

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



BÙI ĐÀO QUÂN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG
MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ
ĐIỀU TRỊ U HẮC TỔ ÁC TÍNH
MÀNG BỒ ĐÀO**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BÙI ĐÀO QUÂN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG
MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ
ĐIỀU TRỊ U HẮC TỔ ÁC TÍNH
MÀNG BỒ ĐÀO**

Chuyên ngành : Nhãn khoa

Mã số : 9720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Yên
2. TS. Hoàng Anh Tuấn

HÀ NỘI – 2022

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám hiệu, Khoa Sau đại học, Bộ môn Mắt Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Mắt Trung ương, Khoa Chấn thương mắt – nơi tôi công tác, các khoa phòng nơi tôi học tập.

Với tất cả lòng kính trọng, yêu mến và sự biết ơn chân thành, sâu sắc tôi xin gửi tới PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Yên, TS. Hoàng Anh Tuấn, những người thầy tận tình dạy dỗ cung cấp cho tôi những kiến thức, phương pháp luận quý báu và trực tiếp hướng dẫn trong suốt thời gian học tập nghiên cứu và viết luận án này.

Tôi vô cùng cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Xuân Hiệp – Giám đốc Bệnh viện Mắt Trung ương người thầy đã luôn tạo điều kiện giúp đỡ chỉ bảo tôi những ý kiến quý báu trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các thầy cô trong hội đồng cơ sở, hội đồng cấp trường đã luôn tạo điều kiện giúp đỡ chỉ bảo và đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thành luận án.

Tôi xin cảm ơn tập thể bác sỹ, điều dưỡng Khoa Chấn thương mắt, Khoa tạo hình thẩm mỹ mắt và vùng mặt, Khoa gây mê hồi sức, Khoa Xét nghiệm, Thư viện Bệnh viện Mắt Trung ương đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi rất nhiều trong thời gian học tập và thực hiện đề tài.

Xin cảm ơn và ghi nhận tấm lòng của các bạn bè, đồng nghiệp luôn đồng viên, khích lệ giúp đỡ tôi về mặt tinh thần trong suốt những ngày tháng qua.

Cuối cùng tôi xin cảm ơn mọi người thân trong gia đình tôi, những người đã hết lòng thương yêu, giúp đỡ tôi vượt qua khó khăn vươn lên phía trước.

Hà Nội, ngày 26 tháng 02 năm 2022

Người thực hiện

Bùi Đào Quân

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Bùi Đào Quân, nghiên cứu sinh khóa 35, chuyên ngành Nhãn khoa, Trường Đại học Y Hà Nội, 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 TS. Hoàng Anh Tuấn.
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 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 về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 26 tháng 02 năm 2022

Người thực hiện

Bùi Đào Quân

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	: Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer)
BN	: Bệnh nhân
COMS	: Hiệp hội nghiên cứu U hắc tố Nhãn cầu (Collaborative Ocular Melanoma Study)
CS	: Cộng sự
CT scan	: Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography)
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
MRI	: Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging)
MBĐ	: Màng bồ đào
SA	: Siêu âm
SEER	: Chương trình giám sát, dịch tễ học và kết quả (Surveillance, Epidemiology, and End Results)
OCT	: Chụp cắt lớp quang học (Optical Coherence Tomography)
TNM	: U hạch và các yếu tố di căn (Tumor Nodes Metastasized)
TTK	: Thị thần kinh
UHTAT	: U hắc tố ác tính
UBM	: Siêu âm sinh hiển vi – bán phần trước (Ultrasound Biomicroscopy).
UV	: Tia tử ngoại (UltraViolet)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Giải phẫu và liên quan mô bệnh học màng bồ đào	3
1.1.1. Mống mắt	3
1.1.2. Thể mi	5
1.1.3. Hắc mạc.....	5
1.2. Dịch thể học u hắc tố ác tính màng bồ đào	7
1.2.1. Tỷ lệ và phân bố u hắc tố ác tính màng bồ đào	8
1.2.2. Các yếu tố nguy cơ gây u hắc tố ác tính màng bồ đào	9
1.3. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học u hắc tố ác tính màng bồ đào	12
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng u hắc tố ác tính màng bồ đào..	12
1.3.2. Tiến triển	17
1.3.3. Chẩn đoán	17
1.3.4. Mô bệnh học.....	21
1.3.5. Tiên lượng.....	26
1.4. Điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào	28
1.5. Các nghiên cứu hiện nay về đặc điểm và điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào.	38
1.5.1. Nghiên cứu trên thế giới	38
1.5.2. Nghiên cứu u hắc tố ác tính màng bồ đào tại Việt Nam.....	40
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu	41
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	41

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu.....	41
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu	42
2.3. Sơ đồ nghiên cứu.....	43
2.4. Phương pháp tiến hành.....	43
2.4.1. Hỏi Bệnh	44
2.4.2. Khám bệnh	44
2.4.3. Chẩn đoán	46
2.4.4. Điều trị phẫu thuật.....	48
2.4.5. Đánh giá đặc điểm mô bệnh học.....	52
2.4.6. Kết quả điều trị.....	53
2.5. Các chỉ số và biến số nghiên cứu.....	54
2.5.1. Đặc điểm lâm sàng.....	54
2.5.2. Đặc điểm mô bệnh học	55
2.5.3. Kết quả điều trị.....	56
2.6. Theo dõi đánh giá kết quả điều trị	Error! Bookmark not defined.
2.6.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học.....	Error! Bookmark not defined.
2.6.2. Đánh giá kết quả phẫu thuật: đã trình bày ở mục trên 2.4.6.....	Error! Bookmark not defined.
2.7. Thu thập và xử lý số liệu.....	57
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu.....	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	59
3.1. Đặc điểm lâm sàng của u hắc tố ác tính màng bồ đào	59
3.1.1. Đặc điểm chung	59
3.1.2. Giới.....	60
3.1.3. Các yếu tố nguy cơ.....	60
3.1.4. Đặc điểm lâm sàng.....	61

3.1.5. Lý do vào viện và thời gian biểu hiện bệnh.....	62
3.1.6. Tổn thương chức năng của mắt do khối u gây ra	63
3.1.7. Theo dõi toàn thân tại thời điểm điều trị.....	64
3.1.8. Hình ảnh siêu âm.....	64
3.1.9. Hình ảnh MRI của khối u.....	65
3.1.10. Kích thước khối u trước phẫu thuật theo phân loại của COMS .	65
3.2. Đặc điểm mô bệnh học.....	67
3.2.1. Vị trí khối u	67
3.2.2. Vị trí khối u trên hắc mạc	67
3.2.3. Màu sắc khối u	68
3.2.4. Phân loại mô bệnh học.....	69
3.2.5. Tổn thương thể mi.....	70
3.2.6. Đặc điểm tổn thương võng mạc	71
3.2.7. Đặc điểm hắc tố của khối u.....	74
3.2.8. U xâm nhập củng mạc.....	75
3.2.9. Đặc điểm khối u xâm nhập thị thần kinh	77
3.2.10. Đặc điểm hoại tử u	79
3.3. Kết quả điều trị.....	81
3.3.1. Phương pháp phẫu thuật.....	82
3.3.2. Thị lực mắt bị bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào sau phẫu thuật ...	82
3.3.3. Kích thước khối u trên siêu âm và trên mô bệnh học.	83
3.3.4. Tình hình lấp mắt giả	83
3.3.5. Biến chứng của phẫu thuật.....	84
3.3.6. Tình trạng tái phát bệnh	85
3.3.7. Di căn	85
3.3.8. Tử vong	85
3.3.9. Một số trường hợp lâm sàng về u hắc tố ác tính màng bồ đào	85

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	89
4.1. Đặc điểm lâm sàng u hắc tố ác tính màng bồ đào.....	89
4.1.1. Tuổi, giới.....	89
4.1.2. Lý do vào viện và thời gian bị bệnh.	91
4.1.3. Các yếu tố nguy cơ gây ra u hắc tố ác tính màng bồ đào	92
4.1.4. Mắt bị bệnh	93
4.1.5. Tình trạng toàn thân của bệnh nhân.....	94
4.1.6. Thị lực mắt bị bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào.....	94
4.1.7. Nhãn áp và thị trường.	95
4.1.8. Hình ảnh đặc trưng của khối u qua siêu âm và MRI.	96
4.1.9. Hình dạng khối u.....	98
4.1.10. Kích thước khối u trước phẫu thuật	100
4.2. Đặc điểm mô bệnh học của khối u.....	101
4.2.1. Vị trí khối u	101
4.2.2. Màu sắc khối u	107
4.2.3. Loại tế bào u.....	107
4.2.4. U gây tổn thương thể mi	110
4.2.5. Đặc điểm tổn thương của võng mạc	110
4.2.6. Đặc điểm hắc tố của khối u.....	112
4.2.7. U xâm nhập củng mạc.....	114
4.2.8. Xâm nhập thị thần kinh.....	114
4.2.9. Đặc điểm hoại tử khối u.....	115
4.2.10. U phá vỡ màng Bruch	115
4.3. Kết quả điều trị.....	116
4.3.1. Phương pháp phẫu thuật.....	116
4.3.2. Thị lực mắt bị u hắc tố ác tính màng bồ đào sau phẫu thuật	118
4.3.3. Kích thước khối u sau phẫu thuật trên mô bệnh học	118

4.3.4. Biến chứng của phẫu thuật.....	119
4.3.5. Kết quả thẩm mỹ.....	120
4.3.6. Tái phát.....	121
4.3.7. Di căn.....	122
4.3.8. Tử vong.....	124
ĐÓNG GÓP MỚI CHO LUẬN ÁN	128
HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP CỦA LUẬN ÁN.....	129
NHỮNG CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ	
CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Các giai đoạn khối u hắc tố ác tính màng bồ đào.....	21
Bảng 3.1. Nhóm tuổi bệnh nhân	59
Bảng 3.2. Nghề nghiệp.....	60
Bảng 3.3. Tình trạng sử dụng thuốc lá.....	61
Bảng 3.4. Mắt bị bệnh.....	61
Bảng 3.5. Lý do vào viện	62
Bảng 3.6. Thời gian bị bệnh.....	62
Bảng 3.7. Thị lực mắt không bị u trước điều trị	63
Bảng 3.8. Nhãn áp trước điều trị của mắt bị UHTAT và mắt bên còn lại.....	64
Bảng 3.9. Hình ảnh siêu âm	65
Bảng 3.10. Hình ảnh MRI	65
Bảng 3.11. Kích thước khối u	66
Bảng 3.12. Vị trí khối u trên hắc mạc	68
Bảng 3.13. Vị trí u hắc mạc và loại tế bào trên giải phẫu bệnh	69
Bảng 3.14. Tổn thương thể mi theo vị trí khối u	70
Bảng 3.15. Bong võng mạc và dịch dưới võng mạc	71
Bảng 3.16. Phương pháp chẩn đoán bong võng mạc	71
Bảng 3.17. U xâm nhập võng mạc	72
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa kích thước khối u và u xâm nhập võng mạc	72
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa vị trí u, loại tế bào, tình trạng bong võng mạc và xâm nhập võng mạc	73
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa loại tế bào trên giải phẫu bệnh và tình trạng bong võng mạc với u xâm nhập võng mạc	74
Bảng 3.21. Đặc điểm hắc tố của khối u	74
Bảng 3.22. Liên quan giữa kích thước khối u với u xâm nhập củng mạc	75
Bảng 3.23. Liên quan giữa mạc vị trí khối u và xâm nhập củng mạc	76

Bảng 3.24. Mối liên quan vị trí u hắc mạc và loại tế bào trên giải phẫu bệnh	76
Bảng 3.25. Đặc điểm khối u xâm nhập thị thần kinh.....	77
Bảng 3.26. Mối liên quan giữa kích thước khối u và u xâm nhập thị thần kinh	77
Bảng 3.27. Mối liên quan vị trí u hắc mạc và loại tế bào trên giải phẫu bệnh và u xâm nhập thị thần kinh.....	78
Bảng 3.28. Liên quan giữa kích thước khối u và hoại tử u.....	79
Bảng 3.29. Mối liên quan giữa loại tế bào trên giải phẫu bệnh và mức độ hoại tử của u.....	80
Bảng 3.30. U phá vỡ màng Bruch.....	80
Bảng 3.31. Liên quan giữa vị trí khối u và phá vỡ màng Bruch.....	81
Bảng 3.32. Liên quan giữa màng Bruch bị phá vỡ và loại tế bào u.....	81
Bảng 3.33. Kích thước khối u và u phá vỡ màng Bruch.....	81
Bảng 3.34. Thời gian theo dõi bệnh nhân.....	82
Bảng 3.35. Phương pháp phẫu thuật	82
Bảng 3.36. Kích thước khối u trên siêu âm và trên mô bệnh học	83
Bảng 3.37. Tình hình lấp mắt giả.....	84
Bảng 3.38. Biến chứng sau phẫu thuật.....	84
Bảng 4.1. Tuổi trung bình trong nghiên cứu.....	89
Bảng 4.2. Vị trí khối u theo các tác giả.....	101
Bảng 4.3. Phân loại mô bệnh học u hắc tố ác tính.....	108
Bảng 4.4. Phương pháp điều trị.....	116
Bảng 4.5. Tử vong theo các tác giả.....	125

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới.....	60
Biểu đồ 3.2 Thị lực bệnh nhân trước điều trị	64
Biểu đồ 3.3. Vị trí khối u.....	67
Biểu đồ 3.4. Màu sắc khối u.....	68
Biểu đồ 3.5. Loại tế bào	69
Biểu đồ 3.6. Tổn thương thể mi	70
Biểu đồ 3.7. U xâm nhập củng mạc	75
Biểu đồ 3.8. Đặc điểm hoại tử u.....	79

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc nhãn cầu và màng bồ đào.	3
Hình 1.2. Mô học móng mắt dưới kính hiển vi quang học.	4
Hình 1.3. Mô học thể mi dưới kính hiển vi quang học.	5
Hình 1.4. Mô học hắc mạc.	7
Hình 1.5. Hình ảnh UHTAT MBĐ giai đoạn sớm.	13
Hình 1.6. Hình ảnh điển hình UHTAT MBĐ.	14
Hình 1.7. Siêu âm A UHTAT màng bồ đào.	15
Hình 1.8. Siêu âm B UHTAT hắc mạc điển hình.	15
Hình 1.9. Siêu âm B UHTAT Thể mi xâm lấn vào buồng dịch kính.	15
Hình 1.10. Siêu âm UBM UHTAT móng mắt xâm lấn móng mắt và góc tiền phòng, áp sát mặt sau giác mạc.	15
Hình 1.11. Siêu âm UBM UHTAT thể mi.	16
Hình 1.12. Chụp MRI UHTAT hắc mạc.	16
Hình 1.13. U nội nhãn khác.	19
Hình 1.14. Mô bệnh học khối UHTAT hắc mạc.	24
Hình 1.15. Đo kích thước hạt nhân và đếm số nhân chia.	25
Hình 2.1. Hình ảnh MRI.	46
Hình 2.2. Các bước phẫu thuật cắt bỏ khối u móng mắt, thể mi.	49
Hình 2.3. Các bước phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu.	50
Hình 2.4. Các bước phẫu thuật nạo vét tổ chức hốc mắt.	52
Hình 4.1. Hình ảnh khối u thể mi.	104

ĐẶT VẤN ĐỀ

U hắc tố ác tính – UHTAT (*malignant melanoma*) là loại ung thư phát triển từ các tế bào hắc sắc tố - hắc tố bào (melanocyte). U thường xuất hiện tại da và có thể xuất hiện tại mắt, ruột, miệng... Bệnh u hắc tố ác tính tại mắt có thể gặp ở ngoài nhãn cầu (mi mắt, kết mạc, hốc mắt) và nội nhãn (thể mi, mống mắt và hắc mạc). Bệnh u hắc tố ác tính nội nhãn hay còn gọi là u hắc tố ác tính màng bồ đào chiếm tỷ lệ khoảng 95% u hắc tố ác tính tại mắt. Về mô bệnh học, có sự khác biệt giữa u hắc tố ác tính màng bồ đào và u hắc tố ác tính ngoài nhãn cầu¹. Trong u hắc tố ác tính màng bồ đào, u hắc tố ác tính mống mắt, thể mi chỉ chiếm 10%, còn lại chủ yếu là u hắc tố ác tính hắc mạc. U hắc tố ở mống mắt ít di căn, tuy nhiên u hắc tố ác tính ở thể mi và hắc mạc có nguy cơ di căn rất cao. Bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào rất khó chẩn đoán xác định từ các giai đoạn sớm do không thể làm sinh thiết mà không gây tổn thương đến thị lực. Bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào là bệnh u nội nhãn nguyên phát ác tính hiếm gặp. Bệnh hay gặp hơn ở người da trắng. Ở Mỹ, tỷ lệ mắc bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào chỉ là 6-7 ca/ triệu người². Cắt bỏ nhãn cầu vẫn là phương pháp điều trị kinh điển³. Tuy nhiên, với những mắt vẫn còn thị lực thì việc áp dụng phương pháp cắt bỏ nhãn cầu còn phải cân nhắc và cần đặt ra các phương pháp điều trị khác phù hợp hơn. Những phương pháp mới để điều trị bệnh đã được đề xuất và thực hiện trong thời gian gần đây như: phẫu thuật cắt bỏ khối u qua đường mổ nhỏ, laser, đặt đĩa phóng xạ, xạ trị khu trú và hóa trị. Nghiên cứu của Hiệp hội nghiên cứu u hắc tố nhãn cầu (Collaborative Ocular Melanoma Study) đã chỉ ra rằng, kích thước khối u là chỉ số có giá trị cao nhất quyết định khả năng di căn và sống còn. Với u kích thước nhỏ, tỷ lệ tử vong trong 5 năm là 16%, với u kích thước trung bình là 32 %, với u kích thước to là 54%. Trong nghiên cứu của Kujala (2003) trên 289 bệnh nhân bị u hắc tố ác tính màng bồ

đào ở Phần lan tỷ lệ tử vong là 61% (145/ 289)⁴. Nguy cơ tử vong của u hắc tố ác tính màng bồ đào phụ thuộc vào nhiều yếu tố như vị trí, kích thước, loại tế bào, mức độ xâm lấn...Nếu u chưa phá vỡ củng mạc thì u vẫn có thể di căn theo đường máu, chủ yếu di căn đến gan là trên 90%, tiếp theo là di căn đến phổi, xương, da⁵. Khi đã có yếu tố di căn, thời gian sống sót của bệnh nhân thường dưới 7 tháng. Chính vì vậy, cần phải phát hiện sớm các tổn thương ung thư và bắt đầu điều trị trước khi quá trình di căn xảy ra.

Độ chính xác trong chẩn đoán u hắc tố ác tính màng bồ đào đã gia tăng đáng kể trong những năm gần đây nhờ vào quá trình rút kinh nghiệm, hiểu biết hơn về các yếu tố nguy cơ và sự tiến bộ trong khoa học kỹ thuật như: siêu âm, mô bệnh học, sinh học phân tử, chụp CT, MRI. Theo Davidorf (1983) tỷ lệ chẩn đoán nhầm năm 1931 là 10,9%, đến năm 1981 là 1,7%⁶. Tổ chức COMS đã thống kê tại 50 trung tâm y tế lớn ở Mỹ và Canada, tỷ lệ chẩn đoán sai chỉ còn là 0,48%, tỷ lệ này là tốt nhất trong lịch sử⁷.

Tại Việt Nam, ngoài một số bài báo^{8,9}, hiện chưa có đề tài nghiên cứu ghi nhận về chẩn đoán và điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào. Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào**” với hai mục tiêu sau:

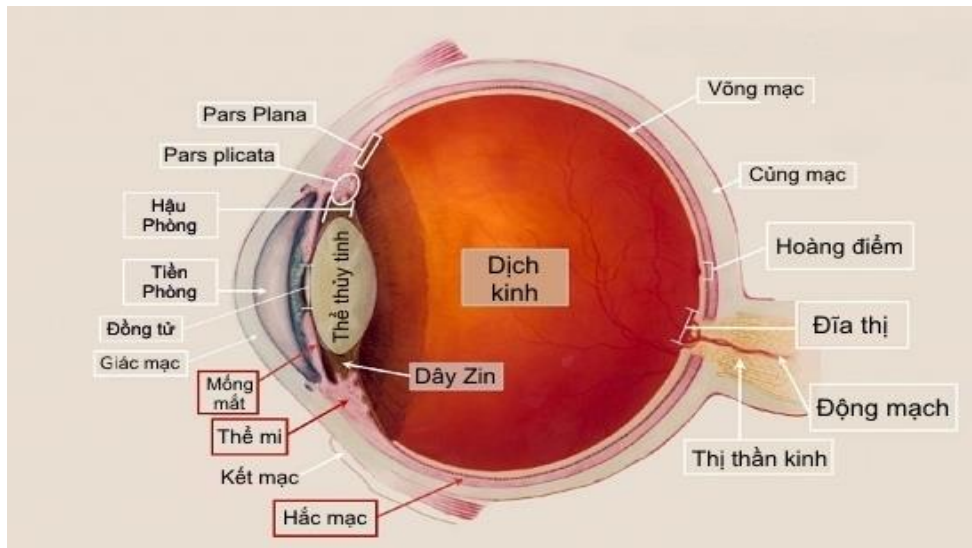
1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của u hắc tố ác tính màng bồ đào tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ 2016 -2019.*
2. *Đánh giá kết quả điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào bằng phẫu thuật.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Giải phẫu và liên quan mô bệnh học màng bồ đào

Màng bồ đào là mô trong đó có mạng lưới mạch máu dày đặc sắc tố, nằm kẹp giữa củng mạc ở ngoài và võng mạc ở trong. Màng bồ đào có liên kết chặt chẽ, gắn với củng mạc tại cực củng mạc ở phía trước và thị thần kinh ở phía sau, nằm giữa điểm thoát ra của bốn tĩnh mạch xoắn. Những thành phần hợp thành màng bồ đào được mô tả bao gồm: mống mắt, thể mi và hắc mạc.



Hình 1.1. Cấu trúc nhãn cầu và màng bồ đào.

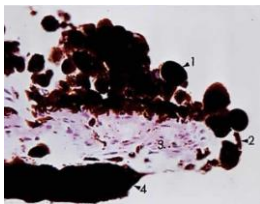
Nguồn Basky¹⁰

Màng bồ đào có nhiều chức năng quan trọng như: cung cấp dinh dưỡng cho nhãn cầu, tiết ra thủy dịch và điều hòa nhãn áp, điều tiết khúc xạ, điều chỉnh lượng ánh sáng vào trong nhãn cầu, tạo ra môi trường tối để ảnh vật in rõ nét trên võng mạc.

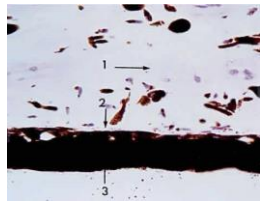
1.1.1. Mống mắt

Mống mắt là thành phần nằm phía trước nhất của màng bồ đào, quy định màu của mắt. Mống mắt nằm giữa hậu phòng và tiền phòng. Về cơ bản, mống mắt là một màng mạch cơ, mở ở trung tâm tạo nên đồng tử. Chức năng của mống mắt liên quan chặt chẽ với cấu trúc của nó. Cơ tia của mống mắt quyết định kích thước đồng tử. Lớp biểu mô sắc tố mống mắt có tác

dụng như một màn chắn ánh sáng để ánh sáng chỉ qua đồng tử tới võng mạc. Về đại thể, mống mắt có hình dạng màn chắn hơi gồ lên, có kích thước khoảng 12mm đường kính đáy và chiều cao 0,3 mm, lỗ đồng tử khoảng 3mm trong tình trạng nghỉ ngơi. Mống mắt dày nhất ở gần lỗ đồng tử và mỏng nhất ở chân mống mắt. Về vi thể: Mống mắt tạo nên giới hạn sau của góc tiền phòng. Chân mống mắt mỏng và tiếp nối với dây chằng lược ở mạng lưới bè. Bề mặt của mống mắt gồ ghề với những nếp nhăn và hốc. Diện đồng tử được giới hạn giữa nếp gấp cổ mống mắt và viền đồng tử. Phần còn lại của mống mắt gọi là vùng thể mi. Hệ thống mạch máu trong nhu mô mống mắt nằm ở $\frac{3}{4}$ trước của mống mắt cung cấp dưỡng chất cho bán phần trước của mắt qua việc khuếch tán qua thủy dịch. Động mạch vòng chính nằm trong thể mi, nơi mà phần mỏng của mống mắt gắn vào.



A) Mống mắt: 1, cơ vòng đồng tử; 2, Bờ đồng tử; 3, nhu mô mống mắt; 4, tế bào biểu mô sắc tố



B) Trung tâm mống mắt: 1, mạch máu mống mắt; 2, cơ giãn đồng tử; 3, tế bào biểu mô sắc tố.

Hình 1.2. Mô học mống mắt dưới kính hiển vi quang học.

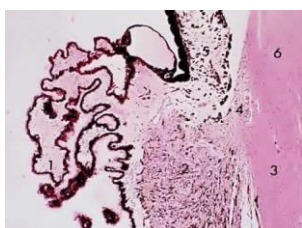
A) Mống mắt B) Trung tâm mống mắt x5

Nguồn Basky¹⁰

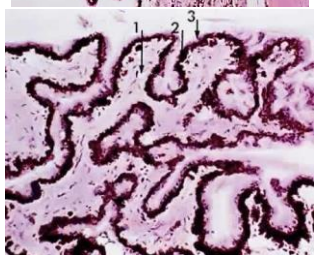
Lớp nhu mô mống mắt đặc trưng bởi có các tế bào sắc tố và các đại thực bào nằm rải rác giữa các mạch máu. Lớp tế bào nội mô mạch máu dính chặt vào thành mạch. Lớp cơ vòng của mống mắt là những dải dạng vòng của các sợi đan xen vào nhau quanh đồng tử được phân bố dây thần kinh từ dây thần kinh mi (sợi phó giao cảm). Cơ giãn mống mắt dài, có dạng dải mỏng, phân bố theo hình nan hoa, nằm ngay phía trước của lớp biểu mô sắc tố. Những sợi cơ giãn mống mắt được phân bố bởi thần kinh giao cảm. Lớp biểu mô sắc tố của mống mắt là một lớp tế bào hình trụ dày đặc sắc tố, nó trải từ mặt sau của viền mống mắt đến thể mi và sắc tố của lớp này dày đặc¹¹.

1.1.2. Thể mi

Thể mi nằm giữa mống mắt và vùng võng mạc ora serrata. Lớp tế bào biểu mô không sắc tố (nằm trong cùng) chịu trách nhiệm tiết thủy dịch và có thể sản xuất ra dịch kính. Cơ thể mi tạo thành phần lớn thể mi, nó điều chỉnh khúc xạ thông qua điều chỉnh dây Zinn làm co giãn thể thủy tinh. Lớp biểu mô của thể mi nằm ngoài lớp tế bào biểu mô không có sắc tố. Lớp cơ thể mi có nguồn gốc từ ngoại bì thần kinh còn các mạch máu nuôi dưỡng có nguồn gốc từ trung bì. Cơ thể mi có hình nón, dài 6mm, với phần thân nền tiếp giáp với gốc của thể mi và góc tiền phòng. Các đỉnh cơ tiếp hợp với hắc mạc và vùng oraserrata.



A) Thể mi: 1, tua thể mi; 2, cơ thể mi; 3, củng mạc; 4, phía trước góc tiền phòng; 5, mống mắt; 6, giác mạc.



B) Tua thể mi: 1, mao mạch; 2, tế bào biểu mô không sắc tố; 3, tế bào biểu mô sắc tố.

Hình 1.3. Mô học thể mi dưới kính hiển vi quang học.

A) Thể mi B) Tua thể mi

Nguồn Basky¹⁰

Vùng pars plana là một vùng phẳng dài 4mm từ phía sau tiền đến tựa thể mi. Nó tiếp giáp với võng mạc ngoại vi ở vùng ora serata. Các lớp biểu mô không sắc tố trải mỏng về phía trước. Các lớp biểu mô sắc tố của pars plana liên tiếp với lớp biểu mô sắc tố võng mạc. Các động mạch mi dài sau cung cấp dinh dưỡng cho vùng cơ thể mi. Cơ thể mi gồm 3 phần: cơ dọc, vòng tròn và cơ chéo. Cơ thể mi nằm giữa tựa thể mi và củng mạc. Các cơ thể mi bị chi phối bởi thần kinh phó giao cảm, gốc thần kinh trong hạch mi.

1.1.3. Hắc mạc

Hắc mạc là phần sau cùng của màng bồ đào. Hắc mạc nối tiếp với thể mi ở phía trước và kết thúc ở quanh đầu thị thần kinh, dính chặt vào đĩa thị ở phía sau. Phần trước hắc mạc dày 0,1mm, phần sau dày 0,22mm. Mặt trong

hắc mạc tiếp giáp với lớp biểu mô sắc tố của võng mạc, lớp này dính chặt với màng Bruch của hắc mạc nên bình diện dễ bị tách là giữa lớp biểu mô sắc tố võng mạc và các lớp còn lại của võng mạc. Mặt ngoài hắc mạc tiếp giáp với củng mạc. Lớp hắc mạc chính danh cách củng mạc bởi một khoang lỏng lẻo khoang thượng hắc mạc, khoang này đi từ cửa củng mạc đến cách thị thần kinh vài milimet. Hắc mạc có chứa các khoang lớn, có chức năng như hệ thống dẫn lưu bạch huyết của mắt. Hắc mạc chứa các tế bào cơ trơn vô mạch, nhiều nhất là sau vùng hậu cực, khi co lại có thể gây mỏng hắc mạc, điều đó giúp hắc mạc không bị dày lên khi các khoang ảo mở rộng. Thay đổi độ dày hắc mạc cũng làm thay đổi độ dày võng mạc.¹⁰. Lớp hắc mạc chính danh có hai thành phần chính:

- Chất đệm của hắc mạc: là tổ chức liên kết với chất cơ bản, nhiều sợi đàn hồi, các nguyên bào sợi và các tế bào sắc tố.

- Các mạch máu:

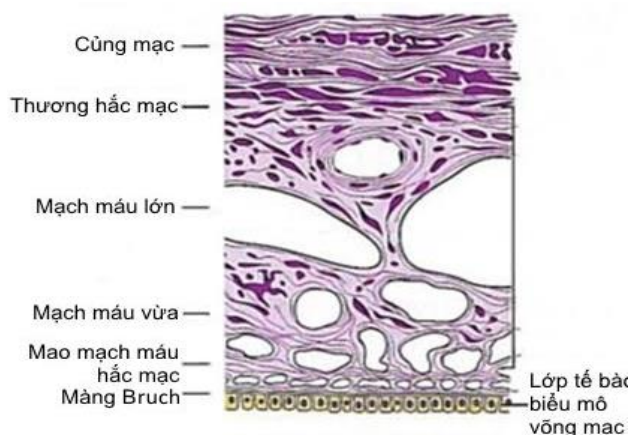
Có 15-20 động mạch mi ngắn sau bắt nguồn từ động mạch mắt xuyên qua củng mạc ở quanh thị thần kinh. Các động mạch này chia nhánh chằng chịt trong hắc mạc nối với nhánh quạt ngược của vòng động mạch lớn của mống mắt ở phía trước. Nhánh quạt ngược của vòng động mạch lớn của mống mắt chạy từ trước ra sau, tưới máu cho một phần hắc mạc ở phía trước. Trong vùng quanh đĩa thị, 2 hoặc 3 động mạch mi ngắn sau cấp máu nuôi dưỡng hắc mạc và thị thần kinh tạo thành vòng động mạch Zinn. Các mạch máu ở hắc mạc chia 3 lớp từ ngoài vào trong gồm lớp mạch lớn là lớp Haller, lớp mạch trung bình là lớp Sattler và lớp mao mạch hắc mạc. Các mạch ở cực sau hắc mạc sắp xếp thành từng tiểu thủy. Các mạch ở chu biên hắc mạc đi song song và nối nhau bởi các mao mạch tạo nên hình ảnh cái thang. Mao mạch hắc mạc là mao mạch lớn nhất trong cơ thể. Thành mao mạch hắc mạc có 2 lớp, lớp nội mô chỉ có 1 lớp tế bào dẹt, ngoài cùng là những tế bào quanh mạch. Thành mao mạch hắc mạc có các lỗ đường kính 60nm ở nội mô cho phép khuếch tán các chất chuyển hóa qua biểu mô sắc tố của võng mạc. Các tĩnh mạch của hắc mạc tập trung nhiều ở cực sau nhãn cầu và đổ về 4 tĩnh mạch xoắn (trích trùng) để chảy về các tĩnh mạch mắt.

- * Màng Bruch là màng đáy mỏng, gồm năm lớp từ trong ra ngoài:

- Màng đáy của biểu mô sắc tố.

- Lớp collagen trong.
- Lớp sợi đàn hồi.
- Lớp collagen ngoài.
- Màng đáy của nội mô mao mạch hắc mạc.

Các dây thần kinh của hắc mạc đều xuất phát từ các dây thần kinh mi. Có 10-20 dây thần kinh mi gắn sau mang các sợi thần kinh giao cảm điều hòa lưu lượng máu ở hắc mạc. Các dây thần kinh mi đi qua khoang thượng hắc mạc vào hắc mạc tạo thành những đám rối thần kinh ở quanh các mạch máu. Ở ngoài các đám rối này có nhiều tế bào hạch. Sau khi đi vào hắc mạc, các nhánh thần kinh đi kèm các nhánh động mạch. Các nhánh thần kinh này nối nhau thành một mạng thần kinh cơ bản, từ đó xuất phát các sợi thần kinh đi đến các mạch máu, tới tận lớp mao mạch hắc mạc¹².



Hình 1.4. Mô học hắc mạc.

Nguồn Basky¹⁰

1.2. Dịch tế học u hắc tố ác tính màng bồ đào

Màng bồ đào là cơ quan giàu mạch máu trong mắt, mặc dù có kích thước nhỏ nhưng có nhiều loại u phát triển tại đây. U có thể lành tính và ác tính. U tại mống mắt hay gặp u hắc tố ác tính 65%, u hắc tố lành tính 30%, u cơ trơn 2,5% và khó phân loại 2,5%¹³. U tại thể mi gặp u hắc tố ác tính chiếm 51,1%, u hắc tố lành tính 17,0%, u tế bào biểu mô tủy 8,5%, u cơ trơn 4,3%, u tế bào thần kinh 2,1%, u tuyến biểu mô sắc tố 4,3%, u tuyến biểu mô không sắc tố 2,1%, u hạt 4,3%, khối u di căn 2,1%, còn lại là khó phân loại¹⁴. U tại hắc mạc hay gặp u hắc tố ác tính, u hắc tố lành tính, nốt ruồi hắc mạc, u xương hắc mạc, u di căn đến hắc mạc¹⁵.

1.2.1. Tỷ lệ và phân bố u hắc tố ác tính màng bồ đào

Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ ước tính mắc khối u ác tính nội nhãn vẫn tương đối ổn định trong 30 năm qua. Tỷ lệ mắc ước tính thay đổi theo độ tuổi hàng năm là 6 trên một triệu dân dựa trên khảo sát Ung thư Quốc gia lần 3 được tiến hành từ năm 1969 đến năm 1971. Kể từ đó, chương trình Giám sát, dịch tễ học và kết quả cuối cùng (SEER) của Viện Ung thư Quốc gia đã biên soạn cơ sở dữ liệu để cho ra tỷ lệ mắc bệnh ung thư ở Hoa Kỳ. Chín trung tâm lưu trữ dữ kiện bệnh lý SEER khu vực đã báo cáo tất cả các trường hợp ung thư mới từ năm 1973-1975, hai dữ kiện đăng kí đã được bổ sung vào năm 1992. Tỷ lệ hàng năm thay đổi theo các độ tuổi của UHTAT màng bồ đào đã được báo cáo là 7 trên mỗi triệu dân trong giai đoạn 1973-1977. Gần đây hơn, dữ liệu SEER cho thấy tỷ lệ mắc ung thư mắt và ung thư hốc mắt vẫn tương đối ổn định từ năm 1992 đến năm 1999 là 7,6 trường hợp trên một triệu dân đến 7,3 trường hợp trên một triệu dân. Dân số Hoa Kỳ từ năm 2000 được sử dụng làm dân số chuẩn cho những điều chỉnh này và thể hiện sự thay đổi so với các ước tính trước đó. Trong một cuộc điều tra tỷ lệ UHTAT màng bồ đào thực hiện từ 1984 đến 1989 ở 6 bang New England của Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc hàng năm là 7,4 trường hợp trên một triệu dân ¹⁶. Law (2012) báo cáo tỷ lệ mắc UHTAT màng bồ đào tương tự từ các cuộc điều tra được tiến hành ở Canada ¹⁷. Trong hầu hết các quần thể, tỷ lệ này vẫn không thay đổi trong vài thập kỷ qua. Tỷ lệ mắc UHTAT màng bồ đào không thay đổi ở 6 trường hợp trên một triệu dân trong thời gian 35 năm từ 1961 đến 1996 ở Israel ¹⁸. Theo Burr và cộng sự (2007), tỷ lệ mắc cao hơn đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu dựa trên dân số ở Vương quốc Anh, tỷ lệ mắc bệnh ước tính là 11,6 trường hợp trên một triệu người/năm ¹⁹. Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ ước tính khoảng 2200 trường hợp mắc mới của tất cả các bệnh ung thư nội nhãn chính (nhãn cầu và hốc mắt) đã được chẩn đoán tại Hoa Kỳ vào năm 2002, trong đó khoảng 200 ca tử vong do các khối u ác tính này. Giả sử 70% của tất cả các khối u ác tính mắt ban đầu là UHTAT màng bồ đào, điều này cho thấy ít nhất 1600 trường hợp UHTAT màng bồ đào mới và khoảng 150 ca tử vong mỗi năm ²⁰.

UHTAT màng bồ đào xảy ra chủ yếu ở các cá thể của chủng tộc da trắng mắt xanh, có liên quan đến tuổi già và được báo cáo xảy ra thường xuyên hơn ở nam so với nữ giới. Dữ liệu SEER cho thấy tỷ lệ tăng theo độ tuổi ở cả nam và nữ, tỷ lệ nam giới cao hơn ở lứa tuổi trên 35 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh thay đổi

theo các dân tộc khác nhau, lần lượt là 8.9, 2.4, 3.9, 2.4 và 5.2 trường hợp trên một triệu dân cho người da trắng, người da đen, người Mỹ da đỏ / người Alaska, người châu Á / Thái Bình Dương và người gốc Tây Ban Nha. Số liệu thống kê gần đây cho thấy sự phân bố độ tuổi với các trường hợp ung thư nhãn cầu và hóc mắt mới là 32%, 24%, 22% và 22% tương ứng cho các cá nhân ở độ tuổi <50, 50–64, 65–74 và 75 tuổi. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy rằng tuổi trung bình để chẩn đoán cho người da trắng là khoảng 60 tuổi ²¹.

Trong báo cáo các trường hợp UHTAT mắt từ Cơ sở Dữ liệu Ung thư Quốc gia Mỹ, hơn 92% là người da trắng không phải gốc Tây Ban Nha, 52% là nam giới, tuổi trung bình chẩn đoán là 60,4 tuổi, với 75% từ 50 tuổi trở lên. Điều này phù hợp với độ tuổi trung bình khi chẩn đoán 61 tuổi thu được từ cuộc khảo sát ở New England ²⁰. Tương tự như vậy, một nghiên cứu của 184 bệnh nhân Phần Lan với UHTAT màng bồ đào được chẩn đoán cho thấy 47% mắc là nam giới và độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 60 tuổi ²².

Chủng tộc và nguồn gốc của tổ tiên dường như có liên quan đến sự phát triển của UHTAT màng bồ đào. Các cuộc điều tra giữa các quần thể châu Phi và châu Á cho thấy nguy cơ bệnh là thấp. Các nghiên cứu của các tác giả ở Đông Á như Zhou (2021) cho thấy tỷ lệ khoảng 0,2 ca/ 1 triệu người/ năm ²³. Tương tự, ở Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc bệnh ở người Mỹ gốc Phi hoặc các nhóm chủng tộc hoặc dân tộc khác thấp hơn nhiều so với người da trắng mắt xanh ¹⁶.

Trong nghiên cứu dựa trên dân số ở Israel, có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm dân tộc, tỷ lệ cao nhất đã được quan sát thấy ở những người có cha mẹ người Mỹ hoặc Đông Âu ¹⁸. Kết quả từ một nghiên cứu bệnh chứng trước đây cho thấy nguy cơ UHTAT màng bồ đào ở những cá nhân thuộc tổ tiên Bắc Âu cao hơn so với những người gốc châu Âu hoặc Địa Trung Hải. Dường như có tính biến dị về dân tộc ở cả tỷ lệ mắc và độ tuổi lúc chẩn đoán. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán UHTAT màng bồ đào ở người châu Á - Ấn độ theo Biswas (2004) được ước tính là 46,1 tuổi ²⁴.

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ gây u hắc tố ác tính màng bồ đào

1.2.2.1. Đặc điểm chủng tộc

Một số đặc điểm cá nhân có liên quan đến tăng nguy cơ UHTAT màng bồ đào, bao gồm móng mắt màu nhạt, da trắng và nốt ruồi ở mắt, hội chứng nốt ruồi loạn sản và nhiễm sắc tố da. Trong một nghiên cứu bệnh chứng gần

đây dựa trên dân số ở Úc, có sự gia tăng nguy cơ UHTAT hắc mạc và thể mi liên quan với sắc tố mắt không có màu nâu, có bốn hoặc nhiều hơn một nốt ruồi ở da mặt sau lưng và các chi, nheo mắt khi ở ngoài trời như một đứa trẻ do thiếu sắc tố ở mắt. Theo Gallagher (1985) nghiên cứu trên 90 mắt bị bệnh UHTAT màng bồ đào, tiền sử trước đây của bệnh nhân bị u ác tính vị trí khác ngoài mắt cũng đã được xem xét như là một yếu tố nguy cơ²⁵.

Vai trò của nội tiết tố và các yếu tố sinh sản đã và đang được nghiên cứu, có kết quả đang cần xem xét. Một số nghiên cứu báo cáo về tỷ lệ phát triển UHTAT ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ hoặc xuất hiện bệnh UHTAT màng bồ đào liên quan đến thai, điều đó cho thấy ảnh hưởng của nội tiết tố²⁶.

Một nghiên cứu đánh giá có hệ thống về các phân tích tổng hợp của Nayman (2017) đã xác định được 9 yếu tố nguy cơ đáng kể để phát hiện u hắc tố ác tính màng bồ đào là: nốt ruồi ở da không điển hình, nghề nghiệp: nấu ăn hoặc hàn, màu da trắng, màu mắt sáng, nốt ruồi da bình thường, nốt ruồi ở móng mắt, xu hướng dễ cháy nắng và tàn nhang ở da²⁷.

1.2.2.2. Yếu tố di truyền

Thay đổi sinh lý hoặc thay đổi di truyền có thể được kết hợp với sự xuất hiện của UHTAT màng bồ đào mặc dù vẫn chưa có những phát hiện nhất quán trong các nghiên cứu. Có những phát hiện tương đối liên quan đến vai trò của di truyền trong sự phát triển của UHTAT màng bồ đào. Một số nghiên cứu đã xem xét mối liên quan của UHTAT màng bồ đào với u hắc tố da, với các mối liên quan di truyền²⁸. Sự xuất hiện của UHTAT màng bồ đào trong các thành viên của một gia đình và qua nhiều thế hệ cho thấy sự di truyền có thể đóng một vai trò nhất định. Có trường hợp lâm sàng của 2 anh chị em bị UHTAT màng bồ đào đã được Walker (1979) báo cáo, các trường hợp bệnh nhân đều được chẩn đoán trước 40 tuổi và bệnh tiến triển mạnh. Trong y văn cũng có trường hợp báo cáo 4 người trong 1 nhà bị UHTAT màng bồ đào²⁹.

Vai trò của gen đã được chỉ ra liên quan đến sinh bệnh học của cả khối u hắc tố da và ung thư vú cũng đã được nghiên cứu trong UHTAT màng bồ đào. Trong nghiên cứu cho thấy không có mối liên hệ giữa UHTAT màng bồ đào và đột biến điểm c-Ha-rasproto-oncogene cũng như thay đổi di truyền trong gen c-Ki-ras-2 ở codon 12, 13 và 61. Tương tự như vậy, các biến thể

thuộc alen cho gen receptor melancortin-1 (MC1R) dường như không đóng vai trò trong sự phát triển của UHTAT màng bồ đào. Có những phát hiện chưa được đánh giá về vai trò của gen CDKN2 (p16) như là một gen ức chế khối u trong UHTAT màng bồ đào. Mặc dù không có gen đột biến đặc trưng nào được xác định trong các gia đình có thành viên bị mắc cả khối UHTAT ở da và mắt²⁹. Các nghiên cứu trên động vật đã gợi ý có thể có một yếu tố di truyền chung. Việc xác định di truyền góp phần vào sự kết hợp gia đình của khối u hắc tố da và mắt hoặc ung thư khác đòi hỏi phải tìm hiểu thêm. Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp UHTAT màng bồ đào được báo cáo không liên quan đến các yếu tố điển hình của các bệnh có nguyên nhân di truyền mạnh, do đó ngay cả khi có một thành phần di truyền, có khả năng là môi trường hoặc các yếu tố khác quan trọng hơn trong việc kích thích sự phát triển của bệnh.

1.2.2.3. Yếu tố môi trường hoặc nghề nghiệp

Yếu tố quan trọng để phòng ngừa UHTAT màng bồ đào là xác định môi trường hoặc nghề nghiệp phơi nhiễm để có thể phòng tránh. Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và bức xạ tia cực tím có liên quan đến bệnh sinh của u hắc tố da. Chúng cũng có thể đóng một vai trò trong nguyên nhân của UHTAT màng bồ đào nhưng sự kết hợp của tiếp xúc với môi trường UV và UHTAT màng bồ đào là ít rõ ràng hơn so với u hắc tố da. Theo nghiên cứu của Seddon (1990) trên 197 bệnh nhân, tác giả đã đánh giá vị trí khối u liên quan đến phơi nhiễm bức xạ cực tím của hắc mạc và tính dễ bị tổn thương của hắc mạc với bức xạ tia cực tím là chưa rõ ràng³⁰.

Phơi nhiễm nghề nghiệp với ánh sáng tia cực tím hoặc hóa chất cũng là nguyên nhân của UHTAT màng bồ đào. Shah (2005) đã nghiên cứu mối liên hệ giữa UHTAT màng bồ đào và việc sử dụng đèn cực tím, phơi nắng cường độ mạnh. Tiếp xúc nghề nghiệp với ánh sáng tia cực tím của các thợ hàn hoặc tiếp xúc với amiăng và hóa chất tại nơi làm việc có liên quan đến tăng nguy cơ UHTAT màng bồ đào. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào khẳng định được điều này³¹.

Tiếp xúc với bức xạ tần số vô tuyến (dưới dạng bộ radio và điện thoại di động) gần đây đã được chứng minh là có liên quan đến UHTAT màng bồ đào ở một nghiên cứu bệnh chứng ở Đức³². Các yếu tố nhiễu tiềm tàng không

được nghiên cứu trong nghiên cứu này, chẳng hạn như phơi nhiễm nghề nghiệp hoặc tiếp xúc với bức xạ cực tím. Ngược lại, một phân tích tỷ lệ mắc UHTAT màng bồ đào cho thấy không có sự tương quan với sự gia tăng sử dụng điện thoại di động theo thời gian ở Đan Mạch³³. Việc nghiên cứu thêm là cần thiết trước khi có thể đưa ra các khuyến nghị. Nếu bức xạ tần số vô tuyến thực tế là nguyên nhân, các nghiên cứu trong tương lai có thể chứng minh tỷ lệ tăng UHTAT màng bồ đào khi các công nghệ này ngày càng trở nên phổ biến.

1.2.2.4 Khám sàng lọc u hắc tố ác tính màng bồ đào trong cộng đồng.

Hiểu biết về các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn hoặc các yếu tố ảnh hưởng đến UHTAT màng bồ đào sẽ hỗ trợ trong việc sàng lọc và phát hiện ung thư hắc tố sớm. Ở Phần Lan, 87% bệnh nhân có triệu chứng, chủ yếu là mờ mắt và tổn thương thị trường, trước khi đi khám sức khỏe³⁴. Tại Vương quốc Anh, hầu hết các khối u hắc tố mắt được phát hiện khi các bác sĩ khám mắt ở phòng khám. Một nghiên cứu của Damato (2001) trên 223 bệnh nhân từ năm 1997 đến năm 2000 cho thấy rằng có đến 45% tất cả các khối u được phát hiện ở những bệnh nhân không triệu chứng và có thể đã bị bỏ qua khi sàng lọc³⁵. Ngoài ra, các khối u ở những bệnh nhân ít triệu chứng có khả năng được phát hiện chỉ khi có giảm thị lực, u ở vị trí rìa trước thể mi hay rìa hắc mạc phần phía trước xích đạo. Việc chẩn đoán UHTAT màng bồ đào do các chuyên gia dịch kính võng mạc và các bác sĩ nhãn khoa khác đã được cải thiện ở mức độ chính xác cao hơn do đã cải thiện kỹ thuật soi đáy mắt gián tiếp, siêu âm, chụp CT, chụp MRI^{36, 37, 38, 39}.

1.3. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học u hắc tố ác tính màng bồ đào

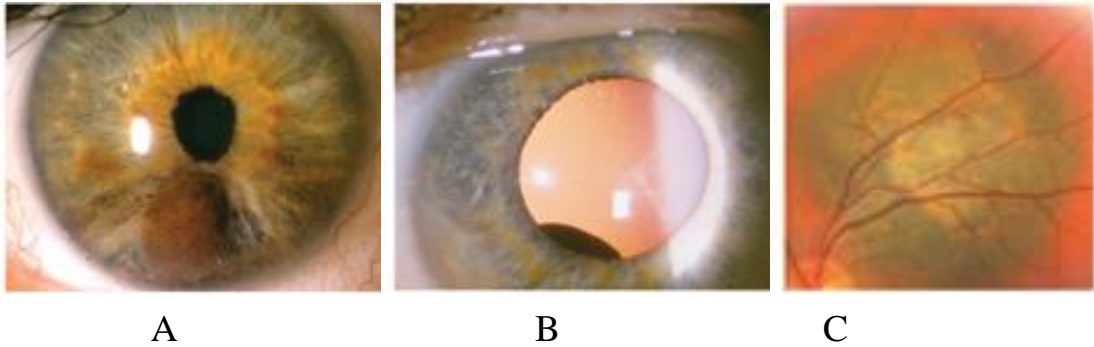
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng u hắc tố ác tính màng bồ đào

1.3.1.1. Triệu chứng lâm sàng

Các dấu hiệu lâm sàng của UHTAT màng bồ đào phụ thuộc vào kích thước và vị trí của khối u. Bệnh có thể biểu hiện dưới dạng từ không triệu chứng, hay phát hiện tình cờ trong quá trình kiểm tra mắt, qua các rối loạn thị giác khác nhau dẫn đến mất thị lực. Thị lực bị tổn thương do sự che khuất, chèn ép của khối u vào vùng hoàng điểm hoặc do bong võng mạc. Khi được chẩn đoán UHTAT màng bồ đào, phần lớn bệnh nhân đã có triệu chứng, tuy nhiên vẫn có khoảng 30% có thể không có triệu chứng.

Giai đoạn sớm của UHTAT màng bồ đào có thể có các hình ảnh sau:

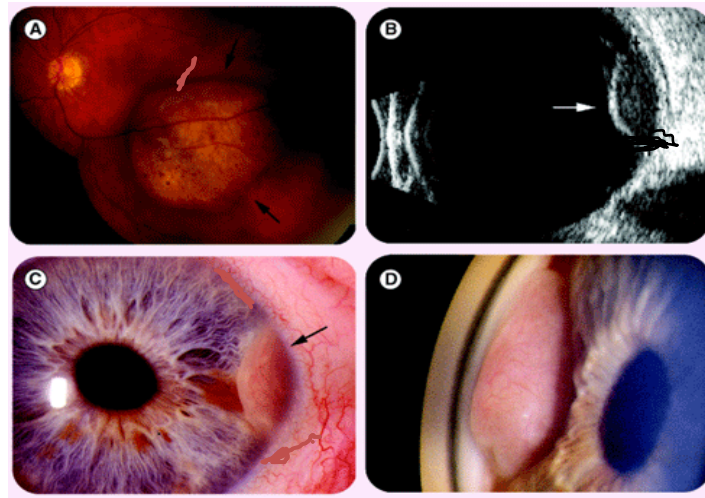
- UHTAT mỏng mắt: hình ảnh 1 khối nhỏ xám đen trên mỏng mắt
- UHTAT thể mi: giai đoạn sớm thường khó phát hiện, cần đặt kính 3 mặt gương Goldmann khám vô tình thấy: khối xám tròn đặc, bờ rõ, vùng thể mi.
- UHTAT hắc mạc: giai đoạn sớm khó chẩn đoán xác định. Chủ yếu theo dõi kích thước thay đổi theo thời gian. Ban đầu thấy khối nhỏ thường màu xám, bờ rõ, thành mỏng.



*Hình 1.5. Hình ảnh UHTAT MBD giai đoạn sớm
A)UHTAT mỏng mắt B)UHTAT thể mi C)UHTAT hắc mạc*

Nguồn William⁴⁰

Khối u hắc mạc ác tính màng bồ đào thường biểu hiện dưới dạng hình vòm hoặc hình nấm. Có thể thấy đốm lipofuscin màu da cam trên bề mặt. Thường có bong võng mạc thứ phát. Có thể gặp dạng u hắc tố không có sắc tố. U hắc tố thể mi có thể thấy khi đồng tử bị giãn rộng, thể hiện như tổn thương hình vòm hay đội gậy gò mỏng mắt lên. Bệnh nhân có thể đau hoặc không đau, có thể gây ra sự dịch chuyển thể thủy tinh và dịch kính với các rối loạn khúc xạ. Các biến chứng thường gặp như đục thể thủy tinh hoặc glôcôm. UHTAT mỏng mắt thường không có triệu chứng về mặt chức năng (cơ năng) nhưng dễ được phát hiện với các biểu hiện như sự phát triển bất thường của tổn thương sắc tố trên mỏng mắt. Nếu tổn thương ở cả 2 mắt thì thường là u di căn từ nơi khác đến mắt. Tổn thương nhiều vị trí và hai bên đáy mắt được chẩn đoán là khối u từ nơi khác di căn đến hắc mạc. Xuất huyết, viêm và đau hiếm gặp nhưng có thể thấy trong các khối u lớn. Một dạng UHTAT khác là thể dẹt biểu hiện khá khuếch tán, có độ chiều cao <5 mm và thường trải rộng hơn một phần tư võng mạc. Các tổn thương nhỏ rất khó chẩn đoán. Theo tác giả Hoàng Thị Hạnh (2012) thì UHTAT màng bồ đào có 20 -30 % không có hắc tố⁹.



Hình 1.6. Hình ảnh điển hình UHTAT MBĐ

A) U hắc tố ác tính hắc mạc hình nấm B) Hình ảnh siêu âm B điển hình khối U hắc tố ác tính hắc mạc hình vòm C) U hắc tố mỏng mắt không sắc tố với mạch máu nuôi xuyên củng mạc D) U hắc tố mỏng mắt không sắc tố xâm lấn vùng góc.

Nguồn Kamalesh ⁴¹

Để khám bệnh nhân nghi ngờ UHTAT màng bồ đào, cần sinh hiển vi, kính 3 mặt gương Goldmann và kính Volk. Siêu âm B-scan, rất hữu ích cho việc mô tả và đo kích thước theo dõi khối u. Siêu âm bán phần trước cho hình ảnh chính xác các khối u của mỏng mắt, thể mi và chụp X quang huỳnh quang cũng có thể hỗ trợ trong chẩn đoán ⁴². Mặc dù phần lớn các trường hợp UHTAT màng bồ đào có thể được chẩn đoán đúng đến 95% mà không cần làm xét nghiệm xâm lấn tổn thương nội nhãn. Finger và cộng sự sử dụng phương pháp sinh thiết kim nhỏ (FNA) để chẩn đoán nghiên cứu tế bào học ⁴³. Tuy nhiên, theo tác giả Ferry báo cáo sau khi theo dõi trên 100 bệnh nhân, các khối u có thể bị bỏ qua hoặc chẩn đoán sai đến 23% ⁴⁴.

1.3.1.2. Triệu chứng cận lâm sàng.

Các phương pháp cận lâm sàng hỗ trợ rất nhiều trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Tuy nhiên tùy vào vị trí và giai đoạn của khối UHTAT mà hình ảnh cận lâm sàng có thể điển hình hoặc không. Ở giai đoạn sớm của bệnh, theo dõi hình ảnh lâm sàng vẫn là chủ yếu.

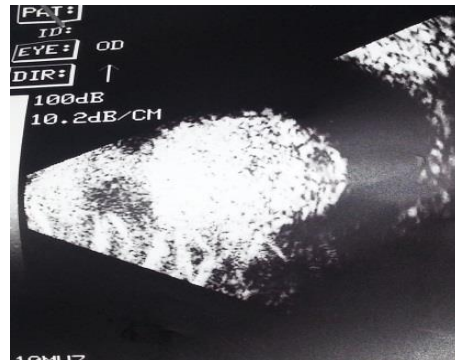
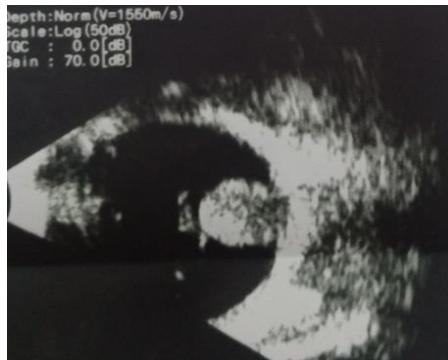
Siêu âm: Là xét nghiệm chính để giúp chẩn đoán xác định UHTAT màng bồ đào. Siêu âm rất hữu ích trong việc xác định kích thước, chiều cao, đường kính đáy, xâm lấn ngoại nhãn và theo dõi sự phát triển của khối u.

- Siêu âm A: UHTAT màng bồ đào sau có hình ảnh khá điển hình là hình ảnh phản âm từ trung bình đến thấp (80%). Siêu âm A dùng trong chẩn đoán u hắc tố ác tính hắc mạc.



Hình 1.7. Siêu âm A UHTAT màng bồ đào.

- Siêu âm B: UHTAT hắc mạc có 4 hình ảnh điển hình là: Hình ảnh rỗng âm trong khối u với bờ rõ, bóng cản trong hốc mắt, xâm lấn lõm hắc mạc ở đáy khối u, khối u có hình nấm hoặc hình vòm. UHTAT thể mi to xâm lấn buồng dịch kính có thể có hình ảnh khối vòm, giảm âm trong khối u với bờ rõ.



Hình 1.8. Siêu âm B UHTAT hắc mạc điển hình

Hình 1.9. Siêu âm B UHTAT Thể mi xâm lấn vào buồng dịch kính

- Siêu âm UBM: UHTAT thể mi, mỏng mắt có hình ảnh u xâm lấn tổ chức mỏng mắt và thể mi. Bờ rõ, mật độ âm khá đồng nhất.



Hình 1.10. Siêu âm UBM UHTAT mỏng mắt xâm lấn mỏng mắt và góc tiền phòng, áp sát mặt sau giác mạc.



Hình 1.11. Siêu âm UBM UHTAT thể mi

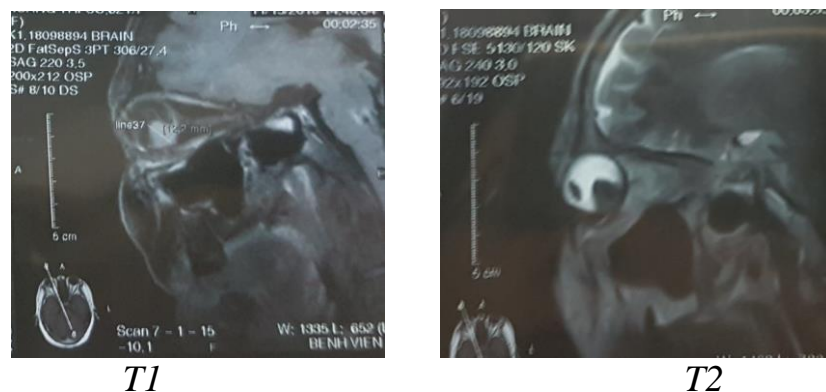
Chụp mạch kí huỳnh quang: Độ chính xác của chẩn đoán không cao. Khối u to có thể thấy hình ảnh vòng tuần hoàn kép, dò huỳnh quang rộng không đều ở thì sớm, khối u bị nhuộm màu ở thì muộn, nhiều điểm tổn thương vùng biểu mô sắc tố võng mạc. Nhưng khi u to quá gây xuất huyết dịch kính hoặc bong võng mạc cao thì không chụp được.

Chụp OCT: Có hình ảnh bong võng mạc, tổn thương phía sau võng mạc, chiều dày võng mạc bình thường, các tế bào cảm thụ ánh sáng còn nguyên vẹn. Tuy nhiên, hình ảnh không điển hình của UHTAT màng bồ đào.

Chụp mạch bằng indocyaninne: Tùy thuộc vào độ dày, mạch máu, tỷ lệ sắc tố của khối UHTAT màng bồ đào sau, hình ảnh rất đa dạng. Hình ảnh có giá trị chẩn đoán phân biệt với các loại u màng bồ đào khác là không điển hình. Có thể thấy hình ảnh ngấm thuốc kém trong suốt quá trình tiêm chụp, so với hắc mạc xung quanh thì bình thường.

Chụp CT scanner: Cho hình ảnh khối u nội nhãn với bờ rõ, hình nấm hoặc hình khối vòm, tăng âm khi tiêm thuốc cản quang.

Chụp MRI: Cho hình ảnh đặc trưng của khối UHTAT hắc mạc. Tăng âm thì T1 và giảm âm thì T2. Và hình dáng đặc trưng của UHTAT màng bồ đào như khối u bờ rõ, hình khối vòm hoặc nấm. Đánh giá được tình trạng xuất ngoại của u.



T1

T2

Hình 1.12. Chụp MRI UHTAT hắc mạc

1.3.2. Tiến triển

1.3.2.1. Xâm lấn ngoại nhãn

Ở bất kì giai đoạn nào UHTAT hắc mạc cũng có thể xâm lấn ra ngoài nhãn cầu. Quá trình xâm lấn đi theo các đường vào của động mạch mi, tĩnh mạch xoắn và hệ thống tĩnh mạch. U xâm lấn ngoại nhãn cầu có thể ở dạng nốt, bị bao quanh bởi bao tenon hoặc u cũng có thể ở dạng tỏa lan. Nếu bị bỏ qua, khối u có thể gây lồi mắt. Theo Coupland (2008) thì u hắc tố ác tính hắc mạc hiếm khi xâm lấn xuyên qua ống thị giác vào trong khoang sọ não ⁴⁵.

1.3.2.2. Di căn

Theo nghiên cứu khoảng 50% bệnh nhân UHTAT màng bồ đào có tái phát, di căn, bệnh thường xuất hiện ngay năm thứ 2 sau phẫu thuật khối u. Bệnh nhân bị di căn sẽ tiến triển nặng hơn, nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm. Theo tác giả Carvajal (2017) UHTAT thường di căn đến gan, ít khi đến phổi, da hay xương. Hiếm khi u di căn vào hệ bạch huyết, kể cả khi u xuất ngoại ⁴⁶. Hầu hết bệnh nhân di căn chết trong khoảng 7 tháng sau khi triệu chứng khởi phát. Tuy nhiên, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, khả năng sống sót đã được kéo dài hơn nhờ vào các phương pháp như: phẫu thuật cắt bỏ một phần gan, xạ trị trong chọn lọc bằng hạt vi cầu phóng xạ Yttrium-90, điều trị nhắm trúng đích với thuốc ipilimumab, đặc biệt là sử dụng hệ thống nút mạch máu gan. Sự phát triển về các phương pháp cận lâm sàng cũng giúp nhiều trong chẩn đoán, như: chụp CT ổ bụng, cộng hưởng từ, xét nghiệm chức năng gan, đếm tế bào UHTAT ⁴⁷.

1.3.3. Chẩn đoán

1.3.3.1. Chẩn đoán:

Việc chẩn đoán UHTAT màng bồ đào dựa theo mục triệu chứng lâm sàng ở trên.

- UHTAT móng mắt: Thường là khối xám đen trên móng mắt kích thước đáy >3mm, cao hơn 1mm, mật độ chắc, nhất là trên siêu âm UBM, có mạch nuôi.

- UHTAT thể mi: Thường là khối xám đen, bờ rõ tại vùng thể mi, mật độ chắc, nhất là trên siêu âm UBM, có mạch nuôi có thể xuyên qua củng mạc.

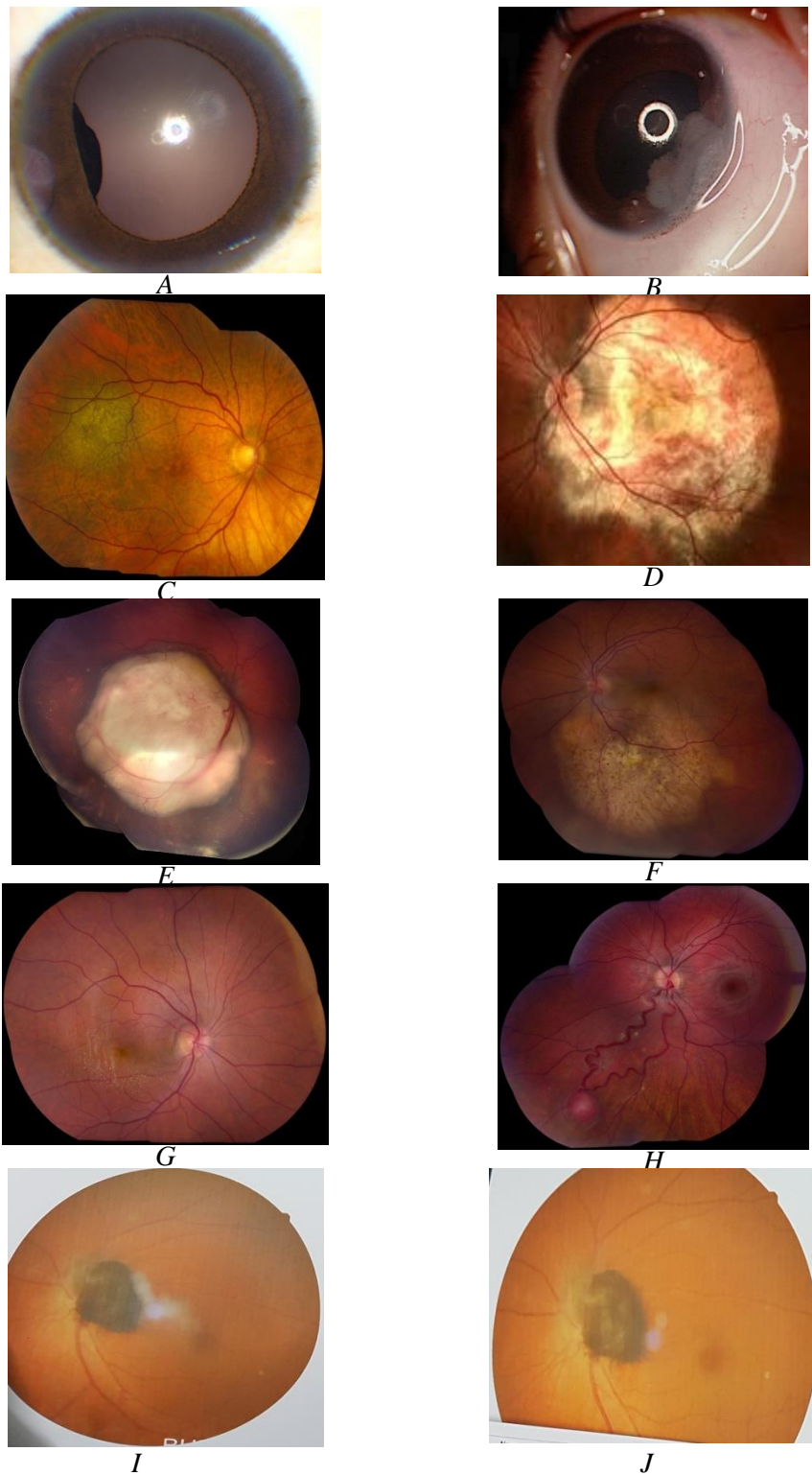
- UHTAT hắc mạc: Thường là khối xám đen, bờ rõ, có chiều cao > 3mm, siêu âm B đặc trưng (hình khối vòm hoặc nấm, bóng cản hốc mắt, vùng rộng âm trong u, xâm lấn hắc mạc) chụp MRI hình ảnh u màng bồ đào với mật độ chắc, tăng âm T1 và giảm âm T2.

1.3.3.2. Chẩn đoán phân biệt:

- U mỏng mắt chẩn đoán phân biệt với nốt ruồi (chiều cao nốt ruồi mỏng mắt < 1mm), nang mỏng mắt (siêu âm UBM có dịch trong nang), u di căn từ nơi khác (màu vàng hoặc trắng, có nhiều thùy), nốt viêm màng bồ đào Bussaca (nốt nhỏ màu hồng vàng đi kèm viêm màng bồ đào)¹³.

- U thể mi: u hắc tố lành tính, u tế bào biểu mô tủy, u cơ trơn, u tế bào thần kinh, u tuyến biểu mô sắc tố, u tuyến biểu mô không sắc tố, u hạt, khối u di căn. U thể mi giai đoạn sớm rất khó chẩn đoán phân biệt. U thường được chẩn đoán tình cờ qua thăm khám hoặc siêu âm UBM. Chỉ có cách cắt u làm giải phẫu bệnh để chẩn đoán xác định¹⁴.

- U tại hắc mạc hay gặp u hắc tố ác tính, u hắc tố lành tính, nốt ruồi hắc mạc, u xương hắc mạc, và u di căn đến hắc mạc. Màu sắc, hình dạng, kính thước, vị trí tổn thương, là những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán bệnh và cần chẩn đoán phân biệt các bệnh khác như nốt ruồi hắc mạc (bờ rõ gọn, chiều cao < 2,5mm), u xương võng mạc (u lan tỏa, màu khá sáng) và u hắc tố thị thần kinh – melanocytoma (kích thước u không thay đổi), u mao mạch hắc mạc (u thường màu hồng, kích thước u phát triển rất chậm, hình ảnh MRI không điển hình UHTAT), u di căn từ nơi khác đến (thường có nhiều thùy và màu sắc sáng), u nguyên bào võng mạc (gặp ở trẻ em, MRI và siêu âm có hình ảnh canxi). Các dạng tổn thương lành tính thường không tăng kích thước và xâm lấn xung quanh sau khoảng 3-6 tháng theo dõi. Các loại u màng bồ đào khác không có hình ảnh UHTAT màng bồ đào điển hình trên siêu âm UBM, siêu âm B và chụp MRI¹⁵.



Hình 1.13. U nội nhãn khác

A) U biểu mô tuyến Fuchs B) U nang tế bào biểu mô thể mi C) Nốt ruồi hắc mạc D) U xương hắc mạc E) Ung thư nguyên bào võng mạc F) U ác tính di căn hắc mạc G) U mao mạch hắc mạc H) U mao mạch võng mạc I) Khối u hắc tố thị thần kinh tại thời điểm phát hiện J) U hắc tố TTTK Sau 6 tháng theo dõi

Nguồn William⁴⁰.

1.3.3.4. Chẩn đoán giai đoạn khối u:

Phân loại, chẩn đoán giai đoạn của bệnh ung thư mắt là một trong những yếu tố quan trọng trong việc nghiên cứu và theo dõi điều trị bệnh. Hệ thống phổ biến nhất được sử dụng để mô tả các giai đoạn của u hắc tố ác tính màng bồ đào là hệ thống TNM của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (*American Joint Committee on Cancer - AJCC*)⁴⁸ và hệ thống được sử dụng bởi Hiệp hội nghiên cứu U hắc tố Nhãn cầu (COMS)⁴.

Hệ thống TNM của AJCC được dựa trên 3 phần thông tin quan trọng:

T (Tumor) mô tả kích thước của khối u chính, cho dù nó đã xâm lấn vào các cấu trúc lân cận.

N (Nodes) mô tả liệu ung thư đã lan đến hạch bạch huyết lân cận.

M (Metastasized) chỉ ra ung thư đã di căn đến các cơ quan khác của cơ thể: phổ biến nhất là gan.

Số hoặc chữ xuất hiện sau khi T, N, M và cung cấp thêm thông tin chi tiết về từng yếu tố:

Các con số từ 0 đến 4 thể hiện việc tăng mức độ nghiêm trọng.

Các chữ X có nghĩa là "không thể đánh giá" vì thông tin không có sẵn.

Các u hắc tố ác tính màng bồ đào xuất phát từ mống mắt, thể mi hoặc từ hắc mạc. Các loại "T" cho u hắc tố ác tính mống mắt là khác nhau so với các loại "T" cho u hắc tố ác tính thể mi và u hắc tố ác tính hắc mạc, nhưng các loại N và M là như nhau cho tất cả các khối u ác tính trong cả 3 phần của màng bồ đào.

Các giá trị phụ a,b,c đi kèm là các giá trị đặc điểm bổ sung :

Ta : Không có xâm lấn thể mi và không có xâm lấn ngoài nhãn cầu.

Tb : Có xâm lấn thể mi và không có xâm lấn ngoài nhãn cầu.

Tc : Không có xâm lấn thể mi nhưng có xâm lấn ngoài nhãn cầu $\leq 5\text{mm}$

Td : Xâm lấn thể mi và xâm lấn ngoài nhãn cầu $\leq 5\text{mm}$

T4e : Bất cứ kích cỡ T nào khi có xâm lấn ngoài nhãn cầu $> 5\text{mm}$

Bảng 2.1. Các giai đoạn khối u hắc tố ác tính màng bồ đào

Giai đoạn I	T1a, N0, M0
Giai đoạn IIA	T1b đến T1d, N0, M0 hoặc là T2a, N0, M0
Giai đoạn IIB	T2b hoặc T3a, N0, M0
Giai đoạn IIIA	T2c hoặc T2d, N0, M0 hoặc là T3b hoặc T3c, N0, M0 hoặc là T4a, N0, M0
Giai đoạn IIIB	T3d, N0, M0 hoặc là T4b hoặc T4c, N0, M0
Giai đoạn IIIC	T4d hoặc T4e, N0, M0
Giai đoạn IV	Bất kỳ T, N1, M0 hoặc là Bất kỳ T, bất kỳ N, M1

Trong thực tế, hầu hết các bác sĩ chuyên gia về điều trị khối UHTAT màng bồ đào, đều sử dụng hệ thống đơn giản đưa ra do nhóm COMS. Hệ thống này phân giai đoạn dựa trên kích thước khối u, chia UHTAT màng bồ đào thành 3 nhóm nhỏ, trung bình và to:

- Nhỏ : chiều cao $u \leq 2,5\text{mm}$, đường kính đáy $\leq 10\text{ mm}$.
- Trung bình: $2,5\text{ mm} < \text{chiều cao } u \leq 10\text{mm}$, $10\text{mm} < \text{đường kính đáy} \leq 16\text{mm}$.
- To: chiều cao $> 10\text{mm}$, đường kính đáy $> 16\text{mm}$.

1.3.4. Mô bệnh học

1.3.4.1. Mô bệnh học u hắc tố ác tính màng bồ đào

UHTAT màng bồ đào là một loại ung thư phát sinh từ các tế bào hắc tố ở màng bồ đào. Tiền thân của tế bào hắc tố là các nguyên bào hắc tố không có sắc tố có nguồn gốc từ mào thần kinh, chúng vượt qua các rào cản mô tự nhiên và màng

đáy của mắt khi di chuyển trong quá trình hình thành phôi thai. Phân loại Callender (1931) dựa vào cả về hình thái tế bào và đặc điểm mô bệnh học chia UHTAT màng bồ đào thành sáu loại. Về loại tế bào có hai loại tế bào chính là tế bào hình thoi và tế bào dạng biểu mô. Loại tế bào hình thoi type A: Loại u này gồm các tế bào hình thoi mỏng mảnh, chứa nhân nhỏ hình bầu dục với chất nhiễm sắc thể sắp xếp như một đường thẳng ở trung tâm và dọc theo trục của nhân tế bào. Các tế bào hình thoi type A thường không chứa hắc tố hoặc chứa ít hắc tố.

Loại tế bào hình thoi type B: U gồm các tế bào hình thoi to, tròn hơn các tế bào hình thoi type A và chứa nhân cũng to hơn nhân các tế bào hình thoi type A. Trong nhân tế bào thường có hạt nhân. Mức độ sắc tố thay đổi tùy từng trường hợp.

Loại dạng bó: Ở loại này, có 2 dạng là dạng có đặc điểm mạch máu ở trung tâm và dạng hình ảnh “hàng đậu”. Ở dạng có đặc điểm các mạch máu ở trung tâm thì các tế bào chủ yếu là các tế bào hình thoi type B vây xung quanh các mạch máu với nhân các tế bào xếp vuông góc với thành mạch máu ở vùng trung tâm. Ở dạng có đặc điểm “hàng đậu” gồm chủ yếu các tế bào hình thoi type A xếp theo kiểu dải băng với nhân kiểu “hàng đậu” ngang qua dải băng, gọi hình ảnh u tế bào Schwann. Ở hai loại này, cách sắp xếp của các tế bào u dường như có ý nghĩa hơn hình thái tế bào trong việc quyết định độ ác tính của u.

Loại hỗn hợp: Loại này là loại hay gặp nhất, chiếm khoảng trên 50% các trường hợp UHTAT của thể mi và hắc mạc, đặc trưng bởi thành phần gồm các hai loại tế bào hình thoi và tế bào dạng biểu mô. Bởi vậy, loại này mang nhiều đặc điểm của các loại vừa kể trên. Đôi khi, u có rất nhiều tế bào chứa hắc tố giống với các hắc bào bình thường ở trong hắc mạc.

Loại hoại tử: Trong loại này, hầu hết các tế bào u bị hoại tử nên không thể xác định đúng được hình thái tế bào cũng như đặc điểm mô bệnh học.

Loại tế bào dạng biểu mô: Loại này gồm nhiều các tế bào đa diện dạng tế bào biểu mô với các kích thước và hình dạng khác nhau. Nhân các tế bào u to, kiềm tính, đa hình thái với hạt nhân nổi rõ. Nhiều trường hợp có tế bào không lồ nhiều nhân. Bào tương các tế bào u thường rộng, đồng nhất và nếu không

chứa hắc tố thì thường có tính chất ưa toan. Không giống với các tế bào hình thoi, màng bào tương các tế bào dạng biểu mô thường rõ và tách biệt với các tế bào ở xung quanh. Mức độ sắc tố cũng thay đổi tùy từng trường hợp. Ngoài ra, ở loại này còn thấy nhiều nhân chia hơn là ở loại tế bào hình thoi.⁴⁹. Cách phân loại cũ của Callender hiện nay ít được sử dụng.

Năm 1983, McLean giới thiệu phân loại sửa đổi phân loại Callender 1931, thành 3 loại: loại tế bào hình thoi, loại hỗn hợp tế bào và loại tế bào dạng biểu mô. Phân loại này hiện đang được áp dụng rộng rãi. Các tác giả thấy phân loại Callender (1931) có một số điểm không phù hợp vì:

- Loại dạng bó có thể chẩn đoán là loại tế bào hình thoi hoặc loại hỗn hợp phụ thuộc vào thành phần tế bào.

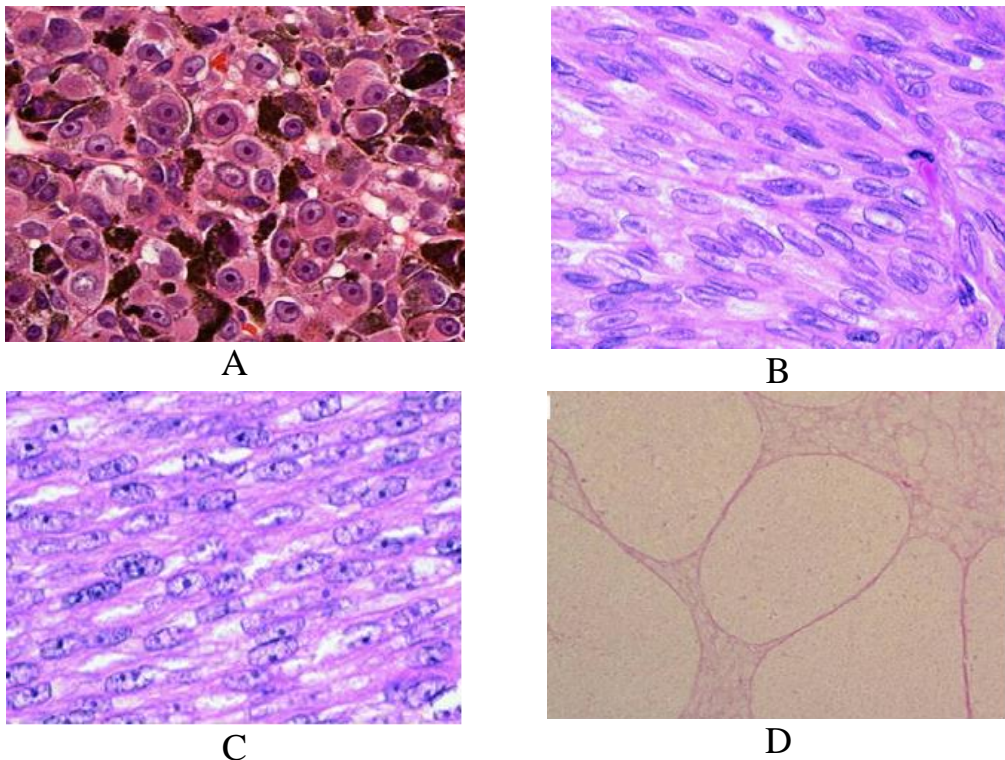
- Một số trường hợp loại tế bào hình thoi type A khó phân biệt về mặt hình thái và có tiên lượng như nốt ruồi lành tính.

- Trong các loại tế bào hình thoi của phân loại Callender, luôn có cả hai loại tế bào hình thoi type A lẫn với các tế bào hình thoi type B và tiên lượng của hai loại này hầu như không khác nhau.

- Ngoài loại tế bào dạng biểu mô điển hình như trong phân loại Callender với bào tương rộng và nhân to thì có loại tế bào dạng biểu mô với bào tương và nhân hẹp hơn. Các tế bào dạng biểu mô này cũng có hạt nhân ưa toan và thiếu gắn kết với nhau như các tế bào dạng biểu mô được mô tả trong phân loại Callender.⁴⁹. Một số nghiên cứu của Griewank (2013) đã cho thấy rằng các u hắc tố có chứa tế bào biểu mô có hơn 50% nguy cơ di căn, nhưng với tế bào dạng biểu mô kích thước nhỏ thì tiên lượng tốt hơn. Loại tế bào dạng biểu mô đơn thuần ít gặp, chỉ xuất hiện trong khoảng 3% số ca⁵⁰. Ngoài trừ u ở móng mắt, các UHTAT màng bồ đào càng ở phía trước thì càng có tiên lượng xấu hơn so với các khối u ở phần sau của nhãn cầu. Tỷ lệ sống sót dựa trên kích thước khối u và sự xuất hiện của tế bào dạng biểu mô được tính như sau: kích thước khối u nhỏ hơn 12mm và có ít hơn 2 tế bào dạng biểu mô trên một vi trường với độ phóng đại lớn (x400) sẽ có tiên lượng tốt. Một số nghiên cứu gần đây của Shields (2009) chỉ ra rằng, nếu khối u có mạng lưới mạch máu phong phú với ít nhất 3 mạch máu áp vào nhau (cuộn mạch) sẽ có tiên lượng rất xấu, khả năng sống sót thấp và tỷ lệ di căn cao⁵¹.

Đếm số lượng nhân chia là một chỉ số quan trọng đánh giá tiên lượng u. Các nhà nghiên cứu thường đếm nhân chia trên các vi trường với độ phóng đại cao (x400) trên các tiêu bản nhuộm Hematoxylin Eosin (1 vi trường thông thường tương đương khoảng 0,15 – 0,19 mm²). Nếu số lượng nhân chia càng cao thì nguy cơ tử vong càng cao và ngược lại.

Đo độ dài trung bình của 10 hạt nhân lớn nhất cũng giúp đánh giá khả năng sống sót. Sau khi nhuộm bạc, lấy vi trường 5mm tính từ trung tâm khối u, đo và tính độ dài trung bình của 10 hạt nhân lớn nhất. Chỉ số càng cao thì nguy cơ tử vong càng lớn⁵².



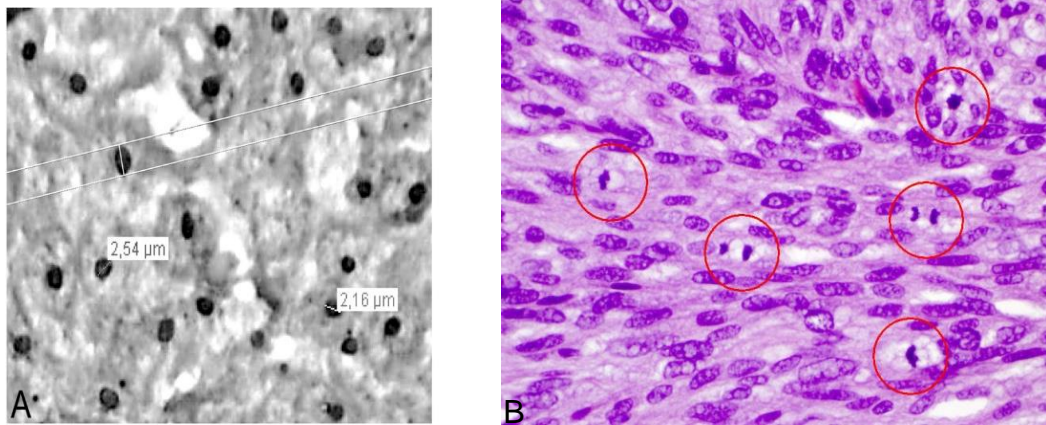
Hình 1.14. Mô bệnh học khối UHTAT hắc mạc

A) Tế bào dạng biểu mô; B) Tế bào hình thoi típ A.

C) Tế bào hình thoi típ B; D) Cuộn mạch của khối UHTAT màng bồ đào.

Nguồn Hogan⁵³

Trong một số trường hợp, khối u bị hoại tử, không thể làm xét nghiệm mô bệnh học được, nhà miễn dịch học Breazzano và cộng sự (2017) đã đề xuất có thể dùng xét nghiệm protein sốc nhiệt 27 (HSP-27) để chẩn đoán bệnh⁵⁴.



Hình 1.15. Đo kích thước hạt nhân và đếm số nhân chia

A. Đo độ dài trung bình của các hạt nhân lớn nhất B. Đếm số nhân chia

Nguồn Hogan⁵³

1.3.4.2. Sinh học phân tử

UHTAT màng bồ đào có xu hướng xuất hiện khi nhiễm sắc thể bị tổn thương một cách bất thường. Theo Coupland (2008) nghiên cứu trên các tế bào UHTAT thấy yếu tố quan trọng nhất là nhiễm sắc thể số 3 bị mất, có thể một phần hoặc hoàn toàn, tổn thương ở nhiễm sắc thể số 1 và có sự gia tăng bất thường ở nhiễm sắc thể 8q và cả nhiễm sắc thể 6p. Đây là kết quả hình thành khi có sự bất thường trong quá trình phân bào. Nhiễm sắc thể số 3, số 1 bị tổn thương và 8q gia tăng số lượng đồng nghĩa với việc tiên lượng xấu, nhưng nếu u có nhiễm sắc thể 6p tăng về số lượng thì tiên lượng bệnh tốt hơn, giúp gia tăng tỷ lệ sống sót⁴⁵.

U hắc tố ác tính màng bồ đào đã được nghiên cứu khá nhiều ở cấp độ phân tử. Tuy trong u ít có sự thay đổi trong cấu trúc phân tử tế bào, nhưng rất nghiêm trọng. Mối liên quan giữa đột biến gen với nguy cơ di căn đã được tìm hiểu kỹ. Các nghiên cứu khác nhau đã xác định các gen liên quan đến sự phát triển u ác tính ở màng bồ đào, chẳng hạn như GNAQ (tiểu đơn vị protein G alpha q), GNA11 (tiểu đơn vị protein G alpha 11), CYSLTR2 (thụ thể cysteinyl leukotriene 2), PLCB4 (phospholipase C, β 4), BAP1 (BRCA1 -protein liên kết 1), SF3B1 (yếu tố nối 3B tiểu đơn vị 1), SRSF2 (yếu tố nối giàu serine và arginine 2), EIF1AX (yếu tố khởi đầu dịch mã sinh vật nhân chuẩn liên kết X

1A) và TERT (enzym phiên mã ngược telomerase). Các gen này đột biến không nhiều. Onken và cộng sự (2012) đã phân tích yếu tố di truyền UHTAT màng bồ đào⁵⁵. Damato và nhóm nghiên cứu đã chỉ ra đột biến cấu hình gen hắc mạc của 452 trường hợp UHTAT màng bồ đào trong 7 năm nghiên cứu. Tác giả khẳng định yếu tố này góp phần quan trọng trong tiên lượng UHTAT màng bồ đào⁵⁶. Các nghiên cứu trên tìm ra đột biến gen ở tiểu đơn vị alpha của Protein G (GNAQ) và GNA11 xảy ra trong khoảng 80% UHTAT hắc mạc. Trên cơ sở các biểu hiện của bản đồ gen, UHTAT đã được phân loại là loại 1 và loại 2, loại 2 có nguy cơ cao di căn, tiên lượng sống sót kém hơn. Bản đồ gen được làm sau khi làm sinh thiết cắt bỏ khối u.

1.3.5. Tiên lượng

Cũng như các bệnh ung thư khác, tiên lượng bệnh là một phần quan trọng trong việc điều trị bệnh nhân. Những bệnh nhân có tiên lượng xấu cần chăm sóc đặc biệt, trong khi những bệnh nhân tiên lượng tốt và nguy cơ thấp có thể yên tâm sống và làm việc. Các nhà nghiên cứu mô bệnh học có vai trò tiên quyết trong vấn đề này. Vị trí, kích thước của khối u là yếu tố quan trọng để tiên lượng bệnh. Các đặc điểm mô bệnh học cũng ảnh hưởng đến tiên lượng. Bệnh nhân tuổi cao có tiên lượng xấu.

Tiên lượng theo vị trí thì UHTAT móng mắt rất hiếm, chiếm khoảng 3-12% của UHTAT màng bồ đào. U móng mắt tiên lượng tốt hơn rất nhiều so với UHTAT thể mi hay hắc mạc, do ít khi di căn. Cắt bỏ nhãn cầu trong UHTAT móng mắt có thể cân nhắc khi u quá to dẫn đến xuất ngoại hoặc gây glôcôm. Nên phẫu thuật cắt bỏ khối u tại chỗ nếu có thể và chỉ nên phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu trên những mắt không còn thị lực. UHTAT liên quan đến thể mi có tiên lượng xấu hơn rất nhiều so với UHTAT tại móng mắt. UHTAT hắc mạc cũng có tiên lượng nặng, chỉ kém u thể mi. Tỷ lệ di căn của UHTAT màng bồ đào khoảng 25% sau 5 năm và 34% sau 10 năm. Nếu u đã di căn thì khả năng sống sót chỉ còn dưới 7 tháng⁵⁷.

Tiên lượng u theo kích thước rất quan trọng. Đối với UHTAT, có tác giả phân loại theo kích thước là: nhỏ (<10 mm đường kính đáy và <2,5mm chiều cao), trung bình (10mm đến 16mm đường kính đáy và 2,5mm đến 10mm

chiều cao), hay to ($>16\text{mm}$ đường kính đáy và $>10\text{mm}$ chiều cao). Rất nhiều nghiên cứu, bao gồm cả nghiên cứu của Hiệp hội nghiên cứu UHTAT nhãn cầu (COMS) đã chỉ ra rằng, kích thước khối u là chỉ số có giá trị cao nhất quyết định nguy cơ di căn và sống sót. Với UHTAT kích thước nhỏ, tỷ lệ sống sót trong 10 năm là 81,2%, với u kích thước trung bình là 60% và với u kích thước to là 34,8%. Trong một nghiên cứu ở Phần lan của Kujala (2003), mặc dù đã cắt bỏ nhãn cầu, nạo vét tổ chức hóc mắt để điều trị bệnh UHTAT màng bồ đào nhưng tỷ lệ tử vong vẫn là 61%⁴. Một khi đã có tình trạng di căn, thời gian sống sót của bệnh nhân chỉ còn khoảng dưới 7 tháng. Chính vì vậy, cần phải phát hiện sớm các tổn thương ung thư và bắt đầu điều trị trước khi quá trình di căn xảy ra. Một nghiên cứu với 1329 bệnh nhân có UHTAT kích thước nhỏ của Shield và cộng sự đã cho thấy nguy cơ di căn là 3,2% khi khối u tăng lên về kích thước. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng 18% khối u to lên trong khoảng 25 tháng và 3% di căn trong khoảng thời gian trung bình là 51 tháng⁵⁸. Nghiên cứu của Talea cũng khẳng định điều đó, tác giả còn chỉ ra rằng nghiên cứu theo dõi UHTAT kích thước nhỏ còn có giá trị hơn so với u kích thước trung bình và to²⁸. Tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu trong 5 năm của nghiên cứu đối với kích thước khối u lần lượt là 16% với u kích thước nhỏ, 32% với u kích thước trung bình, 53% với u kích thước to. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, khi theo dõi khối u hắc mạc cũng tiềm tàng rủi ro, u có thể phát triển quá nhanh, có thể suy giảm khả năng sống sót của bệnh nhân. Tuy nhiên, thường phải mất 7 năm để một u nhỏ phát triển thành một u to và mất thêm 4 năm để u có thể di căn. Theo nghiên cứu của Eskelin, di căn có thể phát triển từ trước khi điều trị khối u 5 năm, khi các triệu chứng còn chưa rõ ràng. Kích thước khối u chỉ khoảng 7mm hoặc rộng 3mm và cao khoảng 1,5mm đã có thể di căn⁵⁹. Một nghiên cứu khác của Talea và cộng sự cho thấy nếu độ cao khối u lớn hơn 1mm, u chạm vào đĩa thị, gây ảnh hưởng thị lực, xuất hiện sắc tố màu da cam và dịch dưới võng mạc là các yếu tố phát triển của khối u. Tỷ lệ di căn của khối u chỉ là 4% nếu không phát hiện dấu hiệu nào trong 4 triệu chứng kể trên, nhưng sẽ là 50% nếu xuất hiện 3 triệu chứng trên²⁸. Theo McLean, nếu độ cao của khối u thấp hơn 1mm thì tỷ lệ bị di căn là rất thấp, chỉ khoảng 1%⁶⁰. Tuy nhiên, nghiên cứu của COMS năm 2004 đã khẳng định xạ trị trước khi

cắt bỏ nhãn cầu không làm gia tăng tỷ lệ sống sót của bệnh nhân có khối UHTAT kích thước to và điều trị cơ bản vẫn là cắt bỏ khối u khi khối u ở giai đoạn muộn. Nichols và cộng sự (2016) đã theo dõi di căn theo đường máu đến gan của UHTAT màng bồ đào, theo tác giả mặc dù đã điều trị vẫn có tới 50% bệnh nhân bị di căn ⁶¹.

Các yếu tố về mô bệnh học tiên lượng di căn bao gồm: loại tế bào, chỉ số nhân chia, sự xuất hiện các cuộn mạch, mức độ u xâm lấn ⁶². Các đặc điểm lâm sàng liên quan khác đến khả năng di căn của UHTAT hắc mạc là: xâm lấn thể mi và xâm lấn ngoài nhãn cầu. Đã có nghiên cứu phát triển công cụ toán học để ước tính tiên lượng sống còn sau điều trị UHTAT màng bồ đào. Kilic (2005) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân bị khuyết nhiễm sắc thể số 1,3 cùng với yếu tố tuổi ảnh hưởng đến sự sống còn của người bệnh. Sau trung bình 45 tháng theo dõi có 42 bệnh nhân tử vong có liên quan đến u ⁶³.

1.4. Điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào

Các phương pháp và kết quả điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào trên thế giới.

Cùng với tiến bộ về khoa học, đã có nhiều phương pháp điều trị UHTAT màng bồ đào. Về cơ bản đối với điều trị tại mắt có mấy loại sau: xạ trị, laser (nội khoa) và phẫu thuật (ngoại khoa).

- *Nội khoa*

- Xạ trị đã trở thành phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân UHTAT màng bồ đào, thay thế cho phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu do các đặc tính bảo vệ mắt và thị lực.

Cả hai phương pháp xạ trị áp sát (các mảng phóng xạ được khâu sát vào thành củng mạc sát trên khu vực của khối u) và xạ trị chùm bên ngoài (các chùm hạt tích điện của các ion proton hoặc helium) có thể được sử dụng để điều trị u ác tính và hầu hết các khối u trung bình, to được điều trị theo cách này. Theo Cirkovic (2015), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao và tỷ lệ sống cũng tương tự (91% so với 81%, $p > 0,39$) như khi thực hiện thủ thuật cắt bỏ nhãn cầu ⁶⁴.

- + *Xạ trị áp sát*

Ở hầu hết các trung tâm trên thế giới, lựa chọn đầu tiên về điều trị là phép trị liệu bằng đặt đĩa phóng xạ ngoài củng mạc, hay còn gọi là xạ trị áp sát. Phương pháp này dùng với một mảng kim loại phóng xạ chứa ruthenium-

106 hoặc iodine-125. Phương pháp xạ trị tại chỗ hay xạ trị áp sát (theo tiếng Hy Lạp *brachy*, có nghĩa là một khoảng cách ngắn) đề cập đến việc cấy chất phóng xạ vào trong hoặc gần với khối u. Đồng vị phóng xạ là một loại nguyên tử được xác định bởi kết hợp độc đáo giữa proton, neutron. Những hạt nhân phóng xạ và đồng vị phóng xạ phân rã thành các dạng ổn định hơn, phát ra bức xạ ion hóa có khả năng chuyển các electron từ các nguyên tử hoặc phân tử và do đó tạo ra các ion. Sự hấp thụ bức xạ ion hóa của mô phá vỡ các liên kết hóa học và tạo thành các gốc tự do, gây tổn thương ADN, mất khả năng tái sinh sản và nếu cơ chế sửa chữa bị áp đảo, tế bào sẽ chết. Liều lượng hấp thụ thường được đo bằng Gray (gy), với 1 Gy bằng 1 Jun năng lượng được hấp thụ bởi 1 kg mô. Thông thường, các loại ung thư có nhiều các nhân chia (ví dụ như u nguyên bào võng mạc) có tính cảm thụ tia phóng xạ hơn so với ung thư có ít nhân chia hơn (ví dụ như UHTAT màng bồ đào). Các hiệu ứng cấp tính của bức xạ bao gồm sự phá hủy màng tế bào, tế bào chết và phù nề. Các tác dụng phụ lâu dài gồm xơ hóa và hủy mạch máu. Các mảng iốt phát ra bức xạ và có thể điều trị thành công các khối u cao tới 10 mm, tuy nhiên, chúng cũng gây ra các tác dụng phụ cho các cấu trúc bình thường của mắt⁶⁵. Năm 1930, Moore lần đầu tiên sử dụng công nghệ phương pháp xạ trị tại chỗ đối với UHTAT màng bồ đào bằng cách chèn hạt Radon- 222 vào trong khối u. Về sau, công nghệ này được chỉnh sửa lại bởi Stallard và cuối cùng, cải tiến hơn bằng việc sử dụng các mảnh phóng xạ chứa hạt cobalt-60 cố định trên bề mặt củng mạc. Ở Mỹ, hạt nhân phóng xạ này dần dần được thay thế bằng các mảnh chứa hạt iodine-125 vì quá trình tạo ra ít phóng xạ hơn đối với các mô xung quanh. Năm 1970, tại Châu Âu, công trình tiên phong của Lommatzsch giới thiệu ruthenium-106 là nguồn phóng xạ dành cho phương pháp xạ trị tại chỗ trên củng mạc của khối u ác tính màng bồ đào. Nhưng theo dữ liệu quan sát cho thấy không hề có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống thêm khi so sánh các bệnh nhân mắc UHTAT màng bồ đào điều trị bằng xạ trị với các phương pháp khác⁶⁶. Từ thập kỷ 80-90 của thế kỷ trước, phương pháp xạ trị tại chỗ trên củng mạc được phát triển thành một trong những phương pháp chữa trị phổ biến cho bệnh nhân mắc UHTAT màng bồ đào sau. Phương pháp này đáng tin cậy hơn so với phương pháp laser, rẻ hơn so với phương pháp xạ

trị tia proton và ít thô bạo hơn so với phương pháp cắt bỏ khối u khu trú. Tuy nhiên, mặt khó của phương pháp là khó hoặc không thể định vị đặt đĩa phóng xạ chính xác trên khối UHTAT ở phía sau hậu cực, nhất là khi u có kích thước nhỏ (trong trường hợp này xạ trị bằng tia proton có thể là lựa chọn thích hợp). Với trường hợp phù hợp, bệnh nhân trải qua xạ trị áp sát có thể đạt được tỉ lệ kiểm soát khối u tại chỗ tương đương với xạ trị bằng tia proton mà không ảnh hưởng tới nhãn cầu. Cũng như các phương pháp điều trị khác, việc duy trì thị lực phụ thuộc nhiều vào khoảng cách giữa khối u với gai thị và hoàng điểm. Bức xạ cộng hưởng gây tổn thương cho hai khu vực này có thể được giảm thiểu bằng cách tránh dùng bức xạ iodine-125 mà sử dụng các đồng vị thấp như ruthenium, strontium. Trong trường hợp của ruthenium, nên đặt đĩa phóng xạ cạnh tổn thương. Mặc dù liều lượng phóng xạ không đáng kể đối với gai thị và hoàng điểm, nhiều bệnh nhân bị mất thị lực sau khi xạ trị áp sát vì bong võng mạc do tiết dịch từ khối u sau chiếu xạ. Xạ trị áp sát được sử dụng nhiều như hình thức điều trị bổ trợ sau phương pháp nhiệt xuyên đồng tử hoặc phương pháp cắt bỏ tại chỗ. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tỷ lệ sống thêm sau xạ trị áp sát không kém hơn so với cắt bỏ nhãn cầu. Vì tất cả các lí do nêu trên, phương pháp xạ trị áp sát, có hoặc không phương pháp nhiệt bổ trợ, sẽ tiếp tục trở thành phương pháp điều trị hàng đầu cho các UHTAT màng bồ đào có kích thước nhỏ hoặc trung bình⁶⁷. Chống chỉ định với UHTAT mỏng mắt và UHTAT hắc mạc vị trí hậu cực sau do không có vị trí đặt đĩa phóng xạ.

Theo Shields và cộng sự (2002), nghiên cứu trên 354 bệnh nhân. Phương pháp xạ trị áp sát giúp kiểm soát khối u sau 10 năm ở 87% bệnh nhân. Các khối u ác tính màng bồ đào sau đều có kích thước to (cao > 10 mm). Tuy nhiên, kích thước u to và các biến chứng khác bao gồm cả biến chứng bức xạ đã dẫn đến thị lực kém ở hầu hết bệnh nhân. Sau theo dõi 10 năm, tỷ lệ bệnh nhân phải cắt bỏ nhãn cầu là 34%, di căn đã phát triển ở 55% bệnh nhân⁶⁸. Nên với u kích thước to vẫn nên cắt bỏ nhãn cầu.

+ *Xạ trị chùm tia bên ngoài*

Xạ trị tia proton: Xạ trị tia proton là phương pháp cho phép liều phóng xạ cao nhắm chính xác một khối UHTAT màng bồ đào ở bất kỳ kích thước,

hình dạng hoặc vị trí nào của khối u. Cơ sở vật chất đáp ứng được cho phương pháp điều trị này chỉ có ở một số ít trung tâm trên thế giới. Một số bác sĩ chuyên khoa ung thư sử dụng xạ trị tia proton cho tất cả các khối UHTAT màng bồ đào, gần như không có chống chỉ định. Một số tác giả dùng phương pháp này cho các khối u không thể được điều trị đầy đủ bởi phương pháp tia phóng xạ đặt đĩa phóng xạ, như khối u lớn và những khối u lan rộng đến gần với đĩa thị, hoàng điểm. Xạ trị tia proton cũng rất hữu ích cho điều trị u hắc tố mỏng mắt, như một phương pháp tiếp cận khác để tránh các biến chứng có thể gặp phải của phẫu thuật cắt mỏng mắt và thể mi.

Tại Trung tâm Ung thư Mắt Liverpool, Damato và cộng sự đã điều trị 349 bệnh nhân bị UHTAT màng bồ đào, bệnh nhân trải qua xạ trị chùm tia proton từ tháng 1 năm 1993 đến tháng 12 năm 2003. Sau 5 năm, tỷ lệ u bị tái phát là 3,5%, 79,1% thị lực bảo tồn được từ đếm ngón tay trở lên; 61,1% bảo tồn thị lực 20/200 hoặc tốt hơn; 44,8% bảo tồn thị lực 20/40 trở lên và 10% tử vong do di căn. Xạ trị chùm tia proton với cyclotron 62 MeV đạt được tỷ lệ kiểm soát khối u tại chỗ và bảo tồn mắt cao. Kết quả thị lực tùy thuộc vào kích thước và vị trí khối u⁶⁹. Tuy nhiên giá thành điều trị cao.

Xạ trị lập thể

Với xạ trị lập thể, chùm tia proton hoặc bức xạ gamma được tập hợp cao nhằm vào khối u từ nhiều hướng khác nhau, sao cho một liều phóng xạ cao được truyền tới khối u ác tính trong khi lượng phóng xạ phơi nhiễm sang các mô lành chỉ với liều nhỏ. Phương pháp này thường được chỉ định thay thế cho xạ trị tia proton, ở các cơ sở không có trung tâm điều trị phóng xạ. Kết quả gần như nhau. Tác giả Dieckmann và cộng sự (2003) đã điều trị 90 bệnh nhân bị UHTAT màng bồ đào tại Ireland bằng phương pháp xạ trị lập thể. Sau thời gian theo dõi trung bình 20 tháng, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ đạt 98%. Tỷ lệ giảm khối u trung bình là 24, 27 và 37% sau 12, 24 và 36 tháng. Ba bệnh nhân (3,3%) đã phát triển di căn. Bệnh nhân cần cắt bỏ nhãn cầu 7,7%. Các tác dụng phụ lâu dài là tổn thương võng mạc (25,5%), đục thủy tinh thể (18,9%), tổn thương thị thần kinh (20%) và glôcôm tân mạch (8,8%)⁷⁰. Xạ trị lập thể cần máy móc rất hiện đại nên ít trung tâm trên thế giới có thể triển khai.

- *Phương pháp tia nhiệt*

+ *Quang đông*

Quang đông liên quan đến làm nóng khối u đến nhiệt độ trên 65 ° C. Kỹ thuật này được mô tả bởi Meyer-Swickerath vào năm 1949. Kỹ thuật được chỉ định cho u kích thước nhỏ và có thể soi được đáy mắt. Tác giả Zhao (1993) đã điều trị cho 10 bệnh nhân bằng laser Argon hoặc Krypton. Mỗi bệnh nhân được điều trị bằng tia laser trung bình 9,6 lần. Ba bệnh nhân nữ, bảy bệnh nhân nam được điều trị và theo dõi trong thời gian trung bình 69,9 tháng. Khối u thoái triển trong bảy trường hợp (70%). U tiếp tục phát triển trong 10%, tái phát không đáp ứng với điều trị laser bổ sung trong 10%,. Có trường hợp vẫn tái phát dù điều trị 3 lần. Các biến chứng của điều trị bằng laser bao gồm phù hoàng điểm dạng nang, tắc nhánh tĩnh mạch võng mạc, xuất huyết, teo gai thị và tổn thương hoàng điểm do laser. Tất cả các bệnh nhân vẫn sống mà không có bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào về bệnh di căn vào cuối thời gian theo dõi ⁷¹. Tuy nhiên, hiện nay quang đông đã bị phần lớn các trung tâm loại bỏ vì nó gây ra biến chứng ở võng mạc quá mức và khó kiểm soát khối u.

+ *Phương pháp laser hồng ngoại*

Phương pháp nhiệt cố định khoảng cách giữa quang đông và chứng thân nhiệt cao. Trong thời gian trị liệu bằng nhiệt, khối u được làm nóng đến nhiệt độ 60–65°C bằng tia laser hồng ngoại xuyên đồng tử (phương pháp Transpupillary therapy). Laser hồng ngoại được Oosterhuis và đồng nghiệp giới thiệu vào năm 1998. Độ sâu hoại tử khối u đạt được với laser hồng ngoại xuyên đồng tử lớn hơn so với quá trình quang đông. Không giống như phương pháp tăng thân nhiệt, các tác dụng gây độc tế bào của laser hồng ngoại là không thể đảo ngược. Ánh sáng laser hồng ngoại được sử dụng cho laser chủ yếu được hấp thụ bởi melanin trong biểu mô sắc tố võng mạc và trong các lớp bề mặt của khối u, nơi nó được chuyển thành nhiệt. Nhiệt lan vào các lớp sâu hơn bằng dẫn truyền và truyền qua hệ thống mạch máu. Ánh sáng laser diode (810 nm) cung cấp sự hấp thụ mô tối ưu, vì ít hơn 5% ánh sáng được hấp thụ bởi môi trường mắt bình thường. Sự hoại tử do nhiệt gây ra của laser hồng ngoại xảy ra chủ yếu do tác động nhiệt trực tiếp và do thiếu máu cục bộ từ tắc mạch máu ⁷². Sau khi thử nghiệm laser hồng ngoại với một

ứng dụng đơn 1 phút cho thấy về mặt mô bệnh học hiện tượng hoại tử khối u và tắc mạch máu khối u lên đến độ sâu tối đa 3,9 mm. Xuất huyết nhỏ rải rác, nếu có thấy trong vùng chuyển tiếp 0,15-0,7 mm giữa vùng hoại tử và các bộ phận còn lại của khối u, nơi nhiệt độ đủ để làm hồng thành mạch nhưng không gây huyết khối. Kết quả trực quan sau laser hồng ngoại điều trị UHTAT màng bồ đào có thể tốt hơn so với sau khi xạ trị đĩa phóng xạ bởi vì chùm tia laser có thể tập trung vào vùng mục tiêu chính xác hơn bức xạ ion hóa. Kết quả ban đầu với laser hồng ngoại sơ cấp cho thấy đầy hứa hẹn về kiểm soát khối u cũng như thị lực. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát khối u tại chỗ cao đã được báo cáo. Điều này có thể được giải thích bởi sự hấp thụ ánh sáng hồng ngoại thấp hơn do không có sắc tố, dẫn đến không đủ nhiệt ở các tế bào khối u trong củng mạc, có thể xuất hiện ở một nửa số bệnh nhân. Tỷ lệ tái phát ở giai đoạn muộn đã làm giảm sự quan tâm đối với laser hồng ngoại, hiện nay điều trị được chỉ định cho các khối u nhỏ dưới 3 mm. Chống chỉ định với u kích thước vừa và to, bệnh nhân tổn thương bán phần trước không soi được đáy mắt. Tác giả Shields (2002) báo cáo nghiên cứu trên 256 bệnh nhân bị UHTAT kích thước nhỏ. Tác giả đã kiểm soát được 91% bệnh nhân u không tái phát. Thời gian trung bình u tái phát là 22 tháng và kích thước khối u tái phát trung bình: đường kính đáy 3,8 mm và cao 2,4 mm. Khoảng 4% tái phát sau 1 năm, 12% sau 2 năm và 22% sau 3 năm theo dõi. Thị lực sau khi điều trị 20/20 đến 20/40 là 50%, 20/50 đến 20/100 là 18%, và 20/200 hoặc kém hơn là 32%. Tỷ lệ tử vong liên quan đến khối u xảy ra ở hai bệnh nhân (1%)⁷³.

Laser hồng ngoại kết hợp với xạ trị đặt đĩa phóng xạ củng mạc (phương pháp sandwich):

Để tránh việc điều trị không đầy đủ đối với các trường hợp có các tế bào u trong củng mạc, bệnh nhân có thể được cân nhắc kết hợp laser hồng ngoại và xạ trị đặt đĩa phóng xạ ngoài củng mạc. Hai phương pháp điều trị bổ sung cho nhau, vì laser hồng ngoại phá hủy khoảng 3 mm phần bề mặt của khối u và xạ trị áp sát có tác dụng tiêu diệt đầy đủ các phần sâu hơn của khối u. Trong các trường hợp được lựa chọn, laser hồng ngoại lần 2 có thể hữu ích khi khối u chỉ mới tái phát nhẹ sau khi xạ trị. Tái phát khối u tại chỗ sau xạ trị hoặc cắt bỏ cục bộ, hay đối với các trường hợp có dịch tiết khối u do bức xạ gây ra sau khi xạ trị chùm tia hoặc tia proton. Chống chỉ định dùng laser hồng ngoại ở những bệnh

nhân có đục thể thủy tinh trung bình gây mờ võng mạc, không đủ giãn đồng tử, các khối u nằm bên ngoài, dịch tiết dưới võng mạc trước điều trị cao hơn 3 mm và đường kính đáy của khối u vượt quá 10 mm, độ cao hơn 4mm. Laser hồng ngoại phá hủy một phần bề mặt của khối u còn phương pháp xạ trị tại chỗ có tác dụng đối với các khu vực sâu hơn cũng như phần xâm lấn củng mạc nằm bên dưới. Tác giả Bartlema (2003) nghiên cứu laser hồng ngoại kết hợp với xạ trị áp sát trên 50 bệnh nhân bị UHTAT màng bồ đào. Ở 45 mắt, khối u xẹp hoàn toàn. Có những bệnh nhân phải laser đến 3 lần. U có độ cao < 3mm dễ laser hơn. Trước khi làm thủ thuật có 62% bệnh nhân có thị lực tốt hơn 20/60, nhưng sau laser chỉ còn 24% bệnh nhân giữ được thị lực tốt như cũ. Có 4% bệnh nhân phải cắt bỏ nhãn cầu, 6% bệnh nhân có di căn⁷⁴.

- *Ngoại khoa*

- *Cắt bỏ khối u*

Phương pháp cắt bỏ khối u xuyên củng mạc đối với UHTAT thể mi kích thước nhỏ đã được thực hiện trong nhiều năm. Những tiến bộ trong vi phẫu và gây mê hạ nhãn áp cũng đã giúp có thể loại bỏ các khối u kích thước khá lớn. Các quy trình phẫu thuật như vậy rất khó và do đó chỉ được thực hiện ở một vài trung tâm. Việc cắt bỏ u qua củng mạc một khối u ác tính đã được chiếu xạ có thể gây ra bong võng mạc hoặc gây glôcôm do rối loạn cơ chế thẩm thấu vận mạch qua màng bồ đào củng mạc. Phẫu thuật cắt bỏ u mỏng mắt thể mi kích thước nhỏ đã được tiến hành từ lâu, nhưng do những hạn chế về khoa học kỹ thuật và định kiến sai lầm cũ về nguy cơ di căn của khối u nên các nghiên cứu mới được phát triển mạnh mẽ trong thời gian gần đây. Vào năm 1960, Staller mô tả kỹ thuật cắt bỏ xuyên củng mạc của u hắc tố hắc mạc, quy trình này chỉ thực hiện nếu mắt còn lại bị mù hoặc nếu xạ trị không thành công. Năm 1970, Foulds bắt đầu thực hiện phương pháp này như điều trị thường quy, từ năm 1984 các nghiên cứu được tiến hành nhiều. Theo Damato, hiện nay có nhiều phương pháp khác nhau về việc cắt bỏ khối u cục bộ⁶².

- + *Phẫu thuật cắt bỏ u hắc tố mỏng mắt- thể mi kích thước nhỏ*

- Cắt bỏ mỏng mắt*

Cắt bỏ mỏng mắt hiện thường ít được thực hiện hơn so với thời gian trước. Thứ nhất vì khối u mỏng mắt nhỏ thường phát triển chậm, khối u thường được theo dõi cho đến khi khối u được xác định là đã phát triển và thứ

hai là vì những tiến bộ trong xạ trị tia proton. Cắt bỏ móng mắt được chỉ định trong trường hợp nếu khối u móng mắt được đánh giá về hình ảnh lâm sàng là khối u ác tính, chống chỉ định bao gồm kích thước khối u xâm lấn nhiều hơn 4 kinh tuyến giờ đồng hồ, u khuếch tán trải rộng móng mắt hay có nguy cơ rộng khắp móng mắt. Theo tác giả Jacob (2011), tái phát có thể xảy ra nếu khối u không được cắt bỏ hoàn toàn. Tật khuyết móng mắt sau phẫu thuật dẫn đến thiếu thẩm mỹ và triệu chứng sợ ánh sáng, có thể phải điều trị với kính áp tròng hay đặt móng mắt nhân tạo. Sự tiếp xúc thể thủy tinh trong quá trình phẫu thuật có thể gây nên bệnh đục thủy tinh thể và phải phẫu thuật thay thể thủy tinh nhân tạo ⁷⁵.

Cắt bỏ móng mắt – thể mi

Cắt bỏ móng mắt – thể mi liên quan đến việc phẫu thuật cắt bỏ một phần gồm cả móng mắt và thể mi. Nhìn chung, cắt bỏ móng mắt – thể mi gây ra nguy cơ biến chứng cao hơn là cắt bỏ móng mắt. Cắt bỏ móng mắt – thể mi được chỉ định cho khối u ở móng mắt liên quan đến góc tiền phòng, cho khối u thể mi hay ung thư tuyến di căn đến thể mi móng mắt. Chống chỉ định nếu khối u liên quan đến thể mi hay góc nhiều hơn 4 giờ đồng hồ hay nếu có xâm nhập rộng trong hốc mắt cũng chống chỉ định. Theo Demirci (2002), một kỹ thuật khác là tiến hành thực hiện cắt bỏ hoàn toàn cùng giác mạc vùng rìa, ghép cùng giác mạc giác mạc mới ⁷⁶. Theo Arun và cộng sự (2018), biến chứng của cắt bỏ móng mắt thể mi tương tự như cắt bỏ móng mắt. Hạ nhãn áp có thể xảy ra nếu cắt thể mi quá mức nhiều hơn ½ thể mi, hay vết thương bị rò rỉ. Bong tách thể mi có thể xảy ra nếu xạ trị tiến hành cùng lúc với cắt bỏ thay vì hoãn lại vài tuần. Nếu u thể mi lớn hơn 4 cung giờ thể thủy tinh có thể lệch gây ra tổn thương giác mạc khi nó tiếp xúc với nội mô giác mạc. Xuất huyết dịch kính ít xảy ra ⁷⁷. Tác giả Klauber và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 53 bệnh nhân phẫu thuật cắt bỏ u hắc tố ác tính móng mắt – thể mi. Trong số 53 bệnh nhân này, 47 người đã được theo dõi trung bình là 7,15 năm (khoảng 0,3–27,4 năm). Còn năm bệnh nhân đã chết vì nguyên nhân không phải u hắc tố ác tính, một bệnh nhân không thể liên lạc. Không có bệnh nhân nào bị di căn khối u ác tính, không có bệnh nhân nào chết vì các nguyên nhân liên quan đến khối u ác tính. Chỉ có một bệnh nhân bị tái phát tại chỗ được điều trị thành công bằng phương pháp lạnh đông qua củng mạc ⁷⁸.

+Cắt bỏ u hắc tố hắc mạc xuyên củng mạc

Cắt bỏ cục bộ u xuyên củng mạc là phương pháp có thể gây tranh cãi vì tính chất phức tạp của phẫu thuật và phải được hạ huyết áp toàn thân. Vì thế kỹ thuật được tiến hành chỉ trong vài trung tâm và dành cho các bệnh nhân thực sự quyết tâm. Cắt bỏ khối u được chỉ định trong trường hợp khối u đó không phù hợp với phương pháp điều trị bằng xạ trị. Cắt bỏ khối u thứ phát có thể hữu ích như phương pháp điều trị sau xạ trị hoặc cắt bỏ khối u hoạt tính gây bong võng mạc hay glôcôm tân mạch. Chống chỉ định của phương pháp cắt bỏ cục bộ u xuyên củng mạc bao gồm bệnh toàn thân nặng chống chỉ định gây mê làm giảm huyết áp, đường kính đáy cơ bản của khối u lớn hơn 16mm, u đã xuất ngoại xuyên thủng võng mạc, u xâm lấn đĩa thị, u xâm lấn hơn 4 cung giờ vào vùng thể mi hay góc tiền phòng. Bổ sung phương pháp đặt đĩa xạ ngoài củng mạc có thể làm giảm tỷ lệ tái phát. Nếu u quá lớn, đĩa xạ to kích thước 25mm được đặt, nhưng xạ trị có thể gây ra biến chứng như hở vết thương, phù hoàng điểm, tổn thương thần kinh thị giác. Xạ trị áp sát ngay lập tức sau phẫu thuật cắt thể mi cũng có thể gây ra hạ nhãn áp vì vậy nên hoãn xạ trị ít tuần. Bong võng mạc nguyên phát nhanh làm nặng thêm tổn thương do tăng sinh dịch kính võng mạc, mất khả năng phục hồi chức năng thị giác. Bong võng mạc xảy ra ngay lập tức thì được chỉ định điều trị, bao gồm phẫu thuật cắt dịch kính, đốt cầm mạch máu, khí nén nội nhãn cường độ cao sau laser hoặc bơm dầu silicon, nên thường cắt dịch kính ngay khi có dấu hiệu. Xuất huyết tổng khứ được ngăn ngừa bằng gây mê hạ huyết áp sâu toàn thân. Tuy nhiên, nếu biến chứng này xảy ra thì máu dưới hắc mạc có thể cần được phẫu thuật tháo máu, xuất huyết tăng ở giai đoạn sau có thể xảy ra bong võng mạc và cũng cần được xử lý. Rách hắc mạc có thể xảy ra nếu khối u bị kéo quá mức. Tân mạch của hắc mạc có thể sinh ra từ chỗ rách hay từ vùng biên của phần phẫu thuật. Hiện tượng phân tán mạch có thể dẫn đến vết sẹo dạng đĩa. Chưa thấy có nghiên cứu chứng tỏ được sự khác biệt về tỷ lệ di căn giữa cắt bỏ u xuyên củng mạc và cắt bỏ nhãn cầu ⁷⁹. Tác giả Damato (1996) nghiên cứu trên 310 bệnh nhân UHTAT được phẫu thuật cắt u qua củng mạc, có 24 bệnh nhân bị cắt sót u. Trong 286 bệnh nhân còn lại thì có 57 bệnh nhân bệnh tái phát ⁸⁰.

+ *Phẫu thuật cắt u nội soi* (Cắt bỏ khối u bằng phương pháp cắt dịch kính).

Với phẫu thuật nội soi cắt dịch kính, khối u hắc tố được loại bỏ bằng một máy cắt dịch kính, qua một lỗ trên võng mạc hoặc sau khi nâng một vạt võng mạc. Đây là một quy trình gây tranh cãi vì lo ngại về việc gieo rắc các tế bào ác tính sang các phần khác của nhãn cầu, cũng như hốc mắt và toàn thân. Vì lý do này, cắt u nội soi hiếm khi được thực hiện, ngoại trừ cho các khối u vùng hoàng điểm và gai thị khi các phương pháp khác không có khả năng bảo tồn thị lực. Một số tác giả dùng phương pháp xạ trị bổ trợ sau khi phẫu thuật nội soi, những người khác dùng tia proton hoặc xạ trị lập thể trước khi làm thủ thuật, nếu u xa hoàng điểm thì sau đó thị giác sẽ được duy trì. Tái phát khối u tại chỗ có thể là ở vùng rìa hoặc trong củng mạc và nếu bệnh nhân bỏ không điều trị thì khối u có thể xâm lấn từ trong qua đường mỗ giác mạc ra ngoài nhãn cầu. Vì thế tốt nhất tất cả bệnh nhân nên được xạ trị bổ sung sau khi cắt u cục bộ, mặc dù có thể khó khăn nếu khối u quanh đĩa thị. Một vài phẫu thuật viên tiến hành xạ trị tia proton sau khi cắt bỏ khối u. Xuất huyết hậu phẫu sẽ không là vấn đề nếu có bơm dầu silicon nội nhãn. Bệnh đục thể thủy tinh là biến chứng của việc bơm dầu silicon nội nhãn và được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật thay thể thủy tinh. Phương pháp phẫu thuật cắt bỏ cục bộ đã làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tái phát. Mối liên quan với việc khối u bị phân tán xung quanh đã không được tìm thấy. Loại phẫu thuật này vì thế đang được tăng cường tiến hành. Bao gồm cả điều trị cơ bản khối u nhỏ ở hắc mạc và phương pháp chữa trị sau xạ trị. Tác giả Damato và cộng sự (1998) nghiên cứu trên 52 bệnh nhân bị UHTAT hắc mạc. Sau khoảng trung bình 20 tháng theo dõi, 90 % bệnh nhân bảo tồn được nhãn cầu. Nhưng có 16 bệnh nhân bị bong võng mạc, 25 bệnh nhân bị đục thể thủy tinh. Có 11 bệnh nhân bị tái phát cần điều trị kết hợp như xạ trị áp sát, laser quang đông, thậm chí phẫu thuật cắt u lần 2⁸¹.

+ *Phương pháp cắt bỏ nhãn cầu*

Phương pháp cắt bỏ nhãn cầu điều trị UHTAT màng bồ đào hiện nay trên thế giới chỉ được thực hiện khi các phương pháp khác không duy trì được thị lực và có nguy cơ di căn cao, nhất là u kích thước to hay bệnh nhân không có quyết tâm và tin tưởng để cố gắng cứu vãn thị lực mắt của họ. Damato (2012) nghiên cứu trên 1632 bệnh nhân đã thực hiện việc phương pháp cắt bỏ

nhãn cầu đối với khoảng 35% bệnh nhân mắc UHTAT màng bồ đào, chủ yếu do khối u ở giai đoạn muộn. Việc cắt bỏ nhãn cầu được thực hiện theo cách tiêu chuẩn, với bộ dụng cụ được ưu tiên của bác sĩ phẫu thuật nhãn khoa. Để đảm bảo rằng mắt mổ là mắt chính xác cần được phẫu thuật, khối u được quan sát bằng kính hiển vi trực tiếp, phẫu thuật được thực hiện chỉ sau khi che phủ bệnh nhân và che mắt lành⁸².

Chống chỉ định của phương pháp khi u đã xuất ngoại vào hốc mắt cần phẫu thuật nạo vét tổ chức hốc mắt. Trong quá trình cắt bỏ nhãn cầu, nếu kỹ thuật không tốt có thể gây chảy máu làm tăng nguy cơ lây lan khối u sang tổ chức xung quanh, khó cầm máu trong mổ. Sau mổ có thể có biến chứng chảy máu tái phát, viêm tổ chức hốc mắt. Nghiên cứu của Melia và cộng sự (2006) về chất lượng cuộc sống đã chỉ ra rằng sau khi cắt bỏ nhãn cầu, bệnh nhân có mức độ lo lắng thấp hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị⁸³. Phương pháp phẫu thuật sẽ được đề cập trong chương sau.

+ Phương pháp nạo vét tổ chức hốc mắt

Khi u đã xuất ngoại ra ngoài nhãn cầu và xâm lấn tổ chức xung quanh, ta cần nạo vét tổ chức hốc mắt để tránh di căn xa hơn. Trong y văn tuy đây là trường hợp hiếm gặp nhưng vẫn có đề cập. Phương pháp được áp dụng khi UHTAT màng bồ đào đã xâm lấn ra hốc mắt. Chống chỉ định khi tình trạng toàn thân không cho phép phẫu thuật. Trước phẫu thuật cần kiểm tra toàn thân xem khối u đã di căn xa chưa để kết hợp điều trị hóa trị và xạ trị. Phẫu thuật cần can thiệp nặng nề nên tình trạng toàn thân phải đáp ứng được với phẫu thuật, cũng như cần có chẩn đoán mô bệnh học xác định trước khi làm phẫu thuật. Phương pháp phẫu thuật sẽ được đề cập trong chương sau. Theo Justosova (2016) báo cáo 1 trường hợp UHTAT màng bồ đào ở Czech thì bệnh nhân vẫn sống sau 24 tháng điều trị dù đã có di căn xa⁸⁴.

1.5. Các nghiên cứu hiện nay về đặc điểm và điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào.

1.5.1. Nghiên cứu trên thế giới

Qua rất nhiều năm nghiên cứu, hiện nay các nghiên cứu về UHTAT màng bồ đào về đặc điểm cơ bản chủ yếu về cấp độ phân tử. Trong UHTAT màng bồ đào có sự đột biến trong phân tử tế bào, tuy là số lượng tương đối ít.

Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu, tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa dẫn đến các liệu pháp mới để điều trị thành công các khối u di căn hoặc điều trị hỗ trợ. Điều này khiến khả năng sống sót sau khi chẩn đoán UHTAT màng bồ đào di căn hầu như không thay đổi trong nhiều thập kỷ. Các đột biến điều khiển của UHTAT màng bồ đào chủ yếu ở gen G-protein GNAQ và GNA11, kích hoạt con đường MAP-kinase cũng như con đường YAP / TAZ. Hiện tại, không có loại thuốc nào nhắm đến mục tiêu sau và điều này có thể giải thích việc thất bại của các chất ức chế kinase hoạt hóa mitogen. Các thuốc chặn điểm miễn dịch, mặc dù có tác dụng trong khối u hắc tố ác tính ở da, nhưng lại rất hạn chế ở UHTAT màng bồ đào. Có thể là do khả năng gây đột biến thấp 0,5 /megabase và không có sẵn các kháng thể của miễn dịch hoạt động trong UHTAT màng bồ đào. Môi trường vi mô có khả năng sinh khối cao của UHTAT màng bồ đào cũng góp phần vào việc kháng trị liệu. Tuy nhiên, các nghiên cứu mới như chuyển hướng tế bào T bằng thụ thể tế bào T hòa tan được hợp nhất với đoạn biến đổi chuỗi đơn kháng CD3, thuốc chặn điểm kiểm soát miễn dịch mới và thuốc đặc hiệu YAP / TAZ mang lại hy vọng mới cho bệnh nhân⁸⁵.

Theo hướng dẫn điều trị năm 2020 của Hiệp hội ung thư mở rộng về bệnh UHTAT, phần lớn UHTAT màng bồ đào biểu hiện tại chỗ. Chỉ 1 phần nhỏ (< 3%) biểu hiện là đã có di căn ngay tại thời điểm phát hiện bệnh. Tỷ lệ di căn sau điều trị tại chỗ sau 20 năm là từ 20 -70%. Mặc dù trong lịch sử điều trị phẫu thuật là chính, nhưng với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, phương pháp xạ trị với UHTAT màng bồ đào tại chỗ đã được trở thành phương pháp điều trị kinh điển. Một số kỹ thuật cắt bỏ khối u tại chỗ đôi khi được sử dụng cho khối UHTAT màng bồ đào, các kỹ thuật khác bao gồm điều trị bằng tia laze, phương pháp áp lạnh, và liệu pháp quang động cũng có thể sử dụng tùy vào vị trí, kích thước u, thị lực, toàn trạng bệnh nhân, điều kiện của bệnh nhân⁸⁶. Mặc dù đã phát triển các liệu pháp điều trị tại chỗ hiệu quả, tỷ lệ sống sót sau 5 năm (~80%) không thay đổi trong ba thập kỷ qua, có tới 50% bệnh nhân phát triển di căn. Không có liệu pháp toàn thân hỗ trợ hiệu quả nào được chứng minh để giảm nguy cơ di căn. Tỷ lệ sống sót sau một năm của bệnh nhân bị di căn được báo cáo là 15%, với thời gian sống trung bình được báo cáo là từ 4 đến 15 tháng. Các phẫu thuật tại gan như cắt bỏ u đã di căn, thắt mạch, kèm với hóa trị tại chỗ

mới được đánh giá, chưa thấy nhiều hiệu quả. Điều trị hóa chất toàn thân chưa được nghiên cứu rộng rãi⁴⁶.

1.5.2. Nghiên cứu u hắc tố ác tính màng bồ đào tại Việt Nam

Do điều kiện dân trí và nhận thức còn thấp, những triệu chứng ban đầu nghèo nàn, cũng như khó khăn trong kinh tế và giao thông, bệnh nhân thường đến khám khi khối u đã phát triển ở giai đoạn muộn, thị lực không còn, thậm chí xuất ngoại nên phương pháp điều trị UHTAT màng bồ đào ở Việt Nam chủ yếu vẫn là cắt bỏ nhãn cầu và nạo vét tổ chức hắc mắt nếu u đã xuất ngoại. Một nguyên nhân khác là cơ sở vật chất và sự phối hợp giữa các cơ sở y tế vẫn chưa cho phép phát triển các kỹ thuật điều trị cao cấp hơn như: laser, xạ trị tại chỗ hay hóa trị liệu... Những năm gần đây, phẫu thuật cắt bỏ khối u tại chỗ qua đường mổ nhỏ điều trị u mống mắt, thể mi đã được thực hiện, nhưng vẫn chưa có báo cáo nào đánh giá về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị. Trong nghiên cứu chúng tôi trình bày những phương pháp phẫu thuật đã và đang thực hiện tại Việt Nam. Tuy nhiên đây là nghiên cứu khoa học đầu tiên về UHTAT màng bồ đào tại Việt Nam. Hiện tại mới có 1 vài bài báo về UHTAT màng bồ đào⁸.

Năm 2015, Bệnh viện mắt Trung ương đón tiếp, điều trị nội trú về mắt hơn 38000 bệnh nhân. Trong đó, trước khi chúng tôi tiến hành nghiên cứu, số lượng bệnh nhân đến khám và điều trị bị UHTAT màng bồ đào là 6 ca (năm 2015). Kỹ thuật phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu và nạo vét tổ chức hắc mắt đã được thực hiện từ lúc thành lập Bệnh viện. Với sự nghiên cứu của các phẫu thuật viên kỹ thuật đã ngày càng hoàn thiện và ít để lại những biến chứng không mong muốn. Kỹ thuật cắt u qua đường mổ nhỏ mới được hoàn thiện khoảng 5 năm trở lại đây, với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, máy móc và trang thiết bị phẫu thuật.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân đã được chẩn đoán lâm sàng là UHTAT màng bồ đào, điều trị bằng phương pháp phẫu thuật và được chẩn đoán xác định mô bệnh học tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 01/2016 – 12/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân bị UHTAT đã được điều trị và chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.
- Bệnh nhân đủ sức khỏe để tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân chưa được chẩn đoán rõ ràng.
- Bệnh u di căn từ nơi khác đến.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Cỡ mẫu của nghiên cứu được xác định theo công thức, giả thiết rằng có độ tin cậy 95%, độ sai lệch kết quả là 1% thì số bệnh nhân cần nghiên cứu dựa vào công thức tính cỡ mẫu áp dụng cho nghiên cứu mô tả là:

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

Trong đó:

n: là số bệnh nhân cần nghiên cứu.

$Z_{(\alpha/2)}$ là giá trị tới hạn của phân bố chuẩn với mức ý nghĩa hai phía

(ở sai lầm $\alpha = 0,05$ thì $Z_{(1-\alpha/2)}$ tương ứng = 1,96).

*p: tỷ lệ trong nghiên cứu trước.

$$q = 1 - p$$

Δ : là khoảng sai lệch mong muốn ($\Delta = 0,107$)

* Lấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 3 năm trên 44 người Đông Á trong nghiên cứu của tác giả Laura là 0,9⁸⁷. Thay vào công thức, tính được cỡ mẫu $n = 30$. Chúng tôi thu thập được 32 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

2.2.3.1. Dụng cụ và thuốc phục vụ khám lâm sàng

- Máy sinh hiển vi Inami
- Bảng thử thị lực Snellen và hộp thử kính
- Máy thị trường Goldmann
- Nhãn áp kế Maclakov và quả cân 10g
- Kính soi đáy mắt đảo ngược Volk + 90D, kính 3 mặt gương Goldmann
- Máy chụp: Chụp cắt lớp quang học (OCT)
- Máy siêu âm: A và B
- Máy chụp X- quang
- Máy chụp cắt lớp vi tính (CT)
- Máy chụp cộng hưởng từ (MRI)

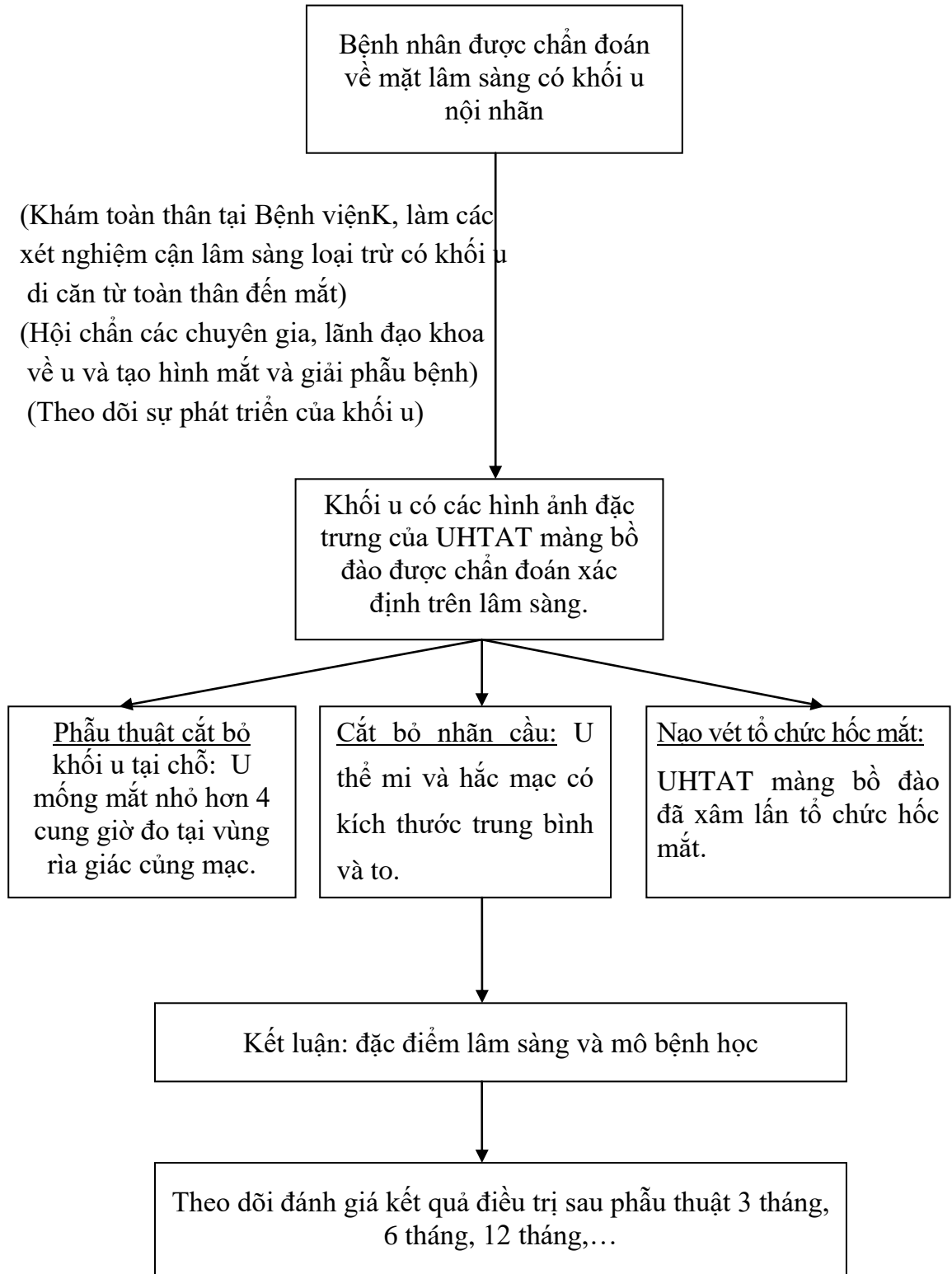
2.2.3.2. Dụng cụ và thuốc phục vụ phẫu thuật

- Kính hiển vi phẫu thuật đồng trục
- Kính phẫu thuật đeo trán
- Bộ dụng cụ vi phẫu thuật và phẫu thuật hóc mắt theo quy chuẩn

2.2.3.3. Dụng cụ và hóa chất phục vụ chẩn đoán mô bệnh học

- Máy cắt bệnh phẩm
- Kính hiển vi quang học có bộ phận chụp ảnh Olympus
- Các hóa chất và thuốc nhuộm: Hematoxylin Eosin (HE) và nhuộm hóa mô miễn dịch (nếu cần)

2.3. Sơ đồ nghiên cứu



2.4. Phương pháp tiến hành

2.4.1. Hỏi Bệnh

- Tuổi, giới
- Bệnh sử khai thác bệnh sử xuất hiện các triệu chứng bất thường ở mắt.
- Tiền sử bệnh tật: Các khối ung thư ở toàn thân, u tại mắt, có tiền sử tiếp xúc với tia UV, hóa chất.
- Lý do đi khám mắt: nhìn mờ, nhức mắt, đỏ mắt...
- Nghề nghiệp: làm nghề bị ảnh hưởng tia UV, hóa chất độc hại
- Dấu hiệu phát hiện bệnh đầu tiên.
- Khoảng thời gian bị bệnh.
- Có tiền sử phẫu thuật và các biện pháp điều trị trước đó.

2.4.2. Khám bệnh

Khám lâm sàng chẩn đoán UHTAT màng bồ đào là vô cùng quan trọng và cần rất cẩn thận. Các triệu chứng ban đầu thường nghèo nàn. U hắc tố ác tính màng bồ đào khó làm sinh thiết mà không gây tổn thương đến thị lực.

Khám bệnh lâm sàng

- Thị lực có chỉnh kính, sử dụng bảng Snellen
- Nhãn áp đo bằng nhãn áp kế Maclakov
- Thị trường đo bằng thị trường kế Goldmann
- Dùng sinh hiển vi khám phần trước nhãn cầu: u móng mắt thường được phát hiện sớm là 1 khối màu xám đen nhỏ trên bề mặt móng mắt, hoặc u thể mi trôi lên từ sau móng mắt, nhiều khi cọ xát gây đục thể thủy tinh. Kính 3 mặt gương Goldmann kiểm tra góc tiền phòng, có thể thấy hình ảnh khối u móng mắt nhỏ vùng gần góc tiền phòng hoặc u thể mi xâm lấn xuyên góc tiền phòng ra trước. Kính Volk soi đáy mắt khi đồng tử giãn tối đa để chẩn đoán UHTAT màng bồ đào vùng thể mi, hoặc soi thấy UHTAT hắc mạc hình vòm, nấm, hay thể dẹt vùng đáy mắt. Các khối u thường đơn độc và

có màu xám. Nhưng cũng có thể có màu xám nhạt do là loại UHTAT màng bồ đào ít sắc tố.

+ Vị trí u: móng mắt, thể mi, hắc mạc.

+ Kích thước khối u: nhỏ, trung bình, to.

+ Màu sắc u: Nâu đen, màu xám, không màu.

+ Bong võng mạc: dịch dưới võng mạc u phá vỡ màng Bruch, u xâm nhập võng mạc.

- Khám hạch ngoại biên: xem có hạch trước tai, hạch góc hàm hay hạch dọc theo cơ ức đòn chũm hay không.

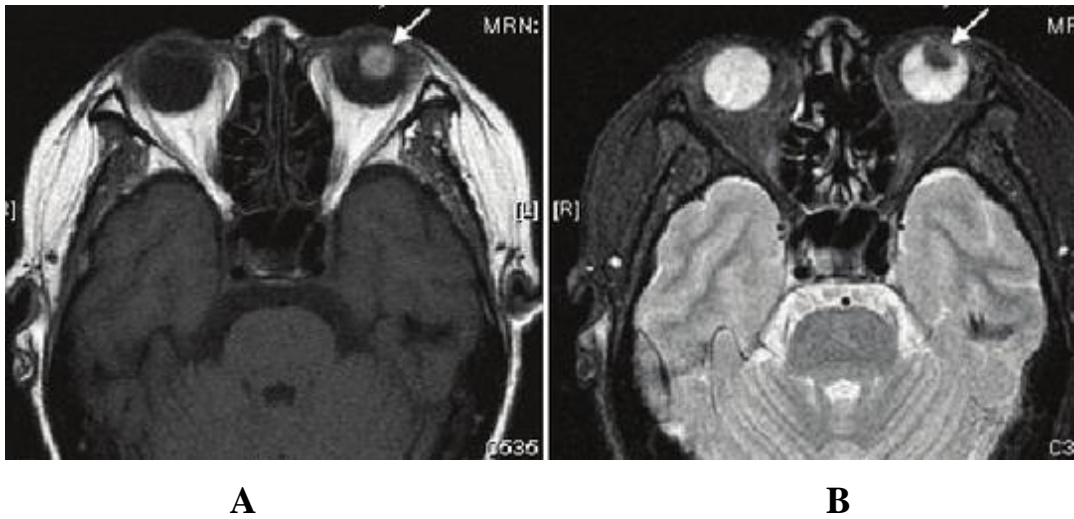
Khám cận lâm sàng

Kết hợp siêu âm B và khám lâm sàng giúp chẩn đoán đúng đến 95% bệnh UHTAT màng bồ đào⁸⁸.

Siêu âm B tại mắt cho thấy hình ảnh cắt của khối u, mật độ, vị trí và kích thước khối u, tình trạng dịch kính võng mạc. Sử dụng siêu âm B là xét nghiệm cận lâm sàng quan trọng nhất khi khám cận lâm sàng. Ở siêu âm B có các hình ảnh kinh điển là: khối u hắc mạc có vùng rỗng âm, tổn thương lõm hắc mạc ở đáy khối u và bóng cản quang của khối u trên hốc mắt, u có hình khối vòm hoặc nấm.

Siêu âm ổ bụng loại trừ các khối u di căn đến mắt hay ngược lại, đặc biệt để loại trừ tình trạng UHTAT màng bồ đào di căn đến gan.

Chụp MRI được chỉ định trong chẩn đoán bệnh, để loại trừ những trường hợp bị u mạch hang hắc mạc hay các tổn thương u phía sau hốc mắt đẩy lùi thành nhãn cầu từ phía sau. Chụp MRI giúp đánh giá tình trạng xâm lấn ở những khối u đã xuất ngoại, để tiên lượng phẫu thuật. Chụp MRI thể hiện hình ảnh đặc trưng của khối UHTAT màng bồ đào là : Tăng âm trên T1 và giảm âm trên T2. Hình ảnh này giúp chẩn đoán xác định UHTAT màng bồ đào để có chỉ định điều trị và phải chỉ định để giúp chẩn đoán và điều trị.



Hình 2.1. Hình ảnh MRI

A) U tăng âm trên T1

B) Giảm âm trên T2

Nguồn Jeong⁸⁹

Chụp CT ổ bụng phát hiện di căn đến gan.

+ *Toàn thân:*

Chụp XQ lồng ngực và vú loại trừ u từ mắt có thể di căn đến hay ngược lại.

Xét nghiệm men gan đánh giá chức năng gan: GOT, GPT, GGT. Kiểm tra tình trạng toàn thân trước phẫu thuật xem liệu khối u đã di căn chưa.

Xét nghiệm giải phẫu bệnh: Sau phẫu thuật cắt u, cắt bỏ nhãn cầu hoặc nạo vét tổ chức hốc mắt thì xét nghiệm giải phẫu bệnh để chẩn đoán xác định bệnh và đánh giá yếu tố nguy cơ.

2.4.3. Chẩn đoán

- **Chẩn đoán xác định u hắc tố ác tính màng bồ đào:**

Dựa vào các dấu hiệu, triệu chứng trên lâm sàng và cận lâm sàng trước phẫu thuật có thể chẩn đoán chính xác đến 95% UHTAT màng bồ đào. Chẩn đoán xác định khi có kết quả mô bệnh học.

+ U hắc tố ác tính mống mắt:

- Thường có hình ảnh 1 khối nhỏ nâu đen hoặc xám trên móng mắt (trừ trường hợp UHTAT móng mắt không sắc tố), có thể có nhiều sắc tố móng mắt đi kèm.

- Siêu âm UBM có hình ảnh khối u xâm lấn móng mắt.

- Kích thước khối u to ra sau 1-6 tháng theo dõi.

+ U hắc tố ác tính thể mi:

- Có hình ảnh 1 khối nâu đen đẩy lùi móng mắt lên từ phía sau, có thể che diện đồng tử hoặc xâm lấn vùng góc tiền phòng, có thể chèn ép gây đục thể thủy tinh. Hay có mạch máu của khối u xuyên qua vùng rìa giác củng mạc.

- Siêu âm UBM có hình ảnh khối u xâm lấn thể mi, móng mắt. Nếu u to siêu âm B cho thấy khối u xâm lấn buồng dịch kính với mật độ chắc. MRI có hình ảnh tăng âm trên T1 và giảm âm trên T2.

- Kích thước khối u phát triển to ra sau 1-6 tháng theo dõi.

+ U hắc tố ác tính hắc mạc:

- Thường có hình ảnh 1 khối xám đen (trừ UHTAT hắc mạc không sắc tố), hình vòm, nấm (nếu là thể dẹt thì sẽ giống hình vòm hơi dẹt trên võng mạc) trên đáy mắt và phát triển lùi vào buồng dịch kính.

- Siêu âm B có 4 dấu hiệu đặc trưng: Khối u hình vòm hoặc nấm, vùng rỗng âm gần lõi u, bóng cản u trong hốc mắt và lõm hắc mạc ở đáy khối u. MRI có hình ảnh tăng âm trên T1 và giảm âm trên T2.

- Kích thước u thay đổi sau 1-6 tháng theo dõi⁷.

- Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt với các bệnh hay gặp ở vùng màng bồ đào có hình ảnh thăm khám lâm sàng tương tự UHTAT màng bồ đào như:

+ U hắc tổ móng mắt với: nốt ruồi móng mắt, nang biểu mô tiền phòng, và u di căn từ nơi khác đến

+ U hắc tổ ác tính thể mi: U nang tế bào biểu mô, u di căn từ nơi khác đến.

+ U hắc tổ ác tính hắc mạc: Nốt ruồi hắc mạc, u mạch hang hắc mạc, u di căn từ nơi khác đến, u xương võng mạc, u nguyên bào võng mạc, u hắc tổ thị thần kinh.

Cách chẩn đoán phân biệt đã nêu ở chương I .

2.4.4. Điều trị phẫu thuật

Ở Việt Nam, điều trị UHTAT bằng phương pháp phẫu thuật : cắt bỏ khối u tại chỗ với u móng mắt, thể mi nhỏ, cắt bỏ nhãn cầu với u thể mi trung bình, to và u hắc mạc, nạo vét tổ chức hóc mắt với u xuất ngoại.

Chuẩn bị bệnh nhân trước phẫu thuật

Giải thích cho bệnh nhân hiểu và hợp tác trong phẫu thuật

Kỹ thuật cắt bỏ tại chỗ khối u móng mắt, thể mi:

- Chỉ định:

UHTAT móng mắt và thể mi kích thước nhỏ hơn 4 cung giờ tính theo vùng rìa kết giác mạc.

- Chống chỉ định:

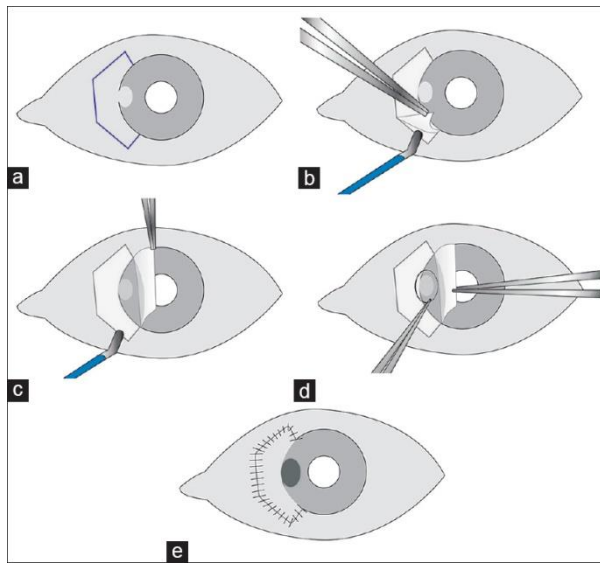
+ UHTAT móng mắt và thể mi có kích thước lớn hơn 4 cung giờ tính theo vùng rìa kết giác mạc.

+ UHTAT móng mắt có kích thước nhỏ nhưng đã có những đám tế bào rải rác trên móng mắt.

- Kỹ thuật:

+ Tạo vạt kết mạc

- + Tạo vạt củng mạc. Nếu là u thể mi cần tạo 2 lớp vạt củng mạc như cắt củng mạc sâu.
- + Tách qua mép giác mạc rìa vên giác mạc bộc lộ khối u mỏng mắt, thể mi.
- + Cắt bỏ toàn bộ khối u kèm theo mỏng mắt, thể mi. Nếu là u thể mi cắt cả vạt củng mạc phía dưới kèm khối u và thể mi.
- + Khâu lại vạt củng mạc và kết mạc.



Hình 2.2. Các bước phẫu thuật cắt bỏ khối u mỏng mắt, thể mi.

- A) Tạo vạt kết mạc B) Tạo vạt củng mạc. C) Vén giác mạc bộc lộ khối u
D) Cắt bỏ khối u kèm mỏng mắt, thể mi E) Khâu lại vết mổ.

Nguồn Klauber⁷⁸

Kỹ thuật cắt bỏ nhãn cầu:

- Chỉ định:

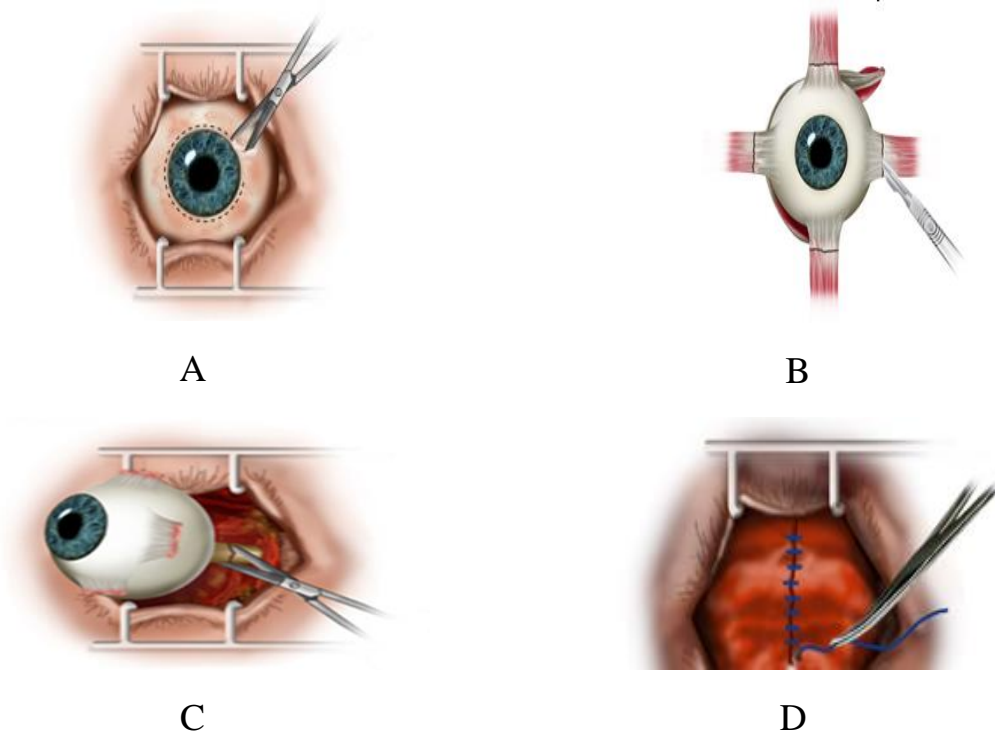
- + UHTAT mỏng mắt và thể mi có kích thước lớn hơn 4 cung giờ tính theo vùng rìa kết giác mạc.
- + UHTAT mỏng mắt có kích thước nhỏ nhưng đã có những đám tế bào rải rác trên mỏng mắt.
- + UHTAT thể mi, hắc mạc có kích thước to và trung bình.

- Chống chỉ định:

UHTAT mỏng mắt và thể mi có kích thước nhỏ hơn 4 cung giờ tính theo vùng rìa kết giác mạc.

- Kỹ thuật:

- Tách kết mạc và tenon 360 độ.
- Dùng móc lác tách cơ trực khỏi bao tenon và cắt tách cơ trực khỏi nhãn cầu. Cố định chỉ 6.0 Vicryl vào cơ để tránh tuột mất cơ.
- Sau khi tách hết các cơ vận nhãn khỏi nhãn cầu, nhấc nhãn cầu lên và luôn kéo xuống đỉnh hốc mắt để cắt thị thần kinh dài nhất có thể (làm nhẹ nhàng).
- Đặt mắt giả, sau khi cắt bỏ nhãn cầu khoảng 1 tuần, theo dõi vết thương không còn chảy dịch, sạch thì tiến hành đặt mắt giả.



Hình 2.3. Các bước phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu.

A) Tách kết mạc 360 độ B) Cắt các cơ vận nhãn C). Cắt thị thần kinh D) Khâu đóng kết mạc

Nguồn Luke⁹⁰

Kỹ thuật nạo vét tổ chức hóc mắt:

- Chỉ định:

UHTAT màng bồ đào có dấu hiệu xâm lấn vào tổ chức hóc mắt.

Triệu chứng:

+ Cơ năng: Hóc mắt cộm vướng, chảy dịch viêm nhiều.

+ Thực thể: Khám thấy có đám tổ chức liên kết màu xám xâm lấn tổ chức hóc mắt.

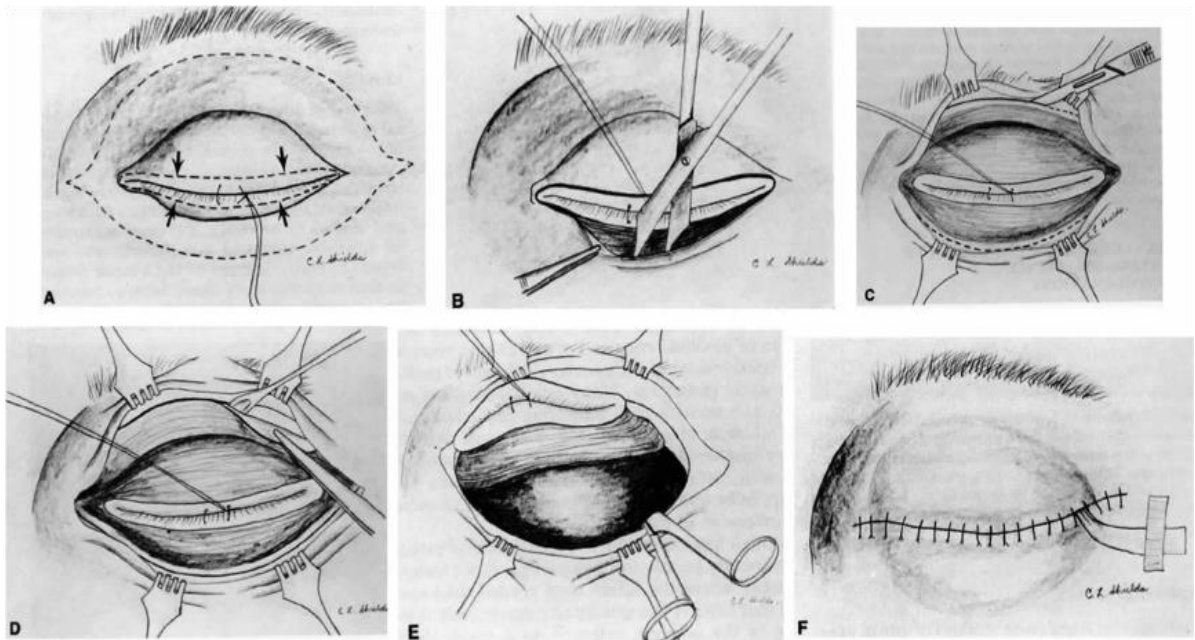
+ Hình ảnh cận lâm sàng: Giai đoạn muộn u xâm lấn nhiều có hình ảnh u xâm lấn xung quanh tổ chức hóc mắt trên phim MRI. Lấy mẫu tổ chức hóc mắt làm sinh thiết mô bệnh học có hình ảnh tế bào UHTAT xâm lấn.

- Chống chỉ định:

UHTAT màng bồ đào chưa có dấu hiệu xâm lấn vào tổ chức hóc mắt.

- Kỹ thuật:

- Cắt da xung quanh mi mắt và gân màng xương bao gồm cả phần khối u nhìn thấy.
- Tách màng xương ra khỏi bờ xương hóc mắt.
- Nhấc màng xương lên, tách dần dần hoàn toàn sâu xuống đỉnh hóc mắt khỏi xương hóc mắt.
- Cắt bỏ nhãn cầu và tổ chức hóc mắt khỏi đỉnh hóc mắt.
- Đặt gạc cầm máu ấn đỉnh hóc mắt trong 15 phút. Đốt cầm máu nếu thấy cần.
- Khâu vá mảnh da tạo thẩm mỹ.
- Ép gạc khô có tra mỡ kháng sinh vào vết mổ.



A) Cắt da xung quanh hốc mắt và khối u; B) Tách da hốc mắt; C) Tách màng xương khỏi xương hốc mắt; D) Cắt bỏ nhãn cầu và tổ chức hốc mắt; E) Phân hốc mắt rộng sau nạo vét; F) Khâu cố định da mi.

Hình 2.4. Các bước phẫu thuật nạo vét tổ chức hốc mắt.

Nguồn Luke⁹⁰

2.4.5. Đánh giá đặc điểm mô bệnh học

Sau khi phẫu thuật bệnh phẩm được cố định ngay vào dung dịch Bouin trong 24 giờ; được bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh pha, đánh giá kính thước u, vị trí u, chuyển, đúc trong khối nền, cắt mảnh dày khoảng 3 μm , nhuộm Hematoxylin Eosin (HE) và được đánh giá trên kính hiển vi quang học. Nếu u có quá nhiều sắc tố, che lấp hết nhân tế bào, khó đánh giá thì chúng tôi tẩy sắc tố melanin trước khi nhuộm HE.

Trong các trường hợp khó chẩn đoán xác định, cần chẩn đoán phân biệt với các u khác, cần nhuộm hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định thêm. Phương pháp hóa mô miễn dịch (HMMD) để chẩn đoán phân biệt giữa các tổn thương hắc tố và tổn thương không hắc tố. Hoặc để phân biệt các tổn thương hắc tố lành tính và các tổn thương hắc tố ác tính. Để phân biệt tổn thương hắc tố và không hắc tố, có thể dùng các dấu ấn miễn dịch như Melan-A và MITF2. Nếu dương tính với 2 dấu ấn miễn dịch tổn thương hắc tố và ngược lại. Nếu âm

tính không phải tổn thương hắc tố. Khi cần phân biệt tổn thương hắc tố lành tính và ác tính, có thể dùng dấu ấn miễn dịch HMB-45 hay Ki-67. UHTAT MBĐ sẽ dương tính mạnh với dấu ấn miễn dịch HMB-45 và chỉ nốt ruồi hoặc một số biến thể hiếm gặp khác của nốt ruồi kết mạc mới dương tính nhẹ với dấu ấn miễn dịch HMB-45. Khi nhuộm HMMD với dấu ấn miễn dịch Ki-67 sẽ cho kết quả dương tính mạnh hơn trong UHTAT (17,9%) so với trong nốt ruồi (1,9%). Tuy nhiên, hai yếu tố chính để phân biệt nốt ruồi kết mạc hay UHTAT là lâm sàng và đặc điểm mô bệnh học của tổn thương trên tiêu bản nhuộm HE thường quy. Nếu kết quả vẫn chưa rõ ràng, chúng tôi gửi mẫu vật sang Bệnh viện K để xin ý kiến để hội chẩn chẩn đoán.

2.4.6. Kết quả điều trị

Phương pháp phẫu thuật, thị lực sau phẫu thuật, kết quả thẩm mỹ, tình trạng tái phát, di căn của khối u, tình trạng tử vong.

Bệnh nhân sẽ được khám và đánh giá sau vết mổ sau mổ 1 ngày, khám lại sau 1 tuần. Sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng sau phẫu thuật sẽ được khám thêm toàn thân. Từ năm thứ 2 trở đi định kỳ 1 năm/ 1 lần sẽ khám lại cả mắt và toàn thân.

Khi có kết quả giải phẫu bệnh nếu cần hội chẩn sẽ gửi bệnh nhân đến thêm ý kiến chuyên gia ung thư tại Bệnh viện K.

Theo dõi bệnh nhân tại chỗ tình trạng hốc mắt và khám lại nhãn cầu (soi đáy mắt, đo nhãn áp, thị lực, siêu âm B) nếu còn bảo tồn nhãn cầu. Về toàn thân đánh giá tình trạng di căn định kỳ 1 năm một lần bằng chụp XQ lồng ngực, xét nghiệm men gan (GOP, GPT, GGT) và siêu âm ổ bụng để phát hiện, đánh giá loại trừ tình trạng di căn, hội chẩn Bệnh viện K khám loại trừ u di căn toàn thân (Nếu có điều kiện xét nghiệm ADN tự do trong máu: protein CEA, AFP, CYFRA..). Nếu có di căn thì gửi Bệnh viện K điều trị.

2.5. Các chỉ số và biến số nghiên cứu

2.5.1. Đặc điểm lâm sàng

2.5.1.1. Đặc điểm chung:

- Tuổi: Dưới 18 tuổi, 18 – 40 tuổi, 41 – 60 tuổi, 61 – 80 tuổi, trên 80 tuổi
- Giới tính: Nam, nữ
- Đặc điểm nghề nghiệp: Tiếp xúc nhiều với tia UV, tiếp xúc với hóa chất độc hại (Nông dân dùng nhiều thuốc sâu, công nhân làm xưởng hóa chất...), tiền sử tiếp xúc không rõ ràng.

- Tình trạng sử dụng nhiều hoặc nghiện thuốc lá: Có/ không
- Thời gian hút thuốc:tháng

2.5.1.2. Đặc điểm tại mắt có u

- Mắt bị bệnh: Mắt phải / mắt trái / hai mắt
- Lý do vào viện: Nhìn mờ / đỏ mắt / cộm vướng / đau mắt
- Bị bệnh không liên quan đến khối u: Có/ không
- Thị lực mắt bị bệnh trước điều trị: Có chỉnh kính chia làm các mức độ: 20/20 – 20/40, 20/50 – 20/200, < 20/400
- Nhãn áp mắt bị bệnh trước điều trị: nhãn áp cao (> 25mmHg)/ nhãn áp bình thường (16 -24 mmHg)/ nhãn áp không đo được
- Tổn thương thị trường: Có / không có

2.5.1.3. Đặc điểm tại mắt không có u

- Nhãn áp mắt không có u trước điều trị: nhãn áp cao (> 25mmHg)/ nhãn áp bình thường (16 -24 mmHg)/ nhãn áp không đo được
- Thị lực mắt không có u trước điều trị: Có chỉnh kính chia làm các mức độ: 20/20 – 20/40, 20/50 – 20/200, < 20/400

2.5.1.4. Tình trạng toàn thân trước thời điểm điều trị:

- Thời gian bị bệnh (Thời gian từ khi những dấu hiệu triệu chứng đầu tiên của bệnh nhân đến khi được chẩn đoán dương tính UHTAT màng bồ đào): 1 < 3 tháng / 3 < 6 tháng / 6 – 12 tháng

+ Có tiền sử bệnh khác tại mắt: Có / không có

+ Men gan cao: Có / không có

+ Siêu âm ổ bụng có tổn thương nghi ngờ u di căn: Có / không có

+ X quang chụp lồng ngực có hình ảnh bất thường nghi đến bệnh toàn thân cần điều trị hoặc khối u di căn: Có / không có

+ Khám hạch ngoại biên: Có / không có

+ Sọ não có tổn thương trên MRI: Có / không có

- Hình ảnh siêu âm: hình vòm, nấm/ khối u hắc mạc có vùng rộng âm/ lõm hắc mạc ở đáy khối u/ bóng ở hốc mắt.

Kích thước khối u trước phẫu thuật, đo trên siêu âm: nhỏ / trung bình/ to

- Hình ảnh MRI của khối u:

Khối u xuất ngoại vào hốc mắt: Có / không có

Khối u tăng âm ở T1 và giảm âm ở T2: Có / không có

2.5.2. Đặc điểm mô bệnh học

2.5.2.1. Đại thể

- Vị trí khối u trên hắc mạc: trước xích đạo/ xích đạo/ sau xích đạo/ cực sau nhãn cầu.

- Màu sắc khối u: không màu / xám / nâu đen.

- Kích thước u: To / Trung bình / nhỏ

(To: chiều cao >10mm, đường kính đáy > 16mm. Trung bình: 2,5 mm < chiều cao u ≤ 10mm, 10mm < đường kính đáy ≤ 16mm. Nhỏ : chiều cao u ≤ 2,5mm, đường kính đáy ≤ 10 mm)

- Đặc điểm hoại tử u: không hoại tử / hoại tử dưới 5% / hoại tử trên 5% - 10% / hoại tử trên 10% (trên vi trường giải phẫu bệnh khối u).

Trong một số nghiên cứu đơn biến cho thấy u càng nhiều hắc tố thì tỷ lệ sống thêm càng giảm, tuy nhiên không có sự thống nhất về phân loại mức độ hắc tố nên rất khó so sánh và đánh giá⁹¹. Chúng tôi phân loại theo tác giả Moshe (1978)⁹², McLean (1977)⁹³.

2.5.2.2. *Vi thể:*

- Vị trí khối u ở màng bồ đào: mỏng mắt / thể mi / hắc mạc.
- Phân loại mô bệnh học: loại tế bào hình thoi / biểu mô / hỗn hợp.
- Đặc điểm hắc tố của khối u: không hắc tố/ ít hắc tố/ hắc tố trung bình / nhiều hắc tố. (Ít hắc tố: dưới 25%, $25\% \leq$ hắc tố trung bình $< 75\%$, nhiều hắc tố $\geq 75\%$ trên vi trường giải phẫu bệnh khối u)⁹².

- Tổn thương thể mi: Có / không có
- Đặc điểm võng mạc bị tổn thương:
 - + Dịch dưới võng mạc: Có / không có
 - + U xâm nhập võng mạc: Có / không có
 - + Bong võng mạc: Có / không có
- U phá vỡ màng Bruch: Có / không có
- U xâm nhập củng mạc: Có/ không có
- U xâm nhập thị thần kinh: Có / không có

2.5.3. *Kết quả điều trị*

- Phương pháp phẫu thuật: cắt bỏ khối u tại chỗ, cắt bỏ nhãn cầu, nạo vét tổ chức hốc mắt.

- Thị lực mắt bị bệnh sau phẫu thuật
- Thị lực mắt không bị bệnh sau phẫu thuật
- Nhãn áp mắt bị bệnh sau phẫu thuật: Cao/ bình thường/ không đo được
- Nhãn áp mắt không bị bệnh sau phẫu thuật: Cao/ bình thường/ không đo được.

- Kích thước khối u trên giải phẫu bệnh: nhỏ, trung bình, to
- Tình hình lấp mắt giả: Có / không có
- Biến chứng của phẫu thuật:
 - + Biến chứng trong phẫu thuật: Có/ không có Loại biến chứng: xuất huyết
 - + Biến chứng sau phẫu thuật: Có / không có Loại biến chứng: đau nhức/ tụ máu hốc mắt.
- Kết quả thẩm mỹ:
 - + Bệnh nhân lấp mắt giả cân đẹp sau cắt bỏ nhãn cầu: Có/ không có
 - + Cận cùng đồ: Có/ không có.
 - + Bệnh nhân sau phẫu thuật cắt u tại chỗ mắt không bị biến dạng về màu sắc và kích thước: Có/ không có.
- Tình trạng tái phát bệnh và di căn:
 - + Tái phát bệnh: Có / không có Thời gian tái phát: ...
 - + Di căn: Có / không có Thời gian di căn: ...
- Tử vong: Có / không có
 - + Nguyên nhân: do UHTAT màng bồ đào / nguyên nhân khác
 - + Thời gian tử vong sau điều trị:
 - Thời gian tử vong chung; ...tháng
 - Thời gian tử vong do liên quan đến UHTAT màng bồ đào: ... tháng
 - Thời gian tử vong không liên quan đến UHTAT màng bồ đào: ...tháng

2.6. Thu thập và xử lý số liệu

Tất cả thông tin của bệnh nhân được điền vào hồ sơ nghiên cứu mẫu và được xử lý theo thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

- Các phép toán được áp dụng trong nghiên cứu:
 - Tính tỷ lệ %.
 - Tính trị số trung bình của mẫu nghiên cứu.

- Tính độ lệch chuẩn.

- Kết quả theo dõi tình trạng di căn, tử vong do bệnh được xử lý theo phương pháp Kaplan-Meier.

- Hạn chế:

Thời gian theo dõi ngắn, kết quả đánh giá tái phát, di căn, sống còn của đối tượng nghiên cứu còn hạn chế.

- Sai số trong nghiên cứu:

- Sai số chọn mẫu không ngẫu nhiên: Chỉ thực hiện nghiên cứu được bệnh nhân UHTAT màng bồ đào, điều trị bằng phương pháp phẫu thuật và được chẩn đoán xác định UHTAT màng bồ đào tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 01/2016 – 12/2019. Không nghiên cứu được những bệnh nhân UHTAT màng bồ đào chẩn đoán và điều trị tại các cơ sở y tế khác và ở ngoài khoảng thời gian nghiên cứu trên. Nêu kết quả khó nói lên UHTAT MBĐ ở cộng đồng người Việt.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua tại hội đồng chăm đề cương Trường Đại học Y Hà nội và Hội đồng Khoa học kỹ thuật của Bệnh viện Mắt Trung ương đã cho phép thực hiện.

Nghiên cứu cũng đã được Hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà nội thông qua.

Các biến số chỉ số nghiên cứu được thu thập một cách trung thực và khoa học.

Gia đình, bệnh nhân được giải thích, đồng ý tham gia nghiên cứu và có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần sự đồng ý của nhóm nghiên cứu nhưng vẫn tiếp tục được theo dõi, điều trị.

Mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân chỉ phục vụ công tác nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khám, điều trị và theo dõi cho 32 bệnh nhân bị khối UHTAT màng bồ đào từ tháng 1 – 2016 đến tháng 12 – 2019 chúng tôi ghi nhận những kết quả sau:

3.1. Đặc điểm lâm sàng của u hắc tố ác tính màng bồ đào

3.1.1. Đặc điểm chung

3.1.1.1. Tuổi

Nhóm nghiên cứu có 32 bệnh nhân. Tuổi trung bình của nhóm $46,4 \pm 17,8$ tuổi. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 8 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi nhất 81 tuổi.

Bảng 3.1. Nhóm tuổi bệnh nhân

Nhóm tuổi	< 18	18 – 40	41 - 60	61 - 80	>80	Tổng
Số bệnh nhân	2	10	15	4	1	32
Tỷ lệ %	6,3	31,2	46,9	12,5	3,1	100

Bệnh nhân từ 41 – 60 tuổi là nhóm tuổi bị khối u nhiều nhất 46,9% (15 bệnh nhân).

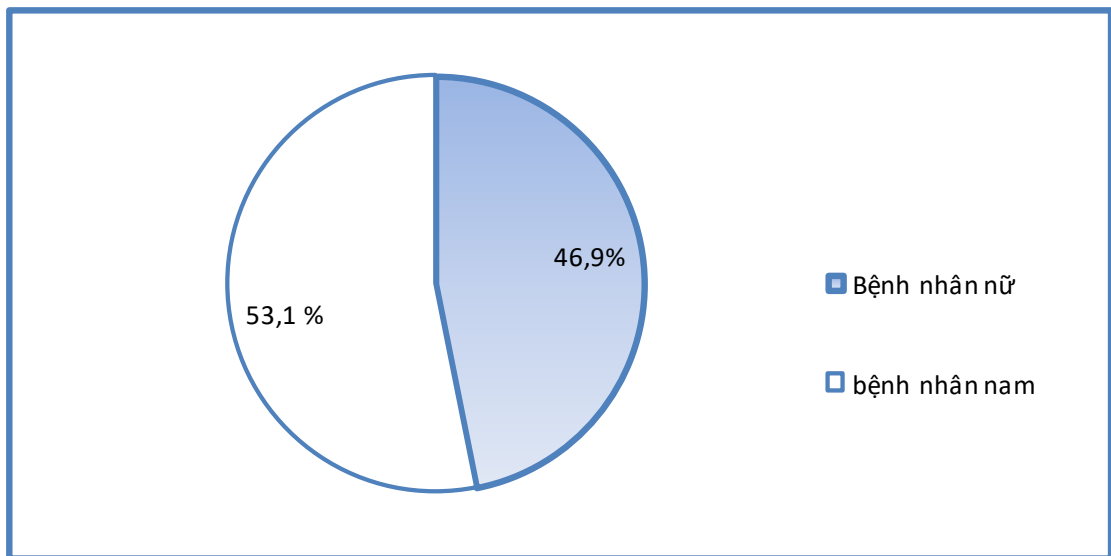
Nhóm bệnh nhân 18 đến 40 tuổi 31,2%.

Nhóm bệnh nhân 61 đến 80 tuổi 12,5%.

Bệnh nhân trên 80 tuổi chỉ có 3,1% (1 bệnh nhân).

Nhóm tuổi từ 18 đến 60 tuổi chiếm 78,1%.

3.1.2. Giới



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về giới

Trong số 32 bệnh nhân, nam giới chiếm 53,1% (17 bệnh nhân). Nữ giới là 46,9% (15 bệnh nhân). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.1.3. Các yếu tố nguy cơ

* Nghề nghiệp

Bảng 3.2. Nghề nghiệp

Các yếu tố nguy cơ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tiếp xúc nhiều với tia UV	20	62,5
Tiếp xúc với hóa chất độc hại	12	37,5
Không rõ tiền sử	11	34,3

Số đông bệnh nhân 62,5% (20 bệnh nhân) có tiền sử liên quan đến nguy cơ gây nên sự phát triển của khối u như: tiền sử tiếp xúc nhiều với tia cực tím của ánh nắng mặt trời do làm những nghề như nông dân làm việc ngoài trời, thợ hàn, thợ xây...

37,5% bệnh nhân tiếp xúc với hóa chất độc hại: nông dân tiếp xúc với thuốc trừ sâu, nhân viên các nhà máy hóa chất...

Có một số bệnh nhân tiếp xúc với cả hai yếu tố nguy cơ là tia UV và hóa chất độc hại.

** Tình trạng sử dụng thuốc lá.*

Bảng 3.3. Tình trạng sử dụng thuốc lá

Tình trạng sử dụng thuốc lá	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có hút thuốc hàng ngày /5 năm	14	43,8
Không hút thuốc	18	56,2
Tổng số	32	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 17 bệnh nhân nam, trong số đó có 14 bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá hàng ngày từ 5 năm trở lên. Vậy tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá là 43,8% (14 bệnh nhân).

3.1.4. Đặc điểm lâm sàng

** Mắt bị bệnh*

Bảng 3.4. Mắt bị bệnh

Mắt bị khối u	Số mắt	Tỷ lệ %
Mắt phải	18	56,2
Mắt trái	14	43,8
Tổng số	32	100

Trong tất cả 32 bệnh nhân khối u chỉ xuất hiện ở 1 mắt. Tỷ lệ bệnh nhân bị khối u ở mắt phải là 56,2%, ở mắt trái là 43,8% (14 bệnh nhân). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05\%$

Kiểm tra 32 mắt còn lại không bị bệnh của bệnh nhân không có bất kì dấu hiệu nào liên quan đến khối UHTAT màng bồ đào.

3.1.5. Lý do vào viện và thời gian biểu hiện bệnh

* Lý do vào viện

Bảng 3.5. Lý do vào viện

Nguyên nhân	Số mắt	Tỷ lệ %
Nhìn mờ	32	100
Đỏ mắt	3	9,3
Cộm vướng	0	0
Đau nhức	2	6,2

Chúng tôi thấy lý do chính bệnh nhân đi khám do mắt bị mờ 100% có 9,3% bệnh nhân bị đỏ mắt và 6,2% bệnh nhân bị đau nhức mắt.

* Thời gian bị bệnh

Thời gian bị bệnh là thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên của bệnh cho đến khi nhập viện.

Bảng 3.6. Thời gian bị bệnh

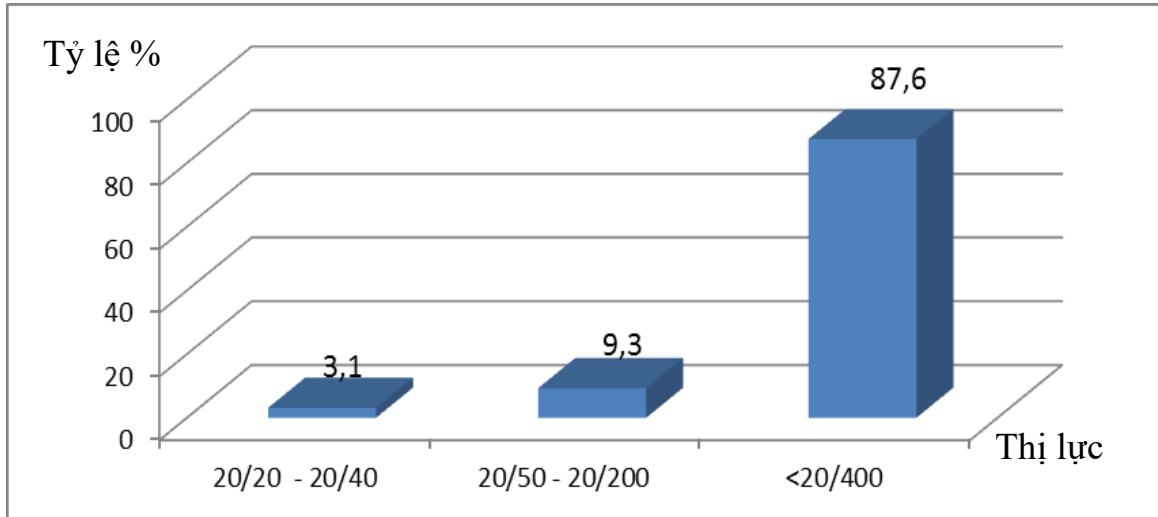
Thời gian	1-< 3 tháng	3 -<6 tháng	6 – 12 tháng	Tổng số
Số bệnh nhân	2	11	19	32
Tỷ lệ %	6,2	34,4	59,4	100

Thời gian trung bình phát hiện khối u là 9, 8 tháng

Trong nghiên cứu chúng tôi thấy phần lớn bệnh nhân 59,4% đến khám muộn khi đã có biểu hiện bệnh trong khoảng từ 6 đến 12 tháng. Có 34,4% bệnh nhân đến khám trong khoảng thời gian từ 3 đến 6 tháng bị bệnh và chỉ có 6,2% (2 bệnh nhân) đến khám trước 3 tháng bị bệnh.

3.1.6. Tổn thương chức năng của mắt do khối u gây ra

3.1.6.1. Thị lực mắt bị bệnh UHTAT màng bồ đào trước điều trị



Biểu đồ 3.2. Thị lực trước điều trị

Chúng tôi thấy phần lớn mắt bị khối UHTAT màng bồ đào có thị lực rất kém dưới 20/400 là 87,6% (28 mắt).

Có 9,3% mắt có thị lực 20/50 – 20/200

Chỉ có 3,1% (1 mắt) có thị lực 20/20 – 20/40

Đây là thị lực của mắt bệnh nhân có khối u nhỏ trên mống mắt.

Bảng 3.7. Thị lực mắt không bị u trước điều trị

Thị lực	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
20/20 -20/40	30	93,8
20/50-20/200	1	3,1
<20/400	1	3,1

93,8% mắt không bị khối u có thị lực là 20/20 – 20/40

3,1% mắt có thị lực 20/50-20/200

3,1% mắt có thị lực < 20/400

3.1.6.2. Nhãn áp trước khi điều trị

Bảng 3.8. Nhãn áp trước điều trị của mắt bị UHTAT và mắt bên còn lại

NA trước PT Mắt	Nhãn áp cao		Nhãn áp bình thường	
	n	%	n	%
Mắt bị UHTAT	2	6,3	30	93,7
Mắt bên còn lại			32	100

- Mắt bị UHTAT màng bồ đào 30/32 (93,7%) mắt nghiên cứu có nhãn áp bình thường.

Nhãn áp cao có tỷ lệ 6,3% (2 mắt).

- Mắt bên còn lại nhãn áp bình thường 100%.

3.1.6.3. Tổn thương thị trường

100% bệnh nhân có tổn thương thị trường.

3.1.7. Theo dõi toàn thân tại thời điểm điều trị

- Bệnh tại mắt, toàn bộ 32 bệnh nhân không bị bệnh tại mắt như viêm màng bồ đào, bệnh sắc tố da...

- Men gan (GOT, GPT, GGT) không bệnh nhân nào bị cao men gan.

- Siêu âm ổ bụng không có bệnh nhân nào có hình ảnh bất thường.

- X quang: 100% bệnh nhân được chụp X quang tim phổi, kết quả không có bệnh nhân nào có hình ảnh bất thường.

- Hạch vùng: chưa bệnh nhân nào có hạch ngoại biên.

- Thời gian theo dõi được tính theo thời gian trung bình của các bệnh nhân từ khi vào viện đến khi kết thúc nghiên cứu là 12/2019.

3.1.8. Hình ảnh siêu âm

Bảng 3.9. Hình ảnh siêu âm

Hình ảnh tổn thương		Số mắt	Tỷ lệ %
Hình khối	Hình ảnh vòm hoặc nấm	31	96,9
	Hình khác	1	3,1
Khối rỗng âm	Khối u hắc mạc có vùng rỗng âm	31	96,9
	Không có vùng rỗng âm	1	3,1
Lõm hắc mạc	Lõm hắc mạc ở đáy khối u	29	90,6
	Không có lõm hắc mạc ở đáy khối u	3	9,4
Bóng ở hốc mắt	Bóng ở hốc mắt	29	90,6
	Không có bóng ở hốc mắt	3	9,4

Khối u có hình vòm hoặc nấm 96,9%. Khối UHTAT có vùng rỗng âm là 96,9%. Còn 90,6% khối u có lõm hắc mạc ở đáy khối u. Và 90,6% khối u có bóng ở hốc mắt.

3.1.9. Hình ảnh MRI của khối u

Bảng 3.10. Hình ảnh MRI

Hình ảnh MRI	Số mắt	Tỷ lệ %
Khối u xuất ngoại vào hốc mắt	0	0
Tăng âm T1 và giảm âm T2	32	100
Tổng số	32	100

Nghiên cứu cho thấy 100% khối u có tăng âm T1 giảm âm T2.

Chưa có bệnh nhân nào bị u xuất ngoại vào hốc mắt.

3.1.10. Kích thước khối u trước phẫu thuật theo phân loại của COMS

Nghiên cứu của chúng tôi phân loại dựa theo phân loại của COMS

Kích thước khối u đo trên siêu âm được tính như sau, tính kích thước đường kính đáy của khối u và chiều cao của khối u. Theo tính toán trên khối u được phân làm 3 loại sau: u nhỏ, u trung bình, u to

Bảng 3.11. Kích thước khối u

Kích thước	Số mắt	Tỷ lệ %
Nhỏ chiều cao $\leq 2,5\text{mm}$ đáy $\leq 10\text{mm}$	1	3,1
Trung bình: $2,5\text{mm} < \text{chiều cao} \leq 10\text{mm}$, $10\text{mm} < \text{đáy} \leq 16\text{mm}$	22	68,8
To chiều cao $> 10\text{mm}$ đáy $> 16\text{mm}$	9	28,1
Tổng số	32	100

Khối u có kích thước trung bình là hay gặp nhất 68,8% (22 mắt)

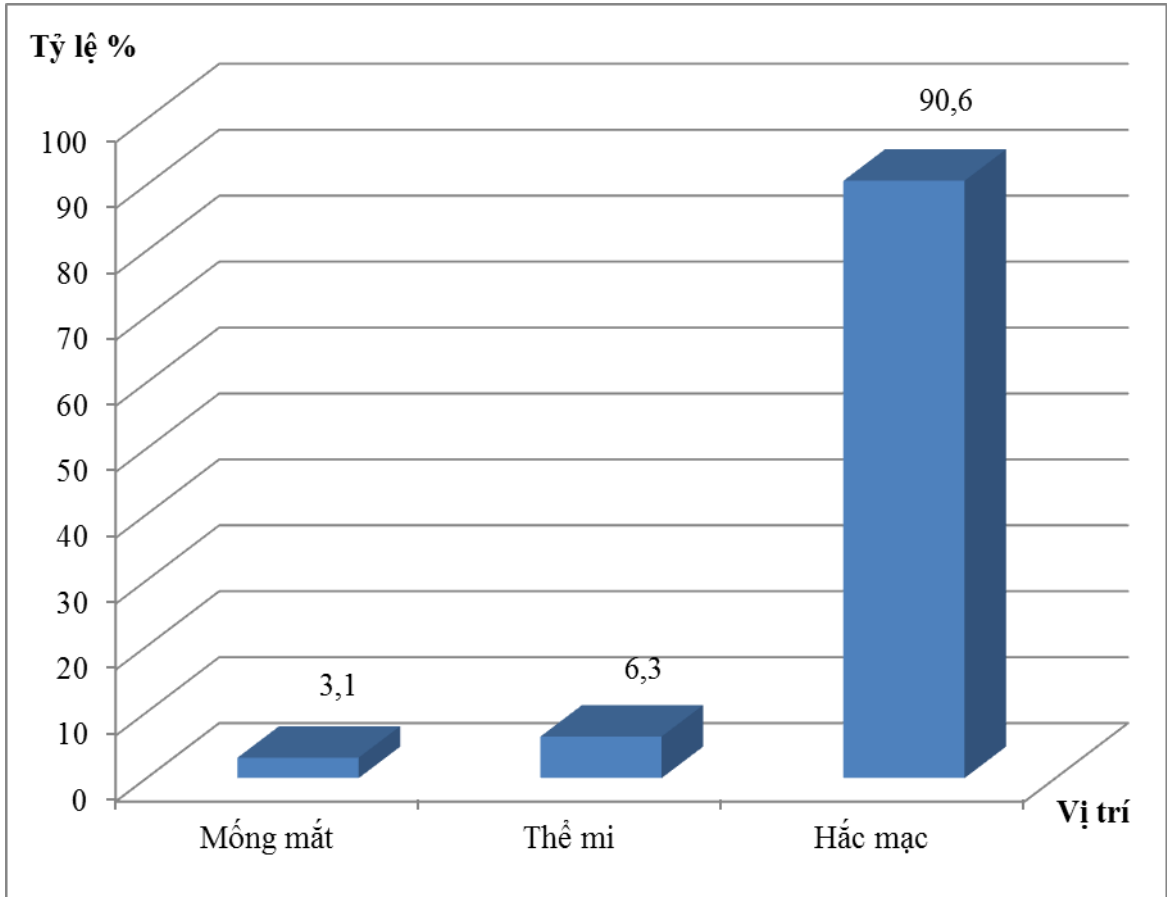
- Khối u có kích thước to 28,1% (9 mắt).

- Chỉ có 3,1% (1 mắt) khối u có kích thước nhỏ.

Vậy khối u có kích thước trung bình và to chiếm phần lớn 96,9% (31 mắt) bị bệnh.

3.2. Đặc điểm mô bệnh học

3.2.1. Vị trí khối u



Biểu đồ 3.2. Vị trí khối u

Nổi bật lên là khối u ở hắc mạc 90,6%.

- Khối u ở thể mi 6,3%
- Chỉ có 3,1% khối u ở móng mắt.

3.2.2. Vị trí khối u trên hắc mạc

Có 29 mắt (90,6%) có khối u ở hắc mạc, vị trí khối u trên hắc mạc phân bố như sau:

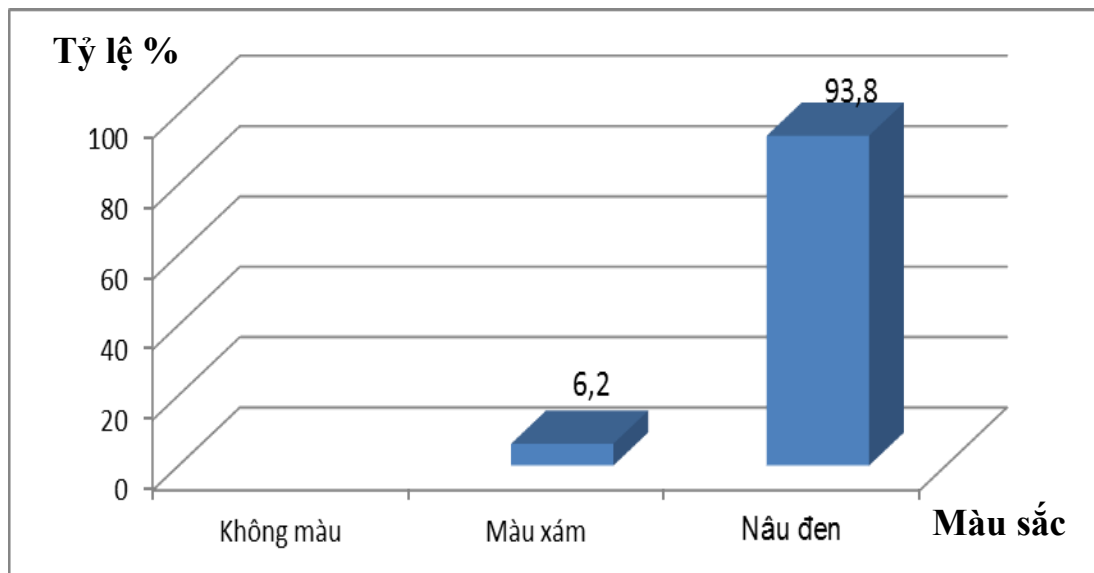
Bảng 3.12. Vị trí khối u trên hắc mạc

Vị trí khối u trên hắc mạc	Số mắt	Tỷ lệ %
Trước xích đạo	4	13,8
Xích đạo	11	38,0
Sau xích đạo	7	24,1
Cực sau nhãn cầu	7	24,1
Tổng số	29	100

Chúng tôi thấy khối u hắc mạc hay gặp nhất 38,0% là ở vùng xích đạo.

- Khối u sau xích đạo và cực sau nhãn cầu có tỷ lệ như nhau là 24,1%.
- Khối u trước xích đạo 13,8%.
- Vậy khối u phần trước xích đạo là 51,8%

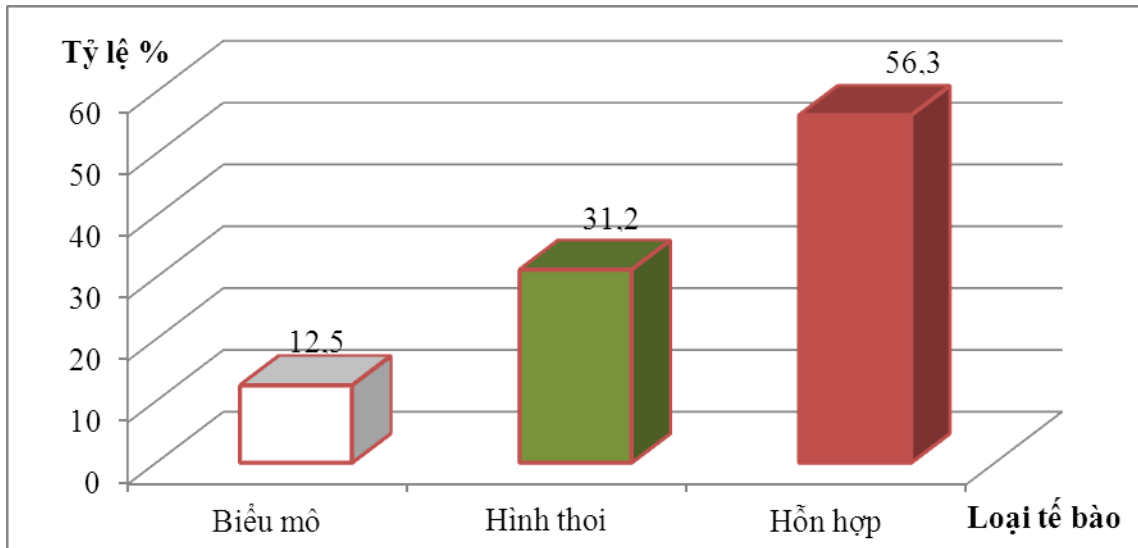
3.2.3. Màu sắc khối u

**Biểu đồ 3.3. Màu sắc khối u**

Phần lớn khối u màu nâu đen 93,8% (30 mắt)

- 6,2% mắt khối u có màu xám
- Không có khối u nào không có màu

3.2.4. Phân loại mô bệnh học



Biểu đồ 3.4: Loại tế bào

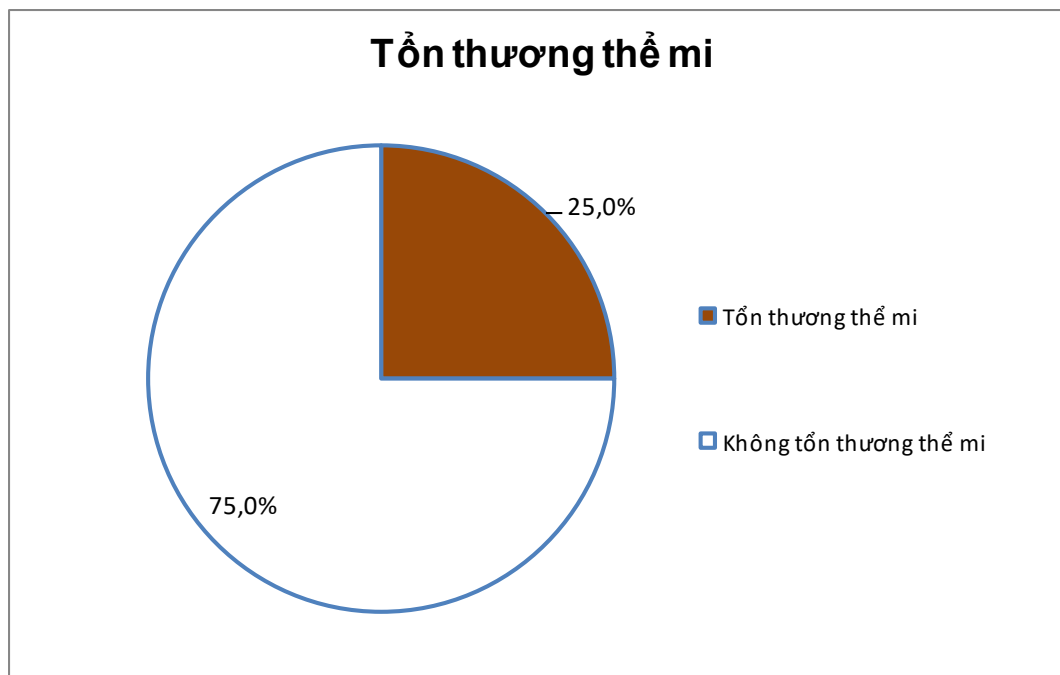
Trên mô bệnh học hay gặp nhất là loại tế bào hỗn hợp 56,3%. Sau đó là loại tế bào hình thoi 31,2% và cuối cùng là tế bào biểu mô 12,5%.

Bảng 3.13. Vị trí UHTAT MBD và loại tế bào trên giải phẫu bệnh

	u phá vỡ màng Bruch		P
	Có	Không	
Vị trí UHTAT MBD			0,069
Móng mắt	0	1 (100)	
Thê mi	2 (100)	0	
Hắc mạc	27 (93,1)	2 (6,9)	0,114
Loại tế bào trên giải phẫu bệnh			
Hình thoi	8 (80)	2 (20)	
Dạng hỗn hợp	18 (100)	0	
Dạng tế bào biểu mô	3 (75)	1 (25)	

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa vị trí u, loại tế bào u với khối u phá vỡ màng Bruch ($p>0,05$)

3.2.5. Tổn thương thể mi



Biểu đồ 3.5. Tổn thương thể mi

75,0% mắt có khối u không bị tổn thương thể mi. Chỉ có 25,0% mắt bị tổn thương thể mi.

Bảng 3.14. Tổn thương thể mi theo vị trí khối u

Khối u gây TT thể mi	Mống mắt	Thể mi	Hắc mạc	Tổng
Bệnh nhân				
Số bệnh nhân	0	2	6	8
Tỷ lệ (%)	0	6,3	18,7	25

- Có 6,3% UHTAT thể mi, tất cả các khối u này gây tổn thương thể mi.
- Có 18,7% khối u hắc mạc gây tổn thương thể mi

3.2.6. Đặc điểm tổn thương võng mạc

Bảng 3.15. Bong võng mạc và dịch dưới võng mạc

Bong võng mạc và dịch dưới võng mạc	Số mắt	Tỷ lệ %
Có bong võng mạc	28	87,6
Không bong võng mạc	4	12,4
Dịch dưới võng mạc	30	93,8
Không có dịch dưới võng mạc	2	6,2
Tổng số	32	100

Phần lớn 87,6% mắt có khối u bị bong võng mạc.

Chỉ có 12,4% mắt không bị bong võng mạc.

Theo nghiên cứu thì 93,8% (30 mắt) có dịch dưới võng mạc, như vậy 30 mắt bong võng mạc đều có dịch dưới võng mạc. Chỉ có 6,2% mắt không có dịch dưới võng mạc.

Bảng 3.16. Phương pháp chẩn đoán bong võng mạc

Đặc điểm bong võng mạc	PP chẩn đoán		Soi đáy mắt		Giải phẫu bệnh	
	n	%	N	%	N	%
Không bong võng mạc	2	6,2	0	0	0	0
Có bong võng mạc	2	6,2	28	87,6	28	87,6
Tổng	4	12,4	28	87,6	28	87,6

Có 12,5% (4 mắt) được xác định tổn thương đáy mắt bằng soi đáy mắt, trong đó 6,2% (2 mắt) bị bong võng mạc và 6,2% mắt không bị bong võng

mạc. Còn 87,6% (28 mắt) tình trạng bong võng mạc được chẩn đoán nhờ giải phẫu bệnh.

Bảng 3.17. U xâm nhập võng mạc

Đặc điểm xâm nhập võng mạc	Số mắt	Tỷ lệ %
Có xâm nhập võng mạc	22	68,8
Không xâm nhập võng mạc	10	31,2
Tổng số	32	100

Trong nghiên cứu chúng tôi thấy đa số 68,8% (22 mắt) khối u xâm nhập võng mạc.

- Có 31,2% (10 mắt) khối u không xâm nhập võng mạc.

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa kích thước khối u và u xâm nhập võng mạc

U xâm nhập võng mạc	Kích thước khối u	
	Trung bình \pmSD	p
Có	11,9 \pm 2,5	0,934
Không	11,8 \pm 2,8	

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trung bình kích thước khối u trong nhóm có và không xâm lấn võng mạc ($p > 0,05$).

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa vị trí u, loại tế bào, tình trạng bong vồng mạc và u xâm nhập vồng mạc

	U xâm nhập vồng mạc		p
	Có	Không	
Vị trí u			0,211
Móng mắt	0 (100)	1 (100)	
Thở mi	2 (100)	0	
Hắc mạc	20 (69)	9 (31)	
Loại tế bào trên giải phẫu bệnh			0,302
Hình thoi	5 (50)	5 (50)	
Tế bào hỗn hợp	14 (77,8)	4 (22,2)	
Dạng tế bào biểu mô	3 (75)	1 (25)	
Tình trạng bong vồng mạc			0,149
Có	21 (75)	7 (25)	
Không	1 (25)	3 (75)	

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng các đặc điểm khối u như: vị trí u, loại tế bào u, tình trạng bong vồng mạc không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với u xâm nhập vồng mạc ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa loại tế bào trên giải phẫu bệnh và tình trạng bong võng mạc với u xâm nhập võng mạc

	U xâm nhập võng mạc		P
	Có	Không	
Loại tế bào trên giải phẫu bệnh			
Hình thoi	5 (50)	5 (50)	0,302
Tế bào hỗn hợp	14 (77,8)	4 (22,2)	
Dạng tế bào biểu mô	3 (75)	1 (25)	
Tình trạng bong võng mạc			
Có	21 (75)	7 (25)	0,149
Không	1 (25)	3 (75)	

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng các đặc điểm khối u như: loại tế bào u, tình trạng bong võng mạc không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với u xâm lấn võng mạc ($p > 0,05$)

3.2.7. Đặc điểm hắc tố của khối u

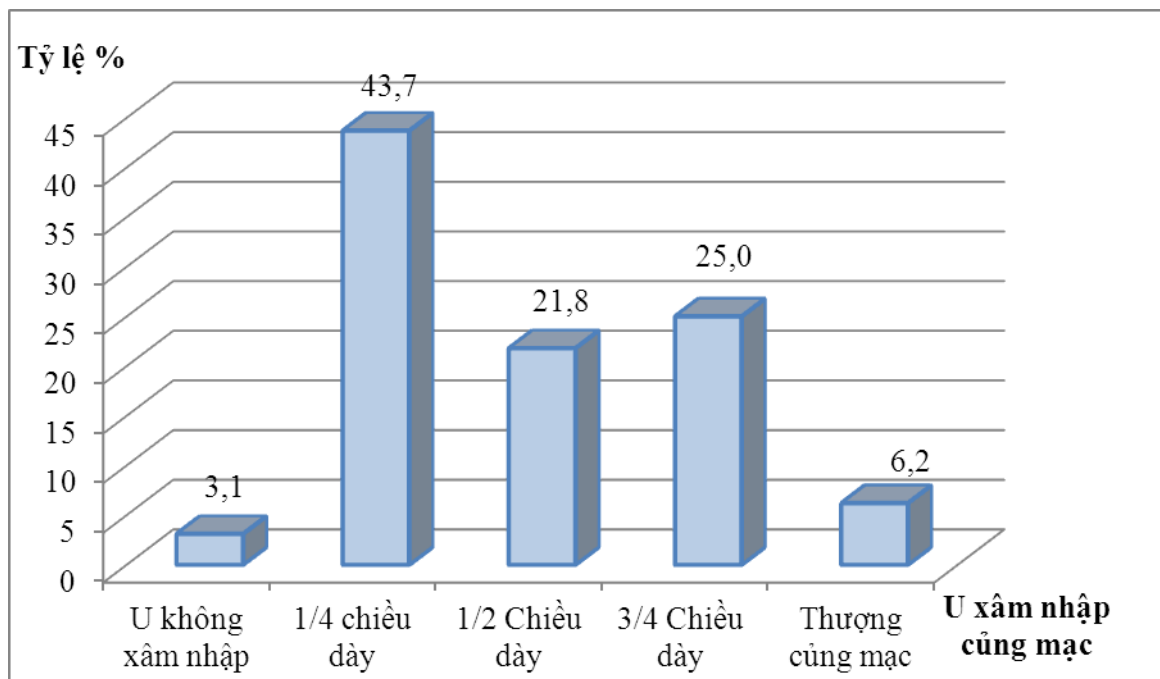
Bảng 3.21. Đặc điểm hắc tố của khối u

Đặc điểm hắc tố của khối u	Số mắt	Tỷ lệ %
Không có hắc tố	0	
Ít hắc tố	5	15,6
Hắc tố trung bình	5	15,6
Nhiều hắc tố	22	68,8
Tổng số	32	100

Nổi bật lên là tình trạng khối u nhiều hắc tố 68,8% (22 mắt)

- Số mắt khối u hắc tố trung bình và ít có tỷ lệ tương đương là 15,6% (5 mắt)
- Không có khối u nào không có hắc tố. Như vậy là 100% khối u có hắc tố ở các mức độ khác nhau.

3.2.8. U xâm nhập củng mạc



Biểu đồ 3.6: U xâm nhập củng mạc

Tỷ lệ u xâm nhập củng mạc là rất cao 96,9% (31 mắt).

Trong đó củng mạc bị khối u xâm nhập nhẹ ¼ chiều dày là nhiều nhất 43,8%

- Chỉ có 3,1% (1 bệnh nhân) mắt không bị xâm nhập củng mạc.
- Có 6,2% khối u xâm nhập thượng củng mạc

Bảng 3.22. Liên quan giữa kích thước khối u với u xâm nhập củng mạc

Kích thước khối u	Nhỏ		Trung bình		To	
	n	%	n	%	N	%
Xâm nhập củng mạc						
Không xâm nhập	1	3,1	0	0	0	0
Nhẹ ¼ chiều dày	0	0	10	31,2	3	9,7
Vừa ½ chiều dày	0	0	5	15,6	2	6,2
Sâu ¾ chiều dày	0	0	5	15,6	2	6,2
Thượng củng mạc	0	0	2	6,2	2	6,2
Tổng	1	3,1	22	68,6	9	28,3

Tất cả khối u có kích thước trung bình và to đều có xâm nhập củng mạc.

Bảng 3.23. Liên quan giữa mạc vị trí khối u và xâm nhập củng mạc

Vị trí khối u Xâm nhập củng mạc	Móng mắt		Thể mi		Hắc mạc	
	N	%	n	%	N	%
Không xâm nhập	1	3,1	0	0	0	0
Nhẹ ^{1/4} chiều dày	0	0	2	6,2	13	40,7
Vừa ^{1/2} chiều dày	0	0	0	0	7	21,9
Sâu ^{3/4} chiều dày	0	0	0	0	7	21,9
Thương củng mạc	0	0	0	0	2	6,2
Tổng	1	3,1	2	6,2	29	90,7

Chỉ có khối u thể mi, hắc mạc là xâm nhập củng mạc

Bảng 3.24. Mối liên quan vị trí u hắc mạc và loại tế bào trên giải phẫu bệnh

	Mức độ u xâm lấn củng mạc		p
	Ít	Nhiều	
Vị trí u			0,501
Móng mắt	0	1 (100)	
Thể mi	1 (50)	1 (50)	
Hắc mạc	17 (58,6)	12 (41,4)	
Loại tế bào trên giải phẫu bệnh			0,82
Hình thoi	5 (50)	5 (50)	
Tế bào hỗn hợp	7 (38,9)	11 (61,1)	
Dạng tế bào biểu mô	2 (50)	2 (50)	

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng các đặc điểm khối u như: vị trí u, loại tế bào u không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ u xâm lấn củng mạc ($p > 0,05$)

3.2.9. Đặc điểm khối u xâm nhập thị thần kinh

Bảng 3.25. Đặc điểm khối u xâm nhập thị thần kinh

Tình trạng xâm nhập thị thần kinh	Số mắt	Tỷ lệ %
Có xâm nhập TTK	2	6,2
Không xâm nhập TTK	30	93,8
Tổng số	32	100

Chúng tôi thấy chỉ có 6,2% (2 mắt) khối u xâm nhập thị thần kinh. Tuy nhiên không thấy tế bào UHTAT màng bồ đào tại đầu bị cắt của thị thần kinh.

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa kích thước khối u và u xâm nhập thị thần kinh

U xâm nhập thị thần kinh	Kích thước khối u	
	Trung bình \pm SD	P
Có	11,67 \pm 2,1	0,873
Không	11,9 \pm 2,6	

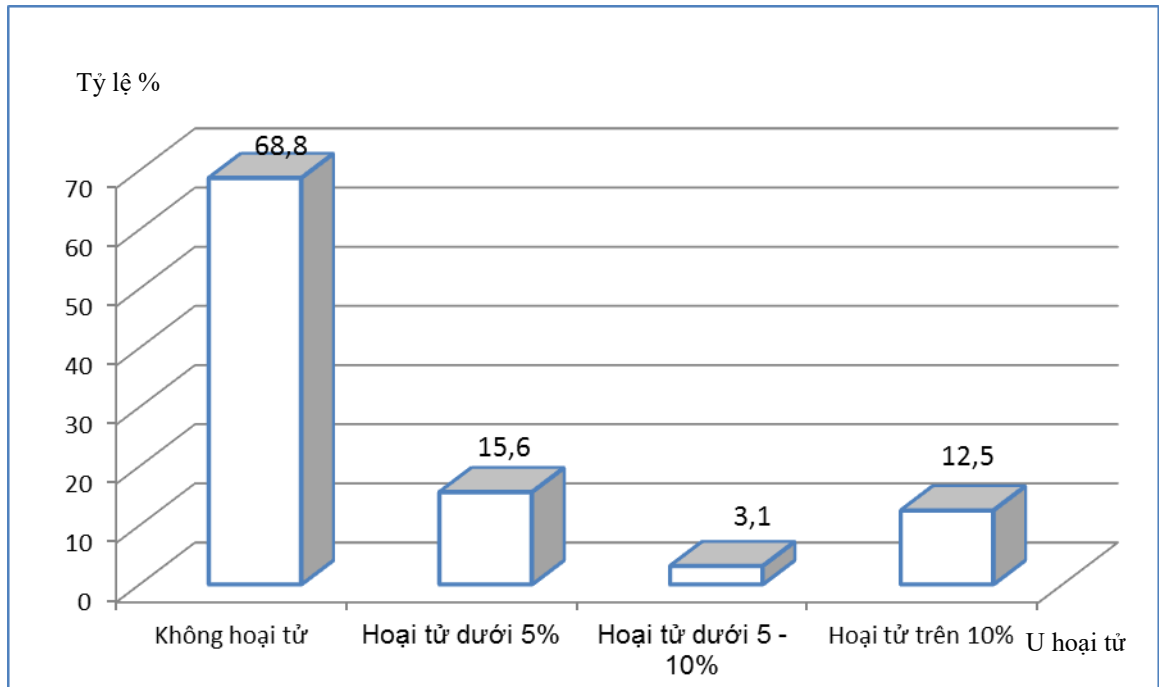
Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trung bình kích thước khối u của các nhóm u xâm nhập thị thần kinh ($p > 0,05$)

Bảng 3.27. Mối liên quan vị trí u hắc mạc, loại tế bào trên giải phẫu bệnh và u xâm nhập thị thần kinh.

	U xâm nhập thị thần kinh		P
	Có	Không	
Vị trí u hắc mạc			0,843
Mống mắt	0	1 (100)	
Thể mi	0	2 (100)	
Hắc mạc	26 (89,7)	3 (10,3)	
Loại tế bào trên giải phẫu bệnh			0,36
Hình thoi	2 (20)	8 (80)	
Tế bào hỗn hợp	1. (5,6)	17 (94,4)	
Dạng tế bào biểu mô	0	4 (100)	

Các đặc điểm khối u như: vị trí u, loại tế bào u không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với u xâm nhập thị thần kinh ($p > 0,05$)

3.2.10. Đặc điểm hoại tử u



Biểu đồ 3.7. Đặc điểm hoại tử u

Chủ yếu khối u không bị hoại tử chiếm tỷ lệ cao 68,8% (22 mắt).

- Có 15,6% khối u hoại tử dưới 5%.
- 3,1% mắt có khối u bị hoại tử 5- 10%.
- Nặng hơn nữa có 12,5% (4 mắt) khối u hoại tử trên 10%

Bảng 3.28. Liên quan giữa kích thước khối u và hoại tử u

KT khối u \ Đặc điểm hoại tử	Nhỏ		Trung bình		To		Tổng	
	n	%	n	%	n	%		
Không hoại tử	1	3,1	21	65,5	0	0	22	68,8
Có hoại tử			1	3,1	9	28,1	10	31,2

Có 10/32 (31,2%) khối u bị hoại tử. Trong đó, có 9/10 mắt có khối u bị hoại tử có kích thước to.

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa loại tế bào trên giải phẫu bệnh và mức độ hoại tử của u

	Mức độ hoại tử của u		P
	Có	Không	
Loại tế bào trên giải phẫu bệnh			0,527
Hình thoi	2 (20)	8 (80)	
Tế bào hỗn hợp	6 (33,3)	12 (66,7)	
Dạng tế bào biểu mô	2 (50)	2 (2)	

Đặc điểm loại tế bào học khối u không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ hoại tử của u ($p > 0,05$)

3.2.11. U phá vỡ màng Bruch

Bảng 3.30. U phá vỡ màng Bruch

Đặc điểm màng Bruch	Số mắt	Tỷ lệ %
U phá vỡ màng Bruch	29	90,6
U chưa phá vỡ màng Bruch	3	9,4
Tổng số	32	100

Chúng tôi thấy tỷ lệ màng Bruch bị phá vỡ do khối u là rất cao 90,6%.

Chỉ có 9,4% mắt không bị tổn thương màng Bruch.

Bảng 3.31. Liên quan giữa vị trí khối u và phá vỡ màng Bruch

Vị trí khối u	Móng mắt		Thể mi		Hắc mạc	
	n	%	n	n	n	%
Phá vỡ màng Bruch						
Không phá vỡ màng Bruch	1	3,1	2	6,2	0	
Phá vỡ màng Bruch					29	90,6

90,6% (29 mắt) bị UHTAT hắc mạc phá vỡ gây tổn thương màng Bruch

Bảng 3.32: Liên quan giữa màng Bruch bị phá vỡ và loại tế bào u

Loại tế bào	Tế bào hình thoi		Tế bào hỗn hợp		Tế bào biểu mô	
	N	%	n	%	n	%
Phá vỡ màng Bruch						
Chưa phá vỡ màng Bruch	0	0	2	6,2	1	3,1
Phá vỡ màng Bruch	10	31,2	16	50,1	3	9,3
Tổng	10	31,2	18	56,3	4	12,5

Khối u phá vỡ màng Bruch là 90,6%. Trong đó có 31,2% u có tế bào hình thoi; 50,1% u tế bào hỗn hợp và 9,3% là tế bào biểu mô.

Bảng 3.33. Kích thước khối u và u phá vỡ màng Bruch

U phá vỡ màng Bruch	N	Kích thước khối u	
		Trung bình \pm SD	P
Có	29	12,13 \pm 2,3	0,114
Không	3	9,67 \pm 4,04	

Có sự chênh lệch trong trung bình kích thước u ở nhóm có và không phá vỡ màng Bruch, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1 Theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật

Sau 3 tháng phẫu thuật có 1 bệnh nhân cao tuổi nhất 81 tuổi tử vong. Bệnh nhân tử vong do tai biến mạch máu não, nên số bệnh nhân còn lại là 31.

Bảng 3.34. Thời gian theo dõi bệnh nhân

6 tháng		12 tháng		24 tháng		36 tháng	
n	%	N	%	n	%	n	%
32	100	28	87,5	22	68,7	10	31,2

Thời gian theo dõi bệnh nhân trung bình là 24,7 tháng. Thời gian theo dõi bệnh nhân ngắn nhất là 6 tháng, nhiều nhất là 36 tháng.

3.3.2. Phương pháp phẫu thuật

Bảng 3.35. Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật	Số mắt	Tỷ lệ %
Cắt bỏ khối u tại chỗ	1	3,1
Cắt bỏ nhãn cầu	31	96,9
Tổng số	32	100

Bệnh nhân UHTAT màng bồ đào trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị bằng phương pháp cắt bỏ nhãn cầu 96,9%.

Chỉ có 3,1% (1 mắt) được cắt bỏ khối u tại chỗ. Đây là mắt khối u có kích thước nhỏ trên móng mắt, đáy mắt của bệnh nhân chưa bị tổn thương. Bệnh nhân được cắt móng mắt từ kinh tuyến 5h đến 8h.

3.3.3. Thị lực mắt bị bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào sau phẫu thuật

Sau phẫu thuật 1 tuần chỉ có 3,1% mắt (1 bệnh nhân) có thị lực 20/50-20/200.

Đây là thị lực sau phẫu thuật của bệnh nhân có khối u kích thước nhỏ trên màng mắt.

Còn 96,9% đã bỏ mắt sau phẫu thuật mắt thị lực.

Thị lực mắt không bị u sau phẫu thuật

- Thị lực mắt không bị u không có trường hợp nào thay đổi sau phẫu thuật.

3.3.4. Kích thước khối u trên siêu âm và trên mô bệnh học.

Bảng 3.36. Kích thước khối u trên siêu âm và trên mô bệnh học

Thời gian Kích thước	Trước phẫu thuật trên siêu âm		Sau phẫu thuật trên mô bệnh học	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Nhỏ: cao $\leq 2,5\text{mm}$ đáy $\leq 10\text{mm}$	1	3,1	1	3,1
Trung bình: $2,5\text{ mm} < \text{cao} \leq 10\text{mm}$ $10\text{mm} < \text{đáy} \leq 16\text{mm}$	22	68,8	24	75,0
To: cao $> 10\text{mm}$ đáy $> 16\text{mm}$	9	28,1	7	21,9
Tổng số	32	100	32	100

Chúng tôi thấy trước phẫu thuật trên siêu âm khối u có kích thước trung bình là 68,8%. Khối u có kích thước to là 28,1%. Sau phẫu thuật trên mô bệnh học khối u có kích thước trung bình 75,0% khối u có kích thước to 21,9%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $P > 0,05\%$.

3.3.5. Tình hình lấp mắt giả

Bảng 3.37. Tình hình lắp mắt giả

Tình hình lắp mắt giả	Số mắt	Tỷ lệ%
Bệnh nhân không phải lắp mắt giả	1	3,1
Bệnh nhân lắp mắt giả	31	96,9
Tổng số	32	100

Có 31 bệnh nhân lắp mắt giả chiếm 96,9%.

3.3.6. Biến chứng của phẫu thuật

3.3.6.1. Biến chứng trong phẫu thuật

Chúng tôi không gặp mắt nào bị biến chứng trong phẫu thuật.

3.3.6.2. Biến chứng sau phẫu thuật

Những biến chứng sau phẫu thuật: đau nhức, tụ máu hốc mắt, thâm mỷ, u tái phát.

Bảng 3.38. Biến chứng sau phẫu thuật

Thời gian Biến chứng	1 tuần		3 tháng		6 tháng		1 năm	
	Số mắt	Tỷ lệ %	Số mắt	Tỷ lệ %	Số mắt	Tỷ lệ %	Số mắt	Tỷ lệ %
Đau nhức	2	6,2	0	0	0	0	0	0
Tụ máu ở hốc mắt	1	3,1	0	0	0	0	0	0
Thâm mỷ	0	0	1	3,1	0	0	0	0
Không có biến chứng	29	90,7	30	96,9	31	100	31	100
Tổng số	32	100	31	100	31	100	31	100

Chúng tôi thấy 1 tuần sau phẫu thuật phần lớn 90,7% bệnh nhân không bị biến chứng. Chỉ có 6,2% bệnh nhân bị đau nhức hốc mắt. Có 3,1% (1 bệnh nhân) bị tụ máu hốc mắt.

Biến chứng thâm mỹ là do 1 đở bệnh nhân bị teo mỡ hốc mắt phía sau trên nên khiến cùng đồ rộng ra và mắt giả hơi tụt về sau. Không có bệnh nhân nào bị cạn cùng đồ.

3.3.7. Tình trạng tái phát bệnh

Sau 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm theo dõi tùy từng bệnh nhân, chúng tôi chưa gặp trường hợp nào tái phát bệnh UHTAT màng bồ đào tại chỗ.

3.3.8. Di căn

Sau 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm theo dõi tùy từng bệnh nhân, chúng tôi chưa gặp trường hợp nào bị di căn. Bệnh nhân được làm xét nghiệm men gan GOT, GPT, GGT, siêu âm ổ bụng, chụp X quang lồng ngực và hướng dẫn khám loại trừ ung thư toàn thân tại Bệnh viện K.

3.3.9. Tử vong

Trong nghiên cứu có 1 bệnh nhân tử vong (3,1%) nhưng bệnh nhân tử vong do tai biến mạch máu não không do di căn của bệnh.

Kết quả phân tích xác suất sống còn tích lũy Kaplan-Meier chỉ ra rằng tại thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật, xác suất tử vong sau can thiệp 0,03125 và xác suất sống còn chung 0,96875. Như vậy, tỷ lệ sống còn chung tại thời điểm 3 năm sau phẫu thuật của nghiên cứu vẫn được duy trì tại mức 0,96875 (96,875%). Thời gian sống thêm của người bệnh là $50 \pm 1,475$ tháng. Tuy nhiên vì tỷ lệ tử vong chỉ có 1 ca nên phần mềm không vẽ được biểu đồ, chỉ tính được xác suất.

- Tử vong do UHTAT màng bồ đào di căn: chưa có trường hợp nào.

3.3.10. Một số trường hợp lâm sàng về u hắc tố ác tính màng bồ đào

3.3.10.1. Trường hợp bệnh số 1 là một bệnh nhân nam 11 tuổi bị u hắc tố ác tính mỏng mắt. Bệnh nhân đi khám bệnh với lí do đỏ mắt, nhức mắt từ hơn 1 tháng nay, đã khám và điều trị ở cơ sở khác nhưng không đỡ. Khám bệnh mắt

phải bị tổn thương, nhãn áp cao(Maclakov) là 29 mmHg. Soi sinh hiển vi thấy hình ảnh điển hình của UHTAT mống mắt là 1 khối xám đen nhiều sắc tố ở phía dưới của mống mắt. Bệnh nhân đã được siêu âm UBM – bán phần trước nhãn cầu cho hình ảnh đặc trưng của khối u xâm lấn mống mắt. Đã chẩn đoán phân biệt với nốt ruồi mống mắt, hay u di căn từ cơ quan khác. Bệnh nhân được thăm khám toàn thân loại trừ u di căn và khám mắt còn lại xem có tổn thương không. Khám thấy kích thước khối u còn nhỏ, có thể phẫu thuật cắt u tại chỗ (< 4 cung giờ đo theo vùng rìa kết giác mạc). Thị lực còn khá tốt 20/40. Dùng thuốc hạ nhãn áp Combigan không đỡ, tránh nguy cơ khối u to lên không thể phẫu thuật u tại chỗ và nhãn áp cao lâu ngày gây tổn thương thị thần kinh, sau khi hội chẩn các chuyên gia trong Bệnh viện, chúng tôi quyết định phẫu thuật cắt bỏ khối u qua đường mổ nhỏ bao gồm cả mống mắt. Bệnh phẩm cho kết quả là UHTAT mống mắt rất hiếm gặp, loại tế bào dạng biểu mô, loại tế bào có nguy cơ di căn cao nhất. Bệnh nhân đã được khám lại sau 1 tuần, 1 tháng ,3 tháng, 6 tháng và khám lại hàng năm. Thị lực sau phẫu thuật mắt phải đạt 20/ 100, có loạn thị nhẹ, nhãn áp điều chỉnh về 20 mmHg và chưa có tổn thương thị trường, mắt còn lại không có gì thay đổi. Bệnh nhân, người nhà bệnh nhân thỏa mãn với kết quả điều trị. Theo dõi bệnh nhân từ 2017 đến nay bệnh nhân vẫn sống. Hàng năm bệnh nhân đi khám và chiếu chụp toàn thân, chưa thấy tình trạng di căn. Hình ảnh minh họa theo phụ lục 1.

3.3.10.2. Trường hợp lâm sàng số 2 là một bệnh nhân nữ 8 tuổi, bị UHTAT thể mi. Bệnh nhân đã khám 1 lần không phát hiện u và lần 2 khám phát hiện u nội nhãn. Bệnh nhân có triệu chứng nhìn mờ, không đau đỏ mắt vài tháng nay. Soi sinh hiển vi có hình ảnh khối u ở vị trí thể mi đẩy lùi mống mắt lên trước áp sát mặt sau giác mạc gây loạn dưỡng giác mạc khu trú và loạn thị.

Khối u cũng phát triển che 1/2 diện đồng tử gây tổn thương thị lực và khuyết thị trường. Thị lực mắt bị tổn thương chỉ còn 20/200 so với mắt không bị u 20/80 (cận thị). Trên siêu âm UBM và siêu âm B có hình ảnh khối đặc phát triển ra từ vùng thể mi xâm lấn mỏng mắt, góc tiền phòng phía trước xâm lấn vào buồng dịch kính phía sau. Kích thước khối u trên siêu âm đánh giá là 10.9 mm x 10,8 mm (kích thước to). Trên MRI có hình ảnh tăng âm trên T1 và giảm âm trên T2. Trên lâm sàng, khối u xâm lấn đo kích thước to hơn 4 cung giờ vùng rìa kết giác mạc. Chẩn đoán phân biệt khối u với nốt ruồi mỏng mắt, u nang tế bào biểu mô, hay u di căn từ cơ quan khác. Không có chỉ định cắt bỏ khối u tại chỗ qua đường mổ nhỏ. Sau khi theo dõi 1 tháng chúng tôi thấy kích thước khối u phát triển to ra khá nhanh và gây kích thích mắt bệnh nhân hơn. Sau khi hội chẩn các chuyên gia tại Bệnh viện chúng tôi tiến hành cắt bỏ nhãn cầu kèm khối u nội nhãn và làm xét nghiệm giải phẫu bệnh. U quá to dễ cắt gọn, nguy cơ tái phát cao, nếu cố cắt u bảo tồn nhãn cầu sẽ có thể làm biến dạng nhãn cầu, tế bào u lan vào hốc mắt và hay chảy máu không cầm được. Kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh là khối UHTAT thể mi cực kì hiếm gặp và loại hỗn hợp tế bào, tiên lượng di căn khá cao. Bệnh nhân còn quá trẻ, trong và sau phẫu thuật không có biến chứng. Sau khám lại 1 tuần bệnh nhân được lắp mắt giả. Bệnh nhân được khám lại sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm 1 lần. Bệnh nhân và người nhà thỏa mãn với kết quả điều trị. Bệnh nhân được phẫu thuật năm 2016, sau thời gian theo dõi 3 năm bệnh nhân vẫn sống. Hình ảnh minh họa theo phụ lục 2.

3.3.10.3. Trường hợp lâm sàng số 3 là một bệnh nhân nữ 55 tuổi bị UHTAT hắc mạc. Bệnh nhân đến từ Tây nguyên và ra Bệnh viện Mắt trung ương điều trị. Bệnh nhân đã đi khám ở nhiều nơi từ bệnh viện tỉnh đến các trung tâm

nhãn khoa lớn nhất ở miền Nam. Bệnh nhân đã đi khám bệnh được mấy tháng nay, tổn kém về kinh tế và sức khỏe. Bệnh nhân phàn nàn về triệu chứng nhìn mờ, khám mắt có tình trạng bong võng mạc do khối u phát triển xâm lấn và đẩy võng mạc lên. Thị lực mắt bị bệnh chỉ còn ĐNT1,5 m, mắt còn lại là 20/30. Bệnh nhân bị đau nhức mắt nhiều liên tục. Do đã đi thăm khám nhiều nơi và chưa được điều trị kèm theo đau nhức nên tâm lý bệnh nhân rất lo lắng. Bệnh nhân bị sụt cân nhiều từ khi mắc bệnh. Bệnh nhân có gia đình, 2 con và là lao động chính nên người nhà quyết tâm chữa trị nhưng chưa được điều trị triệt để. Do khối u đã có kích thước to nên sau khi giải thích tiên lượng bệnh nhân và người nhà đã đồng ý với phương pháp điều trị tại Bệnh viện Mắt trung ương. Khi u có kích thước to, càng để lâu càng có nguy cơ di căn cao. Bệnh nhân cần điều trị để ổn định tâm lý, vì trong ung thư yếu tố suy kiệt cơ thể cũng rất quan trọng. Bệnh nhân sau cắt bỏ nhãn cầu được xác định là UHTAT hắc mạc loại hỗn hợp tế bào, là loại ung thư có tiên lượng di căn khá cao trong các loại UHTAT màng bồ đào. Bệnh nhân sau phẫu thuật không còn đau nhức. Mắt giả sau phẫu thuật cân đẹp. Bệnh nhân rất thỏa mãn với kết quả điều trị. Sau 1 tháng khám lại toàn trạng bệnh nhân khỏe mạnh, tinh thần vui vẻ. Bệnh nhân đến thời điểm hiện tại vẫn đi khám và theo dõi. Mắt không bị khối u thị lực 20/25. Các xét nghiệm toàn thân bình thường. Hình ảnh minh họa theo phụ lục 3.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng u hắc tố ác tính màng bồ đào

4.1.1. Tuổi, giới

+ Tuổi

Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 46, 4±17,8 tuổi. Bệnh nhân ít tuổi nhất 8 tuổi, bệnh nhân nhiều tuổi nhất 81 tuổi. Theo kết quả bảng 3.1 bệnh nhân từ 41 đến 60 tuổi bị khối u nhiều nhất là 46,9%. Sau đó nhóm bệnh nhân từ 18 đến 40 tuổi 31,2%.

Nhóm bệnh nhân từ 18 đến 60 tuổi chiếm phần lớn 78,1%, đây là độ tuổi người bệnh đang có sức lao động tốt nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân dưới 18 tuổi là 6,3%. Còn theo Arun (2000) bệnh nhân dưới 20 tuổi chỉ có 1%⁹⁴. Theo các nghiên cứu trên thế giới UHTAT màng bồ đào thường gặp ở nhóm tuổi lớn hơn. Theo Shields và cộng sự (2003) độ tuổi hay gặp UHTAT màng bồ đào nhất là trên 70 tuổi⁸⁸.

Bảng 4.1. Tuổi trung bình trong nghiên cứu

Tác giả	Tuổi trung bình	Bệnh nhân nghiên cứu	Tuổi trung bình
Vidal (1995) ⁹⁵		412	61,5
Kivela (2012) ³⁶		296	60
B.Đ. Quân (2019)		32	46,4

Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 46, 4±17,8 tuổi. Điều này có sự khác biệt với các tác giả nước ngoài. Theo cơ sở dữ liệu ung thư quốc gia Mỹ, tuổi trung bình của UHTAT màng bồ đào là 60,4 tuổi, còn theo nghiên cứu ở Phần lan của Kivela (2012) độ tuổi trung bình là 60³⁶. Tuổi trung bình chẩn đoán UHTAT màng bồ đào của người da trắng ở Mỹ là 60,4

tuổi. Tuổi trung bình chẩn đoán UHTAT màng bồ đào của người da đỏ Châu Á theo Biswas và cộng sự (2002) được ước tính là 46,1 tuổi³⁴. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi $46,4 \pm 17,8$ tuổi.

UHTAT màng bồ đào ở người trẻ tuổi (dưới 20 tuổi) chiếm khoảng 1% ở tất cả bệnh nhân. Hầu hết các khối u ác tính ở trẻ em đều xuất hiện quanh tuổi dậy thì, rất hiếm khi xảy ra từ khi mới sinh. Nói chung các đặc điểm lâm sàng và điều trị UHTAT màng bồ đào ở những bệnh nhân trẻ này tương tự như của người lớn. Tiên lượng lâu dài không xấu hơn ở người lớn, trong khi tiên lượng ngắn hạn có thể tốt hơn. Bệnh nhân trẻ bị UHTAT màng bồ đào có thể có các mối liên quan với hội chứng mắt da (melanocytosis). Khi bệnh nhân mắc hội chứng mắt da thường có nguy cơ bị UHTAT màng bồ đào gấp 9 lần so với người bình thường. Theo nghiên cứu của Arun (2000), có mối liên quan giữa các nốt ruồi da không điển hình ở những người trẻ tuổi với UHTAT màng bồ đào⁹⁴. Do đó, những bệnh nhân trẻ bị UHTAT màng bồ đào nên được đánh giá để loại trừ các yếu tố di truyền có thể gây ảnh hưởng qua nhiều thế hệ. Trong số các yếu tố chủ đạo, chủng tộc có vẻ là quan trọng nhất, bởi vì UHTAT màng bồ đào phổ biến ở người da trắng gấp khoảng 150 lần người da đen. Trong dân số da trắng ở Hoa Kỳ, UHTAT màng bồ đào xảy ra ít hơn ở người da trắng gốc Tây Ban Nha so với người da trắng không phải gốc Tây Ban Nha. Khối u này cũng ít phổ biến hơn ở người Châu Á. Màu da sáng, tóc vàng và đôi mắt xanh dương là những yếu tố nguy cơ chủ yếu⁸⁸.

+ Giới

Theo biểu đồ 3.1, tỷ lệ bệnh nhân bị khối u ác tính màng bồ đào nam nhiều hơn nữ. Bệnh nhân nam chiếm 53,1%, bệnh nhân nữ 46,9%. Số liệu nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của các tác giả trên thế giới.

Còn theo tác giả Singh và cộng sự (2011) nghiên cứu trên 4070 bệnh nhân trong 36 năm, tỷ lệ này là nam 58%, nữ 42%⁹⁶. Nam giới thường làm việc ở môi trường nguy cơ cao hơn nữ giới. Theo tác giả Evandro (2020)

Brazil bệnh nhân nữ lại gặp nhiều hơn bệnh nhân nam, 1139 ca (52,6 %) so với 1027 ca (47,4%)⁹⁷.

4.1.2. Lý do vào viện và thời gian bị bệnh.

Theo kết quả bảng 3.5 tất cả 100% bệnh nhân đi khám do nhìn mờ, có 6,2% bệnh nhân đi khám do mắt mờ và nhức. Vì nhận thức của người bệnh còn hạn chế, triệu chứng ban đầu nghèo nàn, khó khăn về kinh tế, cơ sở khám bệnh phát triển chưa đồng bộ, nên người bệnh thường đến khám khi khối u đã to, gây nhìn mờ hoặc tầm nhìn bị khuất. Có một số trường hợp vô tình được phát hiện khi bệnh nhân đi khám một số bệnh khác về mắt.

Những hiểu biết về các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn hoặc các yếu tố ảnh hưởng đến sự phát hiện của UHTAT màng bồ đào sẽ hỗ trợ cho việc sàng lọc và phát hiện UHTAT màng bồ đào sớm. Theo Eskelin và cộng sự (2002) nghiên cứu trên 184 bệnh nhân Phần Lan bị u hắc tố ác tính màng bồ đào từ 1994 - 1999, có 87% bệnh nhân có triệu chứng mờ mắt, tổn thương thị giác trước khi đi khám bệnh này⁹⁸. Điều này cũng phù hợp với lý do đi khám bệnh do mờ mắt của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%. Tác giả Ah – Fat (1998) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân tại Liverpool cũng khẳng định, hầu hết các khối u hắc tố được phát hiện khi các dấu hiệu đầu tiên của bệnh nhân là 72% có ảnh hưởng đến thị lực⁹⁹.

Đối với các khối u ở những bệnh nhân có ít triệu chứng, ít khả năng được phát hiện khi chỉ có giảm thị lực, nhất là khi u có bờ trước nằm trước khe thể mi, hoặc bờ sau nằm trong màng bồ đào trước xích đạo. Việc chẩn đoán UHTAT màng bồ đào đạt được độ chính xác cao qua soi đáy mắt gián tiếp, siêu âm, chụp CT và chụp MRI¹⁰⁰.

Theo kết quả bảng 3.6, thời gian trung bình phát hiện khối u là 9, 8 tháng

Trong nghiên cứu chúng tôi thấy phần lớn bệnh nhân 59,4% đến khám muộn khi đã có biểu hiện bệnh trong khoảng từ 6 đến 12 tháng.

Theo tác giả Komal (2014) có bệnh nhân bị UHTAT màng mắt đã đi khám và phát hiện bệnh năm 11 tuổi. Bệnh nhân đến 7 năm sau mới quay lại điều trị. Bệnh nhân đã được xạ trị, sau điều trị vẫn sống và duy trì được thị lực ¹⁰¹.

4.1.3. Các yếu tố nguy cơ gây ra u hắc tố ác tính màng bồ đào

Theo kết quả bảng 3.2 chúng tôi thấy 62,5% bệnh nhân liên quan đến tiếp xúc với tia cực tím, 37,5% tiếp xúc với hóa chất độc hại.

Ở Việt Nam, 75% dân số làm nghề nông, vì vậy thời gian làm việc ngoài trời, tiếp xúc với ánh nắng rất nhiều hầu như quanh năm. Người dân thường không có điều kiện kinh tế, trình độ nhận thức bảo vệ sức khỏe chưa cao, các điều kiện bảo hộ lao động nhất là về mắt hầu như không có. Theo Shah và cộng sự (2005) sử dụng kính râm và mũ rộng vành có vai trò rất quan trọng trong bảo vệ đôi mắt chống tia cực tím trong ánh nắng mặt trời. Có nghiên cứu đã phát hiện mối liên quan giữa thời gian tiếp xúc với tia cực tím của ánh sáng mặt trời với các tổn thương của UHTAT màng bồ đào, thời gian tiếp xúc càng nhiều càng có nguy cơ mắc bệnh ³¹.

Mấu chốt để phòng ngừa UHTAT màng bồ đào là xác định các yếu tố phơi nhiễm môi trường hoặc nghề nghiệp để tránh nguy cơ gây bệnh. Khám và phát hiện bệnh UHTAT màng bồ đào là rất khó khăn khi bệnh còn ở giai đoạn sớm, khi u đã có di căn điều trị cũng rất tốn kém và độc hại, kết quả điều trị cũng hạn chế. Tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và bức xạ tia cực tím có liên quan đến bệnh sinh của u hắc tố ác tính ở da. Chúng cũng có thể đóng một vai trò nhất định trong nguyên nhân của UHTAT màng bồ đào, nhưng mối liên quan của tiếp xúc với môi trường UV và UHTAT màng bồ đào là ít rõ ràng hơn so với UHTAT ở da.

Bệnh nghề nghiệp do ánh sáng tia cực tím nhân tạo hoặc hóa chất cũng có thể là một nguyên nhân của UHTAT màng bồ đào. Nghiên cứu của Gallagher và cộng sự (1985) ở Canada trên 90 bệnh nhân đã gợi ý mối liên quan giữa UHTAT màng bồ đào với việc sử dụng đèn cực tím, phơi nắng cường độ mạnh và khuynh hướng cháy nắng ²⁵. Tiếp xúc nghề nghiệp với ánh

sáng tia cực tím của các thợ hàn hoặc tiếp xúc với amiang và hóa chất tại nơi làm việc có liên quan đến tăng nguy cơ UHTAT màng bồ đào. Theo các tác giả trên thế giới như Singh và cộng sự (2003): tiếp xúc với ánh sáng UV nhân tạo là nguy cơ gây nên 3,0 phần triệu người bị UHTAT màng bồ đào. Tiếp xúc với ánh sáng từ tia hàn là nguy cơ gây nên 2,4 phần triệu người bị khối u, tiếp xúc với Amiang là nguy cơ gây nên 2,2 phần triệu người bị UHTAT màng bồ đào¹. Còn theo Vidal và cộng sự (1995) tiếp xúc với máy hàn là nguyên nhân gây 7,3 phần triệu người bị UHTAT màng bồ đào⁹⁵.

Theo kết quả bảng 3.3 có 43,8% (14 bệnh nhân) trong nhóm nghiên cứu có tiền sử hút thuốc lá trên 5 năm. Một số tác giả nhận xét rằng hút thuốc lá cũng là một trong các yếu tố nguy cơ tạo điều kiện phát sinh UHTAT màng bồ đào và một số khối u ở vị trí khác trên cơ thể. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá trong nghiên cứu của Egan và cộng sự (1992) là 24%¹⁰², thấp hơn so với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi 43,8%. Cũng theo nghiên cứu này, sau 33 tháng theo dõi, số lượng bệnh nhân có hút thuốc bị di căn chiếm đến 10%. Tỷ lệ tử vong so người không hút/ đã hút/ còn hút lần lượt là 86%/89%/90%¹⁰². Mặc dù đã có nhiều tuyên truyền về tác hại của thuốc lá với sức khỏe của bản thân và những người xung quanh, nhưng tỷ lệ hút thuốc lá ở nam giới tại Việt Nam vẫn rất cao 43,8%, theo thông tin tại hội thảo công bố kết quả điều tra toàn cầu về sử dụng thuốc lá tại Việt Nam (BYT 27-10-2010) có 47,4% nam giới trưởng thành hút thuốc lá và Việt Nam là một trong những nước có tỷ lệ nam giới sử dụng thuốc lá cao nhất thế giới.

4.1.4. Mắt bị bệnh

Theo bảng 3.4, bệnh nhân bị mắc UHTAT màng bồ đào ở mắt bên phải nhiều hơn mắt bên trái. Tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cũng tương đương với nghiên cứu của tác giả trên thế giới⁸⁸.

Theo Baily và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 253 bệnh nhân Ireland, mắt phải gặp là 55%, mắt trái là 45%¹⁰³.

Mắt còn lại không bị bệnh được chúng tôi kiểm tra bằng sinh hiển vi bán phần trước, kính 3 mặt gương Goldmann thể mi và hắc mạc. Kết hợp với siêu âm B và hình ảnh MRI chưa thấy tổn thương liên quan đến khối UHTAT. Hiện nay trên thế giới chưa thấy báo cáo nào bị UHTAT màng bồ đào đồng thời cả 2 mắt trong cùng 1 thời điểm. Tuy nhiên, có báo cáo các trường hợp bệnh di căn sang mắt còn lại sau khi chẩn đoán và điều trị. Tác giả Singh và cộng sự (1996) nghiên cứu trên 4500 bệnh nhân đã phát hiện có 8 bệnh nhân (0,18 %) bị u hắc tố ác tính màng bồ đào di căn sang mắt còn lại. Thời gian di căn trung bình là 10,5 năm⁹⁶

4.1.5. Tình trạng toàn thân của bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân cần theo dõi định kỳ để phát hiện sớm những trường hợp tái phát di căn. Sau phẫu thuật 100% bệnh nhân sống bình thường. Sau 3 tháng có 1 bệnh nhân cao tuổi nhất (81 tuổi) tử vong, nhưng bệnh nhân tử vong do tai biến mạch máu não (trước khi tử vong 1 tháng bệnh nhân đã được người nhà cho đi khám tại Bệnh viện K, kết quả chưa có di căn của khối UHTAT). Tất cả bệnh nhân được khám nội khoa, được làm xét nghiệm men gan sau 2 năm theo dõi chưa có bệnh nhân nào bị cao men gan.

Tất cả bệnh nhân cũng được chụp lại tim phổi lồng ngực, được siêu âm ổ bụng chưa có bệnh nhân nào có hình ảnh bất thường.

Ở thời điểm điều trị và trong thời gian nghiên cứu trên tất cả bệnh nhân, hiện chúng tôi chưa phát hiện tái phát di căn.

4.1.6. Thị lực mắt bị bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào

Bệnh nhân đến khám và phát hiện bệnh chủ yếu do nhìn mờ. Vì vậy yếu tố thị lực nên được đánh giá kỹ càng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do tình trạng bệnh nhân thường đến muộn và đã có những biến chứng như bong võng mạc, u xâm lấn vùng hoàng điểm hoặc che lấp vùng võng mạc trung tâm, nên thị lực đạt được rất thấp: chỉ có 6,2% (2 mắt) UHTAT hắc mạc không ảnh hưởng tới thị lực vùng trung tâm mà chỉ gây vẩn đục dịch kính do có dấu hiệu

bong dịch kính sau. Có 6,2% (2 mắt) u mống mắt thể mi ở trẻ em được phát hiện sớm nên thị lực đạt được là tương đối, 1 mắt là 20/20 - 20/40, mắt thứ hai 20/50 - 20/100. Còn 28 bệnh nhân (87,6%) thị lực chủ yếu là mù lòa dưới 20/400. Thị lực của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi rất thấp 87,6% thị lực dưới 20/400. Trong nghiên cứu của Shields và cộng sự (2021) thị lực thấp như vậy chỉ 10% bệnh nhân. Cũng theo tác giả 74% bệnh nhân có thị lực 20/20 – 20/40, còn trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3,1% bệnh nhân đạt được thị lực này⁸⁸. Điều này cho thấy trình độ nhận thức của bệnh nhân chúng tôi còn thấp, khi mắt bị mờ không đi khám ngay, thời gian trung bình phát hiện khối u là muộn 9,8 tháng.

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy hầu hết bệnh nhân UHTAT màng bồ đào phàn nàn về thị lực giảm hoặc dấu hiệu về thị lực kém. Theo Eskelin và cộng sự (2002) ở Phần Lan có 87% bệnh nhân có triệu chứng, chủ yếu là mờ mắt. Từ 10 – 30% trường hợp có biểu hiện chứng lóa mắt, ám điểm, mệt mỏi do thị lực giảm, nhạy cảm với ánh sáng, sợ ánh sáng. Khoảng 10% trường hợp không có triệu chứng những trường hợp này thường tương ứng u có kích thước nhỏ, hoặc trung bình nằm trước xích đạo, được phát hiện ngẫu nhiên khi kiểm tra mắt thường xuyên như sau phẫu thuật đục thể thủy tinh⁹⁸.

Theo nghiên cứu của Vidoris (2017) trên 13 bệnh nhân bị UHTAT màng bồ đào có kích thước trung bình và nhỏ. Tác giả phẫu thuật cắt u nội soi. Trước phẫu thuật có 2 bệnh nhân có thị lực 20/20, 1 bệnh nhân thị lực 20/60, 10 bệnh nhân thị lực bóng bàn tay¹⁰⁴.

4.1.7. Nhãn áp và thị trường.

Theo kết quả bảng 3.8 có 6,3% mắt tăng nhãn áp trên 25mm Hg. Trường hợp thứ nhất, do u mống mắt phát triển chèn ép chặt vào vùng bè gây tăng nhãn áp thứ phát. Sau phẫu thuật cắt u mống mắt tại chỗ nhãn áp của mắt trở lại bình thường. Trường hợp thứ hai, u phát triển gây bong võng mạc toàn bộ làm xuất hiện và phát triển các yếu tố tăng sinh tân mạch, gây glôcôm thứ phát vùng bè. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả

trên thế giới cho thấy: khoảng 3% UHTAT màng bồ đào có liên quan đến bệnh tăng nhãn áp thứ phát tại thời điểm chẩn đoán. Các cơ chế thông thường làm áp lực nội nhãn cao là sự xâm lấn khối u ở góc tiền phòng và sự xuất hiện tân mạch mống mắt, vùng bè.

Theo các nghiên cứu trên thế giới, tăng nhãn áp chỉ ở một bên mắt bị u là một trong những dấu hiệu cảnh báo bệnh. Bệnh tăng nhãn áp là do khối u đẩy mống mắt ép vào thể thủy tinh làm nghẽn dòng thủy dịch từ hậu phòng ra tiền phòng gây tăng nhãn áp (glôcôm ác tính). Theo báo cáo của Danieleescu và cộng sự (2004), khi bệnh nhân bị UHTAT thể mi chèn ép gây tăng nhãn áp, nếu kích thước u to và đau nhức nhiều nên cắt bỏ nhãn cầu dù thị lực còn tốt¹⁰⁵. UHTAT xâm nhập vào thể mi cũng có thể gây giảm áp lực nội nhãn tương đối do làm rối loạn chức năng sản xuất thủy dịch của biểu mô không có sắc tố.

- Mắt còn lại không bị UHTAT của tất cả bệnh nhân có nhãn áp bình thường.

- Bệnh nhân bị UHTAT màng bồ đào trong nghiên cứu của chúng tôi đến phần lớn ở giai đoạn muộn. Nên thị trường đã bị tổn thương nặng nề, đến mức không đo được như bong võng mạc gần toàn bộ, hay xuất huyết dịch kính. Có 1 bệnh nhân UHTAT mống mắt bị tăng nhãn áp thứ phát. Tuy nhiên do bệnh nhân còn nhỏ tuổi, phối hợp không tốt nên mặc dù kết quả thị trường có tổn thương nhưng không có tổn thương điển hình glôcôm. Bệnh nhân đã được chụp OCT đáy mắt chưa thấy tổn thương.

Theo tác giả Damato (2010), một trong những triệu chứng sớm nhất để phát hiện ra bệnh UHTAT màng bồ đào là tổn thương thị trường¹⁰⁶.

4.1.8. Hình ảnh đặc trưng của khối u qua siêu âm và MRI.

Theo kết quả bảng 3.9 cho thấy trên siêu âm, tất cả 96,9% mắt có khối u với vùng rộng âm trên khối u, 96,9% khối u có hình khối vòm hoặc nấm, 90,6% khối u có bóng cản quang hốc mắt. Có 90,6% trường hợp có lõm hắc mạc ở đáy khối u. Trong số bệnh nhân nghiên cứu trên hình ảnh siêu âm có

nhiều mắt bị 2,3 dấu hiệu phối hợp. Siêu âm B cho thấy hình ảnh bình diện cắt của khối u, mật độ, vị trí và kích thước của khối u.

Theo các nghiên cứu của COMS (1990) trên 413 bệnh nhân, hay của Jeong (2008) trên 44 bệnh nhân, hình ảnh điển hình của UHTAT hắc mạc trên siêu âm B gồm khối u hắc mạc có vùng rỗng âm, tổn thương lõm hắc mạc ở đáy khối u và bóng cản quang của khối u trên hốc mắt. Có thể thấy hình ảnh mạch đập trên khối u giàu mạch máu. Khối u có hình vòm hoặc hình nấm. Hình nấm cho thấy khối u đã xuyên thủng màng Bruch ở trung tâm nhưng bị thất lại ở xung quanh là (hình ảnh điển hình của UHTAT hắc mạc), hoặc hình khối vòm do khối u xâm lấn hắc mạc đẩy võng mạc từ phía dưới lên. Hình ảnh khối u thể tỏa lan thì khó quan sát trên siêu âm B hơn. Siêu âm là công cụ hiệu quả để chẩn đoán phân biệt với nhiều tổn thương tương tự khác. Khối u nơi khác di căn tới hắc mạc có đặc trưng trên siêu âm, khác biệt so với UHTAT hắc mạc là không có bóng cản âm hốc mắt, thường có nhiều ổ^{7, 89}. Siêu âm B còn được sử dụng để theo dõi tốc độ phát triển của UHTAT màng bồ đào sau điều trị xạ trị. Theo nghiên cứu của Kaiserman và cộng sự (2002), siêu âm B được sử dụng để đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị. Sau điều trị xạ trị có 96,6% bệnh nhân đáp ứng điều trị. Bệnh nhân giảm chiều cao khối u còn 61% ổn định trong 12 -24 tháng theo dõi được tính là thành công. Không thể tiêu hoàn toàn được khối u¹⁰⁷.

Chụp MRI chẩn đoán cũng là một nghiệm pháp giúp chẩn đoán UHTAT màng bồ đào. Phương pháp được ứng dụng rộng rãi trên thế giới do dễ cài đặt và có sẵn tại Việt nam. Theo kết quả bảng 3.10 cho thấy 100% bệnh nhân có tăng âm T1 giảm âm T2. Đây là hình ảnh đặc trưng của UHTAT màng bồ đào theo các nghiên cứu COMS (1990), Jeong và cộng sự (2008),^{7, 108}. Trên ảnh T1, những tổ chức nào nhiều nước thì giảm tín hiệu có màu tối. Ví dụ ảnh chụp cột sống thì tủy sống có màu tối, ảnh chụp não thì các não thất chứa dịch não tủy có màu tối. Ảnh xử lý T2 thì sự khác nhau về cường độ tín hiệu giữa các tổ chức được hiện trên ảnh chủ yếu do sự khác nhau về thời gian T2 giữa

các tổ chức. Trên ảnh T2, hình ảnh sẽ ngược với T1, những tổ chức nào nhiều nước thì tăng tín hiệu có màu trắng. Ví dụ ảnh chụp cột sống thì tủy sống có màu trắng, ảnh chụp não thì các não thất chứa dịch não tủy có màu trắng. Vì thế nước (hay chất lỏng nói chung) có cường độ tín hiệu yếu trong thời gian T1 và thể hiện bằng màu tối (đen) trên phim T1W. Ngược lại, vì có mật độ proton cao nên đầu thời gian T2, nước (hay chất lỏng nói chung) có cường độ tín hiệu cao và suy giảm kéo dài hơn nên thể hiện bằng màu sáng (trắng) trên phim T2W. Các mô bị phù nề, viêm, nhiễm trùng và các nang cũng có tính chất tương tự. Do UHTAT bờ đào có mật độ tổ chức khá chắc và nhiều sắc tố khác giúp chẩn đoán phân biệt với u dạng nang hay u máu, polip mạch...

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên hình ảnh chụp phim MRI chưa có bệnh nhân nào bị u xuất ngoại vào hốc mắt. Trên thế giới chụp MRI có thể sử dụng để loại trừ những trường hợp bị u mạch hang hắc mạc hay các tổn thương u phía sau hốc mắt đẩy lùi nhãn cầu từ phía sau, hoặc giúp đánh giá tình trạng xâm lấn ở những khối u đã xuất ngoại, để tiên lượng phẫu thuật. Các khối u nội nhãn do di căn từ nơi khác đến có hình ảnh đồng âm trên T1 và giảm âm trên T2. U mạch hang hắc mạc có hình ảnh tăng âm trên T1 và đồng âm trên T2. Ngoài ra, chụp MRI còn để phát hiện UHTAT màng bờ đào di căn xa, đặc biệt là di căn đến gan. Theo Servois và cộng sự (2010) nghiên cứu trên 15 bệnh nhân, độ nhạy cảm của MRI trong chẩn đoán di căn gan lên đến 61 %¹⁰⁹.

4.1.9. Hình dạng khối u

Theo kết quả bảng 3.9 có 96,9% mắt (31 mắt) khối u có hình nấm hay hình vòm. 3,1% mắt (1 mắt) u trên móng mắt. Không có trường hợp nào UHTAT hắc mạc hình dẹt dạng tỏa lan. Các tác giả xác định hình dạng khối u dựa vào phương pháp soi sinh hiển vi kết hợp kính 3 mặt gương Goldmann, kính Volk để xác định hình dạng khối u như Davidorf (1983)⁶, Biscotti (2012)¹¹⁰, Chattopadhyay (2016)¹¹¹. Theo các tác giả, nếu võng mạc bị bong, xuất huyết võng mạc che lấp khối u thì dựa vào hình ảnh siêu âm B và giải phẫu bệnh để xác định lại hình dáng khối u. UHTAT phát triển từ các tế bào

sắc tố cư trú bên trong nhu mô của hắc mạc, cơ thể mi và móng mắt. Khối u phát triển dưới các dạng như sau:

- Dạng hình vòm: Khối u đang phát triển đầu tiên dẹt, nhưng sau đó phát triển theo hình đĩa, hoặc hình vòm, hoặc theo một hình dáng nào đó. Thông thường, nó được giả định kích thước trong đó chiều cao là khoảng một nửa đường kính đáy của nó. Hầu hết khối u đều có đường viền hình tròn hoặc hình bầu dục.

- Dạng hình nút cổ áo: UHTAT hắc mạc trải dài trên màng Bruch, mà cuối cùng vỡ ra làm cho một phần của khối u ép qua vết nứt được giả định tạo thành hình nấm đặc trưng hoặc hình nút cổ áo. Kích thước liên quan của khối u chuẩn và khối u hình nút cổ áo phụ thuộc vào việc bao lâu và sớm hay muộn màng Bruch bị vỡ. U hình nút cổ áo giãn nở khá rộng, mao mạch hình sin bởi hiệu ứng co thắt của màng Bruch, bóp chặt mạch máu. Khối u cũng có thể xâm lấn võng mạc, dẫn đến xuất huyết dịch kính.

- U dạng lan tỏa: ít gặp hơn nhưng xâm lấn hơn, hay lan ra ngoài củng mạc

Kiểu phát triển thứ 3 của UHTAT màng bồ đào là dạng lan tỏa, trong đó khối u phát triển rộng hơn một phần tư diện tích đáy mắt. Tuy nhiên về kích thước u không phát triển cao hơn 7mm và không làm vỡ màng Bruch. Khối u khuếch tán và có xu hướng phát triển đến gần hoàng điểm, u có thể hình vòng .

- Xâm lấn tại chỗ: U không có đường viền rõ ràng, các tế bào khối u thường được thấy nằm lẫn trong hắc mạc và không tập trung thành đám. Đây là một trong dạng đặc biệt của khối u dạng lan tỏa.

Trong một số trường hợp, nhiều mảng vỡ của màng Bruch làm phát sinh một khối “thoát vị”. Khối u phá vỡ màng Bruch và nó cũng có thể phá hủy võng mạc, mở rộng vào khoang dịch kính, tạo thành một quả cầu được gọi là khối u Knapp- Roone. Khối u có xu hướng trở thành tối màu và bề mặt dạng mịn, có thể gây biến chứng bằng cách reo rắc các tế bào u vào trong dịch kính và đôi khi gây xuất huyết nhiều.

4.1.10. Kích thước khối u trước phẫu thuật

Kích thước khối u trước phẫu thuật chủ yếu được đánh giá bằng siêu âm B

Theo các tác giả Singh (2011)³, Shields (2009)⁵¹ thì kích thước khối u là đặc điểm quan trọng nhất để đánh giá gần như tất cả các yếu tố liên quan đến tiên lượng bệnh UHTAT màng bồ đào, từ chẩn đoán giai đoạn, đến xác định phương thức điều trị hay tiên lượng sống. Vì vậy, đây là yếu tố cần được đánh giá cẩn thận chính xác trước khi đưa ra phương pháp điều trị phù hợp cho bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi kích thước khối u được tính theo phân loại: u nhỏ, u trung bình, u to. Theo kết quả bảng 3.11 khối u có kích thước trung bình là hay gặp nhất 68,8% (22 mắt). Khối u có kích thước to là 28,1% (9 mắt). Chỉ có 3,1% (1 mắt) khối u có kích thước nhỏ. Khối u có kích thước trung bình và to chiếm phần lớn 96,9% mắt bị bệnh. Điều này cho thấy bệnh nhân UHTAT màng bồ đào thường đến khám rất muộn. Theo kết quả bảng 3.6 phần lớn 59,4% bệnh nhân đến khám muộn khi đã có biểu hiện khoảng 6 đến 12 tháng. Có 34,4% bệnh nhân đến khám trong khoảng thời gian từ 3 tháng đến 6 tháng biểu hiện bệnh. Điều này cũng giải thích vì sao trong phương pháp phẫu thuật của nghiên cứu có tới 96,9% mắt bị cắt bỏ nhãn cầu và chỉ có 3,1% (1 mắt) được cắt bỏ khối u tại chỗ.

Các tác giả trên thế giới Shields (2009), Damato (2012), nghiên cứu kích thước khối u càng to tiên lượng càng nặng^{62, 51}. Theo nghiên cứu tỷ lệ tử vong sau 25 năm lần lượt là 18%, 52% và 59% tương ứng với kích thước nhỏ, trung bình và to. Shields và cộng sự (2009) đã theo dõi sự phát triển từng mm một kích thước của UHTAT màng bồ đào trên 8033 trường hợp để phát hiện di căn. Theo tác giả, tuổi trung bình trong nghiên cứu là 58. Có 285 trường hợp u mỏng mắt có chiều cao trung bình 2,7 mm và di căn xảy ra lần lượt là 0,5%, 4%, 7% trong 3, 5, 10 năm. Với 492 bệnh nhân bị u thể mi chiều cao trung bình là

6,6 mm và di căn lần lượt 12%, 19%, 20% trong 3, 5, và 10 năm. Còn 7256 bệnh nhân u hắc mạc chiều cao trung bình 5,5 mm và di căn xảy ra lần lượt là 8%, 15%, 25% trong 3, 5, 10 năm. Với UHTAT màng bồ đào nói chung, tỷ lệ di căn trong 5, 10, 20 năm lần lượt là 6%, 12%, 20% với u kích thước nhỏ; 14%, 26%, 37% với u kích thước trung bình và 35%, 49%, 67% với u kích thước to. Quan trọng hơn nguy cơ di căn tăng trong 10 năm là 6% nếu to ra 0 - 1mm, 12% nếu to ra 1,1 - 2mm, 16% nếu to ra 3,1 - 4 mm, 27% nếu to ra 4,1 – 5mm... Kết luận cuối cùng là mỗi khi kích thước u tăng chiều cao 1mm thì nguy cơ di căn càng cao hơn⁵¹.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 96,9% khối u có kích thước trung bình, to đã phải cắt bỏ nhãn cầu. Nhưng sau phẫu thuật bệnh nhân cần được theo dõi sát tái phát, di căn để kịp thời chuyển bệnh nhân đi Bệnh viện K điều trị.

4.2. Đặc điểm mô bệnh học của khối u

4.2.1. Vị trí khối u

Theo biểu đồ 3.3 trong nghiên cứu chúng tôi thấy nổi bật lên là vị trí khối u ở hắc mạc 90,6%. Khối u ở thể mi là 6,3%, chỉ có 3,1% khối u ở móng mắt, điều này phù hợp với các tác giả trên thế giới.

Bảng 4.2. Vị trí khối u theo các tác giả

Vị trí khối u Tác giả	Số bệnh nhân nghiên cứu	Móng mắt	Thể mi	Hắc mạc
Vidal (1995) ⁹⁵	412	1%	18%	81%
Kujala (2003) ⁴	298	0%	14%	86%
B.Đ. Quân (2019)	32	3,1%	6,3%	90,6%

Màng bồ đào gồm 3 phần: Móng mắt, thể mi, hắc mạc.

Theo Chattopadhyay (2016) u có thể xuất phát từ bất kỳ vị trí nào của màng bồ đào. Có rất nhiều trường hợp nguyên ủy u là móng mắt xâm lấn vùng thể mi và ngược lại hoặc ở vùng thể mi có thể phát triển ra sau xâm lấn

vùng hắc mạc hoặc xuất ngoại. Tuy nhiên khối UHTAT hắc mạc là loại chiếm ưu thế trong khi UHTAT ác tính mỏng mắt và thể mi là ít gặp hơn¹¹¹.

Mức độ chẩn đoán chính xác dựa trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh 99% là nhờ khám sinh hiển vi soi đáy mắt gián tiếp, siêu âm, CT và MRI. Nếu trong trường hợp võng mạc bị bong che lấp u, khiến không soi được, hay xuất huyết võng mạc, các tác giả dựa vào hình ảnh siêu âm B và mô bệnh học để xác định lại hình dáng và vị trí khối u.

+ U hắc tố ác tính mỏng mắt

Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ là 3,1%, nhiều hơn theo nghiên cứu của Kujala (2003), Vidal (1995) chỉ 0 – 1 %^{4, 95}.

UHTAT mỏng mắt được phát hiện nhờ khám đèn khe sinh hiển vi, soi đáy mắt và siêu âm UBM. UHTAT mỏng mắt nhỏ có hình dạng nốt sần, với sắc tố biến đổi. UHTAT mỏng mắt có xu hướng hình thành ở nửa dưới mỏng mắt. Nó thường có một bề mặt không đều hoặc hiếm khi có bề mặt nhẵn, được bao phủ một mảng bám trên bề mặt. Nếu các khối u có ít sắc tố có thể nhìn thấy được các mạch máu. UHTAT mỏng mắt có thể phát triển ra phía trước về góc tiền phòng và ra phía sau, hoặc theo cả hai phía. Trong những trường hợp như vậy cần soi đáy mắt để kiểm tra toàn bộ chu vi của cơ thể mi trước khi đưa ra quyết định phương pháp điều trị phù hợp.

UHTAT mỏng mắt khu trú có thể gây ra xuất huyết tiền phòng, đục thể thủy tinh, có thể gây glôcôm thứ phát do u xâm nhập góc tiền phòng. U có thể bị hoại tử dẫn đến sự tích tụ đại thực bào ở góc tiền phòng nên cũng gây glôcôm, hoặc glôcôm ác tính do sự dịch chuyển của thủy dịch.

UHTAT mỏng mắt có thể phát triển theo hai cách. Đầu tiên việc xâm nhập chính của mô đệm mỏng mắt. Các mỏng mắt dày lên mà không có bất kỳ hình nốt rõ ràng và sự phát triển như vậy thường gây ra sắc tố mỏng mắt không đồng nhất và đồng tử bị biến dạng hoặc lộn mỏng mắt. Áp lực nội nhãn

thường tăng lên do u xâm nhập vào góc tiền phòng. Cơ chế thứ hai là do các tế bào khối u từ móng mắt phía sau hoặc UHTAT thể mi đẩy lên. Hiện tượng này thường liên quan đến sự đổi màu móng mắt từ từ và tích tụ sắc tố ở góc tiền phòng.

Sự chậm trễ trong chẩn đoán là hay gặp, vì những bệnh nhân này ban đầu thường được điều trị bệnh tăng nhãn áp.

Do ở vị trí dễ được phát hiện nên u móng mắt thường được phát hiện sớm, điều trị sớm và có tiên lượng tốt.

+ U hắc tố ác tính thể mi

Chúng tôi chỉ gặp 6,3% mắt bị UHTAT thể mi, ít hơn trong nghiên cứu của Kujala (2003), Vidal (1995) là 14 - 18%^{4, 95}.

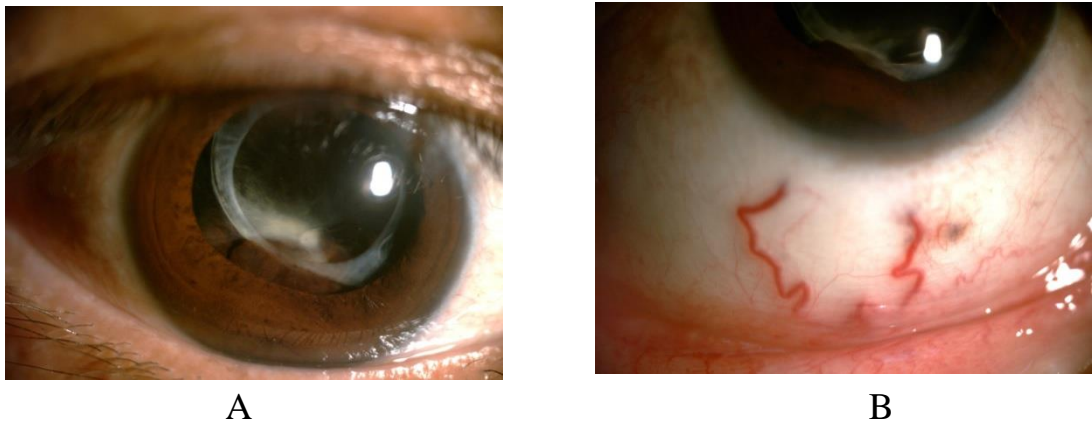
UHTAT thể mi có thể dạng vòm khu trú hoặc hình vòng nhẫn xâm lấn toàn bộ thể mi. Sử dụng đèn khe sinh hiển vi kính 3 mặt gương Goldmann, kính Volk, siêu âm UBM, MRI cho phép chẩn đoán khối u để có cách điều trị thích hợp nhất.

UHTAT thể mi khu trú có khối u hình dạng nốt sần và tại thời điểm chẩn đoán thường đã to, nhất là so với u hắc tố móng mắt.

Trong giai đoạn đầu, những khối u này bị giới hạn trong thể mi và do đó không có triệu chứng. Chúng thường có màu nâu xẫm, tương ứng với màu sắc của biểu mô sắc tố.

UHTAT thể mi xâm nhập vào góc của móng mắt và vào góc tiền phòng, nơi chúng có thể nhìn thấy được qua sinh hiển vi. Ở giai đoạn này, chúng có thể phát tán các tế bào khắp tiền phòng, lên bề mặt móng mắt và vào góc tiền phòng, gây tăng nhãn áp.

Ngoài gây nên tình trạng tăng nhãn áp, UHTAT thể mi khi nó trở nên dày hơn, dần dần nén vào đường xích đạo của thể thủy tinh, gây ra mờ đục khu trú sau đó có thể gây nhìn mờ. Ở giai đoạn muộn hơn có thể làm lệch thể thủy tinh.



Hình 4.1. Hình ảnh khối u thể mi

A) UHTAT thể mi đẩy lệch IOL,

B) Mạch máu của khối u xuyên qua củng mạc

Mạch máu to, phình giãn xuyên qua củng mạc cũng là một dấu hiệu đặc trưng của UHTAT thể mi. Khối u chạy men theo động mạch thể mi và xuyên ra ngoài.

Theo Manschot (1964) UHTAT thể mi dạng vòng khó có thể được phát hiện sớm cho đến khi u phát triển đáng kể. Triệu chứng ban đầu của UHTAT thể mi thường là đau mắt. U thường phát triển hơn 180° phần mở rộng của thể mi và phát triển tạo thành đường kính trước sau không cân xứng. Trong một số trường hợp, u phát triển xâm lấn ra góc tiền phòng và chạy quanh trong góc tiền phòng. Hình ảnh vòng nhẩn là một đặc trưng cho sự xâm lấn của khối UHTAT thể mi vào móng mắt góc tiền phòng. Biến thể như vậy được phân loại là “UHTAT thể mi dạng vòng của góc tiền phòng”¹⁰⁰. UHTAT thể mi to biểu hiện tương tự như UHTAT hắc mạc. Một số trường hợp rất khó để xác định là u hắc tố từ trước thể mi phát triển ra sau hay ngược lại. UHTAT thể mi tuy hiếm gặp nhưng nguy cơ di căn cao nhất. Nguyên nhân là do sự co thắt liên tục của cơ thể mi và vùng mạch máu giàu nuôi dưỡng, dẫn đến di căn theo đường máu rất nhanh. Khối u cũng ở vị trí biểu hiện trên lâm sàng muộn và khó phát hiện hơn so với u móng mắt và hắc mạc, nên bệnh nhân thường đến ở giai đoạn muộn, u

kích thước to. Khi u to có thể ấn lõm vùng xích đạo thể thủy tinh, u phát triển từ sau mỏng mắt vào diện đồng tử⁹⁵.

+ U hắc tố ác tính hắc mạc

Theo biểu đồ 3.3 của nghiên cứu 90,6% khối u ở hắc mạc. Điều này phù hợp với các nghiên cứu của Kujala (2003), Vidal (1995) đều cho thấy 80 - 86% UHTAT màng bồ đào phát triển ở hắc mạc^{4, 95}.

Hắc mạc và thể mi được bao bọc bởi củng mạc, liên tục và chắc chắn, do đó khối u thường phát triển nhô ra vào buồng dịch kính. Các khối u nhỏ và trung bình vẫn chưa đủ áp lực lên màng Bruch, nhờ đó màng còn nguyên vẹn nên khối u có hình vòm, với độ cao thường khoảng một nửa đường kính đáy của chúng. Nếu màng Bruch vỡ ở đỉnh của khối u thì khối UHTAT có hình dạng nấm hoặc cúc áo cài khuy. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 90,6% màng Bruch bị phá vỡ.

Trái ngược với UHTAT mỏng mắt, UHTAT thể mi và hắc mạc ác tính hơn nhiều và có nguy cơ di căn, đe dọa tính mạng của bệnh nhân. Chính vị trí của khối u thường ở vùng xích đạo hay đáy mắt làm quá trình chẩn đoán và điều trị thêm khó khăn. Phần lớn UHTAT màng bồ đào phát triển ở vùng hắc mạc. Các triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào vị trí khối u, các khối u ở đáy mắt thường gây ra các triệu chứng sớm. Theo bảng 3.12 có 24,1% khối u ở cực sau nhãn cầu, khi đó có thể chẩn đoán dựa vào soi đáy mắt bằng đèn sinh hiển vi, kính 3 mặt gương Goldmann.

UHTAT hắc mạc ban đầu hình thành có dạng khối u hình vòm, nằm dưới các lớp võng mạc, lớp tế bào biểu mô sắc tố lipofuscin tích tụ màu da cam trên bề mặt, drusen và lớp biểu mô sắc tố bị bong ra. Ở người Châu Âu màu khối u thường nhạt và chính màu của lớp biểu mô sắc tố làm màu của khối u thêm sẫm màu. Sự rối loạn chức năng của biểu mô sắc tố gây thoái hóa võng mạc và teo võng mạc, gây ra các triệu chứng như nhìn mờ, mất thị lực, hoặc nhìn chớp sáng. Sự phát triển của UHTAT hắc mạc theo 3 hướng: xuất ngoại ra ngoài (xuyên qua củng mạc), vào trong (xuyên qua màng Bruch vào

buồng dịch kính) và lan rộng trong màng bồ đào. U xuất ngoại thường đi theo những mạch máu xuyên qua củng mạc. U xuất ngoại ra ngoài củng mạc chiếm khoảng 3,8% hay 40% tùy theo nghiên cứu. Nhiều trường hợp UHTAT hắc mạc gây vỡ màng Bruch và biểu mô sắc tố võng mạc phát triển ra khoang dưới võng mạc. Tại vị trí màng Bruch, dù bị phá vỡ nhưng do tính chất co giãn nên màng Bruch thắt lại, gây thắt nghẽn mạch máu dẫn đến tắc nghẽn tĩnh mạch, sung nề ở khe vỡ và chính nó gây ra tổn thương hình nấm đặc trưng của khối u hắc mạc. U có thể xâm nhập vào võng mạc, đôi khi đến tận khoang dịch kính, gây ra xuất huyết dịch kính. Khối u có thể xâm lấn ra trước vào thể mi, móng mắt vào tiền phòng hoặc cũng có thể xâm lấn ra sau vào gai thị. UHTAT hắc mạc thể dẹt hiếm gặp khoảng 5%. Các UHTAT hắc mạc thể tỏa lan, phát triển rộng trong hắc mạc mà không có hình khối u rõ ràng, thường phát triển âm ỉ to dần dọc theo màng bồ đào. Chẩn đoán lâm sàng u hắc mạc thể dẹt là rất khó và hay muộn, nên u loại này thường có tiên lượng xấu ¹¹².

Theo các tác giả, một khối u hắc tố rất lớn thường đi kèm với phản ứng viêm vừa phải, mức độ nghiêm trọng tương quan với độ cao của khối u, mức độ tiết dịch võng mạc, sự xuất hiện của hoại tử thâm nhiễm bạch cầu và xuất huyết. Trong một số trường hợp, phản ứng dẫn đến dính móng mắt sau, dính diện đồng tử. Đặc biệt phản ứng viêm có biểu hiện như viêm củng mạc, thượng củng mạc, viêm nội nhãn ¹¹³.

Theo kết quả bảng 3.12 chúng tôi có 90,6% (29 mắt) có khối u ở hắc mạc.

UHTAT hắc mạc hay gặp nhất là vùng xích đạo 38,0%. Khối u sau xích đạo và cực sau nhãn cầu có tỷ lệ như nhau là 24,1%.

Khối u trước xích đạo ít gặp hơn 13,8%.

Khối u ở trước xích đạo và xích đạo là 51,8%. Những khối u này nếu không được phát hiện một cách ngẫu nhiên, thì sẽ trở nên rất lớn vào thời điểm u đã gây ra triệu chứng do vị trí đặc thù ít ảnh hưởng trực thị giác. Theo Biscotti và cộng sự (2012), loại trừ u ở móng mắt thì vị trí u càng ở phía trước thì độ ác tính càng cao ¹¹⁰.

- Các trường hợp UHTAT hắc mạc ở sau xích đạo và ở cực sau là 48,2%. UHTAT hắc mạc sau thường lan truyền qua tĩnh mạch xoắn và động mạch sau. Các khối u thường xâm lấn ra hốc mắt theo đường này. Theo Shields và cộng sự (2002) những khối u này dễ được phát hiện nhưng gây giảm thị lực nhiều hơn⁷³.

4.2.2. Màu sắc khối u

Theo biểu đồ 3.4 phần lớn màu sắc của khối u là nâu đen (93,8%), có 6,2% (2 mắt) khối u nhạt màu hơn, màu xám, thường là do khối u có ít hắc tố bào hơn. Không có khối u nào không có màu.

Màu sắc các khối UHTAT trên những bệnh nhân đến khám cũng điển hình với bệnh, đã giúp gia tăng khả năng chẩn đoán đúng của bệnh.

Theo Bosman (1995), UHTAT màng bồ đào thường có màu xám hoặc nâu nhưng màu sắc có thể từ màu nâu đen đến trắng. Sắc tố khối u đôi khi không đồng nhất. Đôi khi UHTAT màng bồ đào không sắc tố melanin - amelanotic. Tế bào sắc tố trong khối u chiếm rất ít. U hắc tố ác tính không melanin phải được phân biệt với u di căn đơn độc đến màng bồ đào, thường có nhiều thùy và cũng màu sáng. Khối UHTAT xâm nhập thể mi thường có màu nâu socola trên kiểm tra đèn khe, nó độc lập với sắc tố của khối u. Màu đồng nhất này là do biểu mô sắc tố thể mi bao phủ khối u⁷⁹. Theo Carvajal và cộng sự (2017), khối u màu càng sẫm thì nguy cơ di căn càng cao⁴⁶.

4.2.3. Loại tế bào u

Theo Folberg (1993), loại tế bào u là đặc điểm quan trọng nhất về mặt mô bệnh học của UHTAT màng bồ đào gắn liền với sự sống còn của bệnh nhân¹⁵. Loại tế bào ảnh hưởng đến tiên lượng sống sót của bệnh nhân.

Phân loại Callender (1931) dựa vào cả về hình thái tế bào và đặc điểm mô bệnh học chia UHTAT màng bồ đào thành sáu loại. Về loại tế bào có hai loại tế bào chính là tế bào hình thoi và tế bào dạng biểu mô.

Tác giả McLean (1983) của Viện Bệnh học quân đội Mỹ đã sửa đổi, rút gọn phân loại Callender và chia UHTAT màng bồ đào thành 3 loại ⁴⁹:

- UHTAT tế bào hình thoi
- UHTAT hỗn hợp tế bào
- UHTAT tế bào dạng biểu mô

Ngày nay, phân loại Callender cải tiến này được sử dụng rộng rãi nhất để phân loại các UHTAT màng bồ đào.

Chúng tôi cũng dựa trên phân loại này để nghiên cứu.

Bảng 4.3. Phân loại mô bệnh học u hắc tố ác tính

Loại tế bào Tác giả	Tế bào hình thoi	Loại hỗn hợp tế bào	Loại tế bào dạng biểu mô
Yue (2015) ¹¹⁴	71,7%	17,6%	10,7%
Baily (2019) ¹⁰³	42%	43%	15%
B.Đ.Quân (2019)	31,2%	56,3%	12,5%

Theo các tác giả, tế bào hình thoi có tiên lượng tốt nhất, nghiên cứu của Yue (2015) ¹¹⁴ có nhiều loại tế bào này nhất 71,7%, theo Baily (2019) ¹⁰³ 42%, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 31,2%. Cũng theo các tác giả tế bào biểu mô có tiên lượng xấu nhất trong 3 nghiên cứu loại tế bào này có tỷ lệ tương đương từ 10,7% đến 15%. Kujala (2003), Paul (1962) UHTAT màng bồ đào có tiên lượng tốt nhất là tế bào hình thoi, u hỗn hợp tế bào có tiên lượng trung bình và u tế bào biểu mô có tiên lượng xấu nhất ^{4, 115}. Theo Seddon và cộng sự (1983) nghiên cứu tiên lượng của bệnh xấu hơn khi số lượng tế bào biểu mô đếm được trên mỗi vi trường cao dưới kính hiển vi. Tác giả cho thấy tỷ lệ sống sót sau 10 năm là 82% ở bệnh nhân có ít hơn 0,5 tế bào biểu mô/ 1 vi trường, 55% với 0,5 đến 4,9 tế bào biểu mô/ 1 vi trường và 33% ở bệnh nhân có hơn 5 tế bào biểu mô/ 1 vi trường ¹¹⁶.

Theo McLean và cộng sự (1982) nghiên cứu trên 3432 bệnh nhân bị UHTAT thể mi, hắc mạc trong số đó 56% u là hỗn hợp tế bào, sau 15 năm tử vong của bệnh nhân bị u loại tế bào này cao gấp 3 lần bệnh nhân bị u tế bào hình thoi¹¹².

Theo Horgan thì tỷ lệ sống thêm sau 5 năm của UHTAT màng bồ đào loại tế bào hình thoi type A là 95%, loại tế bào hình thoi type B là 84% khi không tính đến các yếu tố khác như là kích thước u, xâm nhập củng mạc,... Ngược lại, tiên lượng của UHTAT màng bồ đào loại tế bào dạng biểu mô rất xấu với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm theo dõi chỉ dưới 30%⁵³. Tiên lượng của UHTAT màng bồ đào loại hỗn hợp tế bào cho thấy khoảng trên 50% tử vong sau 5 năm theo dõi, nhưng tiên lượng phụ thuộc vào tỷ lệ % tế bào dạng biểu mô trong khối u. Ví dụ nếu một bệnh nhân UHTAT màng bồ đào có 95% tế bào hình thoi type B và 5% tế bào dạng biểu mô thì sẽ có tiên lượng tốt hơn là khi u có 5% tế bào hình thoi type B và 95% tế bào dạng biểu mô. Nhìn chung, có nhiều tế bào biểu mô hơn thì tiên lượng xấu hơn¹¹⁶.

Năm 1978, McLean nghiên cứu 105 trường hợp được phân loại là UHTAT loại tế bào hình thoi type A theo phân loại Callender thấy 15 trường hợp là lành tính. Trong các trường hợp này, các tế bào u có hình thoi nhưng tỷ lệ nhân/bào tương thấp hơn và nhân ít kiềm tính hơn UHTAT loại tế bào hình thoi type A thực sự. Hơn nữa, trong 15 trường hợp này, không có bệnh nhân nào tử vong; vì vậy các tác giả phân loại lại là nốt ruồi tế bào hình thoi¹¹⁷.

Trong một nghiên cứu khác của McLean (1983) cho thấy, theo phân loại Callender trong 52 trường hợp là UHTAT tế bào hình thoi chỉ có 11 bệnh nhân tử vong, trong khi có 21 trường hợp tử vong trong 48 bệnh nhân UHTAT loại không phải tế bào hình thoi⁴⁹. Các khối u to hoặc hoại tử toàn bộ thì có tiên lượng tương tự như loại hỗn hợp tế bào.

Di căn gan là vị trí hay gặp nhất của UHTAT màng bồ đào, có thể xảy ra một vài tháng sau khi bệnh được phát hiện nhưng cũng có thể xảy ra một vài chục năm sau khi điều trị UHTAT màng bồ đào bằng cách cắt bỏ nhãn cầu

và chủ yếu gặp ở các trường hợp khối u gồm các tế bào dạng biểu mô hoặc loại hỗn hợp tế bào ¹¹⁸.

4.2.4. U gây tổn thương thể mi

UHTAT màng bồ đào khi đã liên quan đến thể mi thường tiên lượng rất nặng. Cần tư vấn với bệnh nhân và theo dõi kỹ càng. Ngoại trừ trường hợp UHTAT thể mi vốn đã xuất phát từ thể mi và trường hợp u mỏng mắt không có xâm lấn ra thể mi phía sau, thì các trường hợp được báo cáo có tổn thương thể mi là do UHTAT hắc mạc xâm lấn từ sau ra trước. Thể mi và hắc mạc là 2 vùng được tưới máu nhiều nhất của nhãn cầu, thế nên nguy cơ tế bào u di căn theo đường máu lại càng tăng lên ở những trường hợp này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có gặp 25 % bệnh nhân bị tổn thương thể mi kết hợp, tỷ lệ khá cao do bệnh nhân bị UHTAT màng bồ đào có kích thước trung bình và to là phần lớn 96,9%, nên u thường xâm lấn sang xung quanh và ra trước. Chúng tôi có 6,3% u ở thể mi, những u này đều gây tổn thương thể mi và có 90,6% u ở hắc mạc nhưng chỉ có 18,7% u gây tổn thương thể mi. Theo Gunduz và cộng sự (1999) nghiên cứu trên 152 bệnh nhân bị tổn thương thể mi trung bình 70 tháng, di căn xảy ra ở 28% bệnh nhân dù đã được điều trị bằng phương pháp xạ trị áp sát. Chỉ định điều trị UHTAT khi liên quan đến thể mi rất phức tạp, phụ thuộc vào nhiều yếu tố để có thể lựa chọn phương pháp điều trị: xạ trị áp sát, cắt bỏ khối u tại chỗ, cắt bỏ nhãn cầu. Các biến chứng hay gặp là đục thể thủy tinh (48%), glôcôm tân mạch (21%), bong võng mạc (20%), viêm thượng củng mạc (12%), xuất huyết võng mạc (11%). Thị lực giảm hơn 3 dòng gặp ở 40% mắt. Có 8% bệnh nhân bị tái phát, 28% di căn, 22% tử vong do liên quan đến UHTAT thể mi. Bệnh nhân có khối u thể mi cao hơn 7 mm có nguy cơ di căn và tử vong cao hơn so với bệnh nhân có khối u mỏng hơn ¹¹⁹

4.2.5. Đặc điểm tổn thương của võng mạc

Theo kết quả của nghiên cứu 93,8% mắt có khối u bị bong võng mạc và cũng có 93,8% mắt có dịch dưới võng mạc. Điều này dẫn đến thị lực bệnh nhân kém và bong võng mạc là do xuất tiết. Võng mạc theo giải phẫu là nằm

trên khối UHTAT hắc mạc, tuy nhiên khi khối u đã phá vỡ màng Bruch thì bị UHTAT hắc mạc đẩy lên và xâm lấn từ phía dưới.

Bong võng mạc xuất tiết được phát hiện trên lâm sàng ở 75% số mắt bị u ác tính màng bồ đào. Ở giai đoạn sớm của bệnh UHTAT màng bồ đào, mắt có thể chỉ có ít dịch xuất tiết dưới võng mạc và chưa gây bong võng mạc. Tuy nhiên bệnh nhân của chúng tôi thường là đến muộn và u có kích thước to nên tỷ lệ bong võng mạc cao. Khi khối UHTAT đã xâm lấn qua võng mạc có thể reo rắc các tế bào u vào dịch kính. Những tế bào này thông thường bị hoại tử và đi kèm với một số lượng lớn các thực bào chứa melanin, đại thực bào. Tổn thương dần dần lan rộng từ bề mặt khối u đến vùng ngoại vi và vùng hoàng điểm. Bề mặt võng mạc thường không bị ảnh hưởng và dịch bong có thể đặc hoặc khá loãng. Ở tư thế ngồi bong võng mạc ít bong quá võng mạc chu biên, như ở tư thế nằm ngửa dịch chuyển sang cực sau và gây bong tận hoàng điểm, dẫn đến tình trạng mất thị lực rõ rệt khi bệnh nhân ra khỏi giường vào buổi sáng. Đây có thể là một dấu hiệu sớm của bệnh.

Trong một số trường hợp các tế bào sắc tố tích tụ trong dịch dưới võng mạc và tạo ra đường viền khối u ở võng mạc. Trong dịch dưới võng mạc, những tế bào chủ yếu là đại thực bào ăn sắc tố, đôi khi trộn lẫn với các tế bào khối u. Sự tích tụ của các tế bào sắc tố vùng hoàng điểm có thể dẫn đến một ám điểm trung tâm kết hợp với một khối u hắc tố ngoại vi. Các khối UHTAT liên quan đến loại biến chứng này thường là u tế bào dạng biểu mô hoặc u hoại tử võng mạc, thường có tế bào gắn kết rời rạc. Các tế bào sắc tố khuếch tán cũng có thể được quan sát thấy trong khoang dịch kính khi võng mạc bị xâm lấn hoặc khi khối u ở vùng thể mi. Dịch dưới võng mạc cũng thường là máu chảy ra khi u phá vỡ màng Bruch¹²⁰.

Bệnh cũng gây ra thay đổi biểu mô sắc tố võng mạc. Khối UHTAT kích thích sự gia tăng và biến đổi của tế bào biểu mô sắc tố, đồng thời gây teo hoặc thoái hóa của võng mạc trên bề mặt của u. Biểu mô sắc tố võng mạc thường có những thay đổi trên bề mặt của khối u hắc tố ác tính, bất kể kích thước của

khối u. Về mặt mô bệnh học cho thấy sự hoại tử và teo của các tế bào biểu mô sắc tố, cũng như các dấu hiệu xâm lấn của các tế bào u. Các khối UHTAT nhỏ thường biểu hiện sắc tố màu da cam. Về mô bệnh học, sắc tố màu da cam tương ứng với các đại thực bào có chứa sắc tố màu nâu nhuộm với chất béo và hắc tố có nguồn gốc từ tế bào biểu mô sắc tố màu cam. Sự xuất hiện của sắc tố màu cam trên bề mặt của một khối u nhỏ hoặc trung bình là dấu hiệu tiến triển của khối u hắc tố ác tính, nhưng cũng có thể gặp ở đỉnh của khối u hắc tố màng bồ đào khác, đặc biệt là nốt ruồi⁷⁹.

Theo Gibran và cộng sự (2009) nghiên cứu, bong võng mạc là nguyên nhân hay gặp nhất gây nhìn mờ trong bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào, bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị bằng nhiều phương pháp cắt dịch kính, khí nén nội nhãn sau laser hoặc bơm dầu silicon¹²⁰.

4.2.6. Đặc điểm hắc tố của khối u

Theo kết quả bảng 3.21 nổi bật lên là tình trạng khối u nhiều hắc tố 68,8% (22 mắt). Số mắt khối u hắc tố trung bình và ít có tỷ lệ tương đương là 15,6% (5 mắt). Không có khối u nào không có hắc tố. Như vậy là 100% khối u có hắc tố ở các mức độ khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng hắc tố khối u: Không có hắc tố, ít hắc tố là hắc sắc tố bào chiếm ít hơn 25% vi trường khối u trên giải phẫu bệnh. Hắc tố trung bình là từ 25% - dưới 75%, nhiều hắc tố là >75%.

Glenn và cộng sự (2016) nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học của 7 mắt UHTAT hắc mạc đã cắt bỏ nhãn cầu. Trong đó có 1 mắt là ít sắc tố, 4 mắt sắc tố trung bình và 2 mắt nhiều sắc tố. Giải phẫu bệnh của tế bào có nhuộm haematoxylin-oesin. Hình thái và số lượng hắc sắc tố bào của u hắc tố hắc mạc đã được xét nghiệm. Số lượng trung bình của hắc sắc tố bào trên 1 vi trường là 31,2 (loại ít sắc tố), 66 (loại sắc tố trung bình) và 118 (loại nhiều sắc tố).

Tác giả đã nghiên cứu mối liên quan giữa UHTAT màng bồ đào và hắc sắc tố bào của u hắc mạc trên người có màu móng mắt nhạt. Kết quả cho thấy nhiều sắc tố là yếu tố nguy cơ cao khiến bệnh tiến triển nặng. Theo nghiên

cứu những người da trắng với UHTAT màng bồ đào có nhiều sắc tố dễ bị tổn thương ADN do oxy hóa trong tế bào hắc sắc tố. Melanin là hợp chất có hoạt tính quang học, có thể hoạt động như chất cảm quang bảo vệ mắt khỏi ánh sáng. Tăng melanin nội bào có thể làm tăng tính nhạy cảm của tế bào hắc sắc tố dẫn đến ADN bị oxy hóa bởi tia cực tím. Người da tối có tiên lượng tốt hơn do sắc tố melanin ở hắc mạc có khả năng bảo vệ mắt khỏi tia cực tím tốt hơn so với người da trắng. Hơn nữa các tế bào hắc tố ở người da tối tạo ra nhiều eumelanin, một dạng melanin có khả năng bảo vệ tốt hơn là pheomelanin ở người da trắng ¹²¹.

Theo Ibrahim và cộng sự (2013) tỷ lệ UHTAT màng bồ đào không có sắc tố khoảng 20%-25%, tỷ lệ tử vong với loại u này là 19%, với u ít sắc tố có tỷ lệ tử vong là 39%, u nhiều sắc tố 65%, u càng nhiều sắc tố tỷ lệ tử vong càng cao. Cũng theo tác giả, UHTAT màng bồ đào nhiều sắc tố thường gặp ở u có kích thước to, u tế bào dạng biểu mô ¹²².

Trong một nghiên cứu đơn biến cho thấy u càng nhiều hắc tố thì tỷ lệ sống thêm càng giảm, tuy nhiên không có sự thống nhất về phân loại mức độ hắc tố nên rất khó so sánh và đánh giá ⁹¹. Một nghiên cứu cho thấy, có mối liên quan giữa mức độ hắc tố với hai yếu tố nguy cơ khác là loại tế bào dạng biểu mô và khi đường kính đáy lớn nhất của u lớn. Điều này gợi ý rằng có thể yếu tố mức độ sắc tố là yếu tố nguy cơ thứ phát sau các yếu tố nguy cơ khác ¹²³. UHTAT ở da có nhiều hắc tố thì thường kháng tia khi xạ trị hơn là các u ít hắc tố nhưng điều này chưa được kiểm chứng ở UHTAT màng bồ đào. Năm 1977, McLean sử dụng phương pháp phân tích đa biến để đánh giá các yếu tố nguy cơ trực tiếp và gián tiếp. Thực vậy, nghiên cứu đa biến của McLean cho thấy mức độ sắc tố có liên quan đến tỷ lệ tử vong nhưng lại là yếu tố không có giá trị tiên lượng khi xem xét các yếu tố khác như đường kính lớn nhất của khối u và loại tế bào u. Qua phân tích đa biến cho thấy, các yếu tố có giá trị nhất trong việc tiên lượng bệnh là đường kính lớn nhất của khối u, loại tế bào, xâm nhập củng mạc và nhân chia ⁹³.

4.2.7. U xâm nhập củng mạc

Theo kết quả biểu đồ 3.7 trong nghiên cứu, u xâm nhập củng mạc là rất cao 96,9%. Mức độ xâm nhập của u có khác nhau: u xâm nhập nhẹ $\frac{1}{4}$ chiều dày củng mạc là nhiều nhất 43,8%. Sau đó là u nhập sâu $\frac{3}{4}$ chiều dày củng mạc là 25,0%. Nặng hơn cả có 6,2% u xâm nhập thượng củng mạc.

Theo các nghiên cứu trên thế giới Damato (2001), củng mạc mắt là hàng rào tự nhiên ngăn chặn khối u phát tán ra xung quanh. Khối u thường phá hủy thành củng mạc, nhưng hiếm khi phá vỡ hoàn toàn củng mạc. Tuy nhiên, củng mạc do có nhiều dây thần kinh và mạch máu chạy xuyên qua nên các tế bào ung thư có khuynh hướng lan rộng tới thượng củng mạc và hốc mắt theo đường đi của các dây thần kinh và mạch máu. Khi UHTAT nằm trong thể mi các tế bào u thường lan rộng qua các phần củng mạc có các tĩnh mạch nước dẫn thủy dịch và động mạch mi mắt trước, gây ra các khối, nằm phía sau rìa giác mạc. Nếu UHTAT hắc mạc phía sau thì các tế bào u thường lan rộng theo tĩnh mạch chích trùng xuyên qua củng mạc³⁵.

4.2.8. Xâm nhập thị thần kinh

Theo kết quả bảng 3.25 của nghiên cứu, chúng tôi thấy chỉ có 6,2% mắt bị khối u xâm nhập vào thị thần kinh. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Không giống với u nguyên bào võng mạc, UHTAT màng bồ đào hiếm khi xâm lấn vào đĩa thị và dây thần kinh thị giác. Xâm lấn thường xảy ra đối với khối u to bao quanh đĩa thị và thường kết hợp với tình trạng nhãn áp cao. Ngoài ra tình trạng xâm lấn gai thị và thị thần kinh hay gặp hơn ở khối u loại tế bào dạng biểu mô và UHTAT màng bồ đào bị hoại tử. Tuy nhiên khối u thể mi cũng có thể xâm lấn đến đĩa thị và xâm nhập thị thần kinh thị giác. Đây là hậu quả của việc phát tán của các tế bào khối u vào trong khoang dịch kính.

Các trường hợp bị u xâm lấn trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ thấy u mới xuất hiện ở vùng rìa thị thần kinh, chưa đi sâu vào trong qua lớp lá sàng để vào thị thần kinh.

Cũng hiếm khi có trường hợp khối UHTAT xâm lấn võng mạc cũng đồng thời xâm lấn dây thần kinh thị giác.

Theo nghiên cứu của Heegaard và cộng sự từ năm 1942 đến 2001 tại Viện Bệnh học Mắt Đan Mạch thì xâm lấn dây thần kinh thị giác được tìm thấy trong 5,7% u ác tính màng bồ đào và chỉ các khối u thể mi và hắc mạc là xâm lấn thị thần kinh. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân có khối u xâm lấn thị thần kinh cao hơn ở bệnh nhân không bị u xâm lấn thị thần kinh ¹²⁴.

4.2.9. Đặc điểm hoại tử khối u

Theo kết quả biểu đồ 3.8 chúng tôi thấy phần lớn 68,8% khối u không bị hoại tử. Chỉ có 31,2% khối u bị hoại tử. Trong đó 15,6% khối u bị hoại tử dưới 5%, 3,1% khối u hoại tử 5 – 10%, 12,5% khối u hoại tử trên 10%. Điều này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. Khác với u nguyên bào võng mạc, UHTAT màng bồ đào rất hiếm khi bị hoại tử. Tỷ lệ khối u bị hoại tử trong nghiên cứu của Shalini đại học Emory từ 1989 đến 2012 là có 6 trường hợp. Tuy nhiên khi đã bị hoại tử, tỷ lệ hoại tử có thể lên tới hơn 90% thể tích khối u, những bệnh nhân này thường bị tăng nhãn áp thứ phát ¹²⁵.

Hiếm khi khối u bị hoại tử quá nhiều qua đó giúp ta xác định các loại tế bào khối u. Các bệnh nhân có u bị hoại tử có tiên lượng khá nặng, có thể tương đương với khối u có các tế bào dạng biểu mô. U hoại tử sẽ gây ra phản ứng viêm thứ phát. U hoại tử thường do kích thước quá lớn, mạch máu nuôi dưỡng kém. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do kích thước khối u trung bình và to 96.9% nên tỷ lệ mắt bị hoại tử khối u nhiều (31,2%).

4.2.10. U phá vỡ màng Bruch

Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% UHTAT hắc mạc bị tổn thương phá vỡ màng Bruch. Do bệnh nhân đến muộn, kích thước u lớn nên đã phát triển xâm nhập vào phía trong nội nhãn. Khi u phá vỡ màng Bruch có thể gây xuất huyết dịch dưới võng mạc. Tuy nhiên u có thể chỉ mới phá vỡ màng Bruch, nhưng chưa xâm nhập đến võng mạc.

Theo các nghiên cứu, hình nấm là đặc trưng của UHTAT hắc mạc có thể là kết quả gây ra do quá trình u xuyên phá vỡ màng Bruch, và phát triển lách qua vết nứt. Đây là cũng dấu hiệu cảnh báo u đã phát triển vào trong nội nhãn^{1, 36}. Có nghiên cứu khác là dù UHTAT hắc mạc đã phá vỡ màng Bruch, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi u phát triển thành u hình vòm so với hình nấm. Tuy nhiên do đây là nghiên cứu hồi cứu với số lượng bệnh nhân ít nên giá trị không cao¹²⁶.

4.3. Kết quả điều trị

4.3.1. Phương pháp phẫu thuật

Trên thế giới có rất nhiều phương pháp điều trị khác nhau đối với UHTAT màng bồ đào, tùy vào kích thước, vị trí khối u, loại tế bào u để có chỉ định riêng với từng trường hợp. Các bác sĩ nhãn khoa đã có nhiều nghiên cứu về điều trị UHTAT màng bồ đào.

Bảng 4.4. Phương pháp điều trị

Điều trị Tác giả	Xạ trị, laser		Cắt u qua đường mổ nhỏ		Cắt u nội soi		Cắt bỏ nhãn cầu	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Shields (2001) ¹²⁷	5	10	11	22			30	60
Hope – Stone (2016) ¹²⁸	248	62,8	15	3,6	21	5,1	117	28,5
B.Đ. Quân (2019)			1	3,1			31	96,9

Shields và cộng sự (2001) đã nghiên cứu trên 50 bệnh nhân bị UHTAT mỏng mắt. Trong đó có 30% bị glôcôm thứ phát, có mắt đã bị tế bào u lan ra khắp tiền phòng. 10% bệnh nhân được điều trị cận xạ trị, 22% cắt u qua đường mổ nhỏ, 60% cắt bỏ nhãn cầu, 8% khối u được theo dõi.¹²⁷

Tác giả Augsburge (1993) đã nghiên cứu theo dõi kích thước khối u có thật sự phù hợp với UHTAT nhỏ. Theo tác giả, khi theo dõi có thể ảnh hưởng tới sự sống còn của người bệnh, nên cách tốt nhất tránh khối u di căn sớm là loại bỏ nó khỏi cơ thể người bệnh¹²⁹.

Hope- Stone và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 411 bệnh nhân trong 2 năm tại Anh đã sử dụng nhiều phương pháp để điều trị UHTAT màng bồ đào. Trong đó 62,8% bệnh nhân được xạ trị, laser; 3,6% đã cắt u qua đường mổ nhỏ; 5,1% cắt u nội soi; 28,5% phải cắt bỏ nhãn cầu ¹²⁸.

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên cơ sở sử dụng và phát triển dựa trên những phương tiện đang có tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành phẫu thuật cắt bỏ khối u tại chỗ tại móng mắt thể mi khi u có kích thước nhỏ hơn 4 cung giờ đo ở kết mạc rìa, cắt bỏ nhãn cầu khi chẩn đoán có hình ảnh điển hình của UHTAT màng bồ đào kích thước trung bình, to và nạo vét tổ chức hóc mắt khi u xâm lấn ra ngoài hóc mắt.

Theo kết quả bảng 3.35 chỉ có 3,1% mắt có khối u kích thước nhỏ trên móng mắt từ 5 giờ đến 8 giờ là được cắt bỏ khối u tại chỗ. Còn 96,9% mắt đã phải cắt bỏ nhãn cầu do bệnh nhân đến khám đã quá muộn, 96,9% khối u có kích thước trung bình, to và 87,5% mất chức năng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khối UHTAT móng mắt nằm trên nửa dưới móng mắt, sau phẫu thuật bệnh nhân chỉ chói mắt nhẹ, do phần khuyết móng mắt được mi dưới che. Bệnh nhân còn trẻ, vẫn giữ được thị lực và nhãn cầu. Theo chúng tôi lý do bệnh nhân đi khám muộn là do trình độ nhận thức của người bệnh hạn chế, điều kiện kinh tế khó khăn, do triệu chứng ban đầu của bệnh nghèo nàn. Một nguyên nhân khác là cơ sở vật chất vẫn chưa cho phép phát triển các kỹ thuật điều trị cao cấp hơn như laser, xạ trị tại chỗ hay hóa trị liệu giúp giảm tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu. Trong một nghiên cứu của tổ chức COMS (1998), đã tiến hành xạ trị khối u trước khi cắt bỏ, để theo dõi so sánh kết quả sống còn đạt được giữa nhóm bệnh nhân có xạ trị và không có xạ trị, tuy nhiên kết quả giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa. Đối với u đã có kích thước to, điều trị cơ bản vẫn là cắt bỏ nhãn cầu ⁶⁷.

Trong nghiên cứu chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào u xuất ngoại để cần nạo vét tổ chức hóc mắt. Tuy nhiên trên thế giới cũng đã có báo cáo về

các trường hợp nạo vét tổ chức hóc mắt như của Justusova và cộng sự (2016), nhưng hiếm gặp⁸⁴.

4.3.2. Thị lực mắt bị u hắc tố ác tính màng bồ đào sau phẫu thuật

Sau phẫu thuật chỉ có 3,1% mắt (1 bệnh nhân) có thị lực 20/50 – 20/200, với thị lực này bệnh nhân có thể tự sinh hoạt được bằng mắt đã phẫu thuật. Đây là thị lực của bệnh nhân có khối u nhỏ trên màng mắt đã được cắt khối u tại chỗ. Sau 1 tuần phẫu thuật bệnh nhân ổn định. Còn 96,9% mắt đã bỏ nhãn cầu thị lực sau phẫu thuật là mù lòa nên mọi sinh hoạt bệnh nhân phải nhìn bằng mắt lành còn lại.

Vì vậy sau phẫu thuật phần lớn thị lực của bệnh nhân bị mất (96,9%) do phẫu thuật là cắt bỏ nhãn cầu, Với điều kiện cơ sở vật chất ở nước ta chưa có trung tâm xạ trị để xử lý đặt đĩa phóng xạ, phương pháp này thường giúp duy trì thị lực hơn.

Theo nghiên cứu của Damato (2012) có khoảng 35% bệnh nhân bị cắt bỏ nhãn cầu, chủ yếu do bệnh nhân đến điều trị ở giai đoạn muộn⁶². Nghiên cứu của Augsburger (1993) chỉ ra rằng nghiên cứu theo dõi u kích thước nhỏ còn có ý nghĩa hơn so với u kích thước trung bình và to. Tỷ lệ điều trị bằng cắt bỏ nhãn cầu trong 5 năm của nghiên cứu đối với kích thước u lần lượt là: 16% đối với u kích thước nhỏ, 32% đối với u kích thước trung bình và 53% đối với u kích thước to¹²⁹.

- Thị lực mắt không bị bệnh sau phẫu thuật không có sự thay đổi so với trước điều trị.

4.3.3. Kích thước khối u sau phẫu thuật trên mô bệnh học

Theo kết quả bảng 3.36 chúng tôi thấy trước phẫu thuật trên siêu âm có 68,8% u có kích thước trung bình, 28,1% u có kích thước to.

Sau phẫu thuật trên mô bệnh học khối u có kích thước trung bình tăng lên 75%. Khối u có kích thước to giảm còn 21,9%. Sự khác biệt không có ý

nghe thống kê với $p > 0,05\%$. Trên siêu âm khối u bị ảnh hưởng của tình trạng xuất huyết, bong võng mạc nên có tăng chiều cao thực tế của u vì vậy khó đánh giá chính xác hoàn toàn kích thước của u trước phẫu thuật. Chúng tôi đã khắc phục yếu điểm bằng cách hội chẩn những chuyên gia đầu ngành về siêu âm và chụp cắt lớp từng khối UHTAT màng bồ đào để phân biệt u với các tổ chức xung quanh. Và giá trị đạt được cũng mang tính chính xác rất cao. Rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, kích thước khối u là chỉ số có giá trị cao nhất quyết định nguy cơ di căn và sống sót của bệnh nhân.

4.3.4. Biến chứng của phẫu thuật

4.3.4.1. Biến chứng trong phẫu thuật

Có 32 bệnh nhân được phẫu thuật an toàn không có biến chứng trong phẫu thuật. Hạn chế chảy máu trong phẫu thuật là vấn đề quan trọng để tránh di căn vào hốc mắt. Điều này đã được giải quyết triệt để bằng các thủ thuật như dùng panh kẹp cầm máu mạch máu quanh thị thần kinh trước khi cắt bỏ nhãn cầu, gây mê tốt để giảm đau và hạ huyết áp tránh chảy máu thứ phát, kỹ thuật nhanh gọn, chính xác để tránh gây tổn thương thêm các tổ chức xung quanh.

Theo tác giả Gunduz và cộng sự (2010) các biến chứng sớm có thể xảy ra khi phẫu thuật cắt bỏ u tại chỗ qua đường mổ nhỏ là xuất huyết dịch kính, xuất huyết tiền phòng, Khoảng 29 % bệnh nhân bị xuất huyết dịch kính, thường là do tổn thương mạch máu thể mi, mỏng mắt, xuất huyết có thể tự tiêu, nhưng sau 2 tuần nếu không đỡ có thể cắt dịch kính¹³⁰.

4.3.4.2. Biến chứng sau phẫu thuật

Biến chứng sau phẫu thuật có thể gặp là: đau nhức, tụ máu hốc mắt, thâm mỹ.

Theo kết quả bảng 3.38 sau 1 tuần phẫu thuật chỉ có 6,2% bệnh nhân bị đau nhức hốc mắt. Theo nghiên cứu của Singh và cộng sự (2003) là 2 %. Chúng tôi gặp một bệnh nhân (3,1 %) bị tụ máu hốc mắt sau phẫu thuật, tỷ lệ

này là 1 % theo Singh¹. Tuy nhiên sau 1 tuần các triệu chứng cũng biến mất không để lại di chứng gì.

Để giảm thiểu nguy cơ chảy máu, tụ máu sau phẫu thuật. Chúng tôi băng ép chặt vết mổ, dùng thuốc an thần và giảm đau cho bệnh nhân để tránh chảy máu thứ phát, hướng dẫn bệnh nhân nghỉ ngơi tránh hoạt động quá mạnh. Trường hợp tụ máu sau phẫu thuật có thể do bệnh nhân đã vận động mạnh khiến chảy máu thứ phát.

Với phẫu thuật cắt u qua đường mổ nhỏ, biến chứng muộn hay gặp là: đục thể thủy tinh, bong võng mạc, xuất huyết dưới hắc mạc, xuất huyết dưới võng mạc, phù giác mạc, tăng nhãn áp. Nếu bệnh nhân bị bong võng mạc cần phẫu thuật bong võng mạc. Bệnh nhân bị đục thể thủy tinh cần phẫu thuật thay thể thủy tinh. Xuất huyết dưới võng mạc và hắc mạc thường tự tiêu khi điều trị nội khoa. Phù giác mạc thường do trong phẫu thuật làm tổn thương nội mô cần bơm nhiều chất nhày vào tiền phòng. Tăng nhãn áp dùng thuốc điều trị hạ nhãn áp⁹¹.

4.3.5. Kết quả thẩm mỹ

Theo kết quả bảng 3.37 có 31 bệnh nhân lấp mắt giả. Sau 3 tháng phẫu thuật, bệnh nhân 81 tuổi đã tử vong. Nên số bệnh nhân lấp mắt giả còn 30. Trong số bệnh nhân này có 1 bệnh nhân bị tụt mắt giả, do teo mỡ hốc mắt. Bệnh nhân đã được lấp mắt giả to hơn, mắt mới không bị tụt nữa. Nên sau hơn 3 tháng phẫu thuật, tất cả 30 bệnh nhân được lấp mắt giả cân, đẹp. Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng với phẫu thuật về thẩm mỹ là 100%. Sau khi cắt bỏ nhãn cầu cần lấp mắt giả để đáp ứng nhu cầu thẩm mỹ của bệnh nhân giúp họ tự tin hơn trong cuộc sống. Tỷ lệ bệnh nhân bị tụt mắt giả theo nghiên cứu của Singh và cộng sự (2003) là 4%¹. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,2%.

Chúng tôi không đặt vật liệu độn trong hốc mắt vì tránh nguy cơ nếu khối u xâm lấn tại chỗ. Đặt vật liệu trong hốc mắt sẽ khó đánh giá sớm được tổn thương và có thể sẽ khó xử lý hốc mắt thì 2 khi u tái phát tại chỗ.

Theo tác giả Tataru và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 42 bệnh nhân đã cắt bỏ nhãn cầu, tất cả bệnh nhân được cấy ghép 1 nhãn cầu giả làm từ Polymethyl methacrylate (PMMA) được bao phủ bởi một lớp vỏ Polyethylene terephthalate (dacron) được sử dụng trong phẫu thuật tim mạch. Tất cả các bệnh nhân đều có kết quả rất tốt, điều này cho thấy khả năng dung nạp vật liệu tốt, kết quả thẩm mỹ đạt yêu cầu ¹³¹.

Sau 6 tháng, 1 năm chúng tôi chưa gặp biến chứng.

4.3.6. Tái phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào bị tái phát khối u. Để phòng tái phát với phẫu thuật cắt u tại chỗ, chúng tôi đã cắt mỏng mắt rộng ra đến tổ chức lành. Với phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu, chúng tôi làm nhẹ nhàng tránh gây xuất huyết tổn thương tổ chức xung quanh, kẹp cầm máu trước khi cắt thị thần kinh, cắt thị thần kinh ở mức dài nhất có thể.

Theo Damato (1996) nghiên cứu trên 310 bệnh nhân đã cắt bỏ khối u tại chỗ. Theo kết quả mô bệnh học, chiều cao u dưới 5 mm có 45 trường hợp, từ 5 – 8 mm có 131 trường hợp, trên 8 mm là 90 trường hợp với tỷ lệ tái phát lần lượt là 1%; 1,86% và 2,36%. Đường kính đáy khối u dưới 11 mm có 60 trường hợp, 11 – 15 mm có 150 trường hợp, trên 15 mm là 68 trường hợp với tỷ lệ tái phát lần lượt là 1%; 1,97%; 3,42% ⁸⁰.

Theo một nghiên cứu về u hắc tố ác tính màng bồ đào của Hiệp hội ung thư Mỹ, lấy dữ liệu từ 10 trung tâm lớn tại 8 nước lớn, từ 2001 – 2011 trên 3809 bệnh nhân. Có 160 bệnh nhân bị u hắc tố mỏng mắt, 3217 bệnh nhân bị u hắc tố ác tính thể mi, hắc mạc. Thời gian theo dõi trung bình là 3,7 năm. Có 152 bệnh nhân (4,7 %) được phẫu thuật cắt bỏ u tại chỗ. Trong 1 năm đầu tỷ lệ tái phát là 1%, sau 5 năm là 7%, sau 10 năm là 11%. Nhóm không tái phát có tỷ lệ không bị di căn trong 5 năm và 10 năm là 87% và 82%, tỷ lệ này cho nhóm tái phát tại chỗ là 71% và 62%. Tái phát u tại chỗ sau phẫu thuật có thể làm tăng nguy cơ di căn u ¹³².

Joanna và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 343 bệnh nhân bị u hắc tố ác tính màng bồ đào từ 2001 đến 2012. Bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp đặt đĩa phóng xạ Iodine 125. Các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân bị tái phát được nghiên cứu là giới tính, tuổi, kích thước khối u, sắc tố, vị trí, bong võng mạc... Các yếu tố này được phân tích kèm theo các yếu tố khi xạ trị bằng phương pháp đặt đĩa phóng xạ như: tổng liều xạ trị, thời gian, cơ sở chiếu. Tiêu chuẩn chẩn đoán khối u tái phát là kích thước chiều cao khối u tăng thêm 0,5 mm. Theo nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân tái phát là 8,5% (29 bệnh nhân). Tỷ lệ tái phát cao khi u xâm lấn vùng thể mi. Nếu bệnh nhân được hóa trị trong vòng 72 đến 95,9 tiếng thì bệnh khó tái phát. Nhưng nếu u có nhiều sắc tố tỷ lệ tái phát sẽ cao. ¹³³

4.3.7. Di căn

Trong nghiên cứu của chúng tôi trong thời gian theo dõi chúng tôi chưa gặp trường hợp nào di căn. Có lẽ do thời gian theo dõi còn ngắn, chỉ trong khoảng 3 năm. Bệnh nhân được khám lại 6 tháng 1 lần trong năm đầu và 1 lần trong năm tiếp theo. Bệnh nhân được làm xét nghiệm đánh giá chức năng men gan như GOT, GPT, GGT, được làm siêu âm ổ bụng và chụp x quang lồng ngực.

Khối u di căn từ UHTAT thường cùng là loại tế bào với khối u chính. Các khối u di căn thường ít sắc tố hơn và có nhiều tế bào dạng biểu mô hơn, mật độ vi mạch cao hơn khối u chính. UHTAT màng bồ đào thường di căn đến gan trên 90%, ít di căn đến phổi, da hay xương. Hầu hết bệnh nhân di căn chết trong khoảng 7 tháng sau khi triệu chứng khởi phát. Theo tác giả Diener-West và cộng sự (1992), nhìn chung tỷ lệ sống sót của bệnh nhân với UHTAT màng bồ đào là thấp. Trong 5 năm nghiên cứu tỷ lệ tử vong là 16% với u kích thước nhỏ; 32% với u kích thước trung bình và 53% với u kích thước to ¹³⁴.

Theo nghiên cứu của một số tác giả, thời gian ban đầu bệnh nhân di căn sau điều trị được phát hiện chưa đến 1%. Tuy nhiên, theo dõi lâu dài của bệnh

nhân được điều trị cho thấy di căn xuất hiện trong 31% các trường hợp trong 5 năm sau điều trị, 45% trong 15 năm và gần 50% trong 25 năm .

Theo Shields và cộng sự (2009) nghiên cứu tình trạng di căn của UHTAT màng bồ đào cho thấy di căn có thể bắt đầu khi khối u còn nhỏ ⁵¹. Tại thời điểm chẩn đoán u ác tính ban đầu, khối di căn là quá nhỏ không thể phát hiện trên lâm sàng bằng các kỹ thuật hiện có. Sau 10 năm theo dõi, UHTAT màng bồ đào thường tăng kích thước khoảng hơn 40% và có thể phát triển bệnh di căn, trong khi tình trạng này chỉ dưới 20% nếu u có kích thước trung bình hoặc nhỏ.

UHTAT màng bồ đào thường di căn đến gan 90%. Phổi, xương và da có thể bị ảnh hưởng ngoài gan. Di căn đến mắt còn lại là cực kỳ hiếm nhưng cũng có trong y văn. Tác giả Kowal và cộng sự (2015) báo cáo 3 trường hợp sau khi xạ trị và cắt bỏ nhãn cầu theo dõi u đã di căn sang mắt còn lại, phổi và gan ¹³⁵. Theo tác giả Feinstein và cộng sự (2010), đã chụp CT ổ bụng trên 91 bệnh nhân để theo dõi di căn đến gan, trong đó có 6 trường hợp có hình ảnh tổn thương bất thường, tuy nhiên chỉ 3 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là có di căn đến gan ¹³⁶.

Bệnh nhân bị u di căn có thể có nhiều triệu chứng khác nhau theo cơ quan bị di căn. Khoảng 60% bệnh nhân là không có triệu chứng rõ rệt tại thời điểm phát hiện di căn. Bệnh nhân có thể thấy mệt mỏi, chán ăn và vàng da. Có thể gặp xơ gan cổ chướng, xét nghiệm men gan cao và hình ảnh bất thường của gan qua chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên, xét nghiệm chức năng gan có thể bình thường trong một phần ba số trường hợp di căn gan. Sinh thiết bằng nội soi được thực hiện để chẩn đoán xác định. Nghiên cứu cho thấy có thể khám sàng lọc chỉ bằng hình ảnh chụp hình gan, siêu âm được thực hiện sau mỗi 6 – 12 tháng, có thể đủ để phát hiện di căn của UHTAT màng bồ đào đến gan.

4.3.8. Tử vong

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân tử vong, nhưng tử vong do tai biến mạch máu não khi điều trị tại viện tỉnh, bệnh nhân có tiền sử điều trị cao huyết áp. Trước khi bệnh nhân tử vong 1 tháng, bệnh nhân đã được người nhà đưa đi khám tại Bệnh viện K. Kết quả chưa thấy di căn khối UHTAT. Thời gian sống thêm của bệnh nhân sau phẫu thuật là 3 tháng. Thời gian sống thêm trung bình trong nghiên cứu của người bệnh là $50 \pm 1,475$ tháng. Tỷ lệ sống còn chung tại thời điểm 3 năm sau can thiệp của nghiên cứu vẫn được duy trì tại mức 0,96875 (96,875%).

Chưa có trường hợp nào tử vong do UHTAT màng bồ đào di căn.

Còn theo tác giả Kujala (2003) trong bệnh UHTAT màng bồ đào thì UHTAT thể mi là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong⁴. Do sự co thắt liên tục của cơ thể mi và vùng mạch máu giàu nuôi dưỡng màng bồ đào dẫn đến các tế bào UHTAT di căn theo đường máu rất nhanh. Khối u cũng ở vị trí biểu hiện trên lâm sàng muộn và khó phát hiện hơn nên bệnh nhân thường đến ở giai đoạn muộn, u có kích thước to, sau đó là u hắc mạc.

Theo y văn thì bệnh nhân có các yếu tố liên quan đến tử vong, di căn bao gồm đường kính đáy khối u lớn nhất, tuổi bệnh nhân, sắc tố khối u, các triệu chứng, nguồn gốc khối u (u thể mi và hắc mạc tiên lượng xấu hơn) và màu móng mắt. Nếu bệnh nhân được theo dõi thường xuyên, chặt chẽ thì có ít nguy cơ di căn và tử vong hơn là bệnh nhân không được theo dõi, tuy nhiên kể cả được theo dõi kỹ càng thì vẫn có khoảng 50% UHTAT màng bồ đào bị tử vong sau 10 năm theo dõi.

Bảng 4.5. Tử vong theo các tác giả

Tác giả	Tử vong	Bệnh nhân nghiên cứu	5 năm			10 năm		
			Cắt bỏ nhãn cầu			Cắt bỏ nhãn cầu		
			U nhỏ	Trung bình	To	U nhỏ	Trung bình	To
Diener (1992) ¹³⁴		1205	15%	32%	53%			
COMS (1998) ⁶⁷		1003		11%	28%		17%	40%
Hawkins (2004) ¹³⁷		1003				40%		

Theo kết quả bảng 4.5 Diener cho thấy bệnh nhân tử vong sau 5 năm điều trị cắt bỏ nhãn cầu với u kích thước nhỏ 15%, trung bình 32 %, u to 53% ¹³⁴. Theo tổ chức COMS (1998) nghiên cứu trên 1003 bệnh nhân với 506 mắt chỉ cắt bỏ nhãn cầu số mắt còn lại là kết hợp xạ trị. Theo nghiên cứu trên, sau 5 năm đánh giá lại dữ liệu trên 801 bệnh nhân, tử vong sau 5 năm là 57% với bệnh nhân chỉ cắt bỏ nhãn cầu, 62% với bệnh nhân điều trị kèm theo xạ trị. Cũng theo COMS sau 5 năm điều trị tỷ lệ tử vong khi cắt bỏ nhãn cầu với u kích thước trung bình là 11 %, u kích thước to 28%. Theo COMS sau 10 năm điều trị bệnh nhân tử vong sau cắt bỏ nhãn cầu u kích thước trung bình 17%, u kích thước to 40 % ⁶⁷. Nghiên cứu của Hawkins (2004) báo cáo rằng sau 10 năm điều trị cắt bỏ nhãn cầu bệnh nhân tử vong 40% ¹³⁷.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 32 trường hợp u hắc tố ác tính màng bồ đào đã được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Mắt trung ương chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của u hắc tố ác tính màng bồ đào

- Đặc điểm bệnh nhân

+ U hắc tố ác tính màng bồ đào gặp ở mọi lứa tuổi, tuổi trung bình

46,4 ± 17,8 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất 41 – 60 tuổi là 46,9%.

+ Tỷ lệ bệnh nhân nam 53,1% nhiều hơn nữ 46,9%.

+ Lý do vào viện chủ yếu do mất nhìn mờ chiếm 100%

+ Mất phải và mắt trái với tỷ lệ tương đương nhau.

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:

+ Thời gian biểu hiện bệnh trung bình là 9,8 tháng.

+ Thị lực bệnh nhân u hắc tố ác tính màng bồ đào khi vào viện rất kém: 87,6% có thị lực dưới 20/400

+ Nhãn áp: có 6,3% mắt bị nhãn áp cao.

+ Siêu âm: Hầu hết các khối u hắc tố ác tính màng bồ đào có kích thước trung bình hoặc to 96,9%, có hình vòm, hình nấm (96,9%)

+ Hình ảnh MRI: 100% bệnh nhân có tăng âm T1, giảm âm T2. Chưa có bệnh nhân nào bị xuất ngoại trong hốc mắt.

- Đặc điểm mô bệnh học:

+ Vị trí khối u: 90,6% khối u ở hắc mạc, 6,3% ở thể mi, 3,1% ở màng mắt.

+ Phân loại mô bệnh học: Loại hỗn hợp tế bào chiếm tỷ lệ cao nhất (56,3%), tiếp theo là loại tế bào hình thoi (31,2 %) và loại ít gặp nhất là loại tế bào dạng biểu mô (12,5%).

+ Tổn thương thể mi: Chỉ có 25,0% các trường hợp có tổn thương ở vùng thể mi.

+ Phần lớn các trường hợp UHTAT màng bồ đào có bong võng mạc và dịch dưới võng mạc 93,8%.

+ Đa số các trường hợp UHTAT màng bồ đào đã phá vỡ màng Bruch (90,6%), Xâm nhập võng mạc (68,8%,) xâm nhập củng mạc (96,9 %), Nhưng chủ yếu không xâm nhập thị thần kinh.

+Tất cả các trường hợp UHTAT màng bồ đào đều có hắc tố, trong đó 68,8% có nhiều hắc tố và chỉ có 31,2 % các trường hợp UHTAT màng bồ đào bị hoại tử.

2. Kết quả điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào bằng phẫu thuật

+ Có 3,1% mắt được cắt bỏ khối u tại chỗ nên vẫn giữ được thị lực, nhãn cầu và có 96,9% mắt bị cắt bỏ nhãn cầu.

+ Kết quả thẩm mỹ: 100% bệnh nhân hài lòng về mặt thẩm mỹ sau phẫu thuật và đặt mắt giả.

+ Biến chứng sau phẫu thuật: 6,2% bệnh nhân đau nhức, 3,1% bệnh nhân bị tụ máu hốc mắt

+ Tái phát, di căn: chưa phát hiện trường hợp UHTAT màng bồ đào nào bị tái phát, di căn trong thời gian theo dõi bệnh nhân.

+ Không có bệnh nhân nào tử vong liên quan đến khối UHTAT màng bồ đào trong thời gian theo dõi.

ĐÓNG GÓP MỚI CHO LUẬN ÁN

Đề tài là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào.

Những kiến thức tổng quan và những hiểu biết mới về nhóm bệnh này đã được nhắc lại, được chứng thực trên thực tế bệnh nhân Việt Nam.

HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP CỦA LUẬN ÁN

Cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá và theo dõi một số yếu tố tiên lượng của UHTAT màng bồ đào.

NHỮNG CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Bùi Đào Quân, Hoàng Anh Tuấn (2020). Đặc điểm lâm sàng bệnh u hắc tố ác tính màng bồ đào. *Tạp chí y học thực hành*, tháng 4/2020. 134-136.
2. Bùi Đào Quân, Hoàng Anh Tuấn (2020). Điều trị u hắc tố ác tính màng bồ đào. *Tạp chí y học thực hành*, tháng 5/2020.154-157

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. May 2003;110(5):956-61. doi:10.1016/S0161-6420(03)00078-2
2. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. Jan-Feb 1988;32(4):239-51. doi:10.1016/0039-6257(88)90173-7
3. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. Sep 2011;118(9):1881-5. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.040
4. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 2003;44(11):4651-9. doi:10.1167/iovs.03-0538
5. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. Mar 2009;116(3):536-543e2. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.008
6. Davidorf FH, Letson AD, Weiss ET, Levine E. Incidence of misdiagnosed and unsuspected choroidal melanomas. A 50-year experience. *Arch Ophthalmol*. Mar 1983;101(3):410-2. doi:10.1001/archopht.1983.01040010410013
7. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol*. Sep 1990;108(9):1268-73. doi:10.1001/archopht.1990.01070110084030
8. Tùng HT. U ác tính ở hắc mạc: nhân trường hợp lâm sàng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2016;7(444):105-108.
9. Hạnh HT. *U màng bồ đào* vol 3. Nhân khoa 2012:55-66.

10. Basky D. Duane's foundations of clinical ophthalmology: Ocular anatomy. . *Pathology of the eye*. 2000;1-3 ((Chapter 31 Anatomy of the Uveal Tract))
11. Bron AJ TR, Tripathi BJ, Wolff E *Wolff's anatomy of the eye and orbit*. Chapman & Hall Medical, London/New York. 1997.
12. Hoàng Thị Phúc. *Màng bồ đào* vol 1. *Nhãn khoa* 2014:69-70.
13. Shields CL, Shields PW, Manalac J, Jumroendararasame C, Shields JA. Review of cystic and solid tumors of the iris. *Oman J Ophthalmol*. Sep 2013;6(3):159-64. doi:10.4103/0974-620X.122269
14. Zhang; YOY. Clinical and Pathological Characteristics of the Ciliary Body Tumors in Chinese Patients of Han Nationality. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008;49(13)
15. Folberg R. Tumor progression in ocular melanomas. *J Invest Dermatol*. Mar 1993;100(3):326S-331S. doi:10.1111/1523-1747.ep12470222
16. Damato B. Current management of uveal melanoma. *European Journal of Cancer Supplements*. 2005;3(3):433-435.
17. Law C, Krema H, Simpson ER. Referral patterns of intraocular tumour patients to a dedicated Canadian ocular oncology department. *Can J Ophthalmol*. Jun 2012;47(3):254-61. doi:10.1016/j.jcjo.2012.03.047
18. Shargal Y, Pe'er J. [Uveal malignant melanoma in Israel (1970-1989)]. *Harefuah*. Nov 15 1995;129(10):369-74, 448.
19. Burr JM, Mitry E, Rachet B, Coleman MP. Survival from uveal melanoma in England and Wales 1986 to 2001. *Ophthalmic Epidemiol*. Jan-Feb 2007;14(1):3-8. doi:10.1080/09286580600977281
20. Mahendraraj K, Shrestha S, Lau CS, Chamberlain RS. Ocular melanoma-when you have seen one, you have not seen them all: a clinical outcome study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database (1973-2012). *Clin Ophthalmol*. 2017;11:153-160. doi:10.2147/OPHTH.S120530

21. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol*. Apr 2018;4(3):145-151. doi:10.1159/000480640
22. Raivio I. Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1977;(133):1-64.
23. Zhou N, Zhang R, Liu Y, Wei W. Clinical Characteristics of UM and Association of Metastasis of Uveal Melanoma with Congenital Oculocutaneous Melanosis in Asian Patients: Analysis of 1151 Consecutive Eyes. *Ophthalmol Retina*. Jan 12 2021;doi:10.1016/j.oret.2021.01.001
24. Biswas J, Kabra S, Krishnakumar S, Shanmugam MP. Clinical and histopathological characteristics of uveal melanoma in Asian Indians. A study of 103 patients. *Indian J Ophthalmol*. Mar 2004;52(1):41-4.
25. Gallagher RP, Elwood JM, Rootman J, et al. Risk factors for ocular melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst*. Apr 1985;74(4):775-8.
26. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *ArchOphthalmol*. Jan 2006;124(1):54-60. doi:10.1001/archopht.124.1.54
27. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN, Jr. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Curr Eye Res*. Aug 2017;42(8):1085-1093. doi:10.1080/02713683.2017.1297997
28. Talea L. [Malignant uveal melanoma and cutaneous pigmented nevi]. *Rev Chir Oncol Radiol O R L Oftalmol Stomatol Ser Oftalmol*. Jul-Sep 1988;32(3):217-20. Melanom malign uveal si nevi pigmentari cutanati.

29. Walker JP, Weiter JJ, Albert DM, Osborn EL, Weichselbaum RR. Uveal malignant melanoma in three generations of the same family. *Am J Ophthalmol*. Oct 1979;88(4):723-6. doi:10.1016/0002-9394(79)90672-x
30. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, Egan KM, Albert DM, Blitzer PH. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol*. Sep 1990;108(9):1274-80. doi:10.1001/archopht.1990.01070110090031
31. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. Sep 2005;112(9):1599-607. doi:10.1016/j.opht.2005.04.020
32. Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lash TL, et al. Mobile phone use and risk of uveal melanoma: results of the risk factors for uveal melanoma case-control study. *J Natl Cancer Inst*. Jan 21 2009;101(2):120-3. doi:10.1093/jnci/djn441
33. Johansen C, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, Christensen HC, Olsen JH. Mobile phones and malignant melanoma of the eye. *Br J Cancer*. Feb 1 2002;86(3):348-9. doi:10.1038/sj.bjc.6600068
34. Biswas J, Agarwal M, Krishnakumar S, Shanmugam MP. Uveal melanoma: Finland v India. *Br J Ophthalmol*. Oct 2002;86(10):1193. doi:10.1136/bjo.86.10.1193
35. Damato B. Time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom. *Eye (Lond)*. Apr 2001;15(Pt 2):155-8. doi:10.1038/eye.2001.51
36. Kivela T. Diagnosis of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:1-15. doi:10.1159/000330613

37. Romanowska-Dixon B, Jakubowska B, Markiewicz A, Pawlikowski R. [Ultrasound techniques in diagnosis of extrabulbar extension of uveal melanoma]. *Klin Oczna*. 2013;115(3):204-7. Zastosowanie ultrasonografii w diagnostyce zewnątrzgalkowych nacieków czerniaka błony naczyniowej.
38. Eide N, Nakstad P. Secondary retinal detachment interpreted as a part of uveal melanoma by CT-scan. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1987;182:154-9. doi:10.1111/j.1755-3768.1987.tb02618.x
39. Ferreira TA, Grech Fonk L, Jaarsma-Coes MG, van Haren GGR, Marinkovic M, Beenakker JM. MRI of Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. Mar 17 2019;11(3)doi:10.3390/cancers11030377
40. William J Harbour M. An Update on Uveal Melanoma Review of ophthalmology 2003.
41. Kamalesh RJWH. Current Management of Uveal Melanoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2007;2(6):939-946
42. Bakri SJ, Sculley L, Singh AD. Imaging techniques for uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. Winter 2006;46(1):1-13. doi:10.1097/01.iio.0000195859.86805.64
43. Finger PT, Milman T. Microincision, aspiration cutter-assisted multifocal iris biopsy for melanoma. *Eur J Ophthalmol*. Jan 19 2017;27(1):62-66. doi:10.5301/ejo.5000809
44. Ferry AP. Lesions Mistaken for Malignant Melanoma of the Posterior Uvea. A Clinicopathologic Analysis of 100 Cases with Ophthalmoscopically Visible Lesions. *Arch Ophthalmol*. Oct 1964;72:463-9. doi:10.1001/archopht.1964.00970020463004
45. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. Oct 2008;115(10):1778-85. doi:10.1016/j.ophtha.2008.04.025

46. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. Jan 2017;101(1):38-44.
doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309034
47. Inaba K, Tsuchida K, Kashihara T, et al. Treatment results of radiotherapy to both the prostate and metastatic sites in patients with bone metastatic prostate cancer. *J Radiat Res*. May 12 2021;62(3):511-516. doi:10.1093/jrr/rraa056
48. Force AOOT. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. Apr 2015;133(4):376-83.
doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5395
49. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol*. Oct 1983;96(4):502-9.
doi:10.1016/s0002-9394(14)77914-0
50. Griewank KG, Murali R. Pathology and genetics of uveal melanoma. *Pathology*. Jan 2013;45(1):18-27. doi:10.1097/PAT.0b013e32835c6505
51. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. Aug 2009;127(8):989-98.
doi:10.1001/archophthalmol.2009.208
52. Kavita K. Mishra MD MMQ. *Uveal Melanoma*. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology (Third Edition). 2010:1400-1421.
53. Hogan MJ ZL. Ophthalmic pathology. WB Saunders Company; ; 1962:413-468.

54. Breazzano MP, Milam RW, Jr., Batson SA, Johnson DB, Daniels AB. Immunotherapy for Uveal Melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. Winter 2017;57(1):29-39. doi:10.1097/HIO.0000000000000148
55. Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. Aug 2012;119(8):1596-603. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.017
56. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res*. Dec 15 2010;16(24):6083-92. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2076
57. Rusnak S, Hecova L, Kasl Z, Sobotova M, Hauer L. Uveal Melanoma Biopsy a Review. *Cesk Slov Oftalmol*. Fall 2020;1(Ahead of print):1-6. Biopsie uvealniho melanomu - přehled. doi:10.31348/2020/9
58. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology*. Sep 1995;102(9):1351-61.
59. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivela T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology*. Aug 2000;107(8):1443-9. doi:10.1016/s0161-6420(00)00182-2
60. McLean IW. The biology of haematogenous metastasis in human uveal malignant melanoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;422(6):433-7. doi:10.1007/BF01606450
61. Nichols EE, Richmond A, Daniels AB. Tumor Characteristics, Genetics, Management, and the Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(4):304-9. doi:10.3109/08820538.2016.1154175

62. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*. Sep 2012;26(9):1157-72. doi:10.1038/eye.2012.126
63. Kilic E, Naus NC, van Gils W, et al. Concurrent loss of chromosome arm 1p and chromosome 3 predicts a decreased disease-free survival in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2005;46(7):2253-7. doi:10.1167/iovs.04-1460
64. Cirkovic A, Rossler T, Wildner K, Mardin CY, Knorr HL. [Successful brachytherapy of a clinically unapparent ciliary body melanoma]. *Ophthalmologe*. Jun 2015;112(6):517-9. Erfolgreiche Brachytherapie bei klinisch inapparentem Ziliarkorpermelanom. doi:10.1007/s00347-014-3200-3
65. Shields CL, Shields JA, Gunduz K, Freire JE, Mercado G. Radiation therapy for uveal malignant melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers*. May 1998;29(5):397-409.
66. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Feb 2000;238(2):129-37. doi:10.1007/pl00007880
67. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*. Jun 1998;125(6):779-96. doi:10.1016/s0002-9394(98)00039-7
68. Shields CL, Naseripour M, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. Oct 2002;109(10):1838-49. doi:10.1016/s0161-6420(02)01181-8

69. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 2005;62(5):1405-11. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.016
70. Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, Bogner J, Georgopoulos M, Potter R. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol*. May 2003;67(2):199-206. doi:10.1016/s0167-8140(02)00345-6
71. Zhao Qiang JDC. Laser photocoagulation treatment of choroidal melanoma. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*. 1993;(may)
72. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. Feb 1998;116(2):157-62. doi:10.1001/archophth.116.2.157
73. Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. Jun 2002;13(3):135-41. doi:10.1097/00055735-200206000-00001
74. Bartlema Y M OJA. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. *Br J Ophthalmol* 2003;Nov; 87(11): 1370–1373.
75. Jacob P SF. Sector iridectomy of iris melanoma: a novel technique for excising the melanoma extraocularly. *Br J Ophthalmol* 2011;95: 1474 – 1476.
76. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Jr., Honavar SG. Diffuse iris melanoma: a report of 25 cases. *Ophthalmology*. Aug 2002;109(8):1553-60. doi:10.1016/s0161-6420(02)01104-1

77. Arun D. Singh M, Jorge J. Echegaray, MD, and Jaqueline Davanzo, BSN. Iridocyclectomy: Surgical Technique. *Eyenet Magazine* 2018. p. 37-39.
78. Klauber S, Jensen PK, Prause JU, Kessing SV. Surgical treatment of iris and ciliary body melanoma: follow-up of a 25-year series of patients. *Acta Ophthalmol.* Mar 2012;90(2):122-6. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01889.x
79. Bosman FT. Malignant Melanoma of the Uveal Tract. *Tumor progression in uveal melanomas.* 1995: 2 , 22. .
80. Damato B E PJ. Risk factor for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection. *British journal of ophthalmology* 1996;80: 102-108.
81. B. Damato CG, J. McGalliard, and D. Wong. Endoresection of choroidal melanoma *Br J Ophthalmol* 1998: Mar; 82(3): 213–218.
82. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture *Eye.* 2012;26(RCOPhth Eponymous Lecture):1157–1172
83. Melia M, Moy CS, Reynolds SM, et al. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. *Arch Ophthalmol.* Feb 2006;124(2):226-38. doi:10.1001/archophth.124.2.226
84. Justusova P, Stubna M, Veselovsky M, Lipkova B. [Orbital Exenteration in Patient with Metastatic Choroidal Melanoma - a Case Report]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2016 2016;72(3):92-96. Exenteracia orbity u pacienta s generalizovanim choroidalnym melanomom.

85. Li Y, Shi J, Yang J, et al. Uveal melanoma: progress in molecular biology and therapeutics. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920965852. doi:10.1177/1758835920965852
86. Rao PK, Barker C, Coit DG, et al. NCCN Guidelines Insights: Uveal Melanoma, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* Feb 2020;18(2):120-131. doi:10.6004/jnccn.2020.0007
87. Laura Ling Ying Tan JH, Wei Lin Goh, Esther Wei Yin Chang, Valerie Shiwen Yang, Eileen Poon, Nagavalli Somasundaram, Mohamad Farid, Anita Sook Yee Chan & Jason Yongsheng Chan Clinical features and survival outcomes of ocular melanoma in a multi-ethnic Asian cohort 16367. *Scientific Reports* 2020;10
88. Shields CLM, Eileen L; Bas, Zeynep; Dockery, Philip W; Yaghy, Antonio; Lally, Sara E; Ganguly, Arupal; Shields, Jerry A. Ten-year outcomes of uveal melanoma based on The Cancer Genome Atlas (TCGA) classification in 1001 cases. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2021;7(69):1839-1845.
89. Jeong Hun Bae MD, Won Kyung Song, M.D., Suk Ho Byeon, M.D., Sung Chul Lee, M.D. Imaging Techniques for the Diagnosis of Primary Uveal Melanoma. *Journal of the Korean Ophthalmological Society.* 2008;
90. Luke J. The newest treatments for uveal melanoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2019;Sep;17(9):490-493.
91. Miller MV HP. Malignant melanoma of the uveal tract—A review of the Auckland experience. *Pathology.* 1985;17:281–284.
92. Moshe Lahav IG. Subretinal pigment cells in malignant melanoma of choroid *American journal of ophthalmology* 1978;(86):239- 244.
93. McLean MJ FW. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:48-58.

94. Arun D. Singh MCLS, MD; Jerry A. Shields, MD; et al Takami Sato, MD. Uveal Melanoma in Young Patients. *Arch Ophthalmol.* 2000;July;118(7):918-923.
95. Vidal JL, Bacin F, Albuissou E, et al. ["Melanoma 92". epidemiological study of uveal melanoma in France]. *J Fr Ophthalmol.* 1995;18(8-9):520-8. "Melanome 92". Etude epidemiologique des melanomes uveaux en France.
96. Singh AD, Shields CL, Shields JA, De Potter P. Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes? *Ophthalmology.* Feb 1996;103(2):256-62. doi:10.1016/s0161-6420(96)30707-0
97. Evandro Lucena DCG. Epidemiology of uveal melanoma in Brazil. *Int J Retina Vitreous.* 2020;Nov 11(6(1)):51.
98. Eskelin S, Kivela T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol.* Mar 2002;86(3):333-8. doi:10.1136/bjo.86.3.333
99. Ah-Fat FG, Damato BE. Delays in the diagnosis of uveal melanoma and effect on treatment. *Eye (Lond).* 1998;12 (Pt 5):781-2. doi:10.1038/eye.1998.202
100. Manschot W. Ring melanoma. *Arch Ophthalmology.* 1964;17:625-32.
101. Komal. Early detection of uveal melanoma. <https://retinatoday.com/articles/2014-nov-dec/early-detection-of-uveal-melanoma?c4src=article:sidebar>
102. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Walsh SM. Smoking and the risk of early metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology.* Apr 1992;99(4):537-41. doi:10.1016/s0161-6420(92)31936-0
103. Baily C, O'Neill V, Dunne M, et al. Uveal Melanoma in Ireland. *Ocul Oncol Pathol.* Apr 2019;5(3):195-204. doi:10.1159/000492391

104. A A C Vidoris AM. Outcomes of primary endoresection for choroidal melanoma. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2017;42.
105. Danielescu C, Marcu C, Chiselita D. [Ring iris melanoma]. *Oftalmologia*. 2004;48(3):34-9. Melanom irian de forma inelara.
106. Damato B. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? *Br J Cancer*. Jul 27 2010;103(3):285-90. doi:10.1038/sj.bjc.6605765
107. Kaiserman I, Anteby I, Chowers I, Blumenthal EZ, Kliers I, Pe'er J. Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after Ruthenium 106 brachytherapy. *Ophthalmology*. Jun 2002;109(6):1137-41. doi:10.1016/s0161-6420(02)01054-0
108. Jeong H, Sa HS. Uveal Melanoma with Massive Extraocular Extension through the Sclerocorneal Limbus. *Korean J Ophthalmol*. Aug 2015;29(4):280-1. doi:10.3341/kjo.2015.29.4.280
109. Servois V, Mariani P, Malhaire C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Surg Oncol*. Feb 2010;36(2):189-94. doi:10.1016/j.ejso.2009.08.010
110. Biscotti CV, Singh AD. Uveal melanoma: diagnostic features. *Monogr Clin Cytol*. 2012;21:44-54. doi:10.1159/000331030
111. Chattopadhyay C KD. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Patel SPCancer*. 2016:Aug 1;122(15):2299-312.
112. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol*. Feb 1982;13(2):123-32. doi:10.1016/s0046-8177(82)80116-0
113. Feng L, Zhu J, Gao T, Li B, Yang Y. Uveal melanoma in the peripheral choroid masquerading as chronic uveitis. *Optom Vis Sci*. Sep 2014;91(9):e222-5. doi:10.1097/OPX.0000000000000350

114. Yue M L YL. Clinical Characteristics of 582 Patients with Uveal Melanoma in China. *Plos One*. 2015;
115. Paul EV PB, Fraker M. Prognosis of choroidal and ciliary malignancies. *IntOphthalmolClin*. 1962;2:387-402.
116. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. Dec 1983;101(12):1894-9. doi:10.1001/archopht.1983.01040020896012
117. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol*. Oct 1978;86(4):557-64. doi:10.1016/0002-9394(78)90307-0
118. Apple DJ RM. Ocular Pathology: Clinical Applications and self-Assessment. *Mosby*. 1998;Chapter 7: Uveal:284-353.
119. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. Feb 1999;117(2):170-7. doi:10.1001/archopht.117.2.170
120. Gibran SK, Kapoor KG. Management of exudative retinal detachment in choroidal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol*. Sep 2009;37(7):654-9. doi:10.1111/j.1442-9071.2009.02127.x
121. Glenn Y VSV, Sharon O; et al Effect of Uveal Melanocytes on Choroidal Morphology in Rhesus Macaques and Humans on Enhanced-Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(13):5764-5771.
122. Ibrahim N IS, Mustaaishfa M, et al Amelanotic choroidal melanoma in 16-month-old child. *CAN J OPHTHALMOL*. 2013;48:87-89.

123. Group COMS. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:745-66.
124. Heegaard JLP, JUPS. Optic Nerve Invasion of Uveal Melanoma: Clinical Characteristics and Metastatic Pattern. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006;47:3268-3275.
125. Shalini T, ARH. Spontaneous Necrosis of Choroidal Melanoma. *Ocul Oncol Pathol* 2014;Oct;1(1):63-9.
126. Hainsworth DP, Sommerville DN, Ranson NT, Todd KC, Gigantelli JW. Bruch's membrane abnormalities in dome-shaped and mushroom-shaped choroidal melanomas. *Ann Acad Med Singap*. Feb 2006;35(2):87-8.
127. Shields CL, Materin MA, Shields JA, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A. Factors associated with elevated intraocular pressure in eyes with iris melanoma. *Br J Ophthalmol*. Jun 2001;85(6):666-9.
doi:10.1136/bjo.85.6.666
128. Hope-Stone L, Brown SL, Heimann H, Damato B, Salmon P. Two-year patient-reported outcomes following treatment of uveal melanoma. *Eye (Lond)*. Dec 2016;30(12):1598-1605. doi:10.1038/eye.2016.188
129. Augsburger JJ. Is observation really appropriate for small choroidal melanomas. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1993;91:147-68; discussion 169-75.
130. Gunduz K, Bechrakis NE. Exoresection and endoresection for uveal melanoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. Jul 2010;17(3):210-6.
doi:10.4103/0974-9233.65494
131. Tataru CP, Pop MD. Enucleation in malignant choroidal melanoma - results in 15 years of using a new material in the prosthesis of the orbital cavity. *J Med Life*. Jun 12 2012;5(2):185-8.

132. Ophthalmic Oncology Task F. Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. Jan 2016;123(1):86-91. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.014
133. Joanna K M, Anna M. Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with Iodine 125 brachytherapy – a single institution study. *J Contemp Brachytherapy*. 2019;11, 6: 554–562. .
134. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol*. Feb 1992;110(2):245-50. doi:10.1001/archophth.1992.01080140101036
135. Kowal J, Strzalka A, Markiewicz A, Romanowska-Dixon B, Bogdali A. Bilateral choroidal melanoma--case analysis and literature review. *Klin Oczna*. 2015;117(2):92-5.
136. Feinstein EG, Marr BP, Winston CB, Abramson DH. Hepatic abnormalities identified on abdominal computed tomography at diagnosis of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. Mar 2010;128(3):319-23. doi:10.1001/archophthalmol.2009.401
137. Hawkins BS, Collaborative Ocular Melanoma Study G. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol*. Dec 2004;138(6):936-51. doi:10.1016/j.ajo.2004.07.006

PHỤ LỤC
MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. Phần hành chính

- Họ và tên:
- Tuổi:.....
- Giới:.....
- Dân tộc:
- Địa chỉ:
- Điện thoại:
- Địa chỉ liên lạc:.....
- Nghề nghiệp

Lý do vào viện:

Triệu chứng cơ năng	Có	Không
Nhìn mờ		
Vướng cột		
Đau nhức		
Sung đỏ mắt		
Biểu hiện ngoài mắt		
Không có triệu chứng		

2. Bệnh sử:

- Biểu hiện ban đầu
- Diễn biến các triệu chứng: ảnh hưởng đến xấu cuộc sống: Có/ không
- Vị trí tổn thương ban đầu
- Chẩn đoán ban đầu
- Đã được điều trị gì chưa, kết quả

3. Tiền sử

Bệnh toàn thân

Vùng tổn thương	Có	Không
Gan		
Phổi		
Xương		
Tuyến vú		
Bộ phận khác		
Nốt ruồi da mi		
Rối loạn sắc tố da vùng lưng		

Bệnh tại chỗ

Vùng tổn thương	Có	Không
Viêm màng bồ đào		
Nốt ruồi da mi		
Bệnh rối loạn sắc tố mắt – da mi		
Viêm tổ chức hốc mắt		
U hốc mắt		
Bộ phận khác		

4. Khám nội khoa:

Khám hạch di căn: a. Có b. Không

Vị trí:

5. Khám mắt:

- Mắt bị bệnh: a. Mắt phải b. Mắt trái c. Cả 2 mắt

- Khám chức năng:

Thị lực	20/20-20/40	20/50-20/200	<20/400
MP			
MT			

+ Nhãn áp: MP: a. Bình thường b. Cao

MT: a. Bình thường b. Cao

+ Tổn thương thị trường: MP a. Có b. Không

MT a. Có b. Không

- Khám thực thể:

Qua khám sinh hiển vi và soi đáy mắt:

+ Vị trí u

a. Mống mắt

b. Thể mi

c. Hắc mạc

+ Viêm sắc tố: a. Có b. Không

+ Bong võng mạc: a. Có b. Không

+ Xuất huyết dưới võng mạc: a. Có b. Không

+ Tân mạch mống mắt: a. Có b. Không

+ Lắng đọng sắc tố Lipofuccin: a. Có b. Không

+ Hình dạng khối u:

a. Dạng khối (hình vòm, hình nấm)

b. Dạng lan tỏa (chiều cao <1/5 đường kính đáy u)

c. Dạng nhẵn

+ Vị trí u:

Vị trí u	Mống mắt	Thể mi	Hắc mạc

- Theo dõi toàn thân tại thời điểm điều trị:

- a. Men gan: o Cao o Bình thường
- b. Siêu âm ổ bụng: o Có hình ảnh bất thường o Bình thường
- c. XQ lồng ngực: o Có hình ảnh bất thường o Bình thường

6. Đặc điểm mô bệnh học

+ Vị trí:

- a. Móng mắt
- b. Thể mi
- c. Hắc mạc: o Trước xích đạo
 o Xích đạo
 o Sau xích đạo
 o Cực sau nhãn cầu

+ Kích thước khối u:

- a. Nhỏ (chiều cao $u \leq 2,5\text{mm}$, đk đáy $\leq 10\text{mm}$)
- b. Trung bình ($2,5\text{mm} < \text{chiều cao } u \leq 10\text{mm}$, $10\text{mm} < \text{đk đáy} \leq 16\text{mm}$)
- c. To (chiều cao $> 10\text{mm}$, đk đáy $> 16\text{mm}$).

+ Màu sắc u:

- a. Nâu đen
- b. Xám
- c. Không màu

+ Bong vông mạc

- a. Có
- b. Không

+ Có dịch dưới vông mạc

- a. Có
- b. Không

+ Xâm nhập vông mạc

- a. Có

b. Không

+ Loại tế bào

a. Loại tế bào hình thoi

b. Loại hỗn hợp tế bào

c. Loại tế bào dạng biểu mô

+ Tình trạng hắc tố khối u

a. Không có hắc tố

b. Ít hắc tố (<25%)

c. Hắc tố vừa (25 - 75%)

d. Nhiều hắc tố (>75%)

+ Xâm nhập củng mạc

a. Không xâm nhập

b. Nhẹ: <1/4 chiều dày củng mạc

c. Vừa: khoảng 1/2 chiều dày củng mạc

d. Sâu: trên 3/4 chiều dày củng mạc

e. Xâm nhập thượng củng mạc

+ Xâm nhập thị thần kinh

a. Có

b. Không

+ Phá vỡ màng Bruch

c. Có

d. Không

7. Đánh giá kết quả phẫu thuật

+ Phương pháp phẫu thuật:

a. Cắt u qua đường mổ nhỏ

b. Cắt bỏ nhãn cầu

c. Nạo vét tổ chức hốc mắt

+ Đánh giá thị lực, nhãn áp mắt bị bệnh:

Thị lực	20/20-20/40	20/50-20/200	<20/400

+ Đánh giá thị lực, nhãn áp mắt không bị bệnh:

Thị lực	20/20-20/40	20/50-20/200	<20/400

+ Nhãn áp: nhãn áp cao: a. Có b. Không

+ Bệnh nhân thỏa mãn với kết quả phẫu thuật:

Về thẩm mỹ: a. Có b. Không

Về chất lượng cuộc sống tốt hơn khi điều trị xong: a. Có b. Không

+ Biến chứng sau phẫu thuật: a. Có b. Không

+Di căn: a. Có b. Không

+ Các triệu chứng bệnh trước phẫu thuật: a. Hết b. Không thay đổi.

c. Hơn

Cạn cùng đồ: a. Có b. Không

8. Theo dõi bệnh nhân

+ Sau phẫu thuật:

Sau phẫu thuật khám lại	1 tuần	3 tháng	6 tháng	1 năm	2 năm
Có/không					

Thời gian theo dõi:

B/c sau phẫu thuật	1 tuần	3 tháng	6 tháng	1 năm	2 năm
Xuất huyết					
U tái phát					
Thẩm mỹ					

Di căn					
Tử vong					
Không có					

+ Điều trị toàn thân tại Bệnh viện K

+ Cơ quan di căn

a. Gan

b. Phổi

c. Tuyến vú

d. Xương

e. Các bộ phận khác

+ Thời gian sống thêm:

+ Tử vong: a. Có b. Không

+ Nguyên nhân tử vong:

a. Tự nhiên

b. U di căn

c. Biến chứng điều trị toàn thân

d. Không rõ

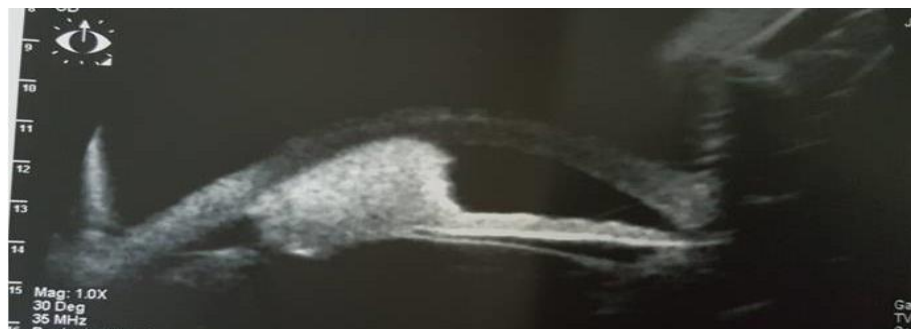
Phụ lục

HÌNH ẢNH MINH HỌA

Ca lâm sàng 1 BN Vũ Đức H - 11 T - MS: 2743 – 2017



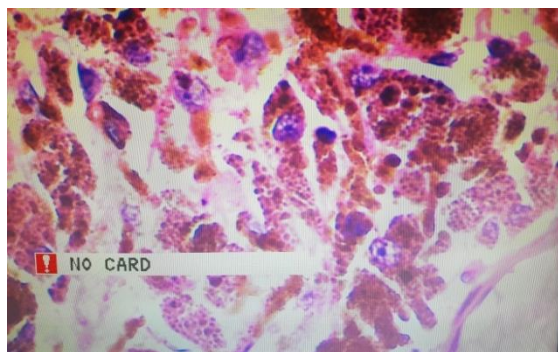
NAM 11 tuổi. UHTAT mỏng mắt mắt phải trước phẫu thuật.



Hình ảnh siêu âm UBM đặc trưng của khối u xâm lấn mỏng mắt.

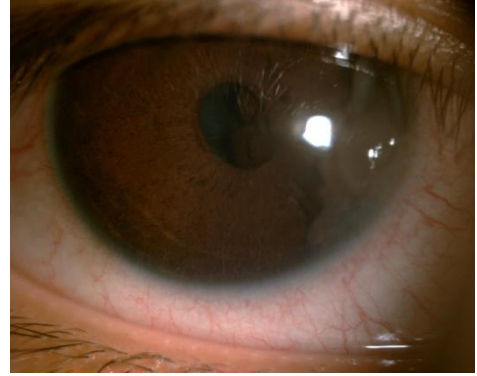


Sau phẫu thuật 1 tuần đã cắt bỏ u và mỏng mắt.



Ảnh mô bệnh học tế bào UHTAT màng bồ đào tế bào dạng biểu mô

Ca lâm sàng 2 BN Hà Ngọc D – 8 tuổi – MS: 20533- 2016



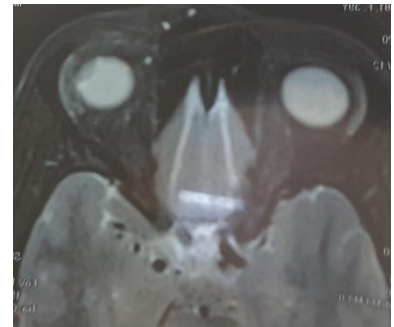
NỮ 8 tuổi UHTAT MBD mắt phải



Hình siêu âm UBM u xâm lấn ra tiền phòng áp sát giác mạc



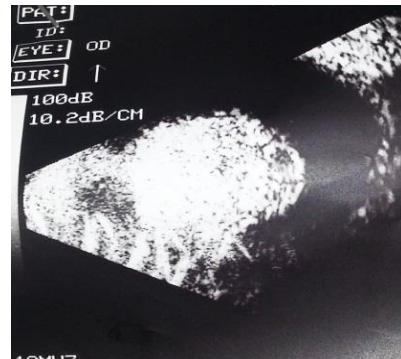
MRI UHTAT_Tăng âm trên T1



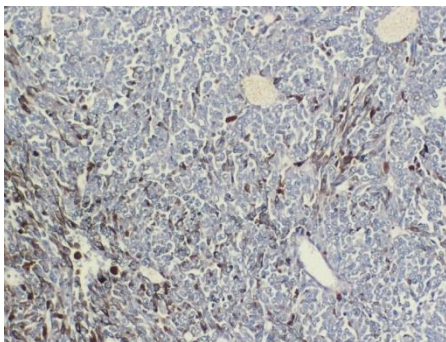
Giảm âm trên T2



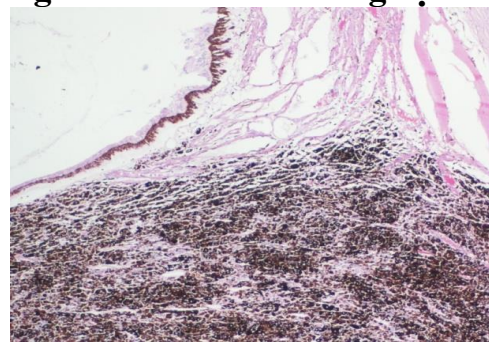
BN sau mổ 1 tháng



Hình siêu âm B khối u thể mi hình vòm xâm lấn ra màng bồ đào sau và buồng dịch kính

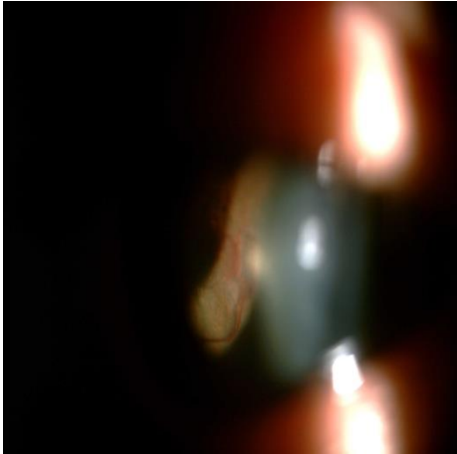


Ảnh mô bệnh học UHTAT màng bồ đào dạng hỗn hợp – HE 100



Ảnh UHTAT màng bồ đào xâm nhập thể mi – HE x 40

Ca lâm sàng 3 BN Ngô Thị L – 55 tuổi – MS: 22043 - 2019



Nữ 55 tuổi MP bị UHTAT
Hắc mạc đẩy võng mạc lên từ phía sau



Siêu âm B UHTAT hắc mạc



MRI UHTAT trên T1



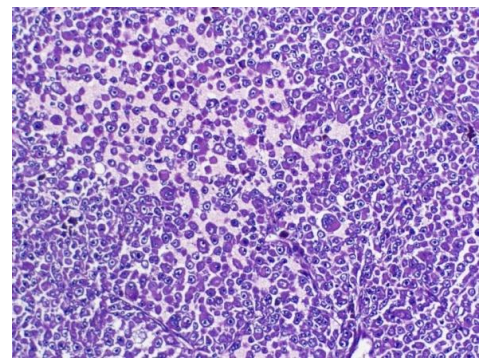
MRI UHTAT trên T2



MP đã lấp mắt giả sau
1 tháng

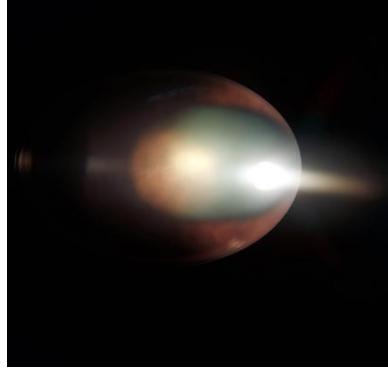


Ảnh đại thể:
UHTAT hình nấm



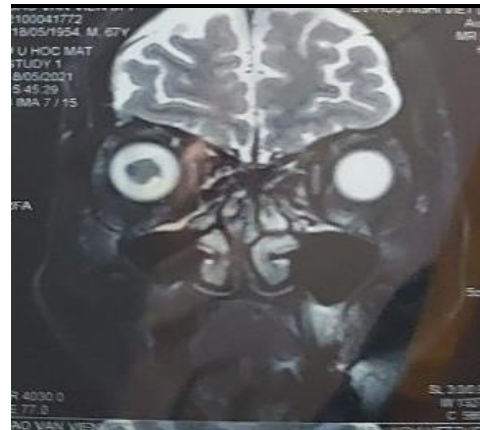
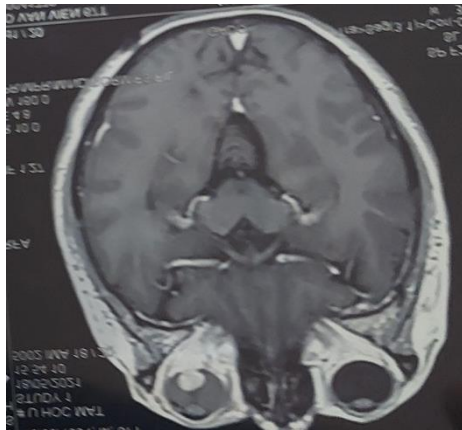
Ảnh mô bệnh học UHTAT
màng bồ đào tế bào dạng
biểu mô - HE x100

Ca lâm sàng 4 BN Nguyễn Văn L – 63 tuổi – MS: 34585 - 2016



NAM 63 tuổi UHTAT MBD mắt phải

**H/a Siêu âm khối u to hình
nấm xâm lấn buồng dịch kính**



Hình ảnh MRI: U tăng âm trên T1

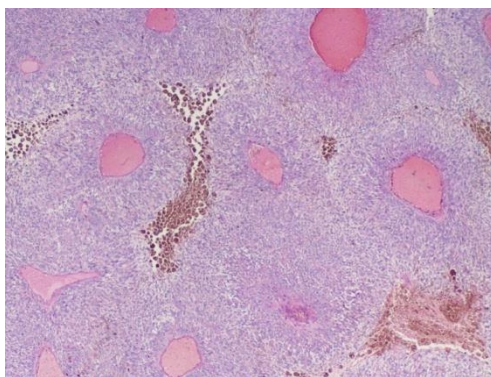
Giảm âm trên T2



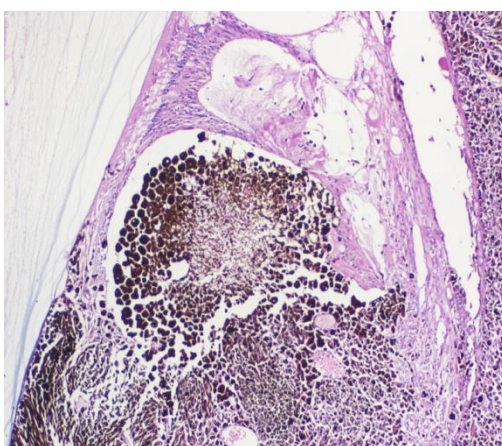
Sau mổ cắt bỏ nhãn cầu 1 tuần



Sau khi lắp mắt giả



**Ảnh mô bệnh học tế bào UHTAT màng bồ đào hình thoi
– Hematoxylin – Eosin 40**



Ảnh mô bệnh học UHTAT màng bồ đào xâm nhập võng mạc- HE x40

Hình ảnh chụp đáy mắt và siêu âm B khối uhtat hắc mạc điển hình:



Hình chụp đáy mắt khối u hắc mạc



Hình siêu âm B khối u hình nấm

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Số TT	Họ tên	Tuổi	Số BA	Ngày vào viện	Giới
1	Trần Đức N	44	32032 – 2016	5/12/2016	Nam
2	Hà Ngọc D	8	20533 - 2016	16/07/2016	Nữ
3	Nguyễn Thị N	57	16757 - 2016	7/7/2016	Nữ
4	Nguyễn Văn P	59	31145 – 2016	21/11/2016	Nam
5	Nguyễn Thị T	68	1846 – 2016	25/01/2016	Nữ
6	Hoàng Minh K	62	30569 – 2016	17/11/2016	Nam
7	Ngô Quốc B	54	23494 -2016	9/8/2016	Nam
8	Lương Xuân T	59	5875-2016	24/3/2016	Nam
9	Hứa Văn N	33	1579-2016	20/01/2016	Nam
10	Nguyễn Văn L	63	34585-2016	28/12/2016	Nam
11	Nguyễn Thùy D	31	23100 – 2016	11/8/2016	Nữ
12	Trần Thị Thu H	45	1118 - 2016	11/01/2016	Nữ
13	Hà Thị O	39	264- 2016	3/2/2016	Nữ
14	Nguyễn Việt H	81	12836 – 2016	1/6/2016	Nam
15	Trần Thị K	68	019067 - 2017	13/7/2017	Nữ
16	Lê Thị L	63	24231 – 2017	17/8/2017	Nữ
17	Nguyễn Thị Thu H	39	011911 – 2017	10/5/2017	Nữ
18	Vũ Đức H	11	2743 – 2017	20/2/2017	Nam
19	Bùi Thị D	47	06807-2017	26/3/2017	Nữ
20	Trần Thị M	59	6233 – 2017	21/3/2017	Nữ
21	Phạm Văn D	55	12839 – 2017	23/5/2017	Nam

22	Trần Thị T	71	35919 – 2017	11/7/2017	Nữ
23	Tạ Quang O	46	23538 -2018	13//08/2018	Nam
24	Phạm Văn T	56	30739 – 2018	23/10/2018	Nam
25	Nguyễn Bá K	54	6459 – 2018	28/3/2018	Nam
26	Hoàng Văn B	31	028228-2018	1/10/2018	Nam
27	Nguyễn Văn T	35	18072 – 2018	5/7/2018	Nam
28	Nguyễn Hoàng N	27	01742 -2018	24/1/2018	nam
29	Lò Văn Đ	39	03987 - 2019	1/3/2019	Nam
30	Ngô Thị L	55	22043 - 2019	8/8/2019	Nữ
31	Nguyễn Thị D	36	5704 – 2019	18/3/2019	Nữ
32	Định Thị V	40	0706 – 2019	9/1/2019	Nữ

**Xác nhận của
giáo viên hướng dẫn**

**Xác nhận của
Bệnh viện Mắt Trung ương**