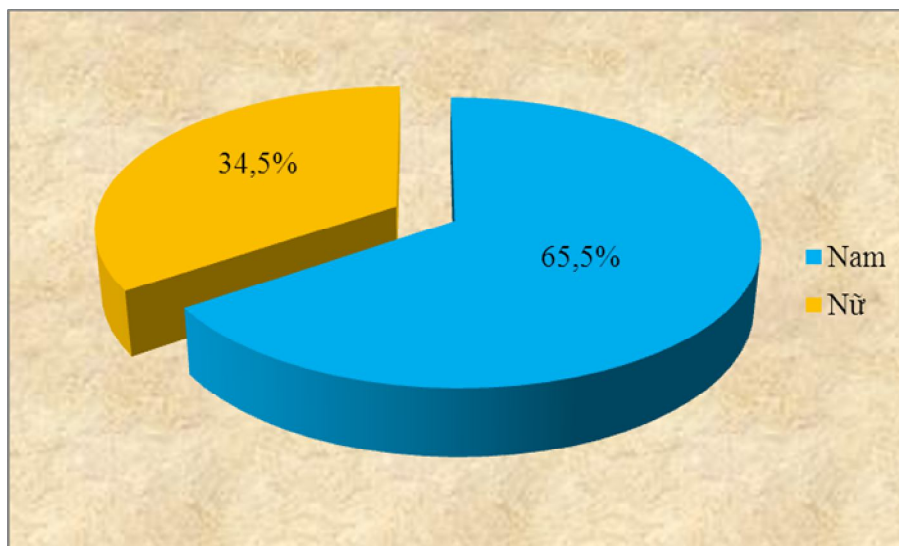
Từ tháng 10/2010 đến tháng 10/2012 chúng tôi đã phẫu thuật và theo dõi cho 64 bệnh nhân (79 mắt). Các bệnh nhân này được theo dõi tiếp trong 24 tháng (2 năm). Tại điểm cuối cùng của nghiên cứu tháng 10/2014 tổng hợp các thông tin, dữ liệu về bệnh nhân tóm tắt như sau:

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



Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo giới

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 56,6 tuổi (SD 13,8), trẻ nhất là 24 tuổi, già nhất là 88 tuổi. Lứa tuổi mắc nhiều nhất là trên 50 tuổi. Nam giới chiếm 42 bệnh nhân, chiếm 65,6%, nữ 22 bệnh nhân chiếm 34,4%.

Yếu tố chủng tộc được đồng nhất hóa cùng là người Việt Nam. Có 2 bệnh nhân là người thiểu số. Trong đó một bệnh nhân được chẩn đoán tăng sản lympho, trên bệnh phẩm nghi ngờ có xác giun tròn, đã được chuyển viện điều trị ở viện sốt rét ký sinh trùng. Nhóm nghiên cứu đã có báo cáo trường hợp bệnh này tại hội nghị Bệnh lý Viêm nhiễm Nhân khoa lần thứ 2, tháng 10/2013 tại thành phố Hồ Chí Minh. Tuy nhiên trong trường hợp này bệnh nhân không có tiền sử ăn thịt cá sống.

Các thông tin về khác về tập quán, sinh hoạt, nghề nghiệp cũng được khai thác nhưng chúng tôi không thấy có thông tin nào đáng lưu ý.

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 tít II	1	1,56
Không có bệnh tật	59	92
Tổng	64	100%

Mặc dù đã cố gắng khai thác tiền sử bệnh nhưng trong hoàn cảnh nghiên cứu tại bệnh viện chuyên khoa mắt, tài chính eo hẹp và đi lại khó khăn của nhiều bệnh nhân khiến việc phát hiện các bệnh lý toàn thân có liên quan còn rất hạn chế.

Chỉ có 1 bệnh nhân được xác định chính xác có viêm loét dạ dày, H. pylori (+). Bệnh nhân từ chối nội soi và sinh thiết nên chúng tôi đã bỏ lỡ cơ hội báo cáo trường hợp về bệnh nhân u lympho tuýp MALT biểu hiện kép ở niêm mạc đường tiêu hóa và PPNC.

Các cơ quan thuộc hệ tai-mũi-họng, có hệ bạch huyết phong phú và liên quan giải phẫu gần vốn rất liên quan đến đề tài nhưng trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu chỉ có một bệnh nhân điều trị K vòm và tử vong trong quá trình theo dõi hậu phẫu.

Không có bệnh nhân nào có bệnh lý miễn dịch hoặc sau ghép tạng.

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

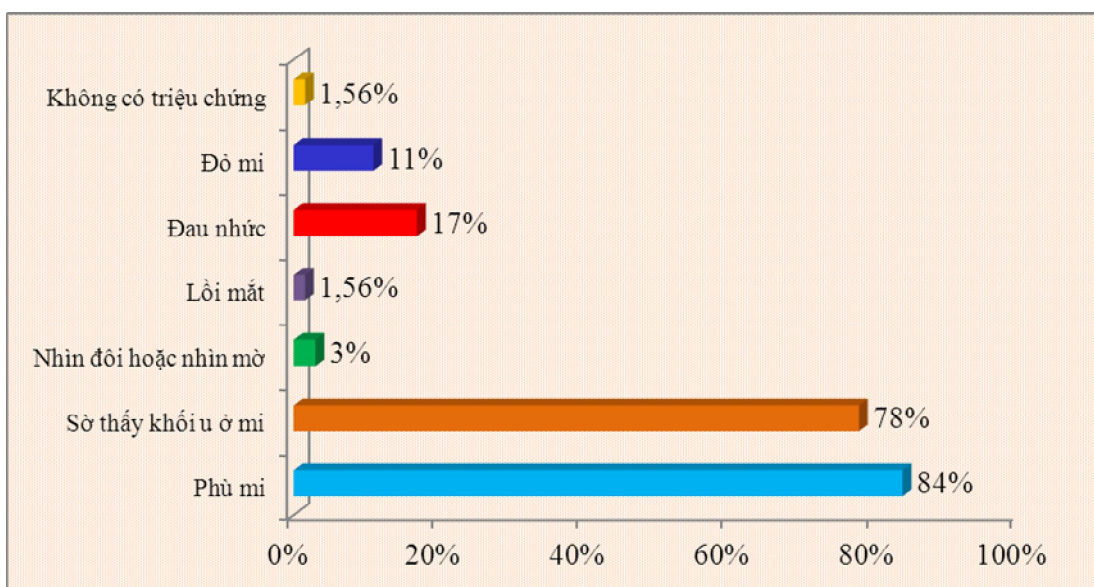
Đa phần bệnh nhân đến khám trong vòng 1 năm sau khi xuất hiện các khó chịu đầu tiên 62,5%. Vì nhiều lý do như dân trí, tập quán, chất lượng của chăm sóc mắt ban đầu còn thấp nên vẫn có tới 12 bệnh nhân (18,75%) tới khám sau 12 tháng bị bệnh, cũng với tỷ lệ đó đến khám sau 2 năm bị bệnh.

3.1.4. Thể lâm sàng

U được coi là tiên phát nếu chỉ thấy được ở PPNC mà không hề có biểu hiện ở cơ quan khác: hạch, gan, lách, tủy xương. Trong 64 bệnh nhân nghiên cứu tất cả các bệnh nhân 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.

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

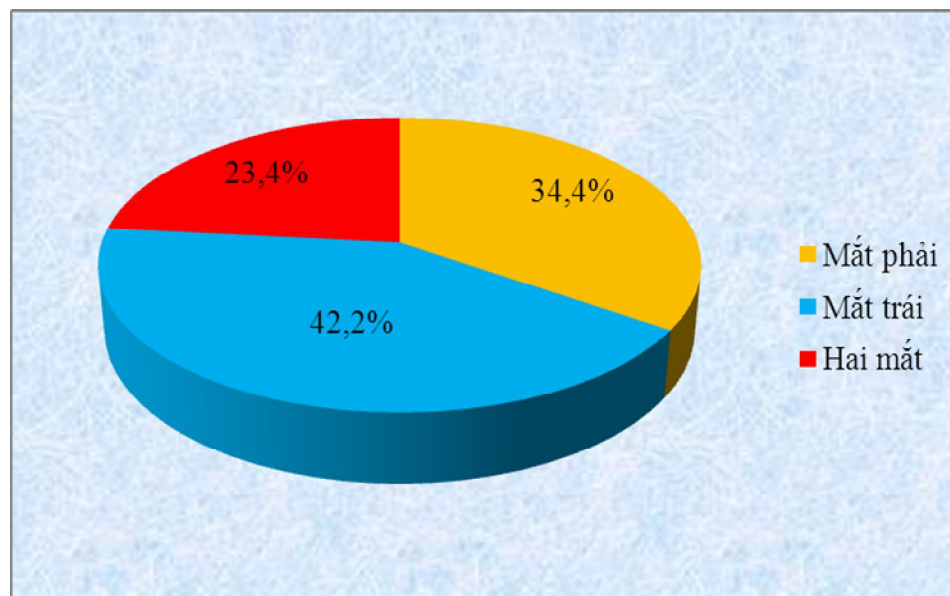
3.2.1. Lý do đến khám



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

Nguyên nhân đi khám phổ biến là phù mi và sờ thấy u. Có tới 84% bệnh nhân đến khám vì thấy mi sưng nề bất thường, có thể tự phát hiện hoặc do người thân mách bảo. Sau đó là tự sờ thấy u của mình nếu nhắm mắt và sờ nắn qua da-78%. Nếu u khu trú trên bề mặt nhãn cầu hoặc ở vị trí khuất như cùng đồ hay cực lệ thì bệnh nhân phải soi gương mới phát hiện được hoặc do người khác mách bảo. Đau nhức hay đỏ mi cũng gặp nhưng không nhiều khoảng 10%. Các khó chịu khác đều rất hiếm như lồi mắt, nhìn mờ hoặc nhìn đôi < 5%.

3.2.2. Tổn thương theo mắt



Biểu đồ 3.4: Tổn thương theo mắt

Chúng tôi gặp tổn thương ở mắt trái nhiều hơn mắt phải với tỷ lệ tương ứng là 42,2% và 34,4% cho dù không có ý nghĩa thống kê ($p=0,05$). Tỷ lệ tổn thương ở cả hai mắt là 15 bệnh nhân (23,4%), không hiếm trên lâm sàng.

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

Bảng thống kê cho thấy 51% bệnh nhân còn thị lực tốt, 24% đủ còn thị lực để đi lại và tự phục vụ sinh hoạt. Thị lực giảm nhiều và mù lòa có tỷ lệ tương ứng là 15% và 10%. Cần lưu ý là u do bệnh tăng sinh lympho luôn đi kèm với các bệnh lý liên quan đến tuổi tác khác như đục thể thủy tinh, glôcôm, sẹo giác mạc... Đây mới là nguyên nhân chính gây giảm thị lực. Chúng tôi không thấy bệnh nhân nào bị giảm thị lực do phù gai hoặc teo gai thị, hậu quả của khối u chèn ép thị thần kinh.

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

Có 71/79 mắt nghiên cứu thuộc giới hạn nhãn áp bình thường chiếm 89%. Nhãn áp cao trung bình chiếm tỷ lệ 9% (7 mắt), gặp trên những bệnh nhân có u khá to đẩy lệch nhãn cầu về phía đối diện, khe mi hẹp. Nhãn áp rất cao chỉ xuất hiện ở 1 bệnh nhân tương ứng với thể lâm sàng khá đặc biệt, thể u lan tỏa phần trước hốc mắt. Trong hình thái lâm sàng này u chèn ép nhãn cầu từ nhiều hướng.

3.2.3.2. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.5: Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể	Tần xuất tổn thương 64 bệnh nhân/79 mắt
Hạn chế vận nhãn nhẹ	9 (11%)
Hạn chế vận nhãn trung bình	0
Hạn chế vận nhãn nặng	0
Phù mi trên	58 (73%)
Phù mi dưới	11 (14%)
Phù cả hai mi	4 (5%)
Sờ đờ u	64 (81%)
Lồi mắt	35 (44%)
Kiểu lồi mắt +Thẳng trục + Lệch trục	8 (10%) 27 (34%)
Định lượng lồi mắt: TB Trung vị Khoảng	14 ± 2,3 mm 14 mm 12-22 mm
Phù nề kết mạc	11(14%)
Nếp hắc mạc	0
Giãn mạch võng mạc	0
Phù gai thị	0

Trên 64 bệnh nhân nghiên cứu, khối u không làm ảnh hưởng đến vận nhãn nhiều. Tuy chỉ là khám vận nhãn sơ bộ chỉ có 11% có hạn chế vận nhãn nhẹ, tương hợp với tỷ lệ bệnh nhân có nhìn đôi cũng rất thấp (3%). Sờ đờ u là bằng chứng khá thuyết phục với tỷ lệ 81%, sau đó phù nề mi trên chiếm tỷ lệ 73%.

Lồi mắt không phải là triệu chứng thường gặp, đặc biệt là kiểu lồi mắt thẳng trục do u trong chóp cơ gây ra chỉ có 10%. Nhóm bệnh nhân của chúng tôi có lồi mắt nhẹ và vừa phải là chủ yếu với giá trị trung bình là 14 ± 2,3 mm. Lồi mắt nặng nhất là 22mm, cũng là giá trị chấp nhận được so với các hình thái lồi mắt ác tính khác.

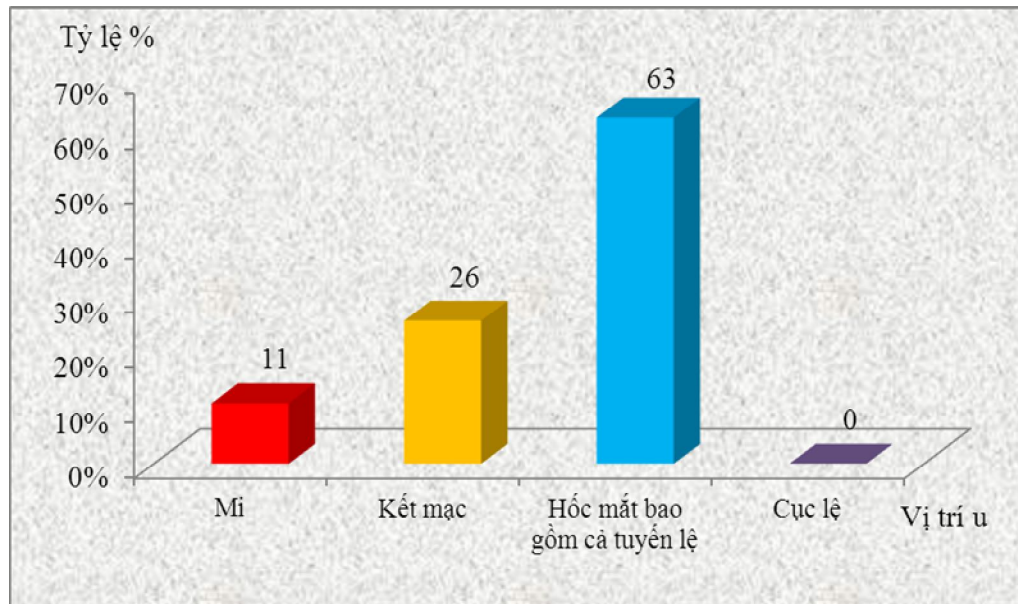
Phù kết mạc chỉ gặp với u khu trú tại kết mạc chiếm 14%. Các triệu chứng chèn ép do khối u gây ra như phù gai thị, nếp hắc mạc hay tình trạng giãn mạch võng mạc nhóm nghiên cứu không gặp một bệnh nhân nào.

Bảng 3.6: Vị trí giải phẫu của u

Vị trí	Tần xuất tổn thương 64 bệnh nhân/79 mắt
Vị trí theo mặt đồng hồ <ul style="list-style-type: none"> • Trên • Dưới • Thái dương • Mũi • Trung tâm 	<p>60(76%)</p> <p>13(16%)</p> <p>35(44%)</p> <p>10(13%)</p> <p>4(5%)</p>
Vị trí của u theo bình diện trước sau <ul style="list-style-type: none"> • Phần trước hốc mắt • Phần giữa hốc mắt • Phần sau hốc mắt • Toàn bộ hốc mắt 	<p>73(92%)</p> <p>1(1,27%)</p> <p>4(5%)</p> <p>1(1,27%)</p>
Vị trí so với nón cơ <ul style="list-style-type: none"> • Ngoài nón cơ • Trong nón cơ • Cả hai 	<p>71(90%)</p> <p>4(5%)</p> <p>4(5%)</p>
Cơ vận nhãn bị ảnh hưởng <ul style="list-style-type: none"> • Phía trên • Phía ngoài • Phía trong • Phía dưới 	<p>47(60%)</p> <p>39(49%)</p> <p>9(11,4%)</p> <p>10(13%)</p>
Tổn thương có bộ phận liên kề <ul style="list-style-type: none"> • Tuyến lệ • Kết mạc • Xoang • Nội sọ 	<p>50(63%)</p> <p>20(25%)</p> <p>6(7,6%)</p> <p>0</p>

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%.

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.



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

Tập hợp lại trên thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh nhóm nghiên cứu tổng kết được vị trí hay gặp nhất của các bệnh tăng sinh lympho PPNC là ở hốc mắt, tuyến lệ chiếm 63%, sau đó là kết mạc 26%, mi mắt 11%. Chúng tôi không thấy tổn thương của vùng cục lệ và nếp bán nguyệt trên bất kỳ bệnh nhân nào.

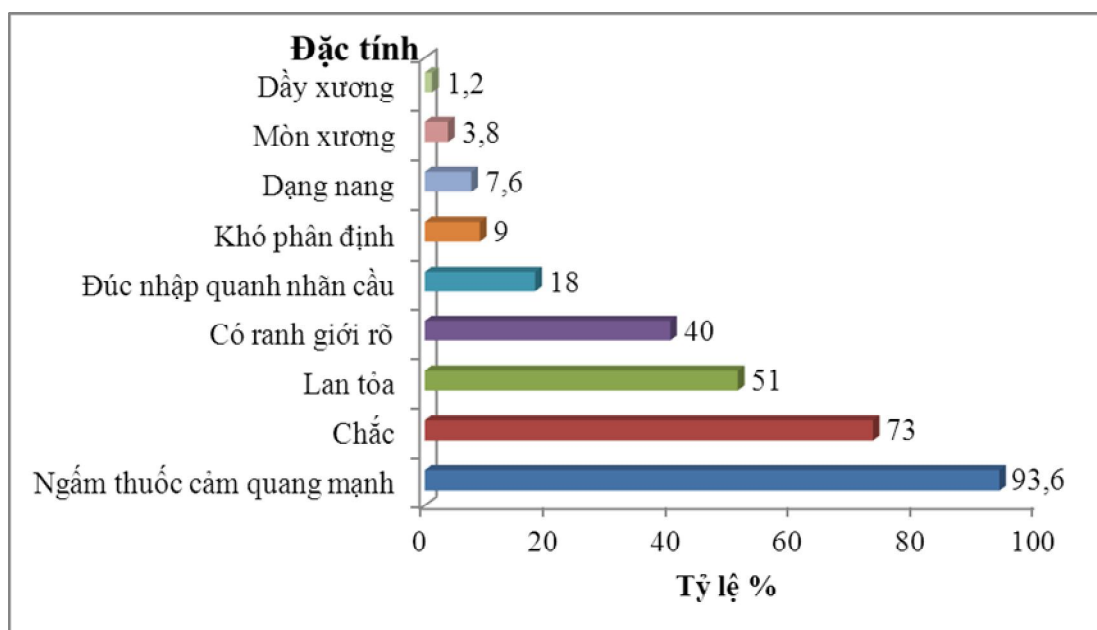
3.3. CẬN LÂM SÀNG

3.3.1. Đặc trưng X quang

Bảng 3.7: Đặc điểm trên phim CT Scanner 64 bệnh nhân/79 mắt

Đặc điểm	n	%
Độ lồi mắt	Độ I: 65	95
	Độ II: 2	2,5
	Độ III: 2	2,5
Kích thước u phổ biến	26x22x11 mm	
Đậm độ quang	Không mô tả: 5	6
	Tăng: 21	26
	Giảm: 1	1,27
	Hỗn hợp: 52	66
Ranh giới	Không rõ: 70	89
	Rõ: 9	11
Tổn hại xương	Không: 76	96
	Có: 3	4
Ngấm thuốc	Ngấm thuốc trung bình: 5	6
	Ngấm thuốc mạnh: 74	94

Trên phim CT có 65 bệnh nhân (95%) lồi mắt ở cấp độ I. Kích thước u phổ biến tính theo chiều dài-rộng-sâu là 26x22x11mm. Đậm độ quang của khối u do bệnh tăng sinh lympho PPNC có dạng tăng- giảm tỷ trọng hỗn hợp là chủ yếu (66%), sau đó là tăng tỷ trọng (26%), chỉ có một bệnh nhân biểu hiện giảm tỷ trọng. Ranh giới khối phần lớn khó xác định (89%), ranh giới rõ tương ứng với có vỏ trên lâm sàng là 11%. U ngấm thuốc mạnh (94%). Thành xương gần như không tổn hại (96%), chỉ có 4% có mòn xương hoặc rộng xương.



Biểu đồ 3.6: Đặc tính X quang

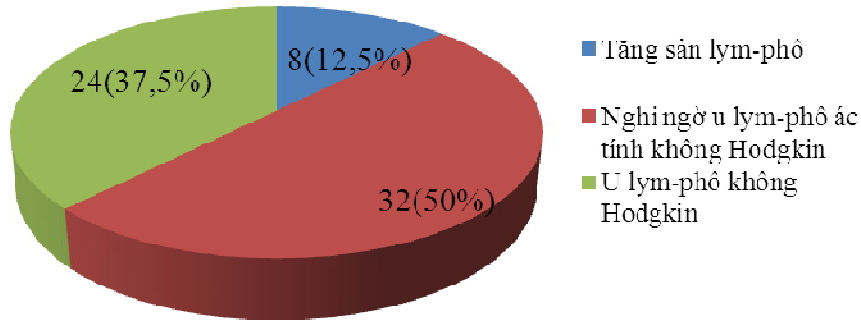
Kết hợp trên lâm sàng và khảo sát bằng chiếu chụp chúng tôi nhận định các khối u do bệnh tăng sinh lympho PPNC là các tổn thương có xu hướng lan tỏa- 51% tuy nhiên vẫn có ranh giới giữa vùng lành và vùng bệnh-40%. Khối u thường đôi khi có vỏ mỏng- 7,6%, mật độ chắc-73%, dạng bao bọc xung quanh nhân cầu- 18%. U ngấm thuốc mạnh- 93,6% và thường không gây tổn hại thành xương.

3.3.2. Đặc điểm giải phẫu mô bệnh học

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều có u bản chất là tế bào B. Các loại u hiếm gặp như u lympho tương bào, u lympho dạng nang, u lympho Burkitt và u lympho T [59],[60],[61] chúng tôi không bắt gặp trong nghiên cứu này.

3.3.2.1. Đọc kết quả lần I tại khoa Xét nghiệm, bệnh viện Mắt T.U

❖ Tăng sản lympho PPNC



Biểu đồ 3.7: Đọc kết quả lần I tại khoa Xét nghiệm, bệnh viện Mắt T.U

Với phương tiện hiện có, kỹ thuật nhuộm HE thông thường, kết quả đọc lần một có 8 bệnh nhân là tăng sản lympho, 24 bệnh nhân là u lympho ác tính không Hodgkin.

32 trường hợp nghi ngờ u lympho được đề nghị hội chẩn tiêu bản hoặc làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch tại bệnh viện K hoặc Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Hà Nội.

❖ U lympho phần phụ nhãn cầu (AOL)

Bảng 3.8: Phân loại theo WF (working formulation) cho u lympho không Hodgkin

Phân loại mô bệnh học theo WF	n	%
Cấp độ thấp		
1. tế bào nhỏ-WF1	12	18
2. dạng nang, ưu thế tế bào nhỏ, nhân khía- WF2	3	5
3. dạng nang, hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ, nhân khía- WF3	2	3
Cấp độ trung bình		
4. Dạng nang, ưu thế tế bào lớn- WF4	2	3
5. Lan tỏa, tế bào nhỏ, nhân khía- WF5	5	6
6. Lan tỏa, tế bào lớn và nhỏ, nhân khía- WF6	0	0
7. Lan tỏa tế bào to, nhân khía và không khía- WF7	0	0

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%). Không có bệnh nhân nào thuộc cấp độ ác tính cao.

3.3.2.2. Đọc kết quả lần 2 tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Hà Nội có tham khảo ý kiến của GS Antoine de Mascarel, chuyên gia u lympho, đại học Tổng hợp Bordeaux- CH Pháp

❖ **Tăng sản lympho PPNC**

32 trường hợp bệnh được bác sĩ đọc lần một yêu cầu gửi tiêu bản hội chẩn và làm xét nghiệm HMMD nếu cần. Bác sĩ đọc kết quả lần hai không được tham khảo kết quả đọc lần I.

Có 3/32 mẫu bệnh phẩm được người đọc lần hai chẩn đoán là tăng sản lympho lành tính. Tập hợp kết quả qua 2 lần đọc thì tăng sản lympho lành tính PPNC là 11 bệnh nhân tương ứng với tỷ lệ: 17%.

Các dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán tăng sản lympho là:

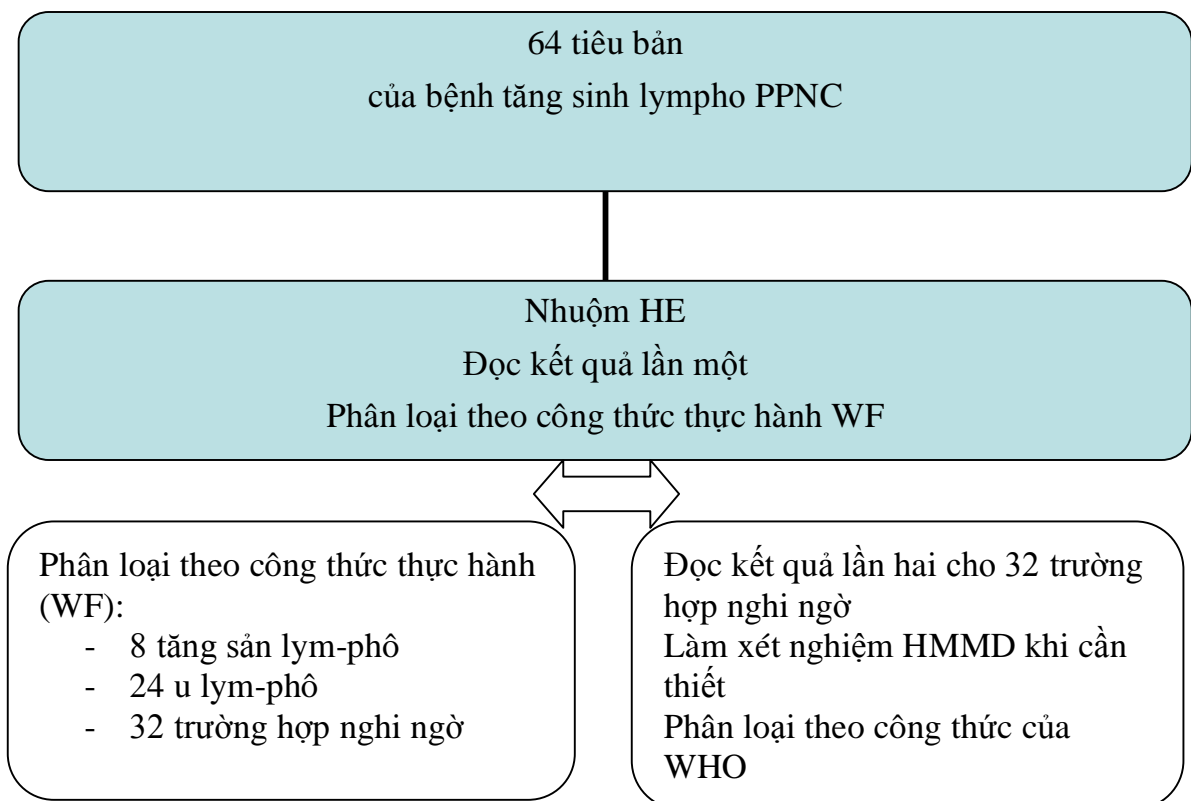
- Hiện tượng thâm nhiễm dày đặc các lympho bào nhỏ kèm rải rác một số mô bào và tương bào, cấu trúc tâm mầm điển hình.
- Quần thể tế bào rất đa dạng bao gồm các tế bào lympho biệt hóa cao cùng các tế bào lympho chuyên dạng khác.
- Về kiểu hình miễn dịch: các tế bào lympho thuộc loại đa dòng.

Ngoài ra cấu trúc xơ lan tỏa xen lẫn cấu trúc lành dạng tuyến, xuất hiện dịch phù viêm cũng được hai người đọc nhấn mạnh.

❖ *U lympho phân phụ nhĩn cầu (AOL)***Bảng 3.9: Phân loại dưới nhĩm theo phân loại của W.H.O**

Phân loại dưới nhĩm	Tần xuất n=29
U lympho ngoại hạch vùng rĩa	25(86%)
U lympho tế bào B lan tỏa	1(3%)
U lympho tế bào áo nang	3(11%)
Tĩng	29(100%)

Tại Bộ môn Giải phẫu bệnh- Đại học Y Hà Nội với phương tiện sẵn có đề có thể thực hiện được xét nghiệm hóa mô miễn dịch, bác sĩ đọc lần hai dùng thang phân loại của W.H.O để phân loại u lympho. Có 29 tiêu bản được chẩn đoán là u lympho ác tính không Hodgkin với phân loại dưới nhĩm như bảng trên. Hình thái u lympho ngoại hạch vùng rĩa (EMZL) chiếm đa số 86%. Hai hình thái còn lại là u lympho tế bào vỏ hạch và u tế bào B lan tỏa là thiểu số với tỷ lệ 11% và 3%.



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 Hodgkin	WF1	12	18
	WF2	3	5
	WF3	2	3
	WF4	2	3
	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

3.3.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Có 6 bệnh nhân được bác sĩ đọc lần hai yêu cầu mượn block nền để làm HMMD để có kết luận sau cùng, kết quả như sau:

Bảng 3.11: Liệt kê các chỉ thị miễn dịch của bệnh nhân khó chẩn đoán

Mã tiêu bản/ chẩn đoán	Các markers miễn dịch
21464 U lympho tế bào áo nang	CD 20(+), CD79a(+), CD5(-), CD43(-), cyclin D1 (+), Bcl2(+), CD10(-), Kappa(-), Lambda(-)
21786 U lympho ngoại hạch vùng rìa	CD 20(+), CD79a(+), CD3(-), CD5(-), CD43(-), cyclin D1(yếu), Bcl2(+), CD10(-), Kappa(-), Lambda(-)
21678 U lympho tế bào áo nang	CD 20(+), CD79a(+), CD5(-), CD43(-), cyclin D1 (+), Bcl2(+), CD10(-), Kappa(-), Lambda(-)
21872 U lympho tế bào B lan tỏa	CD 20(+), CD79a(+), CD5(+), CD43(-), cyclin D1(-), Bcl2(+), CD10(-), Kappa(+), Lambda(-)
21790 U lympho tế bào áo nang	CD 20(+), CD79a(+), CD5(-), CD43(-), cyclin D1 (+), Bcl2(+), CD10(-), Kappa(-), Lambda(-)
21476 U lympho ngoại hạch vùng rìa	CD 20(+), CD79a(+), CD3(-), CD5(-), CD30(-), CD10(-) EMA(-), Bcl2(-), Kappa(-), Lambda(-)

CyclinD1 là dấu ấn quan trọng giúp phân định bản chất vùng áo nang (mantle) của tế bào u lympho B.

Kappa (+), Lambda (-): thể hiện tính đơn dòng của các tế bào dạng lympho, qua đó chứng minh bản chất u của chúng.

Bcl2: cấu trúc nang có bcl2 (+) sẽ được chẩn đoán là u lympho nang.

Một trường hợp, tiêu bản số 21872, chẩn đoán là u tế bào B lớn lan tỏa vì:

- Trên lát cắt nhuộm HE thường qui: tế bào dạng lympho có kích thước lớn, hơn 3-4 lần kích thước lympho bào hoặc lớn hơn nhân mô bào phản ứng, nhân không điển hình, mất cấu trúc mô học bình thường của hạch, các tế bào u lan tỏa trong hạch.

- Tế bào u có dấu ấn B dương tính: CD20 (+), CD79a (+), âm tính với dấu ấn chứng minh vùng mantle: cyclinD1 (-), âm tính với dấu ấn tế bào T: CD 43(-), CD10(-): không tìm được nguồn gốc tâm mầm của tế bào u.

3.4. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

3.4.1. 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	94
Tổng	64 mắt	100

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được phẫu thuật để lấy được u làm xét nghiệm giải phẫu mô bệnh học, kết hợp với loại bỏ u tối đa khối tổ chức lành xung quanh. Do vậy, 60 bệnh nhân chiếm 94% được phẫu thuật cắt bỏ u rộng rãi. Có 3 bệnh nhân được phẫu thuật sinh thiết rộng rãi và 1 bệnh nhân được sinh thiết tối thiểu do vị trí của u khó tiếp cận, không thể lấy rộng hơn vì chảy máu và liên quan đến thị thần kinh.

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

Cách thức tiếp cận khối u phổ biến là dùng đường rạch qua da, là đường gần nhất với khối u trên thực tế lâm sàng, chiếm 83%. Đường mở kết mạc để lấy u dùng để mổ những khối u ở gần kết mạc, ưu tiên cải thiện thẩm mỹ sau mổ chiếm tỷ lệ 14%. Với khối u trong chóp cơ, gần với thành ngoài hốc mắt chúng tôi bắt buộc phải dùng đường mở thành xương hốc mắt phía ngoài để tiếp cận và lấy u với 2 trường hợp(3%).

Bảng 3.14: Biến chứng của phẫu thuật

Biến chứng	Tần suất gặp
Chảy máu, tụ máu	1
Tổn hại cơ vận nhãn	1
Tổn hại thần kinh vận nhãn	0
Tổn hại thị thần kinh	1
Nhiễm trùng	0

Mặc dù có 61 bệnh nhân được phẫu thuật an toàn nhưng vẫn có 3 bệnh nhân có biến chứng do phẫu thuật như tụ máu hốc mắt, chấn thương cơ vận nhãn, chấn thương thị thần kinh. Trong đó 2 bệnh nhân bị di chứng lâu dài cho tới thời điểm thăm khám cuối cùng.

3.4.2. Xạ trị

Mặc dù xạ trị về lý thuyết vẫn được chỉ định điều trị các u khu trú ở phần nông của mi, hốc mắt hay dưới kết mạc nhưng cân nhắc thiệt hơn thì phương pháp này không được các bác sĩ chuyên ngành ung thư lẫn bác sĩ nhãn khoa chỉ định cho bệnh nhân u do bệnh tăng sinh lympho PPNC.

Trong 64 bệnh nhân của chúng tôi không bệnh nhân nào được điều trị bằng xạ trị.

3.4.3. Hóa 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

Có 5 bệnh nhân đã được điều trị công thức CHOP của viện K và viện Huyết học truyền máu T.U 6 tháng khám lại mắt một lần. Hiện chưa thấy biến chứng gì của khối u gây nên. Các bệnh nhân đều dung nạp điều trị tốt, tự sinh hoạt đi lại được. Các bệnh nhân đều có độ ác tính mức trung bình theo phân loại WF là WF 4-6, 1 bệnh nhân có u lympho tế bào B lớn, lan tỏa, u tái phát sớm và nhanh. Việc áp dụng hóa trị là phù hợp với y văn hiện tại cũng như của giới chuyên gia đầu ngành tại Việt Nam [1], [50]. Công thức kết hợp hóa chất và xạ trị sau phẫu thuật được áp dụng cho những trường hợp u lan tràn toàn thân, thể bệnh nặng hoặc tái phát nhiều lần. Tuy nhiên bệnh nhân của chúng tôi không có ai phải kết hợp hóa trị và xạ trị.

Bảng 3.16: Liên quan giữa tuýp mô bệnh học và đáp ứng điều trị

Độ ác tính theo WF	Đáp ứng tốt % - n	Không đáp ứng % - n	Tổng số n
Thấp (1-4)	16(24%)	0	16
Trung bình (5-7)	8(12%)	0	8

Với 24 bệnh nhân được phân loại theo công thức thực hành lâm sàng – WF: tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng tốt với điều trị phẫu thuật và điều trị nhân khoa bổ xung sau mổ. Không có bệnh nhân nào không đáp ứng.

3.5. 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 xung 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

Công thức điều trị chung cho các bệnh nhân như sau:

- Kháng sinh đường uống nhóm Macrolid hoặc Oxytetracycline. Do tình hình cung cấp thuốc tại bệnh viện nhóm nghiên cứu chọn dùng Caricine (azythromycine) 250 mg/ 2 viên ngày trong 3 tuần.
- Thuốc chống viêm, giảm phù có corticosteroide: Medrol 16mg 2 viên/ ngày trong 10 ngày, 1 viên/16mg trong 10 ngày tiếp theo.
- Thay băng hàng ngày, tra nhỏ tại chỗ bằng Maxitrol và mỡ kháng sinh.
- Uống Tam thất 20 grs một ngày.

Điều trị nhãn khoa bổ xung làm giảm sưng nề nhanh chóng, thẩm mỹ 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.

3.6. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Tất cả các bệnh nhân đều được theo dõi trong 2 năm (24 tháng). Tại thời điểm thăm khám cuối cùng của nghiên cứu chúng tôi có tổng kết sau đây

3.6.1 Kết quả về chức năng mắt

Chúng tôi có 2 trường hợp đặc biệt là bệnh nhân số 5 (65 tuổi) và 29 (45 tuổi) có đục thể thủy tinh nhẹ, u lan tỏa phần trước hốc mắt kèm theo tăng nhãn áp (>30 mmHg). Thị lực hai bệnh nhân đều nhỏ hơn 20/200, gai thị không phù nhưng hệ tĩnh mạch võng mạc cương tụ nhiều. Nguyên nhân của giảm thị lực được cho là phù nề các mô trong suốt do nhãn áp cao, bắt đầu có chèn ép thị thần kinh. Sau mổ 30 ngày thị lực trở về mức >20/40. Một bệnh nhân khác của chúng tôi bị biến chứng teo thị thần kinh có do tai biến phẫu thuật mặc dù đã được điều trị bằng corticosteroid đường toàn thân và tại chỗ nhưng không thể vẫn hồi thị lực, tại thời điểm thăm khám cuối cùng thị lực của mắt phẫu thuật là DNT 1m.

Hai bệnh nhân có triệu chứng nhìn đôi trước phẫu thuật. Sau phẫu thuật 1 tháng: 1 trường hợp cải thiện nhiều, 1 trường hợp hết hẳn.

Các bệnh nhân có tăng nhãn áp đều có mức nhãn áp an toàn sau phẫu thuật, 7 bệnh nhân điều chỉnh được nhãn áp. Một bệnh nhân vẫn phải duy trì dùng thuốc hạ nhãn áp mặc dù đã được phẫu thuật cắt bỏ u. Xem lại tiền sử bệnh nhân này chúng tôi ghi nhận: trước khi điều trị khối u đã bệnh nhân đã được phẫu thuật lỗ dò điều trị glôcôm nhưng nhãn áp không điều chỉnh, phải dùng thuốc bổ sung để hạ nhãn áp. Như vậy, mục đích hạ nhãn áp của việc cắt bỏ u đã không đạt được.

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

3.6.2. Kết quả về thẩm mỹ

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

Một bệnh nhân bị sụp mi nặng độ IV trên bệnh nhân được mổ u lympho tuyến lệ, thâm nhiễm ra xung quanh rộng. Quá trình phẫu thuật bắt buộc phải mở septum và cắt ngang cơ nâng mi phía ngoài. Mặc dù có khâu lại đoạn cơ bị đứt nhưng sau mổ bệnh nhân bị sụp mi nặng, điều trị nội khoa không đỡ nên đã phải treo cơ trán phục hồi thẩm mỹ cho bệnh nhân.

3.6.3. 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

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

Bảng 3.20: Di chứng

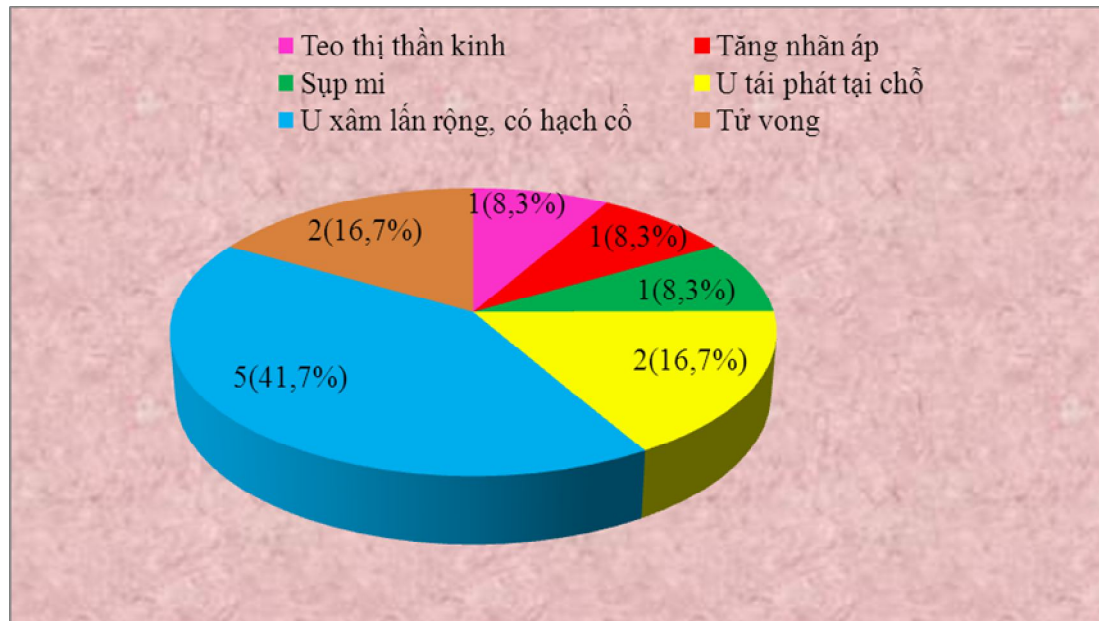
Tổn thương	n	Tỷ lệ %	Cách thức xử trí
Teo thị thần kinh	1	1,56	Điều trị nội khoa
Tăng nhãn áp	1	1,56	Điều trị nội khoa
Sụp mi	1	1,56	Treo cơ trán

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.

Bảng 3.21: Tái phát và tử vong

Tổn thương	n	Tỷ lệ %	Cách thức xử trí
U tái phát tại chỗ	2	3,2	Điều trị nội khoa
U xâm lấn rộng, có hạch cổ	5	7,8	Chuyển bệnh viện K
Tử vong	2	3,2	

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

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

4.1.1. Về tuổi và giới

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 C.L và cộng sự [34] 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.

Các nghiên cứu có cỡ mẫu khác nhau cho kết quả đầu ra khác nhau về tuổi, giới. Ferry JA và cộng sự [60] công bố kết quả nghiên cứu trên cỡ mẫu 353 bệnh nhân có 153 nam (43%), 200 nữ (57%). Tuổi trung bình là 64. Có 5 bệnh nhân trẻ hơn 21 tuổi. Nhìn chung, tuổi của bệnh nhân là trên 50 tuổi, nam giới chiếm ưu thế. Nghiên cứu của chúng tôi đồng nhất với kết quả các tác giả khác về độ tuổi mắc bệnh. Lứa tuổi sống đủ lâu để phơi nhiễm với các yếu tố sinh u, dễ hình thành các khối tân sản, phù hợp với hiểu biết của y học lâu nay. Hai nghiên cứu có cỡ mẫu lớn trên đây đã cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ nam/ nữ.

Nhóm u có độ ác tính cao có vẻ hay xảy ra ở nhóm bệnh nhân > 60 tuổi, ưu thế về nam giới như trong thể u tế bào B lớn, lan tỏa hay u lympho T [59]. Nghiên cứu tại Hàn Quốc cho thấy tỷ lệ bệnh nhân trẻ cao nhất với giá trị trung vị là 46 tuổi [12]. Nhóm của Ferry J.A [71] phát hiện được bệnh nhân rất trẻ, 7 tuổi, vốn rất hiếm gặp trên y văn. Ferry J.A có 5 bệnh nhân trẻ hơn 21 tuổi còn chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân 24 tuổi. Như vậy không hẳn yếu tố phơi nhiễm hay đột biến gây nên hiệu ứng sinh u mà còn phải là những yếu tố khác nữa như di truyền chẳng hạn.

Yếu tố chủng tộc còn được ít nghiên cứu nhắc tới [11]. Ở nhóm u lympho T, vốn hay đi kèm với hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS),

sẽ có tỷ lệ người da màu và gốc Phi cao hơn. Thống kê của Hiệp hội Nghiên cứu và Điều trị ung thư châu Âu [10] cũng cho thấy tỷ lệ mắc cao gấp đôi trên đám đông da màu, lớn hơn 50 tuổi khi so sánh tương tự với đám đông da trắng.

4.1.2. Đặc điểm về bệnh sử và tiền sử

Các bệnh lý rối loạn miễn dịch, nhiễm trùng mạn tính, suy giảm miễn dịch, tiền sử dùng thuốc giảm miễn dịch và chống ghép tạng được nhắc tới là thủ phạm của rối bệnh tăng sinh lympho đặc biệt là tăng sản lympho lành tính. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có những bệnh nhân đơn lẻ thuộc các nhóm bệnh lý nghi ngờ trên, không thể nói lên điều gì về quan hệ nhân quả. Một bệnh nhân có xét nghiệm H.pylorie + nhưng lại không có kết quả sinh thiết. Nếu có kết quả K dạng MALT (ung thư dưới niêm mạc dạ dày) sẽ là một ví dụ hay về u lympho niêm mạc. Một bệnh nhân sau đó xuất hiện hạch cổ, K vòm cũng là trường hợp bệnh được y văn nhắc tới nhiều. Giải thích về điều này các tác giả cho rằng các cơ quan của tai-mũi-họng có tổ chức bạch huyết phong phú, đặc biệt là vòng bạch huyết Waldayer do vậy đặc biệt nhạy cảm với các bệnh tăng sinh lympho [19], [72].

Tham khảo nghiên cứu của Jakobiec F.A [6] chúng tôi càng thấy rõ vai trò của những viêm nhiễm mạn tính hay tình trạng rối loạn miễn dịch trong các bệnh tăng sinh lympho PPNC. Tác giả thấy có 3% (10 bệnh nhân) của thể u lympho vùng rìa đi kèm với bệnh tự miễn như hội chứng Sjogren, viêm giáp tự miễn Hashimoto, nhược cơ, viêm đa khớp dạng thấp, Lupus. U lympho vùng rìa có đi kèm với bệnh lý tuyến giáp và tuyến mang tai. Trong 27 bệnh nhân (8%) bị u lympho tế bào B tế bào to lan tỏa có 19% có tiền sử u lympho trước đó. Một vài bệnh nhân thuộc nhóm này có biểu hiện hủy cấu trúc xương, mòn xương hay lan tới xoang và mũi.

Cũng trong nghiên cứu này trong 15 bệnh nhân có tăng sản lympho phản ứng của PPNC tác giả thấy có 7 bệnh nhân (47%) có tổn thương tuyến lệ đã có bệnh lý về miễn dịch trước đó (4 bệnh nhân có hội chứng Sjogren, 1 bệnh nhân hội chứng Graves, 1 bệnh nhân Lupus, 1 bệnh nhân pemphigoid).

Nhóm bệnh nhân của chúng tôi chỉ có tổn thương ở PPNC, thể bệnh nguyên phát nên không có đối chứng với các nghiên cứu đa trung tâm và cỡ mẫu lớn.

Với bệnh nhân có u lympho PPNC thứ phát, giai đoạn lan tràn toàn thân thì biểu hiện lâm sàng sẽ rất đa dạng và phức tạp theo nghiên cứu của Ferry J.A và cộng sự [71]. U lympho vùng rìa một khi không có biểu hiện tại mắt thì các vị trí khác có tổn thương thường là: phổi, dạ dày, ruột non, tuyến mang tai, khẩu cái cứng, nắp thanh quản, vú và ngực. Các hình thái mô bệnh học u lympho thứ phát PPNC bao gồm: u lympho áo nang, u lympho tế bào nhỏ, u lympho dòng lympho tương bào. Trong đó dạng u lympho vùng rìa thường đi kèm u mô mềm hốc mắt, tuyến lệ là 112/182 bệnh nhân, sau đó là kết mạc 60/182 bệnh nhân. U lympho thể nang có tổn thương hốc mắt là 50/80 bệnh nhân và 24/80 bệnh nhân có tổn thương kết mạc.

4.1.3. Thể lâm sàng

Chúng tôi không thấy vị trí nào khác của u trên cơ thể, đồng nghĩa với việc u biểu hiện trên PPNC là u tiên phát. Mặc dù không có những điều kiện thêm chắc chắn cho kết luận trên như làm PET CT hay chọc tủy nhưng trong 24 tháng theo dõi u tiêu biến hoặc chỉ tái phát tại chỗ trên đại đa số bệnh nhân đó là bằng chứng lâm sàng xác thực.

Ferry JA công bố tỷ lệ u nguyên phát là 78%, Jakobiec F.A [6] năm 2008 công bố nghiên cứu trên 1.269 tiêu bản u lympho hệ thống ông thấy có 0,24% bệnh nhân đã được điều trị AOL. Cho đến khi bệnh nhân tử vong vì những lý do toàn thân thì có 1,3% bệnh nhân có biểu hiện bệnh ở phần phụ nhãn cầu. Với nhóm bệnh nhân có u lympho không Hodgkin dạng biểu hiện lan rộng toàn thân thì có 5% xuất hiện các triệu chứng tại mắt. Còn trên nhóm bệnh nhân u lympho ngoại hạch (extranodal) có 8% bệnh nhân có triệu chứng khởi phát tại PPNC. Tác giả cũng nhận thấy AOL có thể là thứ phát sau một u lympho tại hạch lan rộng hoặc là u tiên phát. Nếu là AOL tiên phát thì với điều trị thích hợp u sẽ tiêu biến và chỉ tái phát tại chỗ. Để chắc chắn được điều này

thì tất cả các thông số về cấu trúc, mô bệnh học, tế bào học, vị trí giải phẫu, tương quan tỷ lệ tế bào B/T, hình thái miễn dịch, tái sắp xếp gene, chuyển vị nhiễm sắc thể, yếu tố phiên mã, các thụ thể không phải là globuline miễn dịch cũng cần được xem xét. Ferry J.A và cộng sự [71] công bố kết quả thu thập được trên 353 bệnh nhân là 78% các OAL không có tiền sử u lympho (u tiên phát), có 12% bị bệnh cả hai mắt.

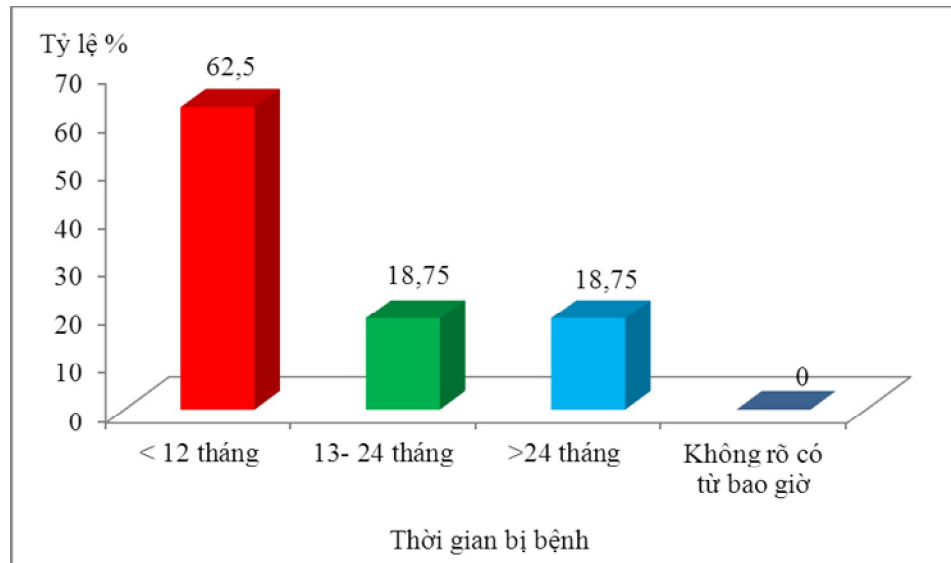
Hai nghiên cứu trên chứng minh tỷ lệ u lympho thứ phát, biểu hiện trên PPNC chỉ chiếm 1%-8% tùy theo thể bệnh. Điều này cũng đồng nhất với kết quả của chúng tôi và các tác giả khác là u lympho PPNC (AOL) đa phần là tiên phát, lành tính, chủ yếu khu trú tại chỗ. Nếu sẵn có những phương tiện chẩn đoán cao cấp và được bệnh nhân đồng thuận, việc phát hiện được u thứ phát chắc chắn sẽ tăng lên.

Nghiên cứu của Demerci H, Shield CL và cộng sự cho thấy có liên quan rõ rệt giữa việc bị u lympho toàn thân và việc xuất hiện u lympho tại PPNC. Có 71 bệnh nhân (44%) phát hiện được u lympho hệ thống. Trong đó 40 bệnh nhân (25%) có u lympho toàn thân trước khi xuất hiện u lympho hốc mắt, 14 bệnh nhân (9%) được phát hiện đồng thời với u lympho hốc mắt, 17 bệnh nhân (11%) phát hiện sau khi chẩn đoán được u lympho hốc mắt. Nghiên cứu của chúng tôi có 7/64 (11%) bệnh nhân có u ở PPNC sau đó lan tràn ra toàn thân sau 24 tháng (2 năm theo dõi) cũng đồng nhất với tác giả này.

Một chứng minh cho quan điểm bệnh lan tràn ra toàn thân chỉ là vấn đề thời gian Jenkins C. [69] trong nghiên cứu 326 bệnh nhân, có dùng phương pháp phân tích của Kaplan Mayer cho thấy bệnh nhân bị u lympho hệ thống sau 5 năm sẽ có 25% có biểu hiện tại mắt. Tác giả nhận định u hốc mắt cả hai bên, u ở mi và tuyến lệ dễ dàng phát triển trên bệnh nhân có u lympho hệ thống. Nhóm bị bệnh cả hai bên có tỷ lệ phát triển u lympho toàn thân cao gấp 2.6 lần so với nhóm bị một mắt. Điều này gợi ý chúng ta có nên làm PET CT hàng loạt hay sinh thiết một cách hệ thống để tìm vị trí lan tràn của u lympho hay không. Nếu có nghiên cứu dài hơi hơn, cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm chúng tôi sẽ có số liệu để so sánh với nghiên cứu của Jenkins C.

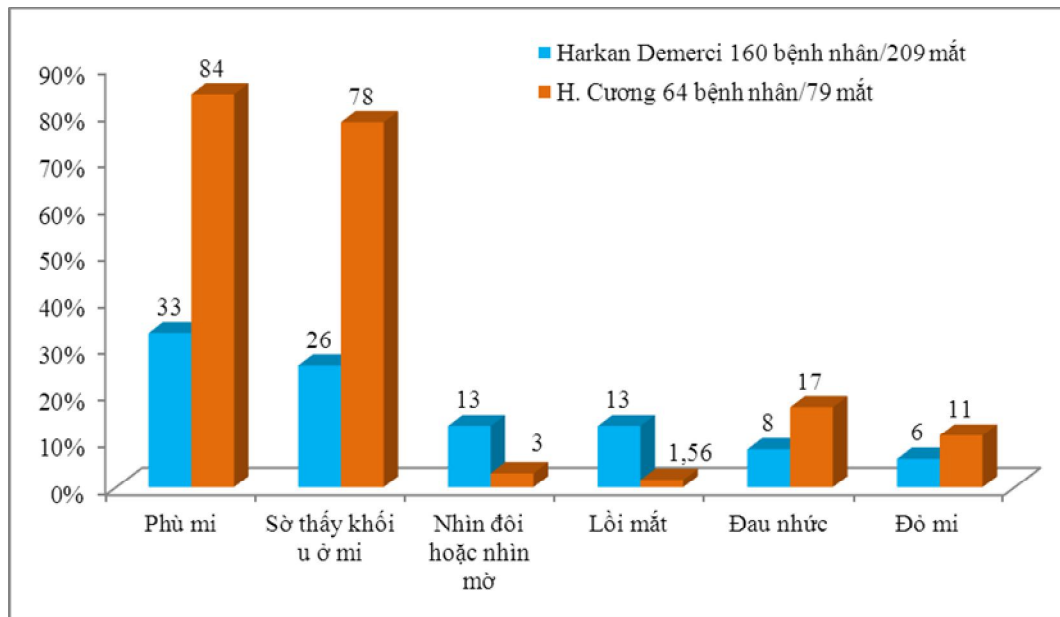
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

4.2.1. Thời gian và lý do đến khám



Biểu đồ 4.1: Thời gian bị bệnh

Khác biệt đầu tiên giữa bệnh nhân của chúng tôi và bệnh nhân nước ngoài là vẫn còn 18,75% bệnh nhân Việt Nam đến khám lần đầu 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 [4],[9]. Sở dĩ có tình trạng này là do biểu hiện lâm sàng của các bệnh tăng sinh lympho PPNC khá phong phú và không đặc hiệu. Trước khi được chẩn đoán chính xác, bệnh tăng sinh lympho PPNC có biểu hiện giống rất nhiều bệnh khác: viêm tuyến lệ, viêm kết mạc, sụp mí, viêm giả u, bệnh lý hốc mắt do rối loạn chức năng tuyến giáp....



Biểu đồ 4.2: Lý do đến khám của bệnh nhân

Các triệu chứng khác như sưng nề, nhìn đôi, sụp mi nếu có thì xuất hiện rất từ từ, diễn biến chậm chạp. Biểu hiện bệnh thường có xu hướng nặng dần, các thuốc tra nhỏ tại chỗ không đáp ứng hoặc đáp ứng rất ít. Tình trạng tự tiêu, uống kháng sinh vẫn rất phổ biến trong nhóm 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.

4.2.2. Kiểm tra chức năng mắt

Thị lực

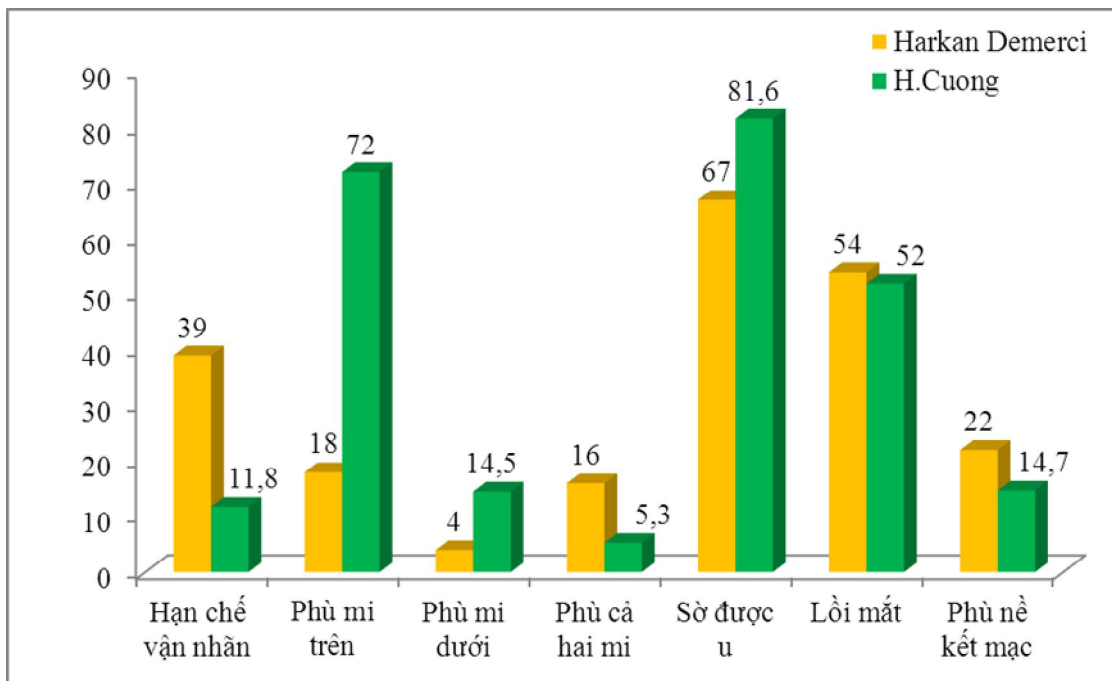
Trong 64 bệnh nhân nghiên cứu, thị lực tốt chiếm 51%, thị lực trung bình chiếm tới 76%. Các bệnh tăng sinh lympho PPNC thường không gây giảm thị lực trừ khi u chèn ép vào thị thần kinh gây phù gai thị kéo dài sau đó là teo gai thị. Các yếu tố nhiễu đó là song thị do thâm nhiễm tế bào lympho vào cơ vận nhãn, sụp mi các mức độ, đục thể thủy tinh do tuổi già đi kèm.

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.

Nhãn áp

Trong 79 mắt nghiên cứu có 7 mắt nhãn áp cao trung bình và một mắt rất cao. Nếu u có hình dạng bọc quanh nhãn cầu, chèn ép nhãn cầu theo nhiều hướng cộng với bệnh nhân đến muộn thì nhãn áp cao sẽ là hệ quả hiển nhiên. Các bệnh nhân đều không có cảm giác đau nhức hoặc chỉ có cảm giác hơi căng tức do quá trình chèn ép từ từ. Nhãn áp cao có thể đoán trước khi thám sát khối u bằng tay, thấy u rắn chắc, thâm nhiễm rộng vào mi trên, tuyến lệ, kết mạc cùng đồ.

4.2.3. Khám lâm sàng



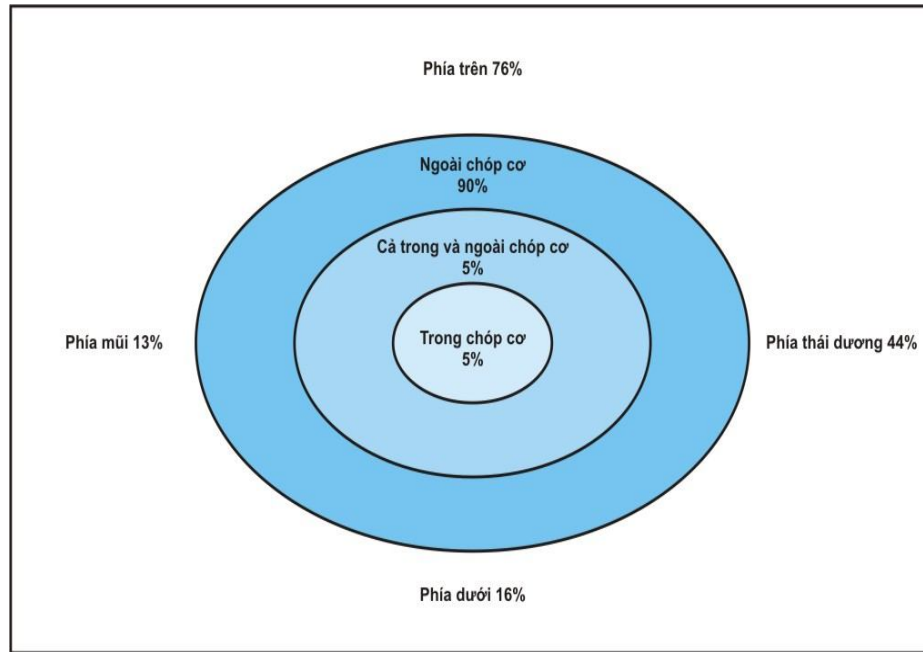
Biểu đồ 4.3: So sánh biểu hiện lâm sàng

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 [71] 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. Trong hốc mắt u thường khu trú ở khu trú ở phần trước hốc mắt hoặc phần giữa, thâm nhiễm vào mi, tuyến lệ chính. Rắn chắc khi sờ nắn. Vận nhãn sẽ bị ảnh hưởng phụ thuộc vào khối u có liền kề cơ vận nhãn hay không. Song thị chỉ xuất hiện khi u phát triển tương đối nhanh. Lồi mắt lệch trục khá hay gặp do u ở phần giữa hốc mắt và ngoài chớp 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. Bệnh nhân Việt Nam thường đến muộn, ngoại trừ những u ở dưới kết mạc hay u ở phần trước hốc mắt, các vị trí còn lại đều gây lồi mắt ít nhiều, tỷ lệ của chúng tôi với lồi mắt các loại là 52%. U lympho tuyến lệ tuy hiếm gặp nhưng được Hiệp hội nghiên cứu và điều trị ung thư của châu Âu khuyến cáo là khá ác tính với 33% là u tế bào B lớn, lan tỏa. Các triệu chứng rất giống một viêm tắc lệ đạo mãn tính hay viêm túi lệ mù [73]. Chúng tôi không gặp bệnh nhân nào có khối u ở túi lệ nhưng nếu nghiên cứu loạt bệnh phẩm của túi lệ bị cắt bỏ một cách có hệ thống, nhất định sẽ phát hiện được u lympho tại vị trí giải phẫu này.

Trên các bệnh nhân của chúng tôi, biểu hiện bệnh ở mi trên, hốc mắt phía trên và tuyến lệ chiếm ưu thế thực tế và rõ ràng (71%). Trị số trung bình khi đo độ lồi bằng thước Hertel là $14 \pm 2,36\text{mm}$. Hạn chế vận nhãn được đánh giá bằng phương pháp nào hay chỉ khám sơ bộ bằng vật tiêu hay nhìn theo tay như của chúng tôi... cũng có thể giải thích sự khác biệt về tỷ lệ hạn chế vận nhãn.

4.2.4. Vị trí tổn thương



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

❖ Theo mặt phẳng trán:

Nếu dựa theo mặt phẳng trán thì thứ tự ưu tiên xuất hiện u do bệnh tăng sinh lympho sẽ là phía trên- phía thái dương- phía dưới- phía mũi- phần trung tâm.

Nhìn chung u ưu tiên khu trú ở mi trên-76% do bản chất mô học ở phần giải phẫu này đã có sẵn các nang lympho ở kết mạc. Thêm nữa cấu trúc tuyến lệ khá giống cấu trúc của hạch bạch huyết. Các mô mi trên lỏng lẻo cũng dễ dàng để các tế bào lympho bệnh lý xâm nhập. Phía thái dương cũng là nơi tập hợp u nhiều do có tuyến lệ chính, tổ chức mỡ, cơ trực ngoài to khỏe- 44%. Có một số khác biệt rõ ràng giữa bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là tỷ lệ tổn thương tuyến lệ hay vùng tuyến lệ cao hơn hẳn nghiên cứu của các tác giả khác [34], [71]. U nằm ở mi dưới hay góc trong mắt cũng vẫn có thể gặp trên lâm sàng nhưng với tỷ lệ < 20%. Các sai lệch khác không rõ ràng, do vậy cũng không có cách giải thích nào khả dĩ.

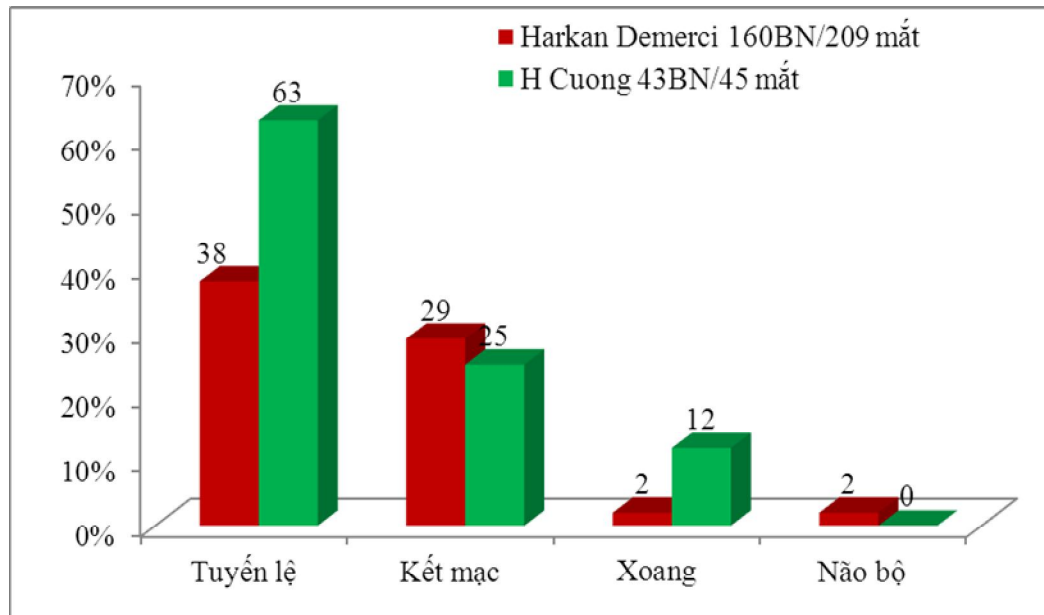
❖ **Theo bình diện nông sâu:**

Chúng tôi có 43 bệnh nhân/45 mắt có u hốc mắt. Trong đó có tới 92% khối u định vị ở ngoài chóp cơ và thuộc phần nông của hốc mắt, khác với nghiên cứu của Demerci H. nhưng tương đồng nhiều nghiên cứu khác [68, 71]. Điều này tương hợp với đặc tính lâm sàng của u là ít chèn ép thị thần kinh gây giảm thị lực, được các tác giả thống nhất cao.

Bảng 4.1: So sánh nghiên cứu về vị trí giải phẫu của u hốc mắt

Vị trí	Demerci H [34] (n=209 mắt)	Hoàng Cương (n=45 mắt)
Vị trí của u theo bình diện trước sau		
Phần trước hốc mắt	154(74%)	41(92%)
Phần giữa hốc mắt	21(10%)	1(2%)
Phần sau hốc mắt	20(10%)	2(4%)
Toàn bộ hốc mắt	14(7%)	1(2%)
Vị trí so với nón cơ		
Ngoài nón cơ	173(83%)	41(92%)
Trong nón cơ	22(11%)	2(6%)
Cả hai	60(29%)	1(3%)

Có 6 bệnh nhân của chúng tôi có phản ứng tràn dịch ở xoang hoặc dày niêm mạc xoang. Tuy nhiên không thể qui kết hoàn toàn cho bệnh tăng sinh lympho gây nên do bệnh lý xoang quá phổ biến ở Việt Nam là yếu tố nhiễu lớn. So với Demerci H. chúng tôi không có bệnh nhân nào bị tổn thương não, như vậy tốt cho tiên lượng sinh mạng của bệnh nhân.



Biểu đồ 4.4: Tỉ lệ tổn thương bộ phận lân cận

Knowles D.M [9] từ năm 1990 đã công bố lần đầu tiên các vị trí hay gặp của u lympho PPNC. Tiếp theo là Coupland S.E [4] năm 2004 đưa ra thêm một bảng tổng kết. Theo thời gian, với cỡ mẫu và phạm vi nghiên cứu khác nhau, các số liệu cũng có sự khác biệt đáng kể thể hiện ở bảng tiếp theo:

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 gồm cả tuyến lệ	52(46%)	74%	69%	40(63%)
Cục lệ	5	–	–	0

Trên thực tế lâm sàng, triệu chứng học chẩn đoán hình ảnh rời rạc trên hình ảnh đại thể khi phẫu thuật chúng tôi thấy phạm vi ảnh hưởng của khối u nhiều khi rất khó phân định. Phim CT chỉ cho hình ảnh xương, tổ chức hốc mắt, tuyến lệ khá rõ ràng. Trong khi đó tổn thương mi, kết mạc lại chủ yếu phải mô

tả nhờ khám lâm sàng. Nếu có tổn thương củng mạc hoặc phản ứng dịch viêm quanh nhãn cầu lại phải trông đợi vào kết quả siêu âm B. Một bilan chẩn đoán phải dựa vào cả 3 yếu tố trên, các tiêu chí chẩn đoán cũng không nêu cụ thể nên các kết quả sai khác cũng là dễ hiểu.

Tổn thương dưới kết mạc “dạng thịt cá hồi” hay gặp trên người trẻ [74]. Gala Beykin [75] có nghiên cứu tập trung vào nhóm bệnh nhân thanh thiếu niên có tổn thương ở vùng nếp bán nguyệt lan ra kết mạc góc trong trên 9 bệnh nhân. Nhóm nghiên cứu không phân biệt được bằng lâm sàng mà chỉ bằng kết quả giải phẫu bệnh thấy có 7 bệnh nhân là tăng sản lympho. Nhưng khi phân tích tế bào học chỉ thấy còn 5 bệnh nhân, có kháng thể đa dòng, phù hợp với chẩn đoán tăng sản lympho. Do vậy tổn thương ở kết mạc cho dù cho là cùng tít MALT nhưng lại có sai biệt về kết luận sau cùng. Nghiên cứu trên chứng tỏ một lần nữa chẩn đoán phân biệt giữa tăng sản lympho và u lympho đôi khi rất khó khăn.

Với một hình thái u đặc biệt, độ ác tính cao như u lympho tế bào B lan tỏa (Diffuse large B-cell lymphoma- DLBCL) Jakobiec F.A [76] thấy u chiếm 30% u lympho không Hodgkin nhưng rất hiếm biểu hiện tại hốc mắt (8%). Các dấu hiệu lâm sàng chính bao gồm: sờ thấy u, cảm giác dị vật trong mắt, nhìn đôi, nhìn mờ, hạn chế vận nhãn, sụp mi, tổn hại phản xạ đồng tử hướng tâm nếu có chèn ép thị thần kinh. Chúng tôi chỉ có một bệnh nhân bị bệnh thể này nên khó có thể so sánh bàn luận. Hình thái lâm sàng “hung hãn” là cảm tưởng chung nhất của chúng tôi về bệnh nhân này.

4.3. ĐẶC ĐIỂM 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 nhãn 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. [43] 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 hạch mắt [43].

Nghiên cứu của Sullivan T. và Valenzuela [44] 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).

Singh A.D [13] một lần nữa nhấn mạnh dấu hiệu mòn xương là đặc tính của u tế bào B lớn, lan tỏa. Tác giả gặp tỷ lệ mòn xương ở 4/5 bệnh nhân. Cũng cùng với thể bệnh này Jakobiec F.A, Rebecca C [76] thấy 3/16 bệnh nhân có mòn xương trên phim X-quang.

Jakobiec F.A [6] nhận xét tuy chỉ có 27/ 353 (8%) bệnh nhân bị u lympho tế bào B tế bào to lan tỏa và 19% là u thứ phát nhưng một vài bệnh nhân thuộc nhóm này có biểu hiện hủy cấu trúc, mòn xương hay lan tới xoang và mũi. Nhóm bệnh nhân của chúng tôi chỉ có một bệnh nhân bị thể bệnh này nhưng không có dấu hiệu hủy cấu trúc xương.

Tóm lại trên bình diện xương, các bệnh tăng sinh lympho PPNC được coi là lành tính nên gần như không thấy mòn xương hay đậm xương hoặc canxi hóa. Thành xương toàn vẹn hoặc rộng xương nếu u phát triển lâu năm là đặc tính X-quang của RLS lympho được nhiều tác giả mô tả [43], [44]. Những trường hợp mòn xương, hủy cấu trúc lân cận với hạch mắt chỉ gặp với thể u tế bào B lớn, lan tỏa nhưng rất hiếm.

4.4. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU MÔ BỆNH HỌC

4.4.1. Tăng sản lympho

Tăng sản lympho là một thuật ngữ bao hàm các hình thái như: tăng sản lympho phản ứng (RLH- Reactive Lymphoid Hyperplasia), tăng sản lympho không điển hình (ALH- Atypical Lymphoid Hyperplasia). Hình ảnh vi thể khá

đặc trưng bởi những tổn thương lan tỏa, đậm đặc các tế bào nhỏ và đa hình thái, các tế bào lympho nhạt màu. Trong các tâm mầm phản ứng thâm nhiễm lan tỏa các các tế bào lympho kích thước nhỏ, có phần kém điển hình, không có bằng chứng chắc chắn của quá trình ác tính về mặt tế bào học. Tuy vậy vẫn có những trường hợp không thể phân định.

Coupland SE nghiên cứu trên 112 bệnh nhân cho ra kết quả: tăng sản lympho phản ứng được chẩn đoán là 12 ca, u lympho thực sự là 99 ca, 1 ca còn chưa thể xác định tăng sản lympho lành tính hay ác tính. Tăng sản lympho phản ứng RLH chiếm 10% trong tăng sinh lympho PPNC và 10% trong thể có tổn hại kết mạc. Tác giả nhấn mạnh không thể chẩn đoán chính xác nếu chỉ dựa vào lâm sàng hay X-quang mà phải dựa vào hình thái mô bệnh học, kiểu hình miễn dịch, sinh vật học phân tử. Hồi cứu lại các thông tin về hồi bệnh, triệu chứng lâm sàng và x quang trên 64 bệnh nhân chúng tôi cũng thấy rõ: không có dấu hiệu nào có thể giúp cho định hướng chẩn đoán thể bệnh.

Shield C.L và cộng sự [34] cũng cho tỷ lệ tăng sản lympho phản ứng: 14/160 bệnh nhân (9%). Johansen S nghiên cứu trên 122 bệnh phẩm OAL [77] người ta chỉ chẩn đoán được 25 cas là RLH hay ALH. Một nghiên cứu khác với 175 tiêu bản AOL [78] người ta chỉ phân biệt được 7% là RLH hoặc ALH. Trên kết mạc người ta dễ dàng xác định được RLH do chlamydia, virus hay dị ứng nếu có các hạt không đục nhập, ranh giới rõ. Chúng tôi có một bệnh nhân có biểu hiện như một viêm kết mạc hạt, chẩn đoán giải phẫu mô bệnh học cũng là tăng sản lympho.

Demerci H. [34] trên 160 bệnh nhân thống 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%. Điều này đồng nghĩa với tiên lượng tốt, bệnh nhân có thể sống thoải mái sau phẫu thuật nếu điều trị tiệt căn các bệnh lý khởi tạo ra quá trình tăng sản này bằng kháng sinh và corticoide. Trước đó, tất cả bác sĩ khối u, nhãn khoa hay chẩn đoán hình ảnh đều không thể phân định được đâu là một bệnh nhân u lympho thực thụ hay chỉ là tăng sản lympho bằng kỹ năng chuyên khoa của mình.

Một vài nghiên cứu khác cho thấy trong thời gian theo dõi 31,3 tháng, không thấy dấu hiệu lan tràn toàn thân của RLH. Có khoảng 27- 29% RLH và 45% ALH thể không xác định diễn biến thành bệnh toàn thân. Để thấy rõ khả năng này cần xem u lympho là đơn dòng hay đa dòng. U có xu hướng lan tràn nếu phát hiện được globuline miễn dịch chuỗi nhẹ đơn dòng hoặc biểu hiện chuỗi nặng ($p < 0,05\%$). Với thời gian theo dõi ngắn chúng tôi chưa thấy bệnh nhân nghiên cứu nào có dấu hiệu chuyển dạng hay tăng cấp ác tính.

4.4.2. U lympho ác tính không Hodgkin PPNC

Demerci H. [34] thống kê được u lympho ác tính 125/160 bệnh nhân (78%). Tác giả cho rằng các dạng bệnh tăng sinh lympho là tổn thương hay gặp nhất trong nhóm u hốc mắt ở người lớn tuổi và có thể xuất hiện ở bất kỳ lứa tuổi nào. Các tác giả khác, trong các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn, công bố tỷ lệ u lympho hốc tại hốc mắt từ 67 đến 90%. Nghiên cứu chúng tôi có 53/64 bệnh nhân bị u lympho (83%), thuộc tỷ lệ thường gặp và đồng nhất với các tác giả khác. Theo phân loại mới nhất của WHO u lympho PPNC có 4 phân nhóm:

1. U lympho tế bào nhỏ
2. U lympho niêm mạc (MALT) trong đó có u lympho vùng bờ ngoài hạch (EMZL)
3. U lympho tế bào áo nang (Mantle Cell Lymphoma)
4. U lympho B tế bào lớn-lan tỏa [15], [48].

U lympho hốc mắt nhìn chung có độ ác tính thấp, có bản chất là u lympho tế bào B vùng rìa. Chúng tôi có 64/64 bệnh nhân có u bản chất là u tế bào lympho B, có các phân nhóm sau đây:

U lim-phô vùng rìa (U lympho ngoại hạch vùng rìa-EMZL)

Sau 2 lần đọc tiêu bản, có nhuộm HMMD hỗ trợ, chúng tôi có 25/32 ca u thuộc nhóm này, chiếm tỷ lệ 78%. Tỷ lệ này cũng tương đồng với nghiên cứu của Demerci H và một số tác giả khác với tỷ lệ u lympho tuýp MALT là khoảng 40-70%. Rosado M.L và cộng sự [68] phát hiện 89% bệnh nhân bị EMZL trong số 62 trường hợp OAL (53% tại hốc mắt, 26% ở kết mạc, 19% ở tuyến lệ). Cho dù có thể tiến triển nhưng u không gây đau đớn và tuổi thọ gần như không bị ảnh hưởng.

Trước khi xuất hiện kỹ thuật chẩn đoán kiểu hình miễn dịch bằng HMMD và miễn dịch phân tử, các u lympho MALT thường bị chẩn đoán nhầm là tăng sản lympho phản ứng hoặc “giả u” do tính không đồng nhất về tế bào của tổn thương và có tâm mầm phản ứng [79]. Đã có một số báo cáo về tổn thương lúc đầu được cho là quá sản lympho phản ứng của PPNC, sau đã phát triển thành u lympho ác tính rải rác toàn thân (ngoài nhãn cầu) [20], [62]. Với quá nhiều tiêu chí chẩn đoán đã nêu sự “quá vênh” về kết quả giữa 2 người đọc là có thể xảy ra. Nó cũng cho thấy tầm quan trọng của việc nghiên cứu kỹ bệnh sử, sử dụng HMMD để chẩn đoán phân biệt EMZL và quá sản lympho phản ứng.

Nhận xét về mặt tế bào học:

Các tác giả đều nhấn mạnh: dấu hiệu giúp ta phân biệt u lympho vùng rìa (marginal zone) với u lympho vùng vỏ (mantle cell) hoặc u lympho dạng nang (follicular lymphoma) chính là sự có mặt của phần xâm lấn hay phần

phản ứng nang bị xóa hoặc phần thâm lậu các cấu trúc biểu mô (tổn thương biểu mô lymphoepithelial lesions) [48], [49], [69].

Tế bào lympho trong u lympho vùng rìa [80] có một tỷ lệ hình dạng nhân không đồng đều, bào tương không rộng lắm và có hình dáng giống tâm bào, kích cỡ to hơn tế bào lympho trưởng thành 1,2 đến 1,5 lần. Hình dạng nhân kém đều đặn, chất nhuộm sắc khá phân tán không giống với tế bào đa nhân. Bào tương khá rộng, một số trường hợp khá giống với tế bào đơn nhân.

Phần lớn các u vùng rìa (marginal zone) là của các tổ chức lympho không tân tạo, liên quan đến vòng bạch huyết Waldeyer của chuyên khoa tai-mũi-họng, mảng Payer của đường tiêu hóa, nang lách, hiếm gặp hay không có mặt trong thể u hạch. Amyloid có thể lắng đọng ở u lympho vùng rìa, đi kèm với tương bào, lympho tương bào, có hoặc không có thể Ducher, rải rác có tế bào đa nhân.

U lympho tế bào áo nang (11%).

Có 3 trường hợp người đọc I kết luận là u lympho ác tính không Hodgkin WF I được người đọc II chẩn đoán là u lympho tế bào áo nang.

Nhận xét về mặt tế bào học: sự biến mất của cấu trúc nang và tâm mầm là hình ảnh tổn thương quan trọng [13], [52], [81]. Thâm lậu đồng nhất tế bào lympho nhỏ, chất nhân thô, rất ít tương bào và đại thực bào. Tế bào lympho trong u lympho vùng vỏ có một tỷ lệ hình dạng nhân không đồng đều, bào tương không rộng lắm và có hình dáng giống tâm bào. Vùng phôi (blastoid) chứa các tế bào lớn là biểu hiện không tốt trong thể u lympho vùng vỏ [80]. Ferry J.A và cộng sự [71] nghiên cứu trên 353 bệnh nhân thấy u lympho vỏ hạch chiếm 5% còn Jakobiec F.A [6] cho rằng u lympho vỏ hạch chiếm tỷ lệ 6%. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ của hình thái mô bệnh học này

là 11% nhưng là nghiên cứu có cỡ mẫu rất nhỏ. Nếu xét tới thời gian sống trong thì u lympho thể áo nang luôn là hiếm họa, không thể tiên lượng được gì. Rõ ràng là so với u dạng EMZL thì u lympho vùng vỏ ác tính hơn nhiều [68].

U lymph-phô B, tế bào lớn mất biệt hóa (*Anaplastic large B cell lymphoma*):

Trong 32 bệnh nhân chỉ có 1 trường hợp u loại này, chiếm tỷ lệ $1/29 = 3\%$.

Nhận xét về mặt tế bào học: không thấy tâm mầm, tế bào nhân nhỏ và 2-3 nhân nằm xen kẽ với nhau, chất nhiễm sắc thô, nhiều hạt nhân. Tổn thương khá giống với u lympho Hodgkin. Khuyến cáo chung là muốn chẩn đoán u lympho B lan tỏa tế bào lớn cần xác định chỉ số tăng sinh và sự có mặt của kháng nguyên **CD25 và CD 40** [82]. Các tác giả nước ngoài công bố các tỷ lệ phân nhóm này rất khác biệt từ 16 đến 30% [59]. Có tới 71% biểu hiện bệnh ngoài hạch, phần lớn ở giai đoạn I và II. Thời gian sống trên 5 năm là 46%. Đây là thể rất hiếm gặp nhưng lại hung hãn nhất trong các bệnh tăng sinh lympho PPNC.

U lympho tế bào T và T giết tự nhiên:

U lympho T PPNC đặc biệt hiếm và thường là giai đoạn cuối của u lympho toàn thân lan tràn đến mắt thường đi kèm với xâm nhiễm vào nội nhãn [62, 83, 84]. Tiên lượng toàn thân theo chỉ số IPI (International Prognostic Index) khoảng 1-2, thuộc mức tiên lượng tốt, tỷ lệ sống sau 5 năm là 55% [32, 49]. U tế bào giết tự nhiên – natural killer thường phối hợp với nhiễm virus Epstein Barr. Cả hai nhóm bệnh lý trên hay gặp trên cộng đồng đồng da màu, tuổi từ 45-63 đặc biệt là nhóm bệnh nhân AIDS. Nhóm nghiên cứu không gặp u lympho T, u tế bào giết tự nhiên hay bệnh Hodgkin có biểu hiện ở PPNC. Chúng tôi không có bệnh nhân bị u lympho tế bào T.

4.4.3. Môi trường quan giải phẫu mô bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Bảng 4.3: Kết quả giải phẫu mô bệnh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Chẩn đoán giải phẫu mô bệnh học	n	%
Tăng sản lympho lành tính	11	17
U lympho không Hodgkin	53	83
Tổng	64	100

Tăng sản lympho ở màng bồ đào hiếm gặp, diễn tiến chậm chạp, thâm lậu tế bào lympho, tương bào, lympho tương bào với các thể Ducher và thường đi với sự có mặt của tâm mầm. Khi tiến hành xác định tế bào dựa trên các marker miễn dịch người ta còn thấy có tăng sinh tế bào B đơn dòng, giống với tuýp rìa hạch. Sự tăng sinh này có thể lan tràn đến tận thượng củng mạc, dưới dạng khối thạch nhô ra trước. Kinh điển, các tác giả khác còn mô tả tổn thương giống như “miếng thịt cá hồi”, gắn kết với kết mạc khiến nó không thể di chuyển dễ dàng như trước trên bề mặt nhãn cầu. Đây là tổn thương lympho của lớp chất riêng (chất nền) vùng kết mạc củng đồ mà nhiều người đã biết. Tổn thương trên bề mặt nhãn cầu cũng có thể lan ra sau, phát hiện được nhờ siêu âm và chụp cắt lớp.

Tại thời điểm phát hiện được bệnh, u lympho PPNC thể EMZL ở dạng rất khu trú, rất ít khi phát triển khi theo dõi lâm sàng [80]. Theo Jakobiec FA [6] thuật ngữ u lympho (OAL) hay tăng sinh lympho (lymphoproliferation) không hoàn toàn bao hàm bệnh lành tính hay ác tính mà chỉ gợi ý đặc tính của nhóm bệnh mà thôi. Karcioğlu Z.A [85] cho rằng hầu hết các OAL biểu hiện trên mô bệnh học bằng các tế bào lympho cỡ nhỏ và trung bình, đều đặn, khó phân loại, các tế bào không điển hình sắp xếp gợi lại cấu trúc nang. Thêm nữa, OAL cực hiếm gặp trên trẻ em, có thể ảnh hưởng tới nhiều cấu trúc của nhãn cầu và PPNC nhưng thường không làm tổn hại xương.

Kubota T. [86] nghiên cứu 88 bệnh nhân biểu hiện các hình thái tổn thương lympho khác nhau: 15 bệnh nhân với RLH, 62 bệnh nhân với u dạng MALT, 11

bệnh nhân có u lympho tiên phát. Nhóm OAL có thể phối hợp với những bất thường của máu ngoại vi. Tiền sử bệnh cũng có những bệnh lý rối loạn miễn dịch.

Jakobiec F.A và Rebecca C [6] thấy trong các loại u lympho thứ phát của hốc mắt DLBCL chiếm khoảng 30% nhưng rất hiếm biểu hiện tại hốc mắt (khoảng 8%). Nghiên cứu này đánh giá trên loạt trường hợp gồm 20 bệnh nhân bị u lympho tế bào B lan tỏa về mặt tiền lượng và kết quả điều trị dựa trên các dữ liệu hồi cứu đa trung tâm về lâm sàng và hóa mô miễn dịch. Các đặc tính lâm sàng, giải phẫu mô bệnh học, HMMD được ghi nhận. Các chỉ điểm của hóa mô miễn dịch bao gồm: Bcl-6, CD5, CD10, CD20, FOXP1, GCET1 và MUM1 để phân định 2 dưới nhóm của DLBCL: tế bào dạng B hoạt tính (ABC) và tế bào mầm dạng B (GCB).

Dạng hiếm gặp nhất của u lympho B tế bào lớn là dạng xâm nhập mạch máu, còn được gọi là u ác tính nội mô mạch máu (malignant angioendotheliomatosis) hay bệnh lympho nội mạch (intravascular lymphomatosis) có thể ảnh hưởng đến võng mạc, màng bồ đào, phần phụ nhãn cầu cũng như tất cả các cơ quan có mạch máu khác.

4.4.4. Tiên lượng sinh mạng liên quan đến phân loại giải phẫu mô bệnh học và các chỉ thị miễn dịch

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ làm xét nghiệm HMMD cho 6 bệnh nhân với hơn 70 thông số khác nhau, trong đó CD20, CD79a, CD10, CD5, CD43, Bcl-2, Bcl-6, cyclin, kappa, lambda là những thông số được làm nhiều lần chứng tỏ tầm quan trọng của chúng. Do giá thành xét nghiệm còn cao, nhóm nghiên cứu tự chi trả phí xét, tính đến quyền lợi người bệnh... nên số lượng bệnh nhân được xét nghiệm HMMD của chúng tôi còn khá hạn chế. Các chỉ thị miễn dịch mang tính sinh mệnh như p53, MIB-1 chưa làm trên bất kỳ bệnh nhân nào.

Jenkins C. [60] rút ra tổng kết về tỷ lệ tái phát và tử vong liên quan tới phân loại giải phẫu mô bệnh học như sau:

Bảng 4.4: Tỷ lệ tái phát và tử vong liên quan tới phân loại giải phẫu mô bệnh học

Phân loại giải phẫu mô bệnh học	Tỷ lệ tái phát sau 5 năm	Tỷ lệ chết sau 5 năm
Thể rìa (vùng bờ)	47%	12%
Thể áo nang (vùng vỏ)	48%	19%
Thể nang	61%	22%
U tế bào B lớn lan tỏa	81%	48%
Các thể còn lại	95%	53%

Chỉ số tương quan OR về tần suất lan tràn của u ra toàn thân tăng dần. Theo đó thể rìa OR=1,0, thể lympho tương bào lan tỏa OR=2,3, u lympho tâm nang OR=3,8, u tế bào B lớn lan tỏa OR=4,0.

Đặc tính của u lympho PPNC thể đơn dòng là tế bào học không điển hình và thể Dutcher [87]. Các thông số quan trọng để tiên lượng bệnh là chỉ số tăng sinh MIB-1 và chỉ thị gen ức chế u p53. CD 5 tương đối đặc hiệu cho u lympho tế bào B vùng rìa. Trong khi đó kháng nguyên của u tế bào T lại có những chỉ thị thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau. U tế bào tóc và u lympho T là những thể đặc biệt với thay đổi của công thức máu ngoại vi và gan lách. Chỉ số tăng sinh tế bào, xác định nhờ HMMD, rất quan trọng trong chẩn đoán u lympho như các kinase phụ thuộc cycline (CDKs), p53, Bcl-2, Bcl-1, Bcl-6, dấu ấn tăng sinh tế bào Ki76 (MIB-1). Đó là những chỉ số tiên lượng hữu ích, cung cấp các thông tin độc lập với đặc điểm mô học cũng như dấu hiệu lâm sàng [49], [88]. Tỷ lệ tăng sinh MIB-1 và p53 dương tính có thể giúp cho tiên lượng diễn tiến bệnh, xác định giai đoạn bệnh, trong khi PCR giúp cho phép củng cố chẩn đoán và giảm bớt các tổn thương không thể phân định được [17].

Theo kinh nghiệm của nhiều tác giả [36], [40] khi mảnh sinh thiết bị nghi ngờ u lympho phần phụ nhãn cầu thì cần tiến hành nhuộm HMMD với

CD20, CD79a, CD10, CD5, CD23, Bcl-2, Bcl-6 và PCR trình tự gen chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch sẽ cho phép chẩn đoán đúng trong nhiều trường hợp. Bên cạnh đó các kháng thể quan trọng cần được HMMD xác định là: CD3, CD5, CD20, CD30, CD43, CD79a, Bcl-2, chuỗi nhẹ kappa, lambda, PAX-5, CD10, CD45 (LCA), cytokeratin, vimentin, EMA (kháng nguyên màng biểu mô), S100/HMB45.

Các đặc tính hình thái mô bệnh học, biểu hiện của các chỉ điểm hóa mô miễn dịch liên quan đến độ lan tràn của bệnh ở thời điểm thăm khám và biểu hiện u lympho gây chết bao gồm [3], [39], [42], [49], [71]:

- Đặc tính tế bào học không điển hình ($p < 0.001$).
- Tỷ lệ tăng sinh MIB-1 ($p < 0.001$) và p53 tế bào u dương tính ($p < 0.001$).
- Tỷ lệ tăng sinh MIB-1 $> 20\%$ trong u lympho tế bào B vùng rìa, tương ứng với u lympho giai đoạn II ($p < 0.05$).

4.5. NHẬN XÉT VỀ ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PPNC

4.5.1. Nhận xét kết quả điều trị bằng phẫu thuật

4.5.1.1 Phẫu thuật sinh thiết [7], [66], [89]

Sinh thiết tối thiểu (incisional biopsy): Trong 64 bệnh nhân được phẫu thuật chỉ có 1 bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật này. Các phương pháp khác bị loại trừ bởi khối u trong chớp cơ, sát thị thần kinh, phía trong hốc mắt. Chỉ có thể đi sát thành trong hốc mắt, phẫu tích và cầm máu kỹ, lấy mô với thể tích vừa đủ khoảng 1 cm³. Hiệu quả điều trị tuy gần như không có nhưng giá trị chẩn đoán, tiên lượng lại rất to lớn. Các chuyên khoa khác hoàn toàn phải trông cậy vào chuyên khoa mắt để có can thiệp tiếp theo vào bệnh nhân này. Ưu điểm chính là tính chất can thiệp tối thiểu gần như không chảy máu, không biến chứng. Chính vì vậy hậu phẫu bệnh nhân phục hồi nhanh, ra viện sớm.

Sinh thiết cắt bỏ (excisional biopsy): Có 3 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật này. Phẫu thuật diễn ra an toàn. Hết sưng nề sau 1 tuần. Thăm mỹ hồi phục hoàn toàn sau 1 tháng.

Chúng tôi không chỉ định các phẫu thuật sinh thiết khác bởi những nhược điểm không thể khắc phục được của chúng. Sinh thiết lõi: đòi hỏi khối u phải tương đối lớn, có siêu âm hoặc CT dẫn đường. Sinh thiết lạnh và kỹ thuật của Mohs, sinh thiết bằng dùng kim được khuyến cáo là không thích hợp với bệnh nhân mắt.

Chúng tôi áp dụng phẫu thuật này trên **60 bệnh nhân** còn lại. Nhóm nghiên cứu có một số nhận xét như sau:

- Trong phẫu thuật không có tai biến nào đáng kể.

- Khó khăn chính là việc phân biệt u và tổ chức lành: do có bản chất là tăng sinh của mô lành PPNC nên ta chỉ có thể phân biệt bằng mật độ rắn chắc bất thường của nó, màu vàng chanh khá đặc biệt, hệ mạch nuôi trên bề mặt u phong phú. Đa phần u không có vỏ trừ u tuyến lệ chính hoặc có vỏ mỏng trong suốt. Đặc điểm này làm phẫu thuật viên cắt u chỉ dựa vào kinh nghiệm và cảm tính.

- Chảy máu và khó cầm máu cũng là đặc điểm nổi trội, phần lớn phải cầm máu các tĩnh mạch trên bề mặt u: những mạch lớn giãn ngoằn ngoèo, không có phun máu theo tính chất động mạch.

- Mạch máu khó cầm nhất là động mạch nuôi tuyến lệ (động mạch lệ, nhánh của động mạch mắt), phải có kẹp cầm máu tốt, dùng đốt điện 2 cực.

- Hậu phẫu bệnh nhân đều có tụ máu mi và xuất huyết dưới kết mạc, gây giả sụp mi. May mắn là hiện tượng này sẽ giảm dần cùng với điều trị thuốc men và không còn di chứng sau 01 tháng.

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 [81]. 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% [21]. Nhóm nghiên cứu không tiến hành tiêm thuốc sau phẫu thuật và có ý định để việc này cho các nghiên cứu tiếp theo.

4.5.2. Nhận xét về một số phương pháp phẫu thuật cải biên

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). Các tác giả khác nhắc tới các mốc giải phẫu quan trọng từ ngoài vào trong mà phẫu thuật viên cần tránh đó là: dây chằng Horner, cơ ròng ròng, động mạch sàng trước và thị thần kinh. Mức sâu trên 40 mm rất dễ gây chấn thương cho thần kinh thị giác. Nhược điểm lớn nhất của đường mổ này là phẫu trường chật hẹp, tăng nguy cơ chảy máu và dễ tổn hại cho mô lành.

Đường mổ có rạch màng xương phía trên ngoài hốc mắt giúp ta tránh được rất nhiều trường hợp phải mở xương mà vẫn đạt được mục đích điều trị. Phẫu thuật này đơn giản hơn, cần ít nhân lực và vật lực hơn so với phương pháp mở thành ngoài hốc mắt bằng cắt xương hốc mắt [90].

4.5.3. Nhận xét đại thể khối u do bệnh tăng sinh lympho PPNC

- Các khối u dưới kết mạc: kinh điển được các giả mô tả như miếng thịt cá hồi, u thuộc về tổ chức dưới kết mạc và thực sự kết mạc ở vùng khối u không có gì bất thường. Phẫu tích khối u khỏi kết mạc nhóm nghiên cứu thấy u như dạng thạch, màu hồng nhạt hoặc ngả sang vàng chanh, không dính chặt vào kết mạc nhưng lại bọc khá chặt củng mạc và chân cơ vận nhãn. Những đặc điểm trên làm cho việc lấy u sạch sẽ rất khó khăn, giống như gọt mọng vậy. Kẹp phẫu tích thường làm u bị vỡ, nát, chảy máu. Đôi khi phải dùng pince Kocher và móc lác, giữ và phẫu tích u, tránh nát u và chảy máu ồ ạt.

- U nếu xâm lấn vào cơ trực sẽ làm thể tích cơ tăng bất thường. Bao cơ, các thớ cơ như được bọc sáp, các sợi cơ thô ráp như sợi len. Không nên cắt cơ vừa ảnh hưởng đến vận nhãn vừa gây chảy máu nhiều và khó kiểm soát. Chỉ nên sinh thiết một lát nhỏ nếu muốn biết u đã thực sự lan vào cơ hay chưa.

- U của tổ chức mỡ hốc mắt: phần mỡ hốc mắt nếu bị tế bào lympho thâm nhập sẽ trở nên rắn chắc bất thường, trái với tính chất nhão mềm của tổ chức mỡ lành. Màu mỡ không trắng mà chuyển sang màu vàng chanh. Các thùy mỡ căng phồng, tăng số lượng thùy míu nhưng vẫn bao bọc bởi vỏ mỏng, trong suốt. Mạch nuôi dạng tím đen giống tĩnh mạch, trườn bò trên bề mặt các thùy mỡ và khe giữa chúng. Nên cầm máu kỹ trước khi cắt.

- U tuyến lệ: trước khi quyết định nên khai thác kỹ tiền sử, khám kỹ u tại chỗ và khối hạch đầu mặt cổ. Các tác giả [15], [36], [87] khuyến cáo lấy trọn toàn bộ tuyến nếu nghi ngờ là u biểu mô tuyến lệ hoặc u hỗn hợp vì sợ lan tràn tổ chức u ác tính. Trái lại với u tuyến lệ do bệnh tăng sinh lympho thì không cần cắt bỏ toàn bộ tuyến. Do vậy cũng không nên mở xương thành ngoài hốc mắt. U biểu mô tuyến lệ thường rắn chắc, dính chặt xương, không di động. Ngược lại thì u lympho tuyến lệ có mật độ mềm hoặc chắc, di động tốt, thâm nhiễm vào mi và kết mạc, gây phù mi trên biến dạng mi hoặc giả sụp mi. Rạch qua mi, mở septum thấy tuyến lệ có mỡ vàng bao bọc ở phần mi. Các thùy míu của tuyến lệ quá phát, tăng thể tích rõ. Phần hốc mắt của tuyến ít khi quá phát, ít mỡ bao bọc. Nếu quyết định cắt bỏ tuyến một phần thì nên chuẩn bị các phương tiện cầm máu chu đáo. U biểu mô tuyến lệ luôn đi kèm với hạch trước tai, dưới cằm to còn u lympho thì không.

- U của mi mắt: nếu thâm nhiễm vào mi mắt các bệnh tăng sinh lympho làm sụp mi dày lên rất nhiều, khối cơ vòng và tổ chức dưới da cũng tăng thể tích mạnh. Với sụp mi ta có thể cắt thành khối dễ dàng, ít khi chảy máu. Cắt bỏ cơ vòng thường gây chảy máu đặc biệt là ở vị trí động mạch mi tách ra nhánh bờ mi và nhánh ngoại vi.

4.5.4. Nhận xét biến chứng phẫu thuật

Có bệnh 61 bệnh nhân được phẫu thuật an toàn, không có biến chứng. Chảy máu trong mổ là vấn đề thường gặp nhưng thường được cầm máu ngay trong phẫu thuật. Đôi khi cũng để lại máu tụ nặng và chậm tiêu biến. Chúng tôi có một bệnh nhân bị tụ máu hốc mắt sau mổ. Tuy nhiên sau 01 tháng các triệu

chúng cũng biến mất và không di chứng gì. Sụp mí hoàn toàn sau phẫu thuật xảy ra trên bệnh nhân có cắt cơ nâng mí rộng để lấy u tuyến lệ, xâm lấn mí và kết mạc.

Biến chứng tổn hại thị thần kinh và tổn hại cơ trực ngoài xảy ra trên cùng một bệnh nhân (số 61). Khối u trong chớp cơ, có bao xơ, dính sa thị thần kinh làm quá trình bóc tách u rất khó khăn mặc dù phẫu thuật đã được mở rộng tối đa bằng cắt xương thành ngoài hốc mắt, đặt chỉ tách biệt cơ trực ngoài và kéo chỉ để bộc lộ phần sau nhãn cầu tối đa. Chúng tôi phát hiện đồng tử giãn nhẹ ngay sau khi lấy được u, biểu hiện tức thời của tổn hại thị thần kinh. Sau mổ bệnh nhân không liếc được ra ngoài do tổn hại cơ trực ngoài. Thị lực bệnh nhân mặc dù được điều trị corticosteroid sớm và tích cực nhưng chỉ còn ĐNT 1 tháng sau mổ, hạn chế liếc ngoài cùng bên.

4.5.5. Điều trị bằng tia xạ

Blondel J., Lumbroso L. và cộng sự [33] cho tất cả các bệnh nhân nghiên cứu điều trị xạ trị bên ngoài, 9 bệnh nhân điều trị hóa trị đồng thời, 6 bệnh nhân phải điều trị xạ trị ngoài ở các bộ phận khác. Thời gian theo dõi trung bình là 90 tháng, 84% vẫn sống ở thời điểm cuối của quá trình theo dõi, 97% lui giảm hoàn toàn, 3 ca tái phát tại chỗ, 12 ca bệnh có lan tràn toàn thân do các u lympho thứ phát. Tác giả nhận định u lympho ác tính PPNC có tiên lượng tốt với điều trị xạ trị bên ngoài tại chỗ hoặc toàn thân, ít hiệu quả không mong muốn. Tuy vậy vẫn cần có các nghiên cứu bổ sung về các tiêu chí hóa mô miễn dịch và các phương pháp điều trị mới.

Liều xạ trị nếu so sánh với các nghiên cứu đa trung tâm ở châu Âu không có khác biệt nhiều, liều không chế tốt khối u là 31 Gy. Xạ trị bị nhiều tác giả phê phán bởi tác dụng phụ là đục thể thủy tinh do tia xạ, glôcôm tân mạch... [31], [53], [67], [70], [91], chỉ nên áp dụng cho những khối u ở nông và khu trú. Mặt khác sau khi nhiều công thức hóa trị và các sản phẩm miễn dịch trị liệu ra đời với hiệu quả tốt, ít biến chứng thì quan điểm ủng hộ xạ trị ngày càng yếu đi. Gần đây các báo cáo về tiêm interferon hay điều trị bằng

photon hoặc quan điểm chỉ theo dõi là đủ lại một lần nữa lần át quan điểm dùng xạ trị. Các bác sĩ ung thư và huyết học cũng có cùng quan điểm với chúng tôi. Do vậy, 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 [80].

4.5.6. Điều trị bằng hóa chất

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. Các hiệu quả phụ và biến chứng của thuốc gần như không có, hạch tiêu biến, u PPNC được khống chế tốt. Quan điểm và tỷ lệ áp dụng phương pháp dùng hóa trị cũng khá khác biệt theo từng tác giả.

Matthews C. [64] tổng kết tại châu Âu có 32,9% bệnh nhân bị AOL nguyên phát được hóa trị đơn thuần nhưng chủ yếu cho các thể nặng của bệnh (58,3%) như u tế bào B lớn lan tỏa, u lympho dạng nang. Dùng hóa trị kết hợp với xạ trị ngoài hay kết hợp với miễn dịch trị liệu cũng là những tổ hợp điều trị cho những trường hợp nặng hay tái phát. Rituximab là thuốc mới thuộc nhóm miễn dịch trị liệu. Tuy nhiên phải dùng kết hợp với hóa trị. Thuốc được khuyến cáo dùng cho những trường hợp nặng, lan tràn toàn thân, u chèn ép thị thần kinh gây giảm thị lực...

Cũng có trường phái chỉ dùng một loại hóa chất (đơn hóa trị) như Bensimon J.G (30), điều trị bằng Chlorambucil cho 33 bệnh nhân, kết quả cho thấy 79% đáp ứng tốt.

Esmaeli B. [3] khuyến cáo với các bệnh nhân u tế bào lympho tế bào B thứ phát ở PPNC thì hóa trị và miễn dịch trị liệu nên được áp dụng như là một phương pháp đầu tay. U lympho hốc mắt thứ phát nên được điều trị bằng hóa trị và miễn dịch trị liệu. Trong một vài trường hợp, 2 phương pháp điều trị này nên kết hợp với xạ trị phía ngoài để cho hiệu quả cao hơn. Mất thị lực là hậu

quả của bệnh lý chèn ép thị thần kinh nhưng có thể cứu vãn được nếu áp dụng điều trị sớm ngay từ khi bệnh mới khởi phát.

Jakobiec F.A và Rebecca C. [6] có kinh nghiệm điều trị 20 trường hợp nặng bằng hóa trị toàn thân kết hợp với cả Rituximab và xạ trị. 19 bệnh nhân của họ vẫn còn sống cho tới thời điểm cuối của quá trình nghiên cứu. Một bệnh nhân tử vong do bệnh lan tràn toàn thân

Bệnh nhân duy nhất của chúng tôi bị DLBCL bị tái phát sớm sau 1 năm dùng hóa trị đợt đầu, phải dùng tiếp một liệu trình hóa chất nữa trong năm thứ 2. Trong khi đó Ferry JA gặp 5/353 u hắc mắt bị DLBCL. Tác giả cho rằng xạ trị liều 30 Gray kết hợp với hóa trị và Rituximab làm tăng thời gian sống có ý nghĩa trong 100% với các trường hợp bệnh còn khu trú. Chúng tôi đồng ý với 2 tác giả trên rằng DLBCL rất hung hãn, tái phát sớm, hóa trị và miễn dịch trị liệu là vũ khí chính có thể phải củng cố thêm bằng xạ trị.

4.5.7. Điều trị chuyên khoa mắt bổ xung

Với các rối loạn tăng sản lympho, mặc dù có quan điểm chờ xem sao (wait and watch) của Chang Y.C [57], Witzig T.E và Oh D.E [92], [93] nhưng đa phần các tác giả vẫn đồng ý điều trị bằng corticoid toàn thân, điều trị bệnh lý rối loạn miễn dịch đi kèm [94], điều trị tiết căn chlamydia và H.pylorie. Ferry và nhiều tác giả khác [3], [16], [19], [27], [30] cho rằng việc điều trị tiết căn Chlamydia Psittaci và H.Pylorie góp phần tích cực vào điều trị các bệnh tăng sinh lympho PPNC, với tỷ lệ đáp ứng là 64% với Doxycycline, 100mg x 3 viên/ngày trong 3 tuần. Đơn hóa trị bằng Chlorambucil và Rutuximab cũng cho nhiều kết quả đáng khích lệ [54], phẫu thuật và xạ trị ngoài cũng là những phương pháp có thể lựa chọn.

Với quan điểm dùng Caricine cũng được như một kháng sinh dự phòng nhiễm trùng sau mổ cũng như tham gia vào điều trị tiết căn các mầm bệnh nêu trên nghiên cứu của chúng tôi áp dụng Caricine (một biệt dược của Azythromycine) theo công thức 2 viên/ngày trong 20 ngày cho 62 bệnh nhân, trừ 2 bệnh nhân có rối loạn tiêu hóa phải dùng thuốc. Medrol (methyl prednisolone) ngoài tác dụng chống viêm, giảm phù nề, giảm đau của một steroid còn được coi là hóa trị cấp

độ thấp cho điều trị u lympho [13], [92]. Thuốc được coi là ít tác dụng phụ, nếu dùng ngắn hơn 20 ngày thì không phải cắt giảm liều. Các tác giả đều cho rằng các bệnh tăng sinh lympho rất nhạy cảm với corticoide [76], [93] nhưng nhanh chóng kháng thuốc. Tuy nhiên, với u có độ ác tính thấp tại PPNC nhóm nghiên cứu quyết định thử điều trị với Medrol trong 20 ngày. Tra mỡ Maxitrol tại chỗ, uống Tam thất được coi là phương pháp hỗ trợ. Tất cả bệnh nhân đều đáp ứng phẫu thuật và thuốc sau mổ rất tốt. Không có biến chứng do dùng thuốc hay tác dụng phụ của thuốc. Hiệu quả thẩm mỹ sau mổ tăng rõ rệt.

Bệnh nhân số 13 bị u dưới kết mạc rất mỏng, chủ yếu là hột to cùng đồ mi dưới. Chỉ dùng thuốc tra nhỏ tại chỗ có cortisol cũng đáp ứng rất tốt. Một số thể bệnh đặc biệt của bệnh tăng sinh lympho PPNC: thể xâm nhập nội nhãn, giả viêm củng mạc sau, giả viêm màng bồ đào... nhóm nghiên cứu chỉ gặp trên bệnh nhân số 30. Biểu hiện như một viêm củng mạc sau hoại tử, có phản ứng màng bồ đào và dịch màu vàng chanh dưới kết mạc. Sau khi điều trị cortisol tại chỗ tra nhỏ và tiêm, không thể dùng đường uống do có tiền sử đái tháo đường, bệnh nhân có đáp ứng tốt, duy trì được thị lực đủ để phục vụ sinh hoạt.

Các tổn thương kết quả do bệnh tăng sinh lympho về nguyên tắc cũng có thể dùng lạnh đông giống như đối với melanoma, u tế bào vảy kết mạc [95]. Kết quả thành công cũng rất hạn chế Fung CY [65] cho thấy tỷ lệ u kết mạc tiêu biến với điều trị lạnh đông là 33%, chỉ nên áp dụng đối với bệnh nhân không có điều kiện xử dụng các phương pháp điều trị khác. Nhóm nghiên cứu không dùng phương pháp này với 64 bệnh nhân nghiên cứu.

Các biến chứng khác tại mắt do hóa trị hay xạ trị toàn thân: đục thể thủy tinh, viêm và teo thị thần kinh, bệnh võng mạc do tia xạ...nhóm nghiên cứu không gặp trường hợp nào tuy có 5 bệnh nhân vẫn đang điều trị theo công thức của bệnh viện K cho tới thời điểm cuối của nghiên cứu. Việc tách ra thể bệnh là tăng sản lympho lành tính hay u lympho ác tính không Hodgkin rồi áp dụng điều trị hỗ trợ chuyên biệt để có một tổng kết riêng, chúng tôi xin đề dành cho nghiên cứu tiếp theo.

4.6. NHẬN XÉT CHUNG VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ THEO DÕI

4.6.1. Nhận xét chung kết quả điều trị

4.6.1.1. Về chức năng thị giác

Hai bệnh nhân có nhãn áp cao trên 30 mmHg và giảm thị lực do u chèn ép có thị lực bình thường sau phẫu thuật một tháng. Các bệnh nhân còn lại vẫn duy trì được thị lực cũ. Chúng tôi thống nhất cao với các tác giả khác là mù lòa và giảm thị lực do bệnh tăng sinh lympho PPNC không nhiều. Các tác giả đều cho rằng nguyên nhân gây mù là do khối u chèn ép thị thần kinh và bệnh nhân đến quá muộn [70], [96]. Tỷ lệ mù lòa có thể giảm thiểu nếu bệnh được phát hiện và điều trị sớm [70], [89]. Coupland SE [4] có tổng kết thị lực của bệnh nhân nhập viện ở ngưỡng 6/6 đến 6/24. Sau 6 tháng điều trị bằng các phương pháp khác nhau trong đó có phẫu thuật, thị lực các bệnh nhân đều được bảo toàn.

Nhìn đôi gặp không nhiều và có thể giải quyết bằng phẫu thuật, lấy u nhưng tránh chấn thương cho cơ trực.

Có 07 bệnh nhân cao nhãn áp hạ được nhãn áp về mức an toàn. Một bệnh nhân vẫn phải dùng thêm thuốc hạ nhãn áp sau PT nhưng là do bệnh glôcôm đi kèm chứng minh hiệu quả giải phóng chèn ép nhãn cầu của phẫu thuật. Các nghiên cứu cỡ mẫu lớn không đưa tiêu chí nhãn áp vào mục tiêu nghiên cứu nên chúng tôi không có được bàn luận và đối chiếu tương ứng [2], [4], [34], [71].

4.6.2. Cải thiện thẩm mỹ

Có 63 bệnh nhân có cải thiện thẩm mỹ rõ rệt, đặc biệt là sau khi điều trị hậu phẫu bổ sung bằng kháng sinh và chống viêm, giảm phù nề. Một bệnh nhân do chỉ sinh thiết tối thiểu nên hiệu quả thẩm mỹ không thay đổi. Tất cả các bệnh nhân đều hài lòng ít nhiều do hiệu quả thực tế của phẫu thuật. Thêm nữa họ cũng được giải thích đây là phẫu thuật điều trị, mục đích thẩm mỹ chỉ là thứ yếu. Các nghiên cứu về bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu đại đa số đăng tải trên các tạp chí huyết học, ung thư, giải phẫu bệnh...nên không thấy bàn luận về hiệu quả thẩm mỹ tại mắt có được do điều trị [4], [34], [71], [97].

4.6.3. Đánh giá toàn thân

Theo dõi định kỳ là để đánh giá hiệu quả của điều trị, đề phòng hiệu quả không mong muốn của thuốc và quan trọng nhất là phát hiện sớm những trường hợp ác tính hóa (chuyển độ ác tính từ quá sản lympho thành u lympho) [31], [52].

Với u lympho PPNC mặc dù có 95% bệnh nhân sống thoải mái cùng với bệnh tật và tỷ lệ sống trên 5 năm rất cao > 90% nhưng vẫn phải có lịch theo dõi đều đặn, quan tâm đến tuổi, vị trí và phạm vi lan tràn của u, men LDH, các chỉ thị miễn dịch khối u BCL2 và p53 [98]. Chúng tôi có 60 bệnh nhân (96%) còn sống, tương đối khỏe mạnh sau 2 năm theo dõi. Tuy nhiên cũng có những trường hợp tái phát tại chỗ và xâm lấn vào hạch. Điều này càng chứng minh một lần nữa vai trò của theo dõi, truy tìm tổn thương thứ phát của bệnh tăng sinh lympho PPNC.

4.6.4. Theo dõi

Chúng tôi theo dõi 64 bệnh nhân qua 24 tháng thấy 4 trường hợp đặc biệt sau đây:

- ✓ Hai bệnh nhân bị di chứng sau tai biến phẫu thuật: một bệnh nhân bị sụp mi độ IV, điều trị nội khoa không lui giảm phải phẫu thuật treo cơ trán bổ sung. Một bệnh nhân bị chấn thương thị thần kinh do phẫu thuật chỉ còn thị lực đếm ngón tay.

- ✓ Hai bệnh nhân chết sau phẫu thuật 13 và 15 tháng. Một bệnh nhân có biểu hiện hạch cổ nổi nhiều, biểu hiện như K vòm di căn não và chèn ép đường thở. Trong y văn u lympho PPNC đi kèm với bệnh lý xoang và hệ bạch huyết của Tai-Mũi-Họng gặp với tỷ lệ 3-5% [68], [82], [99]. Phản ứng tràn dịch tại xoang, chết do K vòm là bệnh lý Tai-Mũi-Họng đã gặp trong 64 bệnh nhân nghiên cứu. Bệnh nhân còn lại bị tai nạn sinh hoạt, gãy xương, chết do tuổi già và suy kiệt. Hai bệnh nhân này đều ở độ tuổi trên 75, thể bệnh có độ ác tính trung bình, không phải là thể u tế bào B lan tỏa. Đáng tiếc là chúng tôi không

có đủ dữ liệu để phân loại vào nhóm có tiên lượng xấu theo Chỉ số tiên lượng Quốc tế (IPI) nhưng thiết nghĩ tiên lượng sinh mạng không chỉ phụ thuộc vào thể giải phẫu bệnh, tổn thương tại thời điểm thăm khám mà còn cả tuổi tác, yếu tố tiên thiên...

Jenkin C. [69] với nghiên cứu cỡ mẫu lớn 326 bệnh nhân, trong 5 năm đã tập hợp lại các yếu tố có thể tiên lượng về u lympho PPNC liên quan đến triệu chứng, biểu hiện, vị trí hiện tại của u, tiến triển ra toàn thân, khả năng tử vong như sau:

- Nếu bệnh diễn biến dưới 1 năm thì ít khả năng lan ra toàn thân, OR=0,70.

- Tại thời điểm khám, bệnh biểu hiện cả 2 bên, khả năng lan tràn ra toàn thân cao, OR=5,8.

- Nếu u ở tuyến lệ, mi thì bệnh cũng dễ lan ra ngoài hốc mắt, tỷ lệ OR tương ứng là 1,90 và 2,40.

- Nếu bệnh nhân đang bị u lympho toàn thân hoặc đã bị trước đó thì tiên lượng sinh mạng xấu, OR=6,8.

Mặc dù đã chú ý đến dựng các bảng số liệu và các thuật toán để có thể tính được chỉ số OR nhưng chúng tôi không đưa được ra kết luận nào mang tính nhân-quả kiểu như trên. Đó là hạn chế của nghiên cứu can thiệp lâm sàng, chỉ trong một bệnh viện và thời gian còn hạn hẹp.

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 mi trên chiếm tỷ lệ 73%. Lồi 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%. Thể 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.

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

✓ Tất 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 để 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.

GIÁ TRỊ CỦA ĐỀ TÀI VÀ NHỮNG DỰ KIẾN NGHIÊN CỨU TIẾP THEO

Đề tài là nghiên cứu đầu tiên của nhãn khoa Việt Nam về một bệnh lý khối u khá phổ biến của phần phụ nhãn cầu, có liên quan đến ung thư, vấn đề lớn của sức khỏe cộng đồng nhất là tại các nước châu Á. Những kiến thức tổng quan và những hiểu biết mới về nhóm bệnh lý này đã được nhắc lại, được soi sáng một lần nữa trên thực tế bệnh nhân Việt Nam. Với điều trị chuyên khoa thông thường bằng phẫu thuật, có xét nghiệm giải phẫu mô bệnh học dẫn đường, điều trị nội khoa bổ sung khối u phần lớn tiêu biến hoặc ổn định, ít ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Các yếu tố tiên lượng lại một lần nữa được khẳng định.

Hướng nghiên cứu tiếp là một công thức điều trị hữu hiệu nhất cho bệnh nhân sau phẫu thuật, không phải dùng hóa chất hoặc chỉ đơn hóa chất, không tốn kém, giảm bớt thời gian đi lại và chờ đợi kết quả xét nghiệm cho bệnh nhân. Đường mổ cải biên hoặc mổ phối hợp cũng là một hướng đi nữa. Điều trị u lympho dưới kết mạc hoặc khu trú bán phần trước bằng tiêm interferone cũng nên được thử nghiệm trên bệnh nhân Việt Nam. U lympho nội nhãn, màng bồ đào vốn bị bỏ rơi từ lâu do xảy ra trên những bệnh nhân toàn thân nặng nề hay bị AIDS cũng nên được điều trị đúng qui chuẩn quốc tế trong môi trường nhãn khoa. U lympho của túi lệ tuy hiếm gặp nhưng lại dễ nhầm lẫn với viêm túi lệ mù. Do vậy nghiên cứu u lympho nội nhãn và của túi lệ cũng là hướng nghiên cứu khả quan trong tương lai.

KIẾN NGHỊ

- Bệnh tăng sinh lympho PPNC là bệnh lý gây khối u ở phần phụ nhãn cầu, ngày càng gặp nhiều trong khám chữa bệnh hàng ngày cần được phát hiện sớm, chẩn đoán chính xác và điều trị thích hợp vì liên quan đến sinh mạng cũng như chức năng nhìn của bệnh nhân.
- Các nghiên cứu tiếp theo cần sự phối hợp của nhiều chuyên khoa, đa trung tâm để có được hình ảnh sâu sắc hơn về nhóm bệnh lý này cũng như các phương pháp điều trị xác đáng.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Hoàng Cương, Nguyễn Thị Thu Yên (2014), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của rối loạn tăng sinh lympho vùng tuyến lệ, *Tạp chí y học thực hành*, 3(909), 120-123.
2. Hoàng Cương, Nguyễn Thị Thu Yên (2014), Đặc điểm lâm sàng và hình thái mô bệnh học của loạt trường hợp rối loạn tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu khó chẩn đoán, *Tạp chí y học Việt Nam*, 2, 43-48.
3. Hoàng Cương, Nguyễn Tuyết Nga (2013), Nhân một trường hợp viêm tổ chức hốc mắt do giun tròn, *Kỷ yếu hội nghị Nhãn khoa toàn quốc 2013*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (1999), *U lympho ác tính không Hodgkin*, in *Hướng dẫn điều trị ung thư*, Nhà xuất bản Y học, 373-387.
2. Bardenstein D.S. (2005), Ocular Adnexal Lymphoma: classification, Clinical, Molecular Biology. *Ophthalmol Clin N Am*, **18**(Elsevier Saunders), 187-197.
3. Esmaeli B. (2002), Clinical presentation and treatment of secondary orbital lymphoma. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, **18**(4): 247-253.
4. Coupland S.E. (1998), Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa, Analysis of 112 cases. *Ophthalmology*, **105**(8), 1430-1441.
5. Adenis J, D.A., et al (2004). *Pathologie orbito-palpebral*. Masson: Paris.
6. Jakobiec F.A. (2008), Ocular Adnexal Lymphoid Tumors: progress in need of clarification. *Am J Ophthalmol*, **145**(6), 941-950.
7. Rootman J., et al (1995). *Orbital Surgery, a conceptual approach*. Lippincott Raven.
8. Rootman J., et al (2005). *Orbital Disease*. Taylor&Franchis.
9. Knowles D.M. (1990), Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa: a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Humb Pathol* **21**(9), 959-973.
10. Moslehi R., S.S.D., et al (2006), Rapidly increasing incidence of ocular non-hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, **98**(13), 936-939.
11. Singh, M.a. (2009), Epidemiology and clinical feature of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*, **17**(2), 69-72.
12. Oh D-E., K.Y.D. (2007), Lymphoproliferative diseases of the ocular adnexa in Korea. *Arch Ophthalmol*, **125**(12), 1668 – 1673.

13. Singh A.D., et al (2007). *Clinical Ophthalmic Oncology*. Elsevier Saunders.
14. Lauer SA (2000), Ocular Adnexal Lymphoid Tumors. *Current Opinion In Ophthalmol*, 11, 361-366.
15. Hoàng Anh Tuấn (2006), *Một số đặc điểm mô bệnh học của u lympho ác tính không Hodgkin ở phần phụ nhãn cầu*, in *Kỷ yếu hội nghị ung thư quốc gia*. Hanoi, Vietnam.
16. Chan C. C (2004), Helicobacter pylori molecular signature in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma. *Histopathology*, **19**(4), 1219-1226.
17. Coupland S.E. (2013), Molecular pathology of lymphoma. *Eye (Lond)*, **27**, 180-189.
18. Ferry J.A. (1996), CD5+extranodal marginal zone B cell (MALT) lymphoma. *Am J Clin Pathol*, **105**(1), 31-37.
19. Wotherspoon A.C. (1991), Helicobacter pylori associated gastritis and primary B cel gastric lymphoma. *Lancet*, **338**(8776), 1175-1176.
20. Isaacson PG (1999), Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol*, **36**(2), 139-147.
21. Strauss C., E. (2003), Diagnosis of conjonctival B cell lymphoma by Polymerase Chain Reaction Heteroduplex Analysis. *Am J Ophthalmo* **136**, 207-209.
22. Coupland S.E. (2011), The challenge of microenvironment in B cell lymphomas. *Histopathology*, **58**(1), 69-80.
23. Vargas R.L. (2006), Is there an association between ocular adnexal lymphoma and infection with Chlamydia psittaci.The university of Roschester experience. *Leuk Res*, **30**(5), 547-551.

24. Shen, D., H. K. Yuen, et al (2006), Detection of Chlamydia pneumoniae in a bilateral orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Ophthalmol*, **141**, 1162-1163.
25. Benabid L. (2003), *Les lymphomes malins non hodgkiniens conjonctivo-orbitaires, etudes retrospective de 22 cas*, in *Communication du 109e congres de SFO*.
26. Ferri A.J. (2004), Evidence for an association between Chlamydia psitaci and ocular adnexa lymphomas. *J Natl Cancer Inst*, **96**(8), 586-594.
27. Yoo C. (2007), Chlamydia psittaci infection and clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphoma in Korea. *Am J Hematol*, **82**(9), 821-823.
28. Chanudet E. (2006), Chlamydia Psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma. *Histopathology*, **209**(3), 1219-1226.
29. Abramson D.H. (2005), Periocular Mucosa-associated lymphoid, low grade lymphoma treatment with antibiotics. *Am J Ophthalmol*, **140**(4), 729-730.
30. Ferri A.J. (2012), Chlamydia Psittaci eradication with Doxycycline as a first line targeted therapy for ocular adnexal lymphoma: final result of international phase II trial. *J Clin Oncol*. **96**(8), 2988-2994.
31. Sharara N. (2003), *Ocular Adnexal Lymphoid Proliferations*, Elsevier
32. Jakobiec F.A. (2012), Epstein Barr virus positive T cell lymphoma involving the lacrimal gland of adult. *Arch Ophthalmol*. **130**, 523-525.
33. Blondel J., L.L. (2002), Lymphome des annexes oculaires, *JFO*, **25**(5).
34. Demirci H. (2008), Orbital lymphoproliferative tumors: analysis of clinical features and systemic involvement in 160 cases. *Ophthalmology* **115**(9), 1621-1623.

35. Fuller M.L. (2008), Uveal lymphoma: a variant of ocular adnexal lymphoma. *Leuk Lymphoma*, **49**(12), 2393-2397.
36. Francesco (2007), Lymphoproliferative disease of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol*, **18**, 398-401.
37. Schabet M (1999), Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neuro Oncol*, **43**(3), 199-201.
38. Levine A.M. (1992), AIDS associated malignant lymphoma. *Med Clin North Am*, **76**(1), 253-268.
39. Fine H.A. (1993), Primary central nervous system lymphomas. *Ann Intern Med*, **119**(11), 1094-1104.
40. Freeman A.S. (2005), Biology and management of histologic transformation of indolent lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005(314-320).
41. McLab, A. (2013), *Clinical and Imaging Features of Ocular Adnexal Lymphoma*, S.F. All, Editor 2013, Royal Victorian Eye and Ear Hospital Melbourne: Orbital Plastic and Lacrimal Clinic.
42. MacKelvie S, M. (2001), Ocular Adnexal Lymphoproliferative Diseases. *Clin Experiment Ophthalmol*, **29**(6), 387-393.
43. Forell, W. (2006), *Imaging of orbital and visual pathway pathology*, Springer.
44. Sullivan T. (2006), Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Eye (Lond)*, **20**(10), 1189-1195.
45. Hammerschlag B., S. (1983), *Computer Tomography of the Eye and orbit*, Appleton Century Crofts: Norwalk, Connecticut, USA. 71-92.
46. Valenzuela A., S.T., et al (2006), Positron emission tomography in the detection and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Ophthalmology*, **113**(7), 2331-2337.

47. Lê Đình Hòe (1996), *Nghiên cứu áp dụng phân loại mô bệnh học u lympho không Hodgkin*, Bộ môn GPB, HMU: Hà Nội.
48. Lê Đình Hòe, L.Đ.R. (1998), *Nghiên cứu mô bệnh học và hóa mô miễn dịch u lympho ác tính không Hodgkin tại Bệnh viện K Hà Nội*. Đặc san Giải phẫu bệnh Y pháp, (Tổng Hội Y Dược học Việt nam), 28 – 33.
49. Lê Đình Roanh, N.P.H. (2003), U lympho ác tính không Hodgkin: kiểu hình miễn dịch và áp dụng phân loại mô học của WHO 2001. *Tạp chí Y học Thực hành*, **489**, 291 - 295.
50. Vũ Hồng Thăng (2004), *Đánh giá hiệu quả điều trị u lympho ác tính không Hodgkin bằng phác đồ CHOP tại bệnh viện K*.
51. Benabid L. (2005), Nouvelle approche therapeutique du lymphome malin non- hodgkinien orbitaire. *JFO*, **28**:(7), 769-771.
52. Sharara N. (2003), Ocular adnexal lymphoid proliferations: clinical, histologic, flow cytometric, and molecular analysis of forty-three cases. *Ophthalmology*, **110**(6), 1245-1254.
53. Stafford S.L. (2001), Orbital Lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol*, **59**(2), 139-144.
54. Sullivan T. (2004), Monoclonal Antibody Treatment of Orbital Lymphoma. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, **20**, 103-106.
55. Debraj J. (2008), Target monoclonal antibody therapy and radioimmunotherapy for lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Current Opinion In Ophthalmology*, **19**, 414-421.
56. Horning S.J., R.S. (1984), The natural history of initially intreated low grade non Hodgkin lymphomas. *N Engl J Med*, **311**(23), 1471-1475.
57. Chang Y.C. (2004), Spontaneous regression of large cell lymphoma on conjunctiva and orbit. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. **6**(461-463).

58. Hon, C. (2002), Vision threatening complications of nasal T/NK lymphoma. *Am J Ophthalmol*, **134**, 406-410.
59. Rasmussen P. (2013), Diffuse large B cell lymphoma of the ocular adnexal region: a nation base study. *Acta Ophthalmol*, **91**(2), 163-169.
60. Jenkins C., R.G., et al (2003), Clinical features associated with survival of patients with lymphoma of the ocular adnexa. *Eye*. **17**, 809-820.
61. Decaudin D. (2006), Ocular Adnexal Lymphoma. *Blood*, **108**(5), 1451-1460.
62. Choi J.Y. (2006), Primary intraocular lymphoma: a review. *Semin Ophthalmol*, **21**(3). 125-133.
63. Guthhoff, R., et al (2006). Oculoplastic and Orbit. *Springer*.
64. Sniegowski, M.C. (2014), Ocular adnexal lymphoma: validation of American Joint Committee on cancer seventh edition staging guidelines. *Br J Ophthalmol*, **98**, 1255-1260.
65. Fung C.Y. (2003), Ocular adnexa lymphoma: clinical behaviour of distinct W.H.O classification subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **57**(5), 1382-1391.
66. Gonzales J.A. (2007), Biosy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Intl Ophthalmol*, **27**(4), 241-250.
67. Rootman D.B. (2011), *Primary, unilateral ocular adnexal lymphoma: disease progression and long- term survival*. Ophthalmic plastic & reconstructive surgery, **27**(6), 405-409.
68. Rosado M.L. (2006), Ocular adnexal lymphoma: a clinical pathologic study of a large cohort. *Blood*, **107**(2), 467-472.
69. Jenkins (2000), Histological features of ocular adnexal lymphoma and their association with patient morbidity and survival. *Br J Ophthalmol*, **84**(8), 907-913.

70. Shield C.L., et al (2004). Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions. *Ophthalmology*. **1**, 501-510.
71. Ferry J.A. (2007), Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol*, **31**(2), 170-184.
72. Klintworth G.K., et al (2008). *Patho-biology of ocular diseases*. USA Inc., Informa Healthcare.
73. Sjo L.D, F.R., et al (2006), Primary lymphoma of the lacrimal sac: an EORTC ophthalmoc oncology task force study. *Br J Ophthalmol*, **90**(1004-1009).
74. Bagheri A, B.B. (2007), Benign reactive lymphoid hyperplasia of caruncle and plica: report of 5 cases. *Ophthalmic plastic & reconstructive surgery*, **23**, 473-476.
75. Gala Beykin, J.P. (2014), Paediatric and adolescent elevated conjunctival lesions in plical area: lymphoma or reactive hyperplasia. *Br J Ophthalmol*, **98**, 645-650.
76. Stacy R.C (2010), Unifocal and multifocal reactive lymphoid hyperplasia vs follicular lymphoma of ocular adnexa. *Am J Ophthalmol*, **150**(3), 412-426.
77. Johansen S. (2000), Orbital space occupying lesions in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand*, **78**(5), 547-552.
78. Garrity JA, et al (2007). *Orbital tumors*. Lippincott: Philadelphia.
79. Linda S Evan, B.W.H. (2003), Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet*, 46-139.
80. Rasmussen P (2009), Mantle cell lymphomains orbit and adnexal region. *Br J Ophthalmol*, **93**(8), 1047-1051.
81. Tsai and Colby K.A. (2005), Treatment of conjunctival lymphoma. *Semin Ophthalmol*, **20**(4), 239-246.
82. Zukerberg L.R., M.L., Ferry JA, Harris NL (1993), Diffuse low-grade B-cell lymphomas: Four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Clin Pathol*, **100**(4), 373-385.

83. Woog J.J. (2006), Natural killer T cell lymphoma with ocular and adnexa involvement. *Ophthalmology*, **113**, 140-147.
84. Chan C. C, ed. *Primary Ocular Lymphoma*. 2007, World Scientific.
85. Karcioğlu, Z.A., et al (2005). *Orbital Tumors, Diagnosis and Treatment*. Springer.
86. Kubota T. (2007), High incidence of autoimmune disease in Japanese patients with ocular adnexal reactive lymphoid hyperplasia. *Am J Ophthalmol*, **144**(1), 148-149.
87. Ramsay, A.S. (2012), Orbital and lacrimal gland progressive transformation of germinal centers an under diagnosed entity. *Br J Ophthalmol*, **96**(9), 1242-1245.
88. Pluto M. (2004), *L'immunohistochimie en anatomie pathologique ophtalmologique: interet et limites* in *Communication du 110e congres de SFO*.2004: Paris.
89. Henderson. (2007), *Orbital Tumors*, Lippincott Williams &Wilkins.
90. Mayer DR, et al (2010). *Anterior Orbitotomy*. Manual of Oculoplastic Surgery. Slack Incorporated: Thorofare. 289-296.
91. Liao S.L. (2002), Result of radiotherapy for orbital and adnexal lymphoma. *Orbit*, **21**(2), 117-123.
92. Witzig T.E. (2007), Treatment of benign orbital pseudolymphoma with monoclonal antibody rituximab. *Mayo Clin Proc*, **82**(6), 692-699.
93. Oh D.E (2011), A case of ocular benign lymphoid hyperplasia treated by bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol*, **25**(1), 57-59.
94. Venizelos I. (2010), Orbital involvement in Castleman disease. *Surv Ophthalmol*, **55**(3), 247-255.
95. Shield C.L. (2001), Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology*, **108**(5), 979-984.

96. Lutz J.M. (2001), Non-Hodgkin's Orbital Lymphoma. *Optometry and vision science*, **78**(9), 639-645.
97. Bardenstein D.S. (2014), *Ocular Adnexal Lymphoma*. Medline, **Published Online**.
98. Tanimoto K. (2007), Primary ocular adnexal MALT lymphoma a longterm follow up study of 114 patients. *Jpn J Clin Oncol*, **37**(5), 337-344.
99. Margo C.E., M.Z., Malignant tumors of the orbit. Analysis of the Florida Cancer Registry. *Ophthalmology*. **105**, 185-190.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



Bệnh nhân nghiên cứu số 41 có u xâm nhiễm vào sụn mi và bệnh nhân số 30 có u góc trong, hiếm gặp trên lâm sàng

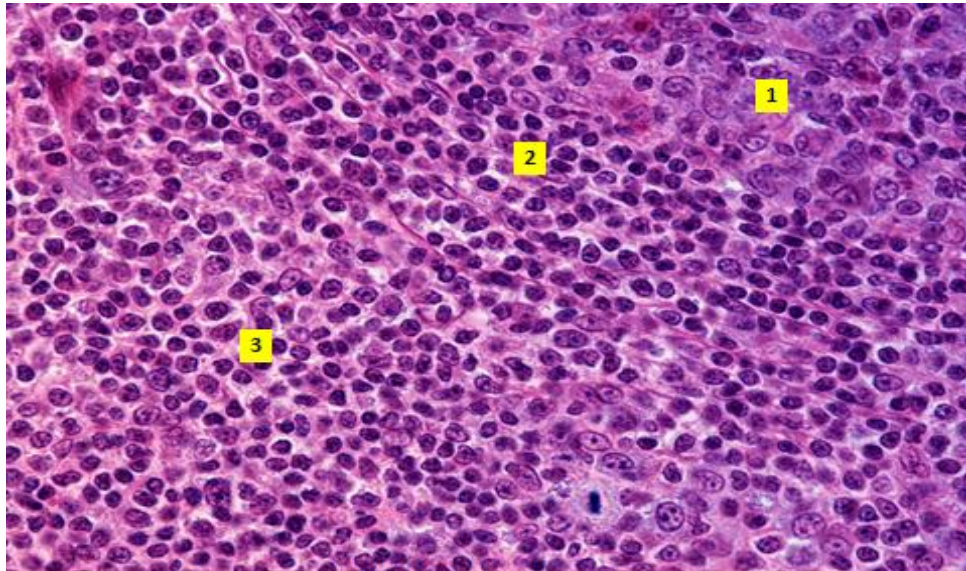


*U lan tỏa phần trước hốc mắt
Bệnh nhân số 12*



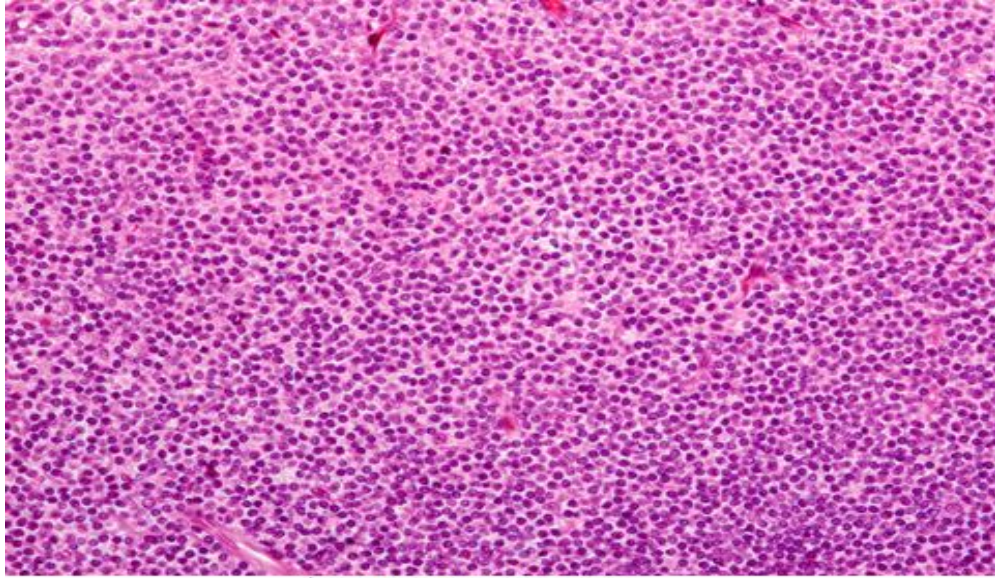
U biểu hiện như hạt ở kết mạc sụn mi và cùng đồ dưới

Bệnh nhân số 15



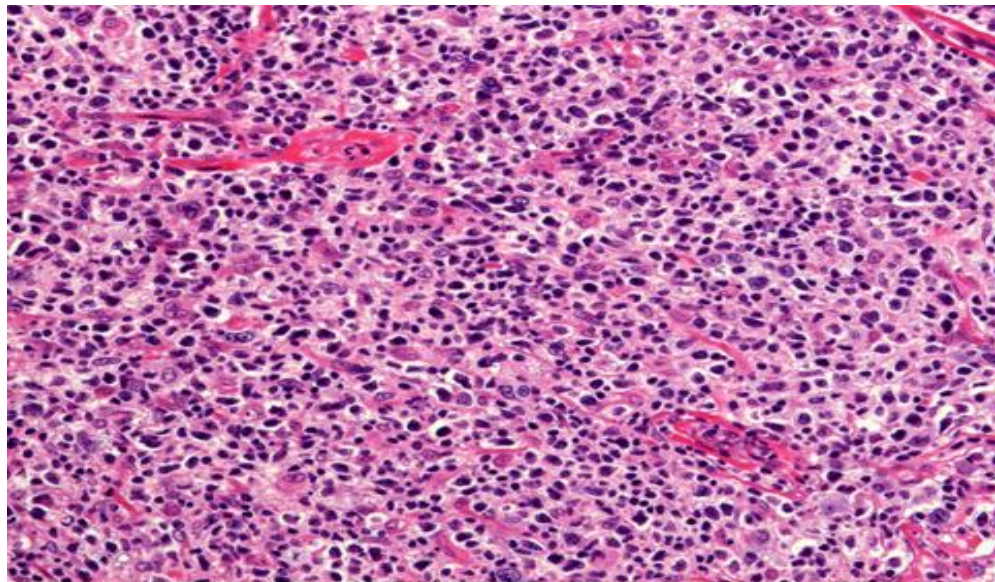
Ảnh 7: U lympho vùng bờ (Marginal zone)
Vùng bờ mở rộng bất thường (3); Vùng áo nang (2); Tâm mầm (1)
Mã số GPB: 21476. HE x400

Bệnh nhân số 60, chẩn đoán u lympho vùng rìa (bờ)



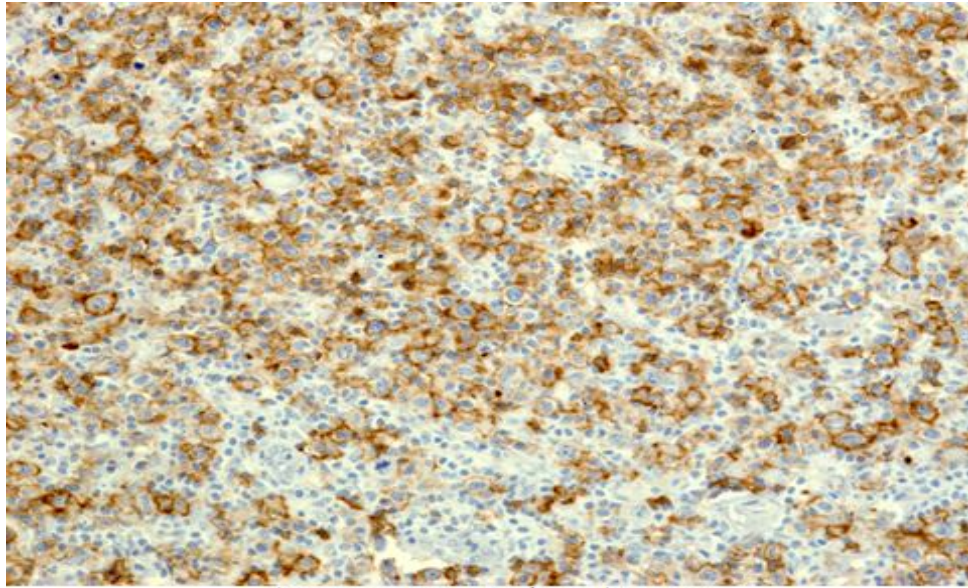
Ảnh 18: U lympho tế bào áo nang (Mantle cell)
Tế bào u kích thước nhỏ, hình dáng khá đồng nhất
Mã số GPB: 21678. HE x200

Bệnh nhân số 15, chẩn đoán u lympho tế bào áo nang



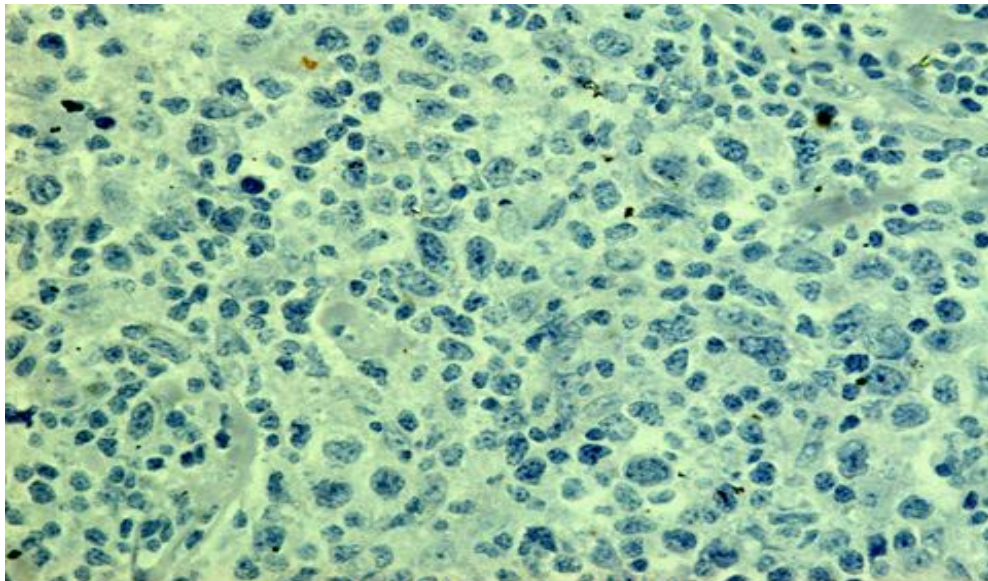
Ảnh 13: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, biến thể mất biệt hóa
Tế bào u rất đa hình về đa kích thước
Mã số GPB: 21480. HE x200

Bệnh nhân số 7, chẩn đoán: u tế bào B lớn, lan tỏa



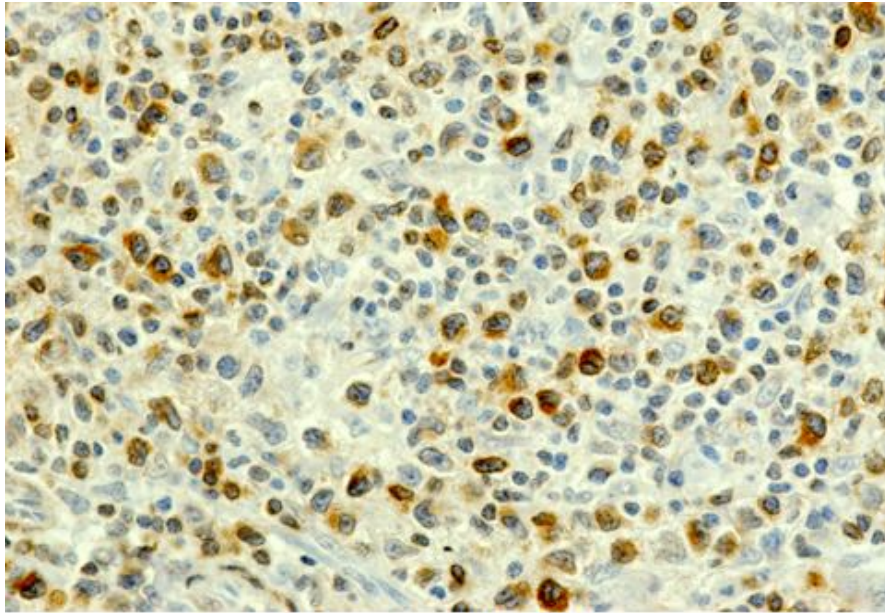
Ảnh 14: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, biến thể mắt biệt hoa
Tế bào u dương tính với CD20
Mã số GPB: 21480. x200

Bệnh nhân số 7, kết quả HMMD dương tính với CD20



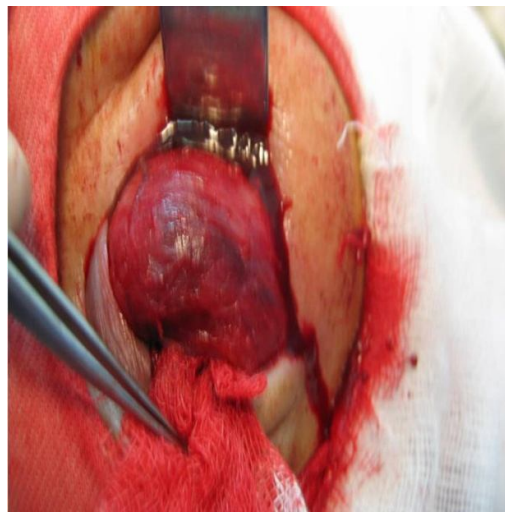
Ảnh 15: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, biến thể mắt biệt hoa
Tế bào u âm tính với ALK1
Mã số GPB: 21480. x400

Bệnh nhân số 7, phản ứng HMMD: âm tính với ALK1

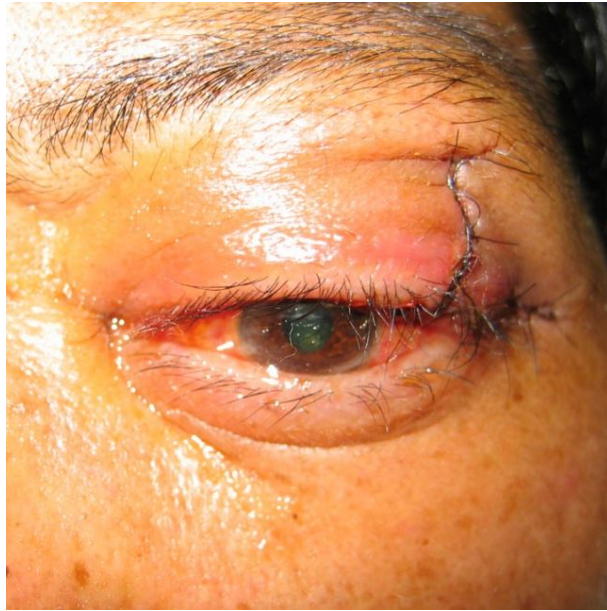


Ảnh 15: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, biến thể mắt biệt hóa
Tế bào u dương tính với Bcl-2
Mã số GPB: 21480. X200

Bệnh nhân số 7, phản ứng HMMD dương tính với Bcl2



***Hình ảnh đại thể của u do bệnh tăng sinh lympho hốc mắt: u mềm, có vỏ mỏng, nhiều mạch nuôi, phân chia thành các thùy và múi
(Bệnh nhân số 27)***



*Bệnh nhân số 24 được phẫu thuật cải biên kiểu Kersten
và Kulwin*



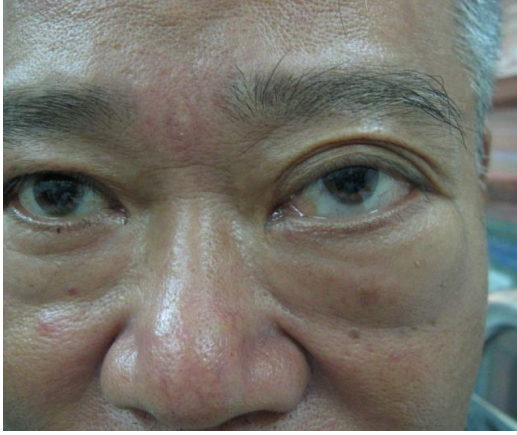
*Bệnh nhân có tụ máu sau mổ trung bình và nặng
(Bệnh nhân số 23 và 24)*



*Bệnh nhân sụp mi hoàn toàn sau phẫu thuật
Bệnh nhân số 20*



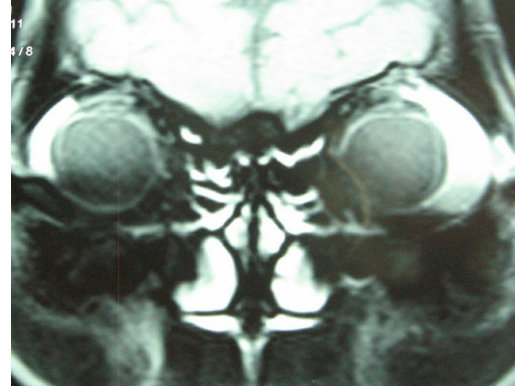
*U tái phát tại chỗ và lan tràn đến hạch cổ
Bệnh nhân số 49 và số 8*



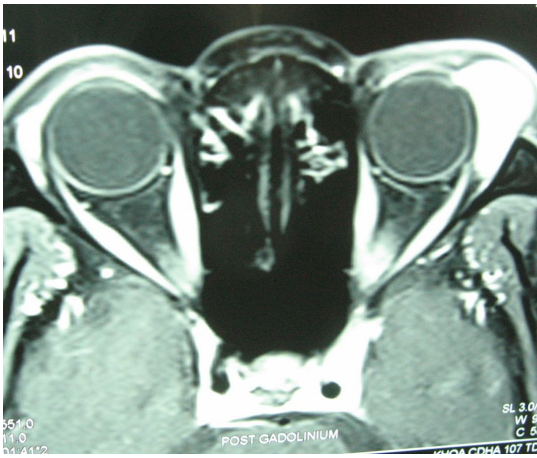
Bệnh nhân số 8 và 64 trước và sau mổ



BN nghiên cứu số 27



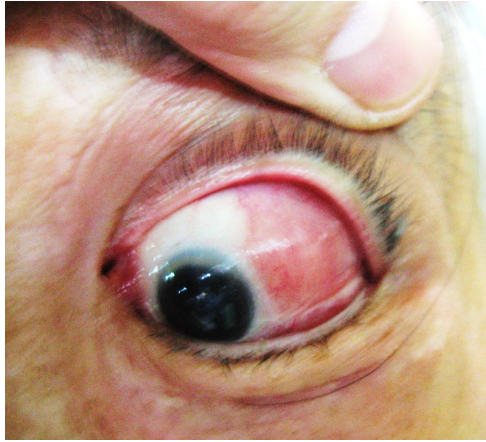
Phim MRI sau tiêm thuốc- BN số 27



Phim MRI thì T1- BN số 27



Phim MRI thì T2- BN số 27



BN nghiên cứu số 60



Phim CT, BN số 60

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. Phần hành chính

- Họ và tên:
- Tuổi, giới:
- Dân tộc:
- Địa chỉ:
- Phone:.....
- Địa chỉ liên lạc:.....

2. Lý do vào viện:

Triệu chứng cơ năng	Có /không
Phù nề mi	
Sờ thấy u mi	
Nhìn mờ, nhìn đôi	
Sụp mi	
Đau nhức	
Chảy nước mắt	
Sưng đỏ mi	
Biểu hiện ngoài mắt	
Không có triệu chứng	

3. Bệnh sử:

- Biểu hiện ban đầu
- Diễn biến các triệu chứng
- Vị trí tổn thương ban đầu, số lượng và vị trí các hạch có biểu hiện bệnh
- Chẩn đoán ban đầu
- Chẩn đoán Labo
- Đã được điều trị gì, kết quả

4. Tiền sử:

Bệnh toàn thân: lưu ý truy tìm bệnh hệ tạo máu, bệnh rối loạn miễn dịch, AIDS, loét dạ dày- tá tràng, xuất huyết tiêu hóa...

Bệnh tại chỗ: tiền sử viêm tổ chức hốc mắt, u hốc mắt, viêm củng mạc, viêm màng bồ đào, viêm và u tuyến lệ.

5. Khám nội khoa: lưu ý hệ tiêu hóa, bệnh cơ quan tạo máu: tủy xương, gan, lách, hạch bạch huyết

6. Khám mắt:

- Chức năng mắt:
 - + Thị lực không kính
 - + Có kính
 - + Nhãn áp
 - + Lệ đạo
- Khám phần chung: bán phần trước, bán phần sau

Viêm củng mạc sâu	(có/không)
Viêm màng bồ đào sau, viêm dịch kính	(có/không)
Nếp gấp hắc mạc	(có/không)
Giãn hệ mạch võng mạc	(có/không)
Phù gai thị	(có/không)
Gai thị bạc màu	(có/không)

- Khám phần phụ nhãn cầu:

Mắt P Mắt T Cả hai bên	(có/không)
Hạn chế vận nhãn nhẹ	Biến liên tục
Hạn chế vận nhãn trung bình	Biến liên tục
Hạn chế vận nhãn nặng	Biến liên tục
Phù mi trên	(có/không)
Phù mi dưới	(có/không)
Phù hai mi	(có/không)
Sờ thấy u	(có/không)
Lồi mắt	mm/ Hertel
Kiểu lồi mắt + Thăng trực + Không thăng trực	(có/không)
Hạn chế vận nhãn lên trên	(có/không)
Hạn chế vận nhãn xuống dưới	(có/không)
Nhãn cầu bị đẩy lệch	(có/không)
Định lượng lồi mắt trên CT tỷ lệ A/C	Độ I/II/III
Phù kết mạc	(có/không)

Vị trí khối u	
Vị trí theo bình diện trước sau	<ul style="list-style-type: none"> + Tầng trước + Tầng giữa + Tầng sau + Toàn bộ chiều dài
Hướng khối u:	<ul style="list-style-type: none"> + Phía trên: + Phía dưới: + Phía thái dương + Phía mũi + Trung tâm
Liên quan với chóp cơ	<ul style="list-style-type: none"> + Trong chóp cơ + Ngoài chóp cơ + Cả hai
Liên quan đến cơ vận nhãn	<ul style="list-style-type: none"> + Trực trên + Trực dưới + Trực trong + Trực ngoài
Thâm nhiễm vào:	<ul style="list-style-type: none"> + Tuyên lệ + Kết mạc + Xoang + Não bộ

Tính chất khối u nếu sờ được

Lan tỏa	(có/không)
Khu trú	(có/không)
Rắn chắc	(có/không)
Dạng nang	(có/không)
Khuôn đúc	(có/không)
Kích thước u (mm)	
Thay đổi cấu trúc xương hốc mắt	(có/không)
+ Mòn xương	
+ Đậm xương	

7. Các triệu chứng X quang:

- CT Scanner đường PNO
- MRI có tiêm Gadolinium
- Đặc điểm trên phim CT Scanner

Độ lồi mắt	I/II/III
Kích thước u	mm
Đậm độ quang	Tăng, giảm
Ranh giới	Rõ/không rõ
Tổn hại xương	Mòn xương hoặc vỡ xương/không có
Ngấm thuốc	Tăng/giảm/bt

- Đặc điểm trên phim MRI

Đậm độ so với cơ vận nhãn + Cao + Thấp + Bằng
Hình ảnh thì T2 (so với dịch kính) +Hypo +Hyper +Iso
Hình ảnh T2 so với cơ +Hypo +Hyper +Iso
Ngấm thuốc khi tiêm Gadolinium + Có + Không

8. Triệu chứng mô bệnh học:

- Cách sinh thiết:
- Phân loại theo WF:

9. Phương pháp điều trị: hóa chất =1, tia xạ=2, phẫu thuật=3...

10. Phương pháp điều trị: hóa chất =1, tia xạ=2, phẫu thuật=3...

11. Phẫu thuật điều trị:

Phương pháp

Kết quả

Biến chứng

Di chứng

12. Điều trị biến chứng do khối u, do tia xạ

13. Điều trị nội khoa toàn thân và tại chỗ

14. Theo dõi

- Lịch theo dõi: Năm đầu tiên: 2 tháng khám lại 1 lần
- Từ năm thứ trở đi 2-3 tháng khám lại một lần
- Đánh giá đáp ứng với điều trị: biểu hiện tại chỗ, toàn thân, cải thiện chức năng thị giác
- Theo dõi biến chứng tại mắt do u và do tia xạ, đánh giá khái quát tác dụng phụ và các hiệu quả không mong muốn nếu có
- Nếu bệnh nhân chết cần ghi rõ nguyên nhân

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

HOÀNG CƯỜNG

Nghiên cứu tác động lâm sàng, cận
lâm sàng
kết quả điều trị bệnh tăng sinh
lympho
phân phối nhân cứu

Chuyên ngành : Nhãn khoa

Mã số : 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Yên
2. PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng

HÀ NỘI - 2015

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành công trình nghiên cứu này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ quý báu của các cơ quan, đơn vị và cá nhân.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới Đảng uỷ, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, phòng Sau Đại học và các Phòng, Ban của nhà trường đã tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi được học tập và nghiên cứu tại Trường.

Tôi xin gửi tới các Thầy, Cô, các Anh, Chị công tác tại Bộ môn Mắt, trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Mắt Trung ương lời cảm ơn chân thành và sâu sắc. Trong suốt thời gian qua, Bộ môn và Bệnh viện đã hết lòng giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi học tập, cũng như đã dành cho tôi những tình cảm thân thiết nhất, tạo động lực và sự hứng khởi cho tôi học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới phòng Quản lý Khoa học và Đào tạo, Khoa Chấn thương, Bệnh viện Mắt Trung ương đã giúp tôi có được các số liệu khoa học phục vụ cho quá trình nghiên cứu.

Để được tham gia khoá học nghiên cứu sinh tại Trường Đại học Y Hà Nội, tôi đã nhận được sự giúp đỡ và cho phép của Đảng uỷ, Ban Giám đốc bệnh viện. Tôi cũng nhận được sự giúp đỡ đặc biệt của các bác sĩ và kỹ thuật viên phòng Giải Phẫu Bệnh khoa Xét nghiệm và Khoa Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Mắt TW đã động viên, khuyến khích và nhiệt tình cộng tác với tôi trong suốt quá trình học tập và công tác.

Để đạt được kết quả hôm nay, công lao trước hết thuộc về hai Thầy hướng dẫn tôi là **PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Yên**, nguyên trưởng khoa Chấn thương, bệnh viện Mắt Trung ương và **PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng**, chủ nhiệm bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Hà Nội. Các Thầy đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian nghiên cứu. Tôi đã học tập ở các Thầy không chỉ kiến thức mà còn học cả phương pháp nghiên cứu cũng như những phẩm chất cần có của một người làm khoa học.

Trong những năm qua, tôi cũng luôn nhận được sự động viên, hỗ trợ kịp thời về mọi mặt của gia đình, người thân, bạn bè và đồng chí, đã thường xuyên ở bên cạnh, giúp đỡ tôi vượt qua mọi khó khăn để có được thành công hôm nay.

Hà Nội, ngày 20 tháng 05 năm 2015

HOÀNG CƯỜNG

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là HOÀNG CƯƠNG, nghiên cứu sinh khóa 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhãn khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Nguyễn Thị Thu Yên và PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 20 tháng 05 năm 2015

HOÀNG CƯƠNG

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT TIẾNG VIỆT

GPB	: Giải phẫu bệnh
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
RLTS	: Rối loạn tăng sinh
PPNC	: Phần phụ nhĩ cầu
TSLP	: Tăng sản Lympho

**THUẬT NGỮ SỬ DỤNG, TIẾNG ANH TƯƠNG ỨNG
VÀ VIẾT TẮT NẾU CÓ**

Quá sản lympho không điển hình	Atypical Lympho Hyperplasia	ALH
U lympho tế bào B lớn, lan tỏa	Diffuse Large B-cell Lymphoma	DLBCL
U lympho vùng rìa ngoài hạch	Extranodal Marginal Zone Lymphoma	EMZL
U lympho nang	Follicular Lymphoma	FL
U lympho thể áo nang	Mantle Cell Lymphoma	
U lympho phối hợp niêm mạc	Mucosa Associated Lympho Tissue	MALT
U lympho vùng rìa	Marginal Zone Lymphoma	MZL
U lympho tít lympho tương bào	Lymphoplasmocytic Lymphoma	
U lympho tế bào lympho nhỏ	Small lymphocytic Lymphoma	
U lympho không Hodgkin	Non Hodgkin Lymphoma	NHL
U lympho phần phụ nhãn cầu	Ocular Adnexal Lymphoma	OAL
Tăng sản lympho phản ứng	Reactive Lympho Hyperplasia	RLH
Phản ứng chuỗi	Polymerase Chain Reaction	PCR
Phản ứng hóa mô miễn dịch	Immunohistochemistry Reaction	
U lympho của Âu Mỹ đã sửa đổi	Revised European-American Lymphoma	REAL
Tổ chức Y tế Thế giới	World Health Organization	WHO

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. PHẦN PHỤ NHÃN CẦU	3
1.1.1. Hốc mắt	3
1.1.2. Các mô mềm có liên quan với hốc mắt xương	5
1.2. BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PHẦN PHỤ NHÃN CẦU.....	6
1.2.1. Tình hình dịch tễ bệnh tăng sinh lympho PPNC.....	7
1.2.2. Sinh lý bệnh của bệnh tăng sinh lympho PPNC	7
1.2.3. Phân loại bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu	10
1.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG.....	13
1.3.1. Hỏi bệnh và khai thác tiền sử	13
1.3.2. Triệu chứng lâm sàng, chẩn đoán.....	14
1.4. CÁC XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG.....	16
1.4.1. Siêu âm B	16
1.4.2. Chụp CT Scanner.....	17
1.4.3. Trên phim MRI	19
1.4.4. PET CT.....	20
1.4.5. Giải phẫu mô bệnh học của bệnh tăng sinh lympho PPNC.....	21
1.5. ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PPNC	27
1.5.1. Hóa trị.....	27
1.5.2. Xạ trị.....	29
1.5.3. Liệu pháp miễn dịch	29
1.5.4. Điều trị bằng kháng thể kháng lympho bào	29
1.5.5. Không điều trị gì.....	30
1.5.6. Điều trị phẫu thuật	30
1.6. TIỀN LƯỢNG VÀ THEO DÕI.....	33
1.7. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PHẦN PHỤ NHÃN CẦU Ở VIỆT NAM VÀ TRÊN THẾ GIỚI.....	35

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. ĐỐI TƯỢNG, ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.2.1. Cỡ mẫu	38
2.2.2. Phương pháp chọn bệnh nhân	39
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu	39
2.2.4. Cách thức nghiên cứu	39
2.3. THU THẬP SỐ LIỆU	46
2.3.1. Đặc điểm bệnh nhân	46
2.3.2. Đặc điểm lâm sàng.....	47
2.3.3. Đặc điểm cận lâm sàng	48
2.3.4. Đánh giá kết quả điều trị.....	51
2.3.5. Phân tích số liệu.....	53
2.3.6. Không chế sai số.....	53
2.3.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	53
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU	54
3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân theo tuổi và giới.....	54
3.1.2. Đặc điểm về tiền sử bệnh.....	56
3.1.3. Đặc điểm bệnh sử	57
3.1.4. Thể lâm sàng.....	57
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PPNC	57
3.2.1. Lý do đến khám	57
3.2.2. Tổn thương theo mắt.....	58
3.2.3. Khám lâm sàng	59
3.3. CẬN LÂM SÀNG.....	63
3.3.1. Đặc trưng X quang.....	63
3.3.2. Đặc điểm giải phẫu mô bệnh học	64
3.3.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch.....	68

3.4. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ	69
3.4.1. Phẫu thuật.....	69
3.4.2. Xạ trị.....	71
3.4.3. Hóa trị.....	71
3.5. ĐIỀU TRỊ CHUYÊN KHOA BỔ SUNG	72
3.6. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	73
3.6.1 Kết quả về chức năng mắt.....	73
3.6.2. Kết quả về thẩm mỹ.....	74
3.6.3. Kết quả toàn thân	74
3.7. THEO DÕI DI CHỨNG, TÁI PHÁT VÀ TỬ VONG	75
Chương 4: BÀN LUẬN	77
4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN	77
4.1.1. Về tuổi và giới	77
4.1.2. Đặc điểm về bệnh sử và tiền sử.....	78
4.1.3. Thở lâm sàng.....	79
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG	81
4.2.1. Thời gian và lý do đến khám.....	81
4.2.2. Kiểm tra chức năng mắt	82
4.2.3. Khám lâm sàng	83
4.2.4. Vị trí tổn thương	85
4.3. ĐẶC ĐIỂM X QUANG	88
4.4. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU MÔ BỆNH HỌC	89
4.4.1. Tăng sản lympho.....	89
4.4.2. U lympho ác tính không Hodgkin PPNC	91
4.4.3. Mối tương quan giải phẫu mô bệnh học và biểu hiện lâm sàng	95
4.4.4. Tiên lượng sinh mạng liên quan đến phân loại giải phẫu mô bệnh học và các chỉ thị miễn dịch.....	96
4.5. NHẬN XÉT VỀ ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG SINH LYMPHO PPNC ...	98
4.5.1. Nhận xét kết quả điều trị bằng phẫu thuật	98
4.5.2. Nhận xét về một số phương pháp phẫu thuật cải biên	100
4.5.3. Nhận xét đại thể khối u do bệnh tăng sinh lympho PPNC.....	100

4.5.4. Nhận xét biến chứng phẫu thuật.....	101
4.5.5. Điều trị bằng tia xạ.....	102
4.5.6. Điều trị bằng hóa chất.....	103
4.5.7. Điều trị chuyên khoa mắt bổ xung	104
4.6. NHẬN XÉT CHUNG VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ THEO DÕI	106
4.6.1. Nhận xét chung kết quả điều trị.....	106
4.6.2. Cải thiện thẩm mỹ.....	106
4.6.3. Đánh giá toàn thân	107
4.6.4. Theo dõi.....	107
KẾT LUẬN.....	109
GIÁ TRỊ CỦA ĐỀ TÀI VÀ NHỮNG DỰ KIẾN NGHIÊN CỨU TIẾP THEO.....	111
KIẾN NGHỊ.....	112
CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN	
ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Phân loại dưới nhóm của u lympho và các dấu ấn miễn dịch theo WHO	24
Bảng 2.1:	Các tiêu chí đánh giá trên phim CT	49
Bảng 2.2:	Phân loại theo công thức thực hành cho u lympho không Hodgkin.....	50
Bảng 3.1:	Bệnh sử toàn thân.....	56
Bảng 3.2:	Thời gian có u tại mắt.....	57
Bảng 3.3:	Đánh giá chức năng thị lực.....	59
Bảng 3.4:	Nhãn áp khi nhập viện.....	59
Bảng 3.5:	Triệu chứng thực thể	60
Bảng 3.6:	Vị trí giải phẫu của u.....	61
Bảng 3.7:	Đặc điểm trên phim CT Scanner 64 bệnh nhân/79 mắt.....	63
Bảng 3.8:	Phân loại theo WF cho u lympho không Hodgkin.....	65
Bảng 3.9:	Phân loại dưới nhóm theo phân loại của W.H.O.....	67
Bảng 3.10:	Tập hợp kết quả giải phẫu mô bệnh học của BN nghiên cứu	68
Bảng 3.11:	Liệt kê các chỉ thị miễn dịch của bệnh nhân khó chẩn đoán.....	68
Bảng 3.12:	Kiểu phẫu thuật.....	69
Bảng 3.13:	Phương pháp phẫu thuật.....	70
Bảng 3.14:	Biến chứng của phẫu thuật	70
Bảng 3.15:	Công thức điều trị của bệnh nhân và kết quả	71
Bảng 3.16:	Liên quan giữa tuýp mô bệnh học và đáp ứng điều trị	72
Bảng 3.17:	Điều trị sau phẫu thuật.....	72
Bảng 3.18:	Kết quả về chức năng mắt	74
Bảng 3.19:	Đánh giá hoạt động thường ngày.....	75
Bảng 3.20:	Di chứng	75
Bảng 3.21:	Tái phát và tử vong.....	76
Bảng 4.1:	So sánh nghiên cứu về vị trí giải phẫu của u hóc mắt	86
Bảng 4.2:	Vị trí giải phẫu của u do bệnh tăng sinh lympho PPNC	87
Bảng 4.3:	Kết quả giải phẫu mô bệnh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	95
Bảng 4.4:	Tỷ lệ tái phát và tử vong liên quan tới phân loại giải phẫu mô bệnh học	97

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	54
Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo giới.....	55
Biểu đồ 3.3: Lý do đến khám của bệnh nhân nghiên cứu	57
Biểu đồ 3.4: Tổn thương theo mắt	58
Biểu đồ 3.5: Vị trí giải phẫu của u do bệnh tăng sinh lympho PPNC	62
Biểu đồ 3.6: Đặc tính X quang.....	64
Biểu đồ 3.7: Đọc kết quả lần I tại khoa Xét nghiệm, bệnh viện Mắt T.U'.....	65
Biểu đồ 3.8: Theo dõi di chứng, tái phát và tử vong.....	76
Biểu đồ 4.1: Thời gian bị bệnh.....	81
Biểu đồ 4.2: Lý do đến khám của bệnh nhân	82
Biểu đồ 4.3: So sánh biểu hiện lâm sàng.....	83
Biểu đồ 4.4: Tổn thương bộ phận lân cận	87

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Giải phẫu tương quan nhãn cầu- hốc mắt	4
Hình 1.2:	Các mô mềm liên quan đến hốc mắt.....	5
Hình 1.3:	Phù nề, có khối u ở mi dưới, cương tụ kết mạc.....	14
Hình 1.4:	U lymphô mi- dưới kết mạc.....	15
Hình 1.5:	U dưới kết mạc cùng đồ	16
Hình 1.6:	Hình ảnh siêu âm B u phần sau hốc mắt do bệnh tăng sinh lympho.....	16
Hình 1.7:	U như đám vữa rải rác trong hốc mắt trên phim CT	17
Hình 1.8:	U có đuôi dài đặc trưng của bệnh tăng sinh lympho	17
Hình 1.9:	U tuyến lệ mắt phải do bệnh tăng sinh lympho.....	18
Hình 1.10:	U lan tỏa phần trước hốc mắt phải.....	18
Hình 1.11:	U quanh thị thần kinh mắt trái	18
Hình 1.12:	U lympho phần sau hốc mắt phim MRI thì T2.....	19
Hình 1.13:	U phần sau hốc mắt phim MRI thì T1	19
Hình 1.14:	Phim PET CT và CT của bệnh nhân u lympho tuyến lệ, hạch to nhiều vị trí.....	20
Hình 1.15:	U lympho bào nhỏ với nhân nhỏ, bờ nhân tròn, chất màu nhân rõ. Rải rác tế bào lớn có hạt nhân rõ	23
Hình 1.16:	U lympho tế bào áo nang: khá đồng nhất các tế bào dạng lympho kích thước nhỏ, bờ nhân không đều.....	23
Hình 1.17.	CD30(+): U lympho tế bào lớn mất biệt hóa.....	25
Hình 1.18.	Nhuộm một số dấu ấn miễn dịch trong u lympho Hodgkin.....	25
Hình 1.19:	Đường mổ hốc mắt qua mi hướng đứng dọc của Kersten and Kulwin.....	33
Hình 1.20:	Đường vào hốc mắt qua xoang hàm của chuyên khoa Tai-Mũi-Họng	33
Hình 2.1:	Đường vào hốc mắt qua da.....	42
Hình 2.2:	Phẫu thuật cải biên của Kersten and Kulwin, cắt mi đứng dọc.....	42

Hình 2.3:	Đường vào hốc mắt qua kết mạc.....	43
Hình 2.4:	Đường mổ của Lynch cải biên	43
Hình 2.5:	Phẫu thuật mở thành xương hốc mắt, lấy u hốc mắt thuộc thành ngoài và thành trên của hốc mắt.....	44
Hình 2.6:	Kỹ thuật mở màng xương phía trên ngoài có phẫu tích cơ trực ngoài ...	45
Hình 2.7:	Đo độ lồi nhãn cầu bằng thước Hertel khi nghiên cứu	47
Hình 2.8:	Đánh giá độ lồi trên phim CT-Scanner	48

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Phân loại bệnh tăng sinh lympho.....	10
Sơ đồ 1.2: Định hướng chẩn đoán bệnh tăng sinh lympho.....	21
Sơ đồ 1.3: Tóm tắt sử dụng kháng thể trong chẩn đoán phân biệt u lympho	26
Sơ đồ 4.1: Các vị trí tổn thương theo mặt phẳng trán và chóp cơ.....	85