

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HÀ THỊ THU HÀ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
U TUYẾN LỆ**

Chuyên ngành : Nhãn khoa

Mã số : 9720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. PHẠM TRỌNG VĂN**
- 2. TS. NGUYỄN QUỐC ANH**

HÀ NỘI – 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: Hà Thị Thu Hà Nghiên cứu sinh khóa 35 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhân khoa, xin cam đoan:

Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Trọng Văn và TS. Nguyễn Quốc Anh.

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

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

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

Hà Nội, ngày 28 tháng 03 năm 2022

Người viết cam đoan

Hà Thị Thu Hà

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tên tiếng Anh	Tên tiếng Việt
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ
BM		Biểu mô
CLL/SLL	Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	U lympho lympho bào nhỏ/Bệnh bạch cầu lympho mạn tính
CLVT		Cắt lớp vi tính
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	U lympho tế bào B lớn lan tỏa
EMZL	Extranodal marginal zone lymphoma	U lympho vùng rìa ngoài hạch
FL	Follicular lymphoma	U lympho thể nang
HHTL		Hỗn hợp tuyến lệ
HMMD		Hóa mô miễn dịch
MCL	Mantle cell lymphoma	U lympho tế bào áo nang
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Cộng hưởng từ
PET-CT	Positron Emission Tomography - Computed Tomography	Ghi hình cắt lớp positron - Chụp cắt lớp vi tính
TNM	T: Tumor N: Node M: Metastasis	T: Khối u nguyên phát N: Di căn hạch M: Di căn xa
UTBM		Ung thư biểu mô
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u tuyến lệ.....	3
1.1.1. Đại cương tuyến lệ	3
1.1.2. Phân loại u tuyến lệ dựa vào mô bệnh học.....	5
1.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng một số u tuyến lệ thường gặp	6
1.2. Điều trị u tuyến lệ	18
1.2.1. Điều trị u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính.....	18
1.2.2. Điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ.....	19
1.2.3. Điều trị quá sản lympho	24
1.2.4. Điều trị u lympho ác tính.....	28
1.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	30
1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước.....	32
1.4.1. Các nghiên cứu ở Việt Nam	32
1.4.2. Những nghiên cứu mới trên thế giới	33
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Đối tượng nghiên cứu	36
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	36
2.2. Phương pháp nghiên cứu	36
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	36
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	36
2.2.3. Biến số và cách đánh giá biến số theo mục tiêu nghiên cứu.....	37
2.2.4. Công cụ và phương tiện nghiên cứu.....	42
2.2.5. Phương pháp thu thập số liệu	42
2.2.6. Quy trình nghiên cứu.....	43
2.3. Xử lý và phân tích số liệu	54
2.4. Đạo đức nghiên cứu	55

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	56
3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng u tuyến lệ	56
3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân u tuyến lệ	56
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân u tuyến lệ.....	57
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng u tuyến lệ.....	64
3.1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh của u tuyến lệ.....	73
3.1.5. Chẩn đoán.....	77
3.2. Kết quả điều trị u tuyến lệ.....	79
3.2.1. Các phương pháp điều trị u tuyến lệ	79
3.2.2. Kết quả điều trị u biểu mô tuyến lệ	80
3.2.3. Kết quả điều trị u lympho tuyến lệ.....	88
3.2.4. Tái phát u.....	93
3.2.5. Kết quả điều trị của nhóm u tuyến lệ ác tính.....	93
3.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị u tuyến lệ.....	98
3.3.1. Liên quan giữa vị trí u với kết quả điều trị.....	98
3.3.2. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm xung quanh với kết quả điều trị	99
3.3.3. Liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh của u với kết quả điều trị.....	100
3.3.4. Liên quan giữa phương pháp điều trị với kết quả điều trị.....	102
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	105
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u tuyến lệ.....	105
4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân u tuyến lệ	105
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân u tuyến lệ.....	107
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	113
4.1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh u tuyến lệ	124
4.1.5. Vấn đề chẩn đoán bệnh	130
4.2. Kết quả điều trị u tuyến lệ.....	133
4.2.1. Các phương pháp điều trị u tuyến lệ	133
4.2.2. Kết quả điều trị u biểu mô tuyến lệ	135
4.2.3. Kết quả điều trị u lympho tuyến lệ.....	138

4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị u tuyến lỵ.....	142
4.3.1. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm xung quanh với kết quả điều trị	142
4.3.2. Liên quan giữa giải phẫu bệnh của u với kết quả điều trị	144
4.3.3. Liên quan giữa phương pháp điều trị với kết quả điều trị.....	147
KẾT LUẬN	151
ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN.....	154
HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP CỦA LUẬN ÁN.....	155
KHUYẾN NGHỊ.....	156
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN	
LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại u tuyến lệ	5
Bảng 3.1.	Tiền sử bệnh liên quan	60
Bảng 3.2.	Nhãn áp trung bình ở bệnh nhân u tuyến lệ.....	62
Bảng 3.3.	Độ lồi mắt trung bình u tuyến lệ.....	64
Bảng 3.4.	Đặc điểm diện cắt của các loại u tuyến lệ	69
Bảng 3.5.	Đặc điểm phân bố các loại u tuyến lệ dựa trên kết quả nhuộm H&E ...	69
Bảng 3.6.	Phân bố các dạng tổn thương lympho	71
Bảng 3.7.	Phân bố các dạng thâm nhiễm vi thể ở nhóm u tuyến lệ ác tính.....	72
Bảng 3.8.	Đặc điểm giải phẫu bệnh theo phân giai đoạn AJCC của ung thư tuyến lệ.....	72
Bảng 3.9.	Mối liên quan giữa đau và thâm nhiễm, biến đổi xương trên cắt lớp vi tính.....	73
Bảng 3.10.	Mối liên quan giữa kích thước u và lồi mắt	73
Bảng 3.11.	Mối liên quan giữa lồi mắt và di lệch nhãn cầu	74
Bảng 3.12.	Mối liên quan giữa tuổi, giới và đặc điểm giải phẫu bệnh.....	74
Bảng 3.13.	Mối liên quan giữa độ lồi và đặc điểm giải phẫu bệnh	75
Bảng 3.14.	Mối liên quan giữa dấu hiệu đau, vận nhãn, song thị, di lệch nhãn cầu, ảnh hưởng nhãn cầu và đặc điểm giải phẫu bệnh.....	75
Bảng 3.15.	Mối liên quan giữa đặc điểm khối u và tình trạng thâm nhiễm với giải phẫu bệnh.....	76
Bảng 3.16.	Mức độ phù hợp chẩn đoán theo cắt lớp vi tính và chẩn đoán theo giải phẫu bệnh.....	77
Bảng 3.17.	Chụp PET-CT	78
Bảng 3.18.	Xét nghiệm lympho toàn thân	78
Bảng 3.19.	Các phương pháp điều trị u tuyến lệ	79
Bảng 3.20.	Chỉ định phẫu thuật cho u biểu mô tuyến lệ.....	80
Bảng 3.21.	Các phương pháp phối hợp điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ.....	81
Bảng 3.22.	Đánh giá trong phẫu thuật	82
Bảng 3.23.	Dấu hiệu hạn chế vận nhãn, song thị, tình trạng khám u trước và sau điều trị u biểu mô tuyến lệ.....	84
Bảng 3.24.	Dấu hiệu lệch nhãn cầu xuống dưới và vào trong, độ lồi mắt trước và sau điều trị u biểu mô tuyến lệ	86
Bảng 3.25.	Chỉ định điều trị nội khoa cho u lympho tuyến lệ.....	88

Bảng 3.26. Dấu hiệu hạn chế vận nhãn, song thị, tình trạng khối u trước và sau điều trị u lympho	90
Bảng 3.27. Dấu hiệu lệch nhãn cầu xuống dưới và vào trong, độ lồi mắt trước và sau điều trị u lympho	91
Bảng 3.28. Tình hình tái phát u ở các thời điểm theo dõi.....	93
Bảng 3.29. Tình trạng di căn của u tuyến lệ ác tính	94
Bảng 3.30. Vị trí và tần số di căn xa.....	95
Bảng 3.31. Bảng Kaplan-Meier tử vong u tuyến lệ ác tính	96
Bảng 3.32. Kiểm định log rank tử vong u tuyến lệ ác tính.....	96
Bảng 3.33. Mô hình Cox (Cox's proportional hazards model) – Mô hình đa biến tử vong.....	97
Bảng 3.34. Liên quan giữa vị trí u với kết quả phẫu thuật cắt bỏ u biểu mô.....	98
Bảng 3.35. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm với điều trị phẫu thuật, điều trị nội khoa, tái phát u và tử vong	99
Bảng 3.36. Liên quan giữa tính chất lành tính, ác tính của u với lựa chọn phẫu thuật.....	100
Bảng 3.37. Liên quan giữa tính chất lành tính, ác tính của u với phương pháp cắt u biểu mô	100
Bảng 3.38. Liên quan giữa tính chất lành tính, ác tính của u với biến chứng sau điều trị.....	100
Bảng 3.39. Liên quan giữa tính chất lành tính, ác tính của u với tái phát u	101
Bảng 3.40. Liên quan giữa phân độ AJCC của u với phương pháp điều trị.....	101
Bảng 3.41. Liên quan giữa phân độ AJCC của u với phương pháp cắt bỏ u, tái phát u và tử vong	102
Bảng 3.42. Liên quan giữa phương pháp điều trị với biến chứng sau điều trị	103
Bảng 3.43. Liên quan giữa phương pháp điều trị với tái phát u	104
Bảng 3.44. Liên quan giữa phương pháp điều trị với tử vong.....	104
Bảng 4.1. Tuổi trung bình u tuyến lệ ở các nghiên cứu.....	105
Bảng 4.2. Tỷ lệ phân bố (nam / nữ) của u tuyến lệ theo các nghiên cứu	106
Bảng 4.3. Tỷ lệ phân bố u tuyến lệ theo các nghiên cứu.....	119
Bảng 4.4. Tỷ lệ phân bố u biểu mô tuyến lệ ở các nghiên cứu.....	120

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố nhóm tuổi u tuyến lệ.....	56
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm bệnh nhân theo giới	57
Biểu đồ 3.3.	Phân bố lý do khám bệnh.....	58
Biểu đồ 3.4.	Nhóm thời gian từ xuất hiện triệu chứng bệnh đến khi khám bệnh....	59
Biểu đồ 3.5.	Tỷ lệ thị lực chỉnh kính tối đa trong các nhóm	62
Biểu đồ 3.6.	Triệu chứng thực thể	63
Biểu đồ 3.7.	Vị trí u trên cắt lớp vi tính.....	65
Biểu đồ 3.8.	Đặc điểm khối u trên cắt lớp vi tính.....	66
Biểu đồ 3.9.	Ảnh hưởng của u lên cấu trúc xung quanh	67
Biểu đồ 3.10.	Biến đổi cấu trúc xương.....	68
Biểu đồ 3.11.	Phân bố tỷ lệ bệnh nhân được làm hóa mô miễn dịch	70
Biểu đồ 3.12.	Phân bố các dạng ung thư biểu mô dạng tuyến nang.....	71
Biểu đồ 3.13.	Các phương pháp phẫu thuật u biểu mô tuyến lệ.....	80
Biểu đồ 3.14.	Biến chứng sau điều trị u biểu mô tuyến lệ.....	87
Biểu đồ 3.15.	Phân bố các phương pháp điều trị nội khoa u lympho.....	89
Biểu đồ 3.16.	Biến chứng sau điều trị u lympho tuyến lệ	92
Biểu đồ 3.17.	Các cơ sở y tế phối hợp điều trị u tuyến lệ ác tính.....	94
Biểu đồ 3.18.	Kaplan-Meier tử vong u tuyến lệ ác tính	97
Biểu đồ 3.19.	Mô hình đa biến tử vong u tuyến lệ ác tính	98

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Giải phẫu tuyến lệ.....	3
Hình 1.2.	Mô học tuyến lệ.....	4
Hình 1.3.	U hỗn hợp tuyến lệ lành tính	7
Hình 1.4.	Cắt lớp vi tính u hỗn hợp tuyến lệ.....	7
Hình 1.5.	Mô bệnh học u hỗn hợp tuyến lệ.....	8
Hình 1.6.	Lâm sàng ung thư biểu mô dạng tuyến nang.....	9
Hình 1.7.	Cắt lớp vi tính ung thư biểu mô dạng tuyến nang.....	10
Hình 1.8.	Đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô dạng tuyến nang.....	11
Hình 1.9.	Đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính quá sản lympho lành tính.....	13
Hình 1.10.	U lympho ác tính tuyến lệ	14
Hình 1.11.	Cắt lớp vi tính u lympho ác tính tuyến lệ.....	15
Hình 1.12.	Đặc điểm mô bệnh học u lympho ác tính vùng rìa ngoài hạch.....	16
Hình 1.13.	Phẫu thuật cắt bỏ u hỗn hợp tuyến lệ	19
Hình 1.14.	Phẫu thuật cắt bỏ ung thư biểu mô dạng tuyến nang.....	21
Hình 1.15.	Tia xạ điều trị u lympho	29
Hình 2.1.	Thước đo độ lồi mắt Hertel	45
Hình 2.2.	Phẫu thuật cắt bỏ u qua đường nếp mí	48
Hình 2.3.	Phẫu thuật cắt bỏ u qua đường mở xương.....	49
Hình 2.4.	Nạo vét tổ chức hốc mắt.....	51

ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến lệ là tổn thương đa hình thái có đặc điểm lâm sàng tương tự nhau nhưng kết quả giải phẫu bệnh và điều trị khác nhau. Phân loại u tuyến lệ dựa vào phân loại u tuyến nước bọt của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 1991.^{1,2} U tuyến lệ chiếm 3% đến 18% các khối u hốc mắt.³⁻⁵ U chia thành hai nhóm là u biểu mô (20 – 45%) và không biểu mô (55 – 80%).^{5,6} U biểu mô tuyến lệ bao gồm 55% lành tính (u hỗn hợp tuyến lệ hay gặp nhất) và 45% ác tính (ung thư biểu mô dạng tuyến nang hay gặp nhất và ác tính nhất, chiếm 66% u biểu mô ác tính)⁷⁻⁹ Ung thư tuyến lệ là một trong những loại ung thư có độ ác tính cao, đặc biệt ung thư biểu mô dạng tuyến nang có thể tái phát tại chỗ và di căn xa cao, mặc dù được điều trị tích cực nhưng kết quả cuối cùng thường kém, tỉ lệ tử vong khoảng 50%.¹⁰⁻¹² U không biểu mô tuyến lệ chủ yếu là tổn thương lympho bao gồm quá sản lympho lành tính, quá sản lympho không điển hình và u lympho ác tính.¹³ U lympho ác tính tuyến lệ chiếm 7 – 26% khối u phần phụ nhãn cầu và 37% u ác tính của tuyến lệ.¹⁴⁻¹⁶ Ở Việt Nam, không có các số liệu về tỉ lệ các loại u tuyến lệ trong các báo cáo. Phát hiện sớm và chẩn đoán u tuyến lệ ác tính có liên quan đến việc theo dõi, xử trí, tiên lượng và quyết định sống còn của bệnh nhân.¹⁷ Chẩn đoán dựa vào các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cắt lớp vi tính và kết quả giải phẫu bệnh. Trong đó, đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính có giá trị định hướng chẩn đoán. Giải phẫu bệnh có vai trò chẩn đoán xác định và là tiêu chuẩn vàng trong phân loại u tuyến lệ.¹⁸

Trong những năm gần đây, những hiểu biết về sinh bệnh học các loại u tuyến lệ ngày càng tiến bộ, do vậy việc lựa chọn phương pháp điều trị mang lại kết quả tốt hơn. Điều trị u biểu mô lành tính là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u. Ngược lại, điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ vẫn còn nhiều tranh cãi.¹⁹ Phương pháp truyền thống là nạo vét tổ chức hốc mắt, sau đó xạ trị. Tuy nhiên, nạo vét tổ chức hốc mắt không ngăn chặn được u tái phát hoặc tử vong, thậm chí bệnh nhân có thể có tái phát tại chỗ ngay sau phẫu thuật nạo vét.²⁰ Gần đây phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu và xạ trị kết hợp hóa trị là xu hướng chính trong điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ. Các nghiên cứu điều trị đích nhằm tác động đến các gen gây ung thư đang và sẽ được sử

dụng trong điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến nang, đặc biệt có giá trị với ung thư tái phát hoặc di căn từ nơi khác.²¹ Điều trị u lympho bao gồm theo dõi, corticoid toàn thân, xạ trị tại chỗ hoặc hóa trị.²²

Ở Việt Nam, thực tế tỷ lệ ung thư trong đó có ung thư hốc mắt nói chung và ung thư tuyến lệ nói riêng ngày càng được phát hiện nhiều. Tại Bệnh viện Mắt Trung ương, nhiều bệnh nhân ung thư tuyến lệ đến khám và điều trị ở giai đoạn muộn khi khối u đã di căn. Do vậy kết quả điều trị rất kém, thậm chí tử vong trong thời gian ngắn từ khi phát hiện bệnh. Ngoài ra, u tuyến lệ rất đa dạng về hình thái lâm sàng nên việc khám, chẩn đoán loại u tuyến lệ, tính chất lành tính, ác tính của u và tiên lượng điều trị là thách thức với bác sĩ lâm sàng. Cho đến nay, những nghiên cứu về u tuyến lệ ở Việt Nam vẫn chưa đầy đủ và hệ thống, các phương pháp điều trị còn hạn chế, chưa bắt kịp xu hướng trên thế giới. Chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị u tuyến lệ”** nhằm ba mục tiêu:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng u tuyến lệ tại Bệnh viện Mắt Trung ương*
- 2. Đánh giá kết quả điều trị u tuyến lệ*
- 3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị u tuyến lệ*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u tuyến lệ

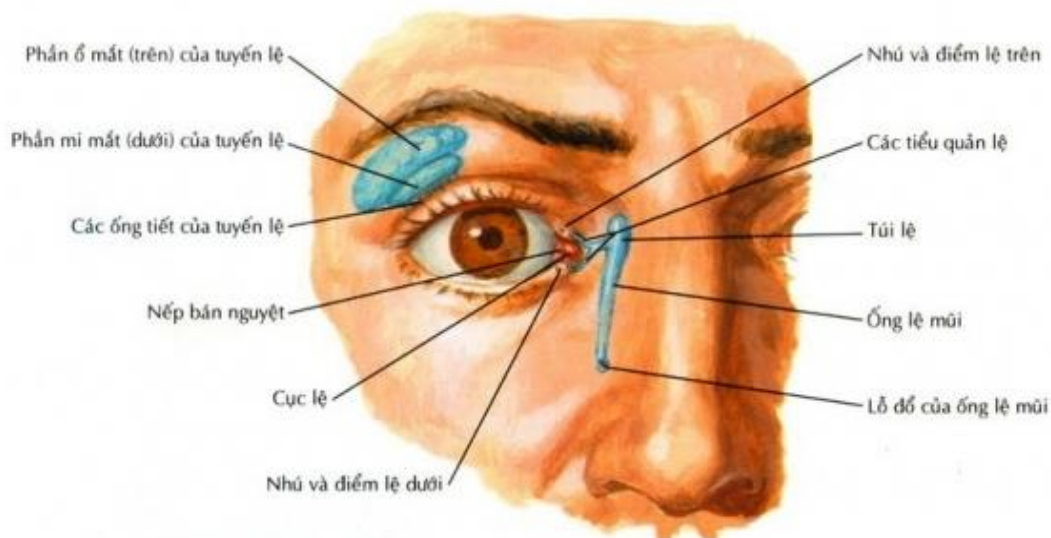
1.1.1. Đại cương tuyến lệ

1.1.1.1. Giải phẫu tuyến lệ

Tuyến lệ nằm trong hố tuyến lệ ở góc trước - ngoài của thành trên ổ mắt. Ở người trưởng thành, trọng lượng của tuyến lệ là 6 - 10 gam, kích thước 20 x 12 x 5 mm. Tuyến lệ có hai phần:

- Phần hốc mắt: có hình dạng và kích thước như hạt hạnh nhân, nằm trong hố tuyến lệ, áp sát màng ngoài xương và ở trên bao cơ nâng mi trên.
- Phần mi: Phần này nhỏ, chỉ bằng 1/3 phần hốc mắt, nằm dưới cân cơ nâng mi trên, ở phần ngoài của mi trên.

Tuyến lệ có khoảng 12 ống tiết, trong đó 4-5 ống của phần hốc mắt, các ống cùng đổ vào kết mạc cùng đồ.²³



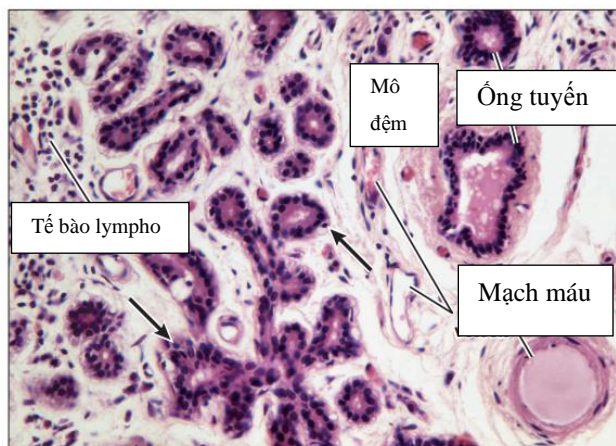
Hình 1.1. Giải phẫu tuyến lệ

Nguồn: Netter và cộng sự (2007)²⁴

1.1.1.2. Cấu trúc mô học của tuyến lệ

Tuyến lệ là một tuyến chế tiết nước kiểu ống - túi, không có vỏ bọc, chia thành nhiều thùy. Tuyến được chia thành các nang tuyến và các ống dẫn. Các nang tuyến chế tiết gồm các tế bào hình trụ mang tiền chất enzym được bao quanh bên ngoài bởi các tế bào cơ - biểu mô. Các nang tuyến riêng lẻ và các tiểu thùy gồm các nang tuyến được phân tách nhau bằng mô liên kết trong và giữa các tiểu thùy. Trong tuyến lệ

không có các tế bào bài tiết chất nhầy. Các ống gian tiểu thùy đổ vào ống dẫn chính và đổ vào kết mạc cùng đồ. Tương bào và lympho bào phân bố rải rác giữa các nang tuyến chế tiết. Đôi khi, chúng tạo thành các tập hợp lympho nhỏ nhưng không rõ tâm mầm. Các tương bào của tuyến lệ bài tiết globulin miễn dịch (IgA). Một lớp mô liên kết mỏng (giả vỏ bọc) giúp phân biệt tuyến lệ với mô hốc mắt xung quanh.²⁵



Hình 1.2. Mô học tuyến lệ

Nguồn: William và cộng sự (2012)²⁶

1.1.1.3. Dịch tế học u tuyến lệ

U tuyến lệ hiếm gặp, tần suất dưới 1/1 triệu người một năm, chiếm 3 – 18% các khối u hốc mắt.²⁷ Tỷ lệ mắc u biểu mô nguyên phát dao động từ 21 - 39%, trong đó 29 - 35% là u biểu mô ác tính. Các khối u ác tính của tuyến lệ thường gặp hơn ở một số quần thể người châu Á. U tuyến lệ có thể gặp ở mọi lứa tuổi, u biểu mô tuyến lệ hay gặp ở tuổi trung niên (40 tuổi), u lympho tuyến lệ hay gặp ở tuổi già hơn, trung bình 70 tuổi.^{2,5,27}

1.1.1.4. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của u tuyến lệ

U hình thành, phát triển khi sự thay đổi gen ở cấp độ tế bào vượt quá khả năng phục hồi của tế bào và thường xuất hiện dưới dạng tổn thương đơn lẻ.² Holstein và cộng sự (2013) phân tích sinh thiết khối u tuyến lệ đã phát hiện ra một số bằng chứng nguyên nhân về biến đổi gen khác nhau trên từng loại u tuyến lệ như ung thư biểu mô dạng tuyến nang có sự kết hợp gen đột biến gây ung thư MYB – NFIB và gen MYB biểu hiện quá mức. Ung thư biểu mô biểu bì - nhầy (mucoepidermoid) có sự kết hợp gen CRTC1 – MAML2. U hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính và u hỗn hợp tuyến lệ ác tính có biểu hiện quá mức của gen gây ung thư PLAG1.^{28,29} Di căn thứ phát đến tuyến lệ hiếm gặp nhưng chủ yếu có liên quan đến ung thư vú và phổi nguyên phát.

1.1.2. Phân loại u tuyến lệ dựa vào mô bệnh học

Về mặt mô bệnh học, tổn thương tuyến lệ được chia thành hai nhóm: biểu mô và không biểu mô. Tỷ lệ các loại u thay đổi tùy theo các nghiên cứu khác nhau. Tuyến lệ và tuyến nước bọt có chung nguồn gốc phôi thai nhưng u tuyến lệ hiếm gặp hơn nên phân loại u tuyến lệ chủ yếu dựa trên phân loại u tuyến nước bọt.¹⁶ Bảng sau đây là phân loại u tuyến lệ dựa vào phân loại u tuyến nước bọt của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 1991.²⁵

Bảng 1.1. Phân loại u tuyến lệ

Phân loại u	Các nhóm u tuyến lệ
U biểu mô	Lành tính <ul style="list-style-type: none"> - U hỗn hợp tuyến lệ lành tính (hay gặp nhất) - U tế bào ưa toan - U Warthin - U cơ biểu mô
	Ác tính <ul style="list-style-type: none"> - Ung thư biểu mô dạng tuyến nang (hay gặp nhất) - U hỗn hợp tuyến lệ ác tính - Ung thư biểu mô tuyến loại không đặc hiệu - Ung thư biểu mô tuyến tế bào đáy - Ung thư biểu mô tế bào nang - Ung thư biểu mô tuyến ống - Ung thư biểu mô tuyến nang - Ung thư biểu mô đa hình độ thấp - Ung thư biểu mô tuyến nhày - Ung thư biểu mô biểu bì nhày - Ung thư biểu mô tế bào vảy - Ung thư biểu mô mô liên kết - Ung thư biểu mô tuyến bã - Ung thư biểu mô cơ biểu mô - Ung thư biểu mô giống u lympho-biểu mô - Ung thư biểu mô tế bào ưa toan
U không biểu mô (u lympho)	<ul style="list-style-type: none"> - Quá sản lympho lành tính - U lympho ác tính (lymphoma)
U trung mô, thứ phát và di căn khác	Rất hiếm gặp

Như vậy bốn loại u tuyến lệ thường gặp nhất là u hỗn hợp tuyến lệ, ung thư biểu mô tuyến lệ, quá sản lympho và u lympho ác tính.

1.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng một số u tuyến lệ thường gặp

1.1.3.1. U hỗn hợp tuyến lệ lành tính

- Giới thiệu

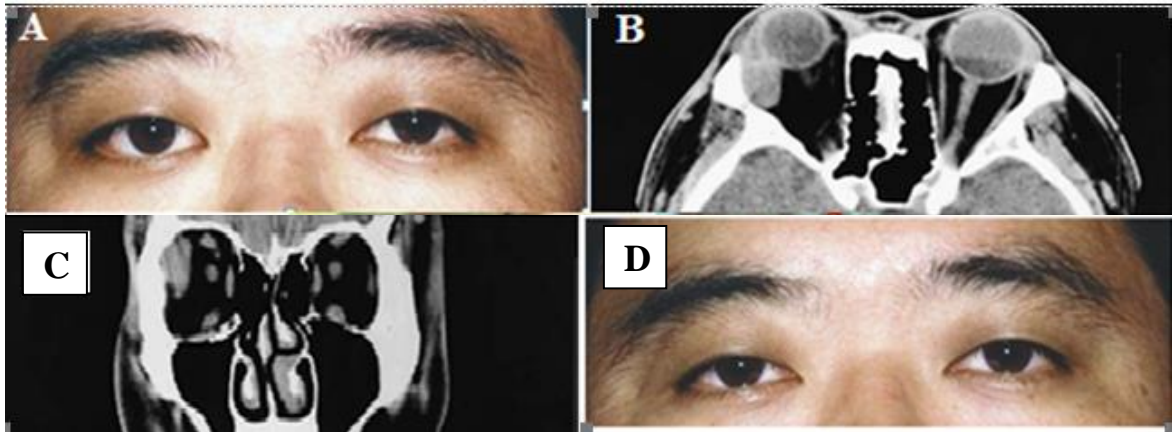
U hỗn hợp tuyến lệ là u biểu mô hay gặp nhất của tuyến lệ, chiếm 10 – 20% tổn thương tuyến lệ và 1% u hốc mắt, thường xuất phát từ thùy hốc mắt của tuyến lệ, đôi khi xuất phát từ thùy mi (10%).²

U hỗn hợp tuyến lệ lành tính thường triển chậm, không đau với dấu hiệu đầu tiên là mắt tương xứng khuôn mặt, lệch nhãn cầu, có thể kèm hạn chế vận nhãn hoặc song thị.³⁰ Chụp cắt lớp vi tính có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán trước phẫu thuật.³¹ Mô bệnh học u hỗn hợp tuyến lệ lành tính thường có vỏ, ranh giới rõ ràng, đặc trưng bởi tăng sinh biểu mô và nhu mô đa dạng theo các hình thái u.¹ Xử trí u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là phẫu thuật. Đường mổ thành ngoài xương là dễ tiếp cận nhất và cho phép lấy hết toàn bộ khối u cả vỏ.

- Đặc điểm lâm sàng

U hỗn hợp tuyến lệ thường gặp ở độ tuổi 40 – 50, ở cả hai giới.³² Tuy nhiên thực tế đã có báo cáo gặp ở trẻ em 6 tuổi.³³

U thường có lõi mắt một bên, đẩy nhãn cầu xuống dưới và vào trong. Đặc điểm không đau rất quan trọng trong việc phân biệt u hỗn hợp tuyến lệ với các u ác tính khác của tuyến lệ.³⁴ Thời gian xuất hiện triệu chứng thường trên 12 tháng, không có dấu hiệu viêm. Các triệu chứng khác bao gồm song thị, hạn chế vận nhãn, thay đổi khúc xạ do áp lực của khối u lên mắt, nhức mắt, chảy nước mắt và sụp mi. U ở thùy mi di động, không đau, thời gian xuất hiện triệu chứng ngắn hơn, không gây lõi mắt hoặc biến đổi xương.³⁵ Triệu chứng sờ thấy khối u ở vị trí một phần tư góc trên ngoài hốc mắt gặp ở hầu hết các bệnh nhân và không đau. Khối u thường rắn, chỉ là một phần nhỏ của u. Hầu như tất cả các khối u hỗn hợp đều ≥ 2 cm khi phẫu thuật. Trong các khối u tái phát có thể sờ thấy nhiều nốt sần xung quanh mi mắt, tập trung ở góc phần tư thái dương trên. Có thể gặp dấu hiệu nếp gấp hắc mạc tại thời điểm khám bệnh do khối u chèn ép bên ngoài nhãn cầu. Một đặc điểm hiếm gặp là khối u tụ máu ở phần bên của xương hốc mắt gây di lệch nhãn cầu xuống dưới và vào trong.³⁶



Hình 1.3. U hỗn hợp tuyến lệ lành tính

A. Hình ảnh trước phẫu thuật bệnh nhân nam 33 tuổi, lồi mắt 1 năm.

B, C. Cắt lớp vi tính có khối bầu dục ranh giới rõ, bờ trơn nhẵn, không tổn thương xương. D. Kết quả sau phẫu thuật 1 năm.

Nguồn: Almeslet và cộng sự (2020)³⁷

- Đặc điểm cận lâm sàng

+ Chụp cắt lớp vi tính

Trên cắt lớp vi tính, u hỗn hợp tuyến lệ thường có hình ảnh là một khối tròn hoặc hình bầu dục, mịn, ranh giới rõ, vỏ trơn, di lệch hoặc biến dạng nhãn cầu, đậm độ từ nhẹ đến trung bình. U ngấm thuốc cản quang trung bình hoặc mạnh. Một số u có kích thước lớn, tồn tại trong thời gian dài có nhiều thùy nhỏ và vùng thoái hóa nang. Trong cửa sổ xương, vùng hố tuyến lệ giãn rộng do áp lực gây mòn xương. Tình trạng này kéo dài có thể dẫn đến khuyết xương trần ổ mắt và u tiếp xúc trực tiếp với màng não cứng. Hiếm khi thấy canxi hóa trên phim X quang.



Hình 1.4. Cắt lớp vi tính u hỗn hợp tuyến lệ
Mắt trái có hiện tượng mòn xương trần hốc mắt

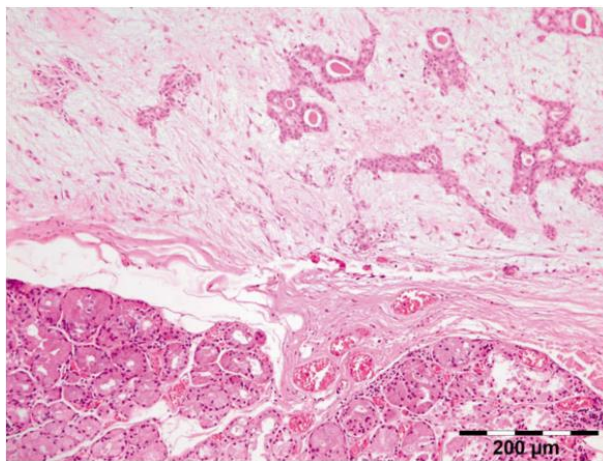
Nguồn: Parks và cộng sự (1990)³⁸

+ *Mô bệnh học*

• Đại thể: U thường có vỏ giả, bề mặt nhẵn. Diện cắt qua u thấy các vùng nhày và xơ xen kẽ nhau, đôi khi có các cấu trúc dạng nang.

• Vi thể: Về mặt mô bệnh học các đặc điểm đặc trưng là gồm các cấu trúc giống ống dẫn được phủ biểu mô và lớp ngoài là các tế bào cơ biểu mô. Kích thước của lòng ống có thể thay đổi và có thể chứa các chất cô đặc, ưa toan, dương tính với PAS, có tích lũy chất nhày, ưa kiềm giữa các tế bào cơ biểu mô và giữa các cấu trúc ống. Đôi khi còn thấy các ổ dạng sụn hoặc canxi hóa. Các tế bào biểu mô có thể hình thành các dải đặc biệt hóa vảy và tạo thành các nang. Trong một số trường hợp, khối u có các tế bào cơ biểu mô hình thoi, khác biệt rõ ràng với các tế bào biểu mô ống hình vuông, ưa toan. Lắng đọng các sợi fibrin ngoại bào giống như chất dạng tinh bột và các cấu trúc tinh thể oxalate hoặc tyrosine có thể được tìm thấy trong mô đệm u. Nếu u tái phát thì thường có cùng đặc điểm phát triển và cấu trúc mô bệnh học như u nguyên phát.

• Hóa mô miễn dịch: Dấu ấn miễn dịch biểu mô cytokeratin thường bộc lộ trong các tế bào biểu mô và đôi khi ở cả các tế bào cơ biểu mô. Các tế bào cơ biểu mô thường dương tính với các dấu ấn miễn dịch đặc hiệu cơ và đôi khi dương tính với dấu ấn thần kinh đệm.



Hình 1.5. Mô bệnh học u hỗn hợp tuyến lệ

Các cấu trúc ống được bao quanh bởi tế bào cơ biểu mô trên nền mô đệm dạng sụn - nhày (H & E x 100)

Nguồn: O'Rourke và cộng sự (2020)³⁹

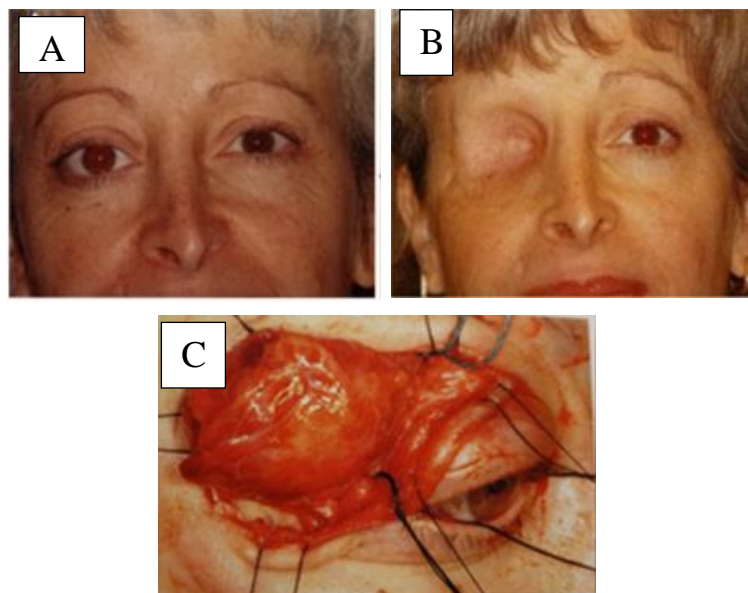
1.1.3.2. Ung thư biểu mô tuyến lệ

- Giới thiệu

Ung thư biểu mô tuyến lệ bao gồm ung thư biểu mô dạng tuyến nang, u hỗn hợp tuyến lệ ác tính, ung thư biểu mô tuyến... Ung thư biểu mô dạng tuyến nang là dạng hay gặp thứ hai trong u biểu mô tuyến lệ và là ung thư biểu mô ác tính hay gặp nhất của tuyến lệ, chiếm khoảng 1,6% u hốc mắt và 3,8% u hốc mắt nguyên phát. Đặc điểm lâm sàng nổi bật là đau. Chụp cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh có ý nghĩa quan trọng trong định hướng điều trị. Điều trị bao gồm phẫu thuật kết hợp xạ trị, hóa trị. Tiên lượng bệnh thường không khả quan.

- Lâm sàng

Bệnh xảy ra ở cả hai giới. Bệnh nhân ở độ tuổi trung bình khoảng 40 tuổi.¹⁰ U có thể xuất hiện ở người trẻ nên dễ bị chẩn đoán nhầm với nang bì hốc mắt. Biểu hiện trên lâm sàng gồm sờ thấy khối ở phần tư trên thái dương, khối này đẩy nhãn cầu xuống gây lồi mắt nhẹ, không suy giảm thị lực cấp tính. Thời gian bệnh thường dưới 1 năm. Triệu chứng đi kèm gồm có đau, di lệch nhãn cầu, sưng nề mi, tê bì da, song thị, giảm thị lực, chảy nước mắt, sụp mi. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang nguyên phát rất ít khi di căn.



Hình 1.6. Lâm sàng ung thư biểu mô dạng tuyến nang

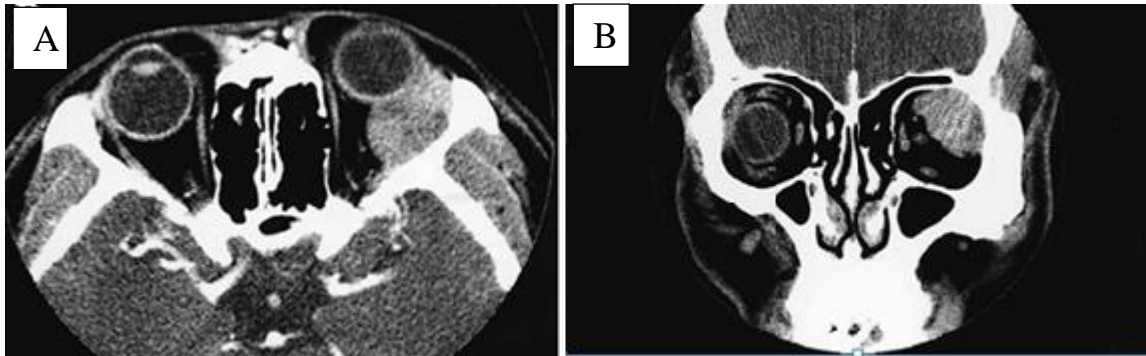
A. Lồi mắt và di lệch nhãn cầu mắt phải. C. Khối u được bộc lộ và cắt hoàn toàn làm mô bệnh học. B. Sau nạo vét hốc mắt + xạ trị + hóa trị

Nguồn: Shields và cộng sự (2003)⁴⁰

- Cận lâm sàng

+ Chụp cắt lớp vi tính

Phim cắt lớp vi tính cho thấy khối u hình cầu, hình tròn hoặc hình thon dài, chạy dọc thành ngoài hốc mắt, hố tuyến lệ giãn rộng kèm thâm nhiễm xương, bờ xương có răng cưa và mật độ không đều. Trên cửa sổ xương có thể có thâm nhiễm khối u vào màng cứng và nội sọ.



Hình 1.7. Cắt lớp vi tính ung thư biểu mô dạng tuyến nang

A. Tư thế axial. B. Tư thế coronal khối u hình bầu dục ở hố lệ gây mòn xương lân cận

Nguồn: Bartley và cộng sự (2002)⁴¹

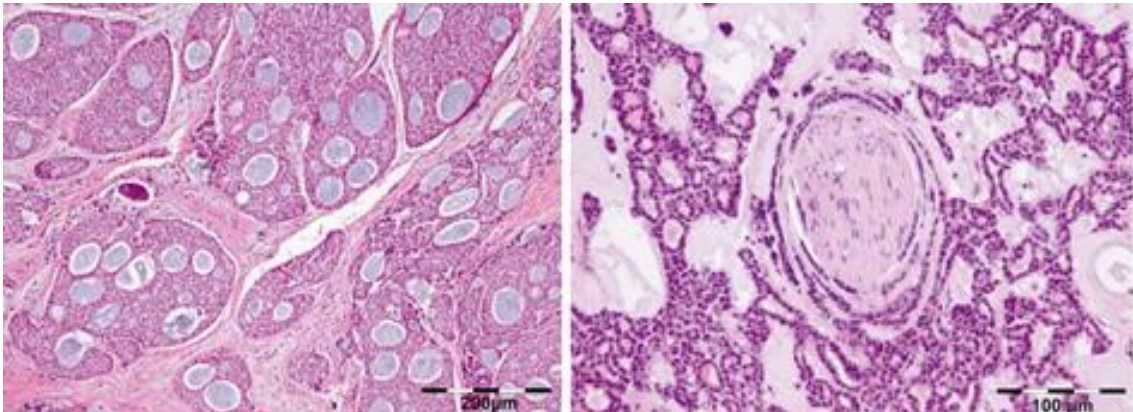
+ Mô bệnh học

· Đại thể: Kích thước u có thể nhỏ hoặc to, mật độ chắc, thường đa kích thước, không rõ giới hạn, mặt gồ ghề và xâm lấn. Mặt cắt u có màu xám trắng. Hoại tử và chảy máu hiếm khi gặp, thường chỉ xuất hiện ở ung thư với mức độ mô học cao.

· Vi thể: Ung thư biểu mô dạng tuyến nang có nhiều hình thái khác nhau: dạng sàng, dạng xơ hóa, dạng đáy (đặc), dạng trứng cá và dạng ống. Phổ biến nhất là có sự pha trộn của hai hoặc nhiều hình thái trên trong cùng một khối u, theo từng vùng khác nhau. Cấu trúc u gồm 3 thể: dạng ống, dạng sàng, dạng đặc. U dạng sàng hay gặp nhất với các lưới tế bào u được phân cắt bởi khoang chứa đầy chất nhày ưa kiềm. U dạng ống thường có hai hàng tế bào. Tế bào u có bào tương ít, nhân nhỏ, góc cạnh, tăng sắc. U dạng đặc thường gồm các đảo lớn tế bào biểu mô và tế bào cơ biểu mô với chỉ số nhân chia cao và hoại tử trung tâm. U có nhiều thành phần chiếm ưu thế hơn. Chất đệm bên trong khối u thường trong suốt và có thể chứa chất nhày hoặc niêm dịch. Đặc biệt, điểm đặc trưng của ung thư biểu mô

dạng tuyến nang là xâm lấn thần kinh ngoại biên. U cũng có thể xâm lấn vào xương.^{25,42}

• Hóa mô miễn dịch: Nếu ung thư biểu mô dạng tuyến nang phát triển từ u hỗn hợp tuyến lệ thì các tế bào biểu mô dương tính với cytokeratin và các tế bào cơ biểu mô dương tính với các dấu ấn đặc hiệu cơ. Các tế bào u âm tính với các dấu ấn miễn dịch thần kinh đậm.



Hình 1.8. Đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô dạng tuyến nang

Nguồn: Bartley và cộng sự (2002)⁴³

- **Chẩn đoán giai đoạn của ung thư tuyến lệ**

Hệ thống phân loại TNM được Denoix đề xuất vào năm 1943, chia giai đoạn ung thư dựa trên 3 yếu tố: khối u (Tumor), hạch (Node) và di căn (Metastasis).

Ung thư tuyến lệ thuộc nhóm ICD-0-3C69.5 và năm 2017 được Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (AJCC) chia các giai đoạn như sau (phiên bản lần thứ 8):⁴⁴

T: Khối u nguyên phát.

Tx: Không xác định được khối u nguyên phát.

T0: Không có bằng chứng của khối u nguyên phát.

T1: Đường kính lớn nhất của khối u ≤ 2 cm có hoặc không có xâm lấn ra ngoài tuyến vào mô mềm vùng ổ mắt.

T1a: Không xâm lấn xương hoặc màng xương.

T1b: Chỉ xâm lấn màng xương.

T1c: Xâm lấn cả xương và màng xương.

T2: Đường kính lớn nhất của khối u > 2 cm và ≤ 4 cm.

T2a: Không xâm lấn xương hoặc màng xương.

T2b: Chỉ xâm lấn màng xương.

T2c: Xâm lấn cả xương và màng xương.

T3: đường kính lớn nhất $u > 4\text{cm}$.

T3a: Không xâm lấn xương hoặc màng xương.

T3b: Chỉ xâm lấn màng xương.

T3c: Xâm lấn cả xương và màng xương.

T4: Khối u xâm lấn vào các cấu trúc lân cận, bao gồm các xoang, hố thái dương, hố xương bướm, rãnh ổ mắt trên, xoang cảnh, hoặc não.

T4a: Đường kính lớn nhất của khối $u \leq 2\text{cm}$.

T4b: Đường kính lớn nhất của khối $u > 2\text{cm}$ và $\leq 4\text{cm}$.

T4c: Đường kính lớn nhất của khối $u > 4\text{cm}$.

N: Di căn hạch vùng, đánh giá các nhóm hạch vùng là hạch trước tai, hạch góc hàm và hạch cổ.

Nx: Không xác định rõ di căn hạch vùng.

N0: Không có di căn hạch vùng.

N1: Di căn một hạch vùng.

M: Di căn xa.

M0: Không có di căn xa.

M1: Có di căn xa.

1.1.3.3. Quá sản lympho

- Giới thiệu

Tổn thương lympho (tăng sinh lympho) bao gồm quá sản lympho lành tính, tăng sản lympho không điển hình và u lympho ác tính.

Quá sản lympho lành tính chiếm 6% các tổn thương của tuyến lệ.⁵ Tổn thương là tăng sinh mô lympho đa dòng, trong hốc mắt, thường xảy ra ở tuyến lệ, có đặc điểm là đáp ứng tốt với điều trị corticoid hoặc xạ trị liều thấp. Quá sản lympho lành tính có thể tiến triển thành u lympho ác tính trong khoảng 25% trường hợp trong 5 năm.²²

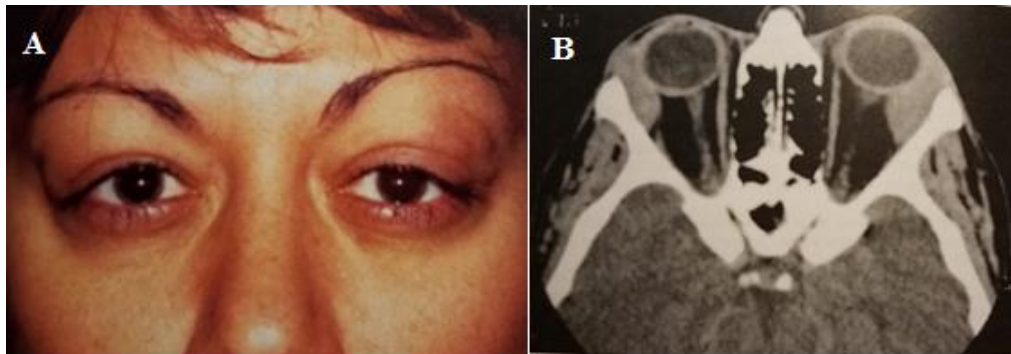
- Lâm sàng

Quá sản lympho có điểm đặc trưng là khởi phát âm thầm, sưng mí tiến triển gây lồi mắt hoặc sụp mí, không đau, hay gặp ở người già, thường bị hai bên, có thể có dấu hiệu viêm, sờ thấy khối ở góc trên ngoài hốc mắt.

- Cận lâm sàng

+ Chụp cắt lớp vi tính

Trên cắt lớp vi tính, tổ chức lympho bào bao quanh hố lệ, ranh giới rõ, hình thuôn, ôm sát thành nhãn cầu, ngấm thuốc cản quang rõ, hiếm khi tổn thương xương.



Hình 1.9. Đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính quá sản lympho lành tính

A. Bệnh nhân nữ có khối vùng tuyến lệ hai bên. B. Cắt lớp vi tính có khối hình thuôn dài, đúc khuôn theo hốc mắt

Nguồn: Mancera và cộng sự (2020)²²

+ Mô bệnh học

Quá sản lympho lành tính có hình thái đặc trưng là xâm nhập dày đặc các lympho bào nhỏ, hình thành các nang lympho phản ứng có kích thước khác nhau gọi lại cấu trúc hạch lympho bình thường với nhiều nhân chia ở vùng tâm mầm. Trong các tâm mầm có nhiều đại thực bào tâm nang tạo hình ảnh bầu trời sao. Về mặt hóa mô miễn dịch, các u tế bào gồm hỗn hợp lympho bào B và T và các tế bào B đa dòng dương tính với cả κ và λ .⁴⁵

1.1.3.4. U lympho ác tính

- Giới thiệu

Tuyến lệ là vị trí trong hốc mắt mà u lympho ác tính hay xảy ra nhất. U lympho ác tính là tăng sinh dòng tế bào lympho B độ thấp không Hodgkin, thường gặp ở người già. Loại hay gặp nhất là u lympho vùng rìa ngoài hạch, chiếm 40 – 70% u lympho hốc mắt. Tồn thương hay gặp ở thùy mi do đó có thể sờ thấy khối ở vùng mi trên ngoài, khác với u biểu mô tuyến lệ vì u biểu mô tuyến lệ hay gặp ở thùy hốc mắt. Khoảng 1/3 đến 1/2 trường hợp u lympho ác tính tuyến lệ có bệnh hệ thống, do vậy cần làm xét nghiệm toàn thân ở tất cả các bệnh nhân có u lympho ác tính tuyến lệ bao gồm khám toàn thân, công thức máu, chức năng gan, X quang ngực, cắt lớp vi tính bụng. Xác định u lympho ác tính nguyên phát tuyến lệ dựa vào xác định dấu hiệu không có u lympho hệ thống qua đánh giá lâm sàng và sinh thiết tủy xương kết hợp chẩn đoán hình ảnh (MRI toàn thân) và bệnh nhân không có tiền sử bệnh u lympho trước đó. U lympho ác tính thứ phát được xác định khi tồn tại song song u lympho hệ thống ở thời điểm khám bệnh hoặc đã có u lympho hệ thống. Điều trị u lympho ác tính tại chỗ bằng xạ trị, sử dụng hóa trị khi bệnh nhân có bệnh lympho hệ thống. Các dạng u lympho ác tính bao gồm:

U lympho vùng rìa ngoài hạch (Extranodal marginal zone lymphoma-EMZL) hay còn gọi là MALT lympho là một dạng u lympho trong nhóm thường gặp nhất của tuyến lệ, chiếm khoảng 40% tất cả u lympho của tuyến lệ.

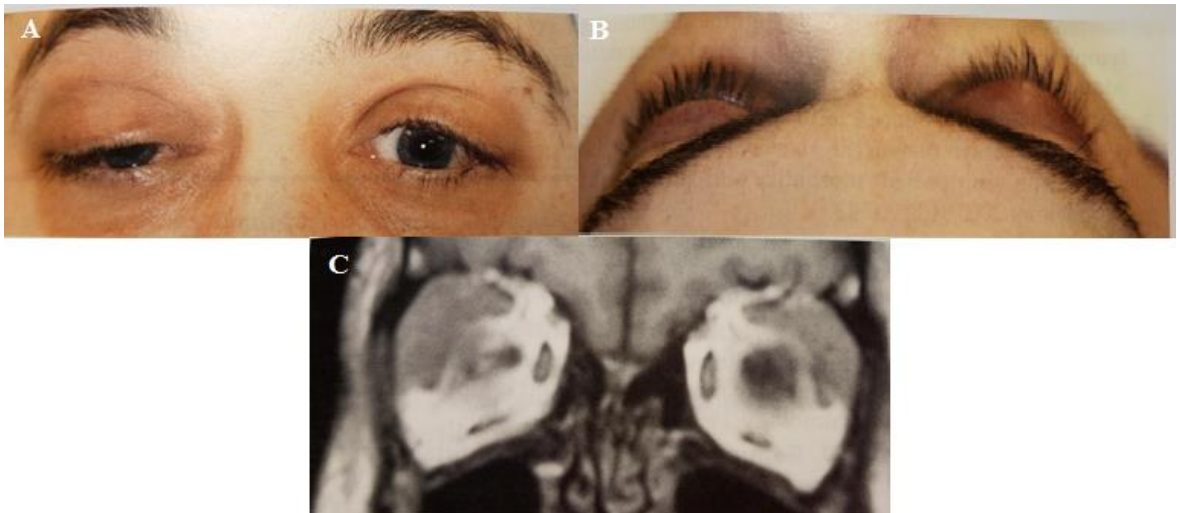
U lympho thể nang (Follicular lymphoma-FL) chiếm khoảng 28%.

U lympho tế bào B lớn lan tỏa (Diffuse large B-cell lymphoma-DLBCL) chiếm khoảng 15%.⁴⁶

Các nhóm nhỏ khác, bao gồm u lympho tế bào áo nang (Mantle cell lymphoma-MCL) và u lympho lympho bào nhỏ/ Bệnh bạch cầu lympho mạn tính (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma-CLL/SLL) hiếm gặp.⁴⁷

- Lâm sàng

U lympho ác tính hay gặp ở độ tuổi 70 – 80 tuổi. Biểu hiện bệnh ở tuyến lệ có thể một bên hoặc hai bên, tỉ lệ gặp u hai bên chiếm 25%. Thời gian xuất hiện bệnh thường dưới 1 năm. U lympho ác tính thường có triệu chứng mạn tính, lồi mắt từ từ, sụp mi, có thể sờ thấy khối ở vùng hốc mắt trên ngoài, khối chắc như cao su, không đau.



Hình 1.10. U lympho ác tính tuyến lệ

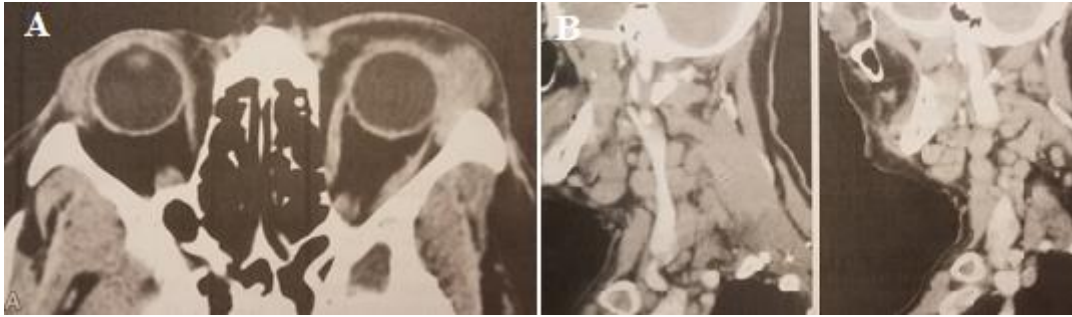
A. Khối u tuyến lệ hai bên. B. Lồi mắt phải. C. Khối u lympho ác tính gây giãn rộng vùng tuyến lệ hai bên

Nguồn: Mancera và cộng sự (2020)²²

- Cận lâm sàng

+ Chụp cắt lớp vi tính

Trên phim cắt lớp vi tính, u lympho ác tính có hình ảnh là khối hình trứng hoặc thuôn dài, đúc quanh cấu trúc hốc mắt, ngấm thuốc cản quang mức độ trung bình, thường không có tổn thương xương, hiếm khi có canxi hóa.



Hình 1.11. Cắt lớp vi tính u lympho ác tính tuyến lệ
 A. Mắt trái có khối u vùng hố lệ. B. Hạch lympho vùng cổ
 Nguồn: Coupland và cộng sự (1998)⁴⁸

+ Mô bệnh học

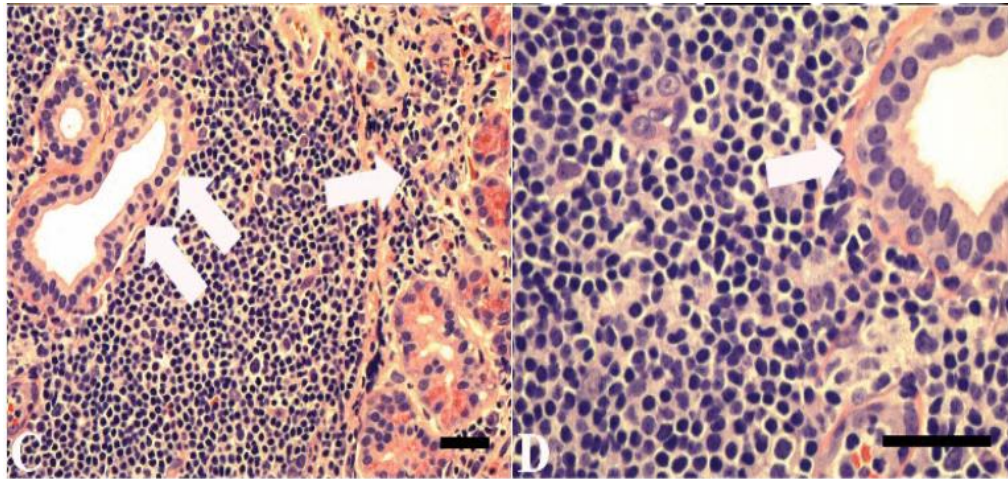
U lympho vùng rìa ngoài hạch (Extranodal marginal zone lymphoma-EMZL) đặc trưng bởi hình thái xâm nhập dày đặc các tế bào nhỏ với bào tương rộng, nhân có khía nhẹ, không có hạt nhân giống các tế bào vùng rìa. Biệt hóa dạng tương bào thường gặp với các thể Dutcher nổi trội. Rải rác có các tế bào giống nguyên tâm bào và nguyên bào miễn dịch, cùng với các tế bào vùng rìa. Về mặt hóa mô miễn dịch, EMZL dương tính với các dấu ấn dòng tế bào B như CD79a và CD20. Hơn nữa, đa số các trường hợp EMZL dương tính với BCl2, âm tính với CD5, CD10, CD23 và Cyclin D1.⁴⁹

U lympho thể nang (Follicular lymphoma - FL) là u lympho của các tế bào B vùng tâm nang.⁴⁹ Về mặt hóa mô miễn dịch, FL dương tính với CD79a, CD20 và các dấu ấn vùng tâm nang CD10, BCl6 trong đa số các trường hợp. Khoảng 90% FL bộc lộ quá mức với BCl2. FL âm tính với CD5. Hơn nữa, phân loại FL dựa thêm số lượng nguyên tâm bào trên vi trường ở độ phóng đại lớn (HPF): độ 1 (0-5/HPF), độ 2 (6-15/HPF) và độ 3 (>15/HPF). Độ 3 được chia thành độ 3A nếu có mặt tâm bào và độ 3B nếu chỉ có đám đặc nguyên tâm bào. Độ 3B tương tự DLBCL về mặt lâm sàng và sinh học.

U lympho tế bào B lớn tỏa lan (Diffuse large B-cell lymphoma-DLBCL) là một bệnh đa dạng về mặt sinh học, lâm sàng và mô bệnh học. Định nghĩa chung của DLBCL là một khối u bao gồm hình thái tăng sinh lan tỏa các tế bào B lớn với kích thước nhân gấp đôi so với các lympho bình thường hoặc bằng/ lớn hơn kích thước nhân của đại thực bào bình thường (hình thái học của nguyên tâm bào).⁴⁹ Các biến thể hình thái phổ biến khác bao gồm: Loại nguyên bào miễn dịch với các tế bào có hạt nhân

nằm ở trung tâm, bào tương rộng ưa bazơ và loại bất thực sản với các tế bào lớn hình đa diện hoặc bầu dục các tế bào hình bầu dục, nhân đa hình thái. Về hóa miễn dịch, các tế bào u dương tính với CD79a và CD20. Khoảng 10% các tế bào u dương tính với CD5, 50% dương tính với CD10. Bộc lộ với CD30 là đặc trưng của DLBCL bất thực sản. Hoạt động tăng sinh cao (> 40%) được bộc lộ bởi Ki67.⁴⁹

U lympho tế bào áo nang xuất phát từ tế bào B của vùng áo nang phía trong vùng tâm mầm. Về mặt hình thái học, u gồm mẫu đơn dạng của các lympho bào kích thước nhỏ đến trung bình, bào tương hẹp, nhân không đều, hạt nhân không rõ, vắng mặt các tế bào lớn chuyển dạng. Các tế bào u bộc lộ quá mức với Cyclin D1, dương tính với CD20, CD79a, BCL2 và âm tính với CD3, CD10, CD23 và BCL6.



Hình 1.12. Đặc điểm mô bệnh học u lympho ác tính vùng rìa ngoài hạch

Nguồn: Knowles và cộng sự (1990)⁵⁰

Knowles và cộng sự (1990) đã nghiên cứu trên 108 bệnh nhân u lympho và cho thấy việc phân biệt tăng sinh lympho có nguồn gốc tuyến lệ hay nguồn gốc khác là không cần thiết, các đặc điểm sinh lý bệnh không khác nhau giữa hai nhóm. Tuy nhiên, do các tiến bộ trong miễn dịch và gen, các tác giả đã nghiên cứu lại về u lympho ác tính nhãn cầu và áp dụng các kỹ thuật mới. Trong nhóm u lympho ác tính nguyên phát, u lympho ác tính dạng u lympho vùng rìa ngoài hạch (EMZL) chiếm tỉ lệ cao. Trong nhóm u lympho ác tính thứ phát, u lympho thể nang (FL) chiếm tỉ lệ cao. Thông thường các mẫu bệnh phẩm từ tuyến lệ hoặc từ tổn thương nhãn cầu có các tế bào lympho xâm nhập nên khó phân biệt giữa tăng sinh lympho lành tính hoặc ác tính. Trong các trường hợp này cần làm miễn dịch, phân tích gen để chẩn đoán xác định.⁵⁰

Theo Liesegang và cộng sự (1993), tổn thương tăng sinh là một lĩnh vực rất rộng, bao gồm quá sản lympho phản ứng, tăng sản lympho không điển hình và u lympho ác tính.⁵¹ Khó phân biệt các tổn thương tăng sinh này. Hai loại quá sản có thể tiến triển thành u lympho ác tính tại chỗ hoặc toàn thân. Các tổn thương tương tự có thể xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào trong cơ thể dạng u lympho. Tế bào lympho thường cư trú ở kết mạc và tuyến lệ. Mô mềm hốc mắt không có tế bào lympho và hạch lympho. Mặc dù các nghiên cứu tranh cãi hốc mắt có thể là vị trí nguyên phát của u lympho ác tính nhưng phần lớn các bệnh tăng sinh lympho bao gồm cả u lympho ác tính có thể xuất hiện ở một hoặc hai hốc mắt mà không reo giắc bệnh ra ngoài hốc mắt. U lympho ác tính độ ác tính trung bình và cao hiếm gặp hơn nhưng nặng hơn. Khoảng 1/3 bệnh nhân u lympho ác tính có bệnh ngoài hạch. Tăng sinh lympho hốc mắt thường ngoài hạch hoặc bạch huyết vì không có hạch lympho ở hốc mắt, tuyến lệ, mi mắt và kết mạc. Bệnh nhân u lympho ác tính hệ thống có khoảng 1% lympho hốc mắt nhưng 30 đến 40% bệnh nhân u lympho ác tính bắt nguồn từ hốc mắt thì không bao giờ có biểu hiện ngoài hốc mắt khi theo dõi trong thời gian dài. Các tổn thương này cần phân biệt với giả u viêm, đôi khi khó phân biệt. Viêm tự phát có thể ảnh hưởng đến bất kỳ cấu trúc nào của hốc mắt, xảy ra cấp tính và đau. Tế bào viêm thường xâm nhập không hoàn toàn vào mỡ hốc mắt, tuyến lệ và cơ vận nhãn. Các biến thể của giả u viêm cấp hoặc mạn tính hiếm khi tiến triển thành u lympho ác tính. Theo phân loại bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin dựa trên mô bệnh học chia u lympho ác tính không Hodgkin thành 3 loại chính có tỉ lệ sống sót 5 năm như sau: độ ác tính thấp (tỉ lệ sống sót 5 năm là 50 – 70%), độ ác tính trung bình (35 – 45%), độ ác tính cao (23 – 32%). Tiên lượng bệnh nhân u lympho ác tính tế bào nhỏ gần giống bệnh nhân tăng sinh lympho đa dòng. Sau 5 năm theo dõi, khoảng 15 - 25% quá sản lympho phản ứng có thể chuyển thành u lympho ác tính hệ thống và tỉ lệ tử vong là 6%, khoảng 40% quá sản lympho không điển hình chuyển thành u lympho ác tính hệ thống và tỉ lệ tử vong 19%, khoảng 75% u lympho ác tính tế bào nhỏ và 32% u lympho ác tính không điển hình bắt nguồn từ hốc mắt thì vẫn trong hốc mắt. Bệnh nhân u lympho ác tính độ ác tính thấp có thời gian sống là 5 đến 7 năm, tốt hơn u lympho ác tính độ ác tính tương tự ở vị trí ngoài hạch khác.⁵¹

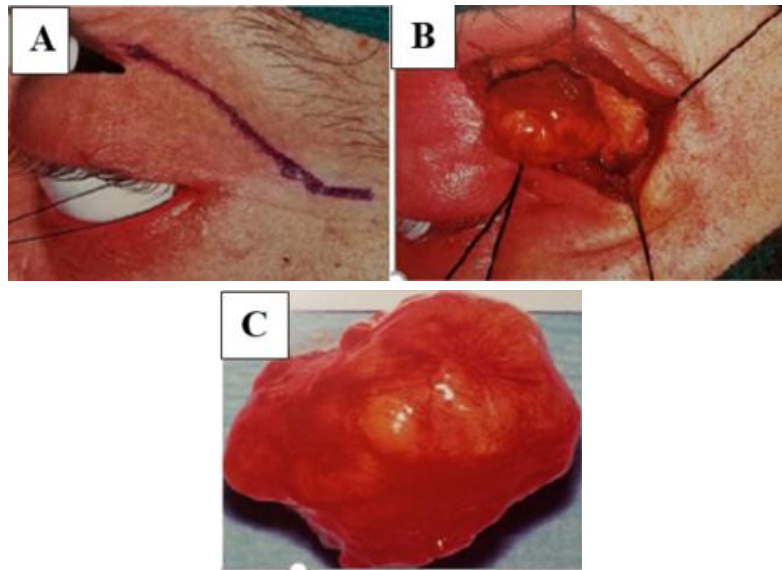
1.2. Điều trị u tuyến lệ

U tuyến lệ rất đa dạng về hình thái và có nhiều lựa chọn điều trị, tùy theo từng trường hợp cụ thể. Việc đánh giá cắt lớp vi tính và lâm sàng trước phẫu thuật rất quan trọng vì nếu là u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chống chỉ định sinh thiết vì khi cắt u không hoàn toàn sẽ gieo rắc các tế bào u dẫn đến nguy cơ tái phát cao.^{12,52} Với các trường hợp viêm cấp mới tiến triển trong vài ngày, không nên sinh thiết, dùng steroids để chống viêm. Bệnh nhân nghi ngờ có u hỗn hợp tuyến lệ lành tính nếu tiền sử bệnh dài, khối vùng tuyến lệ có vỏ, hình tròn hoặc bầu dục nên cắt bỏ cả khối bảo tồn vỏ qua đường mở xương. Trong trường hợp nghi ngờ ung thư biểu mô, sinh thiết để chẩn đoán xác định sau đó phẫu thuật triệt để loại bỏ khối u bao gồm cả mô mềm và xương. Hiện nay phác đồ điều trị ung thư tuyến lệ là phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu phối hợp xạ trị, hóa trị. Dựa trên kết quả các nghiên cứu, phẫu thuật bảo tồn cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tốt và ít bị ảnh hưởng của độc tính tia xạ. Hóa trị tiêm nội động mạch hoặc hóa trị tiêm tĩnh mạch có thể giảm kích thước khối u và đạt kết quả tốt khi kết hợp với phẫu thuật bảo tồn. Tuy nhiên, tỉ lệ sống sót khi điều trị bằng hóa trị hỗ trợ vẫn chưa được chứng minh. Kỹ thuật xạ trị như xạ trị proton có thể tăng hiệu quả điều trị và ít độc tính với các mô lân cận như não, nhãn cầu. Các nghiên cứu điều trị đích nhằm đến các gen gây ung thư áp dụng cho ung thư biểu mô dạng tuyến nang, đặc biệt có giá trị với ung thư tái phát hoặc di căn từ nơi khác. Với u lympho, sinh thiết u kích thước đủ lớn qua đường mi mắt, sau đó xạ trị sau phẫu thuật để điều trị phần u còn lại. Với các trường hợp bệnh sarcoid hoặc viêm mạn tính, sau khi dùng steroids toàn thân cần thực hiện sinh thiết qua đường mi mắt. Nền tảng trong việc xử trí tổn thương lympho lành tính và ác tính của tuyến lệ không phải là phẫu thuật mà là kết hợp nhiều phương thức của hóa trị và xạ trị. Chỉ định phẫu thuật của u lympho là phẫu thuật nhằm mục đích sinh thiết (có thể sinh thiết lấy một mẫu nhỏ khối u hoặc cắt toàn bộ khối u tối đa – vừa mục đích phẫu thuật loại bỏ khối u vừa mục đích sinh thiết làm mô bệnh học) để xác định chẩn đoán, sau đó chọn phương pháp điều trị phù hợp (hóa chất hoặc xạ trị tại chỗ).

1.2.1. Điều trị u hỗn hợp tuyến lệ lành tính

Chỉ định và phương pháp điều trị: Điều trị u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chủ yếu là cắt bỏ khối u hoàn toàn, lấy toàn bộ vỏ khối u. U thùy mi có chỉ định cắt bỏ cả khối qua đường nếp mi. U thùy hốc mắt có chỉ định cắt bỏ hoàn toàn qua đường mở xương hốc mắt thành ngoài.

Chống chỉ định: Không sinh thiết để tránh u tái phát vì khi cắt u không hoàn toàn sẽ gieo rắc các tế bào u.



Hình 1.13. Phẫu thuật cắt bỏ u hỗn hợp tuyến lệ

A. Đường rạch da lấy bỏ khối u. B. Khối u trong mô. C. Hình ảnh đại thể khối u có vỏ bọc, màu vàng sáng, nhiều thùy nhỏ

Nguồn: Andreassen và cộng sự (2016)⁵³

Kết quả điều trị: Hầu hết u hỗn hợp tuyến lệ được cắt bỏ hoàn toàn cả khối, không tái phát sau điều trị. Perez và cộng sự (2006) nghiên cứu u biểu mô tuyến lệ cho kết quả tất cả các u hỗn hợp tuyến lệ lành tính đều được cắt bỏ cả khối hoàn toàn, có duy nhất 1 bệnh nhân nạo vét hốc mắt năm 1974. Không có u nào tái phát sau điều trị. Alkatan và cộng sự (2014) cho rằng u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là loại u biểu mô lành tính hay gặp nhất, được chẩn đoán chính xác và can thiệp ít nguy cơ tái phát tại chỗ nhất.⁵⁴ Nhìn chung, ở u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, tỷ lệ tái phát 15 năm ít hơn 3% nếu khối u được loại bỏ hoàn toàn tại thời điểm phẫu thuật ban đầu, 32% nếu khối u được sinh thiết để loại bỏ. Mặc dù có theo dõi tái phát, tỉ lệ sống 15 năm gần như là 100%. Các khối u lâu năm, tái phát và không được loại bỏ hoàn toàn có thể chuyển dạng ác tính. Ước tính sự chuyển dạng ác tính khoảng 10% sau 20 năm sau khi điều trị ban đầu và 20% sau 30 năm. Shields và cộng sự (2004) báo cáo thời gian chuyển sang dạng ác tính là 60 năm.⁵⁵ Theo Rose và cộng sự (1992), để giảm nguy cơ tái phát và ác tính hóa, u hỗn hợp tuyến lệ cần cắt bỏ hoàn toàn, không sinh thiết.²⁸

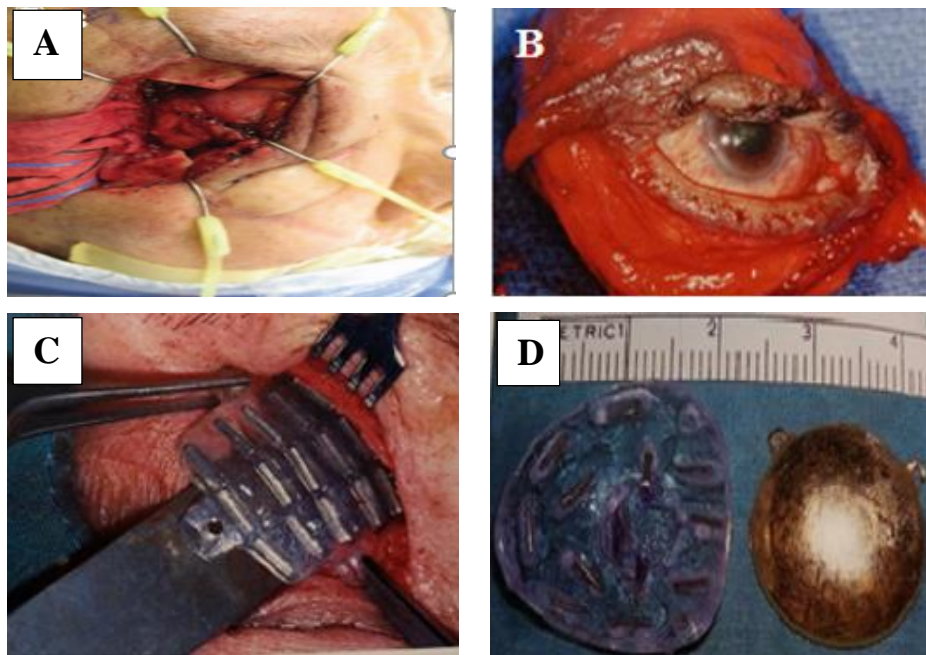
1.2.2. Điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ

Ung thư biểu mô tuyến lệ dạng tuyến nang là loại ung thư biểu mô ác tính hay gặp nhất của tuyến lệ, hiếm gặp, chỉ chiếm 1,6% u hốc mắt. U phát triển chậm, hay tái phát mặc dù được điều trị. Mục đích của điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ là kiểm soát tại chỗ và phòng di căn xa.

Chỉ định và phương pháp điều trị: Điều trị thích hợp cho ung thư biểu mô tuyến lệ còn tranh cãi. Lịch sử, nạo vét tổ chức hóc mắt là điều trị phẫu thuật hay áp dụng nhất cho ung thư biểu mô dạng tuyến nang vì u không có vỏ bọc và u hay thâm nhiễm mô mềm xung quanh. Việc nạo vét tổ chức hóc mắt phối hợp với cắt bỏ xương hóc mắt vẫn còn tranh cãi nếu áp dụng ở tất cả các bệnh nhân u biểu mô tuyến lệ ác tính vì lợi ích sống còn. Ngoài ra một số tác giả còn cho rằng loại bỏ thành xương hóc mắt có thể làm reo rắc các tế bào u còn sót hoặc các tế bào u ngoại vi thâm nhiễm vào nền sọ. Nạo vét tổ chức hóc mắt là lấy bỏ toàn bộ mi mắt, kết mạc, nhãn cầu, thị thần kinh, cơ vận nhãn, tuyến lệ, mỡ hóc mắt. Có hai kỹ thuật nạo vét tổ chức hóc mắt là kỹ thuật nạo vét cắt bỏ toàn bộ mi mắt và kỹ thuật nạo vét bảo tồn mi mắt. Tuy nhiên nạo vét tổ chức hóc mắt không ngăn chặn được tái phát hoặc tử vong. Sau này, phương châm phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu kết hợp xạ trị cho phép kiểm soát tại chỗ, bảo tồn thị lực và ít tổn hại cho bề mặt nhãn cầu. Xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật đóng vai trò mấu chốt trong kiểm soát tại chỗ ung thư biểu mô tuyến lệ, là một bước quan trọng của phác đồ điều trị để quản lý ung thư biểu mô tuyến lệ, đặc biệt là loại mô học có xu hướng xâm lấn quanh thần kinh như ung thư biểu mô dạng tuyến nang. Xạ trị được khuyến cáo cho tất cả các khối u biểu mô ác tính và trong các trường hợp cắt bỏ phẫu thuật không hoàn toàn, di căn hạch vùng và có di căn ngoài vỏ ở những ung thư biểu mô không phải dạng tuyến nang. Xạ trị proton có hiệu quả và ít ảnh hưởng đến não và nhãn cầu. Khi xạ trị bệnh nhân được bảo vệ giác mạc phía trước bằng miếng bảo vệ giác mạc hình bầu dục 12 mm. Tấm chắn này giảm được 15% liều u và cũng giảm ảnh hưởng đến hoàng điểm và thị thần kinh. Theo dõi biến chứng đục thủy tinh thể, tổn thương võng mạc, thị thần kinh, glôcôm và ảnh hưởng đến mắt còn lại. Hóa trị trong động mạch hoặc hóa trị truyền tĩnh mạch hỗ trợ nhằm giảm kích thước khối u rất hiệu quả trong việc phối hợp với phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu, tuy nhiên lợi ích về tuổi thọ của hóa trị hỗ trợ chưa được chứng minh. Phương pháp hóa trị nội động mạch hỗ trợ trước phẫu thuật chỉ áp dụng được với bệnh nhân có động mạch tuyến lệ còn nguyên vẹn.⁵⁶ Các nghiên cứu về mặt sinh học phân tử cho thấy đột biến gen ung thư chiếm tỉ lệ cao trong ung thư biểu mô tuyến lệ, điều này cho thấy việc điều trị đích là gen ung thư có thể áp dụng cho các trường hợp ung thư di căn hoặc tái phát.⁵⁷

Kết quả điều trị: Trong một số tài liệu của Wright và cộng sự (1992) tỉ lệ sống sót của bệnh nhân không liên quan với việc có cắt bỏ xương hóc mắt.¹⁰ Trên ung thư biểu mô, u tái phát ở phần mềm hoặc xương gần vị trí u nguyên phát, di căn hạch lympho hoặc di căn xa gặp ít hơn và muộn hơn. Phân tích thống kê cho thấy nguy cơ

ung thư biểu mô dạng tuyến nang tái phát nhiều năm sau điều trị. Tỷ lệ tái phát của ung thư biểu mô dạng tuyến nang hay gặp ở nhóm dạng tế bào đáy hơn. Nạo vét tổ chức hốc mắt không làm giảm tỷ lệ tái phát của ung thư biểu mô dạng tuyến nang.¹⁰ Trong 7 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang được điều trị tại Đại học của Trung tâm ung thư Anderson Texas được nạo vét tổ chức hốc mắt, cắt bỏ xương hốc mắt, xạ trị sau phẫu thuật có 5 bệnh nhân có di căn xa và tử vong trong vòng 12 đến 32 tháng sau phẫu thuật. Kết quả này cho thấy cách xử trí ung thư biểu mô dạng tuyến nang rất tích cực, mặc dù phẫu thuật rộng rãi có thể kiểm soát tại chỗ tình trạng thâm nhiễm xung quanh nhưng không giảm nguy cơ di căn xa và không cải thiện tỷ lệ tử vong. Gensheimer và cộng sự (2013) đã mô tả 11 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang điều trị bằng xạ trị nơ-tron trong đó 4 bệnh nhân được nạo vét tổ chức hốc mắt và 5 bệnh nhân phẫu thuật eye-sparing sau đó xạ trị tia nơ-tron bổ trợ. Kết quả là 6/11 (54,5%) bệnh nhân tử vong với thời gian theo dõi trung bình 6,25 năm, 3/6 bệnh nhân này có tái phát tại chỗ và 4 bệnh nhân có di căn xa. Nói chung, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm là 80%, và trong hầu hết các trường hợp, chức năng thị giác không được bảo tồn tốt.⁵⁸



Hình 1.14. Phẫu thuật cắt bỏ ung thư biểu mô dạng tuyến nang

A. Phẫu thuật cắt bỏ khối u, bảo tồn nhãn cầu qua đường cắt bỏ xương. B. Mẫu nạo vét tổ chức hốc mắt. C. Xạ trị tại chỗ, tấm xạ Iodine-125 thiết kế phù hợp đặt ở trên ngoài hốc mắt. D. Tấm xạ trị hoạt tính I-125 và tấm vàng đặt lên củng mạc bảo vệ nhãn cầu với xạ trị

Nguồn: Rootman và cộng sự (2003)⁵⁹

Biên chứng sau điều trị: Xạ trị có thể gây đục thủy tinh thể, tổn thương võng mạc, thị thần kinh, glôcôm và ảnh hưởng đến mắt còn lại.

Từ những năm 1930, xạ trị đơn thuần bước đầu được sử dụng trong điều trị u tuyến lệ. Những năm sau đó xạ trị đơn thuần được thay thế bằng nạo vét tổ chức hóc mắt triệt để nhằm giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ và kéo dài tuổi thọ.⁶⁰ Reese và cộng sự (1964) cho rằng khi ung thư biểu mô thâm nhiễm xương sẽ gây tái phát u thường xuyên do vậy phẫu thuật ban đầu cần phẫu thuật triệt để. Họ đề xuất cắt bỏ thành ngoài và bờ hóc mắt, phối hợp nạo vét tổ chức hóc mắt. Có duy nhất 1 bệnh nhân sống không bệnh 10 năm. Bệnh nhân này đã được nạo vét + cắt bỏ xương, sau đó được xạ trị, giải phẫu bệnh cho thấy đã cắt đến phần mô lành nhưng tổ chức u đã thâm nhiễm mô mềm hóc mắt.⁶¹ Henderson và cộng sự (1986) nhận định ung thư biểu mô dạng tuyến nang là loại u hay gặp nhất và ác tính nhất u tuyến lệ. Nếu chúng ta tìm ra được phương pháp điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến nang thì việc xử lý các u tuyến lệ ác tính khác sẽ trở nên dễ dàng hơn nhiều. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang cũng là một u ác tính nhất của u nguyên phát hóc mắt. Phẫu thuật triệt để cắt bỏ xương chỉ nên áp dụng với các trường hợp u tái phát, thường các u xâm nhiễm từ từ theo các lần phẫu thuật. Cắt bỏ xương triệt để gây nguy cơ cao nhiễm trùng máu, viêm màng não và tử vong.⁶² Những thập kỉ tiếp theo, điều trị u tuyến lệ ác tính có nhiều tiến bộ đáng kể.^{21,63,64} Polito và cộng sự (1993) đã chỉ ra nhược điểm của nạo vét tổ chức hóc mắt, đặc biệt liên quan đến kết quả điều trị.^{20,63} Meldrum và cộng sự (1998) lần đầu tiên báo cáo sử dụng hóa trị tân bổ trợ ở 2 bệnh nhân ung thư biểu mô của tuyến lệ. Phác đồ điều trị bao gồm Cisplatin và Doxorubicin tiêm tĩnh mạch, sau đó nạo vét tổ chức hóc mắt và chiếu xạ vùng ổ mắt, sau phẫu thuật sử dụng hóa trị bổ trợ là tiếp tục tăng cường Cisplatin và Doxorubicin tiêm tĩnh mạch.⁶⁵ Theo Esmali và cộng sự (2004), hầu hết các bệnh nhân đã được phẫu thuật triệt để và giảm đáng kể tái phát.⁶⁶ Trong 6 bệnh nhân nạo vét tổ chức hóc mắt có cắt bỏ xương có 4 bệnh nhân có bằng chứng mô bệnh học và lâm sàng có xương, 2 bệnh nhân khác không có XQ, lâm sàng và bằng chứng mô bệnh học có xương. Sau đó, 2 bệnh nhân này được cắt bỏ tiếp xương để giảm nguy cơ tái phát tại chỗ trong tương lai. Trong nghiên cứu của Perez và cộng sự (2006), ung thư biểu mô dạng tuyến nang có 4 trường hợp không tái phát lần lượt sau 14, 27, 67, 171 tháng từ khi được điều trị. Có 5 trường hợp tái phát tại chỗ kèm hoặc không kèm di căn xa (phổi, xương, não) và tất cả 5 trường hợp này tử vong do bệnh này trong khoảng thời gian trung bình là 77,8 tháng sau điều trị. Có 1 bệnh nhân

không theo dõi được và 2 trường hợp tử vong trong thời gian điều trị bệnh. Ngoài ra, trong nghiên cứu có bệnh nhân bị u hỗn hợp tuyến lệ ác tính. Bệnh nhân nữ, 38 tuổi, có khối không đau mắt phải, bệnh 10 tháng. Khám lâm sàng thấy khối cứng ở góc mi trên ngoài, cố định ở thành xương hốc mắt, kích thước khoảng 3cm, không giảm thị lực và hạn chế vận nhãn. Trên cắt lớp vi tính có hình ảnh phá hủy xương ở thành trên hốc mắt. Bệnh nhân đã được cắt bỏ u rộng rãi, giải phẫu bệnh cho thấy đã cắt đến tổ chức lành, sau đó xạ trị bổ trợ, bệnh nhân vẫn chưa tái phát sau 29 tháng điều trị. Về vi thể, u gồm hai phần lành tính và ác tính. Phần lành tính là u hỗn hợp lành tính, phần ác tính là ung thư biểu mô tuyến có đặc điểm thâm nhiễm vò và mạch máu.⁶⁷ David và cộng sự (2006) đã công bố kết quả điều trị ở 9 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang của tuyến lệ được điều trị bằng phương pháp như trên. Nhóm 9 bệnh nhân này được so sánh với 7 bệnh nhân thuộc nhóm chứng chỉ điều trị bằng phẫu thuật nạo vét tổ chức hốc mắt đơn thuần. Tác giả kết luận 9 bệnh nhân này đã cải thiện khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ và thời gian sống không bệnh dài hơn nhóm chứng.⁶⁸ David và cộng sự (2013) cũng xuất bản một báo cáo khác sử dụng phương pháp như trên ở 19 bệnh nhân bao gồm các bệnh nhân trong tất cả các báo cáo trước. Nghiên cứu đã phân tầng lại 19 bệnh nhân này thành 2 nhóm: nhóm đầu tiên đáp ứng tốt rõ rệt bao gồm 8 bệnh nhân (nhóm 1) so với 11 bệnh nhân còn lại (nhóm 2). Nghiên cứu cho thấy nhóm 1 có kết quả tốt hơn là do “động mạch tuyến lệ nguyên vẹn, không có gián đoạn hàng rào xương”. Các tác giả báo cáo 100% sống không bệnh ở bệnh nhân nhóm 1. Tuy nhiên, có một số lưu ý cần cân nhắc lại liên quan đến các kết luận của báo cáo này. Đầu tiên, nhóm 1 và 2 không giống nhau về biểu hiện bệnh ở xương và diện cắt phẫu thuật (diện cắt còn u ở 2/8 bệnh nhân ở nhóm 1 và 9/11 bệnh nhân ở nhóm 2). Tiếp theo là không có thông tin nào đưa ra kích thước của khối u, một yếu tố có vai trò quan trọng với tiên lượng bệnh. Hơn nữa, không có giải thích về sự khác biệt kết quả giữa nhóm 1 và 2. Các tác giả đã không cung cấp bằng chứng lâm sàng hoặc X quang về sự nguyên vẹn của động mạch tuyến lệ cho bất kỳ bệnh nhân nào trong số 19 bệnh nhân. Điều này rất quan trọng, đặc biệt là vì hóa trị liệu trong động mạch được truyền qua một nhánh của động mạch cảnh bên ngoài. Kết luận của nghiên cứu là hóa trị nội động mạch có thể kiểm soát tại chỗ dựa nghiên cứu hồi cứu ở 19 bệnh nhân. Tác dụng phụ của phương pháp điều trị có thể là một trong những lý do cho việc bệnh nhân tuân thủ thấp ở nhóm 2. Đã có ít nhất 3 trường hợp tái phát được ghi nhận sau khi hóa trị tân bổ trợ nội động mạch trước phẫu thuật và xạ trị liều cao ngoài các bệnh

nhân có trong nghiên cứu này.⁶⁹ Trong báo cáo của Roshan và cộng sự (2015), xạ trị chỉnh hợp 3 chiều được sử dụng ở 10 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang của tuyến lệ bao gồm 8 bệnh nhân phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u, sau đó xạ trị với liều trung bình 60 Gy và 2 bệnh nhân tiến triển tại chỗ điều trị bằng tia xạ sau khi sinh thiết.⁷⁰ Các tác giả báo cáo kiểm soát tại chỗ tốt ở 8 bệnh nhân với thời gian theo dõi trung bình là 21 tháng. Trong một báo cáo khác được công bố cùng năm, xạ trị sử dụng ở 22 bệnh nhân ung thư biểu mô vùng ổ mắt sau khi phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu. Kiểm soát tại chỗ hốc mắt tốt ở tất cả các trường hợp với thời gian theo dõi trung bình là 43 tháng. Esmaeli và cộng sự (2016) có 7 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ được phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu, tiếp sau xạ trị proton với tổng liều trung bình 60 Gy (hiệu quả sinh học tương đối). Tại thời điểm theo dõi trung bình 30 tháng, tất cả 7 bệnh nhân trong nhóm này đã bảo tồn nhãn cầu với thị lực > 20/40 và không có bằng chứng tái phát tại chỗ. Tác giả đã mô tả kỹ thuật chiếu chếch nhãn cầu (eye-deviation) giới hạn tối đa liều ảnh hưởng đến giác mạc < 35 Gy để không gây độc cho giác mạc. Dựa vào kinh nghiệm lâm sàng và tác dụng phụ của xạ trị, các tác giả đưa ra nhận định là xạ trị proton ít gây độc cho não bộ vùng lân cận và bề mặt nhãn cầu.⁵⁶ Những năm gần đây, nhiều báo cáo mới như Esmaeli và cộng sự (2016), Woo và cộng sự (2018), Wolkow và cộng sự (2018) cho thấy lợi ích của phẫu thuật bảo tồn mắt (eye-sparing) phối hợp xạ trị bổ trợ.⁷¹⁻⁷³ Trong nhiều nghiên cứu gần đây, Hung và cộng sự (2019), Han và cộng sự (2018) kết luận phẫu thuật bảo tồn mắt phối hợp xạ trị sau phẫu thuật đã mang lại kết quả kiểm soát tại chỗ và thời gian sống dài hơn.^{74,75}

1.2.3. Điều trị quá sản lympho

Chỉ định điều trị: Ngược lại với các khối u biểu mô của tuyến lệ, nền tảng trong việc quản lý tổn thương lympho của tuyến lệ không phải là phẫu thuật mà là kết hợp khác nhau của hóa trị và xạ trị hoặc corticoid. Xử trí u lympho dựa vào kết quả mô bệnh học, tùy từng trường hợp cụ thể. Quá sản lympho lành tính được điều trị ban đầu với steroid liều cao và/ hoặc liệu pháp tia xạ chùm bên ngoài (External beam radiation therapy - EBRT) với khoảng 20Gy. Rituximab (kháng thể đơn dòng) cũng là một lựa chọn tối ưu trong các trường hợp không đáp ứng với xạ trị.⁷⁶ Các báo cáo gần đây cho thấy dùng rituximab có thể có hiệu quả, tuy nhiên thuốc này có nguy cơ tăng nguy cơ nhiễm trùng và bệnh lý tế bào máu tiến triển nặng hơn.^{77,78}

Kết quả và biến chứng điều trị: Tất cả các u lympho được xem xét như là một khối u thực sự cần điều trị toàn thân và tại chỗ đầy đủ (xạ trị hoặc hóa chất).⁷⁹

Tiêm corticosteroid là phương pháp thay thế tốt cho bệnh nhân không dung nạp được steroid. Tiêm có thể thực hiện dễ dàng tại phòng tiểu phẫu, thuốc giá thành không đắt. Việc dùng steroids quanh nhãn cầu được chỉ định cho nhiều bệnh lý mắt như viêm màng bồ đào, viêm tổ chức hốc mắt tự phát, chắp, bệnh lý tuyến giáp thể hoạt tính.^{80,81} Tương tự, dùng steroids trong hốc mắt có kết quả điều trị tốt với viêm tổ chức hốc mắt tự phát. Andrew và cộng sự (2015) chỉ ra mới chỉ có hai báo cáo về việc tiêm steroids tại tổn thương trong điều trị quá sản lympho lành tính kết mạc, chưa có một báo cáo nào về kỹ thuật này với quá sản lympho hốc mắt. Hai bệnh nhân bị quá sản lympho lành tính kết mạc đều ở tuổi 80, được tiêm 20mg triamcinolone trong tổn thương, các tổn thương biến mất hoàn toàn sau 3 tháng mà không có bất kỳ biến chứng nào. Một bệnh nhân có tái phát sau 42 tháng theo dõi và bệnh nhân còn lại chết (nguyên nhân không liên quan) sau 9 tháng điều trị mà không có dấu hiệu của bệnh.^{82,83} Biến chứng nguy hiểm nhất của tiêm corticosteroid hốc mắt là tắc động mạch võng mạc do huyết khối tĩnh thể corticosteroid hoặc do trào ngược dòng chảy vào động mạch võng mạc do áp lực tiêm thuốc cao.⁸¹ Thực tế, tỉ lệ biến chứng này rất thấp và liên quan với tiêm vào mạch máu mao mạch. Để giảm nguy cơ biến chứng này cần rút lại pittong trước khi tiêm, dùng kim tiêm 27-gauge hoặc to hơn và theo dõi thị lực trong suốt thời gian trong và sau tiêm.⁸¹ Biến chứng tăng nhãn áp hiếm gặp. Một số những tác dụng phụ sau tiêm khác như hoại tử da, teo mỡ dưới da, hoại tử củng mạc, suy thận và đục thể thủy tinh.⁸¹ Nghiên cứu thứ hai thực hiện trên 5 bệnh nhân, tất cả đều có đáp ứng tốt với tiêm steroids trong xử lý hốc mắt trong đó 80% (4 ca) thoái lưu hoàn toàn các triệu chứng cơ năng và thực thể (khối sung mi trên góc ngoài, song thị, lồi mắt, hết khối mi trên góc ngoài trên cắt lớp vi tính). Kết quả nghiên cứu cho thấy tiêm corticosteroids vào tổn thương là một phương pháp điều trị tốt cho quá sản lympho hốc mắt trước (quá sản lympho tuyến lệ) nhưng có thể cần phải tiêm nhắc lại. Theo Andrew, mục đích của nghiên cứu để đánh giá lợi ích của tiêm triamcinolone điều trị tăng sản lympho phản ứng tuyến lệ. Phương pháp nghiên cứu là chẩn đoán dựa vào kết quả mô bệnh học. Lượng mô được cắt bỏ từ khối u được quy định nhỏ hơn 25% tổng thể tích khối u nên sinh thiết không ảnh hưởng đến việc đánh giá. Bệnh nhân được giải thích kỹ nguy cơ và lợi ích của việc tiêm thuốc và kí giấy cam đoan. Thuốc được tiêm trực tiếp vào tổn thương và lặp lại sau 4 tuần nếu tổn thương chưa thoái lưu. Kết quả đạt được là thoái lui hoàn toàn, hết các triệu chứng cơ năng và thực thể ở 4 trường hợp (80%) trong đó 2 trường hợp cần 1 lần tiêm và 2 trường hợp cần 2 lần tiêm. Có 1

trường hợp vẫn còn u trên cắt lớp vi tính. Không có bệnh nhân nào bị tăng nhãn áp. Một ca phát triển sang cả hai mắt sau tiêm lần hai 1 tháng, mặc dù đáp ứng với tiêm lần đầu rất tốt. Các triệu chứng lâm sàng và triệu chứng trên cắt lớp vi tính thoái lui hoàn toàn khi bệnh nhân được dùng corticosteroids toàn thân phối hợp rituximab.⁸⁴ Nghiên cứu cho thấy tiêm corticosteroid có tác dụng điều trị cho quá sản lympho lành tính và đóng vai trò quan trọng như là một bước đầu tiên điều trị quá sản lympho lành tính của tuyến lệ.

Một số quá sản lympho tuyến lệ đáp ứng rất tốt với steroid hơn là xạ trị. Theo nghiên cứu của Polito và cộng sự (1993), trong 33 bệnh nhân u lympho hốc mắt có 22 quá sản lympho lành tính (11/22 bệnh nhân, 50% vị trí tuyến lệ) và 11 quá sản lympho không điển hình (2/22 bệnh nhân, 27% vị trí tuyến lệ). Nhóm quá sản lympho ở vị trí tuyến lệ chiếm 42% (14/33). Điều trị dùng steroids toàn thân (prednisone, 80mg/ngày, giảm liều dần) hoặc xạ trị ngoài hốc mắt (20 – 29 Gy).²⁰ Những năm gần đây, xạ trị được dùng nhiều hơn dùng steroids. Một số bệnh nhân không điều trị do triệu chứng nhẹ, hoặc từ chối điều trị hoặc không theo dõi được. Thời điểm cuối cùng theo dõi bệnh nhân là khi tiến triển thành u lympho ác tính non-Hodgkin, khoảng 2 đến 13 năm (trung bình 4,5 năm). Kết quả là 28 bệnh nhân không tiến triển đến u lympho ác tính non-Hodgkin, 13 bệnh nhân điều trị prednisone uống, 7 bệnh nhân xạ trị (trong đó có 2 ca không thành công với steroids) và 8 bệnh nhân không điều trị. Kết quả điều trị của nghiên cứu cho thấy có 12/33 bệnh nhân (36,4%) tiến triển thành u lympho ác tính với tỉ lệ tương đương nhau ở cả hai nhóm: 4/11 ở nhóm quá sản lympho lành tính và 8/22 ở nhóm quá sản lympho không điển hình. Có 7/33 bệnh nhân (21,2%) có u lympho ác tính hệ thống. Có 2/33 bệnh nhân (6%) được chẩn đoán là u lympho ác tính hệ thống sau 4 và 5 năm. Có 3/33 bệnh nhân (9%) tiến triển thành u lympho ác tính non-Hodgkin sau 2, 2 và 6 năm, đều là độ ác tính thấp. Trong 33 bệnh nhân có 14 bệnh nhân ở vị trí tuyến lệ (có 8 u lympho ác tính non-Hodgkin, 57%), 19 bệnh nhân ngoài tuyến lệ (có 4 ca u lympho ác tính non-Hodgkin, chiếm 21%). Có 5 quá sản lympho lành tính không điều trị, chỉ sinh thiết để chẩn đoán sau đó theo dõi. Có 3 bệnh nhân có khối nhỏ, không có triệu chứng khó chịu sau sinh thiết. Còn 2 bệnh nhân còn lại (trong đó có 1 trường hợp ở vị trí tuyến lệ) tiến triển thành u lympho ác tính non-Hodgkin sau 2 và 6 năm. Có 3 bệnh nhân quá sản lympho không điển hình không điều trị, trong đó 2 trường hợp có khối nhỏ không có triệu chứng khó chịu sau sinh thiết, 1 trường hợp còn lại tiến triển thành u lympho ác tính non-Hodgkin sau 5

năm. Có 10 bệnh nhân quá sản lympho lành tính được điều trị với steroids uống có 6 bệnh nhân (trong đó 2 trường hợp ở vị trí tuyến lệ) có phản ứng hoàn toàn và ổn định, 1 bệnh nhân thoái lưu một phần triệu chứng nhưng khối u hốc mắt không thay đổi, 1 bệnh nhân quá sản lympho lành tính ở vị trí tuyến lệ tái phát khi giảm liều, sau đó được xạ trị, sau khi dùng liều xạ 28 Gy. Bệnh nhân có tác dụng phụ là viêm da và viêm hốc mắt nên lại sử dụng steroids, kết quả là khối u giảm một phần kích thước. Có 2 bệnh nhân (cả trường hợp ở vị trí u tuyến lệ) thoái lưu hoàn toàn nhưng tái phát sau 2 và 4 năm thành u lympho ác tính non-Hodgkin. Có 3 bệnh nhân quá sản lympho không điển hình được điều trị với steroids uống, có thoái lưu triệu chứng một phần nhưng khối u không thay đổi. Có 1 bệnh nhân có u ở vị trí tuyến lệ được điều trị bằng xạ trị, có đáp ứng hoàn toàn và ổn định. Có 4 bệnh nhân quá sản lympho lành tính được xạ trị, trong đó có 2 bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn và ổn định, 2 bệnh nhân có đáp ứng một phần (cả 2 bệnh nhân có tổn thương ở tuyến lệ, trong đó có 1 bệnh nhân không đáp ứng với corticoid). Có 3 bệnh nhân quá sản lympho không điển hình (đều ở vị trí tuyến lệ) được xạ trị đều đáp ứng hoàn toàn và ổn định. So sánh bệnh nhân xạ trị với bệnh nhân không được xạ trị (dùng steroid + không điều trị) thấy xạ trị có thể ngăn không tiến triển thành u lympho ác tính non-Hodgkin. Các bệnh nhân u lympho ác tính non-Hodgkin được chẩn đoán ở 11 bệnh nhân (7 trường hợp có biểu hiện ở hốc mắt, 4 trường hợp muộn hơn). Các bệnh nhân ở giai đoạn IE (ngoài hạch) được xạ trị (20 – 35 Gy), các giai đoạn khác (II – IV) được điều trị hóa chất, có thể phối hợp xạ trị.⁸⁵ Thời gian theo dõi dao động từ 2 đến 6 năm. Thoái lưu hoàn toàn ở cả 2 bệnh nhân giai đoạn ngoài hạch. Trong 4 bệnh nhân giai đoạn II có 2 bệnh nhân thoái lưu hoàn toàn và 2 bệnh nhân đáp ứng một phần (giảm hơn 50% tổng đường kính lớn nhất khối u và đường vuông góc với nó).⁸⁶ Cả 3 bệnh nhân giai đoạn III đáp ứng một phần. Cả 2 bệnh nhân giai đoạn IV có 1 bệnh nhân tử vong sau 2 năm, bệnh nhân thứ 2 đáp ứng hoàn toàn sau 4 năm theo dõi. Các nghiên cứu cho thấy cả quá sản lympho lành tính và quá sản lympho không điển hình tỉ lệ tiến triển thành u lympho ác tính đều cao (45% sau 5 năm). u lympho ác tính chủ yếu được chẩn đoán ở giai đoạn hốc mắt và hầu hết tồn tại 6 năm.¹³ Trong nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ cao của u lympho ác tính non-Hodgkin (57%) từ quá sản lympho ở tuyến lệ. Nghiên cứu cho thấy xạ trị có thể làm giảm tình trạng tiến triển thành u lympho ác tính non-Hodgkin, mặc dù căn cứ mẫu lớn hơn để khẳng định. Trong nghiên cứu, không có bệnh nhân xạ trị nào tiến triển thành u lympho ác tính non-Hodgkin, trong khi đó 3 bệnh nhân không được điều trị và 2 bệnh nhân được điều trị với steroids

(15%) đều tiến triển thành u lympho ác tính non-Hodgkin. Prednisone không hiệu quả với quá sản lympho không điển hình.

1.2.4. Điều trị u lympho ác tính

Chỉ định và phương pháp điều trị: Không phẫu thuật nào cắt bỏ được hoàn toàn khối u lympho vì u thường không có ranh giới rõ. Nếu u lympho ác tính có biểu hiện toàn thân, bệnh nhân có chỉ định dùng hóa trị.⁸⁷ Nếu u lympho ác tính tại chỗ, bệnh nhân không có chỉ định dùng hóa trị (ngoại trừ u lympho ác tính tế bào B lớn), mà sử dụng xạ trị. Thông thường liều xạ trị là 20 - 25 Gy cho u lành tính và 35 - 40 Gy cho u ác tính.^{88,89} Biện pháp miễn dịch, dùng interferon- α cho u lympho ác tính tuyến lệ vẫn chưa được công nhận chính thức.

Pinnix (2017) cho thấy xạ trị liều thấp 20 Gy x 2 cho hiệu quả tốt 100% với dạng u lympho ác tính không Hodgkin ở vùng phần phụ nhãn cầu. Tác giả cho rằng nên xạ trị liều thấp trong điều trị ban đầu, nếu có tái phát thì xạ trị lại.⁹⁰ Dùng xạ trị một phần hốc mắt liều thấp tại chỗ cho tỉ lệ sống sót 100%, tỉ lệ thất bại 5,3% và 21,4% bệnh vẫn tiến triển, tốt hơn so với xạ trị toàn hốc mắt.⁹¹ Trong nghiên cứu của Farmer và cộng sự (2005), trong 5 bệnh nhân u lympho ác tính nguyên phát có 4 bệnh nhân đáp ứng tốt với xạ trị tại chỗ, 1 bệnh nhân từ u lympho vùng rìa ngoài hạch (EMZL) chuyển thành u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) có chỉ định hóa trị.⁹²

Kháng thể đơn dòng hiện nay được công nhận dùng cho u lympho ác tính đặc biệt là u lympho ác tính tế bào B độ ác tính thấp là kháng thể đơn dòng kháng CD20 rituximab có tác dụng phá hủy tế bào B.⁹³ Trong nghiên cứu của Tuncer và cộng sự (2014) trên 10 bệnh nhân u lympho tuyến lệ không có lympho toàn thân, điều trị tiêm tĩnh mạch Rituximab kiểm soát hoàn toàn được khối u trong 2,5 năm chiếm tỉ lệ 36%. Nếu bệnh nhân đáp ứng kém với Rituximab hoặc tái phát có chỉ định xạ trị.⁹⁴

Điều trị ban đầu giai đoạn sớm của u lympho vùng rìa ngoài hạch (giai đoạn IE hoặc IIE) và u lympho thể nang (độ 1, 2 và 3A) của tuyến lệ là xạ trị chùm tia bên ngoài. Liều trong khoảng 20 Gy giúp kiểm soát bệnh tốt với tỷ lệ sống chung là 5 năm ở 100% u lympho thể nang và 75% ở u lympho vùng rìa ngoài hạch.

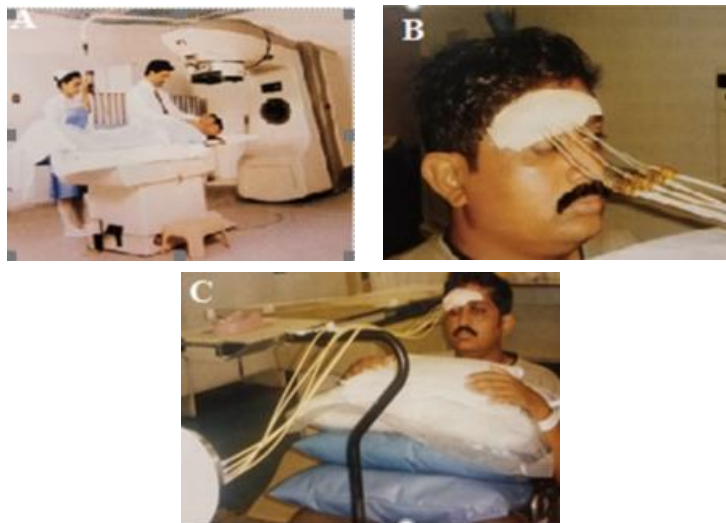
Bệnh nhân u lympho thể nang có triệu chứng toàn thân, hướng dẫn hiện tại khuyến cáo dùng kháng thể đơn dòng Rituximab phối hợp với (1) cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine và prednisone (R-CHOP); (2) cyclophosphamide,

vincristine và prednisone (R-CVP); hoặc (3) R-bendamustin, như các phương pháp điều trị đầu tiên có lợi bằng nhau với thời gian tiến triển trong vòng 3 năm là 70-80%.⁷⁶ Leukeran có hoặc không có Rituximab được dùng cho bệnh nhân cao tuổi, suy yếu.⁹⁵

Sau khi bệnh nhân đáp ứng với Rituximab - hóa trị, điều trị duy trì với Rituximab trong 2 năm. Bệnh nhân u lympho vùng rìa ngoài hạch của tuyến lệ đồng thời có u lympho toàn thân được điều trị theo cùng nguyên tắc như bệnh nhân u lympho thể nang.⁷⁶

Điều trị đầu tay cho bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ngay cả khi chỉ xảy ra ở tuyến lệ, là R-CHOP. Phân nhóm gồm bệnh nhân dưới 60 tuổi và có nguy cơ cao được điều trị bằng R-CHOP kết hợp với chất etoposide ức chế topoisomerase (R-CHOEP).

Bệnh nhân u lympho tế bào áo nang điều trị chính là R-CHOP. Phân nhóm bệnh nhân u lympho tế bào áo nang dưới 65 tuổi được điều trị chủ yếu bằng liệu pháp R-CHOP và cytarabine kết hợp với ghép tế bào gốc.



Hình 1.15. Tia xạ điều trị u lympho

A. Máy tia xạ ngoài. B, C. Xạ trị trên bệnh nhân (xạ trị tại chỗ)

Nguồn: Bartley và cộng sự (2002)⁴³

Kết quả điều trị: Tổng thời gian sống sót được xác định là thời gian từ ngày chẩn đoán đến ngày chết do bất kỳ nguyên nhân gì. Thời gian sống có bệnh không tiến triển là thời gian từ ngày chẩn đoán đến ngày đầu tiên của tái phát bệnh sau điều trị đầu tiên. Theo Rasmussen và cộng sự (2011), u lympho ác tính tỉ lệ sống không bệnh 5 năm là 59%. Thời gian không bệnh trung bình là từ thời gian chẩn đoán bệnh là 65 tháng.⁹⁶ Thời gian sống 5 năm là 100% ở bệnh nhân u lympho ác

tính dạng u lympho thể nang (FL), u lympho bào nhỏ (CLL), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (SLL), u lympho tế bào áo nang (MCL), thời gian sống 5 năm là 75% thể u lympho vùng rìa ngoài hạch (EMZL), 25% ở thể u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), 33% ở thể u lympho tế bào B không phân loại. Nhóm còn lại, tỉ lệ sống sót 5 năm là 70%. Nghiên cứu có 16 bệnh nhân (59%) chết trong lúc theo dõi. Tỉ lệ sống sót sau 5 năm của nhóm bệnh nhân còn lại là 70% cho thấy tiên lượng khá tốt phù hợp với tiên lượng tốt của các báo cáo các típ dưới phân loại độ ác tính thấp. Ngoài ra, tất cả 3 bệnh nhân được chẩn đoán là u lympho tế bào áo nang vẫn sống ở thời điểm cuối nghiên cứu và thoái lui hoàn toàn. Đây là kết quả tốt hơn mong đợi vì u lympho tế bào áo nang là một trong loại tiên lượng tồi nhất của các loại u lympho ác tính. Tỉ lệ sống sót cao của u lympho tế bào áo nang của 3 bệnh nhân trong nghiên cứu này là do họ dùng rituximab phối hợp hóa chất và hoặc ghép tế bào gốc tự thân trong suốt quá trình điều trị. Tỉ lệ sống sót của nhóm u lympho ác tính ngoài hạch trong nghiên cứu là 75%. So sánh với các nghiên cứu u lympho ác tính ngoài hạch vùng nhãn cầu và các nghiên cứu trước đó. Loại này ở tuyến nước bọt là 95 đến 100%. Sự khác biệt này cho thấy u lympho ác tính tuyến lệ tiên lượng tồi hơn tuyến nước bọt. Trong 4 bệnh nhân bị u lympho tế bào B lớn lan tỏa tuyến lệ, 2 bệnh nhân chẩn đoán là u lympho ác tính tuyến lệ nguyên phát, cả 2 đều tử vong vì nguyên nhân khác không phải là do u lympho ác tính. Ngược lại, 2 bệnh nhân được chẩn đoán thứ phát chết sau 4 và 21 tháng tính từ chẩn đoán ban đầu. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ sống sót bệnh nhân bị u lympho ác tính tuyến lệ đơn thuần và loại có lan ra hốc mắt sau hoặc bị cả 2 bên tuyến lệ không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên có thể do ít bệnh nhân. Nhóm u lympho ác tính không có yếu tố lâm sàng nào ảnh hưởng đến tử vong của bệnh nhân vì không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, phân tích 2 biến không thấy có sự khác biệt ý nghĩa về tử vong (lympho ác tính thấp và cao và u lympho ác tính tại chỗ với u lympho ác tính hệ thống).⁹⁶

Biến chứng sau điều trị: Biến chứng do xạ trị tại chỗ và hóa trị toàn thân bao gồm viêm da và viêm hốc mắt, đục thủy tinh thể, tổn thương võng mạc, thị thần kinh, glôcôm và ảnh hưởng đến mắt còn lại, rối loạn tiêu hóa, sút cân, rụng tóc, thiếu máu...

1.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Có rất nhiều yếu tố liên quan đến kết quả điều trị. Việc xác định yếu tố liên quan đến kết quả điều trị rất quan trọng, giúp cho bác sĩ tiên lượng được kết quả, tránh biến chứng và hạn chế khả năng tái phát.

Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị bao gồm:

- Tuổi: Tellado và cộng sự (1997) báo cáo bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang trẻ tuổi hơn có tiên lượng tốt hơn người nhiều tuổi nên tác giả nghĩ tuổi bệnh nhân là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.⁹⁷

- Kích thước u: Dựa vào kích thước u có thể lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp (phẫu thuật hay điều trị nội khoa), lựa chọn phương pháp phẫu thuật (cắt bỏ u một phần hoặc hoàn toàn). Kích thước u cũng liên quan đến tình trạng u sau điều trị, tình trạng lệch nhãn cầu, hạn chế vận nhãn, song thị, độ lồi, tác dụng phụ của điều trị (biến chứng), tái phát u, tử vong. Claros và cộng sự (2018) phát hiện kích thước u liên quan với thời gian xuất hiện bệnh và tuổi trung bình của bệnh nhân. Đặc biệt, nhóm tác giả chỉ ra các trường hợp u hỗn hợp tuyến lệ lành tính tái phát có dấu hiệu canxi hóa trên phim cắt lớp vi tính hơn ung thư biểu mô tuyến lệ.¹⁹ Ahmad và cộng sự (2009) cho rằng kích thước u lớn có liên quan đến tiên lượng kém ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang. Tuy nhiên không có bằng chứng nào cho thấy kích thước có ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính.⁹⁸

- Vị trí u: xác định đường tiếp cận khối u phù hợp. Kamei và cộng sự (1992) có quan điểm phẫu thuật cắt u hỗn hợp tuyến lệ lành tính qua đường mở xương thành ngoài ảnh hưởng tốt đến việc lấy toàn bộ khối u bao gồm cả vỏ vì thế giảm nguy cơ vỡ u và giảm thiểu tái phát u.⁹⁹

- Tính chất giải phẫu bệnh của u: bao gồm tính chất lành tính hay ác tính và phân giai đoạn AJCC ảnh hưởng đến phương pháp điều trị, tỉ lệ tái phát u và tỉ lệ tử vong. Khalil và cộng sự (2000) cho rằng ung thư tuyến lệ có tỉ lệ tử vong cao và mối liên quan giữa loại giải phẫu bệnh với tỉ lệ sống sót vẫn còn nhiều tranh cãi. Tác giả cho rằng cần thiết phải phân biệt các dạng dưới típ của ung thư biểu mô, ví dụ như ung thư biểu mô tuyến dạng đáy có tiên lượng tốt hơn ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng đáy.¹⁰⁰ Mặc dù Strianese và cộng sự (2007) thấy loại giải phẫu bệnh không có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tỉ lệ tái phát và tử vong bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ nhưng Forrest và cộng sự (1971) lại cho rằng đặc điểm giải phẫu bệnh có ý nghĩa tiên lượng.^{101,102} Ford và cộng sự (2021) chỉ ra tỉ lệ sống có bệnh kém hơn ở nhóm ung thư biểu mô tuyến nang dạng đáy so với các típ khác không phải dạng đáy.¹⁸

- Phương pháp điều trị: ảnh hưởng đến biến chứng sau điều trị, tái phát u, tử vong. Wright và cộng sự (1992) nhận thấy hiệu quả của phương pháp phẫu

thuật cắt bỏ u tại chỗ hoặc cắt bỏ u rộng rãi phối hợp cắt bỏ xương hốc mắt cũng như hiệu quả của phương pháp xạ trị bổ trợ với tái phát u vẫn chưa rõ ràng.¹⁰ Ford và cộng sự (2021) thấy phương pháp điều trị có ảnh hưởng đến tỉ lệ sống có bệnh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ. Nhóm tác giả chỉ ra nạo vét tổ chức hốc mắt phối hợp điều trị bổ trợ và phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu phối hợp điều trị bổ trợ có tỉ lệ tái phát u giống nhau nhưng phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu có liên quan với tỉ lệ sống có bệnh tốt hơn.¹⁸ Điều này có thể là do các bệnh nhân có chỉ định nạo vét hốc mắt thường ở giai đoạn bệnh nặng thậm chí đã di căn toàn thân nên tỉ lệ tử vong cao hơn, chưa hẳn là phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu điều trị tốt hơn nạo vét hốc mắt. Binatli và cộng sự (2013) thấy tỉ lệ tái phát cao ở các bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ cắt u không hoàn toàn. Hiện tượng tái phát là do thành phần u còn lại đã phát triển để lấp đầy khoảng trống hốc mắt.¹⁰³

- Tình trạng thâm nhiễm xung quanh: ảnh hưởng đến lựa chọn phương pháp điều trị, tái phát u và tỉ lệ tử vong. Ford và cộng sự (2021) chỉ ra có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thâm nhiễm thần kinh và tỉ lệ tái phát tại chỗ cao ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ.¹⁸

1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

1.4.1. Các nghiên cứu ở Việt Nam

Đỗ Ích Diệp (2009) “Nghiên cứu điều trị u hốc mắt tại Bệnh viện Mắt Trung ương trong 5 năm 2005 – 2009” nhằm mục tiêu mô tả và tổng kết đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị một số u hốc mắt thường gặp tại BV Mắt Trung ương trong 5 năm liên tiếp.¹⁰⁴

Hoàng Cương (2015) “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu” nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng các bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu và nhận xét kết quả điều trị các thể bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu.¹⁰⁵

Trần Thị Thu Hằng (2018) “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của lồi mắt do khối u hốc mắt tại Bệnh viện Mắt Trung ương” nhằm hai mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của lồi mắt do khối u hốc mắt tại Bệnh viện Mắt Trung ương và tìm hiểu một số yếu tố liên quan giải phẫu bệnh – đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của một số loại u hốc mắt.¹⁰⁶

Đoàn Minh Hoàng (2018) “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tăng sinh lympho kết mạc và kết quả điều trị tại mắt” đề cập cụ thể về u lympho kết mạc với

hai mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của tăng sinh lympho kết mạc và đánh giá kết quả điều trị tăng sinh lympho kết mạc.¹⁰⁷

Mai Trọng Khoa và cộng sự (2020) có báo cáo “Điều trị ca bệnh hiếm gặp về ung thư tuyến lệ tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai” là một ca lâm sàng mắc bệnh ung thư biểu mô tuyến nguyên phát hiếm gặp có nguồn gốc từ tuyến lệ được điều trị thành công.¹⁰⁸

Tuy nhiên, đến nay chưa có nghiên cứu nào được công bố về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị u tuyến lệ chung và các loại u tuyến lệ khác nhau.

1.4.2. Những nghiên cứu mới trên thế giới

White và cộng sự (2012) đã nghiên cứu về sinh bệnh học phân tử của u tuyến lệ vì tác giả thấy tương tự với sinh học phân tử tuyến nước bọt. Tác giả đã đưa ra ba vấn đề về sinh bệnh học phân tử của loại u này. Một là ung thư biểu mô dạng tuyến nang có độ ác tính cao có liên quan đến biến đổi gen gây ung thư. Hai là có sự hợp nhất của hai gen MYB-NFIB trong ung thư biểu mô dạng tuyến nang. Ba là có sự quá hoạt của gen HER2 trong u tuyến lệ và u tuyến nước bọt ác tính.¹⁰⁹

Chawla và cộng sự (2013) đã thực hiện nghiên cứu lớn nhất phía nam Châu Á tập trung vào u biểu mô tuyến lệ cho kết quả bao gồm 76% u lành tính (trong đó toàn bộ là u hỗn hợp tuyến lệ) và 24% u ác tính (chủ yếu là ung thư biểu mô dạng tuyến nang). Kết luận của nghiên cứu cho thấy u hỗn hợp tuyến lệ là u lành tính hay gặp nhất và ung thư biểu mô dạng tuyến nang là ung thư biểu mô hay gặp nhất.¹¹⁰

Andrew và cộng sự (2015) tổng kết trên 268 mẫu sinh thiết tuyến lệ đưa ra kết quả trong u biểu mô tuyến lệ 2/3 là u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, khác hẳn với kết quả trước đây là 50%.¹¹¹

Andreoli và cộng sự (2015) nghiên cứu về dịch tễ u tuyến lệ ác tính cho thấy tỉ lệ sống sót khác nhau giữa u lympho ác tính, ung thư biểu mô dạng tuyến nang, ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô biểu bì nhày. Tỉ lệ chẩn đoán u lympho ác tính ngày càng tăng.¹¹²

Woo và cộng sự (2016) đã tổng kết các phương pháp điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ ở cùng thời điểm. Phương pháp điều trị theo nguyên tắc phẫu thuật bảo tồn nhân cầu kết hợp xạ trị, hóa trị, đặc biệt hóa trị tiêm nội động mạch là một phương pháp mới và xạ trị proton. Đồng thời tác giả cũng đề cập đến các nghiên cứu điều trị ung thư tác động lên gen gây ung thư, hay gặp trong ung thư biểu mô dạng tuyến nang (điều trị đích).¹¹³

Bell và cộng sự (2016) đã nghiên cứu biến đổi gen liên quan đến ung thư hoạt tính và tìm thấy 46% đột biến gen KRAS (10/24) của ung thư biểu mô tuyến lệ, 8% đột biến gen NRAS (2/24), 13% đột biến MET (3/24), 4% đột biến PIK3CA (1/24). Có 8 gen gây ung thư đã được tìm thấy ở 7 trong số 16 bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạng tuyến nang, bao gồm đột biến KRAS ở 5 bệnh nhân, đột biến MET ở một bệnh nhân, đột biến NRAS ở một bệnh nhân. Mặc dù các tác giả không xác định thấy bất kỳ mối liên quan nào giữa sự xuất hiện của đột biến gen gây ung thư và phân loại AJCC T, loại mô bệnh học hoặc tình trạng bệnh nhân nhưng việc phát hiện đột biến gen RAS trong ung thư biểu mô tuyến lệ đã đề xuất một hướng điều trị phân tử đích là chuỗi EGRF-RAS-RAF.¹¹⁴ Zeng (2015) và cộng sự phát hiện gen RASSF1 ức chế u đóng vai trò quan trọng trong gây ung thư và tiên lượng của ung thư biểu mô tuyến lệ. Tỷ lệ gặp RASSF1 ở nhóm ác tính thấp hơn nhóm lành tính và có mối liên quan trực tiếp giữa tỉ lệ RASSF1 và độ ung thư biểu mô tuyến lệ. Tuy nhiên, vai trò chi tiết của RASSF1 đến nay vẫn chưa sáng tỏ.¹¹⁵

Woo (2016) phát hiện thấy Her-2 protein có mặt trong ung thư biểu mô tuyến của tuyến lệ đã gợi ý điều trị phân tử đích gen này. GCDFP-15, thụ thể androgen, Her-2 đã được đề xuất là marker sinh học trong chẩn đoán, điều trị đích và tiên lượng của ung thư biểu mô ống tuyến lệ. Đến thời điểm hiện nay, đây là báo cáo đầu tiên điều trị ung thư biểu mô tuyến của tuyến lệ đích là gen Her-2. Lapatinib và các thuốc khác như trastuzumab (Herceptin), ado-tras-tuzumab emtansine (Kadcyla) và pertuzumab (Perjeta) có thể là lựa chọn tốt cho bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ di căn. Nghiên cứu cũng phát hiện ra leptin, một loại hormone protein hoạt động như yếu tố phát triển ung thư biểu mô, không gặp ở khối u lành tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa sinh học và lâm sàng của leptin trong ung thư biểu mô tuyến lệ còn chưa rõ ràng. Survivin đã được phát hiện trong 13 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến, trong đó 8 trường hợp là TNM giai đoạn 1-2, 5 trường hợp TNM giai đoạn 3-4 trong phân giai đoạn AJCC lần thứ 7. Survivin có mặt trong các tế bào ung thư biểu mô tuyến lệ và có thể được phân giai đoạn với giai đoạn TNM. Các tác giả khẳng định Survivin có thể là marker chẩn đoán và đích điều trị của ung thư biểu mô tuyến lệ. Rối loạn chuyển hóa cũng được cho là một trong những yếu tố gây ung thư. Các tế bào ung thư thường tăng glucose và trao đổi chất. Ung thư biểu mô tuyến lệ có tỉ lệ cao GLS (glutaminase) và SLC1A5 (Solute carrier family 1 member 5). Hiện tượng kháng thuốc cũng đã được đề cập.

Andreasen và cộng sự (2017) đã cập nhật các đặc điểm lâm sàng chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học, sinh bệnh học phân tử (gen) và các phương pháp điều trị u tuyến lệ. Tác giả thấy đặc điểm lâm sàng chủ yếu là khối phát triển ở vùng tuyến lệ, di lệch nhãn cầu, hạn chế vận nhãn, song thị, lòi mắt. Đau hay gặp ở ung thư biểu mô dạng tuyến nang. Hình ảnh cắt lớp vi tính điển hình của khối u lành tính là hình bầu dục, ranh giới rõ, còn u ác tính là hình ảnh canxi hóa, phá hủy xương và thâm nhiễm xung quanh. Chẩn đoán và tiên lượng phụ thuộc vào giải phẫu bệnh. Điều trị cho u lành tính là cắt bỏ toàn bộ khối u. Ngược lại, u ác tính cần xạ trị có hoặc không phối hợp hóa trị. Điều trị tổn thương lympho chủ yếu là hóa trị.¹⁷

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân u tuyến lệ đến khám tại Bệnh viện Mắt Trung ương, được điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương và một số cơ sở khác từ tháng 10 năm 2016 đến tháng 12 năm 2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định dựa trên kết quả giải phẫu bệnh thuộc 4 nhóm u tuyến lệ sau: U hỗn hợp tuyến lệ lành tính, ung thư biểu mô tuyến lệ, quá sản lympho lành tính, u lympho ác tính.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có các bệnh lý tuyến lệ do nguyên nhân khác như lao, hội chứng Sjogren, u hạt mạn tính.
- Bệnh nhân không muốn tham gia điều trị

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiền cứu

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

n: cỡ mẫu nghiên cứu

z: trị số giới hạn của độ tin cậy. Chọn độ tin cậy là 95% $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

α : mức ý nghĩa thống kê, $\alpha = 0,05$

p: tỉ lệ tái phát u tuyến lệ (chọn $p = 0,22$)¹⁸

ε : 0,36 (giá trị tương đối ε từ 0,1 \rightarrow 0,4)

Qua tính toán $n = 105,09$

Cách chọn mẫu nghiên cứu:

Từ tháng 10 năm 2016 tất cả các bệnh nhân u tuyến lệ đáp ứng đủ tiêu chuẩn được chọn ngẫu nhiên, liên tục đến khi đủ cỡ mẫu cần cho nghiên cứu. Chúng tôi thu thập được **108** bệnh nhân.

2.2.3. Biến số và cách đánh giá biến số theo mục tiêu nghiên cứu

2.2.3.1. Các biến số nghiên cứu

Mục tiêu	Tên biến số	Định nghĩa biến số	Loại biến số	Cách thu thập
Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Tuổi	Tuổi trung bình (năm) Nhóm tuổi	Định lượng Định tính	Hỏi bệnh
	Giới	Nam/ nữ	Định tính	Hỏi bệnh
	Lý do vào viện	Nhìn mờ, chảy nước mắt, lồi mắt, song thị, sụp mi, sưng nề mi, đau nhức, tê bì vùng mi, sờ thấy khối u	Định tính	Hỏi bệnh
	Thời gian xuất hiện triệu chứng bệnh	tháng	Định lượng Định tính	Hỏi bệnh
	Tiền sử bệnh	Tiền sử bệnh mắt, toàn thân, điều trị	Định tính	Hỏi bệnh
	Thị lực	Theo bảng Snellen	Định tính	Khám bằng thị lực Snellen
	Nhãn áp	Maclakov (mmHg)	Định lượng	Khám lâm sàng
	Di lệch nhãn cầu	Vào trong hoặc xuống dưới (mm)	Định tính Định lượng	Khám lâm sàng
	Hạn chế vận nhãn	Các hướng vận nhãn	Định tính	Khám lâm sàng
	Song thị	Các hướng nhìn	Định tính	Khám lâm sàng
	Lồi mắt	Theo thước đo Hertel	Định lượng Định tính	Khám lâm sàng

	Biến số liên quan đến đặc điểm khối u	Vị trí, kích thước, hình dạng, bề mặt, bờ, mật độ, ranh giới, ấn đau hoặc không đau, mức độ di động, thay đổi cấu trúc xương xung quanh	Định lượng Định tính	Khám lâm sàng
	Biến đổi liên quan đến nhãn cầu	Giác mạc, võng mạc	Định tính	Khám lâm sàng
	Biến số liên quan đến đặc điểm khối u trên CLVT	<ul style="list-style-type: none"> - Vị trí u - Kích thước u - Hình dạng - Bờ - Ranh giới - Tỷ trọng - Hình ảnh canxi hóa - Đè đẩy nhãn cầu - Thoái hóa trong u - Thâm nhiễm xung quanh - Biến đổi cấu trúc xương 	Định lượng Định tính	Chụp CLVT
	Giải phẫu bệnh	<ul style="list-style-type: none"> - Đại thể - Vi thể - Kết quả nhuộm H & E - Kết quả hóa mô miễn dịch 	Định tính	Xét nghiệm cận lâm sàng
	Chẩn đoán	<ul style="list-style-type: none"> - Tính chất u lành tính, u ác tính - Phân giai đoạn AJCC - Xét nghiệm lympho toàn thân - Chụp PET-CT 	Định tính	Khám lâm sàng và cận lâm sàng
Kết quả điều trị u nguyên lệ	Phương pháp điều trị	Phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, corticoid	Định tính	Quan sát, hỏi bệnh
	Các biến số liên quan đến phương pháp phẫu thuật	<ul style="list-style-type: none"> - Phương pháp - Đường tiếp cận khối u - Đánh giá trong phẫu thuật 	Định tính	Quan sát

	Theo dõi kết quả điều trị	Theo dõi tại các thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm	Định tính	Quan sát, hỏi bệnh
Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	Kích thước u	Theo CLVT (mm)	Định lượng Định tính	Quan sát
	Vị trí u	Theo CLVT	Định tính	Quan sát
	Thâm nhiễm xung quanh u	Theo CLVT	Định tính	Quan sát
	Đặc điểm giải phẫu bệnh	Tính chất lành tính, ác tính Giai đoạn AJCC	Định tính	Xét nghiệm
	Phương pháp điều trị	Phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, corticoid	Định tính	Quan sát, hỏi bệnh

2.2.3.2. Cách đánh giá các biến số

- **Tuổi:** tuổi trung bình, nhóm tuổi chia thành 5 nhóm tuổi: ≤ 20 , 21 - 40, 41 - 60, 61 - 80, 80+
- **Giới:** Nam / nữ
- **Lý do vào viện**
- **Thời gian từ khi bị bệnh đến khi khám bệnh:** Thời gian trung bình và nhóm thời gian chia 3 nhóm: ≤ 6 tháng, 7 - 12 tháng, > 12 tháng
- **Thị lực:** Thị lực phân mức giảm thị lực theo WHO:
 - $\geq 20/25$: Bình thường
 - $<20/30$ đến $\geq 20/60$: Giảm thị lực nhẹ
 - $<20/60$ đến $\geq 20/160$: Giảm thị lực trung bình
 - $< 20/160$: Giảm thị lực nặng
- **Nhãn áp:** theo nhãn áp kế Maclakov
Tăng (≥ 25 mmHg), bình thường (< 25 mmHg)
- **Di lệch nhãn cầu** (mm): có hoặc không

- **Hạn chế vận nhãn:** Hạn chế vận nhãn được chia thành các mức độ theo phân độ VISA của Dolman (2006).¹¹⁶:

- 0° đến < 15 ° : Hạn chế nặng
- 15° đến < 30 ° : Hạn chế trung bình
- 30° đến < 45 ° : Hạn chế nhẹ
- > 45 ° : Không hạn chế

- **Song thị:** có hoặc không

- **Độ lồi:** Độ lồi ≥ 12 mm hoặc độ lồi 2 mắt chênh nhau 2 mm.¹¹⁷

- **Đặc điểm khối u:**

+ Vị trí u: Trên, ngoài, trước, sau, bờ ngoài hốc mắt chạy lan ra sau đỉnh hướng đỉnh hốc mắt, đúc khuôn toàn hốc mắt

+ Kích thước: ≤ 2 cm, 2,1 – 4 cm, > 4 cm

+ Hình dạng: Tròn, bầu dục, thuôn dài

+ Bờ: Đều, không đều

+ Ranh giới: Rõ, không rõ

+ Tỷ trọng: Đồng nhất, không đồng nhất

+ Hình ảnh canxi hóa: Có, không

+ Đè đẩy nhãn cầu: Có, không

+ Đè đẩy cơ vận nhãn: Có, không

+ Thoái hóa trong u: Có, không

+ Thâm nhiễm xung quanh: Có, không

+ Biến đổi cấu trúc xương: Có, không

- **Giải phẫu bệnh:**

+ Đại thể: Cả khối u, một phần khối u

+ Vi thể: Diện cắt còn u, diện cắt đến tổ chức lành, tình trạng thâm nhiễm

+ Kết quả nhuộm H & E

+ Kết quả hóa mô miễn dịch

- **Chẩn đoán:**

+ Tính chất giải phẫu bệnh của u lành tính, ác tính.

+ Phân giai đoạn AJCC cho nhóm u tuyến lệ ác tính: TNM

+ Xét nghiệm lympho toàn thân: Có, không, bình thường hay không bình thường

+ Chụp PET-CT: Có, không, bình thường hay không bình thường

- Cách đánh giá kết quả phẫu thuật:

+ Các biến số liên quan đến phương pháp phẫu thuật:

• Phương pháp: Cắt toàn bộ khối u (cả vỏ), cắt một phần khối u, bảo tồn nhãn cầu, cắt bỏ xương hốc mắt, nạo vét tổ chức hốc mắt

• Đường tiếp cận khối u: Đường qua nếp mi trên không mở xương, đường qua nếp mi trên có mở xương, đường dưới cung lông mày, đường kết mạc cùng đồ trên

• Đánh giá trong phẫu thuật: Sẹo mô cũ, tình trạng tiếp cận khối u, tình trạng xơ dính tổ chức xung quanh, tình trạng lấy bỏ khối u (một phần, toàn bộ khối u), đặc điểm khối u trong phẫu thuật (kích thước, hình dạng, phần tuyến lệ bị tổn thương là thùy mi hay hốc mắt)

+ Các biến số theo dõi điều trị tại các thời điểm: 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm

• Thị lực

• Nhãn áp (mmHg).

• Sụp mi.

• Tê bì vùng mi hốc mắt.

• Đánh giá di lệch nhãn cầu

• Đánh giá vận nhãn

• Đánh giá song thị

• Đánh giá lồi mắt: bằng thước Hertel (mm)

• Đánh giá khối u trên khám lâm sàng: còn u/tái phát u, hết u (không chụp

CLVT)

• Biến chứng sau điều trị

• Đánh giá tình trạng tái phát u

• Đánh giá tình trạng di căn: di căn vùng, di căn xa

• Đánh giá tình trạng tử vong

- Cách đánh giá các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Các yếu tố liên quan	Kết quả điều trị
- Kích thước u	- Di lệch nhãn cầu (mm)
- Vị trí u	- Hạn chế vận nhãn (có, không)
- Thâm nhiễm xung quanh	- Song thị (có, không)
- Đặc điểm giải phẫu bệnh (tính chất lành tính và ác tính của u, phân giai đoạn AJCC của u ác tính)	- Lồi mắt (mm)
- Phương pháp điều trị (phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, corticoid)	- Tình trạng u sau điều trị (còn u, hết u),
	- Biến chứng sau điều trị (có, không)
	- Tái phát u
	- Di căn
	- Tử vong

2.2.4. Công cụ và phương tiện nghiên cứu

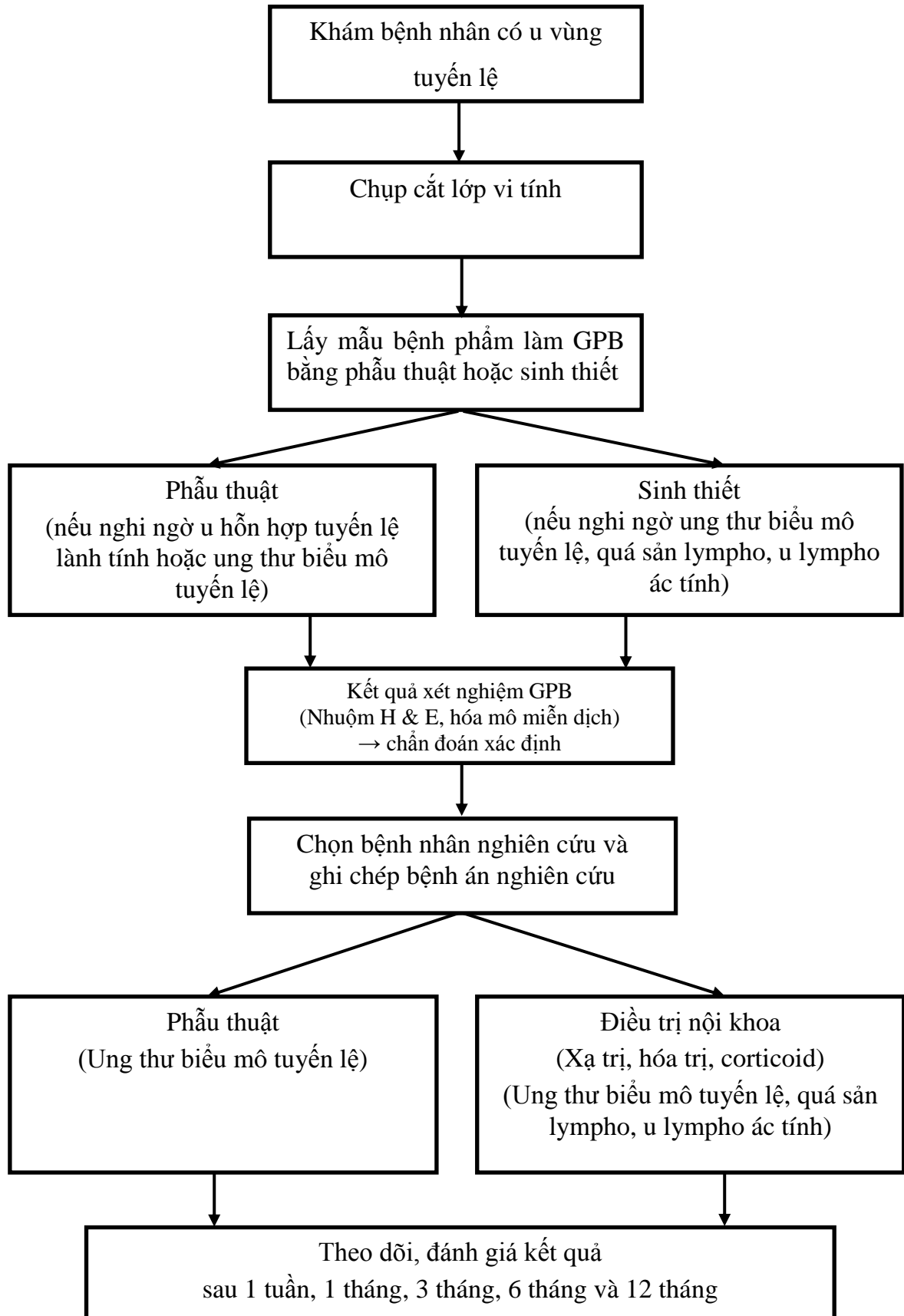
- Bệnh án nghiên cứu (mẫu bệnh án trong phần phụ lục).
- Máy ảnh kỹ thuật số.
- Thiết bị khám: Bảng thị lực chữ Snellen, nhãn áp kế Maclakov với quả cân 10g, thước đo độ lồi Hertel, thước đo đơn vị milimet, thuốc gây tê tại chỗ, thuốc giãn đồng tử Mydrin - P, sinh hiển vi khám bệnh, kính Volk 90D.
- Máy chụp cắt lớp vi tính.
- Tiêu bản cố định bệnh phẩm làm giải phẫu bệnh – mô bệnh học
- Bộ dụng cụ phẫu thuật hốc mắt.

2.2.5. Phương pháp thu thập số liệu

- Quan sát: khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng (CLVT và GPB), chụp ảnh, theo dõi sau điều trị
- Phỏng vấn: hỏi bệnh khai thác thông tin chung, triệu chứng cơ năng, tiền sử bệnh
- Xây dựng bệnh án nghiên cứu bao gồm bộ câu hỏi và bảng kiểm sau khi quan sát và phỏng vấn như trên

2.2.6. Quy trình nghiên cứu

2.2.6.1. Sơ đồ nghiên cứu



2.2.6.2. Các bước thực hiện

* Hỏi bệnh

- Khai thác thông tin chung: Tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ, số điện thoại.
- Các triệu chứng cơ năng: Thời gian xuất hiện bệnh và các dấu hiệu bao gồm nhìn mờ, lồi mắt, song thị, sụp mi, sưng nề mi, đau nhức, tê bì vùng mi, sờ thấy khối u, chảy nước mắt...
- Khai thác tiền sử bệnh: Tiền sử mắc bệnh mắt, bệnh toàn thân và các phương pháp đã điều trị.
- Chụp ảnh trước điều trị lưu hồ sơ.

* Khám lâm sàng

- Khám chức năng
 - + Đo thị lực bằng bảng Snellen.
 - + Đo nhãn áp bằng nhãn áp kế Maclakov: nhãn áp bình thường nếu < 25 mmHg, hai mắt chênh nhau không quá 5 mmHg. Tăng nhãn áp khi ≥ 25 mmHg.
- Khám mi mắt
 - + Sưng nề mi: xác định mi có sưng, nóng, đỏ, đau không, bị một hoặc hai bên mắt.
 - + Mi mắt biến dạng hình chữ S.
 - + Dị thường mạch máu da mi.
 - + Hở củng mạc trên.
 - + Hở củng mạc dưới.
 - + Nhảm mắt không kín.
 - + Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài
 - + Dấu hiệu mạch đập.
 - + Tê bì vùng mi.
 - + Sụp mi.
- Khám lệch nhãn cầu

Dùng thước kẻ chia độ mm đo độ lệch:

 - + Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm).
 - + Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm).
- Khám lồi mắt
 - + Đo độ lồi mắt bằng thước đo Hertel: Thước gồm 2 gương phẳng gắn trên một thanh ngang đặt hai bên thái dương, một gương chếch 45 độ với mặt phẳng cắt

qua 2 đỉnh giác mạc. Xác định bệnh nhân có lồi mắt khi độ lồi mắt ≥ 12 mm hoặc chênh lệch độ lồi hai mắt > 2 mm.



Hình 2.1. Thước đo độ lồi mắt Hertel

Nguồn: Jamal và cộng sự¹¹⁸

+ Tính chất của lồi mắt: lồi mắt thẳng trục hay lệch trục.

+ Cách đo

Bệnh nhân ngồi lưng dựa vào tường, mắt nhìn thẳng vào mắt người khám. Đặt điểm tiếp xúc lõm của thước vào hai bên bờ ngoài hốc mắt. Khoảng cách giữa hai bên bờ ngoài hốc mắt được đo bằng thanh ngang, yêu cầu giữ cố định qua các lần đo.

Người khám nhìn vào giác mạc mắt phải bệnh nhân qua lăng kính trong khi mắt phải bệnh nhân nhìn thẳng vào mắt trái người đo. Sau đó nhẹ nhàng di chuyển đầu sang bên sao cho hai vạch đỏ trùng nhau, đọc kết quả ở vạch chia trên lăng kính tương ứng với vị trí đỉnh giác mạc. Tương tự đo mắt trái của bệnh nhân bằng cách để mắt trái bệnh nhân nhìn thẳng vào mắt phải người đo.

- Khám vận nhãn

+ Khám từng mắt riêng biệt và đo biên độ vận nhãn.

+ Yêu cầu bệnh nhân đưa mắt theo 8 hướng để chẩn đoán mức độ vận nhãn từng cơ.

+ Đánh giá hạn chế vận nhãn theo phương pháp sử dụng ánh sáng phản quang trên giác mạc khi mắt nhìn tối đa về các hướng.

+ Cách khám:

Người khám ngồi ngang tầm với bệnh nhân, chiếu đèn thẳng trục với mắt đang được khám từ khoảng cách 35 – 40 cm và quan sát mắt bệnh nhân. Người khám yêu cầu bệnh nhân nhìn tối đa theo các hướng hoạt trường của cơ vận nhãn, hướng nhìn thẳng lên và nhìn thẳng xuống, sau đó quan sát ánh phản quang trên giác mạc.

- Khám song thị

Người khám ngồi ngang tầm với bệnh nhân, dùng bút thẳng trục với mắt đang được khám từ khoảng cách 35 – 40 cm, người khám yêu cầu bệnh nhân nhìn thẳng và theo các hướng đưa của bút lên trên, xuống dưới, sang phải, sang trái và xác định có song thị theo các hướng không.

- Khám khối u

Sờ nắn xác định vị trí, kích thước (đo chiều dài, chiều rộng khối u bằng thước kẻ đơn vị cm), hình dạng, bề mặt, bờ, mật độ, ranh giới, mức độ di động, cảm giác ấn đau hay thay đổi cấu trúc xung quanh khối u hay không.

- Khám sinh hiển vi

Khám bán phần trước, bán phần sau và ghi nhận tình trạng bệnh lý (nếu có) của củng mạc, kết giác mạc, thủy tinh thể, dịch kính, võng mạc.

- Khám toàn thân

Khám các chuyên khoa tai mũi họng, thần kinh, nội khoa để các biểu hiện bệnh lý toàn thân phối hợp, hạch ngoại vi.

* *Chụp cắt lớp vi tính*

Chụp cắt lớp vi tính được thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh Viện Mắt Trung ương. Các khối u được khảo sát trên 2 bình diện.

+ Trên phim chụp cắt dọc trước sau (axial): Bệnh nhân nằm ngửa, mặt phẳng cắt song song với vòm khẩu cái, các lát cắt cách nhau 3 mm và độ dày lát cắt 3 mm.

+ Trên phim chụp cắt đứng ngang (coronal): Bệnh nhân nằm sấp, mặt phẳng cắt vuông góc với vòm khẩu cái, các lát cắt cách nhau 3 mm.

Trên cắt lớp vi tính đánh giá khối u theo các tiêu chí: vị trí, kích thước (mm), hình dạng, bờ đều, ranh giới, tỷ trọng, hình ảnh canxi hóa, chèn ép nhãn cầu, cơ vận nhãn, thoái hóa trong u, thâm nhiễm xung quanh.

* *Lấy mẫu bệnh phẩm bằng sinh thiết hoặc phẫu thuật lấy bỏ khối u*

- Sinh thiết: cắt bỏ một phần khối u làm bệnh phẩm xét nghiệm giải phẫu bệnh

- Phẫu thuật lấy bỏ khối u nhằm mục đích điều trị và cũng là bệnh phẩm xét nghiệm giải phẫu bệnh

* *Xét nghiệm giải phẫu bệnh*

- Khối u được đựng trong lọ cố định bằng dung dịch Bouin, chuyên đúc nên thông thường, cắt dày 5 micromet, cố định bằng tiêu bản, nhuộm H & E tại khoa Giải

phẫu bệnh Bệnh viện Mắt Trung ương và hóa mô miễn dịch tại viện K hoặc viện Huyết học và truyền máu Trung ương để xác định bản chất khối u.

- Kết quả xác định chẩn đoán về mặt mô bệnh học là một trong các loại u tuyến lệ: u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính, ung thư biểu mô tuyến lệ, quá sản lympho, u lympho ác tính.

**Chẩn đoán xác định, lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu:* dựa vào kết quả giải phẫu bệnh và đưa ra phương pháp điều trị phù hợp.

** Điều trị*

Giải thích cho bệnh nhân hiểu về tình trạng bệnh, phương pháp điều trị, tiên lượng bệnh để bệnh nhân hợp tác điều trị. Các phương pháp điều trị bao gồm: phẫu thuật lấy bỏ khối u, xạ trị, hóa trị và liệu pháp corticoid.

Dựa vào hình ảnh cắt lớp vi tính, lựa chọn đường tiếp cận khối u tốt nhất để giảm tối đa ảnh hưởng đến nhãn cầu, thị thần kinh hoặc các cấu trúc hóc mắt quan trọng khác.

Lựa chọn phương pháp vô cảm phù hợp. Nếu khối u kích thước lớn, nằm hướng về phía sau hóc mắt và thâm nhiễm xương có chỉ định gây mê toàn thân, đặt nội khí quản. Tất cả các trường hợp nạo vét tổ chức hóc mắt có chỉ định gây mê. Nếu khối u chỉ nằm về phía trước hóc mắt chỉ cần gây tê tại chỗ tiêm lidocain 2% có hoặc không phối hợp với gây mê đường tĩnh mạch. Không tra giãn đồng tử trước phẫu thuật.

Phẫu thuật lấy bỏ khối u

- Phẫu thuật cắt bỏ u qua đường nếp mí:

+ Chỉ định: U hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính thùy mi hoặc ung thư biểu mô tuyến lệ cần cắt bỏ hoặc sinh thiết chẩn đoán.

+ Kỹ thuật:

• Rửa da qua đường nếp mí.

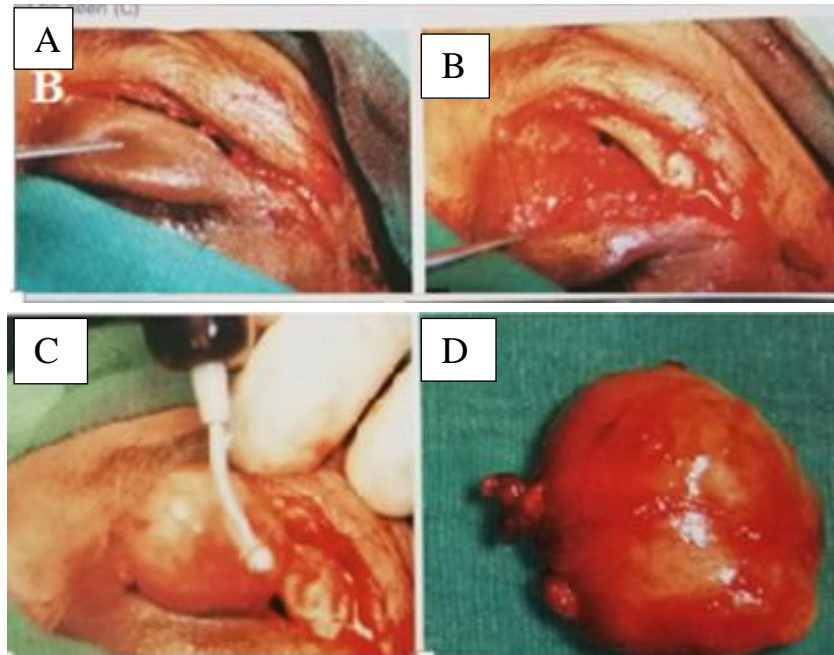
• Mở rộng phẫu trường bằng vành mi hoặc chỉ kéo.

• Phẫu tích qua tổ chức dưới da, cơ vòng mi, mở cân vách hóc mắt, vén tổ chức mỡ hóc mắt, cầm máu kỹ.

• Tiếp cận khối u, thăm dò khối u đánh giá khối u (mật độ, ranh giới, hình dạng, bờ, liên quan đến tổ chức xung quanh...).

• Cắt bỏ toàn bộ khối u hoặc một phần u để làm giải phẫu bệnh, dùng kéo, pince có răng, kéo đầu tù cắt vòng quanh u, lấy sát đáy hoặc dùng đầu lạnh đông lấy bỏ khối u.

- Cầm máu kỹ bằng đốt điện hai cực.
- Khâu phục hồi các lớp giải phẫu.



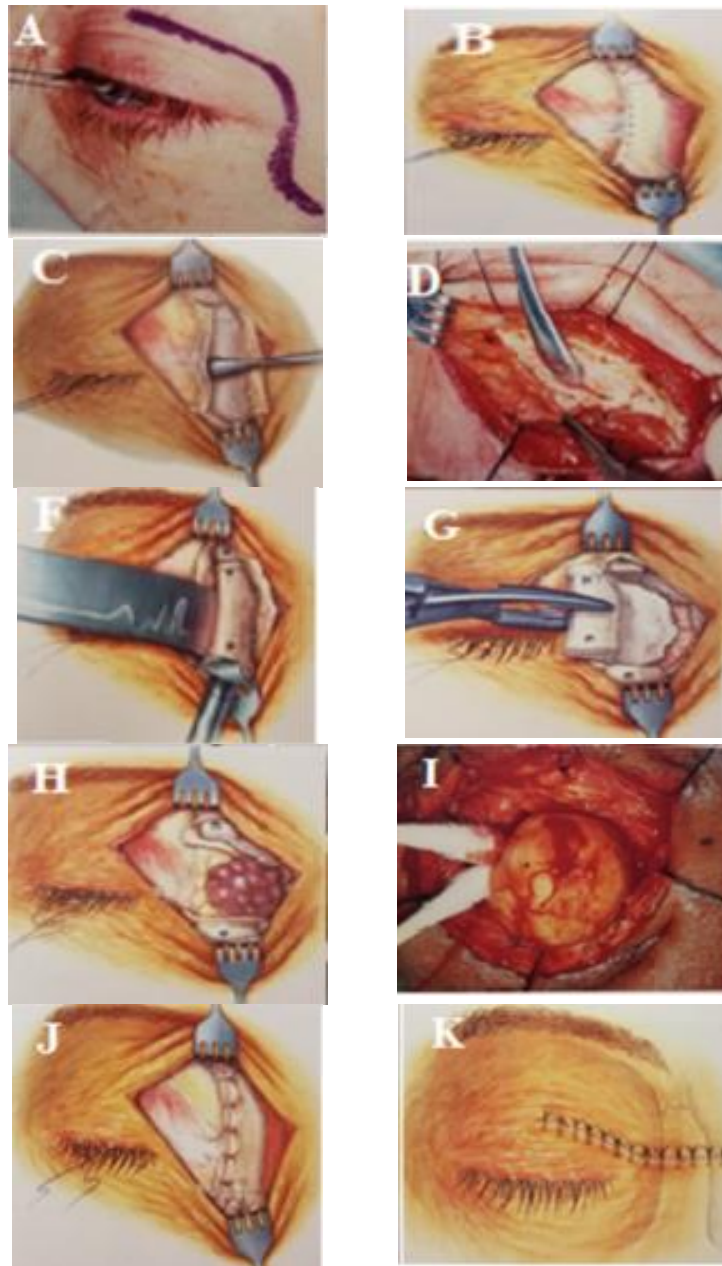
Hình 2.2. Phẫu thuật cắt bỏ u qua đường nếp mí

A. Rạch qua nếp mí. B. Bộc lộ cơ, cân vách, mỡ hốc mắt. C. Lấy bỏ khối u bằng đầu lạnh đông. D. Khối u sau mổ.

Nguồn: Esmaeli và cộng sự (2006)⁶³

- Phẫu thuật cắt bỏ u qua đường mở xương
- + Chỉ định: Khối u kích thước lớn bao gồm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính thùy hốc mắt hoặc ung thư biểu mô dạng tuyến nang cần cắt bỏ toàn bộ u.
- + Kỹ thuật:
 - Rạch da theo đường chữ S xuất phát từ nếp mí về phía thái dương.
 - Phẫu tích qua da, tổ chức dưới da, khối cơ thái dương nông và sâu.
 - Gạt bỏ khối cơ thái dương sâu ra sau, tiếp cận cung xương thái dương gò má.
 - Rạch qua màng xương, phẫu tích màng xương ra khỏi xương.
 - Cắt một đoạn xương dài 3cm bằng khoan cắt ở hai đầu. Đầu thứ nhất ở phần xương gò má ngay trên khớp giữa cung gò má trên và nhánh ổ mắt dưới. Đầu cắt thứ hai ở nhánh gò má của xương trán ngay trên khớp gò má thái dương. Tưới và hút nước liên tục để làm sạch phẫu trường và giảm nhiệt độ do khoan.
 - Bộc lộ khối u, dùng kéo, pince có răng hoặc đầu lạnh đông kéo khối u ra ngoài, tránh làm vỡ nát tổ chức. Đánh giá khối u bằng tay và mắt (mật độ, ranh giới, bờ, liên quan đến tổ chức xung quanh).
 - Cầm máu hoàn toàn.
 - Đặt lại mảnh xương về vị trí cũ hoặc lấy bỏ mảnh xương nếu nghi ngờ u xâm lấn xương.

- Khâu màng xương, cân cơ và da.
- Đặt dẫn lưu qua da nếu u ở sâu.



Hình 2.3. Phẫu thuật cắt bỏ u qua đường mở xương

A. Rạch da qua nếp mí kéo dài ra góc mắt ngoài. B. Rạch màng xương. C. Rạch da, cơ vòng mí, màng xương, dùng dụng cụ bóc tách màng xương ra khỏi xương. D. Bóc tách màng xương bộc lộ xương gò má. E. Cắt xương tạo cửa sổ xương, khoan 4 lỗ như hình, cắt xương giữa hai lỗ phía trên và giữa 2 lỗ phía dưới. F. Dùng kẹp gấp xương ra. G. Tách phần mềm bộc lộ khối u. H. Bộc lộ khối u, dùng tăm bông tách u ra khỏi mô mềm xung quanh. I. Đặt lại mảnh xương, khâu cố định qua các lỗ đã khoan, khâu phục hồi màng xương. K. Khâu da

Nguồn: Esmaeli và cộng sự (2006)⁶³

- Nạo vét tổ chức hốc mắt

+ Chỉ định: Ung thư biểu mô tuyến lệ thâm nhiễm rộng ra các mô xung quanh có chỉ định nạo vét hốc mắt, kèm hoặc không kèm cắt bỏ xương hốc mắt (trần hốc mắt, thành ngoài và sàn hốc mắt nếu u).

+ Kỹ thuật:

- Rạch da toàn bộ chiều dày da, tổ chức dưới da, cơ vòng mi xuống màng xương ở vị trí ngoài bờ hốc mắt 2 mm, 360 độ. Trong trường hợp nạo vét bảo tồn mi mắt, rạch da mi cách bờ mi trên và dưới 2 mm tới dây chằng mi trong và ngoài, sau đó tách sâu xuống dưới đến màng xương ngay ngoài bờ ổ mắt theo 360 độ.

- Rạch màng xương 360 độ ở vị trí cách bờ ổ mắt 2 mm, bóc lộ xương, tách rộng màng xương cả 2 phía về bờ hốc mắt và vào hốc mắt. Giải phóng hoàn toàn màng xương.

- Dùng kéo cong, dài (trong bộ mức nội nhãn) luồn giữa màng xương và xương, đẩy tổ chức ra phía trước, cắt bỏ các tổ chức dính, lấy các thành phần nạo vét ra ngoài.

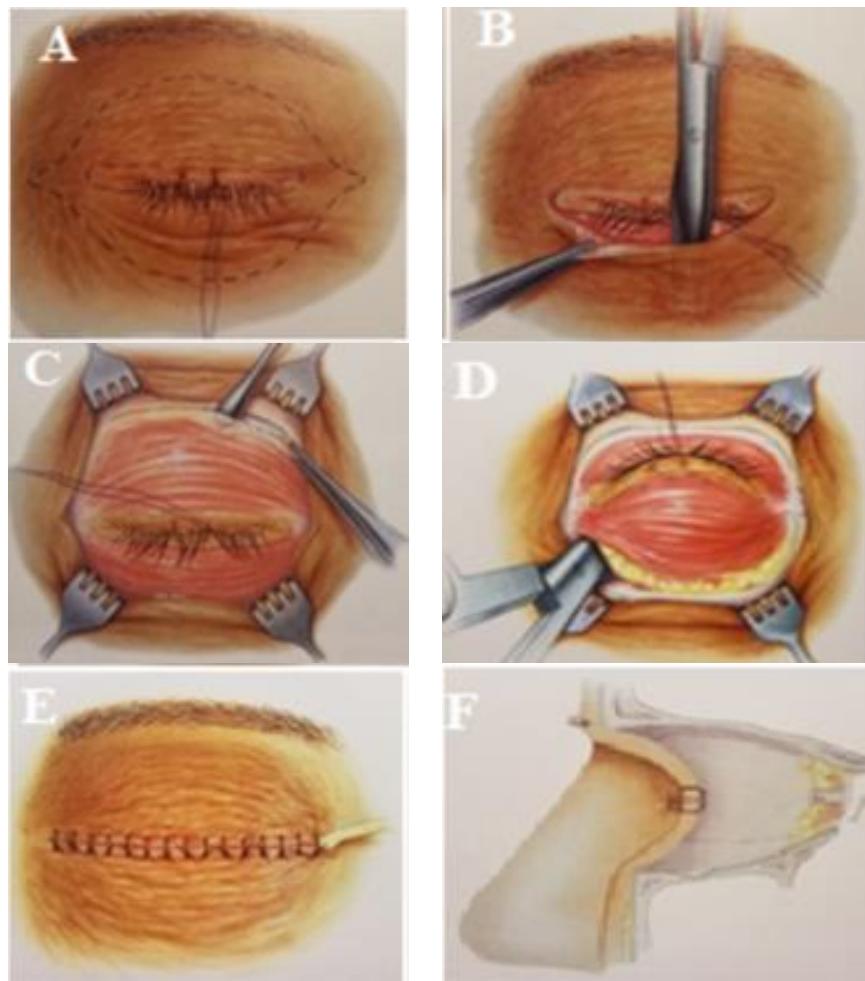
- Nhét gạc tẩm kháng sinh vào hốc mắt để cầm máu, ép gạc 5 - 10 phút.

- Kiểm tra hốc mắt, cắt bỏ các mô mềm còn lại, cầm máu kỹ.

- Phủ hốc mắt bằng vật cân cơ thái dương hoặc để xương hốc mắt tự hình thành mô hạt và biểu mô hóa.

- Nếu bảo tồn mi mắt, đặt ống dẫn lưu qua khe giữa mi trên và dưới, khâu qua lòng ống dẫn lưu để cố định.

- Rút ống sau 24 đến 48 giờ.



Hình 2.4. Nạo vét tổ chức hốc mắt

A. Có 2 loại kỹ thuật: Cắt bỏ mi mắt cùng khối nạo vét hoặc bảo tồn mi mắt. B. Rạch da, tách da và tổ chức dưới da đến chu vi bờ hốc mắt 360 độ. C. Rạch màng xương, bóc màng xương. D. Bóc rộng màng xương về phía đỉnh hốc mắt, dùng kéo dài lách giữa màng xương và xương cắt bỏ thị thần kinh, cơ vận nhãn, mô mềm xung quanh, cắt bỏ toàn bộ thành phần hốc mắt cùng màng xương. E. Cầm máu kỹ, khâu đóng phần mi mắt, đặt dẫn lưu. F. Sau khi đóng da mi.

Nguồn: von Holstein và cộng sự (2013)¹

- Theo dõi và chăm sóc hậu phẫu

Khám hậu phẫu về tình trạng vết mổ, sưng nề mi, chảy máu thì muộn.

Xạ trị

- Chỉ định:

+ Xạ trị liều thấp: cho quá sản lympho lành tính, liệu pháp tia xạ chùm bên ngoài (External beam radiation therapy - EBRT) với khoảng 20Gy.²⁰

+ Xạ trị liều cao: U tuyến lệ ác tính (ung thư biểu mô, u lympho ác tính tuyến lệ), liều trung bình là 60 Gy.⁷⁰

- Nơi thực hiện: Tại các các cơ sở y tế phối hợp điều trị khác như Trung tâm Y học hạt nhân Bệnh viện Bạch mai, viện K, Bệnh viện Đại học Y Hà nội...

- Kỹ thuật:

- + Tư thế nằm ngửa.
- + Bảo vệ giác mạc phía trước bằng miếng bảo vệ giác mạc hình bầu dục 12 mm.
- + Vị trí chiếu tia là hố tuyến lệ, hốc mắt, giới hạn của u bao gồm cả hạch lympho kế cận.
- + Dùng trường trực tiếp phía trước và phía ngoài.
- + Liều u thấp nhất là 20 đến 70 Gy.
- + Xạ trị 21 lần liên tục.

Hóa trị

- Chỉ định:

Trong điều trị phối hợp đa phương thức, giảm thể tích u trước phẫu thuật cắt bỏ u, xạ trị tại chỗ, hoặc điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật.

- Nơi thực hiện: Tại các các cơ sở y tế phối hợp điều trị khác như Trung tâm Y học hạt nhân Bệnh viện Bạch mai, viện K, viện Huyết học và truyền máu Trung ương, Bệnh viện Đại học Y Hà nội...

- Kỹ thuật:

- + Phác đồ CHOP điều trị u lympho ác tính:
 - Cyclophosphamide (C): $750\text{mg}/\text{m}^2$ da cơ thể, pha trong 250ml dung dịch huyết thanh ngọt 5% truyền tĩnh mạch, ngày 1.
 - Doxorubicin (H): $50\text{mg}/\text{m}^2$ diện tích da cơ thể, pha trong 250ml huyết thanh mặn 0,9%, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
 - Vincristin (O): $1,4\text{mg}/\text{m}^2$ diện tích da cơ thể, pha trong 100ml dung dịch mặn 0,9%, truyền tĩnh mạch, ngày 1.
 - Prednisolon (P) $100\text{mg}/\text{ngày}$ X 5 ngày, sau khi ăn no.
- + Chu kỳ 3 tuần, tổng số từ 6 - 8 đợt.

Corticoid

- Chỉ định

Tiêm Corticoid vào tuyến lệ hoặc corticoid đường uống điều trị quá sản lympho.

- Kỹ thuật

Prednisolon 5mg đường uống, liều dùng là 1 mg/ kg/ ngày, giảm liều dần 5 – 10 mg hàng tuần đến 5mg/ ngày, giảm theo tuần, kéo dài trong 6 - 10 tuần.^{119,120}

**Theo dõi kết quả sau điều trị*

Bệnh nhân được theo dõi ở các thời điểm: 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

** Đánh giá kết quả điều trị:* Đánh giá phương pháp điều trị, phương pháp phẫu thuật, các đặc điểm lâm sàng: di lệch nhãn cầu, vận nhãn, song thị, lồi mắt, tình trạng u (còn u hay hết u), biến chứng sau điều trị, tái phát, di căn, tử vong.

- Tiêu chí đánh giá kết quả điều trị dựa vào các yếu tố sau:

- + Hạn chế vận nhãn (có, không)
- + Song thị (có, không)
- + Tình trạng u sau điều trị (còn u, hết u)
- + Đánh giá di lệch nhãn cầu (mm)
- + Lồi mắt (mm)

So sánh các yếu tố trên tại các thời điểm trước điều trị và sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm.

- + Biến chứng sau điều trị (có, không)
- + Tái phát u
- + Di căn
- + Tử vong: phân tích biểu đồ Kaplan – Meier tử vong u tuyến lệ ác tính trong thời gian theo dõi

- Tìm các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị dựa trên phân tích mối liên quan của các yếu tố biến đầu vào (biến độc lập) là vị trí u, kích thước u, thâm nhiễm xung quanh u, đặc điểm giải phẫu bệnh, phương pháp điều trị và yếu tố đầu ra (biến phụ thuộc) là kết quả điều trị bao gồm: biến chứng sau điều trị, tái phát u, di căn hoặc tử vong. Các yếu tố liên quan và kết quả điều trị cũng tham khảo và dựa trên các nghiên cứu về điều trị u tuyến lệ mới nhất như Ford (2021), Claros (2019), Ahn (2019)... Các mối liên quan cụ thể như sau:

- + Mối liên quan giữa kích thước u với kết quả điều trị
 - Liên quan giữa kích thước u với phương pháp điều trị
 - Liên quan giữa kích thước u với phương pháp phẫu thuật cắt bỏ u
 - Liên quan giữa kích thước u với tình trạng u sau điều trị 3 tháng

- + Mọi liên quan của vị trí u với kết quả điều trị
 - Liên quan giữa vị trí u với phương pháp điều trị
 - Liên quan giữa vị trí u với phương pháp phẫu thuật cắt bỏ u
 - Liên quan giữa vị trí u với tình trạng u sau điều trị 3 tháng
- + Mọi liên quan giữa thâm nhiễm xung quanh với kết quả điều trị
 - Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm xung quanh với phương pháp điều trị
 - Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm xung quanh với tái phát u
 - Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm với tử vong
- + Mọi liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh và kết quả điều trị
 - Liên quan giữa tính chất lành tính và ác tính của u với kết quả điều trị (biến chứng sau điều trị, tái phát, tử vong)
 - Liên quan giữa phân độ AJCC của u ác tính với kết quả điều trị (biến chứng sau điều trị, tái phát, tử vong)
- + Mọi liên quan giữa phương pháp điều trị với kết quả điều trị
 - Liên quan giữa phương pháp điều trị với biến chứng sau điều trị
 - Liên quan giữa phương pháp điều trị với tái phát u
 - Liên quan giữa phương pháp điều trị với tử vong

* Hoàn thiện bệnh án nghiên cứu

* Vai trò của nghiên cứu sinh: là người trực tiếp hỏi bệnh, khám lâm sàng, chỉ định cận lâm sàng, tư vấn bệnh nhân trước điều trị, trực tiếp sinh thiết, phẫu thuật hoặc tham gia trong kíp phẫu thuật viên, trực tiếp điều trị nội khoa hoặc thu thập các thông tin điều trị tại các cơ sở điều trị khác, trực tiếp lấy số liệu bệnh nhân tại các thời điểm khám lại, xử lý và phân tích số liệu.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

- Xử lý số liệu: làm sạch, sửa chữa, mã hóa, tạo file số liệu và chuẩn bị cho phân tích

- Phân tích số liệu:

+ Phân tích trên phần mềm SPSS 22.0

+ Thuật toán thống kê mô tả số liệu:

• n, trung bình, min, max cho các biến số tuổi, thời gian xuất hiện bệnh, nhân áp, độ lùi, kích thước u, độ di lệch nhãn cầu, số lần tái phát u trong 1 năm theo dõi.

· Tỷ lệ % cho hầu hết các biến số trong nghiên cứu: nhóm tuổi, giới, nhóm thời gian xuất hiện bệnh, lý do khám bệnh, tiền sử bệnh, các triệu chứng thực thể, các đặc điểm cận lâm sàng (vị trí u, đặc điểm khối u trên CLVT, đặc điểm GPB)...

+ Thuật toán thống kê suy luận: so sánh và kiểm định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, mối tương quan và hồi quy giữa các biến số. Các thuật toán cụ thể như sau:

①: Kiểm định X^2 : Test Khi bình phương so sánh sự khác biệt giữa đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, giữa các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị, độ tin cậy $p < 0,05$

②: Kiểm định Fisher (khi 2 ô tương ứng với 50 % giá trị kỳ vọng < 5)

③: Hồi quy logistic đơn biến

④: Hồi quy tuyến tính đơn biến: Hồi quy tuyến tính phân tích mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (thời gian xuất hiện bệnh và kích thước u, lòi mắt và kích thước u)

⑤: Kiểm định t-test ghép cặp (test McNemar), tỷ suất chênh (OR) đánh giá mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị, khoảng tin cậy 95% CI

⑥: Kiểm định so sánh 2 giá trị trung bình ghép cặp t-test (Paired-Samples T Test)

⑦: Kiểm định Log rank

⑧: Hồi quy Cox đa biến

- Sai số trong nghiên cứu: bao gồm sai số chọn mẫu (ngẫu nhiên hoặc không ngẫu nhiên) và sai số thông tin. Cách khắc phục là chọn cỡ mẫu đủ lớn và thu thập thông tin bệnh nhân đầy đủ, chính xác.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và sử dụng ảnh cá nhân trong nghiên cứu. Mọi thỏa thuận trước điều trị đều cam kết bằng giấy tờ có chữ ký xác nhận của bệnh nhân.

- Thông tin thu thập chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu và đảm bảo bí mật cho người bệnh.

- Bệnh nhân được cung cấp đầy đủ thông tin cần thiết về nghiên cứu cũng như quyền lợi được chăm sóc, điều trị khi tham gia nghiên cứu.

- Nghiên cứu tiến hành được sự đồng ý của Ban Giám đốc Bệnh viện Mắt Trung ương

- Nghiên cứu đã được hội đồng khoa học kỹ thuật bệnh viện và hội đồng chăm đề cương của trường Đại học Y Hà Nội thông qua.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

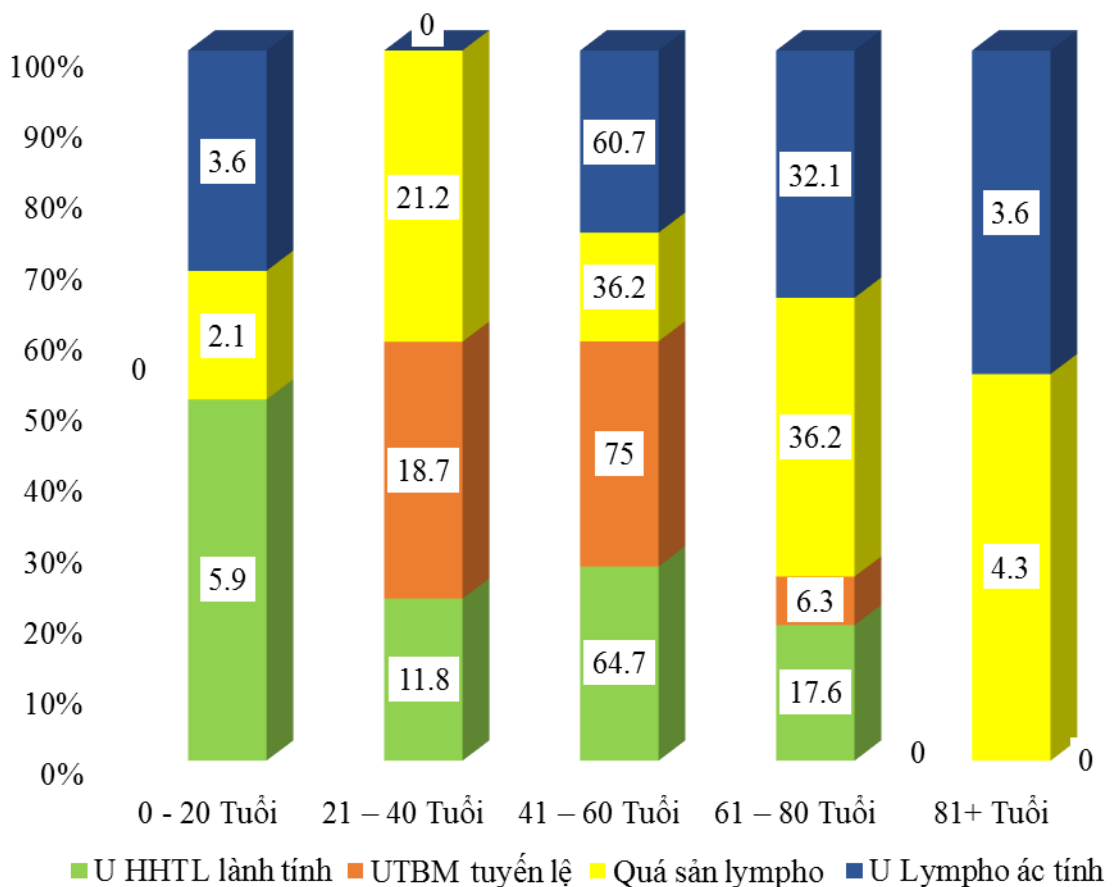
3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng u tuyến lệ

Chúng tôi đã khám và điều trị cho 108 bệnh nhân u tuyến lệ, theo dõi trong thời gian trung bình là $30,7 \pm 12,46$ tháng (0,25 – 50 tháng). Các kết quả nghiên cứu được trình bày như sau:

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân u tuyến lệ

3.1.1.1. Đặc điểm theo tuổi và nhóm tuổi

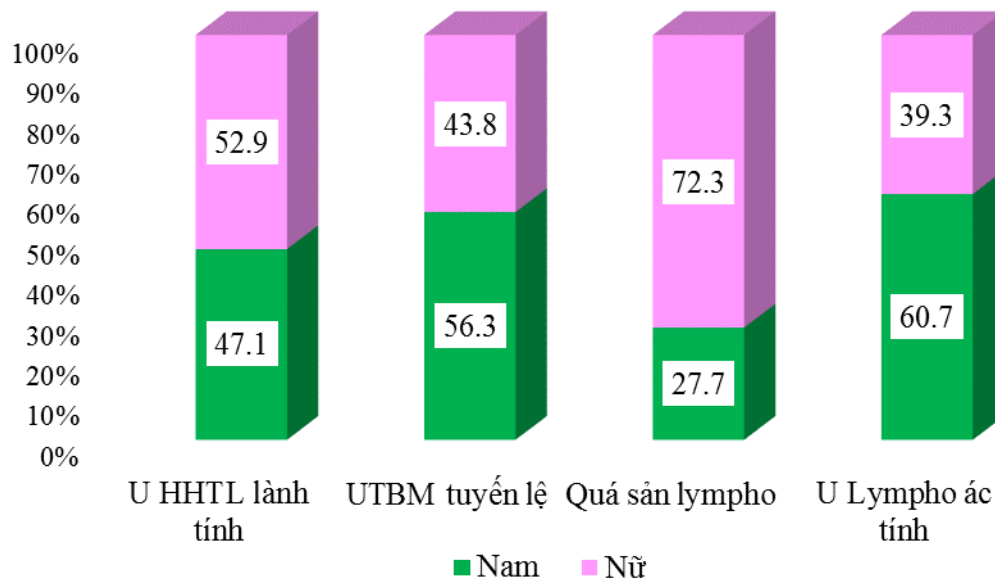
Tuổi trung bình u tuyến lệ là $52,9 \pm 15,3$ (7 – 96 tuổi). Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là $47,2 \pm 14,1$ (18 – 72 tuổi), nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ là $48,4 \pm 10,2$ (27 – 68 tuổi). Nhóm u lympho có tuổi trung bình cao hơn, cụ thể nhóm quá sản lympho là $54,3 \pm 17,5$ (7 – 96 tuổi), u lympho ác tính là $56,4 \pm 13,6$ (14 – 81 tuổi).



Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi u tuyến lệ

Theo biểu đồ 3.1, nhóm tuổi hay gặp nhất của u tuyến lệ là (41 – 60 tuổi). Nhìn chung tất cả các phân nhóm u tuyến lệ cũng đều hay gặp ở nhóm tuổi này.

3.1.1.2. Đặc điểm theo giới



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm bệnh nhân theo giới

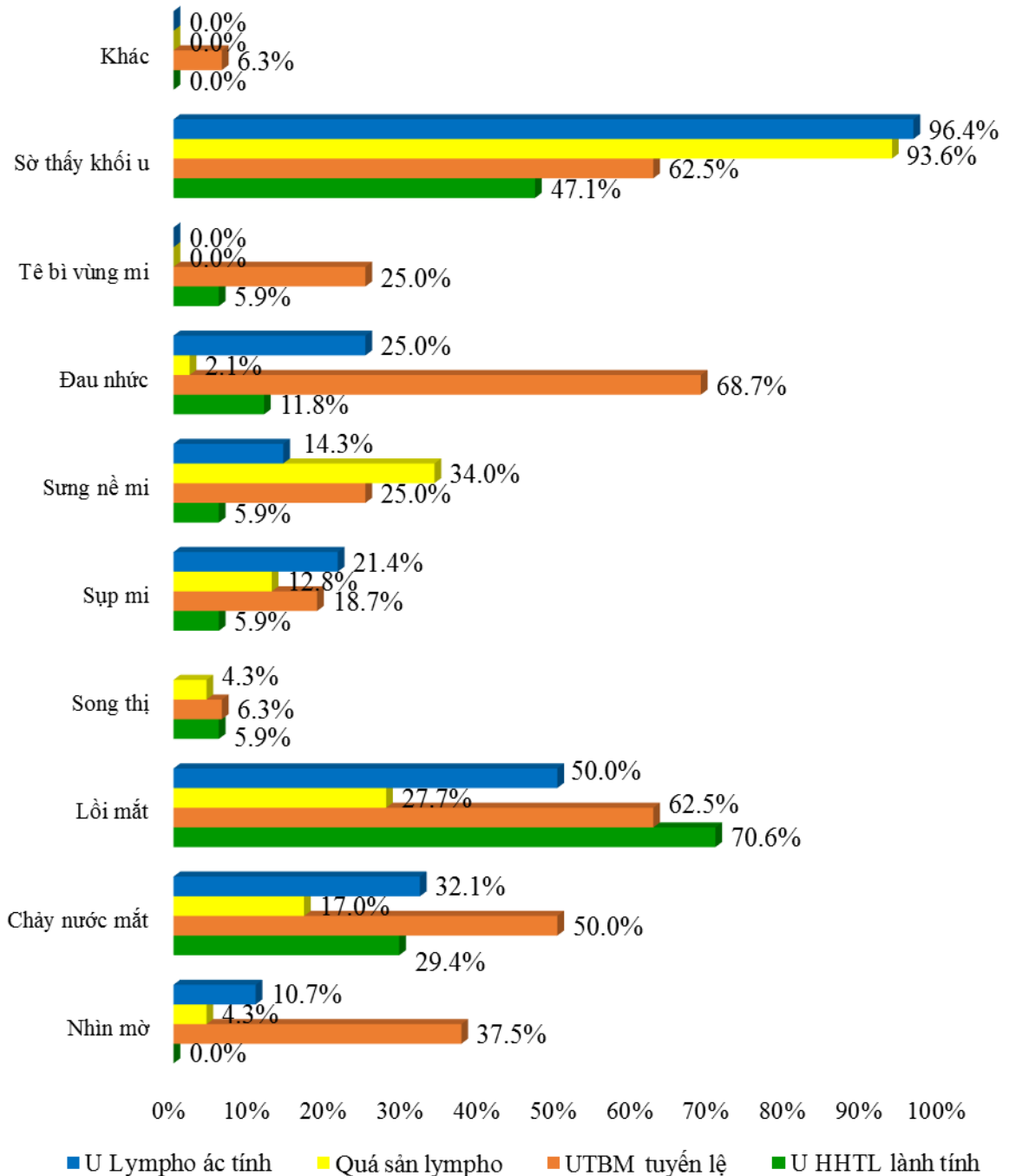
Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính nữ giới chiếm ưu thế (52,9%) và nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ nam giới chiếm ưu thế (56,3%). Trong nhóm quá sản lympho, nữ giới chiếm ưu thế (72,3%) và u lympho ác tính nam giới chiếm ưu thế (60,7%).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân u tuyến lệ

3.1.2.1. Đặc điểm theo mắt bị bệnh

Trong 108 bệnh nhân u tuyến lệ có 36,1% bệnh nhân bị hai bên và 63,9% bệnh nhân bị một bên (35,2% mắt trái và 28,7% mắt phải). Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô chỉ bị ở một mắt, không có trường hợp nào bị hai mắt. Nhóm quá sản lympho và u lympho ác tính có tỉ lệ bệnh nhân bị hai mắt lần lượt là 61,7% và 35,7%.

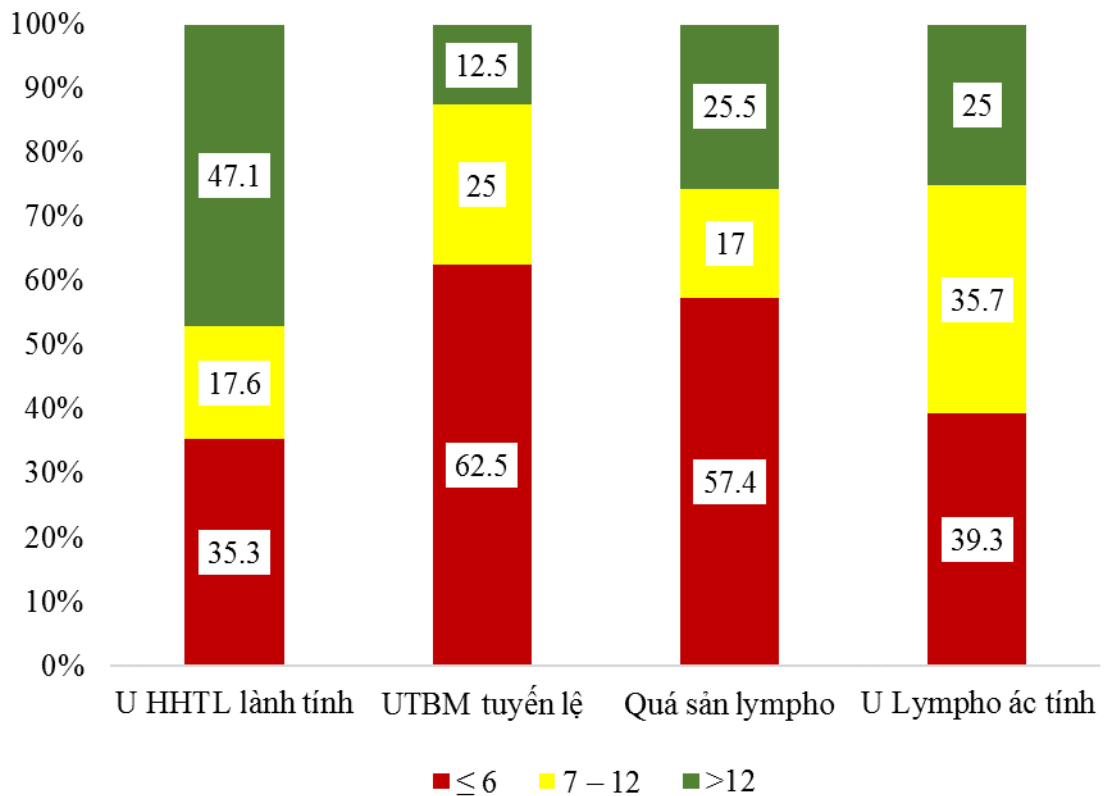
3.1.2.2. Lý do khám bệnh



Biểu đồ 3.3. Phân bố lý do khám bệnh

Lý do khám bệnh hay gặp nhất của nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là lồi mắt và sờ thấy khối u. Đau nhức gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư biểu mô, chiếm 68,7%. Nhóm tổn thương lympho có lý do khám chính là sờ thấy khối u.

3.1.2.3. Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng bệnh đến khi khám bệnh



Biểu đồ 3.4. Nhóm thời gian từ xuất hiện triệu chứng bệnh đến khi khám bệnh

Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng bệnh đến khi khám bệnh của u tuyến lệ là 14,43 tháng (1 – 84 tháng). Thời gian xuất hiện bệnh của các nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, ung thư biểu mô tuyến lệ, quá sản lympho, u lympho ác tính lần lượt là 16,12 tháng (2 – 36 tháng), 7,88 tháng (1 – 36 tháng), 15,83 tháng (1 – 84 tháng), 14,79 tháng (1 – 48 tháng), đặc biệt ta thấy nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có thời gian xuất hiện bệnh ngắn nhất.

Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và quá sản lympho có thời gian xuất hiện triệu chứng bệnh >12 tháng, tương ứng là 47,1% và 25,5%. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính có thời gian xuất hiện triệu chứng bệnh ≤ 6 tháng, tương ứng là 62,5% và 39,3%.

3.1.2.4. Tiền sử bệnh liên quan

Bảng 3.1. Tiền sử bệnh liên quan

U tuyến lệ		U HHTL lành tính (n = 17)		UTBM tuyến lệ (n = 16)		Quá sản lympho (n = 47)		U lympho ác tính (n = 28)		Tổng (n = 108)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Biểu hiện toàn thân	Không	17	100	16	100	46	97,9	24	85,7	103	95,4
	Có	0	0,0	0	0,0	1	2,1	4	14,3	5	4,6
Tiền sử bệnh liên quan	Không	15	88,2	8	50,0	34	72,3	19	67,9	76	70,4
	Có	2	11,8	8	50,0	13	27,7	9	32,1	32	29,6
Tiền sử điều trị	Không	14	82,4	8	50,0	34	72,3	19	67,9	75	69,4
	Có	3	17,6	8	50,0	13	27,7	9	32,1	33	30,6

Với u tuyến lệ chung, đa số không có biến đổi toàn thân (95,4%), chỉ có 4,6% có biến đổi toàn thân như có hạch vùng cổ, bẹn, nách. Tiền sử bệnh liên quan gặp chiếm 29,6% bao gồm tiền sử bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị u hỗn hợp tuyến lệ, quá sản lympho tuyến lệ, ung thư biểu mô tuyến lệ hoặc u lympho ác tính. Tiền sử đã điều trị chiếm 30,6% bao gồm tiền sử bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt u, sinh thiết u, điều trị hóa chất, xạ trị hoặc sử dụng corticoid. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có tiền sử bệnh liên quan và tiền sử điều trị đều là 50%. Nhóm u lympho ác tính có tiền sử bệnh liên quan, tiền sử điều trị đều là 32,1%. Đặc điểm chung của nhóm u lympho đều là có hạch rải rác toàn thân, đã được sinh thiết chẩn đoán và điều trị. Một số bệnh nhân có bệnh lympho hệ thống.

Trong nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính không có bệnh nhân nào có vấn đề toàn thân liên quan, có 2 bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật u vùng tuyến lệ trước đó, trong đó 1 bệnh nhân được chẩn đoán là u mỡ hốc mắt phải và 1 bệnh nhân được cắt bỏ u vùng tuyến lệ cách thời điểm vào viện 18 tháng nhưng không rõ u gì.

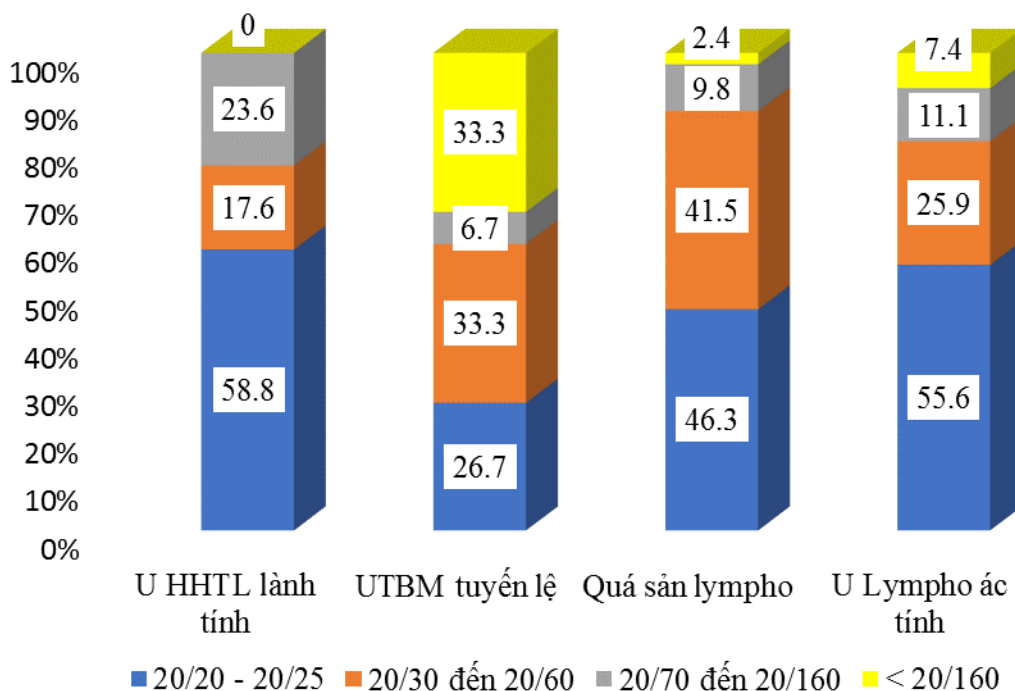
Nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang không có bệnh nhân nào có biến đổi toàn thân. Có 8 bệnh nhân có tiền sử bệnh liên quan và đã được điều trị. Có 1 bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt u vùng tuyến lệ cách vào viện 5 năm ở bệnh viện tỉnh, không được chẩn đoán rõ u gì. Có 1 bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô dạng tuyến nang cách lúc vào viện 3 năm, đã được xạ trị 25 mũi tại bệnh viện tỉnh. Có 3 bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô dạng tuyến nang, đã được phẫu thuật cắt u, xạ trị và hóa trị. Có 1 bệnh nhân đã được cắt u vùng tuyến lệ cách lúc vào viện 17 năm nhưng không được chẩn đoán u và không điều trị gì. Có 1 bệnh nhân đã được cắt u cách lúc vào viện 3 năm chẩn đoán là u hỗn hợp tuyến lệ có xu hướng ác tính. Có 1 bệnh nhân có bệnh glôcôm góc đóng, đã được phẫu thuật 5 lần, thường xuyên đau nhức mắt.

Nhóm quá sản lympho có 1/47 bệnh nhân có bệnh toàn thân và 13/47 bệnh nhân có tiền sử bệnh và điều trị liên quan trong đó 1 bệnh nhân có hạch ở nách, bẹn, 10 bệnh nhân đã được phẫu thuật sinh thiết cắt bỏ u, chẩn đoán quá sản lympho và điều trị corticoid, 2 bệnh nhân đã được cắt bỏ u vùng tuyến lệ, không rõ chẩn đoán và không điều trị, 4 bệnh nhân đã được cắt u, không rõ u gì, được điều trị corticoid có đỡ.

Nhóm u lympho ác tính có 4/28 bệnh nhân có bệnh toàn thân và 9/28 bệnh nhân có tiền sử bệnh liên quan và điều trị, trong đó 1 bệnh nhân có ung thư phổi trái cách lúc vào viện 1 năm, không điều trị, 2 bệnh nhân đã được chẩn đoán và cắt bỏ u tuyến lệ cách vào viện 4 năm, không điều trị bổ sung, 1 bệnh nhân đã được chẩn đoán u lympho ác tính, đã được hóa trị tại Bệnh viện huyết học Trung ương, 1 bệnh nhân có hạch dưới đòn, có tiền sử ung thư thận cách lúc vào viện 6 năm đang điều trị tại viện K, lao hạch cách lúc vào viện 4 năm đang điều trị bằng hóa trị và xạ trị, 3 bệnh nhân có tiền sử sinh thiết u tuyến lệ và chẩn đoán là quá sản lympho (trong đó 2 bệnh nhân không điều trị gì và 1 bệnh nhân được điều trị corticoid nhiều đợt), 1 bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp đã được xạ trị.

3.1.2.5. Đặc điểm khám lâm sàng

- Thị lực chính kính tối đa



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ thị lực chính kính tối đa trong các nhóm

Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính thị lực bình thường chiếm 58,8%, không có bệnh nhân nào giảm thị lực nặng. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 33,3% giảm thị lực nặng. Nhóm quá sản u lympho ác tính có 2,4% thị lực giảm nặng. Nhóm u lympho ác tính có giảm thị lực nặng chiếm 7,4%.

- Nhãn áp

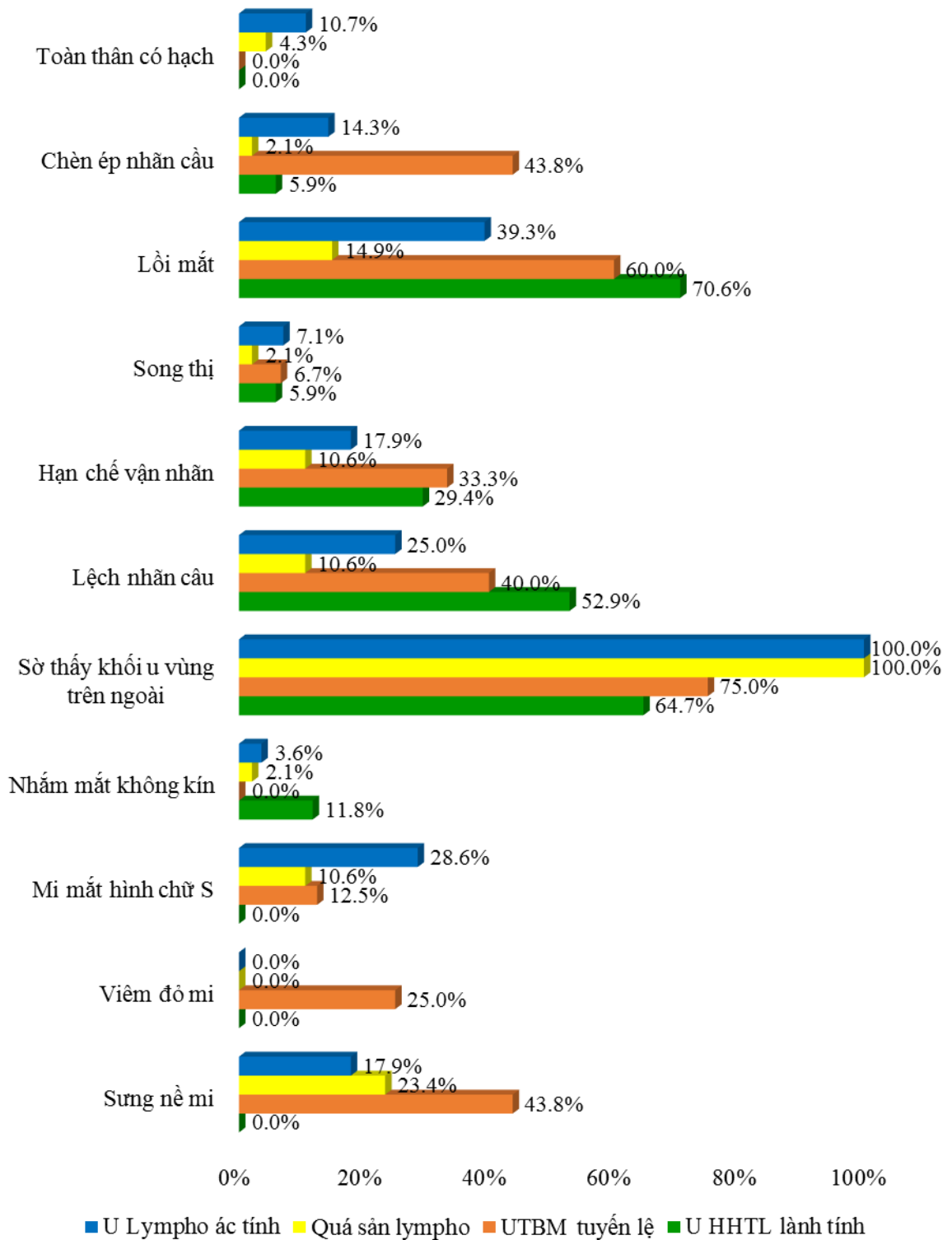
Bảng 3.2. Nhãn áp trung bình ở bệnh nhân u tuyến lệ

U tuyến lệ	Nhãn áp	Nhãn áp trung bình (mmHg)			
	n	Trung bình	± SD	Tối thiểu	Tối đa
U HHTL lành tính	17	17,7	1,3	16	22
UTBM tuyến lệ	14	17,6	1	16	19
Quá sản lympho	47	17	1,4	16	24
U lympho ác tính	28	17,9	1,2	16	22
Tổng	106*	17,4	1,3	16	24

*: Có 2 bệnh nhân không đo nhãn áp là do 1 bệnh nhân đã được nạo vét tổ chức hốc mắt trước đó, 1 bệnh nhân có loét giác mạc.

Bệnh nhân ở các nhóm u tuyến lệ đều không tăng nhãn áp.

- Triệu chứng thực thể



Biểu đồ 3.6. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể hay gặp nhất của u hỗn hợp tuyến lệ là lồi mắt, sờ thấy khối u và di lệch nhãn cầu, của nhóm ung thư biểu mô là sờ thấy khối u, lồi mắt, sưng nề mi, của nhóm u lympho là sờ thấy khối u vùng trên ngoài hốc mắt.

- *Độ lồi mắt trung bình*

Bảng 3.3. Độ lồi mắt trung bình u tuyến lệ

U tuyến lệ	Độ lồi (mm)				
	n	Trung bình	±SD	Tối thiểu	Tối đa
U HHTL lành tính	17	17,4	3,6	12	22
UTBM tuyến lệ	15	17,6	4,3	11	22
Quá sản lympho	47	13,2	2,7	10	22
U lympho ác tính	28	15,1	3,9	10	23
Tổng	107*	15	3,9	10	23

*: Có 1 bệnh nhân không đo độ lồi là do bệnh nhân đã được nạo vét tổ chức hốc mắt

Độ lồi trung bình của u tuyến lệ là $15 \pm 3,9$ mm (10 – 23mm). Khác biệt khoảng 2 - 4 mm xảy ra giữa nhóm u biểu mô tuyến lệ và u lympho. Quá sản lympho không gây lồi mắt nhiều.

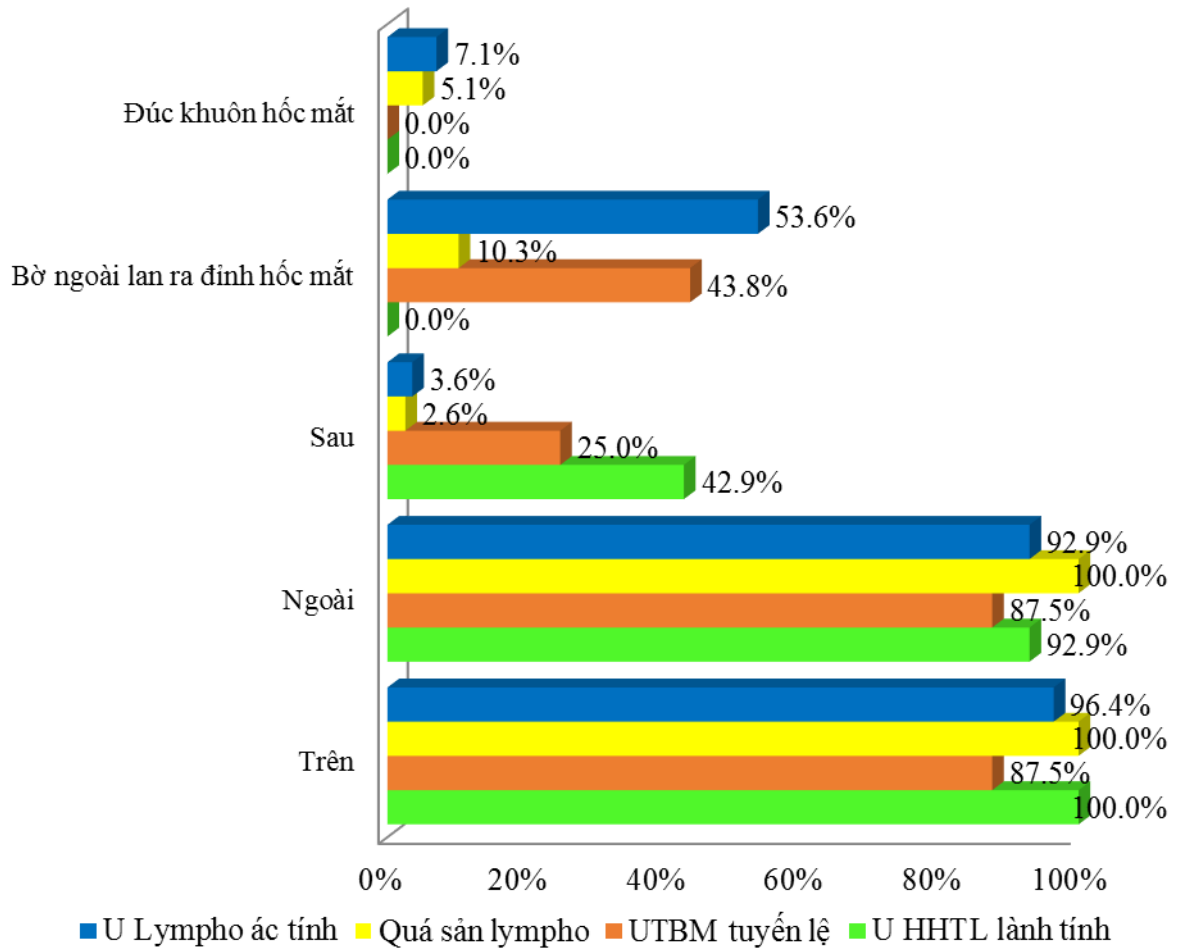
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng u tuyến lệ

3.1.3.1. Đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính u tuyến lệ

- *Kích thước u*

Kích thước trung bình u tuyến lệ trên phim cắt lớp vi tính là 31 ± 11 (10 – 76 mm). Kích thước trung bình u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, ung thư biểu mô tuyến lệ, quá sản lympho, u lympho ác tính lần lượt là $26 \pm 8,2$ (10 – 38 mm), 37 ± 18 (12 – 76 mm), 28 ± 8 (11 – 45 mm) và 34 ± 7 (19 – 50 mm).

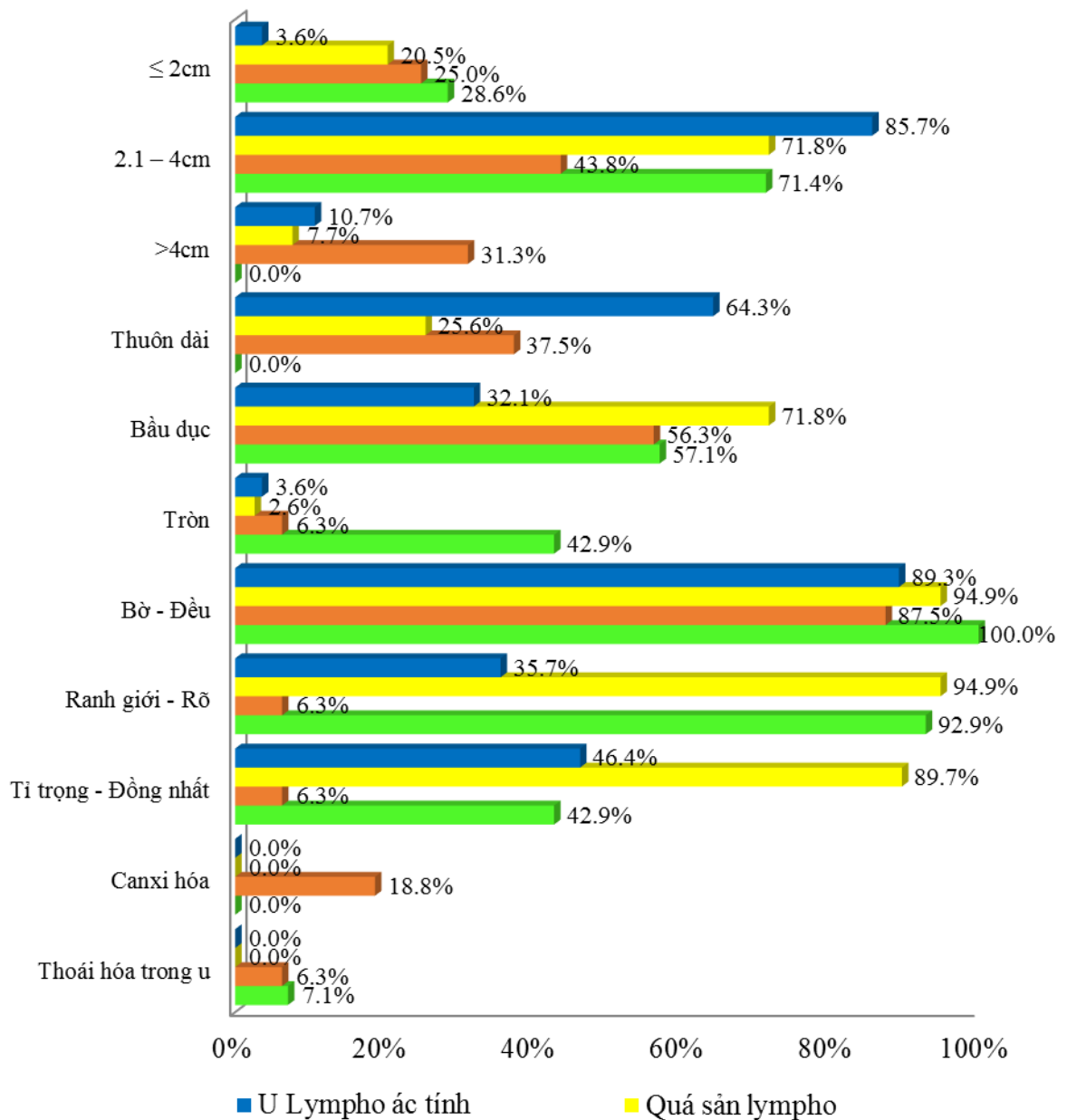
- Vị trí u



Biểu đồ 3.7. Vị trí u trên cắt lớp vi tính

Vị trí khối u ở các loại u tuyến lệ chủ yếu ở vị trí trên và ngoài. Ngoài ra, u hỗn hợp tuyến lệ lành tính thường u phát triển lan ra phía sau hốc mắt, còn ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính có xu hướng phát triển từ bờ ngoài lan ra đỉnh hốc mắt.

- Đặc điểm khối u

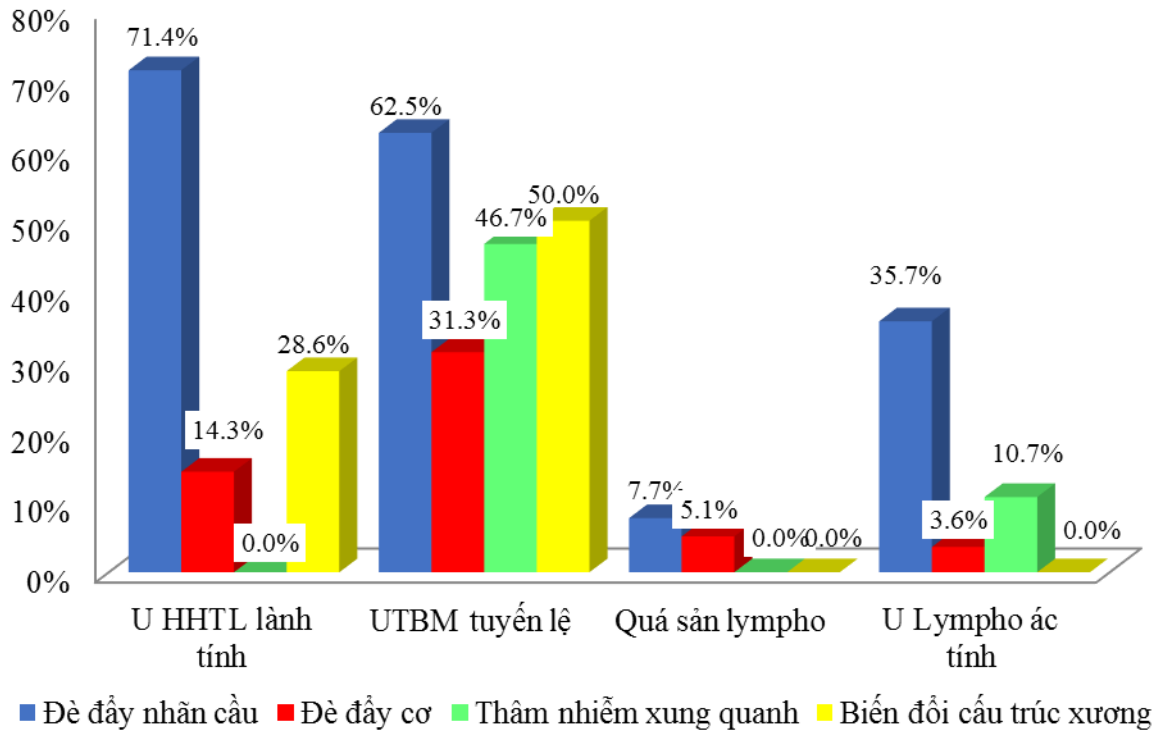


Biểu đồ 3.8. Đặc điểm khối u trên cắt lớp vi tính

Các loại u tuyến lệ đều có kích thước u trong khoảng 2 – 4 cm. U hỗn hợp tuyến lệ thường có hình bầu dục (57,1%) hoặc tròn (42,9%), bờ đều (100%), ranh giới rõ (92,9%). Ung thư biểu mô tuyến lệ thường hình bầu dục (56,3%), bờ đều (87,5%), ranh giới không rõ (93,7%). Đặc biệt hiện tượng canxi hóa chỉ gặp trong ung thư biểu mô là 18,8%. Quá sản lympho thường hình bầu dục (71,8%), bờ đều (94,9%), ranh giới rõ (94,9%), đặc biệt tỷ trọng đồng nhất hay gặp ở quá sản

lympho là 89,7%. U lympho ác tính thường hình thuôn dài (64,3%), bờ đều (89,3%), ranh giới không rõ (65,3%).

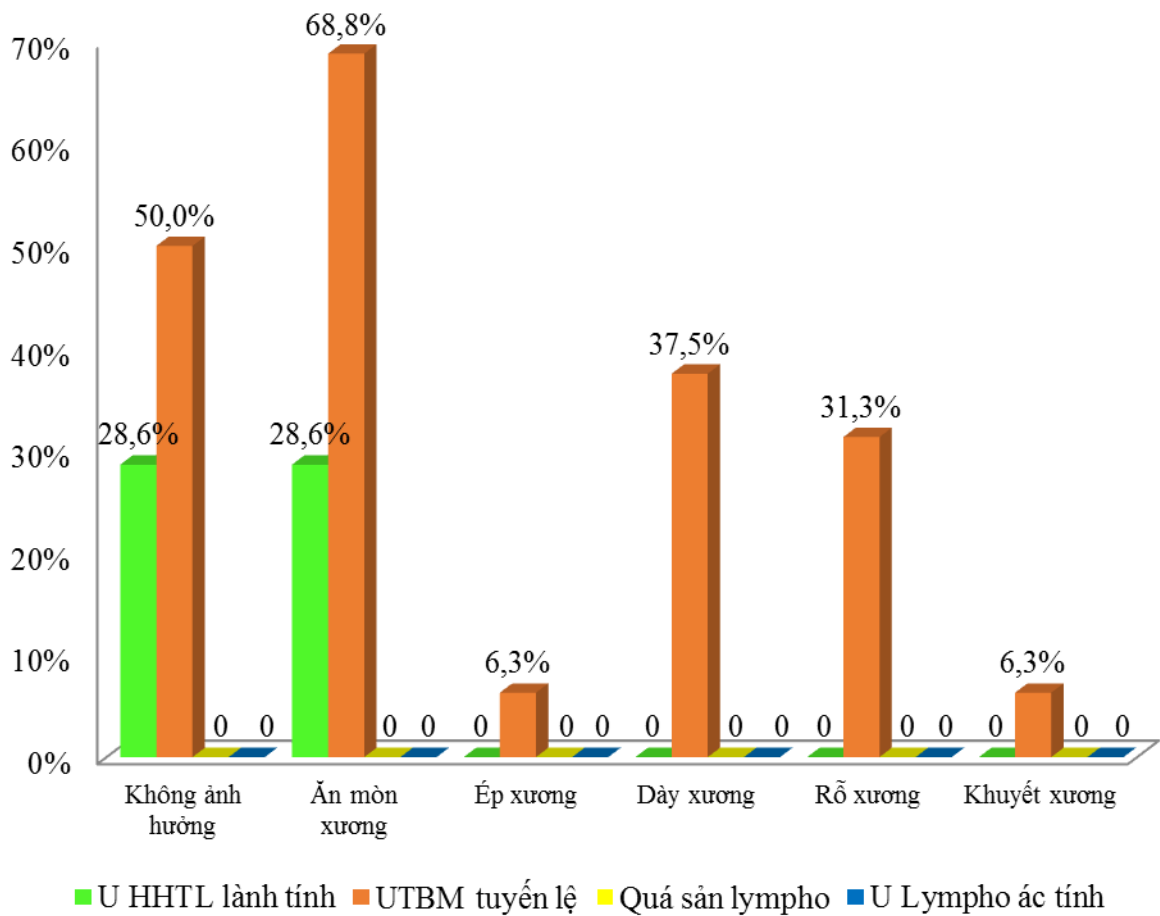
- Ảnh hưởng của u lên cấu trúc xung quanh



Biểu đồ 3.9. Ảnh hưởng của u lên cấu trúc xung quanh

Đè đẩy nhãn cầu hay gặp ở u biểu mô bao gồm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính (71,4%), ung thư biểu mô (62,5%). Đè đẩy cơ vận nhãn gặp nhiều nhất ở ung thư biểu mô chiếm 31,3%. Thâm nhiễm xung quanh chỉ gặp ở ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính lần lượt là 46,7% và 10,7%. Biến đổi cấu trúc xương gặp trong u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô lần lượt là 28,6% và 50%.

- *Biến đổi cấu trúc xương*



Biểu đồ 3.10. Biến đổi cấu trúc xương

Biến đổi cấu trúc xương bao gồm ăn mòn xương, ép xương, dày xương, rỗ xương và khuyết xương. Ăn mòn xương gặp ở u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô tuyến lệ lần lượt là 28,6% và 68,8%. Biến đổi xương hay gặp ở ung thư biểu mô tuyến lệ bao gồm ép xương (6,3%), dày xương (37,5%), rỗ xương (31,3%), và khuyết xương (6,3%).

3.1.3.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

- Đặc điểm diện cắt u

Bảng 3.4. Đặc điểm diện cắt của các loại u tuyến lệ

GPB \ U tuyến lệ		U HHTL lành tính (n = 17)		UTBM tuyến lệ (n = 16)		Quá sản lympho (n = 47)		U lympho ác tính (n = 28)		Tổng (n = 108)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Đại thể	U bị vỡ vỏ/cắt 1 phần	2	11,8	8	50,0	40	85,1	27	96,4	77	71,3
	U còn nguyên vỏ/cắt cả khối	15	88,2	8	50,0	7	14,9	1	3,6	31	28,7
Vi thể	Diện cắt u đến tổ chức lành	4	23,5	2	12,5	2	4,3	0	0,0	8	7,4
	Diện cắt còn u	13	76,5	14	87,5	45	95,7	28	100	100	92,6

Về đại thể, u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chủ yếu được cắt bỏ cả khối bao gồm cả vỏ bọc (88,2%), ung thư biểu mô tuyến lệ 50% vỡ vỏ. Các u lympho chủ yếu được cắt một phần u để làm xét nghiệm mô bệnh học chẩn đoán (quá sản lympho là 85,1%, u lympho ác tính là 96,4%). Về vi thể, tất cả các nhóm u tuyến lệ đều có diện cắt còn u.

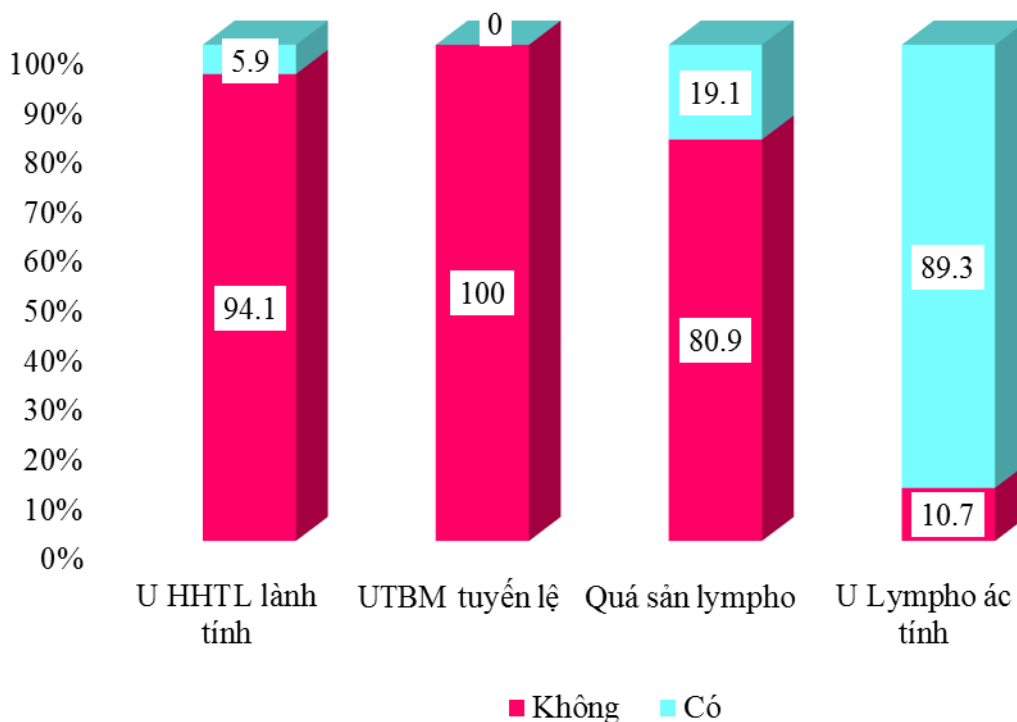
- Đặc điểm phân bố các loại u tuyến lệ (theo kết quả nhuộm H&E)

Bảng 3.5. Đặc điểm phân bố các loại u tuyến lệ dựa trên kết quả nhuộm H&E

Loại u tuyến lệ		Số bệnh nhân (n= 108)	Tỉ lệ (100%)	
U biểu mô	Lành tính	U HHTL lành tính	17	15,7
	Ác tính	UTBM tuyến lệ	16	14,9
U không biểu mô (U lympho)	Lành tính	Quá sản lympho	47	43,5
	Ác tính	U lympho ác tính	28	25,9

Trong 108 bệnh nhân u tuyến lệ, có 33 bệnh nhân u biểu mô (30,6%) và 75 bệnh nhân u không biểu mô (69,4%). U biểu mô tuyến lệ gồm 17 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chiếm 15,7% và 16 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ chiếm 14,9% (12 ca ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 3 ca u hỗn hợp tuyến lệ ác tính và 1 ca ung thư biểu mô vảy). U lympho gồm 47 bệnh nhân quá sản lympho chiếm 43,5% và 28 bệnh nhân u lympho ác tính chiếm 25,9%.

- *Tỉ lệ bệnh nhân được làm hóa mô miễn dịch*



Biểu đồ 3.11. Phân bố tỷ lệ bệnh nhân được làm hóa mô miễn dịch

Hóa mô miễn dịch chủ yếu được làm cho nhóm bệnh nhân tổn thương lympho bao gồm 19,1% bệnh nhân quá sản lympho và 89,3% bệnh nhân u lympho ác tính.

- Phân bố các dạng của tổn thương lympho (dựa trên hóa mô miễn dịch)

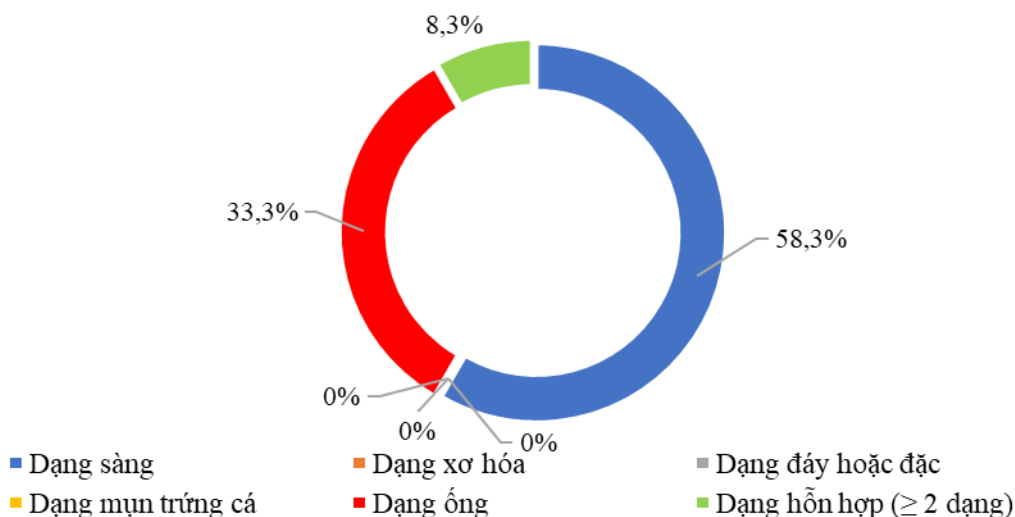
Bảng 3.6. Phân bố các dạng tổn thương lympho

Các dạng u lympho		Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
Quá sản lympho	Quá sản lympho phản ứng	35	74,5
	Quá sản lympho không điển hình	12	25,5
U lympho ác tính	U lympho ác tính vùng rìa ngoài hạch (EMZL)	18	64,3
	U lympho ác tính thể nang (FL)	0	0,0
	U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)	0	0,0
	U lympho ác tính tế bào áo nang (MCL)	1	3,6
	U lympho ác tính lympho bào nhỏ/Bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL/SLL)	9	32,1
Tổng số		75	100,0

Trong số 75 bệnh nhân u lympho có 47 quá sản lympho (bao gồm 74,5% quá sản lympho lành tính và 24,5% quá sản lympho không điển hình) và 28 trường hợp u lympho ác tính (18 u lympho ác tính vùng rìa ngoài hạch (EMZL), 1 u lympho ác tính tế bào áo nang và 9 u lympho ác tính lympho bào nhỏ).

- Đặc điểm vi thể của nhóm u tuyến lệ ác tính

+ Phân bố các dạng ung thư biểu mô dạng tuyến nang



Biểu đồ 3.12. Phân bố các dạng ung thư biểu mô dạng tuyến nang

Trong 16 trường hợp ung thư biểu mô tuyến lệ có 12 ung thư biểu mô dạng tuyến nang là dạng hay gặp nhất của ung thư biểu mô tuyến lệ. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang có 7/12 (58,3%) dạng sàng, 4/12 (33,3%) dạng ống và 1/12 (8,3%) dạng hỗn hợp (gồm cả dạng sàng và ống trên 1 mẫu bệnh phẩm).

+ Phân bố các dạng thâm nhiễm vi thể ở nhóm u tuyến lệ ác tính

Bảng 3.7. Phân bố các dạng thâm nhiễm vi thể ở nhóm u tuyến lệ ác tính

Thâm nhiễm \ U tuyến lệ ác tính		UTBM tuyến lệ (n = 16)		U lympho ác tính (n = 28)		Tổng (n = 44)	
		n	%	n	%	n	%
Xương	Không	10	62,5	28	100,0	38	86,4
	Có	6	37,5	0	0,0	6	13,6
Mạch máu	Không	15	93,8	28	100,0	43	97,7
	Có	1	6,3	0	0,0	1	2,3
Thần kinh	Không	14	87,5	27	96,4	41	93,2
	Có	2	12,5	1	3,6	3	6,8
Cơ	Không	12	75,0	26	92,9	38	86,4
	Có	4	25,0	2	7,1	6	13,6

Thâm nhiễm xương gặp ở ung thư biểu mô 37,5%, thâm nhiễm mạch máu ở ung thư biểu mô 6,3%, thâm nhiễm thần kinh gặp ở cả ung thư biểu mô và u lympho ác tính tỉ lệ lần lượt là 12,5% và 3,6%, thâm nhiễm cơ gặp ở cả ung thư biểu mô và u lympho ác tính với các tỉ lệ lần lượt là 25% và 7,1%.

+ Đặc điểm giải phẫu bệnh theo phân giai đoạn AJCC của ung thư tuyến lệ

Bảng 3.8. Đặc điểm giải phẫu bệnh theo phân giai đoạn AJCC của ung thư tuyến lệ

U tuyến lệ \ AJCC		UTBM tuyến lệ (n = 16)		U lympho ác tính (n = 28)		Tổng (n = 44)	
		n	%	n	%	n	%
T	Tx/T0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	T1	3	18,8	1	3,6	4	9,1
	T2	5	31,3	23	82,1	28	63,6
	T3	4	25,0	3	10,7	7	15,9
	T4	4	25,0	1	3,6	5	11,4
N	Nx	1	6,2	0	0,0	1	2,3
	N0	13	81,3	24	85,7	37	84,1
	N1	2	12,5	4	14,3	6	13,6
M	M0	16	100,0	24	85,7	40	90,9
	M1	0	0,0	4	14,3	4	9,1

Phân giai đoạn AJCC trên u ác tính của tuyến lệ bao gồm ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính cho thấy u chủ yếu ở giai đoạn T2, N0 và M0. Ung thư biểu mô tuyến lệ giai đoạn T2 chiếm 31,3%, N0 chiếm 81,3%, M0 chiếm 100%. U lympho ác tính giai đoạn T2 chiếm 82,1%, N0 chiếm 85,7% và M0 chiếm 85,7%.

3.1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh của u tuyến lệ

3.1.4.1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính u tuyến lệ

Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng bao gồm dấu hiệu đau, lồi mắt và đặc điểm cắt lớp vi tính bao gồm kích thước u, di lệch nhãn cầu, dấu hiệu thâm nhiễm, biến đổi xương được trình bày trong các bảng sau:

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa đau và thâm nhiễm, biến đổi xương trên cắt lớp vi tính

Đặc điểm CLVT		Đau		Có		Không		OR (95% CI)	P
		n	%	n	%				
Thâm nhiễm	Có	9	81,8	2	18,2	31,5 (6,07 – 163,57)	0,0001* ①		
	Không	12	12,5	84	87,5				
Biến đổi xương	Có	7	58,3	5	41,7	7,1 (1,97 – 25,61)	0,001* ①		
	Không	14	16,5	71	83,5				

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ①: Kiểm định X^2)

Tỷ lệ đau ở 2 nhóm có và không thâm nhiễm lần lượt là: 81,8% và 12,5%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có thâm nhiễm có nguy cơ đau cao gấp 31,5 lần so với nhóm không thâm nhiễm. Tương tự, tỷ lệ đau ở 2 nhóm có và không biến đổi cấu trúc xương lần lượt là: 58,3% và 16,5%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có biến đổi cấu trúc xương có triệu chứng đau cao gấp 7,1 lần so với nhóm không biến đổi cấu trúc xương.

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa kích thước u và lồi mắt

Kích thước	Lồi mắt (có/không)	Hằng số	B	OR	95% CI	P
	Kích thước u (mm)		-1,645	0,988	2,69	1,12 – 6,42

(Constant: Hằng số, OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$,

③: Hồi quy logistic đơn biến)

Theo mô hình hồi quy logistic đơn biến: $Y = \text{Constant} + Bx$

Trong nghiên cứu này ta có mô hình hồi quy logistic đơn biến giữa kích thước u và lồi mắt:

$$\text{Lỗi mắt} = -1,645 + 0,988 \times \text{kích thước } u$$

Theo bảng, khi kích thước u tăng mỗi 1 mm thì nguy cơ bệnh nhân có lỗi mắt sẽ tăng lên 2,69 lần. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kích thước khối u và lỗi mắt ($p < 0,05$).

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa lỗi mắt và di lệch nhãn cầu

Lỗi mắt \ Lệch nhãn cầu	Có		Không		OR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
Có	23	59,0	16	41,0	23,0 (6,96 – 75,97)	0,0001* ①
Không	4	5,9	64	94,1		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ①: Kiểm định X^2)

Tỷ lệ lệch nhãn cầu ở 2 nhóm lỗi mắt lần lượt là: 59% và 5,9%, với khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm lỗi mắt có nguy cơ lệch nhãn cầu cao gấp 23 lần so với nhóm không lệch nhãn cầu.

3.1.4.2. Mối liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh và lâm sàng

Mối liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh (tính chất lành tính, ác tính) và đặc điểm lâm sàng bao gồm tuổi và giới, thời gian xuất hiện bệnh, dấu hiệu đau, lỗi mắt, vận nhãn, song thị, di lệch nhãn cầu, ảnh hưởng nhãn cầu được trình bày trong các bảng sau:

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa tuổi, giới và đặc điểm giải phẫu bệnh

Tuổi và giới \ GPB	Ác tính		Lành tính		OR (95%CI)	P	
	n	%	n	%			
Tuổi	>40	40	44,4	50	55,6	2,8 (0,86 – 9,17)	0,08 ①
	≤40	4	22,2	14	77,8		
Giới	Nam	26	55,3	21	44,7	2,96 (1,33 – 6,56)	0,007* ①
	Nữ	18	29,5	43	70,5		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ①: Kiểm định X^2)

Tỷ lệ gặp u ác tính ở 2 nhóm tuổi lần lượt là: 44,4% và 22,2%, và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngược lại, tỷ lệ gặp u ác tính ở 2 nhóm giới lần lượt là: 55,3% và 29,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm nam giới có nguy cơ gặp u ác tính cao gấp 2,96 lần so với nữ giới.

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa độ lồi và đặc điểm giải phẫu bệnh

U ác tính/ lành tính	Hằng số	B	OR	95% CI	p
Độ lồi mắt					
Độ lồi (mm)	2,135	-0,115	0,9	0,8 – 0,9	0,029* (3)

(Constant: Hằng số, OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$,

(3): Hồi quy logistic đơn biến)

Theo mô hình hồi quy logistic đơn biến: $Y = \text{Constant} + Bx$

Trong nghiên cứu này ta có mô hình hồi quy logistic đơn biến giữa độ lồi và đặc điểm giải phẫu bệnh:

$$U \text{ ác tính} = 2,135 - 0,115 \times \text{độ lồi}$$

Có mối liên quan giữa chẩn đoán u ác tính và độ lồi, khi độ lồi tăng mỗi 1mm thì nguy cơ chẩn đoán u ác tính của bệnh nhân sẽ giảm 0,9 lần và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa dấu hiệu đau, vận nhãn, song thị, di lệch nhãn cầu, ảnh hưởng nhãn cầu và đặc điểm giải phẫu bệnh

Đặc điểm lâm sàng	GPB	Ác tính		Lành tính		OR (95%CI)	p
		n	%	n	%		
Đau	Có	18	85,7	3	14,3	14,08 (3,82 – 51,94)	0,0001* (1)
	Không	26	29,9	61	70,1		
Hạn chế vận nhãn	Có	15	60,0	10	40,0	2,89 (1,15 – 7,27)	0,021* (1)
	Không	28	34,1	54	65,9		
Song thị	Có	3	60,0	2	40,0	2,33 (0,37 – 14,54)	0,357 (2)
	Không	40	39,2	62	60,8		
Di lệch nhãn cầu	Có	13	48,1	14	51,9	1,55 (0,64 – 3,73)	0,329 (1)
	Không	30	37,5	50	62,5		
Ảnh hưởng nhãn cầu	Có	11	84,6	2	15,4	10,33 (2,16 – 49,41)	0,001* (1)
	Không	33	34,7	62	65,3		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, (1): Kiểm định X^2 ,

(2): Kiểm định Fisher)

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong 2 nhóm có và không đau, 2 nhóm có và không hạn chế vận nhãn và 2 nhóm có và không ảnh hưởng của khối u lên nhãn cầu ($p < 0,05$). Nhóm đau có nguy cơ chẩn đoán u ác tính cao gấp 14,08 lần so với nhóm không đau. Nhóm vận nhãn hạn chế có nguy cơ chẩn đoán u ác tính cao gấp 2,89 lần so với nhóm vận nhãn không hạn chế. Nhóm có ảnh hưởng đến nhãn cầu có nguy cơ chẩn đoán u ác tính cao gấp 10,33 lần so với nhóm không ảnh hưởng đến nhãn cầu. Ngược lại, không có sự khác biệt về tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong 2 nhóm song thị và di lệch nhãn cầu ($p > 0,05$).

3.1.4.3. Mối liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh và cắt lớp vi tính

Mối liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh (tính chất lành tính và ác tính) và đặc điểm cắt lớp vi tính bao gồm đặc điểm khối u, tình trạng thâm nhiễm được trình bày trong các bảng sau:

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa đặc điểm khối u và tình trạng thâm nhiễm với giải phẫu bệnh

Loại u		Ác tính		Lành tính		OR (95%CI)	p
		n	%	n	%		
Hình dạng	Tròn	2	22,2	7	77,8	-	-
	Bầu dục	18	33,3	36	66,7	0,57 (0,11 – 3,04)	0,511 (3)
	Bám sát thành ngoài hốc mắt	24	70,6	10	29,4	0,12 (0,02 – 0,68)	0,016* (3)
Bờ khối u	Đều	17	89,5	2	10,5	16,06 (3,45 – 74,72)	0,0001* (1)
	Không đều	27	34,6	51	65,4		
Ranh giới	Không rõ	33	91,7	3	8,3	50,0 (12,96 – 192,9)	0,0001* (1)
	Rõ	11	18,0	50	82,0		
Tỷ trọng	Không đồng nhất	30	71,4	12	28,6	7,32 (2,97 – 18,07)	0,0001* (1)
	Đồng nhất	14	25,5	41	74,5		
Hình ảnh canxi hóa	Có	3	100,0	0	0,0	2,29 (1,82 – 2,89)	0,055 (2)
	Không	41	43,6	53	56,4		
Đẩy nhãn cầu	Có	20	60,6	13	39,4	2,56 (1,08 – 6,07)	0,03* (1)
	Không	24	37,5	40	62,5		
Biến đổi cấu trúc xương	Có	8	66,7	4	33,3	2,76 (0,76 – 9,74)	0,113 (1)
	Không	36	42,4	49	57,6		
Thâm nhiễm	Có	11	100,0	0	0,0	2,91 (2,21 – 3,84)	0,0001* (1)
	Không	33	34,4	63	65,6		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, (1): Kiểm định X^2 ,

(2): Kiểm định Fisher)

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong các biến hình dạng u, bờ khối u, ranh giới u, tỷ trọng khối u, đẩy nhãn cầu ($p < 0,05$). Tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong nhóm u hình dạng tròn thấp hơn 0,12 lần so với u hình dạng thuôn dài. Nhóm bờ khối u không đều có tỷ lệ chẩn đoán u ác tính cao gấp 16,06 lần so với nhóm bờ khối u đều. Nhóm ranh giới không rõ có tỷ lệ chẩn đoán u ác tính cao gấp 50 lần so với nhóm ranh giới rõ. Nhóm tỷ trọng không đồng nhất có tỷ lệ chẩn đoán u ác tính cao gấp 7,3 lần so với nhóm tỷ trọng đồng nhất. Nhóm có đẩy nhãn cầu có tỷ lệ chẩn đoán u ác tính cao gấp 2,56 lần so với nhóm không đẩy nhãn cầu. Tuy

nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong các biến canxi hóa trong khối u, biến đổi cấu trúc xương ($p > 0,05$).

Tỷ lệ gặp u ác tính trong 2 nhóm thâm nhiễm xung quanh lần lượt là: 100% và 34,4%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có thâm nhiễm có nguy cơ chẩn đoán u ác tính cao gấp 2,9 lần so với nhóm không thâm nhiễm.

3.1.5. Chẩn đoán

3.1.5.1. Mức độ phù hợp chẩn đoán theo cắt lớp vi tính và chẩn đoán giải phẫu bệnh

Bảng 3.16. Mức độ phù hợp chẩn đoán theo cắt lớp vi tính và chẩn đoán theo giải phẫu bệnh

Chẩn đoán CLVT	Loại u tuyến lệ		U HHTL lành tính (n = 17)		UTBM tuyến lệ (n = 16)		Quá sản lympho (n = 47)		U lympho ác tính (n = 28)		Tổng (n = 108)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
U HHTL lành tính	6	35,3	1	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	6,5
UTBM tuyến lệ	0	0,0	8	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	7,4
Quá sản lympho	0	0,0	0	0,0	46	97,9	11	39,3	57	52,8		
U lympho ác tính	1	5,9	4	25,0	0	0,0	12	42,9	17	15,7		
U nang bì	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
U lympho tuyến lệ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	7,1	2	1,9		
U tuyến lệ	5	29,4	2	12,5	0	0,0	1	3,6	8	7,4		
Viêm tuyến lệ	1	5,9	0	0,0	0	0,0	2	7,1	3	2,8		
Nhóm khác	1	5,9	1	6,2	0	0,0	0	0,0	2	1,9		
Không chụp CLVT	3	17,6	0	0,0	1	2,1	0	0,0	4	3,7		

Mức độ phù hợp chẩn đoán giữa cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh ở u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 35,3%. Trên cắt lớp vi tính, u hỗn hợp tuyến lệ được chẩn đoán là: u lympho ác tính (5,9%), u tuyến lệ (29,4%), viêm tuyến lệ và nhóm khác đều là 5,9%. Mức độ phù hợp chẩn đoán cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh ở nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ là 50%. Trên cắt lớp vi tính ung thư biểu mô tuyến lệ được chẩn đoán là u hỗn hợp tuyến lệ lành tính 6,3%, u lympho ác tính 25%, u tuyến lệ 12,5%, nhóm khác 6,2%. Mức độ phù hợp chẩn đoán cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh ở nhóm quá sản lympho là 97,9%. Mức độ phù hợp chẩn đoán cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh ở nhóm u lympho ác tính là 42,9%. Trên cắt lớp vi tính u lympho ác tính chẩn đoán là quá sản lympho 39,3%, u lympho tuyến lệ 7,1%, u tuyến lệ 3,6%, viêm tuyến lệ 7,1%.

3.1.5.2. Chụp PET-CT

Bảng 3.17. Chụp PET-CT

Loại u tuyến lệ		U HHTL lành tính (n = 17)		UTBM tuyến lệ (n = 16)		Quá sản lympho (n = 47)		U lympho ác tính (n = 28)		Tổng (n = 108)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Chụp PET-CT	Không	17	100,0	8	50,0	46	97,9	4	14,3	75	69,4
	Có	0	0,0	8	50,0	1	2,1	24	85,7	33	30,4
Kết quả chụp PET-CT	Bình thường	0	0,0	7	87,5	1	100,0	16	66,7	24	72,7
	Bất thường	0	0,0	1	12,5	0	0,0	8	33,3	9	27,3

Tổng số 33/108 (30,4%) bệnh nhân u tuyến lệ được chụp PET-CT. Không có bệnh nhân nào nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chụp PET-CT. Chủ yếu nhóm u ác tính được chụp PET-CT là ung thư biểu mô tuyến lệ 50%, u lympho ác tính 85,7%. Ở nhóm u lympho ác tính chụp PET-CT có 33,3% kết quả bất thường, tức là có tổn thương toàn thân (di căn hạch, nội tạng...).

3.1.5.3. Xét nghiệm lympho toàn thân

Bảng 3.18. Xét nghiệm lympho toàn thân

Loại u tuyến lệ		Quá sản lympho (n = 47)		U lympho ác tính (n = 28)		Tổng (n = 75)	
		n	%	n	%	n	%
Tỉ lệ xét nghiệm lympho toàn thân	Không	15	31,9	3	10,7	18	24
	Có	32	68,1	25	89,3	57	76
Liên quan toàn thân	Có	1	3,1	4	16	5	8,8
	Không	31	96,9	21	84	52	91,2

Có 57/75 bệnh nhân tổn thương lympho được làm xét nghiệm lympho toàn thân phát hiện lympho hệ thống trong đó nhóm quá sản lympho chiếm 68,1% trường hợp và nhóm u lympho ác tính chiếm 89,3% trường hợp.

Trong số 57 bệnh nhân tổn thương lympho làm xét nghiệm phát hiện lympho hệ thống có 3,1% quá sản lympho có liên quan đến hạch lympho rải rác toàn thân (cổ, nách, bẹn), 16% u lympho ác tính liên quan tổn thương phổi, lao hạch, thận.

3.2. Kết quả điều trị u tuyến lệ

3.2.1. Các phương pháp điều trị u tuyến lệ

Bảng 3.19. Các phương pháp điều trị u tuyến lệ

U tuyến lệ Phương pháp	U biểu mô				U lympho tuyến lệ				Tổng	
	U HHTL lành tính		UTBM tuyến lệ		Quá sản lympho		U lympho ác tính			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bỏ điều trị	0	0,0	1	6,3	0	0,0	4	14,3	5	4,6
Phẫu thuật	17	100,0	3	18,8	1	2,1	0	0,0	21	19,4
Xạ trị	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,6	1	0,9
Hóa trị	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20	71,4	20	18,5
Corticoid	0	0,0	1	6,3	44	93,6	1	3,6	46	42,6
Miễn dịch	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kết hợp từ 2 phương pháp trở lên	0	0,0	11	68,8	2	4,3	2	7,1	15	13,9
Tổng	17	100,0	16	100,0	47	100,0	28	100,0	108	100,0

Trong số 108 bệnh nhân u tuyến lệ có 4,6% bỏ điều trị ngay từ thời điểm khám lại sau 1 tuần, 19,4% phẫu thuật đơn thuần, 18,5% hóa trị đơn thuần, 42,6% dùng corticoid đơn thuần và 13,9% phối hợp điều trị. Trong nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, 100% bệnh nhân phẫu thuật. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ chủ yếu là phối hợp điều trị chiếm 68,8%. Nhóm quá sản lympho chủ yếu điều trị bằng corticoid (93,6%) và có 1 bệnh nhân sử dụng phương pháp ức chế miễn dịch kết hợp với corticoid. Nhóm u lympho ác tính chủ yếu dùng hóa trị (71,4%).

3.2.2. Kết quả điều trị u biểu mô tuyến lệ

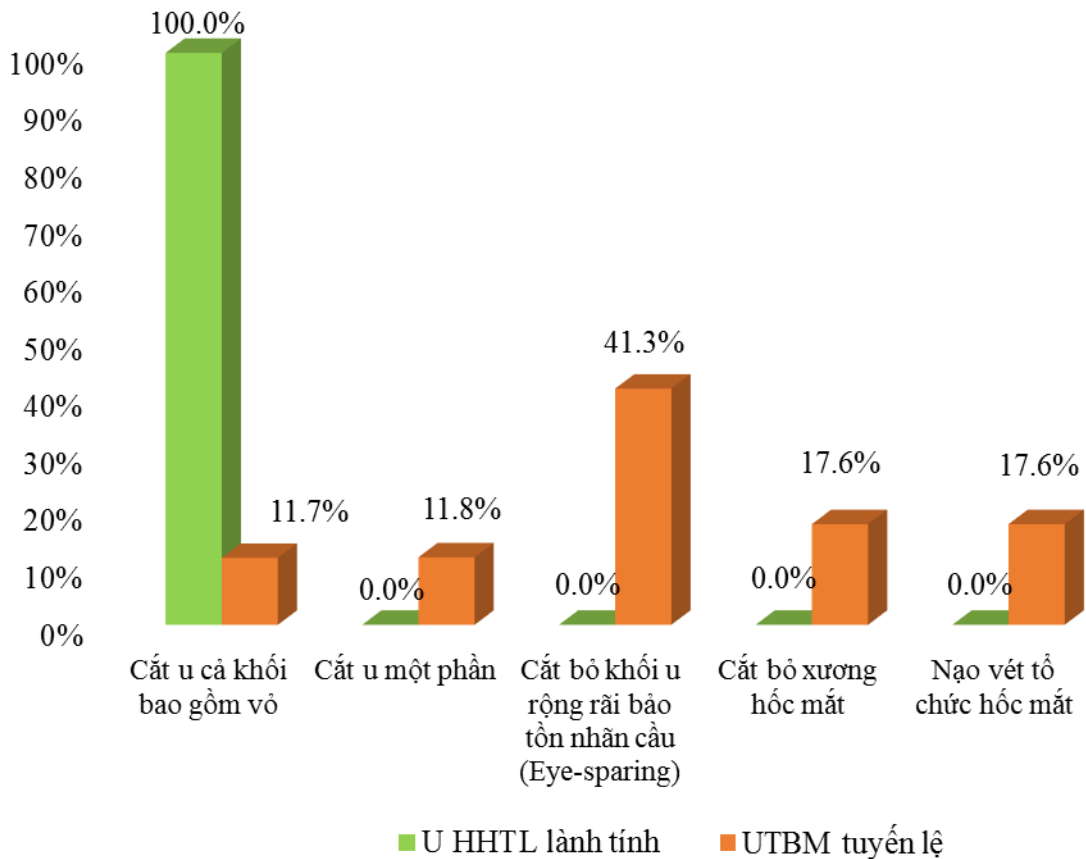
3.2.2.1. Chỉ định phẫu thuật cho u biểu mô tuyến lệ

Bảng 3.20. Chỉ định phẫu thuật cho u biểu mô tuyến lệ

U biểu mô tuyến lệ \ Phẫu thuật	U HHTL lành tính (n = 17)		UTBM tuyến lệ (n = 16)		Tổng (n = 33)	
	n	%	n	%	n	%
Không	0	0,0	2	12,5	2	6,1
Có	17	100,0	14	87,5	31	93,9

Trong số 33 trường hợp u biểu mô tuyến lệ có 93,9% có chỉ định phẫu thuật, 100% bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính được phẫu thuật cắt bỏ khối u. Trong 16 bệnh nhân nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 87,5% được phẫu thuật cắt bỏ khối u.

3.2.2.2. Các phương pháp phẫu thuật u biểu mô tuyến lệ



Biểu đồ 3.13. Các phương pháp phẫu thuật u biểu mô tuyến lệ

Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính 100% được cắt bỏ cả khối bao gồm cả vỏ. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ chủ yếu là cắt bỏ khối u rộng rãi và bảo tồn nhãn cầu (eye-sparing). Ngoài ra có nạo vét tổ chức hốc mắt, cắt một phần khối u, các phương pháp này có thể phối hợp hoặc không phối hợp với cắt bỏ xương hốc mắt.

3.2.2.3. Đường vào hốc mắt tiếp cận khối u biểu mô tuyến lệ

Đường tiếp cận khối u biểu mô hay dùng nhất là đường qua nếp mi trên có mở xương (35,5%) và đường nếp mi trên không mở xương (25,8%). Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ chủ yếu dùng đường nếp mí trên có mở xương (52,9%). Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có đường tiếp cận khối u đa dạng hơn.

3.2.2.4. Các phương pháp phối hợp điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ

Bảng 3.21. Các phương pháp phối hợp điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ

Phối hợp các phương pháp điều trị UTBM tuyến lệ	n	Tỉ lệ (%)
Nạo vét (\pm cắt bỏ xương) + xạ trị + hóa trị	1	6,7%
Nạo vét (\pm cắt bỏ xương) + xạ trị + không hóa trị	2	13,3%
Nạo vét (\pm cắt bỏ xương) + không xạ trị + hoá trị	0	0%
Nạo vét (\pm cắt bỏ xương) + không xạ trị + không hóa trị	1	6.7%
Cắt bỏ tại chỗ + xạ trị + hóa trị	2	13,3%
Cắt bỏ tại chỗ + xạ trị + không hóa trị	4	26,7%
Cắt bỏ tại chỗ + không xạ trị + hóa trị	3	20%
Cắt bỏ tại chỗ + không xạ trị + không hóa trị	2	13,3%
Tổng	15*	100%

* Có 1 bệnh nhân không điều trị nội khoa sau cắt bỏ u do gia đình không đủ điều kiện điều trị, xin về với lý do già yếu.

Trong số 16 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ có 15/16 được điều trị và 1 bệnh nhân không điều trị. Trong số các bệnh nhân được điều trị có 26,7% được cắt bỏ u tại chỗ sau đó xạ trị bổ sung, có 20% cắt bỏ u tại chỗ sau đó hóa trị bổ sung, 13,3% được nạo vét tổ chức hốc mắt (có 1 bệnh nhân phối hợp cắt bỏ xương hốc mắt + 1 bệnh nhân không cắt bỏ xương hốc mắt) sau đó xạ trị bổ sung, 13,3% cắt bỏ tại chỗ sau đó xạ trị và hóa trị bổ sung, 13,3% được cắt bỏ tại chỗ đơn thuần, 6,7% nạo vét tổ chức hốc mắt sau đó xạ trị và hóa trị bổ sung, 6,7% chỉ nạo vét tổ chức đơn thuần.

3.2.2.5. Đánh giá trong phẫu thuật u biểu mô tuyến lệ

Bảng 3.22. Đánh giá trong phẫu thuật

U biểu mô tuyến lệ		U HHTL lành tính (n = 17)		UTBM tuyến lệ (n= 14)		Tổng (n= 31)	
		n	%	n	%	n	%
Đánh giá trong phẫu thuật							
Sẹo mổ cũ	Không	15	88,2	7	50,0	22	71,0
	Có	2	11,8	7	50,0	9	29,0
Tình trạng tiếp cận khối u	Dễ	17	100,0	11	78,6	28	90,3
	Khó	0	0,0	3	21,4	3	9,7
Tình trạng xơ dính	Không	17	100,0	1	7,1	18	58,1
	Có	0	0,0	13	92,9	13	41,9
Tình trạng lấy bỏ khối u	Lấy hết u	17	100,0	10	71,4	27	87,1
	Lấy một phần u	0	0,0	4	28,6	4	12,9
Đặc điểm khối u trong phẫu thuật							
Kích thước	≤ 2cm	5	29,4	4	28,6	9	29,0
	2,1 – 4cm	12	70,6	8	57,1	20	64,5
	>4cm	0	0,0	2	14,3	2	6,5
Hình dạng	Tròn	5	29,4	1	7,7	6	19,4
	Bầu dục	10	58,8	11	78,6	21	67,7
	Thuôn	0	0,0	2	14,3	2	6,5
	Nhiều thùy	2	11,8	0	0,0	2	6,5
Bề mặt	Nhẵn	16	94,1	2	14,3	18	58,1
	Gồ ghề	1	5,9	12	85,7	13	41,9
Bờ	Không đều	0	0,0	12	85,7	12	38,7
	Đều	17	100,0	2	14,3	19	61,3
Mật độ	Rắn	16	94,1	14	100,0	30	96,8
	Mềm	1	5,9	0	0,0	1	3,2
	Nang dịch	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ranh giới	Lan tỏa	0	0,0	13	92,9	13	41,9
	Khu trú	17	100,0	1	7,1	18	58,1
Mức độ di động	Di động	9	52,9	0	0,0	19	29,0
	Cố định	8	47,1	14	100,0	22	71,0
Thay đổi cấu trúc xương	Không	13	76,5	8	57,1	21	67,7
	Có	4	23,5	6	42,9	10	32,3
Cấu trúc tuyến lệ	Còn cấu trúc tuyến lệ	5	29,4	0	0,0	5	16,7
	Thay đổi cấu trúc tuyến lệ	12	70,6	13	100,0	25	83,3
Phân tuyến lệ tổn thương	Phân mi	5	29,4	1	7,7	6	20,0
	Phân hóc mắt	12	70,6	12	92,3	24	80,0

Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 2 bệnh nhân không phẫu thuật, trong số các bệnh nhân phẫu thuật có 50% bệnh nhân có sẹo mổ cũ. Hầu hết u biểu mô tuyến lệ đều dễ tiếp cận khối u (100% và 78,6%). Trong phẫu thuật, 100% u hỗn hợp tuyến lệ lành tính không có tình trạng xơ dính, ngược lại ở ung thư biểu mô tuyến lệ có 92,9% bị xơ dính khi bóc tách u. Khi kết thúc phẫu thuật, 100% u hỗn hợp tuyến lệ lành tính lấy hết cả khối, 71,4% ung thư biểu mô tuyến lệ chỉ lấy được một phần u.

Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô đều có kích thước trong khoảng 2,1 – 4cm, tỉ lệ ở 2 nhóm lần lượt là 70,6% và 57,1%. Hình dạng u biểu mô chủ yếu là hình bầu dục (67,7%), u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chiếm 58,8%, ung thư biểu mô tuyến lệ chiếm 78,6%.

Bề mặt u ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chủ yếu là nhẵn chiếm 94,1%, nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ chủ yếu gồ ghề chiếm 85,7%. Bờ khối u nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chủ yếu là bờ đều chiếm 100%, nhóm ung thư biểu mô tuyến chủ yếu bờ không đều chiếm 85,7%. Cả 2 nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô của u biểu mô tuyến lệ đều có mật độ u chủ yếu là rắn chiếm lần lượt 94,1% và 100%. Ranh giới u ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chủ yếu khu trú chiếm 100%, lan tỏa ở nhóm ung thư biểu mô chiếm 92,9%. Về đặc điểm di động, u biểu mô tuyến lệ chủ yếu là u cố định (71%), tỉ lệ cố định ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô lần lượt chiếm 52,9% và 100%. Tỉ lệ biến đổi cấu trúc xương ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô lần lượt là 23,5% và 42,9%. Cả hai nhóm trong u biểu mô tuyến lệ đều đa số là thay đổi cấu trúc tuyến lệ, đặc biệt nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ thay đổi 100% cấu trúc tuyến lệ. Phần tuyến lệ thay đổi cấu trúc chủ yếu là phần hóc mắt, u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 70,6%, ung thư biểu mô tuyến lệ là 92,3%.

3.2.2.6. Theo dõi trước và sau điều trị u biểu mô tuyến lệ

Bảng 3.23. Dấu hiệu hạn chế vận nhãn, song thị, tình trạng khám u trước và sau điều trị u biểu mô tuyến lệ

Dấu hiệu	U biểu mô tuyến lệ	U HHTL lành tính		P ⑤	UTBM tuyến lệ		P ⑤
		n	%		n	%	
Hạn chế vận nhãn							
Trước điều trị	Bình thường	12	70,6	-	5	33,3	-
	Hạn chế	5	29,4		10	66,7	
1 tuần	Bình thường	15	88,2	0,25	5	55,6	0,5
	Hạn chế	2	11,8		4	44,4	
1 tháng	Bình thường	17	100,0	0,063	5	55,6	0,5
	Hạn chế	0	0,0		4	44,4	
3 tháng	Bình thường	17	100,0	0,063	6	66,7	0,25
	Hạn chế	0	0,0		3	33,3	
6 tháng	Bình thường	17	100,0	0,063	5	55,6	0,5
	Hạn chế	0	0,0		4	44,4	
1 năm	Bình thường	17	100,0	0,063	4	44,4	0,5
	Hạn chế	0	0,0		5	55,6	
Song thị							
Trước điều trị	Không	16	94,1	-	14	93,3	-
	Có	1	5,9		1	6,7	
1 tuần	Không	17	100,0	1,0	9	100,0	1,0
	Có	0	0,0		0	0,0	
1 tháng	Không	17	100,0	1,0	9	100,0	1,0
	Có	0	0,0		0	0,0	
3 tháng	Không	17	100,0	1,0	9	100,0	1,0
	Có	0	0,0		0	0,0	
6 tháng	Không	17	100,0	1,0	9	100,0	1,0
	Có	0	0,0		0	0,0	
1 năm	Không	17	100,0	1,0	8	88,9	1,0
	Có	0	0,0		1	11,1	
Tình trạng khám u							
Trước điều trị	Sờ không u	5	31,3	-	4	25,0	-
	Sờ có u	11	68,8		12	75,0	
1 tuần	Hết u	17	100,0	0,001*	12	100,0	0,002*
	Còn u	0	0,0		0	0,0	
1 tháng	Hết u	17	100,0	0,001*	12	100,0	0,002*
	Còn u	0	0,0		0	0,0	
3 tháng	Hết u	17	100,0	0,001*	12	100,0	0,002*
	Còn u	0	0,0		0	0,0	
6 tháng	Hết u	17	100,0	0,001*	11	91,7	0,004*
	Còn u	0	0,0		1	8,3	
1 năm	Hết u	17	100,0	0,001*	8	61,5	0,18
	Còn u	0	0,0		5	38,5	

(n: Tần số, %: Tỷ lệ, *: $p < 0,05$, ⑤: t-test ghép cặp (test McNemar))

Không có sự khác biệt tỷ lệ hạn chế vận nhãn giữa trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm ở cả 2 nhóm: u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô tuyến lệ ($p > 0,05$).

Tương tự, không có sự khác biệt tỷ lệ song thị giữa trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm ở cả 2 nhóm: u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô tuyến lệ ($p > 0,05$).

Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô tuyến lệ đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ khám có khối u giữa trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm ($p < 0,05$). Tương tự, ở nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ khám có khối u giữa trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.24. Dấu hiệu lệch nhãn cầu xuống dưới và vào trong, độ lồi mắt trước và sau điều trị u biểu mô tuyến lệ

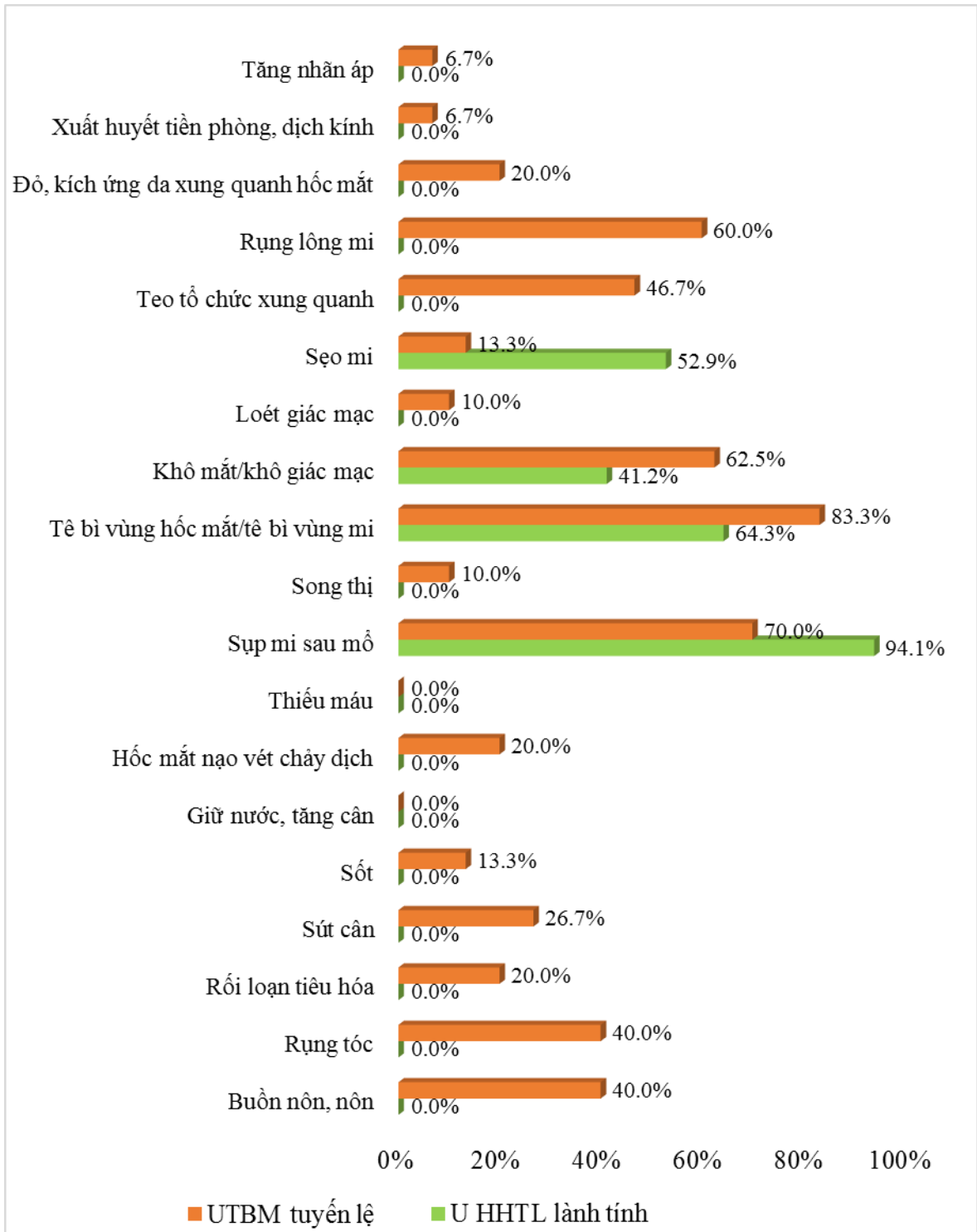
Dấu hiệu	U HHTL lành tính		p ⑥	UTBM tuyến lệ		p ⑥
	Trung bình	± SD		Trung bình	± SD	
Lệch nhãn cầu - Lệch xuống dưới (mm)						
Trước điều trị	1,65	1,656	-	1,13	1,746	-
1 tuần	0,53	0,874	0,001*	0,56	1,13	0,195
1 tháng	0,24	0,664	0,001*	0,22	0,667	0,195
3 tháng	0,12	0,485	0,001*	0,11	0,333	0,169
6 tháng	0,12	0,485	0,001*	0,22	0,667	0,195
1 năm	0,12	0,485	0,001*	0,78	1,563	0,855
Lệch nhãn cầu - Lệch vào trong (mm)						
Trước điều trị	0,18	0,728	-	0,63	1,147	-
1 tuần	0,12	0,485	0,332	0,22	0,667	0,347
1 tháng	0,06	0,243	0,332	0,0	0,0	0,347
3 tháng	0,0	0,0	0,332	0,0	0,0	0,347
6 tháng	0,0	0,0	0,332	0,0	0,0	0,347
1 năm	0,0	0,0	0,332	0,33	1,0	1,0
Độ lồi mắt (mm)						
Trước điều trị	17,4	3,6	-	17,6	4,3	-
1 tuần	4,5	3,02	0,0001*	3,1	3,14	0,018*
1 tháng	5,7	3,69	0,0001*	3,2	3,49	0,024*
3 tháng	5,7	3,81	0,0001*	3,9	4,18	0,027*
6 tháng	5,7	3,77	0,0001*	2,7	2,92	0,025*
1 năm	5,7	3,69	0,0001*	0,0	2,78	1,0

(± SD: Độ lệch chuẩn, *: $p < 0,05$, ⑥: Kiểm định so sánh 2 giá trị trung bình ghép cặp t-test (Paired-Samples T Test))

Ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê độ lệch nhãn cầu xuống dưới giữa các cặp nhóm trước phẫu thuật và lần lượt với sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ($p < 0,05$). Ngược lại, không có sự khác biệt về độ lệch nhãn cầu vào trong giữa trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm ở cả nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ ($p > 0,05$).

Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô tuyến lệ đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ lồi trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng ($p < 0,05$).

3.2.2.7. Biến chứng sau điều trị u biểu mô tuyến lệ



Biểu đồ 3.14. Biến chứng sau điều trị u biểu mô tuyến lệ

Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có các biến chứng tại mắt bao gồm sụp mi (94,1%), tê bì vùng mi (64,3%), sẹo mi (52,9%), khô mắt (48%) sau phẫu thuật. Nhóm này không có biến chứng toàn thân sau điều trị.

Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ sau điều trị có các biến chứng tại mắt bao gồm: tê bì vùng mi (83,3%), sụp mi (70%), sẹo mi (13,3%), song thị (10%) sau phẫu thuật, khô mắt (62,5%), rụng lông mi (60%), teo tổ chức xung quanh hốc mắt (46,7%), đỏ và kích ứng da xung quanh hốc mắt (20%), loét giác mạc (10%), xuất huyết tiền phòng (6,7%), tăng nhãn áp (6,7%) sau xạ trị tại chỗ. Biến chứng toàn thân sau điều trị nội khoa có buồn nôn và nôn (40%), rụng tóc 40%, sút cân (26,7%), rối loạn tiêu hóa (20%), hốc mắt nạo vét chảy dịch (20%), sốt (13,3%).

3.2.3. Kết quả điều trị u lympho tuyến lệ

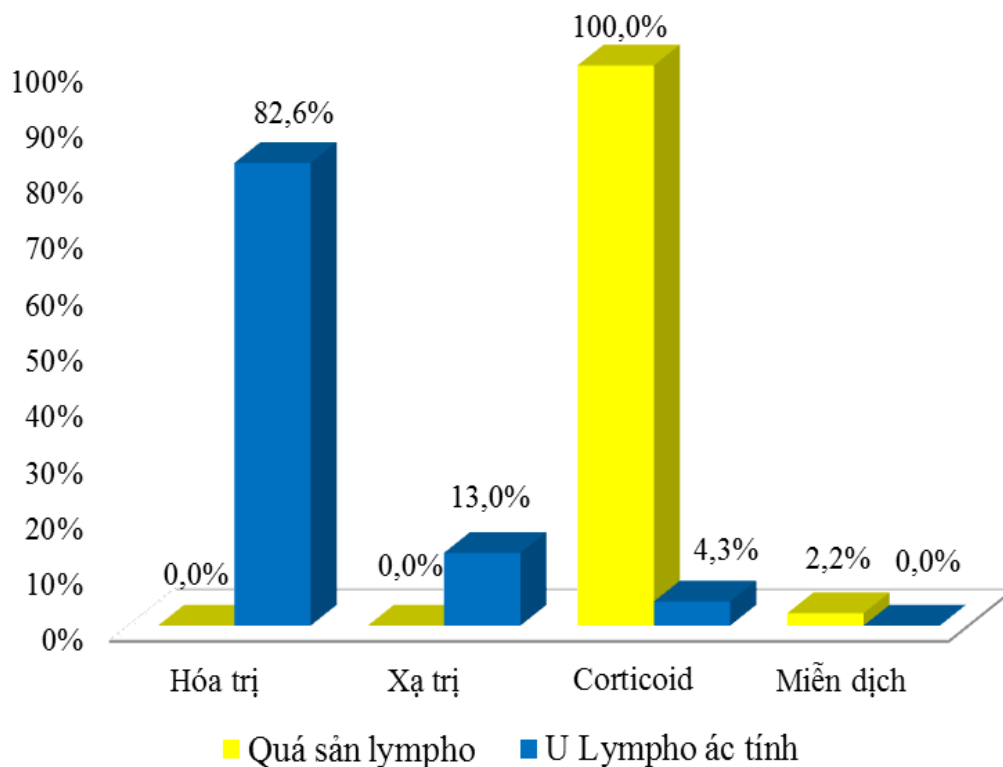
3.2.3.1. Chỉ định điều trị nội khoa cho u lympho tuyến lệ

Bảng 3.25. Chỉ định điều trị nội khoa cho u lympho tuyến lệ

U lympho tuyến lệ Điều trị nội khoa	Quá sản lympho (n = 47)		U lympho ác tính (n = 28)		Tổng (n = 75)	
	n	%	n	%	n	%
Có	45	95,7	28	100,0	73	97,3
Không	2	4,3	0	0,0	2	2,7

Trong 75 bệnh nhân nhóm u lympho tuyến lệ, 97,3% điều trị nội khoa, chỉ có 2 bệnh nhân (2,7%) phẫu thuật. Trong 47 bệnh nhân nhóm quá sản lympho tuyến lệ, 95,7% điều trị nội khoa, chỉ có 4,3% được phẫu thuật. Trong 28 bệnh nhân nhóm u lympho ác tính, 100% điều trị nội khoa.

* Phân bố các phương pháp điều trị nội khoa u lympho



Biểu đồ 3.15. Phân bố các phương pháp điều trị nội khoa u lympho

Trong nhóm quá sản lympho, 100% dùng liệu pháp corticoid, có 1 bệnh nhân dùng liệu pháp miễn dịch, không có bệnh nhân nào hóa trị hoặc xạ trị. Trong số 69 bệnh nhân u lympho ác tính được điều trị có 82,6% hóa trị, 13% xạ trị, 4,3% dùng corticoid, không có bệnh nhân nào điều trị miễn dịch.

3.2.3.2. Theo dõi trước và sau điều trị nội khoa u lympho tuyến lệ

Bảng 3.26. Dấu hiệu hạn chế vận nhãn, song thị, tình trạng khối u trước và sau điều trị u lympho

Dấu hiệu		U lympho tuyến lệ		Quá sản lympho		P ⑤	U lympho ác tính		P ⑤
		n	%	n	%		n	%	
Hạn chế vận nhãn									
Trước điều trị	Bình thường	42	89,4	-	23	82,1	-		
	Hạn chế	5	10,6		5	17,9			
1 tuần	Bình thường	44	93,6	0,5	19	86,4	1,0		
	Hạn chế	3	6,4		3	13,6			
1 tháng	Bình thường	44	95,7	0,25	19	90,5	0,5		
	Hạn chế	2	4,3		2	9,5			
3 tháng	Bình thường	46	100,0	0,063	19	95,0	0,5		
	Hạn chế	0	0,0		1	5,0			
6 tháng	Bình thường	46	100,0	0,063	20	100,0	0,25		
	Hạn chế	0	0,0		0	0,0			
1 năm	Bình thường	46	97,9	0,063	26	92,9	0,625		
	Hạn chế	1	2,1		2	7,1			
Song thị									
Trước điều trị	Không	46	97,9	-	26	92,9	-		
	Có	1	2,1		2	7,1			
1 tuần	Không	46	97,9	1,0	20	90,9	1,0		
	Có	1	2,1		2	9,1			
1 tháng	Không	46	100,0	1,0	20	95,2	1,0		
	Có	0	0,0		1	4,8			
3 tháng	Không	46	100,0	1,0	20	100,0	1,0		
	Có	0	0,0		0	0,0			
6 tháng	Không	45	97,8	1,0	20	100,0	1,0		
	Có	1	2,2		0	0,0			
1 năm	Không	46	100,0	1,0	20	100,0	1,0		
	Có	0	0,0		0	0,0			
Tình trạng khám u									
Trước điều trị	Sờ không u	0	0	-	1	3,6	-		
	Sờ có u	47	100,0		27	96,4			
1 tuần	Hết u	39	83,0	0,0001*	4	18,2	0,125		
	Còn u	8	17,0		18	81,8			
1 tháng	Hết u	42	91,3	0,0001*	10	47,6	0,002*		
	Còn u	4	8,7		11	52,4			
3 tháng	Hết u	31	67,4	0,0001*	16	80,0	0,0001*		
	Còn u	15	32,6		4	20,0			
6 tháng	Hết u	27	58,7	0,0001*	19	95,0	0,0001*		
	Còn u	19	41,3		1	5,0			
1 năm	Hết u	24	52,2	0,0001*	19	86,4	0,0001*		
	Còn u	22	47,8		3	13,6			

(n: Tần số, %: Tỷ lệ, *: $p < 0,05$, ⑤: t-test ghép cặp (test McNemar))

Không có sự khác biệt về tỷ lệ hạn chế vận nhãn giữa trước điều trị và sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm ở nhóm quá sản lympho và nhóm u lympho ác tính ($p > 0,05$).

Tương tự, không có sự khác biệt tỷ lệ song thị giữa trước điều trị và sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm ở nhóm quá sản lympho và nhóm u lympho ác tính ($p > 0,05$).

Nhóm quá sản lympho và u lympho ác tính đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ khám có khối u giữa trước điều trị và sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm ($p < 0,05$).

Bảng 3.27. Dấu hiệu lệch nhãn cầu xuống dưới và vào trong, độ lồi mắt trước và sau điều trị u lympho

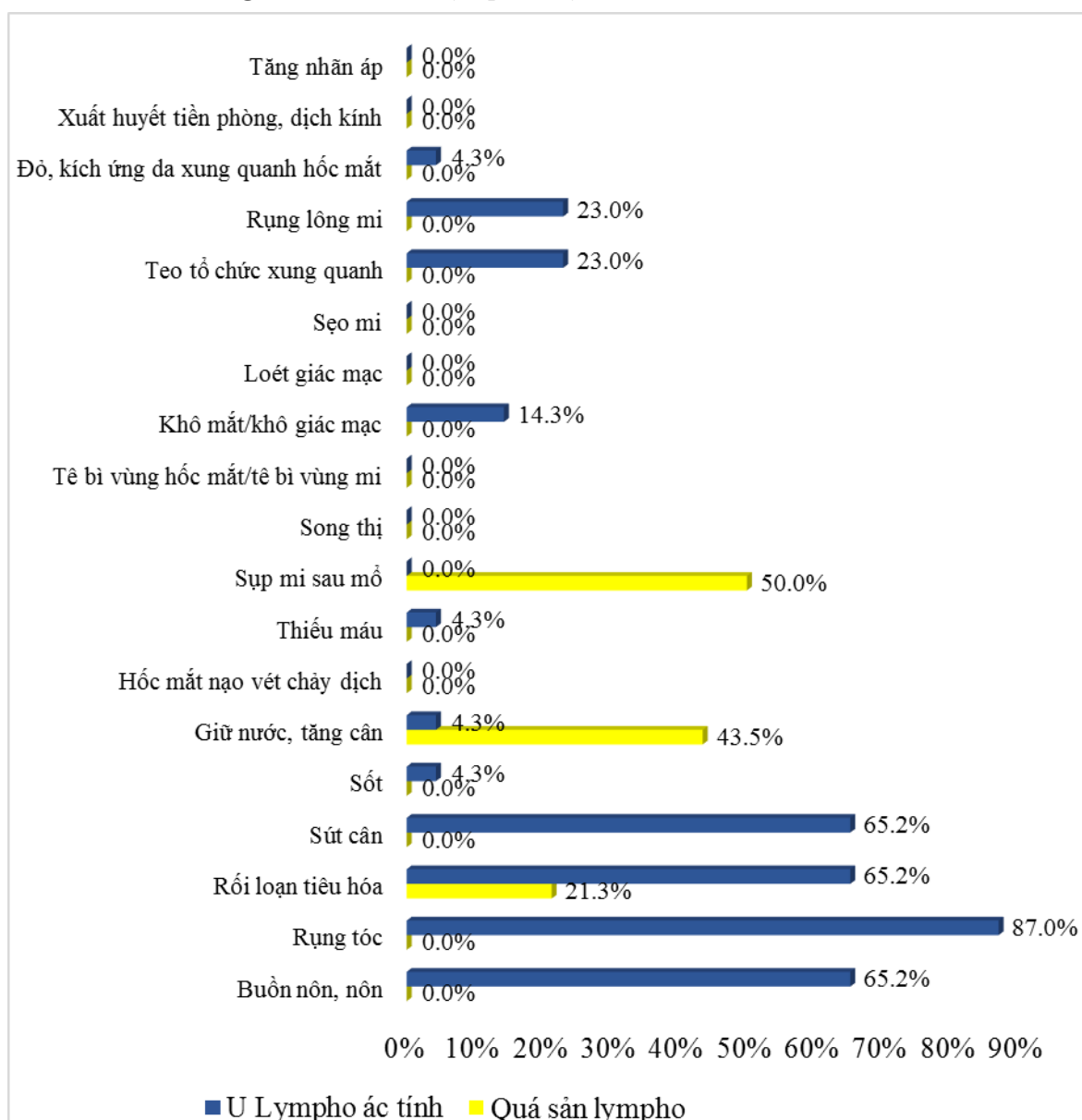
U lympho tuyến lệ Dấu hiệu	Quá sản lympho		P ⑥	U lympho ác tính		P ⑥
	Trung bình	± SD		Trung bình	± SD	
Lệch nhãn cầu - Lệch xuống dưới (mm)						
Trước điều trị	0,21	0,72	-	0,64	1,193	-
1 tuần	0,11	0,429	0,058	0,45	0,912	0,329
1 tháng	0,09	0,412	0,057	0,24	0,625	0,214
3 tháng	0,02	0,147	0,048*	0,00	0,00	0,09
6 tháng	0,00	0,00	0,049*	0,00	0,00	0,09
1 năm	0,00	0,00	0,049*	0,14	0,64	0,446
Lệch nhãn cầu - Lệch vào trong (mm)						
Trước điều trị	0,19	0,647	-	0,29	0,713	-
1 tuần	0,09	0,351	0,058	0,27	0,703	-
1 tháng	0,07	0,327	0,057	0,14	0,478	0,329
3 tháng	0,02	0,147	0,044*	0,00	0,00	0,163
6 tháng	0,00	0,00	0,048*	0,00	0,00	0,163
1 năm	0,00	0,00	0,048*	0,14	0,64	0,815
Độ lồi mắt (mm)						
Trước điều trị	13,2	2,7	-	15,1	3,9	-
1 tuần	0,5	1,3	0,011*	0,6	1,3	0,031*
1 tháng	0,7	1,5	0,005*	1,1	3,1	0,102
3 tháng	0,8	1,9	0,007*	1,9	3	0,011*
6 tháng	0,9	1,9	0,007*	2,2	3,7	0,011*
12 tháng	0,9	2	0,005*	2,2	3,7	0,011*

(± SD: Độ lệch chuẩn, *: $p < 0,05$, ⑥: Kiểm định so sánh 2 giá trị trung bình ghép cặp t-test (Paired-Samples T Test))

Nhóm quá sản lympho có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ lệch nhãn cầu xuống dưới và vào trong giữa các cặp nhóm trước phẫu thuật và lần lượt với sau phẫu thuật 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ($p < 0,05$).

Nhóm quá sản lympho và u lympho ác tính đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ lồi mắt của bệnh nhân trước điều trị và sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng ($p < 0,05$).

3.2.3.3. Biến chứng sau điều trị u lympho tuyến lệ



Biểu đồ 3.16. Biến chứng sau điều trị u lympho tuyến lệ

Nhóm quá sản lympho có 1 bệnh nhân sụp mi sau phẫu thuật trong số 2 bệnh nhân được phẫu thuật. Biến chứng toàn thân ở nhóm này bao gồm rối loạn tiêu hóa (21,3%), tăng cân (43,5%) sau dùng corticoid đường uống.

Nhóm u lympho ác tính có biến chứng teo mỡ hốc mắt xung quanh (23%), rụng lông mi (23%), khô mắt (14,3%), đỏ và kích ứng da (4,3%) sau xạ trị tại chỗ. Biến chứng toàn thân sau điều trị hóa chất gồm: buồn nôn và nôn 65,2%, rụng tóc 87%, rối loạn tiêu hóa 65,2%, sút cân 65,2%, sốt 4,3%, thiếu máu 4,3%, tăng cân 4,3%.

3.2.4. Tái phát u

Bảng 3.28. Tình hình tái phát u ở các thời điểm theo dõi

Thời điểm (tháng)	U HHTL lành tính		UTBM tuyến lệ		Quá sản lympho		U lympho ác tính		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	17	100	8	61,5	21	45,7	10	43,5	56	56,6
1	0	0,0	0	0,0	4	8,7	11	47,8	15	15,2
3	0	0,0	0	0,0	13	28,3	0	0,0	13	13,1
6	0	0,0	1	7,7	5	10,9	0	0,0	6	6,1
12	0	0,0	4	30,8	3	6,5	2	8,7	9	9,1
Tổng	17	100	13	100	46	100	23	100	99	100

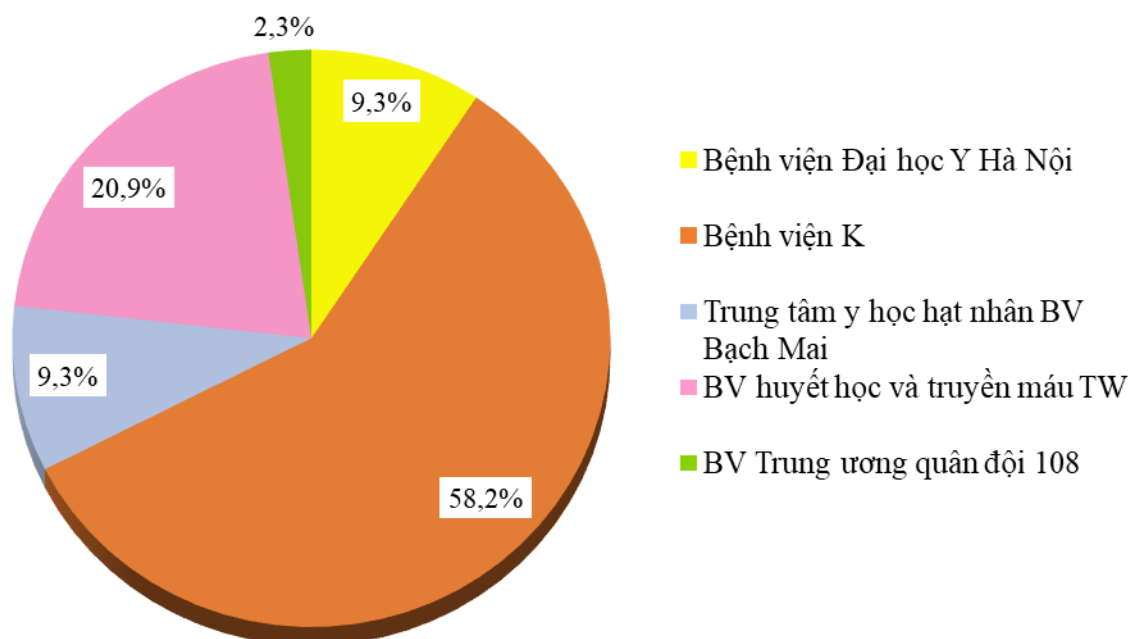
U hỗn hợp tuyến lệ không tái phát ở tất cả các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm. Ung thư biểu mô tuyến lệ tái phát lần đầu tiên ở thời điểm 6 tháng (1 trường hợp), sau đó 12 tháng có 4 trường hợp. Quá sản lympho tái phát ở tất cả các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm tỉ lệ lần lượt là 8,7%, 28,3%, 10,9%, 6,5%. U lympho ác tính tái phát/còn u ở thời điểm 1 tháng 47,8% sau đó đến 12 tháng mới có bệnh nhân tái phát (8,7%).

3.2.5. Kết quả điều trị của nhóm u tuyến lệ ác tính

3.2.5.1. Các cơ sở y tế phối hợp điều trị u tuyến lệ ác tính

Hầu hết u tuyến lệ ác tính cần phối hợp nhiều phương pháp điều trị khác nhau. Chúng tôi đã phối hợp với các bệnh viện chuyên khoa điều trị ung thư để điều trị ung thư tuyến lệ bằng xạ trị hoặc hóa chất toàn thân đưa đến hiệu quả điều trị cao

nhất cho người bệnh. Số bệnh nhân u tuyến lệ ác tính điều trị tại bệnh viện K chiếm tỷ lệ cao nhất (58,2%) sau đó là bệnh viện Huyết học và truyền máu Trung ương chiếm 20,9%, bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Trung tâm y học hạt nhân bệnh viện Bạch Mai đều chiếm 9,3%, bệnh viện Trung ương quân đội 108 chiếm 2,3%.



Biểu đồ 3.17. Các cơ sở y tế phối hợp điều trị u tuyến lệ ác tính

3.2.5.2. Tình trạng di căn của u tuyến lệ ác tính

Bảng 3.29. Tình trạng di căn của u tuyến lệ ác tính

U tuyến lệ ác tính		UTBM tuyến lệ (n = 13)		U lympho ác tính (n = 23)		Tổng (n = 36)	
		n	%	n	%	n	%
Di căn vùng	Không	9	69,2	17	73,9	26	72,2
	Có	4	30,8	6	26,1	10	27,7
Di căn xa	Không	7	53,8	19	82,6	26	72,2
	Có	6	46,2	4	17,4	10	27,7

Ung thư tuyến lệ có 27,7% di căn vùng và 27,7% di căn xa. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 30,8% di căn vùng và 46,2% di căn xa. Nhóm u lympho ác tính có 26,1% có di căn vùng và 17,4% có di căn xa. Ở nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 2 ung thư biểu mô dạng tuyến nang có di căn vùng, trong quá trình phẫu thuật thấy u lan ra toàn bộ hốc mắt phía sau, ăn mòn phá hủy xương nền sọ, đã được nạo vét tổ chức

hốc mắt, 1 u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có khối u bao quanh nửa sau nhãn cầu, ôm quanh thần kinh thị giác, lan vào ống thần kinh thị giác, xâm lấn xoang hang và màng cứng nền sọ để đi vào nhu mô não, 1 ung thư biểu mô dạng tuyến nang có u xâm lấn nội sọ, xoang.

Bảng 3.30. Vị trí và tần số di căn xa

U tuyến lệ ác tính		UTBM tuyến lệ (n = 13)		U lympho ác tính (n = 23)		Tổng (n = 36)	
		n	%	n	%	n	%
Phổi	Có	2	15,4	2	8,7	4	11,1
	Không	11	84,6	21	91,3	32	88,9
Gan	Có	2	15,4	0	0	2	5,6
	Không	11	84,6	23	100	34	94,4
Hạch	Có	0	0	2	8,7	2	5,6
	Không	13	100	21	91,3	34	94,4
Não	Có	2	15,4	0	0	2	5,6
	Không	11	84,6	23	100	34	94,4

U tuyến lệ ác tính có 11,1% di căn phổi, 5,6% di căn gan, 5,6% di căn hạch và 5,6% di căn não. Ở nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 15,4% di căn phổi, 15,4% di căn gan, không có bệnh nhân nào di căn hạch toàn thân, 15,4% di căn não. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 1 bệnh nhân di căn não sau 2 năm vào viện, 1 u hỗn hợp tuyến lệ ác tính tử vong sau 1 năm vào viện do di căn não, phổi, 1 ung thư biểu mô dạng tuyến nang di căn phổi, xâm lấn nội sọ đè đẩy nhu mô não, đã được nạo vét tổ chức hốc mắt, 1 ung thư biểu mô dạng tuyến nang tử vong sau 2 năm vào viện do di căn não và gan. Ở nhóm u lympho ác tính có 8,7% di căn phổi, không có bệnh nhân nào di căn gan, 8,7% di căn hạch, không có bệnh nhân nào di căn não. Nhóm u lympho ác tính có 1 bệnh nhân tử vong do di căn phổi sau 1 năm điều trị hóa trị và xạ trị, 1 bệnh nhân tử vong do di căn phổi và thiếu máu sau 3 năm điều trị, 2 bệnh nhân di căn hạch toàn thân (1 trường hợp có hạch bụng, 1 trường hợp có hạch rải rác toàn thân).

3.2.5.3. Tỷ lệ tử vong và sống sót của u tuyến lệ ác tính

Bảng 3.31. Bảng Kaplan-Meier tử vong u tuyến lệ ác tính

U tuyến lệ ác tính	Tử vong (có/không)		Sống sót, bỏ cuộc		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
UTBM tuyến lệ	4	25,0	12	75,0	16	100,0
U lympho ác tính	1	3,6	27	96,4	28	100,0
Tổng	5	11,4	39	88,6	44	100,0

Trong số 44 bệnh nhân u tuyến lệ ác tính có 11,4 % bệnh nhân tử vong, 88,6% sống sót hoặc bỏ cuộc. Tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính lần lượt là 25% và 3,6%.

Bảng 3.32. Kiểm định log rank tử vong u tuyến lệ ác tính

U tuyến lệ ác tính	Estimate	Std. Error	95% CI	X2 (Chi-Square)	df	P (7)
UTBM tuyến lệ	39,07	3,76	31,71 – 46,43	5,29	1	0,021*
U lympho ác tính	48,68	1,28	46,17 – 51,19			
Tổng	45,66	1,8	42,13 – 49,19			

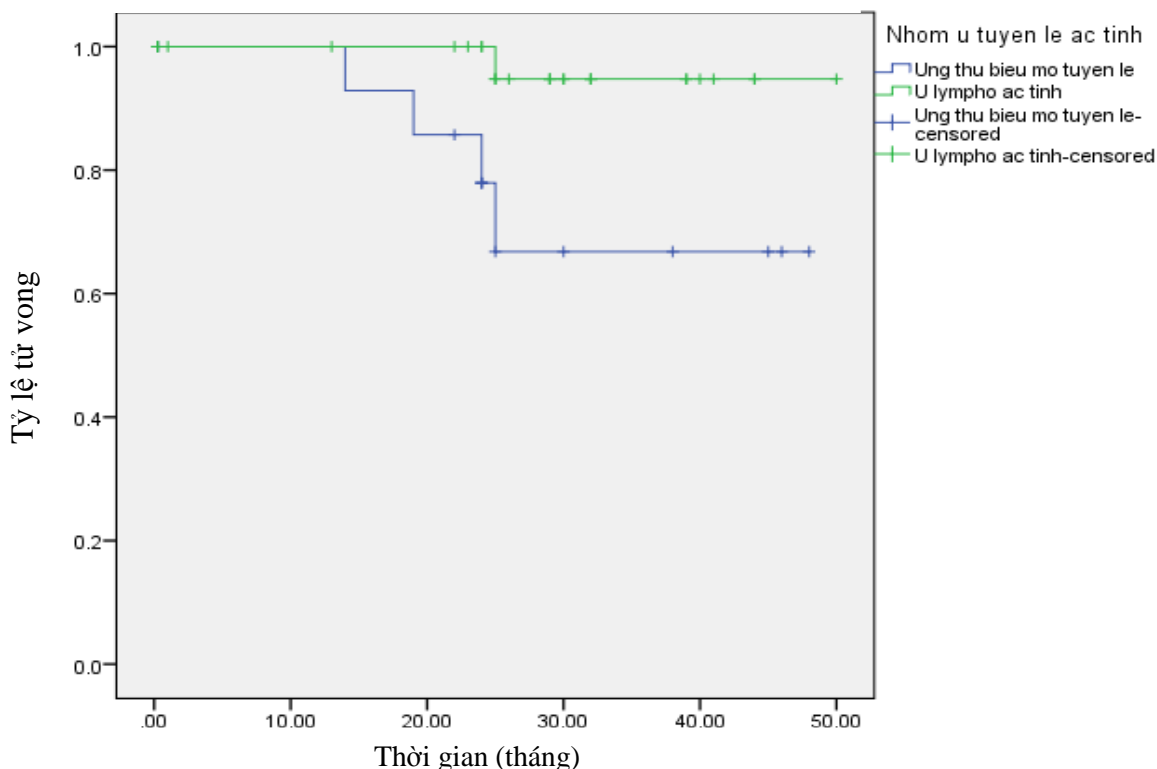
(Estimate: Ước lượng xác suất sống sót tích lũy, SE: Sai số chuẩn, 95% CI:

Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, (7): Kiểm định Log rank)

Nhóm UTBM tuyến lệ có thời gian sống sót trung bình là $39,07 \pm 3,76$ tháng. Nhóm u lympho ác tính có thời gian sống sót trung bình là $48,68 \pm 1,28$ tháng.

Kiểm định Log Rank: $X^2=5,29$, bậc tự do=1 và $p=0,021$

Như vậy, nhóm u lympho ác tính có thời gian sống sót trung bình lớn hơn nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ. Sự khác biệt thời gian sống sót trung bình giữa 2 nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) và thể hiện ở biểu đồ dưới đây:



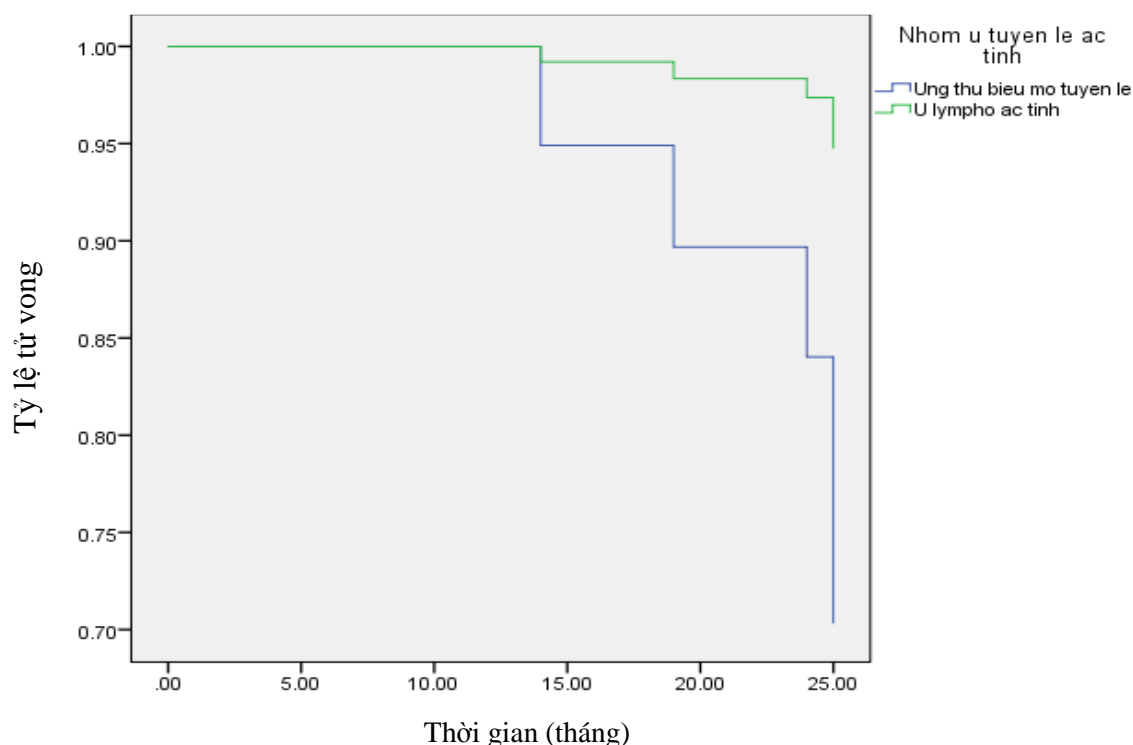
Biểu đồ 3.18. Kaplan-Meier tử vong u tuyến lệ ác tính

Bảng 3.33. Mô hình Cox (Cox's proportional hazards model) – Mô hình đa biến tử vong

Tử vong (có/ không) Các yếu tố	β	SE	Hazard risk	P Ⓢ	95% CI
Nhóm u tuyến lệ ác tính	-1,87	1,26	0,15	0,137	0,01 - 1,82
Thâm nhiễm	0,11	1,04	1,11	0,92	0,15 - 8,52
Phân giai đoạn AJCC	-0,65	1,07	0,52	0,545	0,07 - 4,24

(B: Tỷ số rủi ro, SE: Sai số chuẩn của hệ số β , Hazard risk: $Exp(\beta)$ - tỉ số nguy cơ, 95% CI: Khoảng tin cậy, Ⓢ: Hồi quy Cox đa biến)

Theo bảng kết quả của mô hình hồi quy Cox đa biến, ta có kết quả cuối cùng là biểu đồ sống sót tích lũy giữa 2 nhóm u tuyến lệ ác tính (ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính) sau khi đã hiệu chỉnh với thâm nhiễm và phân giai đoạn AJCC cho thấy 2 đường có sự khác biệt (HR = 0,15 > 0). Nhưng sự khác biệt giữa 2 nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và thể hiện ở biểu đồ dưới đây:



Biểu đồ 3.19. Mô hình đa biến tử vong u tuyến lệ ác tính

3.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị u tuyến lệ

3.3.1. Liên quan giữa vị trí u với kết quả điều trị

Bảng 3.34. Liên quan giữa vị trí u với kết quả phẫu thuật cắt bỏ u biểu mô

Loại phẫu thuật		Cắt toàn bộ u		Cắt một phần u		OR (95% CI)	P
		n	%	n	%		
Phía trước không lan ra đỉnh hốc mắt	Có	16	88,9	2	11,1	-	-
	Không	0	0,0	0	0,0		
Từ bờ ngoài hốc mắt chạy lan ra sau đỉnh hướng đỉnh hốc mắt	Có	0	0,0	1	100,0	17,0 (2,54 – 113,82)	0,005* (2)
	Không	16	94,1	1	5,9		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, (2): Kiểm định Fisher)

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ cắt toàn bộ khối u và vị trí u từ bờ ngoài hốc mắt chạy lan ra sau hướng đỉnh hốc mắt ($p < 0,05$). Tỷ lệ cắt toàn bộ khối u ở nhóm có vị trí u từ bờ ngoài hốc mắt chạy lan ra sau hướng đỉnh hốc mắt thấp hơn 17 lần so với nhóm u không ở vị trí này.

3.3.2. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm xung quanh với kết quả điều trị

Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm với lựa chọn điều trị (bao gồm phẫu thuật và nội khoa), với tái phát u và tỉ lệ tử vong được trình bày trong các bảng sau:

Bảng 3.35. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm với điều trị phẫu thuật, điều trị nội khoa, tái phát u và tử vong

Phẫu thuật Thâm nhiễm	Có		Không		OR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
Có	7	63,6	4	36,4	4,71 (1,27 – 17,43)	0,013* (1)
Không	26	27,1	70	72,9		
Điều trị nội khoa Thâm nhiễm	Có		Không			
	n	%	n	%		
Có	10	90,9	10	90,9	3,71 (0,45 – 30,46)	0,193 (1)
Không	70	72,9	70	72,9		
Tái phát u Thâm nhiễm	Có		Không			
	n	%	n	%		
Có	4	44,4	5	55,6	1,07 (0,27 – 4,24)	0,927 (1)
Không	39	42,9	52	57,1		
Tử vong Thâm nhiễm	Có		Không			
	n	%	n	%		
Có	4	45,5	6	54,5	23,89 (4,57 – 124,81)	0,0001* (1)
Không	3	3,4	86	96,6		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, (1): Kiểm định X^2)

Có sự khác biệt về tỷ lệ phẫu thuật ở nhóm có thâm nhiễm và không thâm nhiễm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ phẫu thuật ở nhóm thâm nhiễm cao gấp 4,71 lần so với nhóm không thâm nhiễm.

Không có sự khác biệt về điều trị nội khoa và tái phát u giữa 2 nhóm thâm nhiễm xung quanh u ($p > 0,05$).

Tỷ lệ tử vong trong 2 nhóm thâm nhiễm u lần lượt là: nhóm có thâm nhiễm 45,5% và nhóm không thâm nhiễm 3,4%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có thâm nhiễm có nguy cơ tử vong cao gấp 23,89 lần so với nhóm không thâm nhiễm.

3.3.3. Liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh của u với kết quả điều trị

* Liên quan giữa đặc điểm lành tính, ác tính của u với kết quả điều trị

Liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh (tính chất lành tính và ác tính) với lựa chọn phẫu thuật, phương pháp cắt bỏ u biểu mô, biến chứng sau điều trị, tái phát u và tử vong được trình bày trong các bảng sau:

Bảng 3.36. Liên quan giữa tính chất lành tính, ác tính của u với lựa chọn phẫu thuật

Phẫu thuật GPB	Có		Không		OR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
Ác tính	13	39,4	20	60,6	1,03	0,943
Lành tính	29	38,7	46	61,3	(0,45 – 2,39)	①

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ①: Kiểm định X^2)

Không có sự khác biệt về tỉ lệ lựa chọn phẫu thuật giữa 2 nhóm u lành tính và ác tính ($p > 0,05$).

Bảng 3.37. Liên quan giữa tính chất lành tính, ác tính của u với phương pháp cắt u biểu mô

Phương pháp cắt u GPB	Cắt toàn bộ u		Cắt một phần u		OR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
Ác tính	1	4,8	20	95,2	0,05	0,0001*
Lành tính	2	100,0	0	0,0	(0,01 – 0,32)	②

OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ②: Kiểm định Fisher)

Tỷ lệ cắt bỏ hoàn toàn khối u trong 2 nhóm u ác tính và lành tính lần lượt là: 4,8% và 100%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm ác tính có tỉ lệ phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u thấp hơn 0,05 lần so với nhóm lành tính.

Bảng 3.38. Liên quan giữa tính chất lành tính, ác tính của u với biến chứng sau điều trị

Biến chứng GPB	Có		Không		OR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
Ác tính	31	100,0	0	0,0	1,54	0,0001*
Lành tính	24	64,9	13	35,1	(1,22 – 1,95)	①

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ①: Kiểm định X^2)

Tỷ lệ biến chứng sau điều trị trong 2 nhóm u ác tính và lành tính lần lượt là: 100% và 64,9%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm ác tính có nguy cơ biến chứng cao gấp 1,54 lần nhóm u lành tính.

Bảng 3.39. Liên quan giữa tính chất lành tính, ác tính của u với tái phát u

Tái phát u GPB	Có		Không		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
Ác tính	18	51,4	17	48,6	1,65 (0,72 – 3,79)	0,235
Lành tính	25	39,1	39	60,9		①

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ①: Kiểm định X^2)

Không có sự khác biệt về tái phát u giữa 2 nhóm u lành tính và ác tính ($p > 0,05$).

* Liên quan giữa phân độ AJCC của u ác tính với kết quả điều trị

Liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh về phân độ AJCC của u ác tính với phương pháp điều trị, phương pháp cắt bỏ u, tái phát u và tử vong được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.40. Liên quan giữa phân độ AJCC của u với phương pháp điều trị

Giai đoạn AJCC		$\geq T3$		$< T3$		OR (95% CI)	p
		n	%	n	%		
Phẫu thuật	Có	6	42,9	8	57,1	3,0 (0,75 – 11,99)	0,113
	Không	6	20,0	24	80,0		①
Hóa trị	Có	7	29,2	17	70,8	1,1 (0,22 – 5,4)	0,908
	Không	3	27,3	8	72,7		①
Xạ trị	Có	5	45,5	6	54,5	3,17 (0,68 – 14,81)	0,134
	Không	5	20,8	19	79,2		①

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ①: Kiểm định X^2)

Không có sự khác biệt về phân độ AJCC giữa ba nhóm điều trị theo phương pháp phẫu thuật, hóa trị và xạ trị ($p > 0,05$).

Bảng 3.41. Liên quan giữa phân độ AJCC của u với phương pháp cắt bỏ u, tái phát u và tử vong

Phương pháp cắt u Giai đoạn AJCC	Cắt toàn bộ u		Cắt một phần u		OR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
≥ T3	0	0,0	1	100,0	3,0 (0,61 – 14,86)	0,317 (2)
< T3	2	66,7	1	33,3		
Tái phát u Giai đoạn AJCC	Có		Không		OR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
≥ T3	5	50,0	5	50,0	1,15 (0,27 – 4,89)	0,846 (1)
< T3	13	46,4	15	53,6		
Tử vong Giai đoạn AJCC	Có		Không		OR (95% CI)	P
	n	%	n	%		
≥ T3	4	36,4	7	63,6	4,57 (0,82 – 25,47)	0,072 (2)
< T3	3	11,1	24	88,9		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, (1): Kiểm định X^2 , (2): Kiểm định Fisher)

Không có sự khác biệt về phẫu thuật cắt bỏ u, tái phát u và tử vong giữa 2 nhóm phân độ AJCC u tuyến lệ ác tính ($p > 0,05$).

3.3.4. Liên quan giữa phương pháp điều trị với kết quả điều trị

Liên quan giữa phương pháp điều trị bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị và corticoid với kết quả điều trị bao gồm biến chứng sau điều trị, tái phát u và tử vong được trình bày trong các bảng sau:

Bảng 3.42. Liên quan giữa phương pháp điều trị với biến chứng sau điều trị

Biến chứng		Có		Không		OR (95% CI)	P
		n	%	n	%		
Phẫu thuật	Có	11	100,0	0	0,0	1,3 (1,13 – 1,49)	0,078
	Không	44	77,2	13	22,8		①
Hóa trị	Có	21	100,0	0	0,0	1,38 (1,16 – 1,65)	0,007*
	Không	34	72,3	13	27,7		①
Xạ trị	Có	10	100,0	0	0,0	1,29 (1,12 – 1,48)	0,096
	Không	45	77,6	13	22,4		①
Corticoid	Có	25	65,8	13	34,2	0,66 (0,52 – 0,83)	0,0001*
	Không	30	100,0	0	0,0		①

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, ①: Kiểm định X^2)

Không có sự khác biệt về biến chứng sau điều trị giữa 2 nhóm phẫu thuật và không phẫu thuật, giữa 2 nhóm xạ trị và không xạ trị ($p > 0,05$). Ngược lại, tỷ lệ biến chứng ở 2 nhóm hóa trị và không hóa trị lần lượt là: 100% và 72,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm hóa trị có nguy cơ biến chứng cao gấp 1,38 lần nhóm không hóa trị. Tương tự, tỷ lệ biến chứng ở 2 nhóm dùng corticoid và không dùng corticoid lần lượt là: 65,8% và 100%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm dùng corticoid có nguy cơ biến chứng thấp hơn 0,66 lần nhóm không dùng corticoid.

Bảng 3.43. Liên quan giữa phương pháp điều trị với tái phát u

Tái phát u Phương pháp điều trị		Có		Không		OR (95% CI)	P
		n	%	N	%		
Phẫu thuật	Có	5	16,7	25	83,3	0,17 (0,06 – 0,51)	0,001* (1)
	Không	38	53,5	33	46,5		
Hóa trị	Có	12	54,5	10	45,5	1,24 (0,46 – 3,33)	0,666 (1)
	Không	28	49,1	29	50,9		
Xạ trị	Có	2	20,0	8	80,0	0,2 (0,04 – 1,03)	0,038* (1)
	Không	38	55,1	31	44,9		
Corticoid	Có	25	52,1	23	47,9	1,16 (0,47 – 2,86)	0,748 (1)
	Không	15	48,4	16	51,6		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, (1): Kiểm định X^2)

Tỷ lệ tái phát ở 2 nhóm phẫu thuật và không phẫu thuật lần lượt là: 16,7% và 53,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm phẫu thuật có nguy cơ tái phát thấp hơn 0,17 lần nhóm không phẫu thuật. Tương tự, tỷ lệ tái phát ở 2 nhóm xạ trị và không xạ trị lần lượt là: 20% và 55,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm xạ trị có nguy cơ tái phát thấp hơn 0,2 lần nhóm không xạ trị. Ngược lại, không có sự khác biệt về tái phát giữa 2 nhóm hóa trị và không hóa trị, giữa 2 nhóm dùng corticoid và không dùng corticoid ($p > 0,05$).

Bảng 3.44. Liên quan giữa phương pháp điều trị với tử vong

Tử vong Phương pháp điều trị		Có		Không		OR (95% CI)	P
		n	%	n	%		
Phẫu thuật	Có	3	10,0	27	90,0	1,47 (0,33- 6,57)	0,615 (2)
	Không	5	7,0	66	93,0		
Nội khoa	Có	7	8,8	73	91,3	1,92 (0,22 – 16,51)	0,547 (2)
	Không	1	4,8	20	95,2		

(OR: Tỷ số chênh, 95% CI: Khoảng tin cậy, *: $p < 0,05$, (2): Kiểm định Fisher)

Không có sự khác biệt về tử vong giữa 2 nhóm phẫu thuật và không phẫu thuật, giữa 2 nhóm điều trị nội khoa và không nội khoa ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Sau khám và điều trị cho 108 bệnh nhân u tuyến lệ, theo dõi trong thời gian trung bình là $30,7 \pm 12,46$ tháng (0,25 – 50 tháng), chúng tôi có một số bàn luận sau đây:

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u tuyến lệ

4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân u tuyến lệ

4.1.1.1. Đặc điểm bệnh nhân theo tuổi

Chúng tôi so sánh tuổi bệnh nhân nghiên cứu với một số nghiên cứu trình bày theo bảng 4.1.

Bảng 4.1. Tuổi trung bình u tuyến lệ ở các nghiên cứu

Tác giả	U hỗn hợp tuyến lệ lành tính	Ung thư biểu mô tuyến lệ	Quá sản lympho	U lympho ác tính	U tuyến lệ
Yeşilta (2018) ¹²⁰					40,3 (7 – 80 tuổi)
Claros (2019) ¹⁹	$39,8 \pm 2$ (15 – 82 tuổi)				
Andreasen (2017) ⁷	40 tuổi				
Pezez (2006) ¹²¹	44,2 (16 - 61 tuổi)				
Farmer (2005) ⁹²			60 (20 – 88 tuổi)		
Liesegang (1993) ⁹⁶				70 tuổi	
Rasmussen (2011) ⁵¹				69 (43 – 87 tuổi)	
Ford (2020) ¹²²		46 (10 – 76 tuổi)			
Hà Thị Thu Hà (2021)	$47,2 \pm 14,1$ (18 – 72 tuổi)	$48,4 \pm 10,2$ (27 – 68 tuổi)	$54,3 \pm 17,5$ (7 – 96 tuổi)	$56,4 \pm 13,6$ (14 – 81 tuổi)	$52,9 \pm 15,3$ (7 – 96 tuổi)

Số liệu của chúng tôi và các tác giả trên cho thấy u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô tuyến lệ thường xảy ra ở tuổi trung bình xung quanh 40 tuổi, nhóm u lympho có tuổi trung bình cao hơn, đặc biệt u lympho ác tính thường ở tuổi già (trung bình 69 tuổi). Một số tác giả khác nghiên cứu trên các nhóm u biểu mô tuyến lệ (gồm cả u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô tuyến) cho kết quả như sau: Theo Alkatan (2014) và Perez (2006), tuổi trung bình u biểu mô tuyến lệ lần lượt là 44,27 (12 – 75 tuổi), 41,3 tuổi (16 – 63 tuổi), trên nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang là 40,2 tuổi (19 – 63 tuổi).^{54,121} Ung thư biểu mô dạng tuyến nang có thể xảy ra ở người trẻ, không thấy ở thiếu niên và độ tuổi 20.⁶⁶ Bệnh nhân

ung thư biểu mô dạng tuyến nang trẻ tuổi nhất trong nghiên cứu của Frederick và cộng sự (2003) là 14 tuổi và của Dagher và cộng sự (1980) là 11 tuổi.^{123,124} Wright và cộng sự (1982) tổng kết tuổi trung bình của u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 44 tuổi, nhưng ung thư biểu mô tuyến lệ có thể xảy ra ở lứa tuổi trẻ hoặc già hơn.¹²

Theo bảng 3.3, nhóm tuổi hay gặp nhất của u tuyến lệ là 41 – 60 tuổi, trong đó nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 75% bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 41 – 60 tuổi, tương tự kết quả của Desai và cộng sự (2019). Tác giả này nghiên cứu ung thư biểu mô dạng tuyến nang thấy có 57,14% trong nhóm 41 – 60 tuổi, không có bệnh nhân nào trong nhóm 0 – 20 tuổi, 28,57% trong nhóm 21 – 40 tuổi, và 14,29% trong nhóm > 60 tuổi.¹²⁵ Theo Wright và cộng sự (1992), đa số bệnh nhân dưới 30 tuổi là ung thư biểu mô dạng tuyến nang.¹⁰ Theo Milam và cộng sự (1956), ung thư biểu mô dạng tuyến nang có xu hướng trẻ hóa hơn các ung thư vị trí khác, hay gặp nhất là xung quanh 40 tuổi hoặc 60 tuổi. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng sàng hay gặp sau 40 tuổi.¹⁰ Như vậy, các kết quả đều có điểm chung là ung thư biểu mô dạng tuyến nang xung quanh 40 tuổi và hiếm gặp ở trẻ em.

4.1.1.2. Đặc điểm bệnh nhân theo giới

Chúng tôi so sánh tỉ lệ nam / nữ của bệnh nhân nghiên cứu trình bày trong bảng 4.2.

Bảng 4.2. Tỉ lệ phân bố (nam / nữ) của u tuyến lệ theo các nghiên cứu

Tác giả	U hỗn hợp tuyến lệ lành tính	Ung thư biểu mô tuyến lệ	Quá sản lympho	U lympho ác tính	U tuyến lệ chung
Farmer (2005) ⁹²			42,9% / 57,1%		
Pezez (2006) ¹²¹	44,4% / 55,6%				
Rasmussen (2011) ⁵¹				30% / 70%	
Yeşilta (2018) ¹²⁰					36,9% / 63,1%
Claros (2019) ¹⁹	44,2% / 56,8%				
Esmali (2004) ⁶⁶		Thường gặp ở nữ giới			
Desai (2019) ¹²⁵		35,7% / 64,3%			
Ford (2020) ¹²²		65% / 35%			
Hà Thị Thu Hà (2021)	47,1% / 52,9%	56,3% / 43,8%	27,7% / 72,3%	60,7% / 39,3%	43,5% / 56,5%

Tỉ lệ nam / nữ trong nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Pezez (2006)¹²¹ và Claros (2019),¹⁹ cho thấy nữ chiếm ưu thế hơn. Trong nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ, tỉ lệ nam giới cao hơn nữ giới, tương tự kết quả của Ford và cộng sự (2020)¹²² nhưng khác với Esmali và cộng sự (2004)⁶⁶ và Desai và cộng sự (2019).¹²⁵ Trong nhóm quá sản lympho, tỉ lệ nam / nữ của chúng tôi ngang nhau, tương tự của Farmer và cộng sự (2005).⁹² Trong nhóm u lympho ác tính của chúng tôi, tỉ lệ nam giới chiếm ưu thế hơn rõ rệt ngược với kết quả của Rasmussen và cộng sự (2011).⁵¹ Đánh giá về tỉ lệ nam / nữ của u tuyến lệ chung, kết quả của chúng tôi tương tự của Yeşilta và cộng sự (2018).¹²⁰ Giải thích cho sự khác biệt tỉ lệ nam / nữ trong các nghiên cứu có thể là do cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân u tuyến lệ

4.1.2.1. Đặc điểm bệnh nhân theo mắt bị bệnh

Khi đánh giá đặc điểm lâm sàng u tuyến lệ theo mắt bị bệnh chúng tôi phân tích trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu là 108 bệnh nhân và chia thành 2 nhóm: nhóm bệnh nhân bị u ở hai mắt và nhóm bệnh nhân bị u ở một bên mắt. Khi phân tích đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh, cắt lớp vi tính và kết quả điều trị chúng tôi cũng phân tích theo 108 mắt được chỉ định sinh thiết và có kết quả giải phẫu bệnh xác định của 108 bệnh nhân vì thực tế chúng tôi chỉ sinh thiết một bên mắt của bệnh nhân bị bệnh hai mắt.

Trong 108 bệnh nhân u tuyến lệ có 36,1% bị hai mắt, 63,9% bị ở một bên mắt (28,7% mắt phải, 35,2% mắt trái). Yeşilta và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 92 bệnh nhân u tuyến lệ thấy có 7,6% bị hai mắt, 92,4% bị bệnh một bên mắt.¹²⁰ Như vậy kết quả của chúng tôi có điểm giống nhau là u tuyến lệ hay bị một bên mắt hơn.

Trong nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính của nghiên cứu, chúng tôi gặp 100% bệnh nhân bị ở một bên mắt (58,8% mắt phải, 41,2% mắt trái), không có bệnh nhân nào bị cả hai mắt, tương tự kết quả của Claros và cộng sự (2019) trên 52 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có 100% một bên mắt (49,1% mắt phải, 51,9% mắt trái).¹⁹

Esmali và cộng sự (2004) thấy nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ hay bị mắt trái hơn, tương tự kết quả của chúng tôi là nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 62,5% mắt trái, 37,5% mắt phải.⁶⁶

Trong nhóm quá sản lympho của chúng tôi, số người mắc bệnh hai mắt chiếm ưu thế. Cụ thể là 61,7% bị hai mắt, 39,3% bị một bên mắt (21,3% mắt phải và 17% mắt trái).

Nhóm u lympho ác tính có 65,3% bị một bên mắt (17,9% mắt phải và 46,4% mắt trái), 35,7% bị hai mắt, cao hơn con số của Westacott và cộng sự (1991) có 22% u lympho ác tính bị hai mắt.¹²⁶ Farmer và cộng sự (2005) tổng kết trong 11 bệnh nhân u lympho ác tính có 5/11 (45,5%) bệnh nhân bị hai mắt, 6/11 (55,5%) bệnh nhân bị một bên mắt.⁹²

Một số nghiên cứu của các tác giả khác về u tuyến lệ chung và các nhóm u tuyến lệ cho kết quả như sau: Alkatan và cộng sự (2014) thấy u biểu mô tuyến lệ chỉ xuất hiện ở một bên mắt và tỉ lệ mắt phải và mắt trái như nhau (14 mắt phải và 12 mắt trái).⁵⁴ Salam và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 97 u tuyến lệ cho kết quả u lympho ở hai mắt chiếm 19%. Buyck và cộng sự (1985) cho rằng không tìm thấy ý nghĩa của việc u bị một hoặc hai bên mắt trong nghiên cứu u lympho vì nhóm tác giả đã xác định được các bệnh nhân bị quá sản lympho một hoặc hai bên mắt sau này đều có thể phát triển thành u lympho ác tính ở các vị trí đối bên và vị trí khác trong cơ thể.¹²⁷

Như vậy kết quả của chúng tôi và các tác giả khác thống nhất một điểm đặc biệt cần lưu ý khi nghiên cứu các tổn thương tuyến lệ là u có thể xuất hiện ở hai bên mắt. Điều đặc biệt là u biểu mô chỉ xuất hiện ở một bên mắt, còn u lympho có thể bị một hoặc hai bên.

4.1.2.2. Lý do khám bệnh

Trong 17 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính của chúng tôi, lồi mắt chiếm 70,6%, sờ thấy khối u chiếm 47,1%, chảy nước mắt chiếm 29,4%, đau nhức chiếm 11,8%, các lý do song thị, sụp mi, sung nề mi, tê bì vùng mi đều chiếm 5,9%, không có bệnh nhân nào nhìn mờ. Kết quả này khác với nghiên cứu của Perez và cộng sự (2006), trong 5 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có 2 bệnh nhân sụp mi hoặc lồi mắt (40%), 1 bệnh nhân đau (20%), 2 bệnh nhân hạn chế vận nhãn (40%).

Trong 16 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ của chúng tôi, đau nhức chiếm 68,7%, lồi mắt và sờ thấy khối u đều chiếm 62,5%, chảy nước mắt 50%, nhìn mờ 37,5%, sung nề mi và tê bì vùng mi đều chiếm 25%, sụp mi chiếm 18,7%, song thị 6,3%. Kết quả này tương tự của Perez và cộng sự (2006) là các bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang đến khám vì nhiều lý do khác nhau: 10/12 (83,3%) sung nề mi, 8/12 (66,7%) lồi mắt, 6/12 (50%) đau nhức, 6/12 (50%) hạn chế vận nhãn và giảm thị lực, 1/12 (8,3%) liệt mắt.¹²¹ Wright và cộng sự (1982) nghiên cứu trên nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ thấy hầu hết các bệnh nhân có đau và tiền sử bệnh ngắn. Đau hay gặp và xuất hiện sớm hơn ở nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang

so với nhóm ung thư biểu mô tuyến hoặc ung thư biểu mô nhày.¹⁰ Một số nghiên cứu khác cho thấy tỉ lệ đau khác nhau, dao động khoảng 37,5 - 79%, nguyên nhân là do u xâm lấn thần kinh ngoại vi và thâm nhiễm xương, mức độ đau tùy thuộc độ ác tính. Đau là triệu chứng quan trọng của ung thư tuyến lệ. Nếu bệnh nhân có rối loạn chức năng thần kinh sinh ba chứng tỏ u có thâm nhiễm thần kinh ngoại vi. Triệu chứng tê bì có thể xuất hiện, nhưng hiếm gặp hơn. Theo Alkatan và cộng sự (2014) nghiên cứu trên u biểu mô tuyến lệ có 88% bệnh nhân lồi mắt và di lệch nhãn cầu. Các dấu hiệu khác bao gồm hạn chế vận nhãn, đau nhức mắt, khô mắt, cộm mắt, tỉ lệ các triệu chứng thay đổi tùy từng loại u.⁵⁴

Ở 47 bệnh nhân quá sản lympho của chúng tôi, các triệu chứng bao gồm sờ thấy khối u 93,6%, sưng nề mi 34%, lồi mắt 27,7%, chảy nước mắt 17%, sụp mi 12,8%, song thị và nhìn mờ đều chiếm 4,3%, đau nhức 2,1%, không có bệnh nhân nào tê bì vùng mi. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Yeşiltaş và cộng sự (2018) là quá sản lympho với các triệu chứng sưng nề mi chiếm 75%, sụp mi 25%, sờ thấy khối u 37,5%.¹²⁰

Ở 28 bệnh nhân u lympho ác tính trong nghiên cứu, dấu hiệu sờ thấy khối u chiếm 96,4%, lồi mắt 50%, chảy nước mắt 32,1%, đau nhức 25%, sụp mi 21,4%, sưng nề mi 14,3%, nhìn mờ 10,7%, không có bệnh nhân nào song thị và tê bì vùng mi. Rasmussen và cộng sự (2011), trong 27 bệnh nhân u lympho ác tính, 85% sưng nề mi là triệu chứng hay gặp nhất, 26% đau hoặc chảy nước mắt, 22% lồi mắt.⁹⁶ Theo Farmer và cộng sự (2005), trong nhóm u lympho ác tính thứ phát, u lympho tuyến lệ tồn tại song song với u lympho ác tính hệ thống hoặc có thể xuất hiện sau chẩn đoán u lympho ác tính hệ thống 12 năm, tất cả các bệnh nhân đều có sưng nề hốc mắt vùng thái dương ngoài, 3 bệnh nhân quá sản lympho lành tính đều có sụp mi, 1 bệnh nhân có lồi mắt và 1 bệnh nhân có song thị.⁹²

4.1.2.3. Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi khám bệnh

Thời gian xuất hiện bệnh trung bình của nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi là $16,1 \pm 12$ (2 – 36 tháng). Kết quả này dài hơn các nghiên cứu tương tự, điều này có thể do vấn đề nhận thức của bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân không nhận biết được các triệu chứng sớm, kín đáo cho đến khi bệnh có biểu hiện rõ mới nhận ra và đi khám bệnh. Theo Perez và cộng sự (2006), thời gian trung bình bệnh nhân bị u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 28,8 tháng (12 – 60 tháng), ung thư biểu mô dạng tuyến nang là 26,6 tháng (3 đến 144 tháng).¹²¹ Claros và cộng sự (2019) tổng kết thời gian xuất hiện bệnh trước khám trung bình của

nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 8.9 ± 1 tháng (1 – 36 tháng).¹⁹ Theo Ahn và cộng sự (2019), thời gian triệu chứng trung bình u tuyến lệ là 5 tháng (3 – 120 tháng).¹²⁸ Trong nghiên cứu của Alkatan và cộng sự (2014), thời gian xuất hiện bệnh của u biểu mô tuyến lệ từ 1 đến 180 tháng, trung bình 38,2 tháng. Tuy nhiên khi nghiên cứu u biểu mô lành tính và ác tính riêng rẽ thì thời gian trung bình của nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 30 tháng, nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang ngắn hơn là 7 tháng, thời gian trung bình của nhóm u hỗn hợp tuyến lệ ác tính là 12 tháng.

Wright và cộng sự (1992) nghiên cứu ung thư biểu mô tuyến lệ, hầu hết các bệnh nhân có tiền sử bệnh ngắn. Trong nhóm nghiên cứu có 81% bệnh nhân có thời gian xuất hiện bệnh dưới 1 năm.¹⁰ Kết quả này tương tự với kết quả của chúng tôi, thời gian xuất hiện bệnh của nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang trung bình là 7,9 tháng và tỉ lệ xuất hiện bệnh dưới 6 tháng là 62,5%.⁵⁴ Frederick và cộng sự (2003) nhận thấy u hỗn hợp tuyến lệ ác tính có thời gian bệnh dài nhưng từ thời điểm lành tính chuyển sang dạng ác tính thì thời gian triệu chứng ngắn. Trong nghiên cứu của tác giả có 3 bệnh nhân có tiền sử bệnh kéo dài 2 đến 5 năm, có khối không đau, lồi mắt sau đó đột ngột chuyển sang tình trạng đau, lồi mắt nhanh trong vài tháng. Do vậy, các u hỗn hợp tuyến lệ lành tính nhiều năm xuất hiện tình trạng cấp tính, thời gian khởi bệnh ngắn thường gợi ý dấu hiệu ác tính. Triệu chứng tiến triển nặng hơn không gặp ở u hỗn hợp tuyến lệ lành tính.¹²⁹

Thời gian xuất hiện bệnh trung bình của nhóm u lympho ác tính trong nghiên cứu của chúng tôi là $14,4 \pm 17,8$ (1 – 84 tháng), dài hơn của Rasmussen và cộng sự (2011) có thời gian xuất hiện triệu chứng ở nhóm u lympho ác tính trung bình 5,5 (1–96 tháng).⁹⁶ Thời gian xuất hiện bệnh của chúng tôi dài có thể do triệu chứng của bệnh kín đáo nên bệnh nhân không phát hiện sớm. Theo Liesegang và cộng sự (1993), biểu hiện ban đầu của tăng sinh lympho hốc mắt thường âm thầm và kín đáo, không có dấu hiệu viêm cấp.⁵¹

4.1.2.4. Tiền sử bệnh

Theo Wright và cộng sự (1992), một số bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ có tiền sử phẫu thuật trước khi có tiến triển triệu chứng.¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm này cũng có 8/16 bệnh nhân có tiền sử bệnh liên quan và đã được điều trị.

4.1.2.5. Khám lâm sàng

- Thị lực

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân u tuyến lệ có thị lực bình thường chiếm tỉ lệ 48%, chỉ có 8% giảm thị lực nặng. Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính không có bệnh nhân nào có giảm thị lực nặng. Nhóm ung thư biểu mô có 1 bệnh nhân giảm thị lực nặng là do phù gai thị, đồng tử giãn, phản xạ kém (do u chèn ép), 1 bệnh nhân mất chức năng do chấn thương cũ, 1 bệnh nhân glacom góc đóng mạn tính đã phẫu thuật 5 lần, 1 bệnh nhân loét giác mạc do nhắm mắt không kín, 1 bệnh nhân đã nạo vét tổ chức hốc mắt. Nhóm quá sản lympho có 1 bệnh nhân giảm thị lực nặng do đục thể thủy tinh tuổi già (87 tuổi). Nhóm u lympho ác tính có 1 bệnh nhân thị lực giảm nặng là do đục thể thủy tinh tuổi già và 1 bệnh nhân có sẹo giác mạc. Demirci và cộng sự (2008) tổng kết trên nhóm bệnh nhân u lympho cũng cho thấy đa số thị lực bệnh nhân trong khoảng 20/20 – 20/40 là thị lực bình thường chiếm 82%, giảm thị lực nặng mức < 20/400 chiếm 9%. Nguyên nhân giảm thị lực chủ yếu do đục thể thủy tinh tuổi già hoặc bệnh lý bán phần trước, sau, không liên quan đến u lympho.⁸⁹

Theo Perez và cộng sự (2006), bệnh lý lympho ít khi ảnh hưởng đến thị lực. Nếu giảm thị lực có thể do thâm nhiễm thần kinh hoặc chèn ép thị thần kinh. Thâm nhiễm thần kinh ít khi xảy ra. Chèn ép thị thần kinh hay gặp hơn. Ngoài ra, giảm thị lực có thể do bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch do dùng corticosteroids kéo dài.¹³⁰

- Nhãn áp

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số các bệnh nhân u tuyến lệ có nhãn áp không cao, một số bệnh nhân có nhãn áp ở mức gần ngưỡng cao có thể do u chèn ép gây tăng nhẹ áp lực nội nhãn, với mức độ này không cần thiết dùng thuốc hạ nhãn áp. Có 1 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ lồi mắt nhiều gây hở, viêm, loét giác mạc nên dùng thuốc hạ nhãn áp để phòng dọa thủng.

- Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể hay gặp nhất của nhóm nghiên cứu là sờ thấy khối u vùng trên ngoài, lồi mắt, mi mắt hình chữ S, sưng nề mi. Dấu hiệu sờ thấy khối u chiếm tỉ lệ 100% ở nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ và quá sản lympho, 75% ở nhóm ung thư biểu mô và 64,7% ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính. Tỉ lệ lồi mắt hay gặp nhất ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính (70,6%). Lệch nhãn cầu hay gặp ở u hỗn hợp tuyến lệ lành tính (52,9%), sau đó là ung thư biểu mô (40%). Mi mắt hình chữ S gặp nhiều ở nhóm u lympho ác tính (28,6%). Swung nề mi và chèn ép nhãn cầu

hay gặp ở ung thư biểu mô đều chiếm 43,8%. Ngoài ra còn có các dấu hiệu khác như hạn chế vận nhãn, song thị. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Claros và cộng sự (2019) trên 52 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, lồi mắt hay gặp nhất, hay kèm theo di lệch nhãn cầu (lồi mắt lệch trục). Ngoài ra các dấu hiệu lâm sàng khác trong nghiên cứu của tác giả bao gồm 51,9% lồi mắt, 38,5% sụp mi, 17,3% song thị, 13,5% chảy nước mắt, 13,5% hạn chế vận nhãn, 11,5% nhức mắt, 7,7% giảm thị lực, 3,8% khô mắt, 3,8% cương tụ kết mạc, 1,9% không sờ thấy khối u, 1,9% tăng nhãn áp.¹⁹ Như vậy chúng ta thấy bệnh nhân u tuyến lệ thường dễ sờ thấy khối u, các dấu hiệu lâm sàng khác còn phụ thuộc vào kích thước, vị trí và bản chất của tổn thương. Các khối u trong thùy mi tuyến lệ do ở phía trước nên biểu hiện sớm hơn, dễ sờ thấy và có thể làm thay đổi nếp mí. Ngược lại, các khối u thùy hốc mắt thường khó sờ thấy vì nằm sâu trong hố lệ, phía sau bờ hốc mắt hoặc do u đã mở rộng về phía sau thay vì mở rộng lên trên, ra trước hoặc xuống dưới. Các khối u lớn hơn có thể gây hạn chế vận nhãn, kèm theo nhìn đôi hoặc các rối loạn thị giác do biến dạng của nhãn cầu, có hoặc không có nếp gấp hắc mạc. Bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính thường có khối tiến triển chậm, không viêm, không cân xứng khuôn mặt. U ác tính thâm nhiễm vào dây thần kinh số ở khe ổ mắt trên hoặc trong xoang hang gây ra tắc nghẽn lưu thông tĩnh mạch thượng củng mạc, sụp mi, nhìn đôi và rối loạn cảm giác xung quanh hốc mắt. Khối vùng tuyến lệ đau dai dẳng và rối loạn cảm giác là những yếu tố gợi ý tính chất ác tính. Kết quả của Alkatan và cộng sự (2014) tương tự nghiên cứu này, lồi mắt là dấu hiệu thực thể hay gặp nhất, chiếm 21/26 (80,8%) bệnh nhân, mức độ lồi từ 1 đến 10mm, trung bình 4mm. Dấu hiệu sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài chiếm 19/26 (73,1%) bệnh nhân.⁵⁴ Một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng u tuyến lệ như sau: Ahn và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 95 bệnh nhân u tuyến lệ, các triệu chứng lâm sàng bao gồm sưng nề mi 57,9%, sờ thấy khối u trên ngoài 35,8%, lồi mắt 29,5%, đau 10,5%, song thị hoặc hạn chế vận nhãn 6,3%, giảm thị lực 4,2%.¹²⁸ Yeşiltaş và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 92 bệnh nhân u tuyến lệ có các dấu hiệu lâm sàng nổi bật là sưng nề mi chiếm 60,5% (49/92), lồi mắt chiếm 55,5% (45/95), sờ thấy khối u chiếm 19,7% (16/95).¹²⁰ Như vậy, ở nhóm u biểu mô tuyến lệ, kết quả của chúng tôi cũng như các tác giả khác dấu hiệu thực thể hay gặp nhất bao gồm sờ thấy khối u và lồi mắt.

Theo Liesegang và cộng sự (1993), quá sản lympho lành tính thường là khối chắc ở trước hốc mắt, hiếm khi ở phía sau hốc mắt. U lympho ác tính tuyến lệ thường là khối cứng, chắc, sưng nề mi, di lệch nhãn cầu và hạn chế vận nhãn. u lympho ác tính độ ác tính

cao có xu hướng liên quan với các dấu hiệu phía trước như phù mi và kết mạc, lồi mắt. Trên lâm sàng các triệu chứng u tái phát, tổn thương hốc mắt hai bên, các triệu chứng phía trước tăng lên như sưng nề mi, lồi mắt... gợi ý là biểu hiện của u lympho ác tính.⁵¹ Nhận xét này phù hợp với kết quả của chúng tôi là u lympho ác tính có sưng nề mi chiếm 17,9%, sờ thấy khối u vùng trên ngoài 100%, lệch nhãn cầu 25%, hạn chế vận nhãn 17,9%, lồi mắt 39,3%. Theo Rasmussen và cộng sự (2011), u lympho ác tính có triệu chứng hay gặp nhất là khối vùng mi trên ngoài (85%) và lồi mắt hoặc di lệch nhãn cầu (56%).⁹⁶ Kết quả này cũng giống với nghiên cứu của chúng tôi là nhóm u lympho có dấu hiệu hay gặp nhất là sờ thấy khối u vùng trên ngoài.

Khi đo độ lồi chúng tôi thu được kết quả như sau: độ lồi trung bình của u tuyến lệ là $15 \pm 3,9$ (10 – 23mm). Độ lồi trung bình của từng nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, ung thư biểu mô tuyến lệ, quá sản lympho và u lympho ác tính lần lượt là $17,4 \pm 3,6$ (12 – 22 mm), $17,6 \pm 4,3$ (11 – 22 mm), $13,2 \pm 2,7$ (10 – 22 mm), $15,1 \pm 3,9$ (10 – 23 mm). Kết quả cho thấy nhóm u biểu mô có độ lồi trung bình cao hơn nhóm u lympho.

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.3.1. Hình ảnh cắt lớp vi tính u tuyến lệ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên hình ảnh cắt lớp vi tính, nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có vị trí u chủ yếu ở góc trên ngoài hốc mắt, không lan ra phía đỉnh hốc mắt, kích thước u chủ yếu trong khoảng 21 – 40 mm (71,4%), kích thước u trung bình là $26 \pm 8,2$ mm, hình dạng bầu dục (57,1%), bờ đều (100%), ranh giới rõ (92,9%), tỷ trọng không đồng nhất (57,1%), đè đẩy nhãn cầu (71,4%), không đè đẩy cơ vận nhãn, không có canxi hóa trong u, không thâm nhiễm xung quanh, có biến đổi cấu trúc xương với tỉ lệ 28,6% (ăn mòn xương). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Claros và cộng sự (2019) trên 52 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, hình ảnh cắt lớp vi tính cho thấy đa số u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có tỉ trọng đồng nhất (96,2%), ranh giới rõ (94,2%), hiếm khi bị canxi hóa (3,8%). Các u ngấm thuốc cản quang mức độ nhẹ đến trung bình chiếm 90,4%. Tỉ lệ ăn mòn xương rất thấp (5,8%), chỉ có 1 trường hợp có thâm nhiễm tổ chức xung quanh.¹⁹ Tương tự, Wright và cộng sự (1992) có 25/30 (83,3%) bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có thay đổi xương kiểu chèn ép và 19/24 (79,2%) bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ có thay đổi cấu trúc xương kiểu phá hủy xương hoặc tái tạo cấu trúc xương.¹² Theo Alkatan và cộng sự (2014), dấu hiệu canxi hóa gặp ở 3 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính.⁵⁴

Ở nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ, chúng tôi thấy vị trí u chủ yếu ở trên (87,5%), ngoài (87,5%) và có chạy ra sau hốc mắt (43,8%). Kích thước u > 40 mm gặp 31,3%), 21 – 40 mm gặp 43,8%, trung bình là 37 ± 18 mm. Về hình dạng, u chủ yếu hình bầu dục (56,3%) và thuôn dài (37,5%), bờ không đều chiếm 12,5%, ranh giới không rõ 93,8%, tỉ trọng không đồng nhất 93,8%, có hình ảnh canxi hóa trong u 18,8%, đè đẩy nhãn cầu 62,5%, đè đẩy cơ vận nhãn 31,3%, thoái hóa trong u 6,3%, thâm nhiễm xung quanh 46,7%, biến đổi cấu trúc xương 50% (bao gồm ăn mòn xương, ép xương, dày xương, rỗng xương, khuyết xương). Kết quả của chúng tôi cũng giống với nghiên cứu của một số tác giả khác. Trong nghiên cứu của Alkatan và cộng sự (2014) có 15/26 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ được chụp cắt lớp vi tính, hình ảnh khuyết xương hoặc ăn mòn thành hốc xương gặp ở 6/15 (40%) bệnh nhân, phá hủy xương gặp ở 3/15 (20%) bệnh nhân. Đặc điểm quan trọng là vỡ vỏ bao, không nhìn rõ ranh giới u và thâm nhiễm xung quanh. Dấu hiệu canxi hóa gặp ở 3 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính.⁵⁴ Wright và cộng sự (1982) nhận thấy u tuyến lệ ác tính có tỉ lệ thâm nhiễm xương cao trên cắt lớp vi tính. U ác tính thường là khối dài, ranh giới không rõ và chạy theo thành ngoài hốc mắt.¹⁰ Theo Wright và cộng sự (1992), bất thường cắt lớp vi tính có ăn mòn xương (75%), phá hủy xương (34%), canxi hóa mô mềm (22%).¹⁰

Ở nhóm quá sản lympho của chúng tôi, vị trí u có cả ở phía trước và sau hốc mắt, vị trí phía trên chiếm 100%, ngoài 100%, từ bờ ngoài hốc mắt ra sau đỉnh hốc mắt 10,3%, đục khuôn quanh nhãn cầu toàn hốc mắt 5,1%. Kích thước u chủ yếu trong khoảng 21 – 40 mm (71,8%), trung bình là 28 ± 8 mm. Hình dạng chủ yếu bầu dục (71,8%) hoặc thuôn dài (25,6%), bờ đều 94,9%, ranh giới rõ 94,9%, tỉ trọng đồng nhất 89,7%, không có canxi hóa trong u, không có thoái hóa trong u, ít đè đẩy nhãn cầu và cơ vận nhãn, không thâm nhiễm xung quanh, không biến đổi cấu trúc xương.

Nhóm u lympho ác tính trong nghiên cứu có u ở vị trí ở trên chiếm 96,4%, ngoài chiếm 92,9%, từ bờ ngoài hốc mắt chạy ra sau đỉnh hốc mắt 53,6%, đục khuôn toàn hốc mắt 7,1%. Kích thước khối u ở nhóm > 40 mm chiếm 10,7% và nhóm 21 – 40 mm chiếm 85,7%, trung bình là 34 ± 7 mm. Hình dạng u chủ yếu thuôn dài 64,3%, bờ đều 89,3%, ranh giới không rõ 64,3%, tỉ trọng không đồng nhất 53,6%, không canxi hóa trong u, có đè đẩy nhãn cầu 35,7%, có đè đẩy cơ vận nhãn 3,6%, có thâm nhiễm xung quanh 10,7%, không biến đổi cấu trúc xương. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Liesegang và cộng sự (1993) thấy hình ảnh cắt lớp vi tính tăng sinh lympho hốc mắt thường là khối đục khuôn theo nhãn cầu,

không có tổn thương xương. Frederick và cộng sự (2003) nghiên cứu trên 39 bệnh nhân có khối vùng tuyến lệ về đặc điểm cắt lớp vi tính và đặc điểm lâm sàng cho thấy 59% bệnh nhân u không biểu mô có bờ tổn thương mờ, mở rộng vùng tuyến lệ kiểu thuôn dài, không có tổn thương xương, 41% bệnh nhân u biểu mô có bờ tròn hoặc bầu dục, có thay đổi xương kế cận. U lành tính có bờ vỏ nhẵn, u ác tính có thâm nhiễm và bờ răng cưa.¹³¹

Kích thước u tuyến lệ trung bình của chúng tôi là 31 ± 11 mm, tương tự kết quả của Perez và cộng sự (2006) có kích thước u tuyến lệ trung bình là 34 mm.¹²¹ Kích thước u trung bình trong nghiên cứu của Claros và cộng sự (2019) là 20 ± 2 mm, chủ yếu là kích thước nhỏ ≤ 20 mm (48,1%).¹⁹

Nhìn chung, chúng tôi và các tác giả đều có nhận định giống nhau về đặc điểm biến đổi xương trên phim cắt lớp vi tính. Sự tiếp xúc của tổ chức u và xương, hướng phát triển của u theo hướng dọc hoặc ngang, kích thước khối u, thời gian phát triển khối u là yếu tố quyết định sự thay đổi của xương.

Một số nghiên cứu khác về hình ảnh cắt lớp vi tính u tuyến lệ. Stewart và cộng sự (1979) nghiên cứu đặc điểm cắt lớp vi tính trên 82 bệnh nhân u tuyến lệ trong đó có 14 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có thời gian bệnh trên 1 năm, 17 bệnh nhân viêm hoặc ung thư biểu mô có thời gian bệnh dưới 1 năm kèm theo đau hoặc sưng thị. Đặc điểm cắt lớp vi tính cho thấy khối có vỏ ở tuyến lệ và thời gian mắc bệnh dài thường là u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, trong khi đó khối có tổn thương phá hủy xương và tiền sử bệnh ngắn thường là ung thư biểu mô dạng tuyến nang, ít khi viêm. Dấu hiệu viêm trên cắt lớp vi tính là vòng củng mạc, sưng nề tổ chức xung quanh. Các trường hợp viêm cấp, viêm mạn và u lympho thường lan rộng ra, bờ tuyến lệ mờ, còn u biểu mô thường có bờ tròn.⁵² Theo Mauriello và cộng sự (1989), dấu hiệu viêm trên bệnh nhân tăng sản lympho vị trí tuyến lệ thường gây chẩn đoán ban đầu nhầm với giả u viêm. Khi giảm liều corticoid u bị tái phát hoặc tổn thương không đáp ứng với corticoid, tác giả tiến hành sinh thiết làm giải phẫu bệnh cho chẩn đoán là tăng sản lympho tuyến lệ. U lympho ác tính phân biệt với u biểu mô tuyến lệ nguyên phát ở đặc điểm hình ảnh u lympho đặc trưng là hình trứng, thuôn, đúc quanh nhãn cầu, không tổn thương xương, còn u biểu mô có đặc trưng là khối tròn, đè ép xương tạo thành ổ xương hoặc có phá hủy xương. U lympho rất hiếm khi có canxi hóa. Phân tích kích thước khối u và bờ khối u liên quan và đặc điểm lâm sàng giúp chẩn đoán chính xác trước mổ. Đặc điểm lâm sàng bao gồm giới tính, mắt bệnh, tuổi, thời gian khởi phát bệnh, sưng nề mi, sờ thấy

khối u, đau, lồi mắt, di lệch nhãn cầu xuống dưới, di lệch nhãn cầu vào trong, hạn chế vận nhãn, song thị, thị lực, đậy mắt. U hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính thường có triệu chứng, thời gian bệnh trung bình là trên 1 năm, trong khi đó u biểu mô ác tính hoặc u lành tính chuyển sang dạng ác tính có thời gian bệnh dưới 6 tháng. Đặc điểm cắt lớp vi tính ở bệnh nhân viêm cấp là mở rộng tuyến lệ thôn dài, bờ mờ theo hướng trước sau trên phim axial và trên dưới trên phim coronal. Trên phim axial, tuyến lệ sưng đẩy dây chằng góc ngoài và cân vách mi mắt trên. Trên phim coronal, hố tuyến lệ mở rộng ở góc phần tư trên ngoài, tuyến lệ mở rộng tạo ra một góc nhọn giữa thành nhãn cầu và thành xương hốc mắt. Không có thay đổi về xương. Đặc điểm cắt lớp vi tính của viêm mạn tính là mở rộng tuyến lệ hình thôn dài. Trên phim axial phía sau của u không lan ra sau nhãn cầu, tương tự như viêm cấp tính nhưng phía trước u lan đến bờ hốc mắt bao gồm cả thùy mi hốc mắt, nhìn giống hình dấu phẩy. Trên phim coronal thấy mờ trên dưới. Không có thay đổi xương. Đặc điểm cắt lớp vi tính của u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính trên phim axial và phim coronal là tổn thương đều hình tròn hoặc bầu dục, không thôn dài, bờ nhẵn, có vỏ rõ. U ở trung tâm góc phần tư trên ngoài và lan ra phía sau nhiều hơn hình ảnh cắt lớp vi tính của viêm. Nơi u tiếp xúc với nhãn cầu và xương hốc mắt, bờ sau cong hơn hoặc nhọn hơn dạng viêm cấp. Di lệch nhãn cầu hay gập. Hiếm khi trên phim axial tổn thương có dạng thôn dài trước sau, nhưng phía sau tổn thương vẫn tròn. Tóm lại, u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính chẩn đoán dựa vào đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính trước phẫu thuật, không nên sinh thiết. Đặc điểm cắt lớp vi tính của ung thư biểu mô là tổn thương hình tròn nhưng gây biến dạng nhãn cầu và nón cơ, lan ra phía sau và vào trong. Đặc biệt chúng có bờ thâm nhiễm mờ, thay đổi xương. Ung thư biểu mô tuyến lệ chẩn đoán xác định dựa vào kết quả sinh thiết. Đặc điểm cắt lớp vi tính đặc trưng của tăng sản lympho tuyến lệ là u hình chêm (hiếm khi hình tròn), tổ chức lympho chạy dọc ra sau hốc mắt theo cơ thẳng ngoài.¹³¹ Chẩn đoán xác định loại u lympho dựa vào kết quả sinh thiết làm giải phẫu bệnh. Ngay sau khi có chẩn đoán loại tổn thương tuyến lệ, điều trị bằng corticosteroid với trường hợp viêm cấp, sinh thiết u qua da mi cho trường hợp nghi ngờ viêm mạn tính, tổn thương lympho hoặc ung thư biểu mô.

Westacott và cộng sự (1991) nghiên cứu hình ảnh cắt lớp vi tính của 40 bệnh nhân tăng sản lympho nhằm mục đích phân biệt quá sản lympho và u lympho ác tính. Kết quả sinh thiết thu được 23 bệnh nhân u lympho ác tính, 17 bệnh nhân quá sản lympho lành tính. Các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng chủ yếu là lồi mắt hoặc

khối sưng ở góc trên ngoài hốc mắt. Trên cắt lớp vi tính, u lympho ác tính có tỉ lệ mật độ đồng nhất là 75%, quá sản lympho lành tính có tỉ lệ mật độ đồng nhất là 25%. Phá hủy xương chỉ gặp ở u lympho ác tính nhưng rất hiếm.¹²⁶

4.1.3.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

- Đặc điểm đại thể khối u

Về mô bệnh học, tuyến lệ có hai phần là tuyến và ống. Tuyến và các thùy của tuyến được phân cách nhau bằng các mô liên kết trong thùy và gian thùy.¹³² Ung thư biểu mô dạng tuyến nang là một loại u biểu mô ác tính phát triển từ các tế bào ống trong thùy vùng chuyển tiếp giữa tuyến và ống. Đại thể, ung thư biểu mô tuyến lệ là khối u hình cầu, bờ tròn và ranh giới không rõ. Mặt cắt đại thể khối u có màu trắng xám.¹³³

Trong nghiên cứu của chúng tôi, về đại thể u tuyến lệ có 29% bệnh nhân được cắt bỏ cả khối còn nguyên vỏ, đa số là vỡ vỏ hoặc cắt một phần khối u. Ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, 88,2% bệnh nhân được lấy bỏ cả khối nguyên vỏ, giống như kết quả của Alkatan và cộng sự (2014). Trong nghiên cứu này, hình ảnh đại thể cho thấy giả vỏ bao bọc cả khối u nguyên vẹn chiếm 70% u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, ngược lại 89% vỡ vỏ bọc ở ung thư biểu mô. Duy nhất 1 trường hợp u lành tính không có vỏ nguyên vẹn là trường hợp u hỗn hợp tuyến lệ lành tính tái phát, 12 trường hợp u hỗn hợp tuyến lệ lành tính nguyên phát và 3 trường hợp tái phát. Bệnh nhân đầu tiên thời gian tái phát sau 3 năm phẫu thuật đầu tiên, bệnh nhân đã được làm giải phẫu bệnh sau khi cắt bỏ u thấy u chưa được cắt bỏ hoàn toàn. Hai ca sau thời gian tái phát là 9 năm.⁵⁴

Phẫu thuật cắt bỏ u lympho trong nghiên cứu của chúng tôi đa số nhằm mục đích lấy một phần khối u để làm giải phẫu bệnh vì vậy tỉ lệ giải phẫu bệnh đại thể cắt một phần u chiếm chủ yếu, quá sản lympho là 84,8% và u lympho ác tính là 96,4%, đặc điểm u là khối màu cá hồi, dễ nát. Chúng tôi cũng đồng quan điểm với Yeşiltas và cộng sự (2018) cho rằng phẫu thuật nhằm mục đích lấy bỏ khối u tuyến lệ đồng thời cũng là bệnh phẩm sinh thiết để chẩn đoán u. Trong quá trình phẫu thuật tác giả đã sinh thiết 39/91 (42,8%), cắt bỏ cả khối u 32/91 (35,2%) và cắt bỏ một phần lớn khối u 19/91 (20,9%).¹²⁰ Theo Liesegang và cộng sự (1993), trong lúc phẫu thuật, kiểm tra mẫu sinh thiết u lympho có màu vàng kem, hơi đỏ, dễ bị nát vụn vì thiếu chất đệm xơ.

- Đặc điểm vi thể khối u

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có tỉ lệ diện cắt đến tổ chức lành chiếm cao nhất (23,5%), vì nguyên tắc điều trị của u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là cắt bỏ u cả khối, bao gồm cả vỏ, tránh sinh thiết, nếu vỡ vỏ sẽ reo giắc tế bào u ra tổ chức xung quanh tăng nguy cơ tái phát, u tái phát có độ ác tính rất cao. Các nhóm còn lại bao gồm ung thư biểu mô tuyến lệ, quá sản lympho và u lympho ác tính đa số diện cắt còn u. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ được cắt bỏ khối u rộng rãi nhằm loại bỏ tối đa khối u nhưng do tính chất thâm nhiễm xung quanh rộng nên thường không lấy được toàn bộ khối u đến tổ chức lành. Nhóm u lympho đa số được sinh thiết cắt bỏ một phần khối u để làm xét nghiệm nhuộm H&E, hóa mô miễn dịch nhằm mục đích chẩn đoán.

Chúng tôi nhất trí cùng một số tác giả khác rằng việc phân tích giải phẫu bệnh vi thể ung thư biểu mô dạng tuyến nang rất quan trọng và đánh giá tỉ lệ các thành phần có ý nghĩa tiên lượng. Lưu ý phẫu thuật cắt u ở vị trí bờ thâm nhiễm. Đánh giá mức độ ác tính của tuyến lệ trên bệnh phẩm qua sinh thiết có thể không chính xác so với mổ thành ngoài xương. Vị trí của tuyến lệ gần kề ngay các cấu trúc quan trọng nên kiểm tra có thâm nhiễm thần kinh và xương tại chỗ không. Trong phẫu thuật kiểm tra mẫu bệnh phẩm có thâm nhiễm thần kinh ngoại vi và mạch máu. Đặc biệt có chỉ định làm giải phẫu bệnh với tất cả các mẫu xương cắt bỏ trong phẫu thuật để xác định giai đoạn bệnh. Mẫu bệnh phẩm được lấy theo tiêu chuẩn, xác định hướng, đánh dấu, phân tích vị trí so với hốc mắt, tổ chức lân cận để phân tích 3 đường kính của u và tổ chức lân cận. Đánh giá u theo loại giải phẫu bệnh, độ ác tính, kích thước, có tồn tại u hỗn hợp tuyến lệ lành tính trước đó không, bờ khối u sau khi cắt bỏ (bao gồm cả màng xương). Khi bệnh phẩm nạo vét hốc mắt được lấy cả khối, bờ trên và dưới được đánh dấu màu khác nhau. Bệnh phẩm được cắt thành 5 đến 7 lát từ 0,5 đến 1cm. Cả u tuyến lệ lành tính và ác tính đều có thể tái phát sau lần cắt đầu tiên, và một số u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có thể chuyển sang ác tính cho nên điều quan trọng là cần theo dõi lâu dài. Một số nghiên cứu cho rằng dấu hiệu thâm nhiễm màng xương (hầu hết là đặc điểm của ung thư biểu mô dạng tuyến nang) có thể bị đánh giá thấp hơn so với thực tế. Phân tích giải phẫu bệnh vi thể cẩn thận, dùng phân loại AJCC, theo dõi định kì cho phép chúng ta xử lý triệt để các khối u khó, giúp giảm bệnh tật và tử vong do u tuyến lệ.¹³⁴

- Kết quả nhuộm H&E và hóa mô miễn dịch

Sinh thiết, nhuộm H&E và hóa mô miễn dịch là cần thiết và là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán các dạng u tuyến lệ.¹³⁵ Quan trọng là phân biệt rõ ràng tổn thương lành tính, ác tính và tổn thương lành tính chuyển sang dạng ác tính (sau 5 năm hoặc hơn từ thời điểm khởi bệnh).¹³⁶ Ngoài ra, một số bệnh nhân mặc dù bắt đầu triệu chứng là dấu hiệu viêm nhưng tiềm ẩn, che dấu dòng tế bào u bên trong, các tế bào này sẽ tăng sinh theo phản ứng tăng sinh lympho, kết quả là tạo khối u.¹³⁷ Đã có tài liệu báo cáo u lympho ác tính đơn dòng được phát triển từ một tổn thương phản ứng đa dòng, bệnh nhân có tổn thương ban đầu là lành tính sau đó phát triển thành u lympho ác tính hệ thống.¹³⁸

Dựa trên kết quả nhuộm H&E, chúng tôi phân loại các loại u tuyến lệ và so sánh với các nghiên cứu tương tự.

Bảng 4.3. Tỷ lệ phân bố u tuyến lệ theo các nghiên cứu

Tác giả	U tuyến lệ	
	U biểu mô (%)	U không biểu mô (%)
Shields (2004) ⁹	20	80
Bernardini (2008) ⁵	30	70
Frederick (2003) ¹³⁹	41	59
Ahn (2019) ¹²⁸	17	83
Yeşilta (2018) ¹²⁰	32,3	61,7
Andrew (2015) ¹⁴⁰	11,9	88,1
Hà Thị Thu Hà (2021)	30,5	69,5

Trong nghiên cứu của chúng tôi, u tuyến lệ bao gồm 30,5% u biểu mô và 69,5% u không biểu mô (chủ yếu là u lympho), tương tự kết quả các nghiên cứu trên. Yeşilta và cộng sự (2018) cũng cho thấy u không biểu mô tuyến lệ chiếm ưu thế hơn và tỷ lệ u hỗn hợp tuyến lệ lành tính ngang với tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến lệ. Nhóm tác giả này nghiên cứu trên 99 mắt của 92 bệnh nhân u tuyến lệ, kết quả mô bệnh học gồm 46/99 (46,5%) viêm hốc mắt (giả u), 14/99 (14,1%) u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, 12/99 (12,1%) ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 10/99 (10,1%) viêm u hạt mạn tính, 5/99 (5%) u lympho ác tính, 3/99 (3%) quá sản lympho, 3/99 (3%) nang tuyến lệ, 2/99 (2%) u hỗn hợp tuyến lệ ác tính, 1/99 (1%) ung thư biểu mô tuyến, 1/99 (1%) u nang bì, 1/99 (1%) u mạch hang và 1/99 (1%). Tác giả tổng kết u không biểu mô chiếm 64,6% (64/99), u biểu mô chiếm 32,3% (32/99), u nang

bì chiếm 1%, u mạch hang chiếm 1% và thâm nhiễm leukemia. Tổng số 78,8% lành tính và 21,2% ác tính. U ác tính bao gồm 15 ung thư biểu mô tuyến lệ, 5 u lympho ác tính và 1 thâm nhiễm leukemia.¹²⁰

Bảng 4.4. Tỷ lệ phân bố u biểu mô tuyến lệ ở các nghiên cứu

Tác giả	U biểu mô	
	U HHTL lành tính	Ung thư biểu mô
Wright (1992) ¹⁰		76% ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 12% u hỗn hợp tuyến lệ ác tính và 12% ung thư biểu mô tuyến
Shields (2004) ⁵	55%	45% (nghiên cứu riêng trong nhóm này có 66% ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 18% u hỗn hợp tuyến lệ ác tính 18%, 9% ung thư biểu mô nguyên phát và 3% ung thư biểu mô nhày)
Pezez (2006) ¹²¹	27,8%	66,7% ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 5,5% u hỗn hợp tuyến lệ ác tính
Alkatan (2014) ⁵⁴	46,2%	53,8% (ung thư biểu mô dạng tuyến nang > 50%)
Desai (2019) ¹²⁵	66,7%	24,6% ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 3,3% ung thư biểu mô biểu bì nhày, 1,8% ung thư biểu mô tế bào vảy, 1,8% ung thư biểu mô tế bào ống nguyên phát và 1,8% u hỗn hợp tuyến lệ ác tính
Ford (2020) ¹²²		78% ung thư biểu mô dạng tuyến nang
Hà Thị Thu Hà (2021)	51,5%	49,5% (riêng nhóm này gồm 75% ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 18,8% u hỗn hợp tuyến lệ ác tính và 6,2% ung thư biểu mô vảy)

Số liệu nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong số 33 bệnh nhân u biểu mô tuyến lệ có 17/33 (51,5%) bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và 16/33 (49,5%) bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ. Kết quả của chúng tôi và các nghiên cứu khác đều thống nhất u hỗn hợp tuyến lệ lành tính hay gặp nhất trong u biểu mô lành tính của tuyến lệ. Trong số các ung thư biểu mô, ung thư biểu mô dạng tuyến nang hay gặp nhất. Wright (1992)¹⁰ Shields (2004)⁵ Pezez (2006)¹²¹ Alkatan (2014)⁵⁴ Desai (2019)¹²⁵ Ford (2020)¹²².

Phân tích tỷ lệ các loại u trên 108 bệnh nhân u tuyến lệ trong nghiên cứu của chúng tôi có 17 u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chiếm 15,7%, 16 ung thư biểu mô tuyến lệ chiếm 14,8% (trong đó có 12/16 ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 3/16 u hỗn hợp tuyến lệ ác tính và 1/16 ung thư biểu mô vảy), 47 quá sản lympho (43,5%) và 28 u

lympho ác tính (25,9%). Ngoài ra trong quá trình lấy mẫu nghiên cứu chúng tôi cũng thu thập được nhóm tổn thương tuyến lệ khác bao gồm: 2 bệnh nhân Kimura, 2 u hạt viêm mạn tính hình thái lao, 3 Sarcoidose, 2 nang tuyến lệ, 1 u tương bào, 2 viêm mạn tính u hạt... nhưng do số lượng rời rạc nên chúng tôi không cho vào mẫu nghiên cứu. Kết quả này cũng tương tự các loại tổn thương đa dạng trong nghiên cứu của Ahn và cộng sự (2019) xét nghiệm H&E và hóa mô miễn dịch trên 95 bệnh nhân u tuyến lệ thu được 52,6% viêm tuyến lệ mạn tính, 25,5% u lympho, 13,7% u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, 3,2% ung thư biểu mô tuyến, 3,2% nang tuyến lệ, 2,2% tổn thương khác.¹²⁸

Trong số các bệnh nhân có u lympho trong nghiên cứu của chúng tôi có 47/75 (62,7%) là quá sản lympho và 28/75 (38,3%) là u lympho ác tính. Kết quả này khác so với Farmer và cộng sự (2005) nghiên cứu 14 bệnh nhân u lympho có 3 quá sản lympho lành tính (21,4%) và 11 u lympho ác tính (78,6%).⁹² Cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau có thể lý giải khác biệt này.

- Phân bố các dạng u lympho dựa theo hóa mô miễn dịch

U lympho bao gồm quá sản lympho (trong đó có quá sản lympho lành tính, quá sản lympho không điển hình và u lympho ác tính). Trong nghiên cứu của chúng tôi, quá sản lympho có 74,5% quá sản lành tính và 25,5% quá sản không điển hình. Nhóm u lympho ác tính chủ yếu là u lympho ác tính vùng rìa ngoài hạch chiếm 64,3%. Kết quả này tương tự của Rasmussen và cộng sự (2011) xác nhận u lympho ác tính ngoài hạch vùng rìa hay gặp nhất, tuy nhiên vẫn thấp hơn khi so với u lympho ác tính vùng nhãn cầu.⁹⁶ Theo nghiên cứu của Ahn và cộng sự (2019), trong 95 bệnh nhân u tuyến lệ có 24 u lympho, sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch có 17/95 (17,9%) MALT u lympho ác tính, 1/95 (1,1%) u lympho ác tính tế bào áo nang và 6/95 (6,3%) quá sản lympho.¹²⁸

- Đặc điểm vi thể u nhóm u tuyến lệ ác tính

+ Phân bố các dạng ung thư biểu mô dạng tuyến nang

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12/16 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang trong số các ung thư biểu mô tuyến lệ, chiếm tỉ lệ cao nhất. Trong số ung thư biểu mô dạng tuyến nang có 7/12 (58,3%) dạng sàng, 4/12 (33,3%) dạng ống và 1/12 (8,4%) dạng hỗn hợp. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Desai và cộng sự (2019) có dạng sàng chiếm 42,9%, dạng ống gấp 35,7%, dạng xơ hóa gấp 21,4%, dạng đáy gấp 14,3%, phối hợp hai hoặc hơn hai dạng (dạng hỗn hợp) chiếm 50%. Nghiên cứu này cho thấy dạng hỗn hợp hay gặp nhất chiếm 50%, sau đó theo thứ tự là dạng sàng, dạng ống, dạng xơ hóa, dạng đáy. Tương tự, nghiên cứu của Rasmussen và cộng sự (2011) cho thấy giải phẫu bệnh vi thể ung thư biểu mô dạng

tuyến nang có các dạng sau: dạng đáy (hoặc đặc), dạng trứng cá, dạng xơ hóa, dạng sàng, dạng bờ Thụy điển và dạng ống. Thông thường hay gặp phối hợp hai hoặc hơn hai loại trong bệnh phẩm u.¹⁴¹ Nghiên cứu của Ford và cộng sự (2020) thấy trong 43 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang có 25/43 (58,1%) không phải dạng đáy và 18/43 (41,9%) ưu thế dạng đáy.¹²²

Yeşiltaş và cộng sự (2018) nghiên cứu nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang có 8/12 (66,7%) dạng sàng, còn lại 4/12 trường hợp không xác định được.¹²⁰

Theo nghiên cứu của Ahmad và cộng sự (2009), trong 53 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang có tỉ lệ phân bố các dạng như sau: dạng đáy 26%, dạng sàng 45%, dạng hỗn hợp 7,5%, dạng ống 1,9%. Trong số 7 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn T2 có 4 dạng sàng, 1 dạng đáy và 2 bệnh nhân còn lại chưa xác định được. Trong số 15 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn < T3, có 8 dạng sàng, 3 dạng đáy và 1 dạng ống, 3 bệnh nhân còn lại chưa xác định được. Trong số 38 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn \geq T3, có 17 dạng đáy, 16 dạng sàng, 4 dạng hỗn hợp và 1 bệnh nhân chưa xác định rõ.¹⁴² Như vậy nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác đều có kết quả giống nhau là ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng sàng hay gặp nhất.

+ Phân bố các dạng thâm nhiễm vi thể xung quanh u

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến lệ thâm nhiễm ở nhiều tổ chức bao gồm xương (37,5%), mạch máu (6,3%), thần kinh (12,5%) và cơ (25%). Nhóm u lympho ác tính có tỉ lệ thâm nhiễm xung quanh ít hơn bao gồm thần kinh (3,6%), cơ (7,1%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Ahmad và cộng sự (2009). Trong nghiên cứu này có 53 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang ở các giai đoạn AJCC khác nhau. Trong 7 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn T2 có 2/7 (29%) trường hợp có bằng chứng thâm nhiễm thần kinh. Trong số 15 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn < T3 có 6/15 (40%) có bằng chứng thâm nhiễm xương. Trong số 38 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn \geq T3 thì 32/38 (84%) có bằng chứng thâm nhiễm xương. Như vậy trong tổng số 53 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang có 38/53 (72%) trường hợp có thâm nhiễm xương.¹⁴²

Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả các dạng thâm nhiễm tương tự: Yeşiltaş và cộng sự (2018) có 7/12 (58,3%) có thâm nhiễm thần kinh ngoại vi.¹²⁰ Desai và cộng sự (2019) có thâm nhiễm thần kinh chiếm 28,6%, thâm nhiễm mạch máu gặp 14,3%, thâm nhiễm cơ gặp 21,4%. Ford và cộng sự (2021) tổng kết trên 55 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ thấy 31/55 (56,4%) diện cắt còn u, 42/55 (76,4%) có thâm

niễm thần kinh, 15/55 (27,3%) thâm nhiễm màng xương, 19/55 (34,5%) thâm nhiễm xương và 15/55 (27,3%) thâm nhiễm hốc mắt.¹²²

+ Phân giai đoạn AJCC của ung thư tuyến lệ

Phân giai đoạn ung thư tuyến lệ dựa vào phân giai đoạn AJCC của u tuyến nước bọt ác tính kết hợp đánh giá các dấu hiệu vàng là đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh. Phân chia giai đoạn T4 thành 3 giai đoạn cho thấy sự phân biệt rõ hơn giữa màng xương và xương, có ý nghĩa định hướng điều trị bao gồm loại phẫu thuật, hóa trị hoặc xạ trị trước hoặc sau phẫu thuật, đặc biệt có ý nghĩa với u độ ác tính cao vì nạo vét triệt để không phải là lựa chọn điều trị. Thông tin về bệnh lý u bao gồm đường kính lớn nhất của khối u, giải phẫu bệnh có mặt của dạng đáy hoặc đặc (basaloid) của ung thư biểu mô dạng tuyến nang, thâm nhiễm thần kinh và thâm nhiễm ngoài vỏ u. Đánh giá lâm sàng gồm tiền sử bệnh (thời gian triệu chứng, thay đổi triệu chứng, đau hoặc mất cảm giác), đặc điểm lâm sàng (di lệch nhãn cầu, biến dạng nhãn cầu, độ rộng khe mi, vận động và cảm giác vùng mi, hốc mắt), đặc điểm chẩn đoán hình ảnh (chụp cắt lớp vi tính nhằm chẩn đoán tổn thương xương, chụp MRI nhằm chẩn đoán phần mềm, đánh giá kích thước u, hình dạng, độ lan rộng, thâm nhiễm cấu trúc xung quanh bao gồm xương, tủy sống, nền sọ, vùng quanh hốc mắt). Đánh giá giai đoạn bệnh dựa vào hạch lympho, phổi, xương.¹³⁴

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về phân độ AJCC u ác tính tuyến lệ theo phân giai đoạn TNM dựa trên đánh giá đầy đủ toàn thân, kết quả là cho thấy ung thư biểu mô tuyến lệ chủ yếu ở giai đoạn T2N0M0. Kết quả này phù hợp với Alkatan và cộng sự (2014), ung thư biểu mô dạng tuyến nang chủ yếu ở giai đoạn T2 chiếm 6/11 (54,5%), T1 chiếm 3/11 (27,3%), có 2/11 (18,2%) giai đoạn T4a và T4b. Hơn 6/11 (50%) bệnh nhân không theo dõi được. Thời gian theo dõi trung bình của 5 bệnh nhân còn lại là 82 tháng, các bệnh nhân vẫn sống tốt, đều ở giai đoạn T1 và T2.⁵⁴ Tác giả Perez và cộng sự (2006) chẩn đoán giai đoạn TNM của ung thư biểu mô dạng tuyến nang có 6/12 (50%) giai đoạn T4N0M0, 4/12 (33,3%) T3bN0M0, 1/12 (8,3%) T3aN0M0 và 1/12 (8,3%) T4N0M1 (di căn phổi và xương).¹²¹

Dựa trên phân loại AJCC lần thứ 8, Yeşiltaş và cộng sự (2018) phân loại 12 trường hợp ung thư biểu mô dạng tuyến nang như sau: T1aN0M0 (1/12), T2aN0M0 (7/12), T2bN0M0 (1/12), T2cN0M0 (1/12), T3cN0M0 (1/12) và T4bN0M0 (1/12).¹²⁰ Nghiên cứu của Ford và cộng sự (2020) cho thấy ung thư biểu mô tuyến lệ đa số ở giai đoạn T2 (56%).¹²² Như vậy kết quả của tác giả chủ yếu u ở giai đoạn T2 và không có di căn hạch, di căn xa, tương tự kết quả của chúng tôi.

Nhóm u lympho ác tính của chúng tôi theo phân độ AJCC cũng chủ yếu ở giai đoạn T2N0M0, tương tự của Rasmussen và cộng sự (2011), 15 bệnh nhân u lympho ác tính nguyên phát được chẩn đoán giai đoạn theo phân loại TNM, 47% khối u giới hạn ở tuyến lệ ở giai đoạn T2b, 13% ở cả 2 bên tuyến lệ giai đoạn T2b, 40% u lan ra phần sau hốc mắt giai đoạn T2c.

4.1.4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh u tuyến lệ

4.1.4.1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính u tuyến lệ

- Liên quan giữa dấu hiệu đau và thâm nhiễm xung quanh trên cắt lớp vi tính

Tỷ lệ đau ở hai nhóm thâm nhiễm xung quanh và không thâm nhiễm lần lượt là: nhóm có thâm nhiễm là 81,8% và nhóm không thâm nhiễm là 12,5%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có thâm nhiễm có nguy cơ đau cao gấp 31,5 lần so với nhóm không thâm nhiễm. Kết quả tương tự của Wright và cộng sự (1992) nghiên cứu ung thư biểu mô tuyến lệ, hầu hết các bệnh nhân có tiền sử đau, đau ung thư biểu mô tuyến ít hơn ung thư biểu mô dạng tuyến nang. Đau hay gặp và xuất hiện sớm hơn ở ung thư biểu mô dạng tuyến nang so với ung thư biểu mô tuyến hoặc ung thư biểu mô nhày. Đau là triệu chứng quan trọng của ung thư tuyến lệ, đau do thâm nhiễm thần kinh ngoại vi, tùy thuộc vào mức độ ác tính.¹⁰

- Liên quan giữa dấu hiệu đau và biến đổi cấu trúc xương

Tỷ lệ đau ở hai nhóm biến đổi cấu trúc xương và không biến đổi cấu trúc xương lần lượt là: 58,3% và 16,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có biến đổi cấu trúc xương có nguy cơ đau cao gấp 7,1 lần so với nhóm không biến đổi cấu trúc xương. Kết quả này khác với Wright và cộng sự (1992), đau không liên quan với biến đổi cấu trúc xương.¹⁰

- Liên quan giữa kích thước u và thời gian xuất hiện bệnh trước khám

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa thời gian bệnh trước khám và kích thước u ($p > 0,05$). Kết quả này khác với Claros và cộng sự (2019). Tác giả đã nghiên cứu phân tích mối tương quan giữa kích thước u và thời gian xuất hiện bệnh cho thấy hệ số tương quan là $r = + 0,59$ ($p < 0,001$). Kích thước u và thời gian triệu chứng tỉ lệ thuận. Sự khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Claros là do vấn đề nhận thức của bệnh nhân. Nhóm bệnh nhân của chúng tôi có thể không nhận thức được triệu chứng bệnh sớm, đến khi bệnh biểu hiện rõ lâm sàng mới đi khám bệnh. Điều đặc biệt là Claros phát hiện thấy thời gian xuất hiện bệnh dài hơn ở bệnh nhân tuổi cao hơn. Tác giả giải thích là do trong thực tế người cao tuổi có ý thức nhận biết các dấu hiệu bệnh sớm, chi tiết hơn và bệnh nhân tuổi cao có thời gian u

phát triển kích thước dài hơn từ khi xuất hiện.¹⁹ Kích thước u ở thời điểm chẩn đoán tăng tỉ lệ thuận với tuổi bệnh nhân với $r = + 0,36$ ($p = 0,01$).¹⁹ Claros cũng nhận thấy lồi mắt có liên quan đến thời gian xuất hiện triệu chứng. Thời gian xuất hiện triệu chứng trung bình trong nghiên cứu của tác giả là $8,9 \pm 1$ tháng. U hỗn hợp tuyến lệ lành tính thường tiến triển chậm nên thời gian xuất hiện triệu chứng dài tỉ lệ thuận với kích thước khối u. Tác giả cũng đưa ra một số kết quả cho thấy tỉ lệ u ác tính cao hơn ở nhóm bệnh nhân có thời gian xuất hiện triệu chứng < 10 tháng.¹⁹

- Liên quan giữa lồi mắt và kích thước u

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả có mối liên quan giữa kích thước khối u và lồi mắt, khi kích thước u tăng mỗi 1mm thì nguy cơ lồi mắt của bệnh nhân sẽ tăng lên 2,69 lần và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả tương tự Claros và cộng sự (2019) phân tích trên hai nhóm lồi mắt và không lồi mắt cho thấy nhóm lồi mắt có kích thước u trung bình là 26 mm so với nhóm không lồi mắt kích thước u trung bình là 13 mm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0.001$. Tác giả nhận thấy lồi mắt có liên quan đến kích thước u. Điều này dễ hiểu vì phát triển u tăng kích thước gây tăng lồi mắt.¹⁹

- Liên quan giữa lồi mắt và di lệch nhãn cầu

Tỷ lệ lệch nhãn cầu ở hai nhóm lồi mắt và không lồi mắt lần lượt là: 59% và 5,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có lồi mắt có nguy cơ lệch nhãn cầu cao gấp 23 lần so với nhóm không lệch nhãn cầu. Kết quả này tương tự Claros và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 52 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, trong số các bệnh nhân lồi mắt tác giả nhận thấy 51,9% nhãn cầu lệch xuống dưới, 40,7% nhãn cầu lệch xuống dưới và vào trong, 7,4% nhãn cầu lệch vào trong. Ngoài ra nghiên cứu còn có một số trường hợp di lệch nhãn cầu không có lồi mắt (13,5%), trong đó 75% di lệch xuống dưới¹⁹. U tuyến lệ thường gây lồi mắt lệch trục vì u nằm ở vị trí trên ngoài hốc mắt, hướng lồi mắt theo vị trí của u. Khối u gây lồi mắt thường gây áp lực trên nhãn cầu.

4.1.4.2. Mối liên quan giữa giải phẫu bệnh và đặc điểm lâm sàng

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh với tuổi, giới của u tuyến lệ

Tỷ lệ gặp u ác tính ở 2 nhóm tuổi lần lượt là: nhóm > 40 tuổi là 44,4% và nhóm tuổi ≤ 40 là 22,2%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Yeşiltaş và cộng sự (2018), trong 15 bệnh nhân ung thư biểu mô, tỉ lệ gặp ung thư biểu mô ở nhóm > 40 tuổi là 60% và nhóm tuổi ≤ 40 là 40%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tác giả nhận định u tuyến lệ có thể gặp ở nhiều lứa tuổi nhưng thường ở người trung niên. Các trường hợp viêm

tuyến lệ hay gặp ở tuổi 35, u hỗn hợp tuyến lệ lành tính ở tuổi 42, ung thư biểu mô ở tuổi 44, riêng ung thư biểu mô dạng tuyến nang gặp ở xung quanh 40 tuổi hoặc ở tuổi trẻ hơn. Trong nghiên cứu có 3 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang dưới 21 tuổi. u lympho ác tính hay gặp ở tuổi già hơn, trung bình 69 tuổi.¹²⁰

Young và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 64 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ và 36 bệnh nhân ung thư biểu mô, tuổi trung bình của 2 nhóm này lần lượt là 41,4 và 49 tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,21$), kết quả tương tự độ tuổi trung bình bệnh nhân của chúng tôi.¹⁴³

Tỷ lệ gặp u ác tính ở hai nhóm giới của chúng tôi lần lượt là: nhóm nam là 55,3% và nhóm nữ là 29,5%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm nam giới có nguy cơ gặp u ác tính cao gấp 2,9 lần so với nữ giới. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ford và cộng sự (2020), trong số 55 bệnh nhân ung thư biểu mô có 65% nam và 35% nữ, tỉ lệ u ác tính ưu thế hơn ở nhóm nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.¹²² Ngược lại, nghiên cứu của Yeşiltaş và cộng sự (2018), tỉ lệ nam : nữ ở các nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, ung thư biểu mô tuyến lệ, quá sản lympho, u lympho ác tính lần lượt là: 5:9, 3:9, 2:1, 3:2 cho thấy nhóm nữ ưu thế hơn ở nhóm u biểu mô và nhóm nam ưu thế hơn ở nhóm u không biểu mô (u lympho).¹²⁰ Trong nghiên cứu của Young và cộng sự (2019), tỉ lệ nam: nữ ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 55%: 45%, nhóm ung thư biểu mô là 56%: 44%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,871$).¹⁴³

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh với thời gian xuất hiện bệnh

Chúng tôi ghi nhận không có mối liên quan giữa chẩn đoán u ác tính tuyến lệ và thời gian xuất hiện triệu chứng bệnh ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với Font và cộng sự (1978). Trong nghiên cứu lớn nhất về u biểu mô tuyến lệ của Gamel và cộng sự (1982) cũng cho thấy không có mối liên quan giữa thời gian xuất hiện bệnh với tính chất u lành tính hoặc ác tính. Thời gian triệu chứng trung bình là 1,3 năm ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang, 2,2 năm ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ và 4,2 năm ở bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ ác tính.¹⁴⁴ Henderson và cộng sự (1980) cho rằng tiền sử thời gian bệnh không có ý nghĩa phân biệt u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và u hỗn hợp tuyến lệ ác tính.¹⁴⁵ Tác giả cho rằng thông tin khai thác tiền sử có thể không chính xác vì các đặc điểm lâm sàng không điển hình nên thông tin khai thác không đầy đủ. Để phân biệt được u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ác tính không chỉ dựa vào thời gian tiền sử bệnh mà còn dựa vào những thay đổi chi tiết của các triệu chứng lâm sàng.^{129,145}

Ngược lại, nhiều nghiên cứu cho thấy thời gian xuất hiện bệnh đóng vai trò quan trọng trong việc dự đoán u ác tính hay lành tính. Thời gian xuất hiện triệu chứng ngắn (< 1 năm) gợi ý tổn thương ác tính. Thời gian xuất hiện triệu chứng dài đặc trưng cho khối u lành tính. Nghiên cứu của Yeşiltaş và cộng sự (2018) cho kết quả đúng với nhận định đó, u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có thời gian xuất hiện bệnh > 6 tháng, bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có thời gian xuất hiện bệnh < 6 tháng. Thời gian xuất hiện bệnh khác nhau là do cách bệnh nhân nhận thức được sự xuất hiện của triệu chứng và cách họ phản ứng với triệu chứng bệnh khác nhau. Một số bệnh nhân mới phát hiện ra triệu chứng tức nặng, khó chịu mắt trong khoảng 1 tháng nhưng thực tế họ lại có một khối u hỗn hợp tuyến lệ từ lâu. Một số bệnh nhân khác đã nhận biết được bất thường ở mắt nhưng lại chịu đựng trong thời gian dài, khi khám lại phát hiện khối u ác tính. Các trường hợp ung thư biểu mô dạng tuyến nang có như trong các nghiên cứu của Wright và cộng sự (1982) là 18 năm, Jakobiec và cộng sự (1987) là 18 năm, Byers và cộng sự (1975) là 20 năm.^{11,12,146} Thời gian xuất hiện triệu chứng kéo dài trong nghiên cứu của Portis và cộng sự (1985) là 25 năm, Waller và cộng sự (1973) là 30 năm, Shields và cộng sự (1987) là 60 năm 108.^{55,147,148}

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh và độ lồi mắt

Có mối liên quan giữa chẩn đoán u ác tính và độ lồi, khi độ lồi tăng mỗi 1mm thì nguy cơ chẩn đoán u ác tính của bệnh nhân sẽ giảm 0,9 lần và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của Young và cộng sự (2019), lồi mắt ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính chiếm 75%, nhóm ung thư biểu mô chiếm 69%, độ lồi trung bình của 2 nhóm lần lượt là 3,7 mm và 4,5 mm. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$, kết quả này khác với đánh giá của chúng tôi.¹⁴³

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh với dấu hiệu đau

Tỷ lệ chẩn đoán u ác tính ở 2 nhóm lần lượt là: nhóm đau 85,7% và nhóm không đau là 29,9%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm đau có nguy cơ chẩn đoán u ác tính cao gấp 14,1 lần so với nhóm không đau. Trong nghiên cứu của Yeşiltaş và cộng sự (2018), dấu hiệu đau chiếm 4,5% ở viêm tuyến lệ, 9,1% ở u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và 61,5% ở ung thư biểu mô tuyến.¹²⁰ Điều này tương tự với kết quả của chúng tôi dấu hiệu đau hay gặp ở khối u ác tính.

Một số nghiên cứu khác cho rằng khối u tuyến lệ gây cảm giác như đau, khó chịu, căng tức (cảm giác áp lực) hoặc hoàn toàn không đau trong suốt quá trình phát triển u. Đau ít khi xảy ra với u hỗn hợp tuyến lệ lành tính hoặc u lympho tuyến lệ, khối u ác tính nguyên phát của tuyến lệ đặc trưng có tiền sử ngứa và đau dai dẳng.

Dấu hiệu đau là do u xâm nhiễm vào thần kinh. Mặc dù các khối u ác tính thường gây đau hơn các khối u lành tính, tuy nhiên, đây không phải là cơ sở đáng tin cậy để phân biệt trước phẫu thuật giữa tổn thương lành tính và ác tính. Triệu chứng đau có thể kèm mi mắt sưng nề, đỏ, có thể đơn thuần là biểu hiện của tổn thương viêm, viêm mạch hoặc viêm tế bào hạt ở vị trí tổn thương.

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh và khả năng vận nhãn

Tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong 2 nhóm khả năng vận nhãn lần lượt là: nhóm vận nhãn hạn chế 60% và nhóm không hạn chế 34,1%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong 2 nhóm ($p < 0,05$). Nhóm vận nhãn hạn chế có nguy cơ chẩn đoán u ác tính cao gấp 2,9 lần so với nhóm vận nhãn không hạn chế. Kết quả này khác với nghiên cứu của Young và cộng sự (2019), dấu hiệu hạn chế vận nhãn ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 31%, ung thư biểu mô là 56%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.¹⁴³

- Liên quan giải phẫu bệnh và song thị

Có sự khác biệt về tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong 2 nhóm song thị (song thị 60% và không song thị 39,2%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Young và cộng sự (2019), tỉ lệ song thị ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô lần lượt là 19% và 31%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.¹⁴³

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh và di lệch nhãn cầu

Không có mối liên quan giữa tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong 2 nhóm lệch nhãn cầu (lệch 48,1% và không lệch 37,5%) ($p > 0,05$). Kết quả này khác với nghiên cứu của Young và cộng sự (2019), lệch nhãn cầu của nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô lần lượt là 66% và 53%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,019$).¹⁴³ Điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi không đủ lớn.

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh và dấu hiệu ảnh hưởng đến nhãn cầu (loét giác mạc, phù kết mạc, nếp gấp võng mạc)

Tỷ lệ gặp u ác tính trong 2 nhóm có và không ảnh hưởng nhãn cầu lần lượt là: nhóm có ảnh hưởng 84,6% và nhóm không ảnh hưởng 34,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có ảnh hưởng đến nhãn cầu có nguy cơ chẩn đoán u ác tính cao gấp 10,3 lần so với nhóm không ảnh hưởng đến nhãn cầu. Kết quả này khác với nghiên cứu của Young và cộng sự (2019), tỉ lệ nếp gấp hắc mạc ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 9,1%, ở nhóm ung thư biểu mô là 17%, phù gai hoặc teo gai ở nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính là 3,6%, ở nhóm ung thư biểu mô là 8%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.¹⁴³

4.1.4.3. *Mối liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh và cắt lớp vi tính*

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh và đặc điểm khối u trên cắt lớp vi tính

Có sự khác biệt về tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong các biến hình dạng u, bờ khối u, ranh giới u, tỷ trọng khối u, đẩy nhãn cầu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ chẩn đoán u ác tính trong các biến canxi hóa trong khối u, biến đổi cấu trúc xương ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Young và cộng sự (2019) về sự khác nhau cắt lớp vi tính của u hỗn hợp tuyến lệ lành tính và ung thư biểu mô tuyến. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về bờ khối u, tỉ trọng đồng nhất, canxi hóa trong u, bề mặt nhiều thùy, tổn thương xương. ung thư biểu mô có tỉ lệ bờ khối u mờ, không đều, tỉ trọng không đồng nhất, có canxi hóa trong u, có phá hủy xương và thâm nhiễm xương, tràn hóc mắt.¹⁴³

Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự về mối liên quan giữa giải phẫu bệnh và cắt lớp vi tính của khối u. Yeşiltaş và cộng sự (2018) phân tích mối liên quan giữa cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh trong nghiên cứu 99 mắt của 92 bệnh nhân u tuyến lệ. U hỗn hợp tuyến lệ lành tính là khối u hình tròn hoặc bầu dục, ranh giới rõ, có 3/14 trường hợp có mòn xương. ung thư biểu mô tuyến có ranh giới không rõ kèm tổn thương xương 5/15 trường hợp.¹²⁰

Trong nghiên cứu của Wright và cộng sự (1982), 25/30 bệnh nhân bị u hỗn hợp tuyến lệ lành tính có thay đổi xương kiểu chèn ép và 19/24 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có thay đổi cấu trúc xương kiểu phá hủy xương hoặc tái tạo cấu trúc xương.¹²

Alkatan (2014) và cộng sự có 15/26 bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính. Hình ảnh khuyết xương hoặc ăn mòn thành hốc xương gặp ở 6/15 bệnh nhân (4 u lành tính và 2 ác tính), phá hủy xương gặp ở 3/15 bệnh nhân, đều là ác tính. Đặc điểm quan trọng là vỡ vỏ bao, không nhìn rõ ranh giới u và thâm nhiễm xung quanh.⁵⁴

- Liên quan giữa giải phẫu bệnh và tình trạng thâm nhiễm xung quanh u

Tỷ lệ gặp u ác tính trong 2 nhóm thâm nhiễm xung quanh của chúng tôi lần lượt là: nhóm có thâm nhiễm là 100% và nhóm không thâm nhiễm là 34,4%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có thâm nhiễm có nguy cơ chẩn đoán u ác tính cao gấp 2,9 lần so với nhóm không thâm nhiễm. Đặc điểm ác tính của ung thư biểu mô tuyến lệ là có xu hướng lan tràn ra sau dọc theo bờ bên của nhãn cầu, đẩy cơ thẳng trong vào trong và xuống dưới, thâm nhiễm vi thể mỡ hóc mắt và có xu hướng lan tràn vào thần kinh ngoại vi. Khi bệnh tiến triển, u có xu hướng xâm phạm màng xương ổ mắt, lan vào xương và hố thái dương, hoặc lan lên trên thông qua khe ổ mắt trên vào hố sọ giữa.

4.1.5. Vấn đề chẩn đoán bệnh

Phát hiện sớm và chẩn đoán đúng các khối u tuyến lệ ác tính liên quan đến việc theo dõi, xử trí, tiên lượng và sự sống còn của bệnh nhân. Tiếp cận đầy đủ ngay từ ban đầu với các khối u biểu mô lành tính và ác tính của tuyến lệ sẽ có ảnh hưởng đến tuổi thọ của bệnh nhân. Chẩn đoán u tuyến lệ cần dựa vào đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cắt lớp vi tính và kết quả mô bệnh học. Trong đó, đặc điểm lâm sàng và hình ảnh cắt lớp vi tính có ý nghĩa định hướng chẩn đoán, kết quả mô bệnh học có ý nghĩa chẩn đoán xác định và là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán phân loại u tuyến lệ. Theo nguyên tắc đó chúng tôi luôn đánh giá cẩn thận từng bước và tư duy logic giữa chẩn đoán lâm sàng và cận lâm sàng. Tác giả Yeşiltaş và cộng sự (2018) trong nghiên cứu của mình đã kết luận chẩn đoán cho 91,9% khối u dựa trên mô bệnh học và 8,1% khối u còn lại dựa trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.¹²⁰ Theo Barthold và cộng sự (1986), hình ảnh cắt lớp vi tính hốc mắt chỉ có giá trị định hướng sinh thiết, kế hoạch điều trị, theo dõi điều trị chứ không có giá trị trong chẩn đoán phân biệt các loại tăng sản lympho.¹³⁸

4.1.5.1. Mức độ phù hợp chẩn đoán theo cắt lớp vi tính và theo giải phẫu bệnh

Kết quả của chúng tôi cho thấy chẩn đoán dựa trên cắt lớp vi tính đa số khớp với chẩn đoán giải phẫu bệnh. Một số khó khăn trong chẩn đoán trên cắt lớp vi tính là do trong khối u tuyến lệ, dấu hiệu canxi hóa, hoại tử và thoái hóa trong u đều thấy ở cả tổn thương lành tính và ác tính. Tương tự, tỉ trọng đồng nhất hoặc không đồng nhất có thể đều không rõ ràng như nhau giữa u lành tính và ác tính. Đối với xương, phá hủy các nang xương khác với bào mòn xương, là một đặc điểm quan trọng phân biệt u ác tính với u lành tính. ung thư biểu mô dạng tuyến nang có hình ảnh bào mòn hay gặp hơn phá hủy thành xương nên thường dễ bị nhầm cho là hình ảnh của khối u lành tính.

Theo kinh điển, cắt lớp vi tính là một phương pháp có giá trị trong chẩn đoán các khối u hốc mắt, xương hốc mắt và cấu trúc mô mềm xung quanh u. Mặc dù nếu chỉ dựa vào hình ảnh cắt lớp vi tính đơn thuần thì khó phân biệt được các tổn thương nhưng cắt lớp vi tính vẫn đóng vai trò quan trọng trong việc trợ giúp các bác sĩ trong chẩn đoán phân biệt và giới hạn của tổn thương vùng tuyến lệ. Tổn thương lành tính thường chỉ là hình ảnh khuyết xương hoặc hốc xương. Ngược lại, ung thư biểu mô dạng tuyến nang cho thấy hình ảnh thâm nhiễm hoặc phá hủy xương. Nếu cắt lớp vi tính có thay đổi cấu trúc xương ở hố lệ thường gợi ý chẩn đoán là u biểu mô tuyến lệ. Nếu hình ảnh phá hủy xương và thời gian bệnh ngắn thường là ung thư biểu mô dạng tuyến nang có tiên lượng điều trị khó khăn, trong khi đó thời gian bệnh dài và hình ảnh khuyết xương do chèn ép của u gợi ý u hỗn hợp tuyến lệ lành

tính có tiên lượng kết quả điều trị tốt hơn.¹⁴⁹ Tóm lại cắt lớp vi tính có giá trị trong chẩn đoán lâm sàng và có mối liên quan với kết quả giải phẫu bệnh.¹²⁶

Mặc dù hiểu biết về bệnh lý và cách xử trí của các loại u biểu mô tuyến lệ đã ngày càng cải thiện nhưng chẩn đoán xác định và phân biệt trước phẫu thuật thường khó, cần phân tích phối hợp giữa đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh trong đó giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng.^{52,145} Polito và cộng sự (1994) cho thấy phân tích khối u trên phim axial và coronal, mối liên quan giữa thay đổi xương và triệu chứng lâm sàng có giá trị giúp chẩn đoán trước mổ.

Chẩn đoán phân biệt các loại u tuyến lệ cần phối hợp đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh. Tôn thương viêm và lympho có xu hướng viêm cả 2 thùy, thường là ở thùy mi nên gây ra khối u có hình cong ôm lấy nhãn cầu. Trên phim axial, các u này kéo dài theo hướng trước sau. Trên phim coronal, u hình thuôn. Ở phía sau trên phim axial, tôn thương tạo thành một góc nhọn với nhãn cầu hoặc thành hốc mắt. U biểu mô lành tính hay ác tính, trên cắt lớp vi tính đều có bờ tròn hoặc bầu dục. Các u này hiếm khi xuất phát từ thùy mi của tuyến lệ, thường là thùy hốc mắt. Các u phát triển theo nhiều hướng, nếu về hướng nhãn cầu gây chèn ép cơ vận nhãn và gây biến dạng xương. Phần sau của u biểu mô thường tròn và tạo thành hình cung với thành xương hốc mắt. Trong khi u biểu mô lành tính có hình tròn và bờ rõ ở các hướng thì u biểu mô ác tính có bờ răng cưa và thâm nhiễm xương. Như vậy phân tích hình dạng khối u kèm một số yếu tố khác về thời gian bệnh, đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính có thể định hướng chẩn đoán. Nếu bệnh nhân có khối vùng tuyến lệ nhiều năm, ôm thuôn theo nhãn cầu, không có thay đổi xương hoặc có hình dấu phẩy, đó là viêm hoặc u lympho. Với những bệnh nhân có thời gian triệu chứng bệnh ngắn cần chẩn đoán phân biệt giữa viêm và u biểu mô ác tính. Nếu một bệnh nhân có thời gian diễn biến bệnh 4 – 6 tháng, trên cắt lớp vi tính là khối cong hoặc dấu phẩy ôm nhãn cầu, không có biến đổi xương đó là viêm hoặc u lympho, nhưng nếu bệnh nhân có thời gian xuất hiện bệnh tương tự, trên cắt lớp vi tính có khối tròn hoặc bầu dục có hoặc không có biến đổi xương, đó là ung thư biểu mô, đặc biệt nếu có hình ảnh bờ không đều.

Việc phân biệt giữa viêm hoặc tăng sản lympho lành tính với u lympho ác tính quan trọng vì hướng điều trị khác nhau. Chẩn đoán phân biệt triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh giữa lympho lành tính và ác tính khó, thậm chí đặc điểm mô bệnh học cũng khó chẩn đoán nên cần phải làm thêm hóa mô miễn dịch và phân tích gen.¹⁵⁰ Quá sản lympho lành tính và u lympho ác tính có đặc điểm chung là gây lồi mắt hoặc có khối sưng nề góc trên ngoài hốc mắt nhưng quá sản lympho lành tính

giống viêm nên có xu hướng gây đau còn u lympho ác tính thường không đau. Nếu bệnh nhân đã dùng corticoid toàn thân có đáp ứng tốt thì khó phân biệt hơn.¹⁵¹ Tuy nhiên, chẩn đoán phân biệt u lympho khó khăn nếu chỉ dựa vào đặc điểm lâm sàng và phân tích tỉ trọng khối u trên cắt lớp vi tính. Tổn thương lympho có thể phát triển vào mỡ xung quanh tạo ra khối có thể nhầm lẫn với u biểu mô. Bệnh nhân có u lympho thường có độ tuổi trung bình cao nhất, thời gian xuất hiện bệnh ngắn, không thay đổi xương. Đây là một trong những dấu hiệu để chẩn đoán phân biệt. Việc xác định thay đổi xương rất quan trọng. Không có tổn thương viêm nào gây thay đổi xương, trong khi đó 80% u biểu mô có thay đổi xương trong nghiên cứu của Frederick và cộng sự (2003). Trên cắt lớp vi tính, phân biệt giữa các bệnh lý này dựa trên các đặc điểm của viêm hoặc tăng sản lympho lành tính có dày cứng mạc và thâm nhiễm tăng thể tích mỡ. Dấu hiệu tái tạo cấu trúc xương hoặc phá hủy cấu trúc xương hay gặp trong khối u ác tính.¹⁵² Tuy nhiên, các đặc điểm này có thể thay đổi nên không có giá trị trong chẩn đoán chính xác vì vậy việc sinh thiết làm giải phẫu bệnh là cần thiết.¹⁵³ Quá sản lympho lành tính thường ít lan đến trong chóp cơ, chủ yếu là ở các góc phần tư hốc mắt. Khối u thường khuôn đúc theo hình dạng nhãn cầu. Bản thân hốc mắt không chứa hệ bạch huyết, tổn thương sau vách thường liên quan đến khối u, tổn thương trước vách thường liên quan đến tăng sản.¹⁵⁴ Rõ ràng nghiên cứu cho thấy không phải chỉ dựa vào đặc điểm cắt lớp vi tính là có thể chẩn đoán phân biệt giữa u lympho ác tính và quá sản lympho. Cấu trúc u đồng nhất hay gặp ở u lympho ác tính hơn là quá sản, các báo cáo cho thấy tỉ trọng cắt lớp vi tính trong các khối viêm thấp hơn u lympho ác tính là do thâm nhiễm viêm vào các tế bào mỡ trong chóp cơ.¹⁵⁵ Tuy nhiên có thể có một số yếu tố gây chẩn đoán nhầm như các trường hợp mức độ tỉ trọng không đồng nhất nhẹ nên khó phân biệt. Đặc biệt là các mô mềm của hốc mắt có thể có các vệt dạng chùm hoặc phân tán do xương kế cận cản quang. Với các khối u nhỏ, tỉ trọng không đồng nhất hay gặp hơn. Tóm lại, cấu trúc, mật độ khối u là một trong những dấu hiệu để chẩn đoán phân biệt. Quá sản lympho lành tính hay gây di lệch nhãn cầu, nhưng dấu hiệu này cũng có thể gặp ở cả hai bệnh lý này.¹⁵⁶ Các tổn thương lympho có ưu thế ảnh hưởng lên phức hợp cơ thẳng trên và cơ nâng mi hơn, đặc biệt là u lành tính.¹⁵⁶ Như vậy, cắt lớp vi tính hốc mắt chỉ có giá trị định hướng sinh thiết, kế hoạch điều trị, theo dõi điều trị chứ không có giá trị trong chẩn đoán phân biệt các loại tăng sản lympho.¹³⁸

4.1.5.2. Xét nghiệm lympho toàn thân

Chúng tôi có 57/75 bệnh nhân u lympho có làm xét nghiệm lympho toàn thân để phát hiện ra lympho hệ thống. Nhóm quá sản lympho có 68,1% làm xét nghiệm

lympho toàn thân và nhóm u lympho ác tính có 89,3% có làm xét nghiệm lympho toàn thân.

Trong số 57 ca u lympho làm xét nghiệm phát hiện lympho hệ thống có 8,8% (5/57) liên quan lympho hệ thống. Trong nhóm quá sản lympho có 1/32 bệnh nhân liên quan đến hạch lympho rải rác toàn thân (cổ, nách, bẹn), nhóm u lympho ác tính có 4/25 bệnh nhân liên quan ung thư phổi, lao hạch, thận...

Tổn thương lympho tuyến lệ giống như tổn thương lympho hốc mắt là bệnh lý của tăng sinh lympho, bao gồm 3 mức độ bệnh: quá sản lympho lành tính, quá sản lympho không điển hình (tăng sản lympho cấp độ trung gian) và u lympho ác tính non-Hodgkin.¹⁵⁷ Chẩn đoán phân biệt triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh giữa lympho lành tính và ác tính khó, thậm chí đặc điểm mô bệnh học cũng khó chẩn đoán cần phải làm thêm hóa mô miễn dịch và phân tích gen.¹⁵⁸ Một trong những đặc điểm nổi bật của u lympho hốc mắt là liên quan đến u lympho ác tính hệ thống, thậm chí có thể tìm thấy tăng sinh đa dòng ở hốc mắt.¹³ Vì vậy tất cả các u lympho cần được xem xét là u thực sự và điều trị toàn thân và tại chỗ đầy đủ (xạ trị hoặc hóa chất).⁷⁹ Một số u lympho tuyến lệ đáp ứng rất tốt với steroid hơn là xạ trị. Ngay sau khi bệnh nhân được chẩn đoán là tăng sản lympho sẽ được làm thêm các xét nghiệm toàn thân bao gồm: khám toàn thân, đánh giá hạch, công thức máu toàn phần, X- quang ngực, siêu âm ổ bụng, X-quang tiêu hóa, lồng ngực, sinh thiết. Bệnh nhân được kiểm tra định kỳ 6 tháng/ 1 lần. Nếu nghi ngờ có u lympho tuyến lệ cần chỉ định sinh thiết. Vị trí sinh thiết dựa vào hình ảnh cắt lớp vi tính. Khi lấy mẫu bệnh làm sinh thiết có thể cắt một phần khối u hoặc lấy bỏ tối đa u, tránh làm tổn thương các thành phần trong hốc mắt, sau đó chuyển làm mô bệnh học.

Nghiên cứu của Ahn và cộng sự (2019) có 16/95 (16,8%) tổn thương lympho liên quan đến bệnh hệ thống, trong đó 11 bệnh nhân viêm tuyến lệ mạn tính liên quan đến IgG4, 5 bệnh nhân u lympho liên quan đến u lympho ác tính toàn thân. Các bệnh nhân viêm tuyến lệ liên quan đến IgG4 trong bệnh cảnh kèm viêm tuyến mang tai, hạch cổ, tuyến tụy, thận. Các bệnh nhân u lympho ác tính trong bệnh cảnh u lympho ác tính ở tuyến mang tai, dạ dày.¹²⁸

4.2. Kết quả điều trị u tuyến lệ

4.2.1. Các phương pháp điều trị u tuyến lệ

Trong số 108 bệnh nhân u tuyến lệ có 4,6% bỏ điều trị ngay từ thời điểm khám lại sau 1 tuần, 19,4% phẫu thuật đơn thuần, 18,5% hóa trị đơn thuần, 42,6% dùng corticoid đơn thuần và 13,9% phối hợp điều trị. Yeşilta và cộng sự (2018) điều trị u tuyến lệ bằng các phương pháp tương tự: corticosteroid toàn thân 56,6%, xạ trị

ngoài 23,2%, liệu pháp miễn dịch 5,1%, hóa trị 3%, bảo tồn nhãn cầu 7,1%, nạo vét tổ chức hạch mắt 6,1%.¹²⁰

Các nghiên cứu về hiệu quả điều trị của xạ trị trên u tuyến lệ cho thấy tầm quan trọng của phương pháp này. Theo Lin và cộng sự (2020), phẫu thuật là phương pháp chính trong điều trị u biểu mô tuyến lệ lành tính và ác tính. Tuy nhiên xạ trị cũng có vai trò quan trọng. Tác giả đã nghiên cứu kết quả phối hợp xạ trị và phẫu thuật để đánh giá vai trò của xạ trị trong điều trị u biểu mô tuyến lệ.¹⁵⁹ Nghiên cứu trên 22 bệnh nhân được cắt bỏ u biểu mô ác tính bao gồm 11 bệnh nhân cắt bỏ hoàn toàn u (có 7 bệnh nhân được xạ trị bổ sung, sau đó có 4/7 bệnh nhân này bị tái phát tại chỗ), 11 bệnh nhân vẫn còn u sau phẫu thuật (có 9 bệnh nhân được xạ trị ngay sau phẫu thuật, có 2/9 bệnh nhân này bị tái phát). Tất cả đều xạ trị với tia X hoặc xạ gamma từ nguồn Cobalt. U đáp ứng với xạ trị rất tốt.

Hóa trị tiêm tĩnh mạch toàn thân để giảm kích thước u trước phẫu thuật đã đạt được kiểm soát u tại chỗ, bảo vệ nhãn cầu và thị lực. Lợi ích của phương pháp này yêu cầu có các nghiên cứu quy mô lớn hơn. Một nghiên cứu trên 40 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang tiến triển tại chỗ được điều trị với tiêm tĩnh mạch 5-fluorouracil và Cisplatin, sau đó phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu và hóa-xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật. Như vậy, hóa trị toàn thân tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật cắt bỏ khối u, bảo vệ được nhãn cầu, đặc biệt có ý nghĩa với các khối u lớn. Hóa trị tân bổ trợ đường tĩnh mạch được mong đợi có ít tác dụng phụ và dễ dàng, ít tốn kém hơn so với hóa trị tân bổ trợ nội động mạch.

Vấn đề điều trị khó khăn với u lympho tuyến lệ là khó phân biệt tình trạng viêm (giả u hoặc viêm ống tuyến lệ tự phát) với quá sản lympho lành tính và quá sản lympho không điển hình về lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.^{123,130,160} Trước đây, u lympho tuyến lệ bước đầu tiên là điều trị với steroids uống, chỉ thực hiện sinh thiết u không đáp ứng với steroids hoặc tái phát hoặc khi thành mạn tính.¹⁶¹⁻¹⁶³ Bước tiếp theo trong điều trị là xạ trị với quá sản lympho không điển hình tuyến lệ và quá sản lympho lành tính không đáp ứng với steroids. Quá sản lympho lành tính tuyến lệ và một số tổn thương biểu mô lympho lành tính ở tình trạng trung gian giữa viêm và u lympho (đặc biệt là khi khởi phát ngắn, có viêm rõ, không có chỉ định sinh thiết) có chỉ định dùng một đợt steroids ngắn để cắt viêm. Có thể sinh thiết lại hoặc kiểm tra toàn thân để đánh giá tình trạng thay đổi của u lympho. Steroids hiệu quả điều trị viêm, giảm thể tích, kích thước u nhưng không ngăn được tiến triển thành u lympho ác tính. Theo Liesegang và cộng sự (1993), u lympho độ ác tính thấp có thời gian phát triển dài và thời gian sống sót dài. U lympho ác tính tế bào nhỏ có thể thoái lui tạm thời

sau đó chuyển sang độ ác tính cao hoặc ổn định trong thời gian dài. Vì u lympho ác tính hệ thống độ ác tính thấp có đặc điểm lâm sàng của u lành tính nên điều trị hiện tại thường không thành công trong việc kiểm soát tiến triển bệnh. Bệnh nhân bị ác tính cao đáp ứng tốt với điều trị. Xạ trị tại chỗ cho bệnh nhân bị bệnh tại chỗ. Xạ trị kiểm soát tại chỗ nhưng có biến chứng là đục thể thủy tinh, tổn thương võng mạc và viêm giác mạc. Corticoid hệ thống có tác dụng với giả u viêm nhưng không dùng trong tăng sinh lympho. Hóa trị toàn thân cho u lympho ác tính hệ thống. Thường phẫu thuật không hiệu quả vì u lympho thâm nhiễm.⁵¹

Trong các nghiên cứu về dùng corticoid điều trị quá sản lympho, tỉ lệ đáp ứng 55% - 79%. Các nghiên cứu về tỉ lệ tái phát cho thấy 42 – 78% tái phát u sau giảm liều hoặc dùng corticoid, 26% trở nên kháng thuốc, không đáp ứng với thuốc. Theo nghiên cứu của Mombaerts và cộng sự (1996), tỉ lệ thất bại corticoid (bao gồm tái phát và không đáp ứng) là 63% (17/27 ca).^{164,165} Corticosteroids là một trong những thuốc được hay dùng nhất và trong nhiều chỉ định khác nhau: chống sốc, hội chứng tắc nghẽn hô hấp, viêm màng não vi khuẩn, viêm màng não do lao, viêm cầu thận lupus, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính... Corticosteroids dùng đường toàn thân liên quan với nhiều tác dụng phụ khác ảnh hưởng đến bệnh lý và tử vong của bệnh nhân như tăng nguy cơ nhiễm trùng, dung nạp glucose, giữ nước, phù, cao huyết áp... Để đạt được hiệu quả tốt nhất dùng thuốc và hạn chế tối thiểu tác dụng phụ không mong muốn chúng ta nên tuân theo phác đồ sử dụng, kiểm soát liều và giảm liều corticosteroids. Do vậy dùng corticoids điều trị u tuyến lệ tại chỗ là một trong những phương pháp được sử dụng.¹⁶⁶

4.2.2. Kết quả điều trị u biểu mô tuyến lệ

4.2.2.1. Phương pháp phẫu thuật u biểu mô

Phương pháp phẫu thuật chính trong u biểu mô tuyến lệ trong nghiên cứu của chúng tôi là cắt bỏ u cả khối bao gồm vỏ chiếm 55,9% sau đó đến phương pháp eye-sparing chiếm 20,6%. Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính 100% được cắt bỏ cả khối bao gồm cả vỏ, kết quả này tương tự với nghiên cứu của Claros và cộng sự (2019) trên 52 bệnh nhân u hỗn hợp tuyến lệ lành tính, phẫu thuật cắt bỏ u hỗn hợp tuyến lệ lành tính qua đường mở thành ngoài xương trên 49 ca (94,2%) có hoặc không có cắt bỏ dây chằng mi góc ngoài. Có 3 ca mổ nội soi lấy u qua đường thành ngoài. Tất cả các ca mổ đều cắt bỏ toàn bộ khối u bao gồm cả vỏ. Phương pháp điều trị u hỗn hợp tuyến lệ của chúng tôi cũng tương tự Alkatan và cộng sự (2014), tất cả các u hỗn hợp tuyến lệ lành tính đều được phẫu thuật cắt u hoàn toàn và giải quyết được các vấn đề khó chịu trước mổ.⁵⁴

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ chủ yếu là cắt bỏ khối u rộng rãi và bảo tồn nhãn cầu. Ngoài ra còn có nạo vét tổ chức hóc mắt, cắt một phần khối u, các phương pháp này có thể phối hợp hoặc không phối hợp với cắt bỏ xương hóc mắt. Wright và cộng sự (1992) điều trị 24 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến lệ nhằm phân tích hiệu quả khác nhau của các phương pháp điều trị. Có 2/24 bệnh nhân là u lành tính. Các u hỗn hợp tuyến lệ lành tính được cắt bỏ toàn bộ khối u qua cắt thành ngoài mà không sinh thiết. Các trường hợp khác được sinh thiết qua đường cắt cân vách hóc mắt nên vẫn nguyên vẹn màng xương và xương hóc mắt. Bệnh nhân có thâm nhiễm toàn bộ hóc mắt có chỉ định nạo vét tổ chức hóc mắt và cắt bỏ thành trên ngoài hóc mắt. Trong quá trình phẫu thuật một số trường hợp bị thâm nhiễm ra ngoài hóc mắt. Hầu hết các bệnh nhân được xạ trị. Phần lớn u được cắt bỏ trước hoặc sau xạ trị. Nếu không xạ trị trước phẫu thuật thì khi bệnh tái phát được xạ trị bổ sung. Có 4 bệnh nhân được hóa trị khi tái phát.¹⁰

Như vậy, mục đích điều trị ung thư biểu mô tuyến lệ là kiểm soát tại chỗ và phòng di căn xa. Điều trị có các phương pháp: cắt u tại chỗ bảo tồn nhãn cầu, nạo vét hóc mắt không cắt bỏ xương hóc mắt, nạo vét hóc mắt có cắt bỏ xương hóc mắt, sau đó xạ trị hoặc hóa trị nếu có di căn toàn thân. Tia xạ bổ sung áp dụng cho hầu hết các ung thư biểu mô tuyến lệ, đặc biệt là ung thư biểu mô dạng tuyến nang có thâm nhiễm thần kinh.

4.2.2.2. Đường tiếp cận khối u biểu mô

Đường phẫu thuật hay dùng nhất của chúng tôi là đường qua nếp mí trên có mở xương (35,5%) và đường nếp mí trên không mở xương (25,8%). Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ có 17 ca chủ yếu dùng đường nếp mí trên có mở xương (52,9%). Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ 14 ca có đường tiếp cận khối u đa dạng hơn, có các đường tiếp cận khác ngoài các đường nêu trên (đường khác chiếm 35,7%). Các đường tiếp cận khối u của chúng tôi tương tự của Yeşiltaş và cộng sự (2018) phẫu thuật 91 bệnh nhân u tuyến lệ, 95,6% (87/91) lấy u qua đường mở thành ngoài xương qua nếp mí trên, 2,2% (2/91) mở xương qua đường Kronlein, 1,1% (1/91) mở xương qua đường kết mạc và 1,1% (1/91) nạo vét tổ chức hóc mắt.¹²⁰ Phẫu thuật cắt u qua đường mở xương áp dụng cho các trường hợp khối u có vỏ, tròn, thời gian bệnh dài như u hỗn hợp tuyến lệ lành tính.¹³¹

4.2.2.3. Phối hợp các phương pháp điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến nang

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 15/16 ung thư biểu mô tuyến lệ được điều trị còn 1 bệnh nhân không điều trị vì điều kiện gia đình xin về không điều trị. Trong số các bệnh nhân được điều trị có 3/15 (20%) được điều trị một phương pháp

đơn thuần là nạo vét tổ chức hốc mắt đơn thuần và cắt bỏ u tại chỗ đơn thuần. Có 12/15 (80%) phối hợp nhiều phương pháp, cụ thể là có 26,7% cắt bỏ u tại chỗ sau đó xạ trị bổ sung, có 20% cắt bỏ u tại chỗ sau đó hóa trị bổ sung, 13,3% nạo vét tổ chức hốc mắt (có 1 bệnh nhân phối hợp cắt bỏ xương hốc mắt + 1 bệnh nhân không cắt bỏ xương hốc mắt) sau đó xạ trị bổ sung, 13,3% bệnh nhân cắt bỏ tại chỗ sau đó xạ trị và hóa trị bổ sung, 6,7% bệnh nhân nạo vét tổ chức hốc mắt sau đó xạ trị và hóa trị bổ sung. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác. Perez và cộng sự (2006) nghiên cứu u biểu mô tuyến lệ, các ung thư biểu mô chủ yếu được điều trị phẫu thuật cắt u rộng rãi + xạ trị chiếm 33,3% (4/12), phẫu thuật + xạ trị + hóa trị chiếm 25% (3/12). Các trường hợp khác chỉ cắt bỏ u rộng rãi đơn thuần chiếm 8,3% (1/12), xạ trị và hóa trị chiếm 8,3% (1/12). Có 8,3% (1/12) chỉ điều trị nâng cao thể trạng.¹²¹

Theo Ahmad và cộng sự (2009), các phương pháp điều trị cho ung thư biểu mô dạng tuyến nang bao gồm: Eye – sparing (bảo tồn nhãn cầu và cắt bỏ rộng khối u) + không xạ trị, bảo tồn nhãn cầu + xạ trị, nạo vét tổ chức hốc mắt + không cắt bỏ xương hốc mắt + xạ trị, nạo vét tổ chức hốc mắt + không cắt bỏ xương + không xạ trị, nạo vét tổ chức hốc mắt + cắt bỏ xương + xạ trị.¹⁴²

Ford và cộng sự (2021) điều trị 55 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang có 28 bệnh nhân nạo vét tổ chức hốc mắt có hoặc không phối hợp hóa xạ trị, 26 bệnh nhân phẫu thuật eye-sparing có hoặc không phối hợp xạ trị. Chỉ có 1 bệnh nhân nhận hóa xạ trị, không phẫu thuật. Có 50 bệnh nhân xạ trị, chủ yếu là xạ trị proton chiếm 27/50 (54%).¹²²

Các báo cáo đều cho thấy bản chất ác tính và di căn toàn thân cao của ung thư biểu mô dạng tuyến nang, đồng thời cũng khẳng định phẫu thuật triệt để là không cần thiết để cải thiện thời gian sống không bệnh. Tuy nhiên, việc tuân theo nguyên tắc cơ bản của ung thư học, hầu hết các tác giả đồng ý cần phải kiểm soát tại chỗ bằng phẫu thuật hoặc các phương pháp khác để loại trừ khối u ác tính trên lâm sàng. Một số nghiên cứu đã ủng hộ phối hợp đa phương pháp bao gồm cắt bỏ u tại chỗ sau đó tia xạ proton. Đây là một chỉ định hợp lý vì vậy cần thời gian theo dõi đủ dài để đưa ra tỉ lệ kiểm soát tại chỗ, thời gian sống không bệnh, cách tiếp cận tối thiểu tốt hơn là phẫu thuật triệt để. Phẫu thuật bảo tồn có hiệu quả kéo dài thời gian sống. Một số chỉ định khác trong kiểm soát tại chỗ khác bao gồm hóa chất nội động mạch trước phẫu thuật sau đó phẫu thuật cắt bỏ u, phương pháp này thực hiện song song với các phương pháp hóa trị trước phẫu thuật của các khối u ác tính đầu và cổ. Vai trò của hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật vẫn còn nhiều tranh cãi. Một số tác giả cho rằng

hóa trị hỗ trợ có vai trò đáng kể từ khi hóa trị truyền thống đã được chứng minh là có hiệu quả hạn chế trong điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến nang hoặc tổn thương đầu mắt cổ. Thách thức chính trong điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến nang là phòng di căn xa. Các nỗ lực trong tương lai nên tập trung vào phương pháp sinh học hỗ trợ trước khi phát hiện ra bằng chứng rõ ràng của di căn xa.⁶⁶

Như vậy, hiện nay vẫn chưa có một phác đồ chuẩn xử trí ung thư biểu mô dạng tuyến nang. Hầu hết các tác giả đều đồng ý phương án điều trị tại chỗ ban đầu là phẫu thuật loại bỏ khối u có hoặc không kết hợp loại bỏ xương + xạ trị sau phẫu thuật. Quyết định nạo vét tổ chức hóc mắt khi khối u lan đến đỉnh hóc mắt hoặc lan từ hóc mắt đến các xoang cạnh mũi và nhu mô não. Quyết định cắt bỏ xương khi trên phim chẩn đoán hình ảnh có tổn thương xương thành ngoài hoặc trần hóc mắt hoặc trong phẫu thuật quan sát thấy bất thường xương hóc mắt. Quyết định xạ trị khi có thâm nhiễm thần kinh. Quyết định hóa trị khi có di căn toàn thân.^{66,167} Qua so sánh chúng tôi nhận thấy phương pháp điều trị hiện tại của nghiên cứu chúng tôi còn nhiều hạn chế so với thế giới.

4.2.3. Kết quả điều trị u lympho tuyến lệ

Chúng tôi kết luận trong nhóm quá sản lympho, 100% bệnh nhân dùng liệu pháp corticoid, có 1 bệnh nhân dùng biện pháp miễn dịch, không có bệnh nhân nào hóa trị hoặc xạ trị. Trong số 69 bệnh nhân u lympho ác tính được điều trị có 82,6% bệnh nhân hóa trị, 13% bệnh nhân xạ trị, 4,3% bệnh nhân dùng corticoid, không có bệnh nhân nào điều trị miễn dịch. Theo các tài liệu y văn, thông thường điều trị quá sản lympho lành tính là theo dõi, phẫu thuật cắt bỏ u, corticosteroid uống và xạ trị tại chỗ.

Yeşiltaş và cộng sự (2018) đã dùng xạ trị ngoài 40Gy cho u lympho ác tính và 30Gy cho tăng sản lympho lành tính.¹²⁰ Một số tác giả khác cũng đề xuất xạ trị tại chỗ cho tổn thương lành tính, còn hầu hết dùng xạ trị cho u lympho ác tính ác tính tại hóc mắt.^{126,138} Điều này khác với kết quả của chúng tôi là xạ trị chỉ áp dụng cho u lympho ác tính, đó là do hiện tại không có cơ sở y học hạt nhân nào ở Việt Nam nhận xạ trị cho tổn thương lành tính.

4.2.4. Biến chứng sau điều trị u tuyến lệ

Biến chứng sau điều trị u tuyến lệ của chúng tôi bao gồm các biến chứng tại mắt và toàn thân. Các biến chứng tại mắt chủ yếu ở nhóm u biểu mô tuyến lệ sau phẫu thuật và xạ trị. Các biến chứng toàn thân gặp ở cả hai nhóm u biểu mô và u lympho sau phẫu thuật, xạ trị, hóa trị và dùng corticoids. Các tác giả khác cũng gặp các biến chứng sau điều trị u tuyến lệ như chúng tôi.

Esmaeli và cộng sự (2007) đã phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu sau đó xạ trị (hầu hết là xạ trị proton) hoặc hóa trị phối hợp ở 17 ung thư biểu mô tuyến lệ (hầu hết là ung thư biểu mô dạng tuyến nang). Thời gian theo dõi hơn 2,5 năm, ảnh hưởng đến nhãn cầu do xạ trị bao gồm khô mắt gặp ở tất cả các bệnh nhân (hậu quả do cắt tuyến lệ), có 3 trường hợp bị bệnh võng mạc do tia xạ nhẹ (sau đó đáp ứng điều trị tốt với thuốc chống VEGF).

Trong 11 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu + xạ trị proton sau phẫu thuật trong nghiên cứu của Wolkow và cộng sự (2018) có các tác dụng không mong muốn của xạ trị bao gồm: viêm xơ hóa điểm lệ, đục thủy tinh thể, khô mắt, viêm bờ mi, quặm, viêm kết mạc cấp, tổn thương biểu mô giác mạc, tổn thương võng mạc, xuất huyết dịch kính.¹⁵⁹

Biến chứng sau điều trị 55 ung thư biểu mô tuyến của Ford và cộng sự (2020) bao gồm khô mắt (89%) do nhiễm độc về mặt nhãn cầu, bệnh lý võng mạc (41%), đục thể thủy tinh (7%), tổn thương thị thần kinh (4%), glacom tân mạch (4%).¹²²

Một trong những biến chứng đáng lưu ý là khô mắt sau phẫu thuật và khô mắt sau xạ trị. Chính vì vậy trong phẫu thuật cắt u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính, cần bảo tồn thủy mi để giảm khô mắt sau mổ. Xạ trị gây tổn thương tế bào biểu mô dẫn đến tình trạng khô mắt, cần tra nước mắt nhân tạo thường xuyên sau mổ và sau xạ trị.

4.2.5. Tình trạng tái phát u

Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính của chúng tôi không có trường hợp nào tái phát. Kết quả này tương tự kết quả của Claros và cộng sự (2019) trên 52 u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính, không có ca nào tái phát trong thời gian theo dõi trung bình là 12.6 ± 0.3 năm (1,4 – 15 năm).¹⁹ U hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính có tỉ lệ tái phát cao nếu tế bào u bị reo róc ra mô xung quanh trong quá trình cắt bỏ u không hoàn toàn hoặc sinh thiết, khi tái phát sẽ có nguy cơ cao chuyển sang dạng ác tính^{145,168,169}. Nhận biết dấu hiệu cắt bỏ không hoàn toàn bằng cách phát hiện dấu hiệu bị vỡ vỏ bọc u. Do vậy cần đánh giá kỹ bệnh nhân đã phẫu thuật cắt u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính. Trong nhóm nghiên cứu của Alkatan và cộng sự (2014), các u hỗn hợp tuyến lệ lạnh tính đều được phẫu thuật cắt u hoàn toàn và giải quyết được các vấn đề khó chịu trước mổ. Ngoài ra nghiên cứu có 4 trường hợp tái phát, nhưng duy nhất 1 trường hợp chuyển thành ác tính sau 14 năm tái phát lần 1. Ở lần tái phát thứ nhất (sau 9 năm), vùng trung tâm không điển hình, chưa đủ để chẩn đoán ác tính, lần tái phát thứ 2 sau lần 1 là 14 năm được chẩn đoán là ác tính.⁵⁴

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 31,2% tái phát u trong thời gian theo dõi 1 năm tương tự kết quả của Alkatan và cộng sự

(2014). Tác giả cho rằng trong số u biểu mô ác tính, ung thư biểu mô dạng tuyến nang có tỉ lệ tái phát cao. Tác giả đã có báo cáo ung thư biểu mô dạng tuyến nang có tái phát lần 2 là 46%, thời gian trung bình là 9,7 tháng từ khi phẫu thuật. Thời gian theo dõi trên 5 bệnh nhân trung bình là 82 tháng cho thấy kết quả khả quan, đây là thời gian sống không di căn hoặc không tái phát.⁵⁴ Ngược lại, Esmaeli và cộng sự (2007) đã phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu sau đó xạ trị (xạ trị proton) hoặc phối hợp hóa trị ở 17 ung thư biểu mô tuyến lệ (hầu hết là ung thư biểu mô dạng tuyến nang), theo dõi hơn 2,5 năm, không có tái phát tại chỗ.¹⁷⁰ Trong nghiên cứu của Ford và cộng sự (2021), trong thời gian theo dõi 5 ung thư biểu mô tuyến lệ, 11% bệnh nhân có tái phát tại chỗ, thời gian theo dõi trung bình là 1,08 năm (0,05 – 3,46 năm) sau kết thúc điều trị.¹²²

Trong nghiên cứu của Rasmussen và cộng sự (2011) trên u lympho ác tính, tái phát hoặc tiến triển bệnh ở 12 bệnh nhân chiếm 44%, trung bình 40 tháng, thời gian theo dõi từ 4 đến 290 tháng, tương tự kết quả của chúng tôi nhóm u lympho ác tính tỉ lệ tái phát là 46,4%.⁹⁶ Bệnh tái phát hoặc thoái lui bao gồm cả vị trí nhãn cầu hoặc ngoại nhãn, gặp ở 6/17 bệnh nhân (35%) với độ ác tính thấp. Thời gian tái phát trung bình là 60 tháng sau chẩn đoán ban đầu. Ngược lại, 4/7 bệnh nhân u lympho ác tính ác tính cao bị tái phát thời gian trung bình là 30 tháng sau chẩn đoán ban đầu. Nghiên cứu xác định tỉ lệ tái phát u lympho ác tính ác tính thấp có thể xảy ra sau thời gian khá dài, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi dài. Ở bệnh nhân có độ ác tính cao tái phát nhiều hơn và thời gian ngắn.

4.2.6. Tình trạng di căn u tuyến lệ ác tính

- Tỉ lệ di căn vùng và di căn xa

U tuyến lệ của chúng tôi có 27,7% di căn vùng và 27,7% di căn xa. Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 30,8% di căn vùng và 46,2% di căn xa. Nhóm u lympho ác tính có 26,1% di căn vùng và 17,4% di căn xa.

Trong nghiên cứu của Wright và cộng sự (1992) trên ung thư biểu mô, di căn hạch lympho hoặc di căn xa gặp ít hơn và muộn hơn.¹⁰ Trong 11 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu + xạ trị proton sau phẫu thuật của Wolkow và cộng sự (2018), có 5 ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn < T3 và 6 ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn ≥ T3. Có 3 bệnh nhân giai đoạn ≥ T3 có tái phát tại chỗ, không di căn xa hoặc tử vong trong thời gian theo dõi trung bình là 44 tháng (12 – 120 tháng).¹⁵⁹ Ford và cộng sự (2021), trong thời gian theo dõi 50 ung thư biểu mô tuyến lệ có 29% di căn xa, thời gian theo dõi trung bình là 2,41 năm (0 – 9,09 năm) sau kết thúc điều trị.¹²²

Nghiên cứu của chúng tôi và hầu hết các nghiên cứu cho thấy trong ung thư tuyến lệ, di căn thứ phát ít gặp. Các u biểu mô di căn có thể đến tuyến lệ qua đường máu từ các cơ quan khác hoặc u biểu mô thứ phát do thâm nhiễm từ các cấu trúc xúc quanh như mi mắt, kết mạc, nội nhãn, xoang... U di căn đến tuyến lệ rất hiếm gặp và hầu hết các khối này phát triển nhanh có tiên lượng kém giống tổn thương ở ung thư nguyên phát.

- Tần số và vị trí di căn xa

Trong nghiên cứu của chúng tôi trong các u tuyến lệ ác tính có 11,1% di căn phổi, 5,6% di căn gan, 5,6% di căn hạch và 5,6% di căn não. Ở nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có 15,4% di căn phổi, 15,4% di căn gan, không có bệnh nhân nào di căn hạch toàn thân, 15,4% di căn não. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy ung thư tuyến lệ có di căn xa ở phổi, gan, hạch, não tương tự kết quả của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Ford và cộng sự (2021), các vị trí di căn xa bao gồm phổi (69%), xương (46%), gan (8%), não (8%), có bệnh nhân có nhiều vị trí di căn xa.¹²² Wright và cộng sự (1992) cho thấy phẫu thuật triệt để, rộng rãi để kiểm soát tái phát tại chỗ nhưng không làm giảm nguy cơ di căn xa và không cải thiện sống sót.

4.2.7. Tỷ lệ tử vong và sống sót của nhóm u tuyến lệ ác tính

Trong số 44 bệnh nhân u tuyến lệ ác tính có 11,4 % bệnh nhân tử vong, 88,6% sống sót hoặc bỏ cuộc. Tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính lần lượt là 25% và 3,6%. Nhóm UTBM tuyến lệ có thời gian sống sót trung bình là $39,07 \pm 3,76$ tháng. Nhóm u lympho ác tính có thời gian sống sót trung bình là $48,68 \pm 1,28$ tháng. Nhóm u lympho ác tính có thời gian sống sót trung bình lớn hơn nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ. Sự khác biệt thời gian sống sót trung bình giữa 2 nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Farmer và cộng sự (2005) có thời gian theo dõi dài hơn chúng tôi. Nghiên cứu có 1 bệnh nhân không theo dõi được, 4 bệnh nhân khác theo dõi trong 6 năm. Có 1 bệnh nhân chết vì viêm phổi sau 11 tháng chẩn đoán là u lympho ác tính. Trong lần khám cuối cùng, 2 bệnh nhân sống không bệnh, bệnh nhân khác có u lympho ác tính dạng u lympho vùng rìa ngoài hạch ở tuyến mang tai (8 năm sau chẩn đoán là u lympho ác tính tuyến lệ). Trong nghiên cứu có 6 u lympho ác tính thứ phát được điều trị phối hợp nhiều cách và theo dõi trung bình trong 8,5 năm. 3 bệnh nhân có tái phát hốc mắt tại chỗ đơn độc, 3 bệnh nhân có tái phát hốc mắt trong bệnh cảnh bệnh toàn thân. Trong lần kiểm tra cuối cùng, 3 bệnh nhân không có dấu hiệu bệnh, 2 bệnh nhân sống có bệnh, 1 bệnh nhân chết vì u lympho ác tính sau chẩn đoán bệnh. 3 bệnh nhân bị quá sản lympho lành tính điều trị bằng phẫu thuật, methotrexate và prednisone.

Esmaeli và cộng sự (2007), ung thư biểu mô dạng tuyến nang ở trẻ em và thanh niên thường liên quan đến độ mô bệnh học thấp và sống sót cao hơn⁶⁶. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm và 10 năm của ung thư biểu mô dạng tuyến nang là 56% và 49%, tương tự các nghiên cứu trước đó.⁶⁶ Lee và cộng sự (1985) báo cáo khoảng 50% bệnh nhân sống 2,5 năm sau chẩn đoán ban đầu là ung thư biểu mô dạng tuyến nang.¹⁷¹

Yeşiltaş và cộng sự (2018) theo dõi 92 bệnh nhân u tuyến lệ trong thời gian trung bình là 54,8 tháng thấy 81/92 (88%) sống sót, 6/92 (6,5%) tử vong do di căn (5 trường hợp ung thư biểu mô dạng tuyến nang và 1 trường hợp u hỗn hợp tuyến lệ ác tính) và 5/92 (5,4%) tử vong do bệnh không liên quan đến u (2 trường hợp viêm ống tuyến lệ, 1 ung thư biểu mô tuyến, 1 u lympho ác tính và 1 u mạch hang).¹²⁰

Trong nghiên cứu của Ford và cộng sự (2021), ở lần khám cuối cùng có 69% sống không bệnh, 9% sống có bệnh, 20% tử vong vì bệnh, 2% tử vong không rõ nguyên nhân.¹²²

4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị u tuyến lệ

4.3.1. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm xung quanh với kết quả điều trị

4.3.1.1. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm xung quanh với điều trị nội khoa hay phẫu thuật

Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ phẫu thuật ở nhóm có thâm nhiễm và không thâm nhiễm ($p < 0,05$). Tỷ lệ phẫu thuật ở nhóm thâm nhiễm cao gấp 4,71 lần so với nhóm không thâm nhiễm. Hầu hết các nghiên cứu cho rằng việc dùng phương pháp điều trị bằng xạ trị, hóa trị hoặc kháng thể đơn dòng phụ thuộc phân loại độ u và thâm nhiễm của u. Sau điều trị bệnh nhân cần theo dõi định kỳ tại chuyên khoa huyết học và ung thư.

4.3.1.2. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm xung quanh với tái phát u

Chúng tôi kết luận không có mối liên quan giữa tỷ lệ tái phát u ở 2 nhóm thâm nhiễm xung quanh là: nhóm có thâm nhiễm 50% và nhóm không thâm nhiễm 43,3% ($p > 0,05$). Kết quả này khác với kết luận của một số nghiên cứu khác. Wright và cộng sự (1992), các dấu hiệu thâm nhiễm của u ngoài hốc mắt như phá hủy xương làm tăng nguy cơ tái phát u và khó khăn xử trí.¹⁰

Nghiên cứu của Ahmad và cộng sự (2009), có 14/38 bệnh nhân thâm nhiễm thần kinh có tái phát tại chỗ (hốc mắt hoặc nền sọ) và 14/15 bệnh nhân tái phát tại hốc mắt hoặc nền sọ có mẫu bệnh phẩm thâm nhiễm thần kinh ngay từ lần phẫu thuật đầu tiên. Có 8/15 bệnh nhân (53%) tái phát tại chỗ ở mép mổ có chỉ định xạ trị bổ sung sau phẫu thuật.¹⁴² Nghiên cứu của Ford và cộng sự (2021) có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thâm nhiễm thần kinh và tái phát u ($p = 0,02$).¹²²

Kết quả của chúng tôi khác với các tác giả trên có thể là do cỡ mẫu chưa đủ lớn và thời gian theo dõi ngắn nên kết quả của chúng tôi không có ý nghĩa thống kê.

4.3.1.3. Liên quan giữa tình trạng thâm nhiễm với tử vong

Tỷ lệ tử vong trong 2 nhóm thâm nhiễm u lần lượt là: nhóm có thâm nhiễm 45,5% và nhóm không thâm nhiễm 3,4%, có sự khác biệt tỷ lệ tử vong trong 2 nhóm thâm nhiễm u và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm có thâm nhiễm có nguy cơ tử vong cao gấp 23,89 lần so với nhóm không thâm nhiễm. Một trong những yếu tố gây chần đoán không chính xác và tiên lượng không đầy đủ cho bệnh nhân là không đánh giá đúng khả năng thâm nhiễm xương sớm trong các giai đoạn của u, đặc biệt ung thư biểu mô dạng tuyến nang thường thâm nhiễm xương nhanh hơn là thâm nhiễm vào phần mềm. Khi u thâm nhiễm xương, xương không có các tế bào mô chống lại thâm nhiễm nhưng phần mềm hóc mắt có hàng rào xơ ngăn chặn. Việc reo rắc u ở xương dễ dàng hơn reo rắc u ở các bình diện của mô mềm là lý do vì sao việc cắt bỏ xương không chữa được u ác tính nếu thâm nhiễm xương đã xảy ra ở thời điểm phẫu thuật cuối cùng. Trong nghiên cứu của Esmaeli và cộng sự (2016), bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang đã được nạo vét + cắt bỏ xương + xạ trị, 8 năm sau phẫu thuật và xạ trị yên ổn. Hóc mắt nạo vét khô sạch, không có dấu hiệu u tái phát. Đột nhiên bệnh nhân xuất hiện nhiều đợt mệt mỏi, mắt thẳng bằng, tử vong ngay sau đó. Mô tử thi cho thấy có u ở não ngay liền kề vùng hóc mắt điều trị, đó là do thâm nhiễm tế bào u ác tính trực tiếp vào xương từ mô xung quanh vùng đã cắt bỏ khối u ác tính.⁶⁶ Chính vì vậy ung thư biểu mô dạng tuyến nang được kết luận là loại u đe dọa tính mạng.

Theo Byer và cộng sự (1975), phân loại giải phẫu bệnh, thâm nhiễm thần kinh, tổn thương xương có liên quan đến tỉ lệ tái phát và tỉ lệ sống còn. Phẫu thuật triệt để loại bỏ khối u sau đó xạ trị liều cao cho những khối u có thâm nhiễm thần kinh và tổn thương xương. Nghiên cứu kiểm soát được tái phát tại chỗ ở 40% bệnh nhân và tăng tỉ lệ sống sót.¹¹

Trong 11 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu + xạ trị proton sau phẫu thuật của Wolkow và cộng sự (2018) cho thấy ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng đáy và có thâm nhiễm thần kinh có kết quả điều trị kém.¹⁵⁹

Trong nghiên cứu của Ford và cộng sự (2021), không có mối liên quan tỉ lệ sống có bệnh giữa nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có thâm nhiễm màng xương và nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ có thâm nhiễm xương.¹²² Thâm nhiễm thần kinh cũng là một tiên lượng tồi vì nguy cơ lan sang nền sọ, tái phát tại chỗ và nguy cơ tử vong. Trong nhóm nghiên cứu của Esmaeli và cộng sự (2016) tất cả các bệnh nhân bị thâm

nhễm thần kinh đều được xạ trị sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu, thời gian sống trung bình ở bệnh nhân bị thâm nhiễm thần kinh thấp hơn nhóm bệnh nhân không bị thâm nhiễm thần kinh (18 tháng so với 25 tháng).⁶⁶

4.3.2. Liên quan giữa giải phẫu bệnh của u với kết quả điều trị

4.3.2.1. Liên quan giữa tính chất lành tính và ác tính của u với kết quả điều trị

Chúng tôi nhận thấy nhóm ác tính có tỉ lệ phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u thấp hơn 0,05 lần so với nhóm lành tính và nhóm ác tính có nguy cơ biến chứng cao gấp 1,54 lần nhóm u lành tính. Khi phân tích giải phẫu bệnh vi thể từng loại u và phân tích mối liên quan giữa loại giải phẫu bệnh với tỉ lệ tử vong. Wright và cộng sự (1992), mô bệnh học u là một yếu tố quan trọng nhất với tỉ lệ sống sót của bệnh nhân. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng đáy (đặc) có thời gian sống không bệnh giảm có ý nghĩa thống kê.¹⁰

Theo nghiên cứu của Ahmad và cộng sự (2009), ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng đáy có tỉ lệ tử vong là 61% (11/18), ung thư biểu mô dạng tuyến nang không phải dạng đáy có tỉ lệ tử vong là 39%.¹⁴² Kết quả tương tự với nghiên cứu của Ford và cộng sự (2021), có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô dạng tuyến nang và tỉ lệ sống có bệnh ($p < 0,01$), bệnh nhân có giải phẫu bệnh vi thể không phải dạng đáy có tỉ lệ sống tốt hơn bệnh nhân có giải phẫu bệnh dạng đáy.¹²²

Rootman và cộng sự (1982) cho rằng u hỗn hợp tuyến lệ ác tính và u hỗn hợp tuyến lệ không điển hình có tiên lượng tốt, tỉ lệ tử vong thấp hơn ung thư biểu mô tuyến lệ nguyên phát nếu u vẫn giới hạn trong vỏ. Ngược lại, nếu u hỗn hợp tuyến lệ ác tính lan ra ngoài vỏ thì tiên lượng xấu hơn nhiều ung thư biểu mô nguyên phát.

Trong nghiên cứu khác của Sniegowski và cộng sự (2014) trên 130 bệnh nhân theo phân loại AJCC lần thứ 7 kết luận kết quả điều trị phụ thuộc vào hình thái mô bệnh học, u ác tính càng cao tỉ lệ sống sót sau 5 năm càng thấp. Tỉ lệ sống sau 5 năm là 68% cho T1, 59% cho T2, 29% cho T3, 33% cho T4 ($p = 0,025$).¹⁷²

Loại giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô dạng tuyến nang là yếu tố tiên lượng quan trọng trong sống sót của bệnh nhân. Esmaeli và cộng sự (2016) và một số nghiên cứu khác cho thấy dạng đáy thường ác tính nhất và thời gian sống sót ngắn hơn. Một hạn chế trong các nghiên cứu của Esmaeli về ảnh hưởng của loại mô bệnh học là số bệnh phẩm ít nên không có ý nghĩa thống kê.⁶⁶

4.3.2.2. Liên quan giữa phân giai đoạn AJCC của u ác tính với kết quả điều trị

Chẩn đoán giai đoạn có ý nghĩa tiên lượng ung thư. Nghiên cứu toàn diện đầu tiên về ảnh hưởng của giai đoạn ung thư trong việc kiểm soát tại chỗ và sống sót

của ung thư biểu mô dạng tuyến nang đã được xuất bản năm 2009. Nghiên cứu trên 53 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang ở 8 trung tâm được chọn và đánh giá theo phân loại của AJCC xuất bản lần thứ 6. Bệnh nhân giai đoạn T3 (đường kính u lớn nhất là 2,5 – 5 cm) có tái phát tại chỗ, di căn hạch và hay gặp di căn xa, tỉ lệ sống sót thấp. Đồng thời các tác giả cũng nhận thấy ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng đáy (đặc) có kết quả điều trị rất kém nhưng số liệu không có ý nghĩa thống kê. Sau đó, phân loại AJCC lần thứ 7 được xuất bản vào năm 2010. Trong sách này, phân loại T cho ung thư tuyến lệ được sửa lại theo phân loại T của ung thư tuyến nước bọt, đặc biệt các trường hợp có thâm nhiễm xương hoặc màng xương thuộc giai đoạn T4. Tuy nhiên, ở bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạng tuyến nang, việc thâm nhiễm xương hay màng xương không liên quan với nguy cơ di căn xa và tử vong do u. Một nghiên cứu lâm sàng 18 bệnh nhân cho thấy kích thước u là yếu tố nguy hiểm hơn thâm nhiễm xương. Các tác giả nhận thấy các giai đoạn u có thâm nhiễm xương, màng xương trong phân loại AJCC lần thứ 7 đã làm giảm giá trị tiên lượng của phân loại T.¹⁷³

- Liên quan giữa phân giai đoạn AJCC của u ác tính với lựa chọn phương pháp điều trị điều trị (phẫu thuật, nội khoa)

Việc dùng phương pháp điều trị bằng xạ trị, hóa trị hoặc miễn dịch phụ thuộc phân giai đoạn u. Sau điều trị, bệnh nhân cần theo dõi tại các chuyên khoa huyết học và ung thư. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy tầm quan trọng của việc phân loại giai đoạn u theo AJCC và các lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp tương ứng. Nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về phân độ AJCC giữa ba nhóm điều trị theo phương pháp phẫu thuật, hóa trị và xạ trị ($p > 0,05$) có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn.

Việc phân loại AJCC T (dựa vào kích thước u hiện tại) rất quan trọng. Nghiên cứu của Ahmad và cộng sự (2009) cho thấy tầm quan trọng của việc phân loại giai đoạn u AJCC trong 53 bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạng tuyến nang tuyến lệ.⁹⁸ Trong 15/53 trường hợp ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn T1, T2 có 6 trường hợp được phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu + xạ trị, 2 trường hợp cắt khối u rộng rãi + không xạ trị, 6 trường hợp nạo vét tổ chức hốc mắt + cắt bỏ xương hốc mắt + xạ trị, 1 trường hợp nạo vét tổ chức hốc mắt + cắt bỏ xương + không xạ trị. Trong 38/53 trường hợp ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn T3, T4 có 20 trường hợp nạo vét tổ chức hốc mắt (17/20 trường hợp này phối hợp cắt bỏ xương sọ, hoặc xương trán gò má phổi + xương thành hốc mắt trên và ngoài, 3/20 trường hợp còn lại nạo vét tổ chức hốc mắt nhưng không cắt bỏ xương) + xạ trị, 6 trường hợp nạo

vết tổ chức hốc mắt + không xạ trị (4 cắt bỏ xương và 2 không cắt bỏ xương), 12 trường hợp giai đoạn T4 được phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu (10 có xạ trị + 2 không xạ trị). Tổng số có 33/53 bệnh nhân (62%) nạo vét hốc mắt, trong số đó 85% có phối hợp cắt bỏ xương, 15% không cắt bỏ xương. Tổng số có 42/53 (79%) bệnh nhân có xạ trị sau phẫu thuật (30 xạ trị tia ngoài, 11 xạ trị proton, 1 xạ trị tại chỗ). Liều xạ trị trung bình là 57Gy (54 – 66 Gy). Vùng xạ trị là nền sọ trên hốc mắt vì tỉ lệ thâm nhiễm thần kinh của ung thư biểu mô dạng tuyến nang cao, riêng có 2 bệnh nhân được xạ trị tập trung vùng giáp hốc mắt là xoang hang và nền sọ. Trong 8 bệnh nhân được hóa trị, có 1 bệnh nhân hóa trị đường tiêm tĩnh mạch và nội động mạch trước phẫu thuật sau đó cắt u + xạ trị sau phẫu thuật, 7/8 bệnh nhân giai đoạn T3, T4 (trong đó 4 bệnh nhân hóa trị trước phẫu thuật, 1 bệnh nhân hóa trị sau phẫu thuật, 2 bệnh nhân có di căn xa). Có 1 bệnh nhân ở giai đoạn < T3 được hóa trị khi tái phát tại chỗ lần 2. Như vậy nạo vét tổ chức hốc mắt + cắt bỏ xương + xạ trị là phù hợp với các bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn \geq T3, nhưng với các bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn < T3, phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu + xạ trị, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và vùng tương tự nhau. Đặc biệt, 8/15 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn < T3 được phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu không có tái phát tại chỗ.¹⁴²

Trong 11 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu + xạ trị proton sau phẫu thuật của Wolkow và cộng sự (2018), có 5 ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn < T3 và 6 ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn \geq T3. Phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu phù hợp với các u nhỏ, đặc biệt là các u giai đoạn < T3.¹⁵⁹

Trong nghiên cứu của Yeşiltaş và cộng sự (2018) xác định phân độ AJCC lựa chọn phương pháp điều trị cho ung thư biểu mô dạng tuyến. Xạ trị ngoài cho 6 bệnh nhân (giai đoạn T1a và T2a), xạ trị ngoài và hóa trị cho 2 bệnh nhân T2a, nạo vét tổ chức hốc mắt và xạ trị ngoài cho 1 bệnh nhân T2b, nạo vét tổ chức hốc mắt có cắt bỏ xương hốc mắt và xạ trị ngoài cho 2 bệnh nhân (T3c và T4b). Liều xạ trị ngoài là 55 – 60 Gy. Có 8 trường hợp phân độ \leq T2a, bờ u không rõ ranh giới được phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu (eye – sparing) + xạ trị ngoài + hóa chất.¹²⁰

Ford và cộng sự (2021) cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn phân giai đoạn T theo AJCC và loại phẫu thuật (nạo vét tổ chức hốc mắt và phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu). Phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu thiên về điều trị cho ung thư biểu mô giai đoạn T1 hoặc T2, nạo vét tổ chức hốc mắt thiên về điều trị cho ung thư biểu mô giai đoạn T3 hoặc T4 ($p = 0,006$).¹²²

- Liên quan giữa phân giai đoạn AJCC với tái phát u

Không có sự khác biệt về tỉ lệ tái phát ở 2 nhóm phân giai đoạn AJCC ($p > 0,05$). Kết quả này của chúng tôi khác với kết quả của Ahmad và cộng sự (2009) trong một nghiên cứu đa trung tâm, tác giả kết luận các u giai đoạn $\geq T3$ theo phân giai đoạn AJCC xuất bản lần thứ 6 có liên quan ý nghĩa với tỉ lệ tái phát tại chỗ, di căn hạch, di căn xa và tỉ lệ sống sót.¹⁴² Tương tự, dựa trên phân loại AJCC về phân loại u lympho ác tính, Graue và cộng sự (2013) đã kết luận kết quả điều trị của u lympho ác tính liên quan đến đặc điểm giải phẫu bệnh.¹⁷⁴

- Liên quan giữa phân giai đoạn AJCC với tỷ lệ tử vong

Chúng tôi không nhận thấy mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm phân giai đoạn AJCC $\geq T3$ và $< T3$ của u tuyến lệ ác tính. Điều này có thể là do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn nên kết quả không có ý nghĩa thống kê.

Ngược lại kết quả nghiên cứu của Ahmad và cộng sự (2009). Tác giả đã phân loại ung thư biểu mô dạng tuyến nang theo phân giai đoạn của AJCC, đồng thời nghiên cứu mối liên quan giữa phân giai đoạn AJCC với phương pháp điều trị và kết quả. Nghiên cứu đã chỉ ra một số kết luận ý nghĩa là ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn $\geq T3$ có kết quả điều trị kém. Thời gian sống sót và thời gian di căn dài hơn ở nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang $< T3$. Chỉ có 1/15 (7%) ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn $< T3$ có tái phát tại chỗ so với nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn $\geq T3$ (39%). Chỉ 1 bệnh nhân (7%) ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn $< T3$ có di căn xa so với nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn $\geq T3$ (42%). Chỉ có 1 bệnh nhân (7%) ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn $< T3$ tử vong do bệnh so với 18 bệnh nhân (47%) ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn $\geq T3$.

4.3.3. Liên quan giữa phương pháp điều trị với kết quả điều trị

4.3.3.1. Liên quan giữa phương pháp điều trị với tái phát u

Tỷ lệ tái phát ở 2 nhóm phẫu thuật và không phẫu thuật lần lượt là: nhóm phẫu thuật 16,7% và nhóm không phẫu thuật 55,1%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm phẫu thuật có nguy cơ tái phát thấp hơn 0,17 lần nhóm không phẫu thuật. Tỷ lệ tái phát ở 2 nhóm xạ trị và không xạ trị lần lượt là: nhóm xạ trị 20% và nhóm không xạ trị 55,1%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm xạ trị có nguy cơ tái phát thấp hơn 0,2 lần nhóm không xạ trị. Không có sự khác biệt về tỉ lệ tái phát ở nhóm hóa trị và không hóa trị, nhóm dùng corticoid và nhóm không dùng corticoid ($p > 0,05$).

Các nghiên cứu gần đây cho thấy phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu sau đó xạ trị liều cao có hiệu quả với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao, mặc dù cần theo dõi lâu dài để đưa ra kết luận rõ ràng về tỷ lệ kiểm soát tại chỗ với phương pháp điều trị này.

Trong nghiên cứu của Ahmad và cộng sự (2009), thời gian theo dõi bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn < T3 là 25 tháng (7 – 96 tháng). Thời gian theo dõi trung bình của bệnh nhân \geq T3 là 48 tháng (12 – 274,3 tháng). Có 16 bệnh nhân có tái phát tại chỗ trong suốt quá trình nghiên cứu. Thời gian tái phát trung bình là 22 tháng (7 – 114 tháng). Chỉ có 1/15 bệnh nhân giai đoạn < T3 tái phát tại chỗ (bệnh nhân này được nạo vét hốc mắt + không xạ trị). Các bệnh nhân có phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu ở giai đoạn < T3 không có tái phát tại chỗ¹⁴². Một kết luận quan trọng khác trong nghiên cứu là với các bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn \geq T3, nguy cơ tái phát tại chỗ cao hơn các bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu + không xạ trị hỗ trợ. Chỉ có 4/20 (20%) nạo vét tổ chức hốc mắt + xạ trị hỗ trợ có tái phát tại chỗ so với 3/6 (50%) nạo vét tổ chức hốc mắt + không xạ trị hỗ trợ và 8/12 (67%) phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu (trong đó có 10 xạ trị hỗ trợ và 2 không xạ trị).

Brada và cộng sự (1987) nghiên cứu xạ trị trong điều trị u tuyến lệ, 42 bệnh nhân u tuyến lệ được điều trị xạ trị. 33 bệnh nhân u ác tính có tỉ lệ sống sót 10,4 năm. Việc kiểm soát u sau xạ trị liên quan đến giải phẫu bệnh, phẫu thuật ban đầu và liều xạ trị. Bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô không biệt hóa, u hỗn hợp tuyến lệ ác tính nếu được cắt bỏ u hoàn toàn + xạ trị hỗ trợ thì kết quả đều không có bệnh, nếu cắt bỏ u không hoàn toàn + xạ trị hỗ trợ thì kết quả kiểm soát tại chỗ chỉ được 1/13. Ngược lại, ở bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạng tuyến nang 54% kiểm soát tại chỗ sau xạ trị. Tỉ lệ biến chứng sau xạ trị thấp. Kết quả có 79% bệnh nhân không bệnh và có thị lực tốt.

Trong nghiên cứu của Ford và cộng sự (2021) không có mối liên quan về nguy cơ tái phát tại chỗ giữa 2 nhóm bệnh nhân nạo vét tổ chức hốc mắt và phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu ($p = 0,92$).¹²²

4.3.3.2. Liên quan giữa phương pháp điều trị với tử vong

Không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong giữa các phương pháp điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi ($p > 0,05$). Kết quả này khác với các nghiên cứu khác là do số lượng bệnh nhân của chúng tôi ở mỗi nhóm ít nên không có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của Wright và cộng sự (1982), 11 bệnh nhân đã cắt bỏ u tuyến lệ đơn thuần, số còn lại phối hợp cắt bỏ u và/hoặc xạ trị. Tỉ lệ sống thêm của ung thư biểu mô dạng tuyến nang khi phối hợp cắt bỏ u và xạ trị cao hơn so với xạ trị đơn thuần. Tuy nhiên tỉ lệ sống sót không có bệnh sau điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến nang không thay đổi khi cắt bỏ cả u và xương hốc mắt, sống thêm hơn 10 năm. Thời gian nghiên cứu cần dài hơn để xem kỹ thuật cắt u phối hợp cắt bỏ

xương hóc mắt có ảnh hưởng đến tỉ lệ sống sót không.¹⁰ U ác tính nguyên phát của tuyến lệ chiếm 1 – 2% u hóc mắt, có tỉ lệ tử vong cao. Các tác giả trước báo cáo tỉ lệ sống thêm của các bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạng tuyến nang liên quan đến loại giải phẫu bệnh. Tuy nhiên, hiệu quả của việc cắt bỏ tại chỗ, xạ trị hoặc cắt bỏ xương hóc mắt có ảnh hưởng đến tần số hoặc tốc độ tái phát u vẫn còn chưa rõ. Bởi vì bệnh nhân số lượng ít nên kết quả điều trị của ung thư biểu mô dạng tuyến nang khó đánh giá, tuy nhiên các ung thư biểu mô có tỉ lệ tái phát cao trong vòng 2 đến 3 năm, tỉ lệ sống thêm thấp. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang tiếp tục tái phát sau nhiều năm điều trị ban đầu. Với việc theo dõi hiện tại qua lâm sàng và cắt lớp vi tính cho thấy tỉ lệ sống thêm không bệnh không cải thiện khi so sánh nhóm nạo vét hóc mắt và cắt bỏ u tại chỗ. Tuy nhiên, tỉ lệ cao của nhóm nạo vét hóc mắt sống hơn 10 năm cho thấy điều trị có thể kéo dài tỉ lệ sống thêm, cần theo dõi dài hơn. Nhóm ung thư biểu mô dạng tuyến nang thâm nhiễm ra ngoài hóc mắt không có chỉ định nạo vét hóc mắt nên đã được tia xạ và/hoặc cắt bỏ u tại chỗ. Khi so sánh với xạ trị đơn thuần, cắt bỏ tại chỗ phối hợp với xạ trị ở ung thư biểu mô dạng tuyến nang làm chậm thời gian tái phát u và kéo dài thời gian sống. Cắt bỏ một lượng lớn khối u có thể làm tăng hiệu quả xạ trị.¹⁰ Một số nghiên cứu, các tác giả báo cáo bệnh nhân có thể sống 10 đến 15 năm sau chẩn đoán ban đầu ung thư biểu mô dạng tuyến nang nhưng thực tế các bệnh nhân đã phải trải qua một hoặc nhiều phẫu thuật vì u tái phát hoặc điều trị di căn vì vậy bệnh nhân thường có nguy cơ đe dọa tính mạng.

Wright và cộng sự (1992) báo cáo tỉ lệ sống không bệnh không liên quan với phẫu thuật cắt bỏ xương. Điều này chứng tỏ phẫu thuật triệt để, rộng rãi được dùng để kiểm soát tái phát tại chỗ nhưng không không cải thiện sống sót.

Esmali và cộng sự (2016) cho rằng hiệu quả của phẫu thuật ban đầu lên kết quả điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến nang khá nhiều. Mục đích của nghiên cứu là xác định thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ. Thời gian sống không bệnh được tính từ thời điểm hoàn thành điều trị. Thời gian sống toàn bộ được tính từ chẩn đoán ban đầu. Một số lý do phát sinh như điều trị không thực sự đúng như chỉ định của bác sĩ, cách điều trị không chính thống, mô phạm, vì bản chất hiếm gặp của u ác tính này, số lượng bệnh nhân nhỏ nên Esmali chỉ có thể xác định được xu hướng, không thể tổng kết kết quả có ý nghĩa thống kê. Mặc dù không thể xác định được biểu đồ thống kê về hiệu quả của phương pháp điều trị tại chỗ với thời gian sống thêm, Esmali nhận thấy di căn hạch và di căn xa sau phẫu thuật triệt để 12 tháng là có giá trị và nên tác giả nhấn mạnh cần thiết phải tư vấn bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạng tuyến nang mới trước khi điều trị về khả năng di căn. Nghiên cứu của Esmali

phù hợp với nghiên cứu của Wright và cộng sự (1992) có 38 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang cho thấy thời gian sống sót không bệnh có thể không cải thiện khi cắt bỏ xương hóc mắt sọ não.¹⁰ Nghiên cứu của Lee và cộng sự (1985) cho thấy thời gian sống sót toàn bộ có thể không bị ảnh hưởng bởi loại phương pháp điều trị.¹⁷¹

Trong 11 bệnh nhân điều trị của Wolkow và cộng sự (2018), phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu + xạ trị proton sau phẫu thuật, có 5 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn < T3 và 6 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang giai đoạn \geq T3. Có 3 bệnh nhân giai đoạn \geq T3 có tái phát tại chỗ, không di căn xa hoặc tử vong trong thời gian theo dõi trung bình là 44 tháng (12 – 120 tháng). Phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu phù hợp với các u nhỏ, đặc biệt là các u giai đoạn < T3.¹⁷⁵ Hầu hết các báo cáo tương tự cho thấy ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng đáy và có thâm nhiễm thần kinh có kết quả điều trị kém.

Trong nghiên cứu của Ford và cộng sự (2021), không có mối liên quan về tỉ lệ sống có bệnh giữa 2 phương pháp phẫu thuật ung thư biểu mô dạng tuyến nang (nạo vét tổ chức hóc mắt và phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu), mặc dù vậy tỉ lệ sống có bệnh có thiên hướng kém hơn về nhóm nạo vét tổ chức hóc mắt hơn ($p = 0,08$). Nguy cơ tử vong vì bệnh của nhóm phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu thấp hơn so với nhóm nạo vét tổ chức hóc mắt.¹²²

KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 108 bệnh nhân u tuyến lệ, theo dõi trong thời gian trung bình là $30,7 \pm 12,46$ tháng (0,25 – 50 tháng).

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của u tuyến lệ

- Đặc điểm chung các loại u tuyến lệ: Tuổi trung bình là $52,9 \pm 15,3$ (7 – 96 tuổi), nhóm hay gặp nhất là 41 – 60 tuổi, xuất hiện ở cả hai giới. Thường không bị thay đổi thị lực hoặc nhãn áp. Kích thước trung bình u trên CLVT là 31 ± 11 (10 – 76 mm), vị trí u chủ yếu ở trên và ngoài hốc mắt. Về GPB vi thể, tất cả các nhóm u tuyến lệ đều có diện cắt còn u.
- Tỷ lệ phân bố u hỗn hợp tuyến lệ lành tính trong nghiên cứu chiếm 17/108 trường hợp (15,7%). U chỉ xuất hiện ở một mắt, lý do khám bệnh chủ yếu là lồi mắt và sờ thấy khối u, thời gian xuất hiện bệnh trên 12 tháng. Trên CLVT, u thường phát triển lan ra phía sau hốc mắt, hình bầu dục (57,1%) hoặc tròn (42,9%), bờ đều (100%), ranh giới rõ (92,9%), đè đẩy nhãn cầu (71,4%), ăn mòn xương (28,6%). Về GPB đại thể, u chủ yếu được cắt bỏ cả khối bao gồm cả vỏ bọc (88,2%).
- Tỷ lệ phân bố ung thư biểu mô tuyến lệ là 16/108 trường hợp (14,9%). Ung thư biểu mô dạng tuyến nang là dạng hay gặp nhất (75%). U chỉ xuất hiện ở một mắt, lý do đau nhức gặp nhiều nhất ở nhóm này, chiếm 68,7%. Thời gian xuất hiện bệnh ngắn nhất, trung bình là 7,88 tháng, thời gian xuất hiện triệu chứng bệnh ≤ 6 tháng là 62,5%. Triệu chứng khám bệnh chủ yếu là sờ thấy khối u, lồi mắt, sưng nề mi. Trên CLVT, u có xu hướng phát triển từ bờ ngoài lan ra đỉnh hốc mắt, hình bầu dục (56,3%), bờ đều (87,5%), ranh giới không rõ (93,7%). Đặc biệt hiện tượng canxi hóa chỉ gặp trong ung thư biểu mô là 18,8%. Đè đẩy cơ vận nhãn, thâm nhiễm xung quanh và biến đổi cấu trúc xương gặp chủ yếu ở ung thư biểu mô lần lượt là 31,3%, 46,7% và 50%. Về GPB đại thể, sau phẫu thuật cắt u có 50% vỡ vỏ bọc. Về GPB vi thể, ung thư biểu mô dạng tuyến nang dạng sàng hay gặp nhất (58,3%), thâm nhiễm xương chiếm 37,5%. Phân giai đoạn AJCC chủ yếu ở giai đoạn T2, N0 và M0.
- Tỷ lệ phân bố quá sản lympho tuyến lệ chiếm 47/108 trường hợp (43,5%). Nhóm u lympho có tuổi trung bình cao hơn nhóm u biểu mô, nữ giới chiếm ưu thế (72,3%), hay bị ở hai mắt (61,7%). Lý do khám và triệu chứng chính là sờ thấy khối u. Trên CLVT, u hình bầu dục (71,8%), bờ đều (94,9%), ranh giới rõ (94,9%), đặc biệt tỷ trọng u thường đồng nhất (89,7%), không biến đổi cấu trúc xương. Về GPB đại thể, đa số u được cắt một phần để làm xét nghiệm mô

bệnh học chẩn đoán (85,1%). Tỷ lệ bệnh nhân được làm hóa mô miễn dịch là 19,1%. Mức độ phù hợp chẩn đoán cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh ở nhóm quá sản lympho cao nhất là 97,9%. Tỷ lệ bệnh nhân được làm xét nghiệm lympho toàn thân là 68,1%, trong đó có 3,1% có liên quan đến hạch lympho rải rác toàn thân (cổ, nách, bẹn).

- Tỷ lệ phân bố u lympho ác tính chiếm 28/108 trường hợp (25,9%), là nhóm u có độ tuổi cao nhất, trung bình là $56,4 \pm 13,6$ (14 – 81 tuổi), nam giới chiếm ưu thế (60,7%), tỉ lệ bị bệnh ở hai mắt là 35,7%. Lý do khám bệnh chính là sờ thấy khối u chắc như cao su, thường không đau. Đây là nhóm hay có tiền sử liên quan đến toàn thân và điều trị trước khi vào viện. Trên CLVT, u có xu hướng phát triển từ bờ ngoài lan ra đỉnh hốc mắt, hình thuôn dài (64,3%), bờ đều (89,3%), ranh giới không rõ (65,3%), không có biến đổi cấu trúc xương. Tỷ lệ bệnh nhân được làm hóa mô miễn dịch là 89,3%. Phân giai đoạn AJCC chủ yếu là T2, N0 và M0. Tỷ lệ bệnh nhân được làm xét nghiệm lympho toàn thân chiếm 89,3%, trong đó 16% liên quan tổn thương phổi, lao hạch, thận. Tỷ lệ được chụp PET-CT là 85,7%, trong số đó có 33,3% kết quả bất thường, có tổn thương toàn thân (di căn hạch, nội tạng...).

2. Kết quả điều trị u tuyến lệ

- Trong số 108 bệnh nhân u tuyến lệ có 4,6% bỏ điều trị ngay từ thời điểm khám lại sau 1 tuần, 19,4% phẫu thuật đơn thuần, 18,5% hóa trị đơn thuần, 42,6% dùng corticoid đơn thuần và 13,9% phối hợp điều trị.
- Nhóm u hỗn hợp tuyến lệ lành tính 100% được cắt bỏ cả khối bao gồm cả vỏ. Có sự cải thiện rõ ràng về việc lấy bỏ khối u, độ lệch nhãn cầu và độ lồi mắt giữa các thời điểm trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm. U hỗn hợp tuyến lệ không tái phát ở tất cả các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm.
- Nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ chủ yếu là phối hợp điều trị (68,8%). Nhóm này đa số là cắt bỏ khối u rộng rãi và bảo tồn nhãn cầu. Có sự cải thiện rõ ràng về việc lấy bỏ khối u và điều trị khối u, độ lồi mắt giữa các thời điểm trước điều trị và sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm. Biến chứng sau điều trị tại mắt bao gồm sụp mi (94,1%), tê bì vùng mi (64,3%), sẹo mi (52,9%), khô mắt (48%) sau phẫu thuật. Nhóm này không có biến chứng toàn thân sau điều trị. Tình trạng tái phát lần đầu tiên ở thời điểm 6 tháng.
- Nhóm quá sản lympho chủ yếu điều trị bằng corticoid (93,6%). Có sự cải thiện rõ ràng về xẹp khối u, cải thiện di lệch nhãn cầu và độ lồi giữa các thời điểm

trước điều trị và sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm. Biến chứng toàn thân sau điều trị gồm rối loạn tiêu hóa (21,3%), tăng cân (43,5%) sau dùng corticoid đường uống. U tái phát ở tất cả các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm.

- Nhóm u lympho ác tính chủ yếu dùng hóa trị (71,4%). Có sự cải thiện rõ ràng về xẹp khối u, cải thiện độ lồi giữa các thời điểm trước điều trị và sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm. Biến chứng sau điều trị gồm teo mỡ hốc mắt xung quanh (23%), rụng lông mi (23%), khô mắt (14,3%), đỏ và kích ứng da (4,3%) sau xạ trị tại chỗ. Biến chứng toàn thân sau điều trị hóa chất gồm buồn nôn và nôn (65,2%), rụng tóc (87%), rối loạn tiêu hóa (65,2%), sút cân (65,2%), sốt (4,3%), thiếu máu (4,3%), tăng cân (4,3%). U vẫn còn ở thời điểm sau điều trị 1 tháng (47,8%) sau đó đến 12 tháng mới có bệnh nhân tái phát (8,7%).
- U tuyến lệ ác tính có 27,7% di căn vùng và 27,7% di căn xa.
- Nhóm u tuyến lệ ác tính có 11,4 % tử vong, 88,6% sống sót hoặc bỏ cuộc. Tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân nhóm ung thư biểu mô tuyến lệ và u lympho ác tính lần lượt là 25% và 3,6%.

3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị u tuyến lệ

- Có mối liên quan giữa tỷ lệ cắt toàn bộ khối u và vị trí u
- Tỷ lệ phẫu thuật ở nhóm thâm nhiễm cao gấp 4,71 lần nhóm không thâm nhiễm
- Nhóm có thâm nhiễm có nguy cơ tử vong cao gấp 23,89 lần nhóm không thâm nhiễm
- Nhóm ác tính có tỉ lệ phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u thấp hơn 0,1 lần nhóm lành tính
- Nhóm ác tính có nguy cơ biến chứng sau điều trị cao gấp 1,5 lần nhóm u lành tính
- Nhóm hóa trị có nguy cơ biến chứng sau điều trị cao gấp 1,4 lần nhóm không hóa trị
- Nhóm dùng corticoid có nguy cơ biến chứng sau điều trị thấp hơn 0,7 lần nhóm không dùng corticoid
- Nhóm phẫu thuật có nguy cơ tái phát thấp hơn 0,17 lần nhóm không phẫu thuật
- Nhóm xạ trị có nguy cơ tái phát thấp hơn 0,2 lần nhóm không xạ trị

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Luận án có một số đóng góp nghiên cứu khoa học như sau:

1. Là một nghiên cứu tổng quát về đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và giải phẫu, mối liên quan giữa lâm sàng và cận lâm sàng định hướng chẩn đoán u tuyến lệ trên mẫu nghiên cứu có số lượng đủ lớn.
2. Tổng kết và đánh giá tổng quát về kết quả điều trị u tuyến lệ hiện nay
3. Xác định được một số yếu tố liên quan ảnh hưởng đến kết quả điều trị u tuyến lệ.

HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP CỦA LUẬN ÁN

Các vấn đề sau cần được nghiên cứu, tìm hiểu thêm trong thời gian tới:

1. Hóa trị nội động mạch nhằm giảm kích thước khối u, đặc biệt trong việc phối hợp với phẫu thuật bảo tồn nhãn cầu.
2. Xạ trị liều thấp điều trị quá sản lympho lành tính. Xạ trị proton điều trị u tuyến lệ ác tính.
3. Điều trị đích áp dụng cho các trường hợp ung thư di căn hoặc tái phát vì các nghiên cứu phân tử cho thấy đột biến gen ung thư chiếm tỉ lệ cao trong ung thư biểu mô tuyến lệ.

KHUYẾN NGHỊ

Nhóm nghiên cứu có một số khuyến nghị sau:

1. Chẩn đoán u tuyến lệ cần dựa vào các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cắt lớp vi tính và kết quả giải phẫu bệnh. Trong đó, đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính có giá trị định hướng chẩn đoán. Giải phẫu bệnh có vai trò chẩn đoán xác định và phân loại u tuyến lệ.
2. Cần có kế hoạch điều trị cụ thể cho từng loại u tuyến lệ đã được chẩn đoán xác định.
3. Theo dõi và quản lý bệnh nhân điều trị u tuyến lệ rất quan trọng vì đặc điểm tái phát cao và chuyển dạng lành tính sang ác tính.
4. Cần nghiên cứu và áp dụng các phương pháp điều trị mới trên thế giới như hóa trị nội động mạch, xạ trị proton và điều trị đích tác động vào gen đích.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN
ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. **Hà Thị Thu Hà**, Nguyễn Thị Thanh Hương, Nguyễn Quốc Anh, Phạm Trọng Văn (2020). “Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính u tuyến lệ”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1&2 năm 2020, trang 173 - 176.
2. **Hà Thị Thu Hà**, Nguyễn Quốc Anh, Nguyễn Ngọc Mai, Trần Hồng Nhung, Phạm Trọng Văn (2020). “Mối tương quan giữa đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh u tuyến lệ”. *Tạp chí Y học thực hành*, số 2 năm 2020, trang 12 - 15.
3. **Hà Thị Thu Hà**, Nguyễn Thị Thanh Hương, Nguyễn Quốc Anh, Phạm Trọng Văn (2021). “Kết quả điều trị u tuyến lệ”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1, năm 2021, trang 149 - 154.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU U TUYẾN LỆ

Số thứ tự:.....

Ngày Tháng Năm

Số bệnh án:

Số giải phẫu bệnh:

TT	Câu hỏi	Trả lời
I. HÀNH CHÍNH		
1	Họ và tên?
2	Năm sinh?(dương lịch)(năm)
3	Giới tính? (ghi nhận bằng quan sát)	1. Nam
		2. Nữ
4	Nơi sống?(tỉnh/thành phố)
5	Dân tộc?	1. Kinh
		2. Khác (ghi rõ):
6	Điện thoại liên hệ
7	Vào viện:	Giờ.....Ngày..... Tháng..... Năm.....
8	Ra viện:	Giờ.....Ngày.....Tháng.....Năm.....
II. HỎI BỆNH		
9	Mắt bị bệnh	1. Mắt phải
		2. Mắt trái
10	Lý do vào viện? (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Nhìn mờ
		2. Chảy nước mắt
		3. Lồi mắt
		4. Song thị
		5. Sụp mí
		6. Sưng nề mí
		7. Đau nhức
		8. Tê bì vùng mí
		9. Sờ thấy khối u
		10. Khác (ghi rõ):

11	Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện? tháng
12	Có biến đổi toàn thân không?	0. Không 1. Có
13	Tiền sử bệnh liên quan?	0. Không 1. Có → <i>Trả lời câu tiếp theo</i>
14	<u>Nếu CÓ, loại tiền sử bệnh?</u>	1. U hỗn hợp tuyến lệ lành tính 2. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang 3. Quá sản lympho 4. u lympho ác tính 5. Khác (ghi rõ):
15	Tiền sử điều trị trước đó? (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Không 1. Sinh thiết 2. Phẫu thuật 3. Xạ trị 4. Hóa trị 5. Corticoid 6. Khác (ghi rõ):

III. KHÁM LÂM SÀNG

TT	Triệu chứng	MP	MT
16	TL không kính
17	TL có kính
18	Nhãn ápmmHgmmHg
19	Thị trường	1. Bình thường 2. Hạn chế:	1. Bình thường 2. Hạn chế:
20	Mi mắt (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Dị thường mạch máu da mi 5. Hở củng mạc trên 6. Hở củng mạc dưới 7. Nhảm mắt không kín 8. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 9. Dấu hiệu mạch đập 10. Tê bì vùng mi 11. Sụp mi	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Dị thường mạch máu da mi 5. Hở củng mạc trên 6. Hở củng mạc dưới 7. Nhảm mắt không kín 8. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 9. Dấu hiệu mạch đập 10. Tê bì vùng mi 11. Sụp mi
21	Lệch nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mắt tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mắt tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch
21A	Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại?mmmm
21B	Vào trong so với đường giữa sống mũi?mmmm
22	Vận nhãn các hướng	1. Bình thường 2. Hạn chế	1. Bình thường 2. Hạn chế
23	Khám song thị (bằng lăng kính)	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có
24	Đo độ lồi (Hertel)mm.....mm.....
25	Hướng lồi mắt	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục

26	Sờ nắn tìm khối u:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Vị trí trên ngoài 0. Không 1. Có ❖ Kích thước: ❖ Hình dạng: 1. Tròn 2. Bầu dục ❖ Bề mặt: 1. Nhẵn 2. Gò ghề ❖ Bờ khối u: 1. Đều 0. Không đều: → 1. Sắc cạnh → 2. Răng cưa ❖ Mật độ: 1. Rắn 2. Mềm ❖ Ranh giới: 1. Lan tỏa 2. Khu trú ❖ Ấn có đau không? 0. Không 1. Có ❖ Mức độ di động: 1. Di động 2. Cố định ❖ Thay đổi cấu trúc xương xung quanh 0. Không 1. Có 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Vị trí trên ngoài 0. Không 1. Có ❖ Kích thước: ❖ Hình dạng: 1. Tròn 2. Bầu dục ❖ Bề mặt: 1. Nhẵn 2. Gò ghề ❖ Bờ khối u: 1. Đều 0. Không đều: → 1. Sắc cạnh → 2. Răng cưa ❖ Mật độ: 1. Rắn 2. Mềm ❖ Ranh giới: 1. Lan tỏa 2. Khu trú ❖ Ấn có đau không? 0. Không 1. Có ❖ Mức độ di động: 1. Di động 2. Cố định ❖ Thay đổi cấu trúc xương xung quanh 0. Không 1. Có
27	Nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Loét giác mạc 3. Nếp gấp võng mạc 4. Khác: 	<ul style="list-style-type: none"> 0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Loét giác mạc 3. Nếp gấp võng mạc 4. Khác:
28	Toàn thân	<ul style="list-style-type: none"> 0. Không hạch 1. Có hạch 	<ul style="list-style-type: none"> 0. Không hạch 1. Có hạch
IV. CẬN LÂM SÀNG			
TT	Triệu chứng	MP	MT
29	Chụp CT	<ul style="list-style-type: none"> 0. Không 1. Có 	<ul style="list-style-type: none"> 0. Không 1. Có

30	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Độ lồi mắt: ❖ Vị trí khối u: 1. Trên 2. Ngoài 3. Trước 4. Sau 5. Bờ ngoài hốc mắt chạy lan ra sau đỉnh hướng đỉnh hốc mắt 6. Đúc khuôn toàn hốc mắt ❖ Kích thước khối u: ❖ Hình dạng 1. Tròn 2. Bầu dục 3. Thuôn dài ❖ Bờ khối u: 1. Đều 0. Không đều: → 1. Sắc cạnh → 2. Răng cưa ❖ Ranh giới u: 1. Rõ 0. Không rõ ❖ Tỷ trọng: 1. Đồng nhất 0. Không đồng nhất ❖ Hình ảnh canxi hóa: 0. Không 1. Có ❖ Đẩy nhãn cầu: 0. Không 1. Có ❖ Hướng đè đẩy nhãn cầu: (NHIỀU LỰA CHỌN) 1. Xuống dưới 2. Ra trước 3. Vào trong ❖ Đè đẩy các cơ vận nhãn: 0. Không 1. Có ❖ Hướng đè đẩy cơ: 1. Hướng cơ thẳng trên 2. Hướng cơ thẳng ngoài ❖ Góc hốc mắt: (NHIỀU LỰA CHỌN) 0. Không 1. Góc trên 2. Góc ngoài 3. Góc sau 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Độ lồi mắt: ❖ Vị trí khối u: (NHIỀU LỰA CHỌN) 1. Trên 2. Ngoài 3. Trước 4. Sau 5. Bờ ngoài hốc mắt chạy lan ra sau hướng đỉnh hốc mắt 6. Đúc khuôn toàn hốc mắt ❖ Kích thước khối u: ❖ Hình dạng 1. Tròn 2. Bầu dục 3. Thuôn dài ❖ Bờ khối u: 1. Đều 0. Không đều: → 1. Sắc cạnh → 2. Răng cưa ❖ Ranh giới u: 1. Rõ 0. Không rõ ❖ Tỷ trọng: 1. Đồng nhất 0. Không đồng nhất ❖ Hình ảnh canxi hóa: 0. Không 1. Có ❖ Đẩy nhãn cầu: 0. Không 1. Có ❖ Hướng đè đẩy nhãn cầu: (NHIỀU LỰA CHỌN) 1. Xuống dưới 2. Ra trước 3. Vào trong ❖ Đè đẩy các cơ vận nhãn: 0. Không 1. Có ❖ Hướng đè đẩy cơ: 1. Hướng cơ thẳng trên 2. Hướng cơ thẳng ngoài ❖ Góc hốc mắt: (NHIỀU LỰA CHỌN) 0. Không 1. Góc trên 2. Góc ngoài 3. Góc sau
----	--	--

31	Giải phẫu bệnh	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bệnh phẩm sinh thiết 1. Cắt một phần khối u 2. Cắt bỏ u cả khối ↓ ❖ Kích thước bệnh phẩm (cắt cả khối u): ❖ Đại thể diện cắt: <ul style="list-style-type: none"> 1. Đến tổ chức lành 2. Diện cắt còn u ❖ Kết quả nhuộm HE thường quy: <ul style="list-style-type: none"> 1. U hỗn hợp tuyến lệ lành tính 2. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang <ul style="list-style-type: none"> - Dạng sàng - Dạng xơ hóa - Dạng đáy hoặc đặc - Dạng trứng cá - Dạng ống - Dạng hỗn hợp 3. Quá sản lympho 4. u lympho ác tính <ul style="list-style-type: none"> - u lympho ác tính vùng rìa ngoài hạch (EMZL) - u lympho ác tính thể nang (FL) - U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) - u lympho ác tính tế bào áo nang (MCL) - u lympho ác tính lympho bào nhỏ/Bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL/SLL) 5. Khác:..... ❖ Tình trạng thâm nhiễm: (NHIỀU LỰA CHỌN) <ul style="list-style-type: none"> - Không - Thâm nhiễm xương - Thâm nhiễm mạch máu - Thâm nhiễm thần kinh - Thâm nhiễm cơ ❖ Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch: <ul style="list-style-type: none"> 0. Không 1. Có 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bệnh phẩm sinh thiết 1. Cắt một phần khối u 2. Cắt bỏ u cả khối ↓ ❖ Kích thước bệnh phẩm (cắt cả khối u): ❖ Đại thể diện cắt: <ul style="list-style-type: none"> 1. Đến tổ chức lành 2. Diện cắt còn u ❖ Kết quả nhuộm HE thường quy: <ul style="list-style-type: none"> 1. U hỗn hợp tuyến lệ lành tính 2. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang <ul style="list-style-type: none"> - Dạng sàng - Dạng xơ hóa - Dạng đáy hoặc đặc - Dạng trứng cá - Dạng ống - Dạng hỗn hợp 3. Quá sản lympho 4. u lympho ác tính <ul style="list-style-type: none"> - u lympho ác tính vùng rìa ngoài hạch (EMZL) - u lympho ác tính thể nang (FL) - U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) - u lympho ác tính tế bào áo nang (MCL) - u lympho ác tính lympho bào nhỏ/Bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL/SLL) 5. Khác:..... ❖ Tình trạng thâm nhiễm: (NHIỀU LỰA CHỌN) <ul style="list-style-type: none"> - Không - Thâm nhiễm xương - Thâm nhiễm mạch máu - Thâm nhiễm thần kinh - Thâm nhiễm cơ ❖ Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch: <ul style="list-style-type: none"> 0. Không 1. Có
----	----------------	---	--

V. CHẨN ĐOÁN

TT	Câu hỏi	Trả lời
	A. Chẩn đoán theo lâm sàng?
	B. Chẩn đoán theo CT?
	C. Chẩn đoán theo giải phẫu bệnh ↓	1. Lành tính 2. Ác tính → BV điều trị:
32	Chẩn đoán theo giải phẫu bệnh? LÀNH TÍNH? → C39	<ol style="list-style-type: none"> 1. U hỗn hợp tuyến lệ lành tính 2. U tế bào ưa toan 3. U Warthin 4. U cơ biểu mô 5. Quá sản lympho
33	Chẩn đoán theo giải phẫu bệnh? ÁC TÍNH?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ung thư biểu mô dạng tuyến nang 2. Ung thư biểu mô trên u hỗn hợp tuyến lệ 3. Ung thư biểu mô tuyến tụy không đặc hiệu 4. Ung thư biểu mô tuyến tế bào đáy 5. Ung thư biểu mô tế bào nang 6. Ung thư biểu mô tuyến ống 7. Ung thư biểu mô tuyến nang 8. Ung thư biểu mô đa hình độ thấp 9. Ung thư biểu mô tuyến nhày 10. Ung thư biểu mô biểu bì nhày 11. Ung thư biểu mô tế bào vảy 12. Ung thư biểu mô -mô liên kết 13. Ung thư biểu mô tuyến bã 14. Ung thư biểu mô -cơ biểu mô 15. Ung thư biểu mô giốngng u lympho-biểu mô 16. Ung thư biểu mô tế bào ưa toan 17. u lympho ác tính

Chẩn đoán giai đoạn của ung thư tuyến lệ (AJCC lần thứ 8)		
34	T: Khối u nguyên phát?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tx: Không xác định được khối u nguyên phát. 2. T0: Không có bằng chứng của khối u nguyên phát. 3. T1: Đường kính lớn nhất của khối u ≤ 2cm có hoặc không có xâm lấn ra ngoài tuyến vào mô mềm vùng ổ mắt. 4. T1a: Không xâm lấn xương hoặc màng xương. 5. T1b: Chỉ xâm lấn màng xương. 6. T1c: Xâm lấn cả xương và màng xương. 7. T2: Đường kính lớn nhất của khối u > 2cm và ≤ 4cm. 8. T2a: Không xâm lấn xương hoặc màng xương. 9. T2b: Chỉ xâm lấn màng xương. 10. T2c: Xâm lấn cả xương và màng xương. 11. T3: đường kính lớn nhất u > 4cm. 12. T3a: Không xâm lấn xương hoặc màng xương. 13. T3b: Chỉ xâm lấn màng xương. 14. T3c: Xâm lấn cả xương và màng xương. 15. T4: Khối u xâm lấn vào các cấu trúc lân cận, bao gồm các xoang, hố thái dương, hố xương bướm, rãnh ổ mắt trên, xoang cảnh, hoặc não. 16. T4a: Đường kính lớn nhất của khối u ≤ 2cm. 17. T4b: Đường kính lớn nhất của khối u > 2cm và ≤ 4cm. 18. T4c: Đường kính lớn nhất của khối u > 4cm.
35	N: Di căn hạch vùng. Đánh giá các nhóm hạch vùng là hạch trước tai, hạch góc hàm và hạch cổ?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nx: Không xác định rõ di căn hạch vùng. 2. N0: Không có di căn hạch vùng. 3. N1: Di căn một hạch vùng.
36	M: Di căn xa	<ol style="list-style-type: none"> 1. M0: Không có di căn xa. 2. M1: Có di căn xa.
37	Xét nghiệm chẩn đoán bệnh lympho toàn thân	<ol style="list-style-type: none"> 0. Không 1. Có
38	Chụp PET-CT	<ol style="list-style-type: none"> 0. Không 1. Có \rightarrow 1. Bình thường \rightarrow 2. Vị trí bất thường (ghi rõ vị trí):.....

VI. ĐIỀU TRỊ		
Phẫu thuật		
39	Chỉ định phẫu thuật? (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Không → C57 1. Có
40	Mắt phẫu thuật	1. Mắt phải 2. Mắt trái
41	Phẫu thuật cắt bỏ khối u:	1. Toàn bộ khối u (cả vỏ) 2. Một phần khối u 3. Cắt bỏ khối u rộng rãi (ác tính), bảo tồn nhãn cầu (Eye sparing) 4. Cắt bỏ xương hốc mắt 5. Nạo vét tổ chức hốc mắt
42	Đường mổ:	1. Stallard-Wright (1/3 ngoài dưới chân lông mày - dọc theo bờ ngoài ổ mắt - chân chim) 2. Reese-Berke (đường ngang từ dây chằng mi ngoài kéo dài 4 – 5cm chân chim) 3. Đường qua nếp mí trên không mở xương 4. Đường qua nếp mí trên có mở xương 5. Đường dưới cung lông mày 6. Đường kết mạc cùng đồ trên 7. Khác.....
Diễn biến trong phẫu thuật		
43	Quan sát sẹo mổ cũ:	0. Không 1. Có
44	Đánh giá tình trạng tiếp cận khối u:	1. Dễ 2. Khó
45	Đánh giá tình trạng xơ dính tổ chức xung quanh:	0. Không 1. Có
46	Đánh giá tình trạng lấy bỏ khối u:	1. Lấy bỏ toàn bộ khối u 2. Lấy bỏ được một phần

	Mô tả đại thể khối u:	
47	Kích thước
48	Hình dạng:	1. Tròn 2. Bầu dục 3. Thuôn 4. Nhiều thùy (hình củ tam thất)
49	Bề mặt:	1. Nhẵn 2. Gò ghề
50	Bờ khối u:	1. Đều 0. Không đều
51	Mật độ:	1. Rắn 2. Mềm 3. Nang dịch 4. Khác
52	Ranh giới:	1. Lan tỏa 2. Khu trú
53	Mức độ di động:	1. Di động 2. Cố định
54	Thay đổi cấu trúc xương xung quanh	0. Không 1. Có
	Đánh giá cấu trúc tuyến lệ:	
55	Cấu trúc:	1. Còn cấu trúc tuyến lệ 2. Thay đổi cấu trúc tuyến lệ
56	Phần tuyến lệ bị tổn thương:	1. Phần mi 2. Phần hốc mắt
	Điều trị nội khoa	0. Không → C64 1. Có
57	Xạ trị?	1. Trước phẫu thuật 2. Sau phẫu thuật 3. Không
58	Thời gian xạ trị?	Đợt điều trị: đợt Ngày điều trị/đợt:ngày
59	Hóa trị:	1. Trước phẫu thuật

		2. Sau phẫu thuật 3. Không hoá trị
60	Cách thức:	1. Tiêm tĩnh mạch 2. Nội động mạch
61	Thời gian hóa chất?	Đợt điều trị: đợt Ngày điều trị/đợt:ngày
62	Có sử dụng Corticoid?	0. Không 1. Có: → Liều dùng Corticoid? → Thời gian dùng Corticoid? ngày
63	Ức chế miễn dịch?	0. Không 1. Có

VII. THEO DÕI VÀ XỬ TRÍ

TT	Triệu chứng	MP	MT
1. SAU 1 TUẦN			
64	TL không kính
65	TL có kính
66	Nhãn ápmmHgmmHg
67	Thị trường	1. Bình thường 1. Hạn chế:	1. Bình thường 2. Hạn chế:
68	Mi mắt (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhắm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhắm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi

69	Lệch nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mất tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mất tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch
69A	Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại?mmmm
69B	Vào trong so với đường giữa sống mũi?mmmm
70	Vận nhãn các hướng	1. Bình thường 2. Hạn chế	1. Bình thường 2. Hạn chế
71	Khám song thị (bằng lăng kính)	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có
72	Đo độ lồi (Hertel)
73	Hướng lồi mắt	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục
74	Sờ nắn tìm khối u	1. Hết u 2. Còn u (Kích thước) 3. U tái phát (Kích thước...)	1. Hết u 2. Còn u (Kích thước) 3. U tái phát (Kích thước...)
75	Nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Khô giác mạc 3. Loét giác mạc 4. Nếp gấp võng mạc 5. Khác (ghi rõ):	0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Khô giác mạc 3. Loét giác mạc 4. Nếp gấp võng mạc 5. Khác (ghi rõ):
76	Toàn thân (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong

77	Xử trí (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác
2. SAU 1 THÁNG			
TT	Triệu chứng	MP	MT
78	TL không kính
79	TL có kính
80	Nhãn ápmmHgmmHg
81	Thị trường	1. Bình thường 2. Hạn chế: → 2.1. Phía trên → 2.2. Dưới → 2.3. Phải → 2.4. Trái	1. Bình thường 2. Hạn chế: → 2.1. Phía trên → 2.2. Dưới → 2.3. Phải → 2.4. Trái
82	Mi mắt (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhảm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhảm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi
83	Lệch nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mất tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mất tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch

83A	Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại?mmmm
83B	Vào trong so với đường giữa sống mũi?mmmm
84	Vận nhãn các hướng	1. Bình thường 2. Hạn chế	1. Bình thường 2. Hạn chế
85	Khám song thị (bằng lăng kính)	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có
86	Đo độ lồi (Hertel)
87	Hướng lồi mắt	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục
88	Sờ nắn tìm khối u	1. Hết u 2. Còn u (Kích thước) 3. U tái phát (Kích thước....)	1. Hết u 2. Còn u (Kích thước) 3. U tái phát (Kích thước...)
89	Nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Khô giác mạc 3. Loét giác mạc 4. Nếp gấp võng mạc 5. Khác (ghi rõ):	0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Khô giác mạc 3. Loét giác mạc 4. Nếp gấp võng mạc 5. Khác (ghi rõ):
90	Toàn thân (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong

91	Xử trí (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác
3. SAU 3 THÁNG			
TT	Triệu chứng	MP	MT
92	TL không kính
93	TL có kính
94	Nhãn ápmmHgmmHg
95	Thị trường	1. Bình thường 2. Hạn chế: → 2.1. Phía trên → 2.2. Dưới → 2.3. Phải → 2.4. Trái	1. Bình thường 2. Hạn chế: → 2.1. Phía trên → 2.2. Dưới → 2.3. Phải → 2.4. Trái
96	Mi mắt (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhắm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhắm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi
97	Lệch nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mắt tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mắt tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch

97A	Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại?mmmm
97B	Vào trong so với đường giữa sống mũi?mmmm
98	Vận nhãn các hướng	1. Bình thường 2. Hạn chế	1. Bình thường 2. Hạn chế
99	Khám song thị (bằng lăng kính)	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có
100	Đo độ lồi (Hertel)
101	Hướng lồi mắt	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục
102	Sờ nắn tìm khối u	1. Hết u 2. Còn u (Kích thước) 3. U tái phát	1. Hết u 2. Còn u (Kích thước) 3. U tái phát
103	Nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Khô giác mạc 3. Loét giác mạc 4. Nếp gấp võng mạc 5. Khác (ghi rõ):	0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Khô giác mạc 3. Loét giác mạc 4. Nếp gấp võng mạc 5. Khác (ghi rõ):
104	Toàn thân (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong

105	Xử trí (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác
4. SAU 6 THÁNG			
TT	Triệu chứng	MP	MT
106	TL không kính
107	TL có kính
108	Nhãn ápmmHgmmHg
109	Thị trường	1. Bình thường 2. Hạn chế: → 2.1. Phía trên → 2.2. Dưới → 2.3. Phải → 2.4. Trái	1. Bình thường 2. Hạn chế: → 2.1. Phía trên → 2.2. Dưới → 2.3. Phải → 2.4. Trái
110	Mi mắt (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhắm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhắm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi
111	Lệch nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mất tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch	1. Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) 2. Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) 3. Mất tương xứng khuôn mặt 4. Không lệch

111A	Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại?mmmm
111B	Vào trong so với đường giữa sống mũi?mmmm
112	Vận nhãn các hướng	1. Bình thường 2. Hạn chế	1. Bình thường 2. Hạn chế
113	Khám song thị (bằng lăng kính)	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có
114	Đo độ lồi (Hertel)
115	Hướng lồi mắt	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục	0. Không 1. Thẳng trục 2. Lệch trục
116	Sờ nắn tìm khối u	1. Hết u 2. Còn u (Kích thước) 3. U tái phát (Kích thước.....)	1. Hết u 2. Còn u (Kích thước) 3. U tái phát (Kích thước.....)
117	Nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Khô giác mạc 3. Loét giác mạc 4. Nếp gấp võng mạc 5. Khác (ghi rõ):	0. Bình thường 1. Phù kết mạc 2. Khô giác mạc 3. Loét giác mạc 4. Nếp gấp võng mạc 5. Khác (ghi rõ):

118	Toàn thân (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong
119	cắt lớp vi tính (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Còn u (Kích thước) 2. Tái phát u (Kích thước) 3. Thâm nhiễm xung quanh 4. Không tái phát u	1. Còn u (Kích thước) 2. Tái phát u (Kích thước) 3. Thâm nhiễm xung quanh 4. Không tái phát u
120	Xử trí (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác

5.1 NĂM

TT	Triệu chứng	MP	MT
121	TL không kính
122	TL có kính
123	Nhãn ápmmHgmmHg
124	Thị trường	1. Bình thường 2. Hạn chế: → 2.1. Phía trên → 2.2. Dưới → 2.3. Phải → 2.4. Trái	1. Bình thường 2. Hạn chế: → 2.1. Phía trên → 2.2. Dưới → 2.3. Phải → 2.4. Trái
125	Mi mắt (NHIỀU LỰA CHỌN)	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhắm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi	0. Bình thường 1. Sung nề mi 2. Đỏ mi 3. Mi mắt hình chữ S 4. Hở củng mạc trên 5. Hở củng mạc dưới 6. Nhắm mắt không kín 7. Sờ thấy khối u vùng mi trên ngoài 8. Tê bì vùng mi 9. Sụp mi

126	Lệch nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	<ol style="list-style-type: none"> Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) Mất tương xứng khuôn mặt Không lệch 	<ol style="list-style-type: none"> Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại (mm) Vào trong so với đường giữa sống mũi (mm) Mất tương xứng khuôn mặt Không lệch
126A	Xuống dưới so với đường ngang bờ mi dưới mắt còn lại?mmmm
126B	Vào trong so với đường giữa sống mũi?mmmm
127	Vận nhãn các hướng	<ol style="list-style-type: none"> Bình thường Hạn chế 	<ol style="list-style-type: none"> Bình thường Hạn chế
128	Khám song thị (bằng lăng kính)	<ol style="list-style-type: none"> Không Có 	<ol style="list-style-type: none"> Không Có
129	Đo độ lồi (Hertel)
130	Hướng lồi mắt	<ol style="list-style-type: none"> Không Thẳng trục Lệch trục 	<ol style="list-style-type: none"> Không Thẳng trục Lệch trục
131	Sờ nắn tìm khối u	<ol style="list-style-type: none"> Hết u Còn u (Kích thước) U tái phát 	<ol style="list-style-type: none"> Hết u Còn u (Kích thước) U tái phát
132	Nhãn cầu (NHIỀU LỰA CHỌN)	<ol style="list-style-type: none"> Bình thường Phù kết mạc Khô giác mạc Loét giác mạc Nếp gấp võng mạc Khác (ghi rõ): 	<ol style="list-style-type: none"> Bình thường Phù kết mạc Khô giác mạc Loét giác mạc Nếp gấp võng mạc Khác (ghi rõ):

133	Toàn thân (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong	1. Không hạch 2. Có hạch 3. Tác dụng phụ của hóa chất (ghi rõ) 4. Tác dụng phụ của xạ trị (ghi rõ) 5. Tác dụng phụ của corticoid (ghi rõ.....) 6. Tử vong
134	cắt lớp vi tính (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Còn u (Kích thước) 2. Tái phát u (Kích thước) 3. Thâm nhiễm xung quanh 4. Không tái phát u	1. Còn u (Kích thước) 2. Tái phát u (Kích thước) 3. Thâm nhiễm xung quanh 4. Không tái phát u
135	Xử trí (NHIỀU LỰA CHỌN)	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác 6. Sinh thiết chẩn đoán	1. Phẫu thuật 2. Xạ trị 3. Hóa chất 4. Corticoid 5. Nội khoa khác 6. Sinh thiết chẩn đoán

6. > 1 NĂM (theo dõi tình trạng bệnh nhân sau 1 năm)

136	Năm tham gia nghiên cứu
137	Tử vong >1 năm khám bệnh?	0. Không 1. Có → Năm tử vong:	0. Không 1. Có → Năm tử vong:

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



A



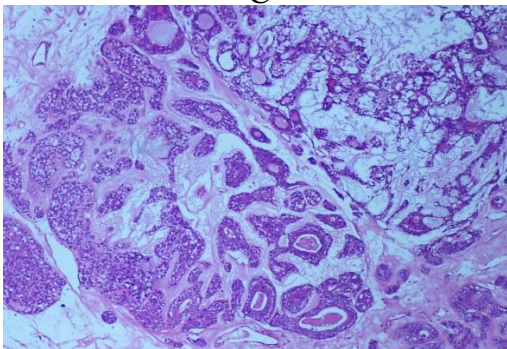
B



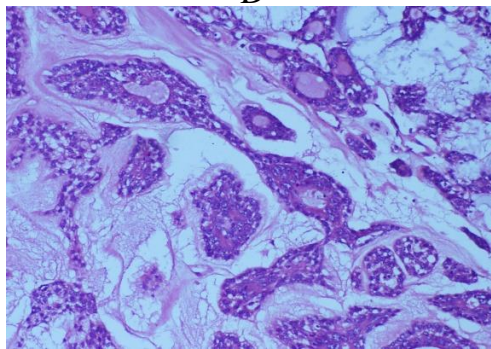
C



D



E



F

Bệnh nhân nữ, 44 tuổi, MP: đau nhức, lồi mắt, phù kết mạc

Chẩn đoán MP: Ung thư biểu mô dạng tuyến nang

Bệnh nhân phù kết mạc khoảng 1 tuần trước vào viện (A). Bệnh nhân có tiền sử cắt u hốc mắt cách vào viện 16 năm, không điều trị bổ sung gì. Hình ảnh cắt lớp vi tính hốc mắt có khối u vùng tuyến lệ tăng giảm tỉ trọng hỗn hợp, bờ không đều, kích thước 26 x 40 mm, đáy cơ thẳng trên, không quan sát được cơ thẳng ngoài, phá hủy xương (C, D). X-quang ngực đã di căn phổi. Kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô dạng tuyến nang (E: HE x 40, F: HE x 100). Điều trị phẫu thuật cắt bỏ u phổi hợp cắt bỏ xương + hóa trị + xạ trị (B).



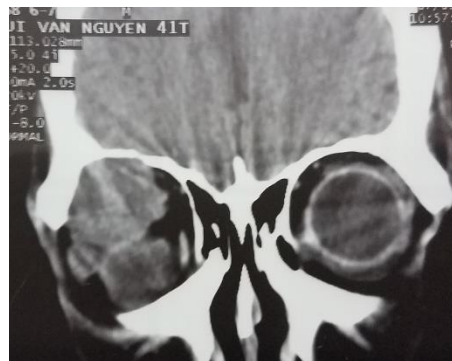
A



B



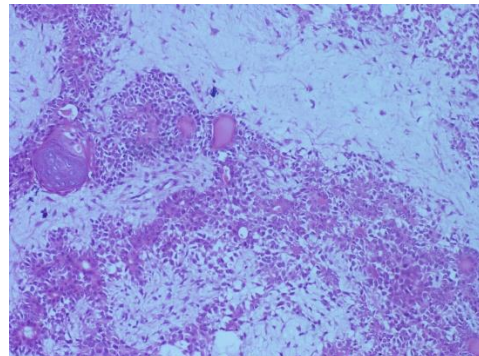
C



D



E



F

Bệnh nhân nam, 41 tuổi, MP: lồi mắt

Chẩn đoán MP: U hỗn hợp tuyến lệ lành tính

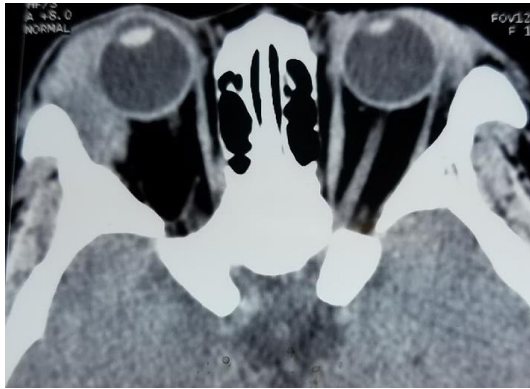
Bệnh nhân lồi mắt xuất hiện 3 năm, tăng nhanh trong vòng 1 năm trước vào viện, đẩy nhãn cầu xuống dưới (A). Hình ảnh cắt lớp vi tính có khối tăng tỉ trọng, bờ dày đều, kích thước 27 x 38 mm (C, D). Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ u cả khối gồm cả vỏ (E). Kết quả giải phẫu bệnh là hình ảnh biểu mô và trung mô của u hỗn hợp tuyến lệ lành tính (F: H&E x 100).



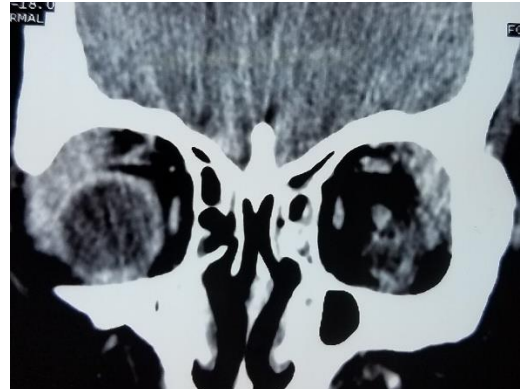
A



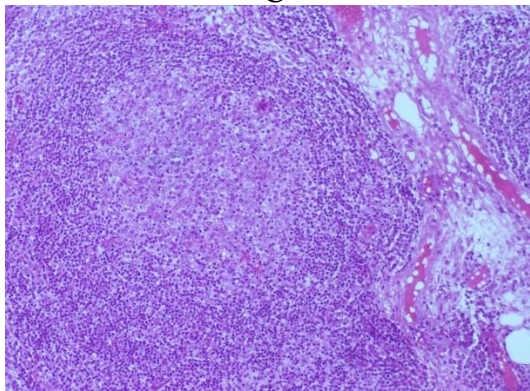
B



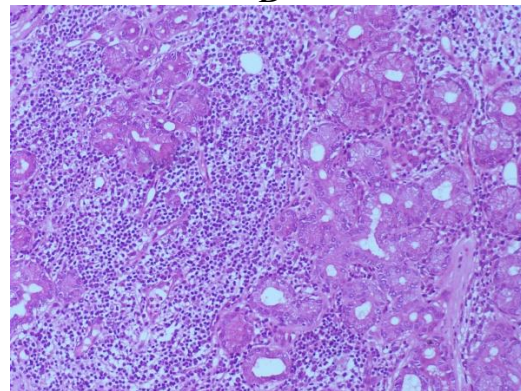
C



D



E



F

Bệnh nhân nữ, 32 tuổi, 2M: sưng nề mi góc ngoài

Chẩn đoán: 2M: Quá sản lympho lành tính

Bệnh nhân sưng nề mi cách vào viện 1 tháng (A). Bệnh nhân đã điều trị nhiều đợt bằng kháng sinh, chống viêm đỡ nhưng tái phát. Hình ảnh cắt lớp vi tính có khối u góc trên ngoài ở cả hai mắt (C, D). Kết quả giải phẫu bệnh là quá sản lympho lành tính (E: HE x 100, F: HE x 200). Bệnh nhân đỡ sưng nề mi mắt rõ sau khi điều trị corticoid uống giảm liều (B).



A



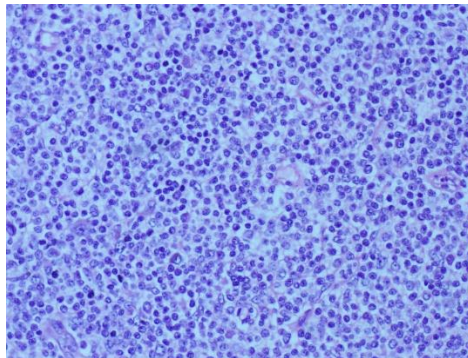
B



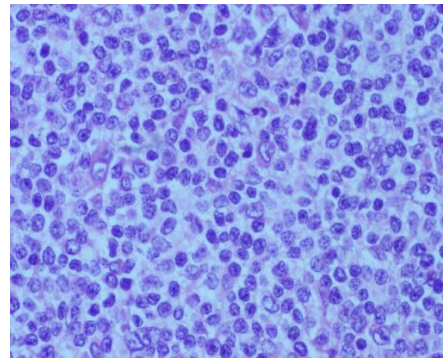
C



D



E



F

Bệnh nhân nam, 45 tuổi, 2M: sung nề mi góc ngoài + sờ thấy khối u
Bệnh nhân sờ thấy khối u và sung nề mi cách vào viện 8 tháng, không đau nhức (A, B). Tiền sử u lympho di căn phổi 1 năm đang điều trị. Hình ảnh cắt lớp vi tính toàn bộ hai tuyến lệ là khối tăng tỉ trọng, bờ đều, kích thước u MP 13 x 30 mm, MT 24 x 30mm, khối u đúc khuôn quanh nhãn cầu (C, D). Kết quả giải phẫu bệnh là u lympho ác tính (u lympho ác tính) (E: HE x 200, F: HE x 400). Bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. von Holstein SL, Coupland SE, Briscoe D, Le Tourneau C, Heegaard S. Epithelial tumours of the lacrimal gland: a clinical, histopathological, surgical and oncological survey. *Acta Ophthalmologica*. 2013;91(3):195-206.
2. von Holstein SL, Therkildsen MH, Prause JU, Stenman G, Siersma VD, Heegaard S. Lacrimal gland lesions in Denmark between 1974 and 2007. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(4):349-354.
3. Johansen S, Heegaard S, Bøgeskov L, Prause JU. Orbital space- occupying lesions in Denmark 1974–1997. *Acta Ophthalmologica Scandinavica: Clinical Science*. 2000;78(5):547-552.
4. Seregard S, Sahlin S. Panorama of orbital space-occupying lesions. The 24-year experience of a referral centre. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(1):91-98.
5. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology*. 2004;111(5):997-1008.
6. Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Rathmell JP. Clinicopathologic review of 142 cases of lacrimal gland lesions. *Ophthalmology*. 1989;96(4):431-435.
7. Andreasen S, Esmaeli B, Von Holstein SL, Mikkelsen LH, Rasmussen PK, Heegaard S. An update on tumors of the lacrimal gland. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017;6(2):159-172.
8. Font RL, Smith SL, Bryan RG. Malignant epithelial tumors of the lacrimal gland: a clinicopathologic study of 21 cases. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(5):613-616.

9. Bernardini FP, Devoto MH, Croxatto JO. Epithelial tumors of the lacrimal gland: an update. *Current opinion in ophthalmology*. 2008;19(5):409-413.
10. Wright JE, Rose GE, Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76(7):401-407.
11. Byers RM, Berkeley RG, Luna M, Jesse RH. Combined therapeutic approach to malignant lacrimal gland tumors. *American journal of ophthalmology*. 1975;79(1):53-55.
12. Wright J. Factors affecting the survival of patients with lacrimal gland tumours. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 1982;17(1):3-9.
13. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Human pathology*. 1990;21(9):959-973.
14. Sjo LD, Ralfkiaer E, Prause JU, et al. Increasing incidence of ophthalmic lymphoma in Denmark from 1980 to 2005. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(8):3283-3288.
15. Coupland SE, Hellmich M, Auw-Haedrich C, Lee WR, Stein H. Prognostic value of cell-cycle markers in ocular adnexal lymphoma: an assessment of 230 cases. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;42(2):130-145.
16. Jenkins C, Rose G, Bunce C, et al. Clinical features associated with survival of patients with lymphoma of the ocular adnexa. *Eye*. 2003;17(7):809-820.

17. Andreasen S, Esmaeli B, Holstein SL, Mikkelsen LH, Rasmussen PK, Heegaard S. An Update on Tumors of the Lacrimal Gland. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(2):159-172.
18. Ford JR, Rubin ML, Frank SJ, et al. Prognostic factors for local recurrence and survival and impact of local treatments on survival in lacrimal gland carcinoma. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(6):768-774.
19. Clarós P, Choffor-Nchinda E, Lopez-Fortuny M, Zofia Sobolewska A, Clarós A. Lacrimal gland pleomorphic adenoma: a review of 52 cases, 15-year experience. *Acta oto-laryngologica*. 2019;139(1):100-104.
20. Polito E, Leccisotti A. Epithelial malignancies of the lacrimal gland: survival rates after extensive and conservative therapy. *Ann Ophthalmol*. 1993;25(11):422-426.
21. Woo KI, Sagiv O, Han J, Frank SJ, Kim YD, Esmaeli B. Eye-Preserving Surgery Followed by Adjuvant Radiotherapy for Lacrimal Gland Carcinoma: Outcomes in 37 Patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(6):570-574.
22. Mancera N, Bajric J, Margo CE. IgG4-rich reactive lymphoid hyperplasia of the lacrimal gland. *Orbit*. 2020;39(4):285-288.
23. Minh TV. Giải phẫu học đại cương chi trên-chi dưới-đầu-mặt-cổ. In: *Giải phẫu học*. Hà Nội: Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam; 2010.
24. Netter FH. *Atlas Giải Phẫu Người*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2007.
25. Ramon L. Font , J. Oscar Croxatto, Rao NA. Tumors of the lacrimal gland. In: *Tumors of the Eye and Ocular Adnexa*. 2011:233-242.
26. William K. Ovalle, Nahirney PC. Eye and Adnexa. In: 2nd, ed. *Netter's Essential Histology*. Elsevier Saunders; 2012:431-451.

27. Von Holstein SL, Fehr A, Heegaard S, Therkildsen MH, Stenman G. CRTC1-MAML2 gene fusion in mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal gland. *Oncology reports*. 2012;27(5):1413-1416.
28. Rose GE, Wright JE. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *British journal of ophthalmology*. 1992;76(7):395-400.
29. von Holstein SL, Fehr A, Persson M, et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: MYB gene activation, genomic imbalances, and clinical characteristics. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2130-2138.
30. Iyeyasu JN, Reis F, Altemani AM, Carvalho KMD. An unusual presentation of lacrimal gland pleomorphic adenoma. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2013;72(5):338-340.
31. Vaidhyanath R, Kirke R, Brown L, Sampath R. Lacrimal fossa lesions: pictorial review of CT and MRI features. *Orbit*. 2008;27(6):410-418.
32. Kim JS, Liss J. Masses of the Lacrimal Gland: Evaluation and Treatment. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021;82(1):100-106.
33. Faktorovich EG, Crawford JB, Char DH, Kong C. Benign mixed tumor (pleomorphic adenoma) of the lacrimal gland in a 6-year-old boy. *American journal of ophthalmology*. 1996;122(3):446-447.
34. Tse DT, Latting MW, Hui JJ. Epithelial Tumors of the Lacrimal Gland. *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. 2020:1-19.
35. Duarte AF, Alpuim Costa D, Caçador N, et al. Adenoid cystic carcinoma of the palpebral lobe of the lacrimal gland—case report and literature review. *Orbit*. 2021:1-6.
36. Vahdani K, Rose GE. Palpebral pleomorphic adenomas of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2021;37(2):125-128.

37. Almeslet AS. Pleomorphic adenoma: a systematic review. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2020;13(3):284.
38. Parks SL, Glover AT. Benign Mixed Tumors Arising in the Palpebral Love of the Lacrimal Gland. *Ophthalmology*. 1990;97(4):526-530.
39. O'Rourke MA, McKelvie PA, Angel CM, McNab AA. Lacrimal gland pleomorphic adenoma with extensive necrosis. *Orbit*. 2020:1-4.
40. Shields JA, Shields CL, Epstein JA, Scartozzi R, Eagle Jr RC. Primary epithelial malignancies of the lacrimal gland: the 2003 Ramon L. Font lecture. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2004;20(1):10-21.
41. Bartley GB, Harris GJ. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: is there a cure... yet? In. Vol 18: LWW; 2002:315-318.
42. Steffen Heegaard, Grossniklaus H. The Orbit, Including the Lacrimal Gland and Lacrimal Drainage System. In: *Eye Pathology*. Springer; 2014:547-731.
43. Bartley GB, Harris GJ. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: is there a cure... yet? In: LWW; 2002.
44. Valerie A.White, Bitu Esmali, Jonathan J.Duttion, al e. Lacrimal Gland Carcinoma. In: 8th, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing; 2017:833-839.
45. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1430-1441.
46. Rasmussen P, Ralfkiaer E, Prause JU, Sjo LD, Siersma VD, Heegaard S. Malignant lymphoma of the lacrimal gland: a nation-based study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(10):1275-1280.

47. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 353 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(2):170-184.
48. Coupland SE, Krause L, Delecluse H-J, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa: analysis of 112 cases. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1430-1441.
49. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Vol 2: International agency for research on cancer Lyon, France; 2008.
50. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol*. 1990;21(9):959-973.
51. Liesegang TJ. Ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(10):1003-1010.
52. Stewart WB, Krohel GB, Wright JE. Lacrimal gland and fossa lesions: an approach to diagnosis and management. *Ophthalmology*. 1979;86(5):886-895.
53. Andreasen S, Therkildsen MH, Bjørndal K, Homøe P. Pleomorphic adenoma of the parotid gland 1985–2010: a Danish nationwide study of incidence, recurrence rate, and malignant transformation. *Head & neck*. 2016;38(S1):E1364-E1369.
54. Alkatan HM, Al-Harkan DH, Al-Mutlaq M, Maktabi A, Elkhamary SM. Epithelial lacrimal gland tumors: A comprehensive clinicopathologic review of 26 lesions with radiologic correlation. *Saudi journal of ophthalmology*. 2014;28(1):49-57.

55. Shields JA, Shields CL. Malignant transformation of presumed pleomorphic adenoma of lacrimal gland after 60 years. *Archives of Ophthalmology*. 1987;105(10):1403-1405.
56. Esmaeli B, Yin VT, Hanna EY, et al. Eye- sparing multidisciplinary approach for the management of lacrimal gland carcinoma. *Head & neck*. 2016;38(8):1258-1262.
57. von Holstein SL. Tumours of the lacrimal gland. Epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Acta Ophthalmol*. 2013;91 Thesis 6:1-28.
58. Gensheimer MF, Rainey D, Douglas JG, et al. Neutron radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2013;29(4):256-260.
59. Rootman J. *Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
60. Garrity JA, Henderson JW, Cameron JD. *Henderson's orbital tumors*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
61. REESE AB, JONES IS. Bone Resection in the Excision of Epithelial Tumors of the Lacrimal Gland. *Archives of Ophthalmology*. 1964;71(3):382-385.
62. Henderson JW. Past, present, and future surgical management of malignant epithelial neoplasms of the lacrimal gland. *British Journal of Ophthalmology*. 1986;70(10):727-731.
63. Esmaeli B, Golio D, Kies M, DeMonte F. Surgical management of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2006;22(5):366-370.

64. Rose GE, Gore SK, Plowman NP. Cranio-orbital Resection Does Not Appear to Improve Survival of Patients With Lacrimal Gland Carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35(1):77-84.
65. Meldrum ML, David TT, Benedetto P. Neoadjuvant intracarotid chemotherapy for treatment of advanced adenocystic carcinoma of the lacrimal gland. *Archives of ophthalmology*. 1998;116(3):315-321.
66. Esmaeli B, Ahmadi MA, Youssef A, et al. Outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2004;20(1):22-26.
67. Perez DE, Pires FR, Almeida OP, Kowalski LP. Epithelial lacrimal gland tumors: a clinicopathological study of 18 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(2):321-325.
68. David TT, Benedetto P, Dubovy S, Schiffman JC, Feuer WJ. Clinical analysis of the effect of intraarterial cytoreductive chemotherapy in the treatment of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(1):44-53. e41.
69. David TT, Kossler AL, Feuer WJ, Benedetto PW. Long-term outcomes of neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Ophthalmology*. 2013;120(7):1313-1323.
70. Roshan V, Pathy S, Mallick S, Chander S, Sen S, Chawla B. Adjuvant Radiotherapy with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Lacrimal Gland Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10):XC05-XC07.
71. Esmaeli B, Golio D, Kies M, DeMonte F. Surgical management of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2006;22(5):366-370.

72. Woo KI, Sagiv O, Han J, Frank SJ, Kim Y-D, Esmaeli B. Eye-preserving surgery followed by adjuvant radiotherapy for lacrimal gland carcinoma: outcomes in 37 patients. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2018;34(6):570-574.
73. Wolkow N, Jakobiec FA, Lee H. Long-term outcomes of globe-preserving surgery with proton beam radiation for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *American journal of ophthalmology*. 2019;201:84-85.
74. Hung J-Y, Wei Y-H, Huang C-H, Chen L-W, Fuh C-S, Liao S-L. Survival outcomes of eye-sparing surgery for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Japanese journal of ophthalmology*. 2019;63(4):344-351.
75. Han J, Kim Y-D, Woo KI, Sobti D. Long-term outcomes of eye-sparing surgery for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2018;34(1):74-78.
76. Ho HH, Savar A, Samaniego F, et al. Treatment of benign lymphoid hyperplasia of the orbit with rituximab. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2010;26(1):11-13.
77. Talaulikar D, Tridgell D, Leong D, et al. Novel therapeutic option for orbital atypical lymphoid hyperplasia. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2010;38(9):892-894.
78. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(9):3043-3051.
79. Garner A. Orbital lymphoproliferative disorders. *The British journal of ophthalmology*. 1992;76(1):47.

80. Skaat A, Rosen N, Rosner M, Schiby G, Ben Simon GJ. Triamcinolone acetonide injection for persistent atypical idiopathic orbital inflammation. *Orbit*. 2009;28(6):401-403.
81. Leibovitch I, Prabhakaran VC, Davis G, Selva D. Intraorbital injection of triamcinolone acetonide in patients with idiopathic orbital inflammation. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(12):1647-1651.
82. Ahmed TY, Agarwal PK, Roberts F, Diaper C. Periocular steroids in conjunctival reactive lymphoid hyperplasia, a new approach? *Clinical & experimental ophthalmology*. 2011;39(6):576-577.
83. Telander D, Lee T, Pambuccian S, Huang AJ. Subconjunctival corticosteroids for benign lymphoid hyperplasia. *British journal of ophthalmology*. 2005;89(6):770-771.
84. Andrew N, Kearney D, Selva D. Intraorbital corticosteroid injection for orbital reactive lymphoid hyperplasia. *Eye*. 2013;27(4):561-563.
85. Platanius LC, Putterman AM, Vijayakumar S, Recant W, Weichselbaum RR, Bitran JD. Treatment and prognosis of orbital non-Hodgkin's lymphomas. *American journal of clinical oncology*. 1992;15(1):79-83.
86. Polito E, Leccisotti A. Prognosis of orbital lymphoid hyperplasia. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 1996;234(3):150-154.
87. Aronow ME. Ocular adnexal lymphoma: evidence-based treatment approach. *International ophthalmology clinics*. 2015;55(1):97-109.
88. Yeo JH, Jakobiec FA, Abbott GF, Trokel SL. Combined clinical and computed tomographic diagnosis of orbital lymphoid tumors. *American journal of ophthalmology*. 1982;94(2):235-245.

89. Demirci H, Shields CL, Karatza EC, Shields JA. Orbital lymphoproliferative tumors: analysis of clinical features and systemic involvement in 160 cases. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1626-1631. e1623.
90. Pinnix CC, Dabaja BS, Milgrom SA, et al. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head & neck*. 2017;39(6):1095-1100.
91. Binkley MS, Hiniker SM, Donaldson SS, Hoppe RT. Partial orbit irradiation achieves excellent outcomes for primary orbital lymphoma. *Practical radiation oncology*. 2016;6(4):255-261.
92. Farmer JP, Lamba M, Lamba WR, et al. Lymphoproliferative lesions of the lacrimal gland: clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Canadian journal of ophthalmology*. 2005;40(2):151-160.
93. Savino G, Battendieri R, Gari M, Caputo CG, Laurenti L, Blasi MA. Long-term outcomes of primary ocular adnexal lymphoma treatment with intraorbital rituximab injections. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013;139(7):1251-1255.
94. Tuncer S, Tanyıldız B, Basaran M, Buyukbabani N, Dogan O. Systemic rituximab immunotherapy in the management of primary ocular adnexal lymphoma: single institution experience. *Current eye research*. 2015;40(8):780-785.
95. Martinelli G, Montoro J, Vanazzi A, et al. Chlorambucil-rituximab as first-line therapy in patients affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study. *Hematological oncology*. 2015;33(4):129-135.

96. Rasmussen P, Ralfkiaer E, Prause JU, Sjö LD, Siersma VD, Heegaard S. Malignant lymphoma of the lacrimal gland: a nation-based study. *Archives of Ophthalmology*. 2011;129(10):1275-1280.
97. Tellado MV, McLean IW, Specht CS, Varga J. Adenoid cystic carcinomas of the lacrimal gland in childhood and adolescence. *Ophthalmology*. 1997;104(10):1622-1625.
98. Ahmad SM, Esmaeli B, Williams M, et al. American Joint Committee on Cancer classification predicts outcome of patients with lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1210-1215.
99. Kamei I, Yoshida N, Yukawa S, et al. [Malignant transformation of benign mixed tumor of lacrimal gland to squamous cell carcinoma 19 years after initial surgery: report of a case]. *No Shinkei Geka*. 1992;20(1):79-83.
100. Khalil M, Arthurs B. Basal cell adenocarcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology*. 2000;107(1):164-168.
101. Strianese D, Baldi G, Staibano S, et al. Expression of apoptosis-related markers in malignant epithelial tumours of the lacrimal gland and their relation to clinical outcome. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(9):1239-1243.
102. Forrest AW. Pathologic criteria for effective management of epithelial lacrimal gland tumors. *Am J Ophthalmol*. 1971;71(1 Pt 2):178-192.
103. Binatli O, Yaman O, Ozdemir N, Gökçöl Erdoğan I. Pleomorphic adenoma of lacrimal gland. *J Surg Case Rep*. 2013;2013(10).
104. Diep DI. *Nghiên cứu điều trị u hốc mắt tại Bệnh viện Mắt Trung Ương trong 5 năm 2005 – 2009*: Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội; 2009.

105. Cuong H. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bệnh tăng sinh lympho phần phụ nhãn cầu*, Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
106. Hang T TT. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của lõi mắt do khối u hóc mắt tại Bệnh viện Mắt Trung ương*: Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
107. Hoang DM. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tăng sinh lympho kết mạc và kết quả điều trị tại mắt*: Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
108. Khoa MT. *Điều trị ca bệnh hiếm gặp về ung thư tuyến lệ tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai*, Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu Bệnh viện Bạch Mai; 2020.
109. White VA. Update on lacrimal gland neoplasms: Molecular pathology of interest. *Saudi J Ophthalmol.* 2012;26(2):133-135.
110. Chawla B, Kashyap S, Sen S, et al. Clinicopathologic review of epithelial tumors of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013;29(6):440-445.
111. Andrew NH, McNab AA, Selva D. Review of 268 lacrimal gland biopsies in an Australian cohort. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(1):5-11.
112. Andreoli MT, Aakalu V, Setabutr P. Epidemiological trends in malignant lacrimal gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2):279-283.
113. Woo KI, Kim YD, Sa HS, Esmaeli B. Current treatment of lacrimal gland carcinoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(5):449-456.

114. Bell D, Sniegowski MC, Wani K, Prieto V, Esmaeli B. Mutational landscape of lacrimal gland carcinomas and implications for treatment. *Head & neck*. 2016;38(S1):E724-E729.
115. Zeng C, Guo B, Chen J, He W, Luo Q. Expression profile of tumor suppressor gene RASSF1 in lacrimal gland carcinoma. *Genet Mol Res*. 2015;14:6993-6998.
116. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2006;22(5):319-324.
117. Fang Z-J, Zhang JY, He W-M. CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *International journal of ophthalmology*. 2013;6(2):146.
118. Jamal RF, Azariah E, Pandyan D, Chinnaswami R. Validation of Modified Hertel Exophthalmometer. *Craniofacial Trauma Reconstr*. 2021;14(3):174-182.
119. Mombaerts I, Schlingemann RO, Goldschmeding R, Koornneef L. Are systemic corticosteroids useful in the management of orbital pseudotumors? *Ophthalmology*. 1996;103(3):521-528.
120. Yeşiltaş YS, Gündüz AK, Erden E, Shields CL. Lacrimal gland tumors in Turkey: types, frequency, and outcomes. *International journal of ophthalmology*. 2018;11(8):1296.
121. Perez DE, Pires FR, Almeida OP, Kowalski LP. Epithelial lacrimal gland tumors: a clinicopathological study of 18 cases. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2006;134(2):321-325.
122. Ford JR, Rubin ML, Frank SJ, et al. Prognostic factors for local recurrence and survival and impact of local treatments on survival in lacrimal gland carcinoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(6):768-774.

123. Jakobiec FA, Yeo JH, Trokel SL, et al. Combined clinical and computed tomographic diagnosis of primary lacrimal fossa lesions. *American journal of ophthalmology*. 1982;94(6):785-807.
124. Dagher G, Anderson RL, Ossoinig KC, Baker JD. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland in a child. *Archives of Ophthalmology*. 1980;98(6):1098-1100.
125. Desai PB, Shah A. Histopathological study of adenoid cystic carcinoma in lacrimal gland. *IP Archives of Cytology and Histopathology Research*. 2019;4(2):164-167.
126. Westacott S, Garner A, Moseley I, Wright J. Orbital lymphoma versus reactive lymphoid hyperplasia: an analysis of the use of computed tomography in differential diagnosis. *British journal of ophthalmology*. 1991;75(12):722-725.
127. Buyck A, Dralands L, Missotten L, Van Parys G, De Wolf-Peeters C. Lymphoid tumors of the orbit a clinico-pathological study of eleven cases. *Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie*. 1985;214:139-147.
128. Ahn C, Kang S, Sa H-S. Clinicopathologic features of biopsied lacrimal gland masses in 95 Korean patients. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019;257(7):1527-1533.
129. Perzin KH, Jakobiec FA, Livolsi VA, Desjardins L. Lacrimal gland malignant mixed tumors (carcinomas arising in benign mixed tumors): A clinico- pathologic study. *Cancer*. 1980;45(10):2593-2606.
130. Mauriello Jr JA, Flanagan JC. Pseudotumor and lymphoid tumor: distinct clinicopathologic entities. *Survey of ophthalmology*. 1989;34(2):142-148.

131. Polito E, Galieni P, Leccisotti A. Clinical and radiological presentation of 95 orbital lymphoid tumors. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 1996;234(8):504-509.
132. Iwamoto T, Jakobiec FA. A comparative ultrastructural study of the normal lacrimal gland and its epithelial tumors. *Human pathology*. 1982;13(3):236-262.
133. Ostrowski ML, Font RL, Halpern J, Nicolitz E, Barnes R. Clear cell epithelial-myoepithelial carcinoma arising in pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology*. 1994;101(5):925-930.
134. Rootman J, White VA. Changes in the 7th edition of the AJCC TNM classification and recommendations for pathologic analysis of lacrimal gland tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(8):1268-1271.
135. Medeiros LJ, Harris NL. Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva. A morphologic and immunophenotypic study of 99 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1989;13(6):459-471.
136. Mills P, Parsons C. Primary orbital lymphoma: staging by computed tomographic scanning. *The British journal of radiology*. 1989;62(735):287-289.
137. Jakobiec FA, Neri A, Knowles II DM. Genotypic monoclonality in immunophenotypically polyclonal orbital lymphoid tumors: a model of tumor progression in the lymphoid system. *Ophthalmology*. 1987;94(8):980-994.
138. Barthold 2nd H, Harvey A, Markoe AM, Brady LW, Augsburger JJ, Shields JA. Treatment of orbital pseudotumors and lymphoma. *American journal of clinical oncology*. 1986;9(6):527-532.

139. Friedrich RE, Bleckmann V. Adenoid cystic carcinoma of salivary and lacrimal gland origin: localization, classification, clinical pathological correlation, treatment results and long-term follow-up control in 84 patients. *Anticancer research*. 2003;23(2A):931-940.
140. Andrew NH, McNab AA, Selva D. Review of 268 lacrimal gland biopsies in an Australian cohort. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2015;43(1):5-11.
141. Tellado MV, McLean IW, Specht CS, Varga J. Adenoid cystic carcinomas of the lacrimal gland in childhood and adolescence. *Ophthalmology*. 1997;104(10):1622-1625.
142. Ahmad SM, Esmaeli B, Williams M, et al. American Joint Committee on Cancer classification predicts outcome of patients with lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1210-1215.
143. Young SM, Kim Y-D, Shin HJ, Imagawa Y, Lang SS, Woo KI. Lacrimal gland pleomorphic adenoma and malignant epithelial tumours: clinical and imaging differences. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(2):264-268.
144. Font P. Epithelial tumors of the lacrimal glands: An analysis of 265 cases. *Ocular and adnexal tumors*. 1978:787-805.
145. Henderson JW, Farrow GM. Primary malignant mixed tumors of the lacrimal gland: Report of 10 cases. *Ophthalmology*. 1980;87(6):466-475.
146. Waller RR, Riley FC, Henderson JW. Malignant mixed tumor of the lacrimal gland: Occult source of metastatic carcinoma. *Archives of Ophthalmology*. 1973;90(4):297-299.

147. Portis JM, Krohel GB, Stewart WB. Calcifications in lesions of the fossa of the lacrimal gland. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 1985;1(2):137-144.
148. McNally L, Jakobiec FA, Ii DMK. Clinical, morphologic, immunophenotypic, and molecular genetic analysis of bilateral ocular adnexal lymphoid neoplasms in 17 patients. *American journal of ophthalmology*. 1987;103(4):555-568.
149. Riedel KG, Markl A, Hasenfratz G, Kampik A, Stefani FH, Lund O-E. Epithelial tumors of the lacrimal gland: clinico-pathologic correlation and management. *Neurosurgical review*. 1990;13(4):289-298.
150. Turner RR, Egbert P, Warnke RA. Lymphocytic infiltrates of the conjunctiva and orbit: immunohistochemical staining of 16 cases. *American journal of clinical pathology*. 1984;81(4):447-452.
151. Alper M, Bray M. Evolution of a primary lymphoma of the orbit. *British journal of ophthalmology*. 1984;68(4):255-260.
152. Bernardino M, Zimmerman R, Citrin C, Davis D. Scleral thickening: a CT sign of orbital pseudotumor. *American Journal of Roentgenology*. 1977;129(4):703-706.
153. Hesselink JR, Davis KR, Dallow RL, Roberson GH, Taveras JM. Computed tomography of masses in the lacrimal gland region. *Radiology*. 1979;131(1):143-147.
154. Knowles II DM, Jakobiec FA. Ocular adnexal lymphoid neoplasms: clinical, histopathologic, electron microscopic, and immunologic characteristics. *Human pathology*. 1982;13(2):148-162.
155. Lloyd GA. The impact of CT scanning and ultrasonography on orbital diagnosis. *Clinical radiology*. 1977;28(6):583-593.

156. Hornblass A, Jakobiec FA, Reifler DM, Mines J. Orbital lymphoid tumors located predominantly within extraocular muscles. *Ophthalmology*. 1987;94(6):688-697.
157. Knowles III DM, Jakobiec FA. Orbital lymphoid neoplasms. A clinicopathologic study of 60 patients. *Cancer*. 1980;46(3):576-589.
158. Wan J, Trainor K, Brisco M, Morley A. Monoclonality in B cell lymphoma detected in paraffin wax embedded sections using the polymerase chain reaction. *Journal of clinical pathology*. 1990;43(11):888-890.
159. Lin Y-H, Huang S-M, Yap W-K, et al. Outcomes in patients with lacrimal gland carcinoma treated with definitive radiotherapy or eye-sparing surgery followed by adjuvant radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2020;15(1):1-10.
160. Polito E, Leccisotti A. CT and MRI features of lacrimal fossa tumors: A retrospective study of 72 cases. *Orbit*. 1994;13(1):25-38.
161. Kennerdell JS, Dresner SC. The nonspecific orbital inflammatory syndromes. *Survey of ophthalmology*. 1984;29(2):93-103.
162. Polito E, Leccisotti A. Epithelial malignancies of the lacrimal gland: survival rates after extensive and conservative therapy. *Annals of ophthalmology*. 1993;25(11):422-426.
163. Rootman J, Nugent R. The classification and management of acute orbital pseudotumors. *Ophthalmology*. 1982;89(9):1040-1048.
164. Andrew NH, Kearney D, Sladden N, et al. Idiopathic dacryoadenitis: clinical features, histopathology, and treatment outcomes. *American journal of ophthalmology*. 2016;163:148-153. e141.

165. Mombaerts I, Cameron JD, Chanlalit W, Garrity JA. Surgical debulking for idiopathic dacryoadenitis: a diagnosis and a cure. *Ophthalmology*. 2014;121(2):603-609.
166. Abdallah M, Madi A, Rana M. The best use of systemic corticosteroids in the intensive care units, review. *J Steroids Horm Sci*. 2015;6:149.
167. Shields JA, Shields CL, Freire JE, Brady LW, Komarnicky L. Plaque radiotherapy for selected orbital malignancies: preliminary observations: the 2002 Montgomery Lecture, part 2. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2003;19(2):91-95.
168. Weis E, Rootman J, Joly TJ, et al. Epithelial lacrimal gland tumors: pathologic classification and current understanding. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(8):1016-1028.
169. Riley FC, Henderson JW. Report of a case of malignant transformation in benign mixed tumor of the lacrimal gland. *American Journal of Ophthalmology*. 1970;70(5):767-770.
170. Ahmad SM, Esmaeli B. Metastatic tumors of the orbit and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(5):405-413.
171. Lee DA, Campbell RJ, Waller RR, Ilstrup DM. A clinicopathologic study of primary adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology*. 1985;92(1):128-134.
172. Sniegowski MC, Roberts D, Bakhoun M, et al. Ocular adnexal lymphoma: validation of American Joint Committee on Cancer seventh edition staging guidelines. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(9):1255-1260.
173. Rootman J, White VA. Changes in the 7th edition of the AJCC TNM classification and recommendations for pathologic analysis of lacrimal gland tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1268-1271.

174. Graue GF, Finger PT, Maher E, et al. Ocular adnexal lymphoma staging and treatment: American Joint Committee on Cancer versus Ann Arbor. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(3):344-355.
175. Wolkow N, Jakobiec FA, Lee H, Sutula FC. Long-term outcomes of globe-preserving surgery with proton beam radiation for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *American journal of ophthalmology*. 2018;195:43-62.