

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN PHẠM TRUNG HIẾU**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG -  
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ  
ĐIỀU TRỊ LYMPHÔM HỐC MẮT**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**TP. Hồ Chí Minh – Năm 2016**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN PHẠM TRUNG HIẾU**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG -  
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ  
ĐIỀU TRỊ LYMPHÔM HỐC MẮT**

Chuyên ngành: Nhân khoa

Mã số: 62720157

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

**GS.TS. LÊ MINH THÔNG**

**TP. Hồ Chí Minh – Năm 2016**

**LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.  
Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực, và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình khác.

**Nguyễn Phạm Trung Hiếu**

# MỤC LỤC

	<b>Trang</b>
Lời cam đoan	I
Mục lục	II
Danh mục các chữ viết tắt	IV
Bảng đối chiếu thuật ngữ Việt – Anh	VII
Danh mục các bảng	IX
Danh mục các biểu đồ	XII
Danh mục các hình	XIII
<b>MỞ ĐẦU</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b>	<b>4</b>
1.1. Lymphôm hốc mắt	4
1.2. Tổng quan các nghiên cứu trong và ngoài nước	34
<b>Chương 2: PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU</b>	<b>38</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu	38
2.3. Phương tiện nghiên cứu	39
2.4. Nội dung và quy trình nghiên cứu	40
2.5. Thu thập số liệu	55
2.6. Thống kê và xử lý số liệu	60
<b>Chương 3: KẾT QUẢ</b>	<b>61</b>
3.1. Các đặc điểm dịch tễ	61
3.2. Các đặc điểm khởi phát bệnh	62



3.3. Các đặc điểm lâm sàng	65
3.4. Các đặc điểm hình ảnh học trên CT scan/MRI	68
3.5. Đặc điểm giải phẫu bệnh và phân loại	72
3.6. Các đặc điểm đánh giá giai đoạn và tiên lượng	75
3.7. Điều trị	79
<b>Chương 4: BÀN LUẬN</b>	98
4.1. Các đặc điểm dịch tễ	98
4.2. Các đặc điểm khởi phát bệnh	99
4.3. Các đặc điểm lâm sàng	101
4.4. Các đặc điểm hình ảnh học trên CT scan/MRI	105
4.5. Đặc điểm giải phẫu bệnh và phân loại	107
4.6. Các đặc điểm đánh giá giai đoạn và tiên lượng	110
4.7. Điều trị	116
<b>KẾT LUẬN</b>	131
<b>KIẾN NGHỊ</b>	134
<b>DANH MỤC CÁC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	i
Mẫu phiếu thu thập dữ liệu	
Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu	

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

### Tiếng Việt

MSNC	Mã số nghiên cứu
NST	Nhiễm sắc thể

### Tiếng Anh

AAO	American Academy of Ophthalmology	Học viện Nhân khoa Hoa Kỳ
CD	Cluster of Differentiation	Đám biệt hoá
CLL	Chronic Lymphocytic Lymphoma	Lymphôm lymphô bào mạn tính
CT scan	Computer Tomography scanner	Chụp cắt lớp điện toán
DNA	Deoxyribonucleic acid	
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma	Lymphôm lan toả tế bào B lớn
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Hội Ung thư học Hợp tác các nước phương Tây
EMZL	Extranodal Marginal Zone Lymphoma	Lymphôm ngoài hạch vùng rìa
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization	Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ
FL	Follicular Lymphoma	Lymphôm dạng nang

FNAB	Fine-Needle Aspiration Biopsy	Sinh thiết chọc hút bằng kim nhỏ
HE	Hematoxylin Eosin	
IPI	International Prognostic Index	Chỉ số tiên lượng quốc tế
IWG	International Working Group	Nhóm Thực hành Quốc tế
LCA	Leukocyte Common Antigen	Kháng nguyên bạch cầu
LDH	Lactate Dehydrogenase	
LPL	Lymphoplasmacytic Lymphoma	Lymphôm tương bào lymphô
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue	Mô lymphô ở niêm mạc
MCL	Mantle Cell Lymphoma	Lymphôm tế bào áo nang
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Hình ảnh cộng hưởng từ
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi trùng hợp
PET scan	Positron Emission Tomography scanner	Chụp cắt lớp phát xạ hạch nhân
PIT	Prognostic Index for T-cell Lymphoma	Chỉ số tiên lượng cho lymphôm tế bào T
REAL	Revised European – American Lymphoma	Phân loại lymphôm Âu – Mỹ điều chỉnh

SLL	Small Lymphocytic Lymphoma	Lymphôm lymphô bào nhỏ
WF	Working Formulation	Phân loại Thực hành
WHO	World Health Organisation	Tổ chức Y tế Thế giới

## BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ VIỆT – ANH

Bệnh bạch cầu	Leukemia
Bệnh Hodgkin	Hodgkin's Disease
Bệnh y trạng	Stable disease
Bệnh tiến triển	Progressive disease
Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG	ECOG Performance Status Score
Chỉ số tiên lượng quốc tế	International Prognostic Index
Đám biệt hoá	Cluster of differentiation
Đáp ứng hoàn toàn	Complete response
Đáp ứng một phần	Partial response
Điều trị nhắm trúng đích	Targeted therapy
Độ ác cao	High grade
Độ ác thấp	Low grade
Độ ác trung bình	Intermediate grade
Hoá mô miễn dịch	Immunohistochemistry
Hoá trị	Chemotherapy
Kháng thể đơn dòng	Monoclonal Antibody
Lymphôm dạng nang	Follicular lymphoma
Lymphôm diễn tiến chậm	Indolent lymphoma
Lymphôm diễn tiến nhanh	Aggressive lymphoma
Lymphôm Hodgkin	Hodgkin's lymphoma
Lymphôm không Hodgkin	Non-Hodgkin's lymphoma
Lymphôm lan toả tế bào B lớn	Diffuse large B-cell lymphoma

Lymphôm loại lymphô bào nhỏ	Small lymphocytic lymphoma
Lymphôm loại tương bào lymphô	Lymphoplasmacytic lymphoma
Lymphôm MALT tế bào B	Mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma
Lymphôm ngoài hạch	Extranodal lymphoma
Lymphôm tại hạch	Nodal lymphoma
Lymphôm tế bào T ngoại biên	Peripheral T-cell lymphoma
Lymphôm tế bào áo nang	Mantle cell lymphoma
Sống không bệnh	Disease – free Survival
Sống toàn bộ	Overall Survival
Xạ trị	Radiotherapy

## DANH MỤC CÁC BẢNG

<b>Bảng</b>	<b>Tên bảng</b>	<b>Trang</b>
1.1	Các đột biến gen sinh bệnh của một số lymphôm thường gặp ở hốc mắt.	9
1.2	Phân loại REAL/WHO (2008) của lymphôm không Hodgkin.	19
1.3	Chẩn đoán hoá mô miễn dịch của một số loại lymphôm dòng tế bào B ở hốc mắt.	23
1.4	Bảng kết quả điều trị theo nhóm nguy cơ.	30
2.1	Bảng phân loại thực hành (WF).	42
2.2	Bảng xếp giai đoạn Ann Arbor.	44
2.3	Chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI) dành cho lymphôm dòng tế bào B.	45
2.4	Chỉ số tiên lượng cho lymphôm dòng tế bào T.	46
2.5	Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG.	46
3.1	Các dấu hiệu khởi phát của bệnh.	63
3.2	Các triệu chứng đi kèm với dấu hiệu khởi phát.	63
3.3	Tương quan giữa dấu hiệu khởi phát bệnh và khối u hốc mắt khám được trên lâm sàng.	66
3.4	Vị trí khối u hốc mắt trên lâm sàng.	67
3.5	Vị trí khối u hốc mắt trên CT scan/MRI	69
3.6	Sự khác biệt trong xác định vị trí u giữa khám lâm sàng và CT scan/MRI	70

3.7	Các đặc điểm khác của lymphôm hốc mắt trên CT scan/MRI	71
3.8	Phân loại lymphôm theo giải phẫu bệnh nhuộm HE.	72
3.9	Phân loại lymphôm theo REAL/WHO.	73
3.10	Tương quan giải phẫu bệnh giữa WF và REAL/WHO.	74
3.11	Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG.	76
3.12	Đánh giá giai đoạn theo Ann Arbor.	77
3.13	Xếp giai đoạn theo Ann Arbor của từng loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO.	77
3.14	Chỉ số tiên lượng.	78
3.15	Chỉ số tiên lượng của từng loại lymphôm theo REAL/WHO.	78
3.16	Các phác đồ hoá trị trong điều trị lymphôm hốc mắt.	79
3.17	Các phác đồ hoá trị trong điều trị từng loại lymphôm.	80
3.18	Các phác đồ hoá trị trong điều trị theo giai đoạn bệnh.	80
3.19	Tỷ lệ đáp ứng điều trị hoá trị theo tiêu chuẩn IWG.	84
3.20	Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của điều trị hoá trị.	85
3.21	Tỷ lệ đáp ứng điều trị ban đầu theo tiêu chuẩn IWG.	89
3.22	Tình trạng cuối của bệnh nhân lymphôm hốc mắt.	90
3.23	Tương quan giữa tình trạng cuối và các nhóm lymphôm theo phân loại REAL/WHO.	90
3.24	Tương quan giữa giai đoạn bệnh và tình trạng cuối của bệnh nhân lymphôm hốc mắt.	91
3.25	Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng sống còn toàn bộ.	93



3.26	Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng sống còn không bệnh.	95
4.1	Đặc điểm về tuổi qua các nghiên cứu.	98
4.2	Đặc điểm về giới qua các nghiên cứu.	99
4.3	Đặc điểm các dấu hiệu khởi phát trong các nghiên cứu.	100
4.4	Thời gian phát hiện bệnh qua các nghiên cứu.	101
4.5	Đặc điểm mắt bị bệnh qua các nghiên cứu.	102
4.6	Tần suất dấu hiệu u hốc mắt sờ chạm qua dấu hiệu khởi phát và qua khám lâm sàng trong các nghiên cứu.	103
4.7	Các triệu chứng lâm sàng khác qua các nghiên cứu.	105
4.8	Đặc điểm CT scan/MRI của lymphôm hốc mắt qua các nghiên cứu.	106
4.9	Các loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO trong các nghiên cứu.	109
4.10	Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG qua các nghiên cứu.	111
4.11	Giai đoạn bệnh lymphôm qua các nghiên cứu.	113
4.12	Các biến chứng sớm của xạ trị qua các nghiên cứu.	118
4.13	Các biến chứng muộn của xạ trị qua các nghiên cứu.	118
4.14	Kết quả điều trị xạ trị đơn thuần qua các nghiên cứu.	122
4.15	Kết quả điều trị ban đầu của lymphôm hốc mắt qua các nghiên cứu.	123
4.16	Tình trạng cuối của lymphôm hốc mắt qua các nghiên cứu.	127
4.17	Tỷ lệ sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh 5 năm của lymphôm hốc mắt qua các nghiên cứu.	128

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

<b>Biểu đồ</b>	<b>Tên biểu đồ</b>	<b>Trang</b>
3.1	Phân bố bệnh theo nhóm tuổi.	61
3.2	Phân bố bệnh theo giới.	62
3.3	Phân bố bệnh theo nhóm thời gian phát hiện bệnh.	64
3.4	Phân bố tần suất mất bị bệnh.	65
3.5	Tần suất số chu kỳ hoá trị theo loại lymphôm.	81
3.6	Tần suất số chu kỳ hoá trị theo giai đoạn bệnh.	81
3.7	Tần suất trường hợp theo thời gian bắt đầu đáp ứng với điều trị hoá trị của từng loại lymphôm.	86
3.8	Tần suất trường hợp theo thời gian đáp ứng hoàn toàn với điều trị hoá trị của từng loại lymphôm.	87
3.9	Tương quan thời gian bắt đầu đáp ứng và thời gian đáp ứng hoàn toàn trong điều trị hoá trị.	88
3.10	Sơ đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ sống còn toàn bộ của lymphôm hốc mắt.	92
3.11	Sơ đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ sống còn toàn bộ của các loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO.	94
3.12	Sơ đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ sống còn không bệnh của lymphôm hốc mắt.	95
3.15	Sơ đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ sống còn không bệnh của các loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO.	97

**DANH MỤC CÁC HÌNH**

<b>Hình</b>	<b>Tên hình</b>	<b>Trang</b>
1.1	Mặt cắt trán (60 $\mu$ m) của hốc mắt phải ở vùng hậu cầu	5
1.2	Triệu chứng lâm sàng của lymphôm hốc mắt.	11
1.3	Hình ảnh CT scan của lymphôm hốc mắt.	12
1.4	Hình ảnh MRI của lymphôm hốc mắt.	13
1.5	Hình ảnh CT scan của u giả do viêm ở hốc mắt.	14
1.6	Hình ảnh giải phẫu bệnh của u giả viêm.	14
1.7	Hình ảnh giải phẫu bệnh của tăng sản mô lymphô lành.	16
1.8	Lymphôm dạng nang.	24
1.9	Lymphôm tế bào T ngoại biên ở hốc mắt.	26
2.1	Sơ đồ tóm tắt quy trình nghiên cứu.	40

# MỞ ĐẦU

Lymphôm là những bệnh lý ác tính do sự tăng sinh không kiểm soát được của các tế bào dòng lymphô. Bệnh lý này có thể xảy ra ở hạch lymphô (lymphôm tại hạch), cũng có thể phát sinh ở những mô lymphô ngoài hạch (lymphôm ngoài hạch). Lymphôm được chia làm 2 nhóm chính: lymphôm không Hodgkin và lymphôm Hodgkin. Trong đó, các lymphôm ngoài hạch chiếm khoảng 25% - 50% các lymphôm không Hodgkin, và khoảng 2% - 5% các lymphôm Hodgkin[3]. Theo ghi nhận tại bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh, năm 2010, lymphôm xếp hàng thứ 10 trong 10 loại ung thư thường gặp, với xuất độ lymphôm không Hodgkin khoảng 2,9/100.000 dân, và bệnh Hodgkin là 0,3/100.000 dân[3]. Theo Học viện Nhân khoa Mỹ[29], tần suất mắc bệnh của lymphôm không Hodgkin hốc mắt tăng dần mỗi năm. Tại Đan Mạch, theo Sjo (2008)[125], tần suất mắc bệnh lymphôm ở hốc mắt tăng nhanh trong thời gian từ 1980 đến năm 2005 với tỷ lệ trung bình 3,4%/năm.

Lymphôm hốc mắt có các triệu chứng lâm sàng cũng như hình ảnh học không đặc hiệu, cần chẩn đoán phân biệt với một số bệnh lý khác ở hốc mắt, như u giả do viêm, viêm tổ chức hốc mắt, tăng sản mô lymphô lành tính[29],[35],[58],[86],[155]. Chẩn đoán giải phẫu bệnh, giúp xác định loại tổn thương mô học, và phân loại mô học của bệnh, cũng thường gặp nhiều khó khăn. Sự phát triển trong chẩn đoán giải phẫu bệnh học hoá mô miễn dịch đã giúp xác định dễ dàng hơn, chính xác hơn nguồn gốc và loại tế bào tổn thương, và giúp phân loại lymphôm chính xác theo bảng phân loại

REAL/WHO. Hiện nay, có khoảng 70% - 80% các u lymphô ở hốc mắt được chẩn đoán là lymphôm dựa trên các dấu chỉ bề mặt tế bào đơn dòng[29].

So với các loại ung thư khác, lymphôm là một trong những bệnh có nhiều kết quả điều trị khá tốt, ngay cả trong giai đoạn muộn của bệnh[29], [35],[58],[145]. Trong đó, yếu tố phân loại mô học đóng vai trò quan trọng trong lựa chọn phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh. Hơn nữa, đa số các lymphôm ở hốc mắt thuộc nhóm có grade mô học thấp (độ ác thấp) đáp ứng tốt với điều trị xạ trị tại chỗ, cũng như với hoá trị đơn thuần, và có tiên lượng tốt nếu được chẩn đoán sớm được bệnh[29],[35],[58].

Trên thế giới, nhiều đề tài nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giải phẫu bệnh thường quy và hoá mô miễn dịch, và điều trị các lymphôm hốc mắt theo phân loại REAL/WHO. Các nghiên cứu này cho thấy giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch không đơn thuần nhằm mục đích chẩn đoán bệnh, mà còn là một trong những yếu tố hướng dẫn điều trị và tiên lượng bệnh. Tại Việt Nam, có một số đề tài nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh thông thường và hoá mô miễn dịch, di truyền của lymphôm tại hạch ở trẻ em và người lớn, cũng như lymphôm ngoài hạch nói chung hoặc ở đường tiêu hoá nói riêng[1],[2],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[14],[15],[16],[18],[19]. Tuy nhiên, chưa có đề tài nào nghiên cứu chuyên sâu về lymphôm ở hốc mắt dựa trên phân loại REAL/WHO. Do đó, câu hỏi nghiên cứu của đề tài này là "Đặc điểm của lymphôm hốc mắt theo phân loại REAL/WHO và kết quả điều trị của các nhóm lymphôm này như thế nào?".

## MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định các yếu tố dịch tễ, biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, phân loại, giai đoạn bệnh và các yếu tố tiên lượng của lymphôm hốc mắt.
2. Phân tích kết quả điều trị ban đầu của lymphôm hốc mắt, và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị ban đầu.
3. Phân tích kết quả sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh 3 năm của lymphôm hốc mắt, và các yếu tố ảnh hưởng đến các kết quả này.

# CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

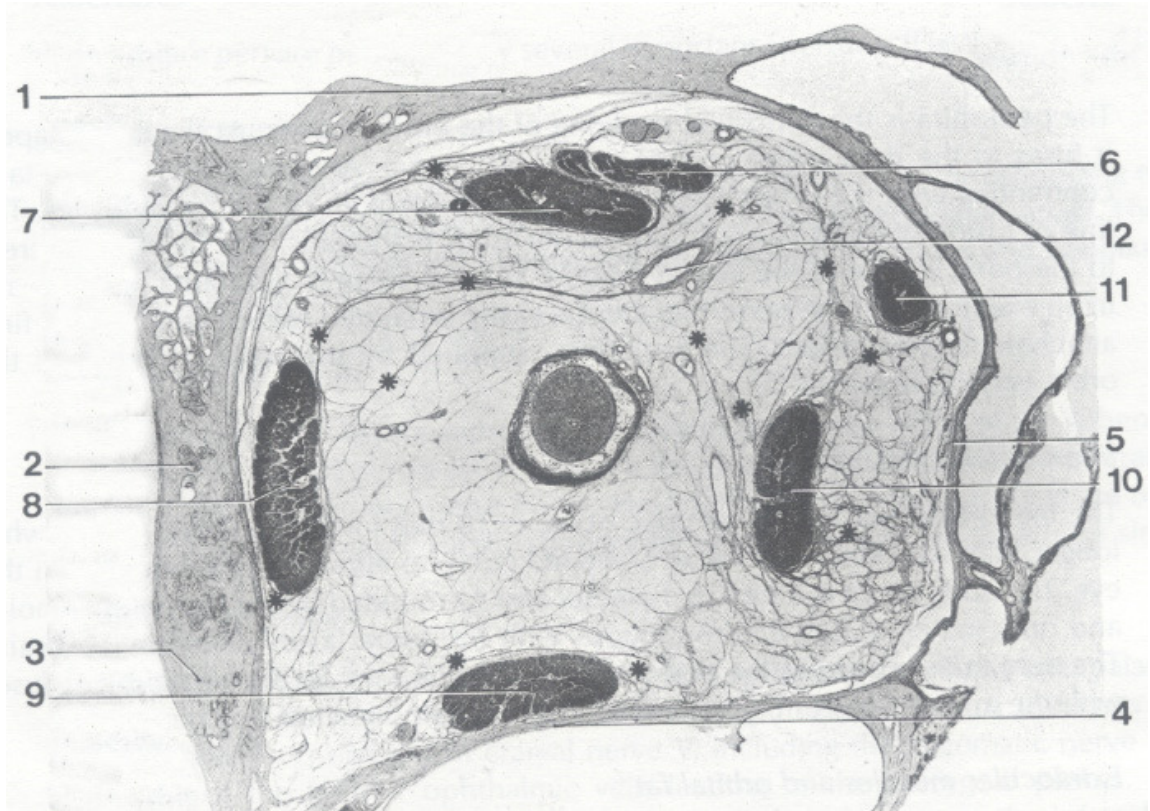
## 1.1. LYMPHÔM HỐC MẮT

### 1.1.1. Đại cương:

#### 1.1.1.1. Sơ lược giải phẫu hốc mắt:

Hốc mắt là một khoảng không gian giới hạn giữa các xương hốc mắt, có hình tháp có đỉnh hướng ra sau, chứa nhãn cầu và các phần phụ (cơ vận nhãn ngoài, các dây thần kinh, mỡ và các mạch máu). Hốc mắt được cấu tạo từ bảy xương: xương trán, xương bướm, xương hàm trên, xương gò má, xương lệ, xương khẩu cái và xương sàng. Các xương này liên kết thành bốn thành: thành trên (trần hốc mắt), thành trong, thành dưới (sàn hốc mắt) và thành ngoài. Các thành hốc mắt bị mất liên tục ở ba khe và lỗ: lỗ thị, khe hốc mắt trên và khe hốc mắt dưới, là nơi để các thần kinh và mạch máu đi ra và đi vào hốc mắt. Hốc mắt có mối tương quan giải phẫu với các cấu trúc khác trên hộp sọ gồm hố sọ trước, xoang trán (thành trên), hố sọ giữa (thành ngoài), xoang hàm (thành dưới), và xoang sàng, xoang bướm, hốc mũi, và hốc khí sàng (thành trong).

Các mô và tổ chức trong hốc mắt gồm: thần kinh thị, các cơ vận nhãn, mô mỡ hốc mắt, các thần kinh ngoài biên (II, IV, VI), các thần kinh cảm giác, tuyến lệ, hệ thống mạch máu và mô lymphô (*Hình 1.1*).



**Hình 1.1.** Mặt cắt trán (60m) của hốc mắt phải ở vùng hậu cầu (2,1mm sau nhãn cầu). 1, Xương trán; 2, Cánh lớn của xương bướm; 3, Xương gò má; 4, Xương hàm; 5, Xương sàng; 6, Cơ nâng mi trên; 7, Cơ trực trên; 8, Cơ trực ngoài; 9, Cơ trực dưới; 10, Cơ trực trong; 11, Cơ chéo trên; 12, Tĩnh mạch mắt trên; “Nguồn: *American Academy of Ophthalmology, 2014-2015*”[29].

#### ***1.1.1.2. Đại cương về lymphôm:***

Lymphôm là những bệnh lý ác tính không đồng nhất của các dòng lymphô bào, có thể xảy ra tại hạch (lymphôm tại hạch), cũng có thể phát sinh ở những mô lymphô ngoài hạch (lymphôm ngoài hạch). Dựa vào mô học có hay không có tế bào Reed-Sternberg, lymphôm được chia thành 2 nhóm chính là lymphôm không Hodgkin (không có tế bào Reed-Sternberg), và lymphôm Hodgkin hay bệnh Hodgkin (có tế bào Reed-Sternberg). Các



lymphôm ngoài hạch nói chung chiếm khoảng 25% – 50% tổng số các lymphôm không Hodgkin; trong khi đó, chỉ khoảng 2% - 5% tổng số các lymphôm Hodgkin xuất hiện ngoài hạch. Theo y văn và các nghiên cứu, phần lớn các lymphôm ngoài hạch xuất hiện ở đường tiêu hoá, tiếp theo là ở da, vòng Waldeyer, hệ thần kinh trung ương, các tuyến nước bọt, hốc mắt, phổi, xương, mũi xoang, tuyến giáp, tuyến tiền liệt, tuyến vú, và các nơi khác[3],[29],[35],[58],[70],[86],[145],[155].

### **1.1.2. Dịch tễ học:**

Theo các nghiên cứu, lymphôm hốc mắt chiếm khoảng 2% - 5% tổng số các trường hợp lymphôm, và khoảng 5% - 15% các trường hợp lymphôm ngoài hạch[29],[35],[58],[155]. Theo Yanoff[155], khoảng 2% các lymphôm ngoài hạch xảy ra tại hốc mắt. Tại bệnh viện Chợ Rẫy[8], năm 2004, có 1% lymphôm ngoài hạch xuất hiện ở hốc mắt. Trong đó, lymphôm không Hodgkin chiếm ưu thế tuyệt đối, lymphôm Hodgkin rất hiếm xuất hiện. Trong năm 1989, Jakobiec đã nêu lên 1 ca duy nhất bị lymphôm Hodgkin hốc mắt trong một khảo sát kéo dài 10 năm, và 2 ca được nêu riêng lẻ trong y văn của Fratkin (1978), Patel và Rootman (1983)[80]. Sau đó, rải rác từ 1993 đến 1999, có bốn (04) báo cáo ca lâm sàng từng trường hợp riêng lẻ về lymphôm Hodgkin hốc mắt của Park và Goins (1993), Sahjpaol (1996), Gross (1998), Klapper (1999). Năm 2008, nghiên cứu hồi cứu 115 ca lymphôm hốc mắt và phần phụ từ năm 1971 đến 2004 của Lagoo[89] cho thấy chỉ có 1 ca là lymphôm Hodgkin. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đề cập đến lymphôm không Hodgkin ở hốc mắt.

Tại hốc mắt, lymphôm là một trong những loại u thường gặp nhất. Tỷ lệ này khác nhau tùy theo các nghiên cứu và y văn. Theo Học viện Nhân khoa Mỹ (2014)[29], các u này chiếm khoảng 20% tổng số các loại u ở hốc mắt. Theo Bardenstein[35], lymphôm hốc mắt chiếm khoảng 6% - 8%. Theo Esmaeli[58], có 10% u hốc mắt là lymphôm, và chiếm 40% - 60% các u có nguồn gốc mô lymphô ở hốc mắt. Tại bệnh viện Mắt TP.HCM, trong 5 năm (1999 – 2003), lymphôm chiếm tỷ lệ cao nhất (34%) trong các u hốc mắt ở người lớn[12].

Tỷ lệ mắc bệnh hàng năm của các lymphôm dòng B (loại lymphôm thường gặp nhất) thay đổi từ 15/100.000 người ở Mỹ và các nước châu Âu, cho đến khoảng 1,2/100.000 người ở Trung Quốc[3]. Trong những thập niên gần đây, tỷ lệ mắc bệnh hàng năm tăng dần 3% - 4% mỗi năm[3]. Trong đó, tỷ lệ mắc bệnh hàng năm của lymphôm hốc mắt và phần phụ có mức độ tăng cao nhất, lên đến 6,5% mỗi năm[125]. Tại Đan Mạch, theo Sjo[125], tần suất mắc bệnh lymphôm ở hốc mắt tăng nhanh 3,4% mỗi năm trong thời gian 1980 – 2005. Tỷ lệ này tăng cao song hành với việc giảm tỷ lệ chẩn đoán nhầm nhờ ứng dụng của các chẩn đoán sinh học phân tử. Theo Học viện nhân khoa Mỹ[29], khoảng 90% các chẩn đoán tăng sản mô lymphô lành tính có đặc điểm tăng sinh đơn dòng của tế bào lymphô (lymphôm) dựa trên hoá mô miễn dịch và di truyền phân tử.

Lymphôm hốc mắt đa số xuất hiện ở lứa tuổi trên 50 (50 – 70 tuổi). Các y văn và các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt trong phân bố bệnh theo giới tính. Tuy nhiên, có sự phân bố khác nhau theo tuổi và giới ở một số loại lymphôm như lymphôm loại lymphô bào thường xảy ra ở người già, lymphôm loại nguyên bào lymphôm thường xảy ra ở nam giới trẻ,

lymphôm dạng nốt thường gặp ở tuổi trung niên, và lymphôm Burkitt thường xảy ra ở trẻ em[28],[29],[35],[45],[58],[120],[155].

Về mặt diễn tiến của bệnh, các lymphôm hốc mắt thường được cho rằng hiếm có biểu hiện lymphôm toàn thân, nhưng những nghiên cứu gần đây, theo dõi trong một thời gian dài, cho thấy ít nhất 50% số bệnh nhân sẽ có biểu hiện lymphôm toàn thân sau 10 năm, và tỷ lệ sống còn 5 năm của lymphôm dạng MALT ở hốc mắt và phần phụ của mắt cao hơn những nghiên cứu trước kia, với sự gia tăng tỷ lệ tử vong của nhóm các lymphôm hốc mắt độ ác cao[33]. Các lymphôm dạng MALT có thể tự thoái triển tạm thời trong khoảng 5% - 15% các trường hợp[26]. Tuy nhiên, cũng có thể chuyển đổi dạng mô học thành một lymphôm diễn tiến nhanh, thường là dạng tế bào lớn. Những chuyển dạng này xảy ra ở khoảng 15% - 20% các trường hợp, thường sau vài năm, và không liên quan đến điều trị. Ngược lại, các lymphôm độ ác trung bình và cao thường phát triển nhanh, và có thể tử vong trong vòng vài tháng nếu không điều trị[29],[36],[58].

### **1.1.3. Sinh bệnh học:**

Tiến bộ lớn nhất trong nghiên cứu sinh bệnh học của lymphôm cũng như phân loại lymphôm đều dựa trên những đặc điểm miễn dịch của các dấu ấn bề mặt cùng với đặc điểm di truyền phân tử của các lymphô bào. Điểm khác biệt chính với các loại bứu khác là sinh bệnh học, chẩn đoán và phân loại lymphôm dựa trên bệnh học miễn dịch và sinh học phân tử.

Mối liên hệ giữa các giai đoạn phát triển của các dòng lymphô bào và loại lymphôm được xác định dựa trên giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch. Các u có thể phát triển từ các tế bào trung tâm mầm (lymphôm dạng nang),

các tế bào áo nang (lymphôm tế bào áo nang), hoặc các tế bào B nhớ (lymphôm dạng MALT). Tất cả các dạng lymphôm đều xuất phát từ những sai lệch trong quá trình trưởng thành tự nhiên của các dòng lymphô bào do vùng gen thụ thể kháng nguyên chuyển nằm cạnh vùng gen sinh ung, gây mất điều hoà của gen sinh ung; hoặc các prôtein của gen sinh ung được hình thành do sự kết hợp giữa hai đoạn gen khác nhau[60],[68],[79],[105]. Đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể được mô tả trong 90% các trường hợp lymphôm toàn thân, còn ở lymphôm hạch mắt tỷ lệ này thấp hơn (Bảng 1.1).

**Bảng 1.1. Các đột biến gen sinh bệnh của một số lymphôm thường gặp ở hạch mắt[60],[68],[79].**

Loại lymphôm	Đột biến NST	Biểu hiện gen	Tỷ lệ xuất hiện
Lymphôm MALT tế bào B	t(11;18)(q21;q21)	MALT1-AP12	30% - 50%
	t(14;18)(q32;q21)	MALT1-IgH	38%
	t(1;14)(p22;q32)	bcl10-IgH	
	t(1;2)(p22;p12)	bcl10-IgK	
Lymphôm dạng nang	t(14;18)(q32;q21)	bcl2-IgH	85%
Lymphôm tế bào áo nang	t(11;14)(q13;q32)	bcl1-IgH	60% - 70%
Lymphôm lan tỏa tế bào B lớn	t(3;14)	bcl6	30% - 35%
	t(14;18)		20% - 25%
	t(8;14)		hiếm gặp

Đa số các nghiên cứu cho thấy hiện tượng sai lệch xảy ra trong quá trình đáp ứng tự nhiên của các lymphô bào với các hiện tượng viêm nhiễm xảy ra trong cơ thể. Một số nghiên cứu cho thấy có sự hiện diện của lymphôm trong các tình trạng kích thích kháng nguyên mạn tính, hoặc các bệnh lý nhiễm trùng, suy giảm miễn dịch và tự miễn. Chẳng hạn trong

lymphôm dạng MALT ở hốc mắt, các nghiên cứu thấy có sự bất thường DNA do các tác nhân nhiễm trùng như *Chlamydia psittaci* và *Helicobacter pylori* [31],[55],[119],[157].

#### **1.1.4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:**

##### **1.1.4.1. Các đặc điểm lâm sàng:**

Các biểu hiện lâm sàng thường gặp của lymphôm hốc mắt bao gồm u hốc mắt (60% - 100%), lồi mắt (24% - 80%), song thị (15% - 55%), sụp mi (10% - 20%). Ngoài ra, thỉnh thoảng gặp các biểu hiện khác như phù kết mạc – mi, sợ ánh sáng, chảy nước mắt, xốn cộm, đau nhức, ... Giảm thị lực rất hiếm gặp, khi thần kinh thị bị xâm lấn hoặc chèn ép[30],[58],[70],[90].

Biểu hiện u hốc mắt có thể xuất hiện ở mi mắt, hoặc ở kết mạc nhãn cầu (Hình 1.1). U biểu hiện ở kết mạc điển hình là một khối màu đỏ hồng giống màu thịt cá hồi; còn biểu hiện ở mi mắt là các khối chắc, bề mặt láng, di động, ấn thụt vào hốc mắt nếu không xâm lấn vào các mô xung quanh. Đa số là một khối đơn độc, khu trú trong hốc mắt, hiếm khi gồm nhiều khối rải rác quanh hốc mắt[30],[38],[67],[97],[148].

Dấu hiệu lồi mắt xảy ra khi u kích thước lớn nằm ở vùng hốc mắt sau, hoặc lan ra hốc mắt sau[30],[38]. Lồi mắt có thể thẳng trục hoặc lệch trục tùy theo vị trí, và kích thước của khối u (Hình 1.2).

Song thị ít gặp ở những trường hợp hoặc lồi mắt quá mức, hoặc u thâm nhiễm vào các cơ vận nhãn gây hạn chế vận nhãn từng hướng hoặc toàn bộ các hướng.



**Hình 1.2.** Triệu chứng lâm sàng của lymphôm hốc mắt. *Phải*, Lymphôm ở hai mắt có biểu hiện phù nề nhẹ mi hai bên, sụp mi, và nhãn cầu lệch nhẹ xuống dưới; *Trái*, Lymphôm hốc mắt có biểu hiện ở kết mạc. "*Nguồn: Konrad H., et al., 2006*"[86].

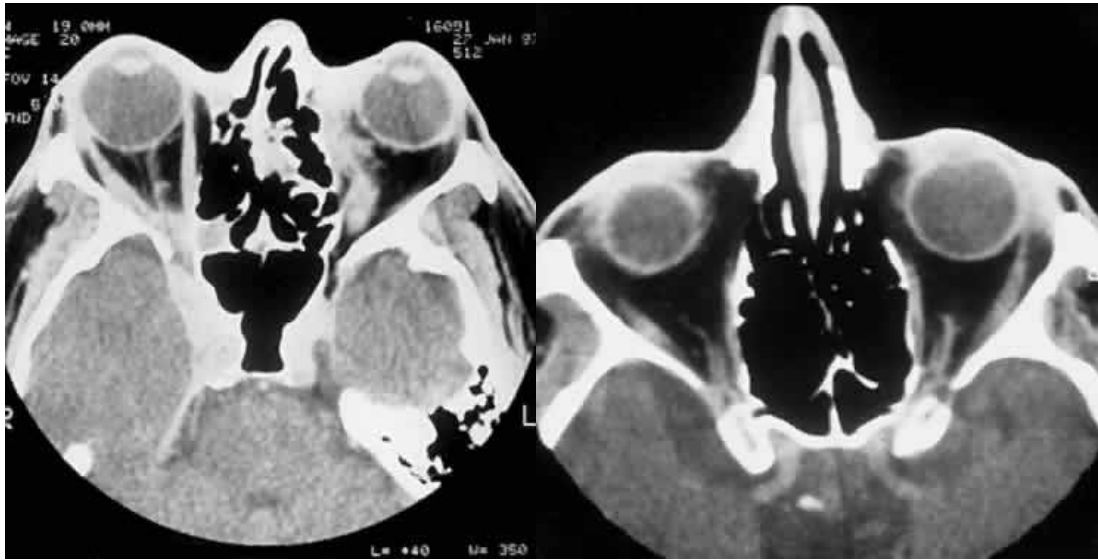
Tuy nhiên, các triệu chứng này không đặc hiệu cho lymphôm hốc mắt, không giúp phân biệt với các loại u hốc mắt khác, cũng như với biểu hiện tăng sản lành tính của mô lymphô ở hốc mắt[67].

#### ***1.1.4.2. Các đặc điểm cận lâm sàng:***

Chẩn đoán hình ảnh học đối với lymphôm ở hốc mắt tương tự các u hốc mắt khác, dựa vào siêu âm B hốc mắt và CT scan/MRI.

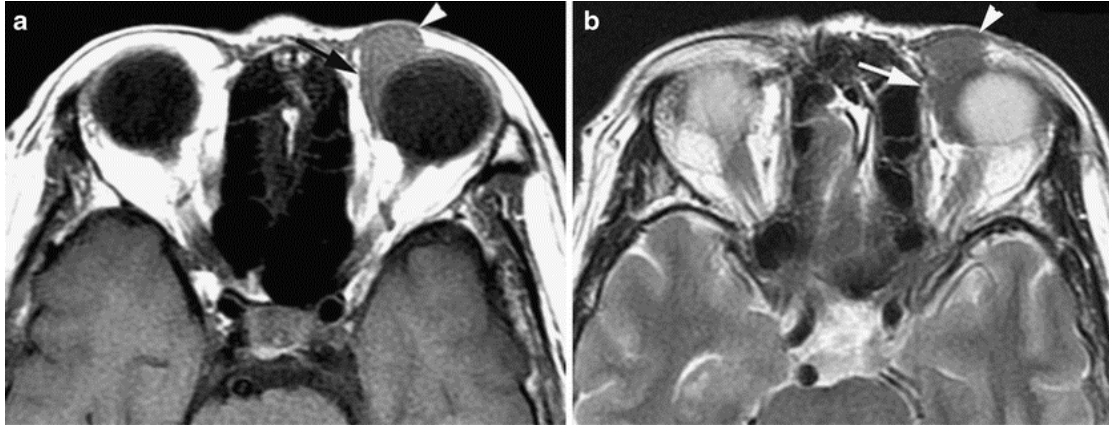
Siêu âm B giúp xác định vị trí khối u trong hốc mắt, và mối tương quan của khối u với các cấu trúc xung quanh như thành nhãn cầu, cơ vận nhãn. Hạn chế của siêu âm B là rất khó quan sát được toàn bộ khối u, nhất là những u nằm sát thành xương hốc mắt, hoặc u lớn lan tỏa, và lan ra vùng đỉnh hốc mắt. Lymphôm hốc mắt có phản âm kém, mật độ đồng nhất, ôm theo thành nhãn cầu[30],[36],[58],[70],[155].

Hình ảnh của lymphôm trên CT scan có dạng khối đậm độ cao, đồng nhất, tăng quang nhẹ. Khi nằm sát các mô có đậm độ cao hơn như thành nhãn cầu, thần kinh thị, và các thành xương, khối u có giới hạn rõ rệt, như ôm sát (đúc khuôn – molding sign) theo thành nhãn cầu, thần kinh thị và thành xương, rất hiếm khi có xâm lấn thần kinh thị và hủy xương (Hình 1.3). Tuy nhiên, rất khó phân biệt giới hạn của u với các mô có đậm độ tương đương như cơ vận nhãn. Khi có biểu hiện lan rộng, giới hạn của u không đều, hơi mờ[36],[58],[67],[70],[86],[145],[155].



**Hình 1.3.** Hình ảnh CT scan của lymphôm hốc mắt. *Phải*, Ổ lát cắt trực, khối u hốc mắt trên đậm độ đồng nhất, lan toả, giới hạn khá rõ, ôm sát thành nhãn cầu, cơ vận nhãn, và thành xương hốc mắt, không có dấu hủy xương; *Trái*, Lát cắt trực thấy tổn thương lymphôm hai bên nằm ở hốc mắt trước, và lymphôm ở tuyến lệ trái. "*Nguồn: Konrad H., et al., 2006*"[86].

Trên MRI, u có đậm độ kém hơn so với mỡ hốc mắt, và đậm độ tương đương với não trên phim T1, có dấu hiệu tăng quang nhẹ. U có giới hạn, tương tự như trên CT scan, rõ so với các mô xung quanh (Hình 1.4).



**Hình 1.4.** Hình ảnh MRI của lymphôm hốc mắt trái cho thấy khối u trên trong hốc mắt đậm độ đồng nhất, giới hạn rõ, ôm theo thành nhãn cầu và thành xương hốc mắt. *Trái*, phim T1. *Phải*, phim T2. "Nguồn: Xian J., et al., 2010"[153].

Tuy nhiên, các dấu hiệu trên chẩn đoán hình ảnh học không đặc hiệu trong chẩn đoán lymphôm hốc mắt. Trong tất cả các nghiên cứu, CT scan/MRI được dùng với mục đích chính là xác định vị trí để sinh thiết u, xác lập hướng xạ trị, theo dõi đáp ứng điều trị[52].

#### ***1.1.5. Chẩn đoán phân biệt:***

Với các đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học không đặc hiệu, lymphôm hốc mắt thường được chẩn đoán phân biệt với các bệnh sau:

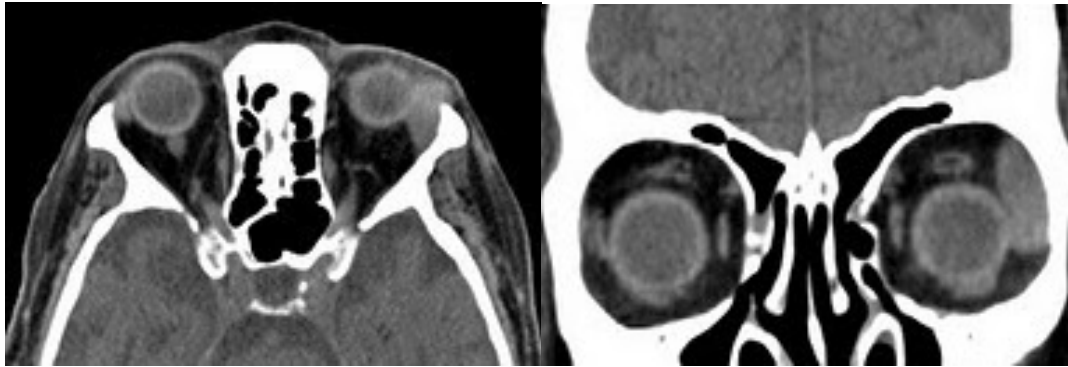
##### ***1.1.5.1. U giả do viêm (Inflammatory pseudotumor):***

U giả do viêm là tình trạng viêm mạn tính không đặc hiệu vô căn. Các biểu hiện lâm sàng có thể xuất hiện đột ngột, cấp tính với dấu hiệu lồi mắt đau nhức kèm rối loạn vận nhãn, sưng đỏ phù mi; hoặc xuất hiện với khối u đơn độc khu trú hoặc lan toả[23],[43],[66],[136],[149],[153],[155].

Trên CT scan và MRI, có thể thấy các khối u giả lan toả có tăng đậm độ do tình trạng tăng tưới máu của phản ứng viêm, kèm có thể biểu hiện

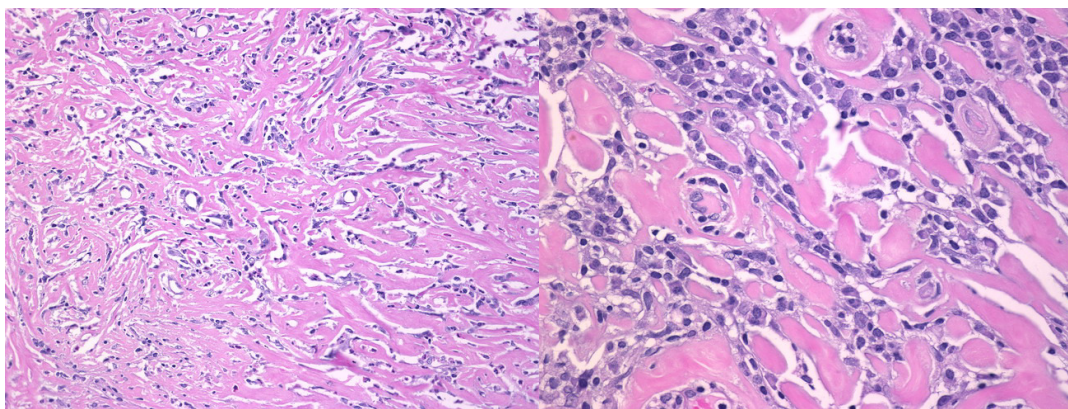


phù mô xung quang và tăng kích thước các cơ vận nhãn. Nếu có hình ảnh chèn ép các mô lân cận và dấu huỷ xương, rất khó để chẩn đoán phân biệt u giả do viêm với các bệnh lý u tân sinh ở hốc mắt.



**Hình 1.5.** Hình ảnh CT scan của u giả do viêm ở hốc mắt trái. "*Nguồn: Chaudhry I.A, et al., 2008*"[43].

Chẩn đoán giải phẫu bệnh của u giả do viêm thường dựa trên hình ảnh mô có thâm nhiễm các dòng bạch cầu đa nhân, và các dòng lymphô bào ở giai đoạn sớm, hoặc ở giai đoạn tiến triển, thấy có sự hình thành các nang lymphô, và tăng sinh mô sợi[23],[43],[66],[149],[153],[155].



**Hình 1.6.** Hình ảnh giải phẫu bệnh của u giả viêm cho thấy hình ảnh thâm nhiễm lymphô bào và tăng sinh mô sợi (HE, x100, x400). "*Nguồn: Chaudhry I.A. et al., 2008*"[43].

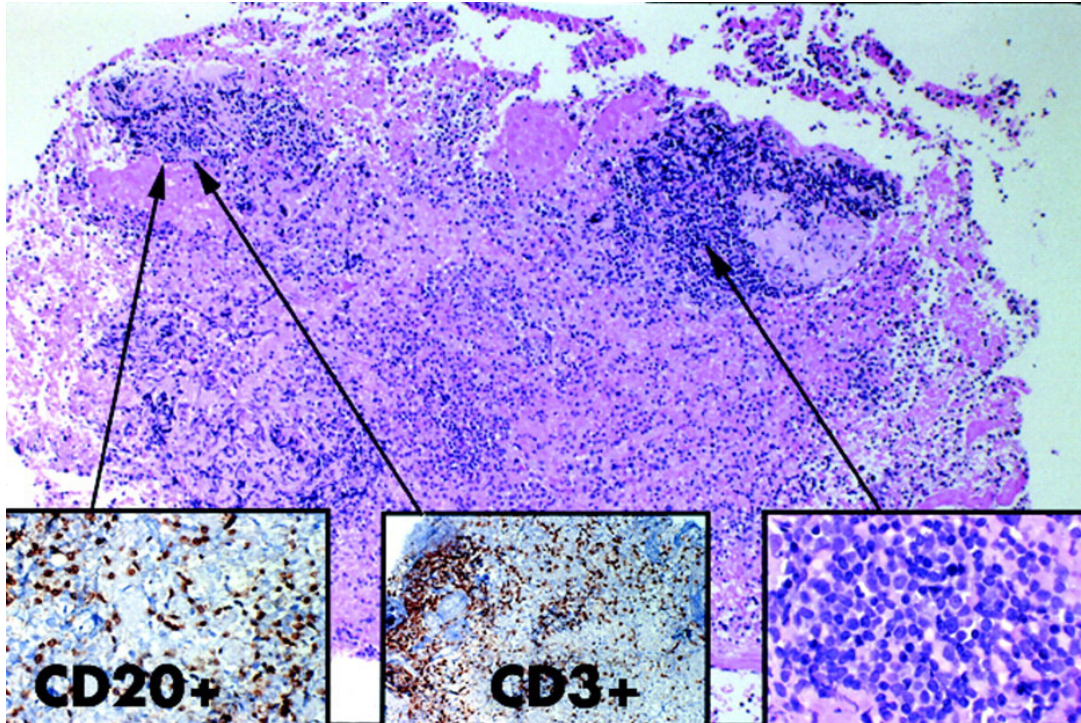
### ***1.1.5.2. Tăng sản mô lymphô lành tính:***

Đây là một phản ứng lành tính của mô lymphô, gồm đa dòng tế bào, có biểu hiện lâm sàng rất giống với lymphôm. Theo thống kê tại bệnh viện Mắt TP.HCM, tăng sản mô lymphô lành chiếm khoảng 11% tổng số các u hốc mắt trong 5 năm (1999 – 2003). Tần suất xuất hiện bệnh xảy ra như nhau ở cả hai giới, và thường xảy ra ở lứa tuổi trung niên (sau 40 tuổi)[12].

Trên lâm sàng, những u dạng này rất khó phân biệt với các lymphôm ác, và có thể là biểu hiện của lymphôm tế bào B. Bệnh có biểu hiện như một tổn thương viêm mạn tính không rõ nguyên nhân, thường xảy ra ở một bên, nhưng cũng có thể ở hai bên. Dấu hiệu lâm sàng có thể gặp là u hốc mắt, lồi mắt, phù mi, sưng nề hốc mắt, và hạn chế vận nhãn. Các biểu hiện hình ảnh học (CT scan và MRI) cũng rất giống của lymphôm là khối u có đậm độ đồng nhất lan toả hoặc khu trú, giới hạn khá rõ, ôm sát (đúc khuôn) quanh nhãn cầu, các mô xung quanh và các thành xương, không tăng đậm độ với thuốc cản quang[23],[43],[66],[134],[149],[153],[155].

Về mặt giải phẫu bệnh học, tăng sản mô lymphô lành tính có thể xuất hiện dưới các dạng sau[23],[43],[66],[85],[101],[133],[153],[155]:

- Phản ứng tăng sản nang
- Phản ứng tăng sản xoang
- Phản ứng tăng sản vùng cận vỏ
- Phản ứng tăng sản hỗn hợp.



**Hình 1.7.** Hình ảnh giải phẫu bệnh của tăng sản mô lymphô lành tính. Hình ảnh thâm nhiễm và tăng sinh đa dòng tế bào lymphô và các nang lymphô của tăng sản mô lymphô lành tính (HE x100). *CD20+*, nhuộm hoá mô miễn dịch lymphô bào dòng B; *CD3+*, nhuộm hoá mô miễn dịch lymphô bào dòng T. "Nguồn: Eagle R.C., 2008"[65].

Các tiêu chuẩn chẩn đoán của tăng sản mô lymphô lành tính:

- Vùng tổn thương có đa dòng tế bào viêm, như các tế bào lymphô, tương bào, mô bào, và bạch cầu đa nhân.

- Các nang lymphô có trung tâm mầm, có thể có hiện tượng phân bào xảy ra giới hạn trong trung tâm mầm. Thường thấy các nang lymphô phản ứng xen kẽ với các cấu trúc lymphô bình thường.

- Không có hiện tượng biệt hoá.

- Có các biểu hiện của hiện tượng viêm như tế bào dạng tương bào, thể Russel, hiện tượng thâm nhiễm mao mạch với các tế bào nội mô bị phù.

### **1.1.6. Đặc điểm giải phẫu bệnh và phân loại:**

Trong khi, các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học không cho phép chẩn đoán xác định, giải phẫu bệnh thường quy và giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch cho phép chẩn đoán chính xác lymphôm dựa trên hình thái học và miễn dịch phân tử của tế bào[3],[10],[11],[20],[69],[74],[79],[117].

Các mẫu xét nghiệm giải phẫu bệnh của lymphôm hốc mắt có thể được lấy từ sinh thiết mở (biopsy) hoặc sinh thiết chọc hút bằng kim nhỏ (FNAB). Sinh thiết mở được lựa chọn nhiều hơn vì tính chính xác cao khi lấy mẫu (lấy trúng mô u cần lấy), và cho kết quả cũng có độ chính xác cao hơn, nhưng có nhược điểm là gây sang chấn lớn (vết mổ, đường mổ) cho vùng mi hốc mắt. Trong khi đó, FNAB lấy mẫu nhanh, sang chấn ít, nhưng độ chính xác không cao khi lấy mẫu, nhất là các mẫu nằm sâu trong hốc mắt, và không sờ chạm được.

Trong đó, giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch có ưu thế trong việc xác định nguồn gốc u mô lymphô nhờ kháng nguyên LCA, chẩn đoán phân biệt tăng sản phản ứng lành tính của mô lymphô và lymphôm, đồng thời nhuộm hoá mô miễn dịch các kháng nguyên bề mặt của các dòng tế bào lymphô, mặc dù không đánh giá tuyệt đối đặc tính đơn dòng của lymphôm, có khả năng giúp chẩn đoán và phân nhóm lymphôm theo bảng phân loại REAL/WHO[13],[56].

#### ***1.1.6.1. Phân loại lymphôm không Hodgkin:***

Từ năm 1832, Thomas Hodgkin mô tả những bệnh nhân đầu tiên được xem là bị bệnh lymphôm với thuật ngữ “*bệnh tuyến hấp thu*”. Đến năm 1845, Rudolf Virchow sử dụng thuật ngữ “*lymphôsarcom*” cho bệnh

lymphôm. Và đến 1871, Theodore Billroth đề xuất sử dụng từ “*lymphôm ác*”. Tiếp theo sau đó, cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, các phát hiện mới trong mô tả hình thái học tế bào của bệnh lymphôm đã giúp nâng sự hiểu biết cũng như cụ thể hóa từng phân nhóm của bệnh lymphôm.

Có rất nhiều bảng phân loại đã được sử dụng cho đến nay, nhưng chỉ có một vài bảng được sử dụng rộng rãi như bảng phân loại Rappaport (1966), bảng phân loại Kiel (1974), bảng phân loại Lukes – Collins (1975), bảng phân loại thực hành (Working Formulation – WF)(1982). Tuy nhiên, các bảng phân loại này chủ yếu hoặc chú trọng đến chẩn đoán phân loại theo giải phẫu bệnh (bảng Rappaport, bảng Kiel), hoặc chú trọng đến tiên lượng và điều trị (bảng phân loại thực hành – WF). Do đó, các bảng này không được sử dụng thống nhất trên thế giới, mà thường sử dụng cho nội bộ khu vực như bảng Rappaport và bảng phân loại thực hành dùng ở Mỹ, bảng Kiel dùng ở châu Âu[69],[74],[75],[79],[87],[101],[102],[106].

Năm 1994, hội nghị Lymphôm quốc tế ở Berlin, Đức đã đề nghị bảng phân loại mới REAL (Revised European – American Lymphoma Classification – Phân loại lymphôm Âu – Mỹ đã điều chỉnh). Đến năm 2001, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã chấp nhận, điều chỉnh, bổ sung, và đưa ra bảng phân loại toàn diện hiện đại dựa trên bảng phân loại REAL gọi là bảng phân loại REAL/WHO. Bảng phân loại này dựa trên sự tổng hợp nhiều yếu tố như đặc điểm lâm sàng, đặc điểm hình thái, đặc điểm miễn dịch, đặc điểm di truyền, và đặc điểm diễn tiến của bệnh. Trong đó, yếu tố hình thái học tế bào vẫn đóng vai trò quan trọng, và là yếu tố quyết định trong một số phân nhóm; các yếu tố miễn dịch, di truyền, hình dạng cũng có vai trò chính trong một số phân nhóm. Do đó, bảng này giúp cho các bác

sĩ lâm sàng chẩn đoán, điều trị, và tiên lượng tốt hơn đối với từng loại bệnh. Qua bảng phân loại này, WHO đã nhấn mạnh rằng mỗi loại lymphôm có một biểu hiện lâm sàng riêng biệt, và cần được điều trị như một bệnh riêng biệt, chứ không dựa trên nhóm lâm sàng (ví dụ: lymphôm độ ác thấp, trung bình, hay cao, v.v...)[69],[74],[79],[87]. Cho đến nay, bảng phân loại REAL/WHO đã được hầu hết các quốc gia trên thế giới sử dụng, và được cập nhật vào năm 2008 (Bảng 1.2).

**Bảng 1.2. Bảng phân loại REAL/WHO (2008) của lymphôm không Hodgkin[79].**

<b>TÂN SINH TIỀN LYMPHÔ TẾ BÀO B VÀ T</b>
Bệnh bạch cầu/ Lymphôm tiền nguyên bào lymphô B
Không đặc hiệu
Có chuyển đoạn t(9;22)(q34;q11.2), BCR/ABL
Có chuyển đoạn t(v;11q23); tái sắp xếp MLL
Có chuyển đoạn t(12;21)(q13;q22); TEL/AML1 (ETV6-RUNX-1)
Có đa bội
Có thiếu bội
Có chuyển đoạn t(5;14)(q31;q32)(IL3-IGH)
Có chuyển đoạn t(1;19)(q23;p13.3); (E2A-PBX1;TCF3/PBX1)
Bệnh bạch cầu/ Lymphôm tiền nguyên bào lymphô T
<b>TÂN SINH TẾ BÀO B TRƯỞNG THÀNH</b>
Bệnh bạch cầu mạn lymphô bào B/ Lymphôm loại lymphô bào nhỏ
Bệnh bạch cầu tiền lymphô tế bào B
Lymphôm vùng rìa của lách

Bệnh bạch cầu tế bào tóc
Lymphôm/Bệnh bạch cầu lách, không thể xếp loại
Lymphôm tế bào B nhỏ vùng tuỷ đỏ lan toả của lách
Bệnh bạch cầu tế bào tóc đa dạng
Lymphôm lymphô – tương bào
Waldenstrom đại globulin huyết
Bệnh chuỗi nặng
Bệnh chuỗi nặng alpha
Bệnh chuỗi nặng gamma
Bệnh chuỗi nặng mu
Đa u tuỷ tương bào
U tương bào đơn độc của xương
Lymphôm ngoài hạch vùng rìa của MALT
Lymphôm vùng rìa hạch
Lymphôm vùng rìa hạch ở trẻ em
Lymphôm dạng nang
Lymphôm dạng nang ở trẻ em
Lymphôm trung tâm nang nguyên phát ở da
Lymphôm tế bào áo nang
Lymphôm lan toả loại tế bào B lớn, không đặc hiệu
Lymphôm tế bào B lớn giàu tế bào T
Lymphôm lan toả tế bào B lớn nguyên phát của hệ thần kinh trung ương
Lymphôm lan toả tế bào B lớn nguyên phát ở da
Lymphôm lan toả tế bào B lớn nguyên phát, EBV(+) của người già



Lymphôm lan toả tế bào B lớn kết hợp viêm mạn tính
Bệnh u hạt dạng lymphô
Lymphôm lan toả loại tế bào B lớn nguyên phát ở trung thất
Lymphôm lan toả tế bào B lớn nội mạch
Lymphôm lan toả tế bào B lớn ALK(+)
Lymphôm nguyên tương bào
Lymphôm lan toả tế bào B lớn ở bệnh Castlemam đa ổ kết hợp nhiễm HHV8
Lymphôm tràn dịch nguyên phát
Lymphôm Burkitt
Lymphôm tế bào B, không thể xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa lymphôm lan toả tế bào B lớn và lymphôm Burkitt
Lymphôm tế bào B, không thể xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa lymphôm lan toả tế bào B lớn và bệnh Hodgkin cổ điển
<b>TÂN SINH DÒNG TẾ BÀO T VÀ TẾ BÀO DIỆT TỰ NHIÊN</b>
Bệnh bạch cầu tiền lymphô bào tế bào T
Bệnh bạch cầu lymphô bào lớn có hạt tế bào T
Bệnh lý tăng sinh lymphô mạn của tế bào diệt tự nhiên
Bệnh bạch cầu tế bào diệt tự nhiên diễn tiến nhanh
Bệnh tăng sinh lymphô bào T toàn thân EBV(+) ở trẻ em
Lymphôm giống thể bệnh đậu mùa bóng nước
Bệnh bạch cầu/ Lymphôm tế bào T ở người lớn
Lymphôm ngoài hạch tế bào T/ tế bào diệt tự nhiên, kiểu mũi
Lymphôm tế bào T kết hợp bệnh lý ruột



Lymphôm tế bào T gan lách
Lymphôm tế bào T dạng viêm mỡ dưới da
U sùi dạng nấm
Hội chứng Sézary
Bệnh lý tăng sinh lymphô bào T CD30(+) nguyên phát ở da
Bệnh tăng tạo sần dạng u lymphô
Lymphôm tế bào lớn thoái sản nguyên phát ở da
Lymphôm tế bào T gamma/delta ở da nguyên phát
Lymphôm tế bào T gây độc tế bào diễn tiến nhanh hướng biểu bì CD8(+) nguyên phát ở da
Lymphôm tế bào T trung bình/nhỏ CD4(+) nguyên phát ở da
Lymphôm tế bào T ngoại biên, không đặc hiệu
Lymphôm tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu
Lymphôm tế bào lớn thoái sản, ALK(+)
Lymphôm tế bào lớn thoái sản, ALK(-)

### ***1.1.6.2. Lymphôm không Hodgkin dòng tế bào B:***

Chiếm đa số các lymphôm không Hodgkin ngoài hạch, kể cả ở hốc mắt. Ở hốc mắt, lymphôm dòng B chiếm khoảng 85% - 90% các loại lymphôm ở hốc mắt[36],[41],[58],[154].

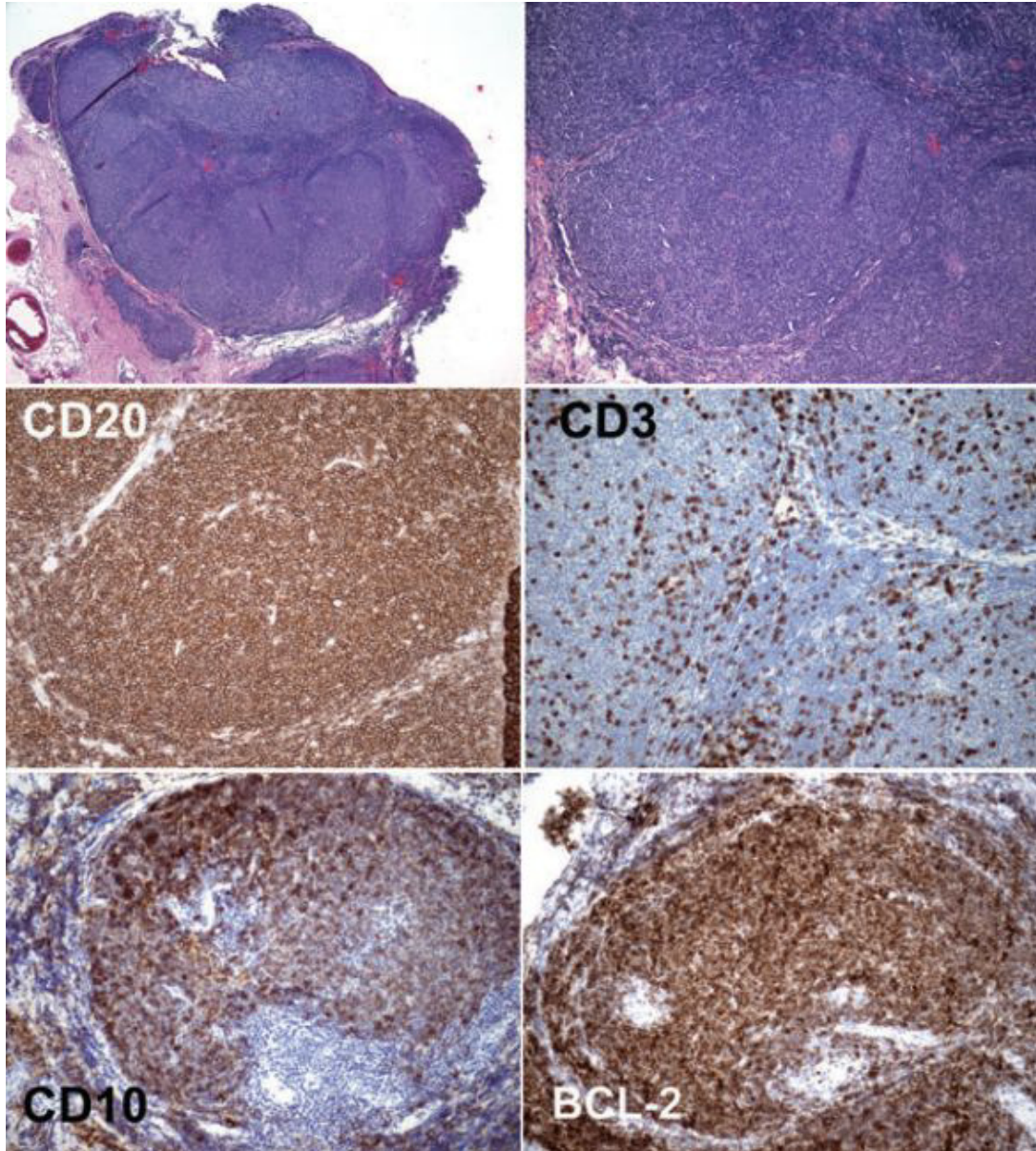
Theo phân loại REAL/WHO, các nghiên cứu cho thấy lymphôm hốc mắt dòng tế bào B thường gặp các loại sau:

- Lymphôm dạng MALT: 41% – 82%;
- Lymphôm dạng nang: 13% - 30%;

- Lymphôm tế bào B to lan toả: 4% - 21%;
- Lymphôm tế bào áo nang: 6 – 19%;
- Lymphôm lymphô bào nhỏ: 3 – 8%.

**Bảng 1.3.** Chẩn đoán hoá mô miễn dịch của một số loại lymphôm dòng tế bào B thường gặp ở hốc mắt[13],[36],[56].

Loại lymphôm	Các dấu hoá mô miễn dịch
Lymphôm dạng MALT	CD20(+), CD5(-), CD10(-), CD23(-)
Lymphôm dạng nang	CD20(+), CD5(-), CD10(+), CD23(+), bcl-2(+)
Lymphôm tế bào áo nang	CD20(+), CD5(+), CD10(-), CD23(-), CyclinD-1(+)
CLL/SLL	CD20(+), CD5(+), CD10(-), CD23(+), CyclinD-1(-)
Lymphôm lan toả tế bào lớn dòng B	CD20(+), CD5(+/-), CD10(+/-)



**Hình 1.8.** Lymphôm dạng nang. *Trên*, hình ảnh các nang tăng sinh không có trung tâm mầm và các đại thực bào (HE x 10 và x25). *Giữa trái*, các nang chứa nhiều tế bào lymphô B (nhuộm hoá mô miễn dịch CD20(+)) (x50). *Giữa phải*, các nang cũng có một ít tế bào lymphô T (nhuộm hoá mô miễn dịch CD3(+))(x50). *Dưới phải*, các nang bắt màu các dấu ấn tế bào nang CD10(+)(x50). *Dưới trái*, dấu ấn bcl-2(+) chứng tỏ nang tân sinh, khác với nang phản ứng (bcl-2(-))(x50). "*Nguồn: Eagle R.C.Jr., 2008*"[56].

### **1.1.6.3. Lymphôm không Hodgkin dòng tế bào T:**

Lymphôm không Hodgkin dòng tế bào T, hiếm gặp ở hốc mắt và phần phụ của mắt, và thường gặp 3 nhóm sau[36],[58],[154]:

- Lymphôm tế bào T/tế bào diệt tự nhiên ngoại biên thường gặp nhất, có đặc điểm không đồng nhất về hình thái học, và miễn dịch học.

- Bệnh bạch cầu/ lymphôm nguyên bào lymphô được hình thành từ các tế bào T ở tuyến ức và tuỷ xương. Nhóm bệnh này có thể có liên quan đến một loại retrovirus, HTLV – 1.

- U sùi dạng nấm và hội chứng Sézary là những dạng đặc biệt của lymphôm tế bào T ở da. Mặc dù, ở hốc mắt, u dạng nấm hiếm gặp, nhưng vẫn nhiều hơn các lymphôm tế bào T khác. Một vài trường hợp có thể tìm thấy tác nhân gây bệnh là HTLV – 1 và HTLV – 2.

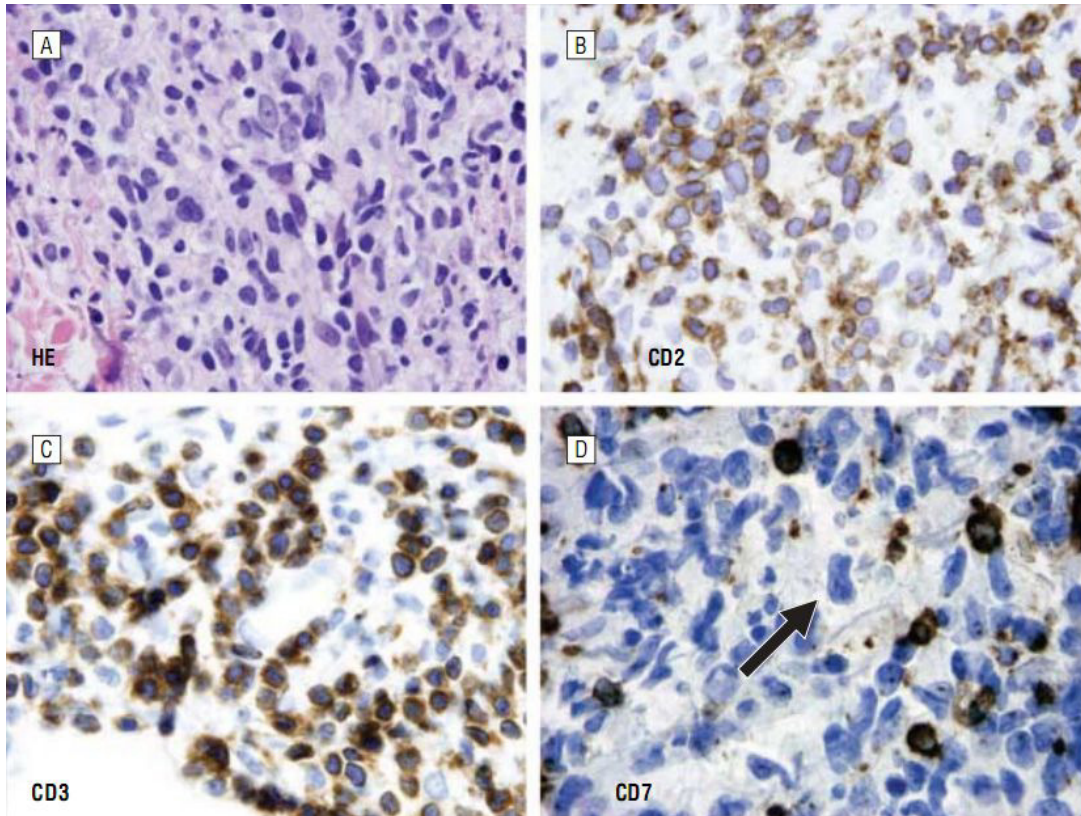
Các lymphôm không Hodgkin dòng tế bào T được xác định dựa vào phức hợp các dấu ấn miễn dịch dòng tế bào gồm CD2, CD3, CD7, CD30, CD45RO, CD56, Leu-22, UCHL-1. Các kháng nguyên CD3, CD4 (OPD4) thường đặc hiệu cho các lymphôm tế bào T, nhưng cũng chỉ xuất hiện trong khoảng 60% - 70% các lymphôm tế bào T. Có thể dùng các kháng nguyên khác để xác định dòng tế bào T như CD43 (L60, Leu-22, MT-1), CD45RA (MT-2), CD45RO (UCHL-1), và CD5, nhưng thường không đặc hiệu[155].

Trong hầu hết các lymphôm tế bào T ngoại biên có CD2(+), CD3(+), CD4 (+), CD8 (-)(Hình 1.8). CD30 có thể dương tính trong biến thể tế bào lớn, và nhiều trường hợp có thể nhầm với biến thể tế bào lớn thoái sản.

Trong các u dạng nấm và hội chứng Sézary, các tế bào T thường có các kháng nguyên CD3(+), CD4(+), CD8(-), CD7(-)[154].



Trong y văn và các nghiên cứu, lymphôm tế bào T ở hốc mắt rất hiếm gặp. Trong hầu hết các nghiên cứu, lymphôm tế bào T chiếm khoảng 1% - 2%, và đa số các trường hợp là lymphôm tế bào T ngoại biên.



**Hình 1.9.** Lymphôm T ngoại biên ở hốc mắt. A, tiêu bản thấy thâm nhiễm dày đặc lymphô bào không điển hình (HE, x100). B, các tế bào bắt màu hoá mô miễn dịch CD2(+) (x100). C, các tế bào bắt màu hoá mô miễn dịch CD3(+) (x100). D, các tế bào không bắt màu hoá mô miễn dịch CD7(-) (x100). "Nguồn: Janatpour K.A., et al., 2007"[81].

### 1.1.7. Đánh giá giai đoạn, tiên lượng, và diễn tiến tự nhiên:

#### 1.1.7.1. Đánh giá giai đoạn:

Trong lymphôm hốc mắt, việc đánh giá giai đoạn không đơn thuần xem xét tổn thương tại chỗ, mà cần phải khảo sát và đánh giá tổn thương toàn thân.

Các bước đánh giá giai đoạn:

- Xem xét bệnh sử.
- Khám lâm sàng: tổn thương tại mắt, hạch lân cận, và toàn thân.
- Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh tầm soát:
  - + CT scan/MRI hốc mắt – sọ não
  - + X quang/CT scan/MRI vùng ngực
  - + Siêu âm/CT scan/MRI vùng bụng
  - + Xạ hình xương
  - + PET scan toàn thân
- Các xét nghiệm sinh hoá – miễn dịch:
  - + Huyết đồ
  - + Tuỷ đồ
  - + LDH/máu
  - + Beta-2-microglobulin/máu
  - + Chức năng thận: Ure, Creatinin
  - + Chức năng gan
  - + HIV
  - + Dịch não tuỷ

Sau khi tổng hợp các kết quả khảo sát tổng quát, lymphôm không Hodgkin được đánh giá xếp giai đoạn trước điều trị. Bảng xếp giai đoạn được sử dụng rộng rãi hiện nay là bảng Ann Arbor[3],[36],[58].

Tuy nhiên, do thiết kế ban đầu dành cho bệnh lymphôm Hodgkin có diễn tiến bệnh khác với lymphôm không Hodgkin, bảng xếp giai đoạn Ann Arbor không thể hiện được mức độ lan rộng ở những vị trí cách xa nhau, không phân định rõ ràng giai đoạn III – IV ở những nhóm lymphôm không

Hodgkin độ ác trung bình, và không đánh giá được độ lớn của u và số lượng tổn thương ngoài hạch. Cho đến nay, có vài hệ thống xếp giai đoạn cho lymphôm không Hodgkin khác, hoặc biến thể từ bảng Ann Arbor hoặc dùng trong những trường hợp đặc biệt (lymphôm trẻ em, lymphôm đường tiêu hoá, ...), cũng như những thay đổi trong phân loại lymphôm không Hodgkin (REAL/WHO), nhưng bảng Ann Arbor vẫn được dùng phổ biến do tính dễ áp dụng trên lâm sàng[36][58].

Lymphôm hạch mắt thường có hai nhóm chính dựa trên diễn tiến lâm sàng gồm lymphôm diễn tiến chậm và lymphôm độ ác cao. Theo Bardenstein[36], đa số lymphôm hạch mắt có độ ác thấp và ở giai đoạn sớm IE (60% - 80%), 4% - 25% giai đoạn IIE, và 16% - 18% giai đoạn III - IV.

Sau khi điều trị, lymphôm không Hodgkin được đánh giá xếp giai đoạn lại nhằm đánh giá đáp ứng điều trị, nhất là trong những trường hợp vẫn còn các khối tổn thương trong hạch mắt. Việc đánh giá này, ngoài những khảo sát lâm sàng như trước khi điều trị, cần dựa trên kết quả sinh thiết tổn thương để đánh giá tình trạng mô học hiện tại của khối tổn thương còn tổn thương bấu giống tổn thương ban đầu, hay tổn thương bấu chuyển dạng, hay tổn thương viêm xơ sau điều trị[3],[50].

#### ***1.1.7.2. Tiên lượng:***

Tiên lượng của lymphôm không Hodgkin được dựa trên nhiều yếu tố khác nhau như độ mô học, loại tổn thương, vị trí tổn thương, ... Năm 1993, các nước Bắc Mỹ và châu Âu đã đưa ra bảng Chỉ số Tiên lượng Quốc tế (International Prognostic Index - IPI) nhằm mục đích tiên lượng chính xác hơn lymphôm không Hodgkin. IPI có thể giúp dự đoán nguy cơ tái phát, và thời gian sống còn toàn bộ dựa vào việc tổng hợp các yếu tố tuổi, giai đoạn

bệnh, tình trạng sức khỏe tổng quát, số lượng vị trí tổn thương ngoài hạch, và có hay không có sự gia tăng nồng độ LDH (lactate dehydrogenase) trong huyết thanh. Lượng beta-2-microglobulin/máu tăng có liên quan đến khối lượng tế bào bứu, và sự đáp ứng kém với điều trị[3],[28],[36],[58].

Tuy nhiên, do sự tiến bộ trong chẩn đoán và phân loại lymphôm không Hodgkin cũng như trong điều trị (thuốc điều trị nghiệm pháp nhắm trúng đích của dòng lymphô bào B – Rituximab), IPI được chỉnh sửa còn 3 nhóm (thấp: 0 điểm, trung bình: 1 – 2 điểm, cao: 3 – 5 điểm), và tỷ lệ sống còn của các nhóm đều tăng lên.

Bảng chỉ số tiên lượng quốc tế này chủ yếu được sử dụng để tiên lượng bệnh, hướng dẫn lựa chọn phác đồ điều trị, cũng như dự đoán kết quả điều trị của các nhóm lymphôm không Hodgkin.

Tuy nhiên, trên lâm sàng, bảng chỉ số này thường được dùng kết hợp với yếu tố phân độ mô học. Các lymphôm có độ mô học thấp (độ ác thấp) thường nhạy với điều trị, nhưng thường hiếm khi điều trị khỏi hẳn bệnh, và có tỷ lệ tử vong hàng năm không đổi. Lymphôm không Hodgkin độ mô học thấp ở giai đoạn sớm có thể điều trị khỏi trong một số trường hợp, nhưng kết quả thường không chắc chắn. Trong một nhóm nhỏ, khoảng 80% bệnh nhân giai đoạn I – II nhỏ hơn 40 tuổi được điều trị với xạ trị có thời gian khỏi bệnh 10 năm sau chẩn đoán. Thời gian sống còn trung bình là từ 6 đến 10 năm trong trường hợp lymphôm dạng nang. Trong khi đó, lymphôm độ mô học trung bình (độ ác trung bình) và cao (độ ác cao) có đến 80% - 90% bệnh nhân trong giai đoạn I – II, và 30% - 40% bệnh nhân trong giai đoạn III – IV có khả năng điều trị khỏi[3],[28],[114].



**Bảng 1.4.** Bảng kết quả điều trị theo nhóm nguy cơ [3].

<b>Nguy cơ</b>	<b>Điểm IPI</b>	<b>Tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm</b>
Thấp	0	92%
Trung bình	1 – 2	82%
Cao	3 – 5	58%

Ngoài ra, các bác sĩ lâm sàng còn dựa trên một số yếu tố tiên lượng khác như:

- bêta-2-microglobulin/máu
- Những yếu tố sinh học miễn dịch
- Những yếu tố liên quan đến điều trị: phác đồ, liều thuốc sử dụng, số chu kỳ điều trị, ...

Tiên lượng của lymphôm hạch mắt còn được đánh giá dựa trên giai đoạn bệnh, loại lymphôm (REAL/WHO), vị trí xuất hiện, sự hiện diện của các prôtêin pRB, p53, bcl6, và tuổi của bệnh nhân. Trong đó, loại lymphôm có giá trị tiên lượng nhất trong hầu hết các nghiên cứu. Lymphôm dạng MALT có tiên lượng tốt hơn hết, thậm chí so với các lymphôm cùng nhóm lymphôm độ ác thấp như lymphôm dạng nang, lymphôm lymphô tương bào.

#### ***1.1.7.3. Diễn tiến tự nhiên:***

Kết quả của lymphôm hạch mắt có thể có:

- Bệnh khu trú tại chỗ, hoặc tái phát sau khi điều trị, hoặc tiến triển tại chỗ nếu không điều trị;
- Bệnh tiến triển sang lymphôm vùng hoặc lymphôm toàn thân;
- Tử vong do lymphôm.

Do đa số lymphôm hốc mắt có độ ác thấp và ở giai đoạn sớm, bệnh diễn tiến chậm và ít gây tử vong. Với lymphôm diễn tiến chậm, bệnh nhân có thể sống trên 10 năm không cần điều trị[26],[28],[36],[58]. Theo Bardenstein[36], lymphôm lan rộng ra khỏi hốc mắt chiếm khoảng trên 45% các trường hợp, đa số là lymphôm dạng MALT, trong thời gian theo dõi trung bình 63 tháng. Có một số trường hợp ghi nhận có sự chuyển dạng của lymphôm trong quá trình điều trị và theo dõi, chủ yếu từ lymphôm dạng MALT thành lymphôm tế bào B lớn lan toả.

Năm 2000, Jenkins[82] cho thấy có 56% số ca lymphôm hốc mắt sau điều trị có hiện tượng lan rộng ra ở hốc mắt hoặc lan ra toàn thân, trong đó lymphôm dạng MALT 40%, lymphôm dạng lymphô tương bào 57%, lymphôm dạng nang 62%, lymphôm tế bào B lớn lan toả 68%, các dạng lymphôm hiếm gặp khác 100%.

### **1.1.8. Điều trị:**

Điều trị lymphôm không Hodgkin rất đa dạng, dựa vào loại mô học và giai đoạn bệnh, trong đó yếu tố loại mô học là quan trọng nhất. Để đạt được kết quả điều trị tốt nhất, các bác sĩ lâm sàng cần phải có một kế hoạch điều trị đa mô thức[36],[47],[54],[58],[145].

#### **1.1.8.1. Phẫu thuật:**

Phẫu thuật thường có vai trò rất giới hạn, chủ yếu dùng để sinh thiết khối u (một phần hoặc toàn phần)[36],[47],[58],[145].

#### **1.1.8.2. Xạ trị:**

Xạ trị là một trong những phương pháp chính điều trị lymphôm không Hodgkin. Xạ trị chủ yếu dùng để điều trị các trường hợp lymphôm không

Hodgkin khu trú, hoặc bệnh xâm nhiễm ở những vị trí cơ thể đặc biệt như mắt, thần kinh trung ương, hoặc điều trị tạm bợ. Xạ trị còn được sử dụng như một phương pháp điều trị phối hợp cho hoá trị khi kích thước vùng tổn thương lớn, hay tổn thương còn sót. Mặc dù, lymphôm rất nhạy với tia xạ, và trong những trường hợp lymphôm hốc mắt giai đoạn I, xạ trị có thể kiểm soát tổn thương tại chỗ trên hơn 90% số bệnh nhân, nhưng tỷ lệ tái phát có thể lên đến trên 40% các trường hợp[40],[47],[54],[145].

Theo Esmaeli[58], liều trung bình của xạ trị ngoài trong điều trị lymphôm hốc mắt là 40Gy (thay đổi từ 20Gy đến 50Gy). Đối với lymphôm không Hodgkin độ ác thấp, liều chiếu xạ thường là 30Gy; đối với lymphôm không Hodgkin độ ác trung bình, liều chiếu xạ có thể đạt 40Gy. Tỷ lệ tái phát là 20% - 25% số bệnh nhân bị lymphôm không Hodgkin độ ác thấp, và 40% - 60% đối với lymphôm không Hodgkin độ ác cao.

Theo Bardenstein[36], liều xạ đối với lymphôm không Hodgkin độ ác thấp là 28Gy – 36Gy, và 30Gy – 40Gy đối với lymphôm không Hodgkin độ ác cao.

Các biến chứng của xạ trị lymphôm hốc mắt có thể gặp gồm khô mắt, sẹo giác mạc, đục thể thủy tinh, hiếm gặp hơn gồm các tổn thương võng mạc và thần kinh thị. Trong đó, đục thể thủy tinh có thể xuất hiện sau một lần duy nhất chiếu xạ với liều chiếu trên 2Gy, và chắc chắn xuất hiện với liều 7,5Gy. Tổng liều và thời gian chiếu xạ ảnh hưởng rõ rệt đến tỷ lệ xuất hiện biến chứng. Che chắn vùng chiếu xạ hợp lý có thể giảm nguy cơ đục thể thủy tinh và sẹo giác mạc. Tuy nhiên, che chắn cho thể thủy tinh rất khó, cần phải sử dụng các kỹ thuật tinh vi như tấm che bằng cerobene, kỹ

thuật giảm bóng mờ, xạ trị tiếp cận, dùng tia proton hay ion nặng[40],[47],[54],[145].

### ***1.1.8.3. Hoá trị:***

Hoá trị là phương pháp điều trị quan trọng nhất trong lymphôm không Hodgkin, đặc biệt là lymphôm không Hodgkin có độ mô học trung bình và cao, do tính chất lan rộng và hay tái phát. Chọn lựa điều trị tùy thuộc vào loại mô học, giai đoạn, và tình trạng của bệnh nhân (tuổi, tổng trạng). Phác đồ điều trị có thể là đơn hoá trị (dùng một loại hoá chất), hoặc đa hoá trị (phối hợp nhiều loại hoá chất trong cùng một phác đồ). Do đa số lymphôm không Hodgkin hốc mắt thường khu trú (giai đoạn IE – Ann Arbor), hoá trị thường được lựa chọn với những phác đồ tối thiểu (đơn hoá trị), các phác đồ phức tạp (đa hoá trị) chỉ dùng đối với những trường hợp bệnh tiến triển nhanh. Các lymphôm diễn tiến chậm rất nhạy với cả phác đồ đơn hoá trị và đa hoá trị. Phác đồ đơn hoá trị thường dùng các thuốc nhóm alkalin như cyclophosphamid. Phác đồ đa hoá trị tiêu chuẩn bao gồm cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, và prednison (CHOP); hoặc cyclophosphamid, epirubicin, vincristin, prednisone (CEOP). Ngoài ra, một số nghiên cứu chỉ dùng corticosteroid để ức chế bứu trong lymphôm không Hodgkin hốc mắt, nhưng đa số đều không có hiệu quả điều trị lâu dài[36],[47],[54],[58],[145].

Tác dụng phụ của hoá trị xuất phát từ những tác dụng phụ của các thuốc được dùng trong phác đồ, trong đó có thể có các tác dụng để lại những di chứng lâu dài sau điều trị.

Ngày nay, với phương pháp điều trị nhắm trúng đích (targeted therapy) dựa trên hoá mô miễn dịch và di truyền học tế bào, rituximab và

ibritumomab tiuxetan[59], kháng thể đơn dòng tác động lên protein CD20 của dòng lymphô bào B gây chết trực tiếp dòng tế bào bứu, được dùng trong phác đồ đơn trị liệu và trong đa trị liệu (phối hợp với phác đồ tiêu chuẩn CHOP, CEOP) [13],[21]. Rituximab gần như loại bỏ (khi dùng trong phác đồ đơn hoá trị), hoặc giảm (khi dùng phối hợp với phác đồ tiêu chuẩn) được tác động gây suy tuỷ của phác đồ tiêu chuẩn. Các tác dụng phụ của rituximab có thể có các phản ứng do truyền thuốc, ngưng tim, suy thận cấp, gây suy giảm miễn dịch dòng lymphô bào B; một số tác dụng ngoại ý khác thường nhẹ, không đáng kể và tự hết như sốt nhẹ, nôn ói, nhức đầu, mệt mỏi, ... Ngoài ra, sự hiệu quả và thành công của rituximab cũng đã mở đường cho sự ra đời của các loại kháng thể đơn dòng khác là ofatumumab, ocrelizumab, bortezomib đang trong đoạn thử nghiệm giai đoạn II và III [47],[54],[58], [141].

#### ***1.1.8.4. Hoá trị kết hợp với xạ trị:***

Hoá xạ kết hợp thường được dùng trong những trường hợp lymphôm độ ác cao, hoặc các trường hợp lymphôm tiến triển, hay tái phát.

Ngoài ra, các phác đồ điều trị còn có thể kết hợp với các nhóm thuốc kháng vi trùng, kháng siêu vi, điều trị miễn dịch, kháng thể đơn dòng, ghép tuỷ, ... Lựa chọn điều trị phụ thuộc vào vị trí nguyên phát, phân nhóm giải phẫu bệnh, và diễn tiến tự nhiên của bệnh[36],[47],[54],[58],[145].

## **1.2. TỔNG QUAN CÁC NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC**

Từ năm 1994, cùng với sự ra đời của phân loại lymphôm REAL dựa trên kết quả hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử, các nghiên cứu của White(1995)[150], Baldini (1998)[34], Coupland (1998)[53], Nakata (1999)

[104], Jenkins (2000)[82], Kubota (2000)[88], Auw-Haedrich (2001)[32], Takamura (2001)[135] cho thấy sự thích hợp của bảng phân loại REAL trong chẩn đoán phân loại lymphôm nói chung và lymphôm hốc mắt, cũng như khảo sát bước đầu vai trò của bảng phân loại này trong việc đánh giá kết quả điều trị lymphôm hốc mắt.

Khi REAL/WHO (2001 – 2008) được sử dụng thường quy, các nghiên cứu tiếp theo đã sử dụng bảng phân loại REAL/WHO như tiêu chuẩn chẩn đoán phân loại lymphôm nói chung và lymphôm hốc mắt nói riêng. Đồng thời, các nghiên cứu này đánh giá sâu hơn vai trò tiên lượng, và điều trị lymphôm dựa các bảng phân loại này. Trong đó, các nghiên cứu của Coupland (2003)[51], Fung (2003)[65], Hasegawa (2003)[76], Nola (2004)[107], Schick (2004) [122], Benabid (2005)[22], Zhou (2005)[156], Ferry (2007)[64], Hatef (2007)[78], Oh (2007)[109], Plaisier (2007)[113], De Cicco (2009)[46], Eckardt (2013)[57] cho thấy kết quả mô học hoá mô miễn dịch có ảnh hưởng đến giai đoạn bệnh, lựa chọn phương pháp điều trị, kết quả đáp ứng điều trị ban đầu, và kết quả sống toàn bộ – sống không bệnh của lymphôm hốc mắt. Bên cạnh đó, các nghiên cứu của Ghashemi (2003)[72], Sharara (2003)[123], Tovilla-Canales (2004)[140], Bardenstein (2005)[35], Famer (2005-2006)[60],[61], Lowen (2005)[96], Ahmed (2006)[25], Demirci (2008)[55], Lago (2008)[89], Alkatan (2013)[27] tiếp tục khẳng định vai trò quan trọng của hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán lymphôm hốc mắt, và xác định tỷ lệ của các loại lymphôm thường gặp ở hốc mắt theo phân loại REAL/WHO.

Ngoài ra, một số nghiên cứu khảo sát chuyên sâu về riêng từng loại lymphôm thường gặp ở hốc mắt theo phân loại REAL/WHO. Các nghiên

cứ của Lee (2005) [91], Charlotte (2006)[42], Suh (2006)[131], Tanimoto (2006-2007)[137][138], Tsai (2007)[142], Ferreri (2008)[63], Song (2008) [128], Sjo (2009)[126], Stefanovic (2009)[130], Son (2010)[127], Abalo-Lojo (2011)[24], Lim (2011)[93], Hashimoto (2012)[77], Kiesewetter (2014)[84] đánh giá giai đoạn bệnh, các phương pháp điều trị khác nhau, kết quả điều trị, và tiên lượng của lymphôm MALT dòng tế bào B. Các nghiên cứu của Ramussen (2013)[116], Munch-Petersen (2015)[103] lại nhắm vào việc đánh giá giai đoạn, phương pháp và kết quả điều trị, cũng như tiên lượng của lymphôm lan toả tế bào B lớn. Looi (2005)[95], Ramussen (2013)[116] nghiên cứu sâu trong việc điều trị, tiên lượng lymphôm tế bào áo nang. Mặc dù lymphôm dòng tế bào T rất hiếm gặp ở hốc mắt, nhưng cũng có các nghiên cứu của Janatpour (2007)[81], Lin (2012)[94], Termot (2014)[139] khảo sát đặc điểm giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch, giai đoạn bệnh, kết quả điều trị, và tiên lượng của lymphôm tế bào T ngoại biên/diệt tự nhiên.

Bên cạnh đó còn có các nghiên cứu chuyên sâu về hiệu quả điều trị nhắm trúng đích ở các bệnh nhân lymphôm hốc mắt bằng các kháng thể đơn dòng rituximab, như các nghiên cứu của Conconi (2003)[48], Sullivan (2004)[132], Ferreri (2005 – 2008)[62][63], Norton (2006)[108], Rigacci (2007)[118], Shome (2008)[124], Bilgir (2011)[39].

Riêng tại Việt Nam, từ năm 1998, bên cạnh hàng loạt các nghiên cứu về vai trò của giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch ở các bệnh lý u bướu ở tuyến vú, đường tiêu hoá, dạ dày, đại trực tràng, ..., đã có những nghiên cứu về vai trò của giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán và phân loại lymphôm không Hodgkin trong và ngoài hạch nói chung của các tác

giả Lê Đình Hoà (1998)[14], Lê Đình Roanh (1998-2004)[17],[18], Nguyễn Văn Hồng (1999)[15], Hứa Thị Ngọc Hà (2004-2005)[8],[9], Nguyễn Phi Hùng (2008)[16], hoặc nghiên cứu về lymphôm tại đường tiêu hoá (dạ dày, đại tràng) của tác giả Trần Hương Giang (2011)[5],[6]. Đối với chẩn đoán, phân loại, và điều trị lymphôm không Hodgkin, có các nghiên cứu của Phạm Xuân Dũng (2003-2008)[2],[4], Lê Tấn Đạt (2004)[1], Châu Đức Toàn (2013)[19] đã khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán, điều trị và tiên lượng của lymphôm nói chung. Tuy nhiên, kết quả giải phẫu bệnh trong các nghiên cứu này vẫn còn sử dụng phân loại Thực hành, không dùng phân loại REAL/WHO.

Tóm lại, các nghiên cứu về chẩn đoán, phân loại, và điều trị bệnh lymphôm nói chung, cũng như một số loại lymphôm thường gặp nói riêng đã được thực hiện rất nhiều ở các nơi trên thế giới. Tuy nhiên, ở Việt Nam, các nghiên cứu đa phần đánh giá vai trò chẩn đoán lymphôm của giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch là chính, còn các nghiên cứu về điều trị, tiên lượng của bệnh lymphôm bị giới hạn ở việc sử dụng phân loại cũ chưa sử dụng bảng phân loại REAL/WHO.



## **CHƯƠNG 2: PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

#### **2.1.1. Dân số mục tiêu:**

Các bệnh nhân bị lymphôm ở hốc mắt.

#### **2.1.2. Dân số nghiên cứu:**

Các bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị lymphôm hốc mắt tại Bệnh viện Mắt TP. Hồ Chí Minh, và bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

### **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:**

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không có nhóm chứng.

#### **2.2.2. Cỡ mẫu:**

Cỡ mẫu thuận tiện, hàng loạt ca, vì đây là bệnh hiếm, ít gặp.

Thời gian nghiên cứu: 01/01/2009 - 31/12/2013.

#### **2.2.3. Phương pháp chọn mẫu:**

Phương pháp lấy mẫu hàng loạt ca.

Các bệnh nhân, đến khám, được chẩn đoán và điều trị lymphôm hốc mắt tại bệnh viện Mắt TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

Bệnh nhân được giải thích về quy trình tham gia nghiên cứu, cũng như các quyền lợi tham gia nghiên cứu gồm:

- Được khám, làm xét nghiệm giải phẫu bệnh và tái khám miễn phí trong thời gian tham gia nghiên cứu.

- Có quyền ngưng tham gia nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào.

Sau khi nghe giải thích, bệnh nhân sẽ xác nhận về sự tự nguyện tham gia nghiên cứu.

#### **2.2.3.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu:**

Tất cả các bệnh nhân thoả các điều kiện sau:

- Được chẩn đoán có lymphôm ở hốc mắt.

- Có hồ sơ điều trị tại bệnh viện Mắt TP.HCM, và/hoặc bệnh viện Ung bướu TP.HCM.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### **2.2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ:**

Các bệnh nhân không thoả mãn tất cả các điều kiện nêu trên.

### **2.3. PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU**

- Bảng thị lực đèn chiếu.

- Sinh hiển vi.

- Nhãn áp kế Schiötz.

- Thước đo độ lồi Hertel.

- Thước đo thông thường hệ mét.

- Kính soi đáy mắt gián tiếp Volk 90D.

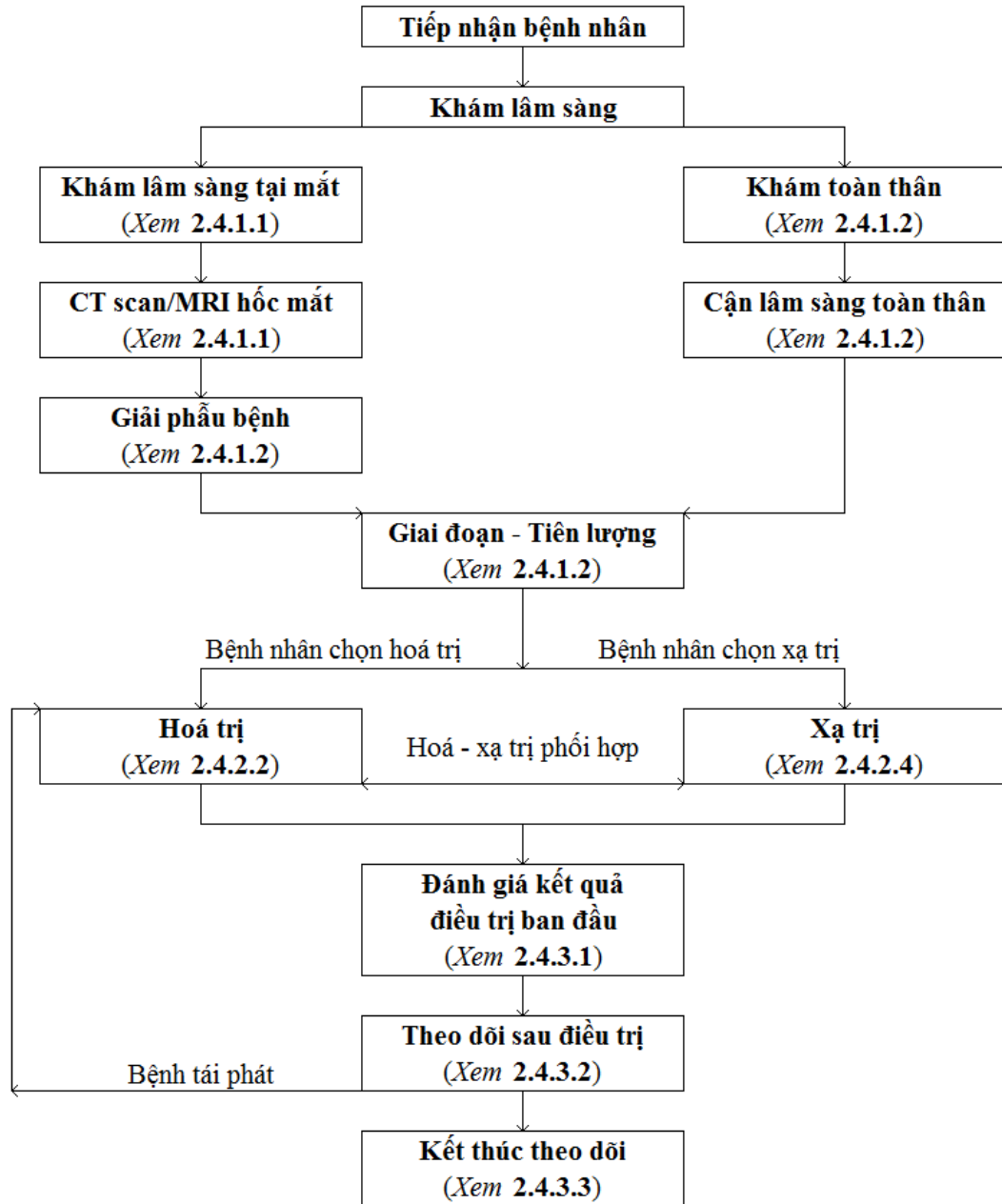
- Thuốc nhuộm Fluorescein.

- Giấy thấm làm xét nghiệm Schirmer.

- Mẫu hồ sơ lấy số liệu nghiên cứu.

## 2.4. NỘI DUNG VÀ QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU

Quy trình nghiên cứu được mô tả trong sơ đồ nghiên cứu (Hình 2.1)



Hình 2.1. Sơ đồ tóm tắt quy trình nghiên cứu.

## **2.4.1. Khám, đánh giá, và chẩn đoán:**

### **2.4.1.1. Khám và chẩn đoán chọn bệnh:**

- Giải thích cho bệnh nhân quy trình thực hiện thăm khám, chẩn đoán, điều trị, và theo dõi.

- Khám lâm sàng tại mắt:

+ Khai thác bệnh sử và tiền căn để tìm: thời gian khởi phát, tình trạng tái phát (nếu có), tình trạng viêm tái đi tái lại, các triệu chứng khởi phát tại mắt và toàn thân, tiền căn bệnh lymphôm.

+ Đo thị lực, nhãn áp.

+ Khám khối u dựa vào các đặc điểm: vị trí, hình dạng (nếu có), giới hạn, kích thước, màu sắc (nếu có), mật độ, độ di động, sự xâm lấn.

+ Các ảnh hưởng của khối u lên nhãn cầu và phần phụ: sụp mi, lồi mắt, tổn thương kết mạc, giác mạc, thần kinh thị, rối loạn vận nhãn.

+ Đánh giá tổn thương thần kinh thị trên lâm sàng dựa vào kích thước đồng tử, tương quan kích thước đồng tử hai mắt, phản xạ đồng tử hướng tâm, gai thị.

+ Đo độ lồi của nhãn cầu bằng thước Hertel (nếu có), độ lệch trục nhãn cầu (nếu có).

+ Đo độ sụp mi (nếu có).

+ Khám bằng sinh hiển vi tìm các tổn thương nhãn cầu và soi đáy mắt, nhất là trước khi có điều trị xạ trị.

- Khảo sát các yếu tố cận lâm sàng: dựa vào hình ảnh của CT scan hoặc MRI để đánh giá vị trí, giới hạn, mật độ, dấu hiệu xâm lấn.

- Sinh thiết một phần hoặc toàn bộ khối u, cố định bằng dung dịch Formol 10%, rồi bệnh phẩm được đánh giá giải phẫu bệnh thường quy, và

giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, và/hoặc khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

+ nhuộm HE: đọc kết quả giải phẫu bệnh thường quy.

+ nhuộm hoá mô miễn dịch với các dấu chỉ miễn dịch LCA (xác định tế bào nguồn gốc mô lymphô), CD3 (định danh dòng lymphô bào T), CD20 (định danh dòng lymphô bào B), bcl-2 (định danh tổn thương dạng nang của mô lymphô).

Từ đó, xác định các bệnh nhân có chẩn đoán giải phẫu bệnh là lymphôm để chọn tham gia nghiên cứu. Các bệnh nhân được giải thích về quy trình và các quyền lợi khi tham gia nghiên cứu. Nếu bệnh nhân đồng ý tham gia, sẽ chính thức đưa vào hồ sơ nghiên cứu. Nếu bệnh nhân không đồng ý, vẫn được tư vấn và điều trị theo đúng phác đồ nhưng không lập hồ sơ nghiên cứu.

- Dựa trên biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng tầm soát, kết quả giải phẫu bệnh thông thường và hoá mô miễn dịch, bệnh nhân được theo dõi, và điều trị tại bệnh viện Ung bướu TP.HCM.

#### **2.4.1.2. Chẩn đoán, phân loại, đánh giá giai đoạn:**

- Dựa trên kết quả giải phẫu bệnh thông thường và hoá mô miễn dịch, xếp loại tổn thương theo bảng phân loại Thực hành (WF) (Bảng 2.1), và bảng phân loại REAL/WHO (Bảng 1.2).

#### **Bảng 2.1. Bảng phân loại Thực hành (WF)[3],[37],[80].**

<b>Độ ác thấp</b>
<b>A. Loại limphô bào nhỏ</b>

Phù hợp với bệnh bạch cầu limphô mạn
Dạng tương bào
<b>B.</b> Dạng nang, ưu thế tế bào nhỏ có khía
<b>C.</b> Dạng nang, hỗn hợp tế bào nhỏ có khía và tế bào lớn
<b>Độ ác trung bình</b>
<b>D.</b> Dạng nang, ưu thế tế bào lớn
<b>E.</b> Dạng lan toả, tế bào nhỏ có khía
<b>F.</b> Dạng lan toả, hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ
<b>G.</b> Dạng lan toả, tế bào lớn
Tế bào có khía
Tế bào không khía
<b>Độ ác cao</b>
<b>H.</b> Tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch
<b>I.</b> Nguyên bào limphô
<b>J.</b> Tế bào nhỏ không khía
Burkitt
Không Burkitt
<b>Linh tinh</b>
Phức hợp
U sùi dạng nấm
Loại mô bào
U tương bào ngoài tuỷ
Không thể xếp loại
Khác

- Các bệnh nhân được khảo sát toàn thân để tìm vị trí u tại hạch và ngoài hạch khác bằng các chẩn đoán hình ảnh tầm soát gồm:

+ Siêu âm/CT scan vùng cổ - bụng.

+ X quang/CT scan ngực.

+ Nội soi Tai Mũi Họng.

+ Nội soi dạ dày – đại tràng.

- Tiến hành các xét nghiệm để đánh giá tiên lượng, và điều trị:

+ Huyết đồ, tủy đồ.

+ LDH/máu, beta-2-microglobulin/máu.

+ SGOT, SGPT, ure, creatinin.

+ ECG, siêu âm tim.

- Sau đó, bệnh nhân được xếp giai đoạn bệnh theo bảng Ann Arbor.

**Bảng 2.2. Bảng xếp giai đoạn Ann Arbor[3],[37],[80].**

<b>Giai đoạn</b>	<b>Đặc điểm</b>
<b>I</b>	Xảy ra ở một vùng hạch lymphô đơn lẻ (I), hoặc một cơ quan hay một vị trí ngoài hạch duy nhất (IE).
<b>II</b>	Xảy ra tại hai hay nhiều vùng hạch lymphô cùng một bên cơ hoành (II), hoặc xảy ra ở một cơ quan hay vị trí ngoài hạch (IIE) và một vùng hạch hay hơn cùng một bên cơ hoành.
<b>III</b>	Xảy ra ở những vùng hạch ở cả hai bên cơ hoành (III), có hoặc không có xảy ra ở cơ quan hay vị trí ngoài hạch trên hay dưới cơ hoành (IIIE).
<b>IV</b>	Lan toả một hay nhiều cơ quan hay mô ngoài hạch, có hay không kèm theo tổn thương hạch.

*Các mô tả bổ sung đi kèm giai đoạn bệnh:*

- A: Không có triệu chứng B.
- B: Sốt, đổ mồ hôi về đêm, sụt cân > 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng, ngứa nhiều.
- E: có tổn thương ở vị trí ngoài hạch liên quan trực tiếp hay lân cận vùng hạch bị tổn thương.

- Đánh giá tiên lượng theo bảng chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI – International Prognostic Index) (đối với lymphôm dòng tế bào B) (Bảng 2.3), và chỉ số tiên lượng cho lymphôm tế bào T (PIT – Prognostic Index for T-cell lymphoma) (đối với lymphôm dòng tế bào T)(Bảng 2.4).

**Bảng 2.3. Chỉ số Tiên lượng Quốc tế (IPI) dành cho lymphôm dòng tế bào B[3],[36],[80].**

Các yếu tố tiên lượng	0 điểm	1 điểm
Tuổi	< 60	> 60
Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG (Xem Bảng 2.5)	1 – 2	3 – 4
Giai đoạn	I – II	III – IV
Số vị trí tổn thương ngoài hạch	< 2	≥ 2
LDH huyết thanh	Không tăng	Tăng

Nguy cơ thấp : 0 – 1 điểm

Nguy cơ trung bình – thấp : 2 điểm

Nguy cơ trung bình – cao : 3 điểm

Nguy cơ cao : 4 – 5 điểm



**Bảng 2.4. Chỉ số Tiên lượng lymphôm dòng tế bào T (PIT)[73],[147].**

Các yếu tố tiên lượng	0 điểm	1 điểm
Tuổi	< 60	> 60
Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG (Xem Bảng 2.5)	1 – 2	3 – 4
Tổn thương tuỷ xương	Không có	Có
LDH huyết thanh	Không tăng	Tăng

Nguy cơ thấp : 0 – 1 điểm

Nguy cơ trung bình – thấp : 2 điểm

Nguy cơ trung bình – cao : 3 điểm

Nguy cơ cao : 4 điểm

**Bảng 2.5. Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG[3],[36],[80].**

Điểm	Mô tả
<b>0</b>	Không có triệu chứng bệnh (hoạt động, sinh hoạt bình thường).
<b>1</b>	Có triệu chứng bệnh, nhưng đi lại bình thường (có thể đi lại, làm việc nhẹ được, nhưng bị giới hạn các hoạt động thể lực gắng sức).
<b>2</b>	Có triệu chứng, nằm trên giường <50% thời gian trong ngày (đi lại, sinh hoạt bình thường, nhưng không thể hoạt động lao động. Trên 50% thời gian thức).
<b>3</b>	Có triệu chứng bệnh, nằm trên giường >50% thời gian trong ngày nhưng không nằm liệt giường (có thể tự chăm sóc bản thân, bị hạn chế trên ghế hoặc giường trên 50% thời gian thức).
<b>4</b>	Nằm liệt giường (hoàn toàn tàn tật; không thể tự chăm sóc bản thân; hoàn toàn bị hạn chế trên ghế hoặc giường).
<b>5</b>	Tử vong.

## 2.4.2. Điều trị:

Các phương pháp điều trị được thực hiện tại bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

### 2.4.2.1. Phác đồ hoá trị:

Các phác đồ hoá trị được lựa chọn trong điều trị lymphôm hốc mắt:

- Phác đồ Chlorambucil + Prednisone (C-P) đường uống:

+ Cách 1: Chlorambucil 0,4 – 0,8mg/kg ngày 1, Prednisone 75mg ngày 1 + 50mg ngày 2 + 25mg ngày 3. Chu kỳ mỗi 2 tuần.

+ Cách 2: Chlorambucil 8mg/m<sup>2</sup> da + Prednisone 40mg/m<sup>2</sup> da trong 10 ngày. Chu kỳ mỗi 3 tuần.

Trong quá trình điều trị, có thể ngưng prednisone nếu có biểu hiện bệnh lý dạ dày (viêm loét, xuất huyết, ...)

- Phác đồ CVP:

Cyclophosphamid 750mg/m<sup>2</sup> da TTM ngày 1, Vincristin 1,4mg/m<sup>2</sup> da TM ngày 1, Prednisone 49mg/m<sup>2</sup> da uống trong 5 ngày. Chu kỳ mỗi 3 – 4 tuần.

- Phác đồ COPP:

Cyclophosphamide 650mg/m<sup>2</sup> da TTM ngày 1, Mitoxatrone 12mg/m<sup>2</sup> da TTM ngày 1, Vincristin 1,4mg/m<sup>2</sup> da TM ngày 1, Prednisone 60mg/m<sup>2</sup> da uống trong 5 ngày. Chu kỳ mỗi 3 tuần.

- Phác đồ CHOP/CDOP:

Cyclophosphamid 750mg/m<sup>2</sup> da TTM ngày 1, Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> da TTM ngày 1, Vincristin 1,4mg/m<sup>2</sup> da TM ngày 1, Prednisone 60mg/m<sup>2</sup> da uống trong 5 ngày.

Điều trị trong 6 chu kỳ, chu kỳ mỗi 3 tuần.

- Phác đồ CEOP:

Cyclophosphamid 750mg/m<sup>2</sup> da TTM ngày 1, Epirubicin 65mg/m<sup>2</sup> da TTM ngày 1, Vincristin 1,4mg/m<sup>2</sup> da TM ngày 1, Prednisone 60mg/m<sup>2</sup> da uống trong 5 ngày.

Điều trị trong 6 chu kỳ, chu kỳ mỗi 3 tuần. Phác đồ này có ưu điểm là ít độc tính trên tim mạch hơn phác đồ CHOP, tuy nhiên chi phí điều trị cao hơn phác đồ CHOP.

- Phác đồ DHAP:

Dexamethasone 40mg/ngày uống trong 4 ngày, Cytarabine 4g/m<sup>2</sup> da TTM ngày 2, Ciplastin 100mmg/m<sup>2</sup> da TTM ngày 1.

Phác đồ này thường được dùng để điều trị những trường hợp đáp ứng kém với các phác đồ CEOP/CHOP/CDOP, hoặc những trường hợp tái phát.

#### **2.4.2.2. Lựa chọn phác đồ điều trị:**

\* Phác đồ hoá trị được lựa chọn tùy thuộc vào loại bệnh, giai đoạn bệnh ở từng cá thể bệnh nhân.

Tất cả các phác đồ trên đều có thể sử dụng cho các loại lymphôm khác nhau ở các giai đoạn khác nhau với chu kỳ điều trị đầy đủ trung bình 6 – 8 chu kỳ. Các phác đồ thường được sử dụng nhất theo thứ tự là CEOP, CHOP/ CDOP, COPP, CVP.

Các phác đồ có nhóm anthracyclin (CHOP/CDOP/CEOP) được sử dụng trong mọi trường hợp. Sự khác nhau giữa nhóm CHOP/CDOP và CEOP ở chi phí điều trị, và sự khác nhau này được giải thích kỹ để bệnh nhân lựa chọn.

\* Đối với bệnh nhân hoặc già yếu ( $\geq 70$  tuổi), hoặc có kèm bệnh lý nội khoa khác như tim mạch, đái tháo đường, ..., phác đồ điều trị có thể chọn gồm:

- CVP, COPP, Chlorambucil-Prednisone. Các phác đồ được lựa chọn điều trị trong 4 – 6 chu kỳ. Và các phác đồ này có thể phối hợp thêm xạ trị vùng khu trú với tổng liều 30Gy – 40 Gy, và 2Gy/phân liều.

- Nếu bệnh nhân già yếu, có chức năng tâm thu thất trái còn tốt, có thể dung nạp được hóa trị: sử dụng phác đồ giảm liều, thường giảm liều 25% so với liều chuẩn.

- Nếu bệnh nhân già yếu, khó dung nạp hóa trị: sử dụng phác đồ CVP. Phác đồ điều trị trong 6 – 8 chu kỳ.

\* Đối với các loại lymphôm độ ác cao như lymphôm lan tỏa tế bào B lớn, lymphôm tế bào vỏ, lymphôm tế bào T ngoại biên, phác đồ hoá trị thường được sử dụng là phác đồ CEOP hoặc phác đồ CHOP/CDOP trong 6 – 9 chu kỳ kết hợp xạ trị vùng khu trú.

#### **2.4.2.3. Điều trị ngắt trúng đích:**

Rituximab, là kháng thể đơn dòng kháng CD20, được sử dụng trong phác đồ hoá trị điều trị lymphôm không Hodgkin dòng tế bào B (có dấu ấn miễn dịch CD20(+)). Rituximab được dùng phối hợp trong các phác đồ có anthracyclin (CHOP/CEOP).

Liều dùng: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> da TTM/mỗi chu kỳ, được dùng kèm trong các phác đồ hoá trị trong 4 – 8 chu kỳ.

Do chi phí điều trị cao, rituximab được sử dụng theo sự đồng ý của những bệnh nhân sau khi giải thích kỹ về hiệu quả của thuốc và chi phí điều trị.

#### **2.4.2.4. Xạ trị:**

Xạ trị được sử dụng như phương pháp điều trị phối hợp với hoá trị nhằm kiểm soát tổn thương tại hốc mắt, và được chỉ định trong mọi trường hợp. Do có những tác dụng phụ trong và sau khi xạ trị, bệnh nhân sẽ được giải thích kỹ về tác dụng của điều trị xạ trị bổ sung, cũng như những tác dụng phụ có thể xảy ra. Do đó, xạ trị cũng được thực hiện sau khi có sự đồng ý tham gia điều trị của bệnh nhân.

Tổng liều xạ trị từ 30Gy – 40Gy, phân liều 2Gy/lần. Chu kỳ chiếu xạ mỗi tuần/lần.

#### **2.4.2.5. Theo dõi điều trị:**

##### *\* Hoá trị:*

Các bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hoá máu, xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm xác định độc tính của thuốc tại mỗi chu kỳ.

- Khám lâm sàng và siêu âm tổng quát (cổ, bụng) để đánh giá tổn thương tại mắt, và toàn thân.

- Xét nghiệm sinh hoá máu: LDH/máu, beta-2-microglobulin/máu.

- Tuỷ đồ.

- Xác định độc tính của thuốc: công thức máu, điện tâm đồ, SGOT – SGPT/máu, số lần nôn ói/24g.

- CT scan toàn thân được thực hiện mỗi chu kỳ – 3 tháng/lần.

##### *\* Đánh giá độc tính của hóa trị:*

Đánh giá độc tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ từ độ 0 (bình thường) đến độ 4 (rất nặng).

- Huyết học/Tủy đồ: giảm bạch cầu hạt (số lượng/mm<sup>3</sup>)
  - + độ 0: >2.000.
  - + độ 1: 1.500 – 1.900.
  - + độ 2: 1.000 – 1.400.
  - + độ 3: 500 – 900.
  - + độ 4: <500.
- Đường tiêu hóa: nôn ói (số lượng/24 giờ)
  - + độ 0: không nôn ói.
  - + độ 1: 1 lần/24 giờ.
  - + độ 2: 2 – 5 lần/24 giờ.
  - + độ 3: 6 – 10 lần/24 giờ.
  - + độ 4: >10 lần/24 giờ.
- Gan: tăng SGOT – SGPT
  - + độ 0: N = 30 – 40 U/l
  - + độ 1: <2,5N.
  - + độ 2: 2,6 – 5N.
  - + độ 3: 5,1 – 20N.
  - + độ 4: >20N.
- Tim mạch: thiếu máu cơ tim
  - + độ 0: ECG bình thường.
  - + độ 1: sóng T dẹt không đặc hiệu.
  - + độ 2: không triệu chứng, có thay đổi sóng T và ST biểu hiện thiếu máu.
  - + độ 3: cơn đau thắt ngực, không có dấu hiệu của nhồi máu.
  - + độ 4: nhồi máu cơ tim cấp.

*\* Xạ trị:*

Các bệnh nhân được giải thích kỹ quy trình xạ trị, cũng như những biến chứng có thể xảy ra trong quá trình điều trị xạ trị.

Khám lâm sàng tại mắt trước xạ trị:

- Thị lực đo bằng bảng thị lực 5m, gồm thị lực không kính và có kính.

- Đánh giá khối u hốc mắt (nếu có).

- Đánh giá tình trạng tại mắt: mi mắt, kết mạc, giác mạc, thể thủy tinh, võng mạc, hốc mắt.

- Đánh giá tình trạng nước mắt bằng xét nghiệm Schirmer và xét nghiệm vỡ phim nước mắt (Break-up time test - BUT).

Khám lâm sàng tại mắt trong và sau xạ trị:

- Thị lực đo bằng bảng thị lực 5m.

- Đánh giá khối u hốc mắt (nếu có).

- Tìm các tổn thương tại mắt: mi mắt, kết mạc, giác mạc, thể thủy tinh, võng mạc do xạ trị như viêm mi mắt, viêm kết – giác mạc, đục thể thủy tinh, viêm võng mạc – hoàng điểm do tia xạ, viêm hốc mắt, ...

- Đánh giá tình trạng khô mắt bằng xét nghiệm Schirmer và xét nghiệm BUT.

CT scan/MRI hốc mắt là xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh trước xạ trị và sau xạ trị để đánh giá, và theo dõi tình trạng tổn thương ở hốc mắt.

### **2.4.3. Đánh giá kết quả điều trị:**

#### **2.4.3.1. Đánh giá đáp ứng điều trị:**

Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng điều trị như sau (theo Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị của Nhóm Thực hành thế giới – International Working Group response criteria (IWG), gọi tắt là tiêu chuẩn IWG) gồm:

- Đáp ứng hoàn toàn: biến mất hoàn toàn các dấu hiệu lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, các triệu chứng liên quan đến bệnh có trước khi điều trị; các bất thường sinh hóa trở về bình thường như LDH, beta-2-microglobulin.

- Đáp ứng một phần: giảm  $\geq 50\%$  tổng của những đường kính lớn nhất tổn thương, mất một phần hoặc không hoàn toàn các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến bệnh có trước khi điều trị, và không xuất hiện thêm tổn thương mới.

- Bệnh y trạng: được xác định khi bệnh không có đáp ứng điều trị và không tiến triển.

- Bệnh tái phát hoặc bệnh tiến triển nặng: xuất hiện bất kỳ một tổn thương mới tại chỗ hoặc toàn thân, hoặc bệnh không đáp ứng điều trị từ đầu hoặc bệnh đáp ứng điều trị một phần hoặc bệnh ổn định nhưng sau đó tăng kích thước của tổn thương.

#### **2.4.3.2. Theo dõi sau điều trị:**

Sau khi chấm dứt phác đồ điều trị, tất cả các bệnh nhân được tái khám mỗi 3 tháng/lần trong 1 năm đầu, 6 tháng/lần trong những năm tiếp theo. Tổng thời gian theo dõi trung bình từ 3 – 5 năm.

Bệnh nhân được hẹn tái khám lần sau qua mỗi lần tái khám. Nếu bệnh nhân trễ hẹn tái khám, sẽ được gọi điện thoại để hỏi thăm tình hình sức khoẻ và khuyến cáo tái khám theo hẹn mới.

Tại mỗi thời điểm tái khám, bệnh nhân được:



- Khám lâm sàng tại mắt cũng như toàn thân để đánh giá các tổn thương u tại mắt, tìm các tổn thương mắt (nếu có), cũng như tìm các tổn thương toàn thân.

- Siêu âm/CT scan hốc mắt và tổng quát đánh giá tình trạng tổn thương ở hốc mắt, và tình trạng toàn thân.

- Công thức máu, LDH/máu, beta-2-microglobulin/máu.

Nếu bệnh tái phát và/hoặc tiến triển (tại chỗ hoặc toàn thân), bệnh nhân sẽ được:

- Sinh thiết u làm giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch để xác định loại tổn thương tái phát theo bảng phân loại REAL/WHO.

- Xét nghiệm sinh hoá máu, xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh để đánh giá phân giai đoạn, và tiên lượng bệnh.

- Phác đồ điều trị được lựa chọn theo tùy theo kết quả phân loại giải phẫu bệnh cũng như giai đoạn bệnh.

- Theo dõi điều trị bệnh tái phát như điều trị lần đầu.

#### **2.4.3.3. Kết thúc theo dõi:**

**Thời điểm kết thúc theo dõi** được xác định khi xảy ra 1 trong các trường hợp sau:

- kết thúc nghiên cứu tại thời điểm là 31/12/2013.

- bệnh nhân tử vong: do lymphôm, do điều trị, hoặc do bệnh lý khác.

- kết thúc 5 năm theo dõi và điều trị bệnh.

Tại thời điểm kết thúc theo dõi, bệnh nhân còn sống được đánh giá:

- Tình trạng tại mắt: thị lực, bệnh lý nhãn cầu – hốc mắt, ...

- Tình trạng u hốc mắt qua khám lâm sàng – chẩn đoán hình ảnh (CT scan/MRI hốc mắt).

- Tình trạng toàn thân: xét nghiệm sinh hoá máu, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm/CT scan).

Tại thời điểm kết thúc theo dõi, nếu bệnh nhân tử vong, tình trạng bệnh của bệnh nhân được xác định là tình trạng tại lần tái khám cuối cùng của bệnh nhân.

Tình trạng bệnh nhân tại thời điểm kết thúc theo dõi được phân theo một trong các nhóm sau:

- Sống không bệnh.
- Sống còn bệnh.
- Tử vong do bệnh.
- Tử vong do nguyên nhân khác.

## **2.5. THU THẬP SỐ LIỆU**

### **2.5.1. Các biến số dịch tễ:**

Các biến số dịch tễ được ghi nhận tại lần khám đầu tiên.

- *Tuổi*: biến số định lượng. Tuổi được chia làm các nhóm (20 – 29, 30 – 39, 40 – 49, 50 – 59, 60 – 69, 70 – 79, ≥80 tuổi). Ngoài ra, khi xét yếu tố tiên lượng theo Chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI hoặc PIT), tuổi được chia làm 2 nhóm: dưới 60 tuổi, và trên 60 tuổi.

- *Giới*: biến số định tính, gồm nam hoặc nữ.

### **2.5.2. Các biến số bệnh sử và tiền căn:**

Các biến số bệnh sử và tiền căn được ghi nhận tại lần khám đầu tiên.

- *Thời gian khởi phát bệnh*: là khoảng thời gian từ lúc bệnh nhân phát hiện bệnh đến lúc bệnh nhân đến khám. Đây là biến số định lượng.

- *Các triệu chứng khởi phát của bệnh*: những triệu chứng bệnh là lý do để bệnh nhân đi khám bệnh. Đây là biến số định tính.

- *Tiền căn lymphôm*: là tình trạng bệnh nhân đã mắc bệnh lymphôm ở các vị trí khác ngoài hốc mắt, đồng thời ghi nhận vị trí cụ thể của bệnh (hạch, ruột, dạ dày, v.v...). Biến số định tính gồm có tiền căn lymphôm hay không có tiền căn lymphôm.

### **2.5.3. Các biến số triệu chứng lâm sàng:**

Các biến số lâm sàng được ghi nhận vào lần khám đầu tiên, khi bắt đầu điều trị, trong quá trình điều trị (ở các chu kỳ hóa trị hoặc xạ trị), sau điều trị mỗi 3 tháng trong năm đầu tiên, mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo, và tại thời điểm kết thúc theo dõi.

#### **2.5.3.1. Thị lực:**

Là biến số định tính. Thị lực được khảo sát bằng bảng thị lực Snellen 5m, gồm thị lực chưa điều chỉnh khúc xạ và thị lực có điều chỉnh khúc xạ bằng kính. Giảm thị lực được xác định khi thị lực có điều chỉnh khúc xạ không đạt được thị lực tối đa 9/10 – 10/10, và mắt không có các tổn thương khác gây giảm thị lực như sẹo giác mạc, đục thể thủy tinh, đục dịch kính, tổn thương võng mạc – gai thị, hoặc bệnh lý của đường dẫn truyền thần kinh thị giác. Thị lực được đo trong lần khám đầu tiên, và trong các lần tái khám trong quá trình điều trị và theo dõi sau điều trị.

#### **2.5.3.2. Đặc điểm của khối u hốc mắt:**

- *Khối u hốc mắt sờ chạm*: xác định khối u hốc mắt và phần phụ sờ chạm được qua da mi.

- *Vị trí*: mô tả vị trí của khối u trong hốc mắt: thái dương trên, thái dương dưới, mũi dưới, mũi trên.

- *Giới hạn trước*: mô tả bờ giới hạn phía trước của khối u sờ thấy được dưới da.

- *Độ di động*: mô tả độ di động của khối u với các mô xung quanh (da, cơ, mỡ hốc mắt, nhãn cầu, ...).

- *Mật độ*: mô tả mật độ bên trong khối u, cứng chắc hay mềm.

#### **2.5.3.3. Các đặc điểm lâm sàng tại mắt khác:**

- *Nhãn áp*: được đo bằng nhãn áp kế Schiötz. Biến số nhãn áp được xác định là bình thường (10 – 20mmHg), hoặc cao (>20mmHg).

- *Lồi mắt*: được xác định sau khi đo độ lồi của nhãn cầu bằng thước đo độ lồi Hertel. Một mắt được xác định là có lồi khi có sự chênh lệch độ lồi giữa 2 mắt lớn hơn 2mm, hoặc độ lồi của cả 2 mắt vượt quá 21mm. Độ lồi của mắt được đo trong lần khám đầu tiên, và trong các lần tái khám trong quá trình điều trị. Biến số lồi mắt được ghi nhận gồm có hoặc không.

- *Sưng nề mi*: xác định tình trạng sưng nề của mi mắt do u hốc mắt gây ra. Biến số sưng nề mi được ghi nhận gồm có hoặc không.

- *Sụp mi*: xác định tình trạng sụp mi trên do u hốc mắt gây ra. Biến số sụp mi được ghi nhận gồm có hoặc không.

- *Song thị*: xác định tình trạng song thị 2 mắt do u hốc mắt gây ra. Biến số song thị được ghi nhận gồm có hoặc không.

- *Rối loạn vận nhãn*: xác định tình trạng vận nhãn của nhãn cầu không bình thường như giới hạn vận nhãn một hướng, hay nhiều hướng khác nhau. Biến số rối loạn vận nhãn được ghi nhận gồm có hoặc không.

- *U kết mạc*: xác định tình trạng u lymphôm xuất hiện ở kết mạc. Biến số u kết mạc được ghi nhận gồm có hoặc không.

### **2.5.3.3. Các đặc điểm lâm sàng – cận lâm sàng toàn thân:**

- *Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG*: dùng trong đánh giá tiên lượng bệnh theo IPI – PIT (Bảng 2.5).

- *Các triệu chứng hạch vùng – hạch toàn thân*: dùng để đánh giá giai đoạn bệnh theo Ann Arbor (Bảng 2.2).

### **2.5.4. Các biến số đặc điểm cận lâm sàng – xếp giai đoạn – tiên lượng:**

- *CT scan/MRI hốc mắt*: xác định các biểu hiện của khối u gồm vị trí, giới hạn, mật độ, độ xâm lấn, bắt thuốc cản quang.

- *Giải phẫu bệnh thường quy*: xác định chẩn đoán loại u mô lymphô là tăng sản mô lymphô phản ứng lành tính hay lymphôm.

- *Giải phẫu bệnh hóa mô miễn dịch*: giúp phân loại lymphôm theo bảng phân loại REAL/WHO (2009).

- *Bêta-2-microglobulin/máu*: lượng bêta-2-microglobulin/máu tăng có liên quan đến khối lượng tế bào bứu, và sự đáp ứng kém với điều trị. Bêta-2-microglobulin/máu bình thường  $\leq 2000$ UI/ml.

- *Tuỷ đỏ*: tổn thương dòng nguyên bào lymphô có ý nghĩa tiên lượng bệnh xấu, còn được sử dụng trong đánh giá chỉ số tiên lượng PIT.

- *LDH/máu*: dùng trong đánh giá chỉ số tiên lượng IPI – PIT.

- *Giai đoạn bệnh*: xếp giai đoạn bệnh theo bảng Ann Arbor.

- *Chỉ số tiên lượng bệnh*: đánh giá tiên lượng bệnh theo bảng Chỉ số tiên lượng IPI – PIT (Xem 2.4.1.2).

### **2.5.5. Các biến số đặc điểm điều trị:**

- Phương pháp điều trị được lựa chọn: *hoá trị*, hoặc *hoá-xạ phối hợp*.
- *Phác đồ hoá trị*: CHOP, CEOP, COPP, CVP, C-P (Xem 2.4.2.2).
- *Độc tính của hóa trị*: đường tiêu hoá, bạch cầu/hệ tạo máu, gan, hệ tim mạch (Xem 2.4.2.5.b).
- *Liều xạ trị*: tổng liều xạ trị được sử dụng trong quá trình xạ trị.
- *Biến chứng của xạ trị*: đục thể thủy tinh, khô mắt, rối loạn phim nước mắt, viêm kết giác mạc, viêm tổ chức hốc mắt, ...
- *Đáp ứng điều trị*: theo tiêu chuẩn IWG (Xem 2.4.3.1).
  - + *Đáp ứng hoàn toàn*.
  - + *Đáp ứng một phần*.
  - + *Bệnh y trạng*.
  - + *Bệnh tái phát hoặc bệnh tiến triển nặng*.
- *Thời gian đáp ứng điều trị*: là khoảng thời gian tính từ lúc bắt đầu điều trị cho đến lúc bắt đầu có đáp ứng điều trị (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần).
- *Kết quả kết thúc theo dõi*:
  - + *Sống không bệnh*: tại thời điểm kết thúc theo dõi, bệnh nhân còn sống, và không có dấu hiệu bệnh trên cơ thể.
  - + *Sống còn bệnh*: tại thời điểm kết thúc theo dõi, bệnh nhân còn sống, và còn dấu hiệu bệnh trên cơ thể.

+ *Tử vong do bệnh*: tại thời điểm kết thúc theo dõi, bệnh nhân đã tử vong do bệnh lymphôm.

+ *Tử vong do nguyên nhân khác*: tại thời điểm kết thúc theo dõi, bệnh nhân đã tử vong do nguyên nhân không phải bệnh lymphôm. Mô tả rõ nguyên nhân tử vong.

- *Tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm*: tỷ lệ bệnh nhân còn sống tại thời điểm 3 năm. Tỷ lệ này được tính chung cho nhóm nghiên cứu, cũng như tính riêng cho từng loại lymphôm.

- *Tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm*: tỷ lệ bệnh nhân còn sống, và không còn bệnh tại thời điểm 3 năm. Tỷ lệ này được tính chung cho nhóm nghiên cứu, cũng như tính riêng cho từng loại lymphôm.

## 2.6. THỐNG KÊ VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

Nhập dữ liệu bằng chương trình MS Excel và SPSS.

Thống kê và xử lý số liệu bằng chương trình MS Excel và SPSS.

### **Các phép kiểm thống kê:**

- Phép kiểm Chi bình phương để xét mối tương quan giữa 2 biến định tính, sử dụng phép kiểm chính xác Fisher nếu cần.

- Khảo sát tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm và tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm bằng phương pháp Kaplan – Meier. Dùng phép kiểm log-rank để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm với độ tin cậy 95%.

- Giá trị  $p < 0,05$  được cho là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

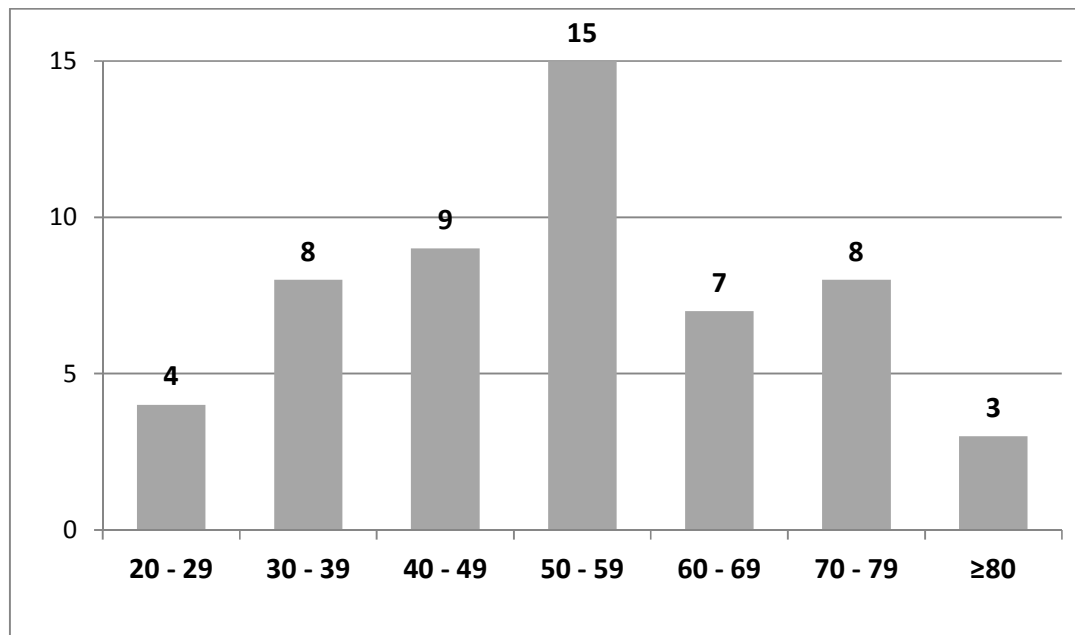
# CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu, từ 1/1/2009 đến 31/12/2013, có 54 trường hợp được chẩn đoán lymphôm hốc mắt đến khám và điều trị tại bệnh viện Mắt TP.HCM và bệnh viện Ung Bướu TP.HCM cho các kết quả như sau:

## 3.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi:

Trong 54 trường hợp, độ tuổi bệnh nhân dàn trải từ 20 tuổi đến 87 tuổi, với độ tuổi trung vị là 53,5 tuổi.



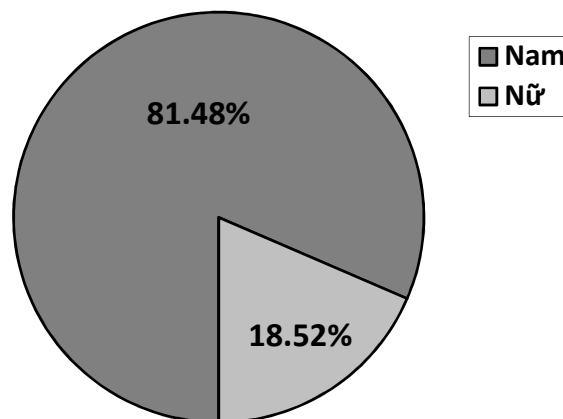
**Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh theo nhóm tuổi.**



Trên biểu đồ 3.1, độ tuổi mắc bệnh chủ yếu từ 50 đến 59 tuổi (15 trường hợp - 27,8%), tỷ lệ mắc bệnh ở độ tuổi 40 – 49 là 9 (16,7%) trường hợp, độ tuổi 30 – 39 và độ tuổi 70 – 79 là 8 (14,8%) trường hợp/mỗi độ tuổi, độ tuổi 60 – 69 là 7 (13,0%) trường hợp. Độ tuổi 20 – 29 ít gặp hơn với 4 (7,4%) trường hợp. Và độ tuổi  $\geq 80$  là 3 (5,6%) trường hợp.

### 3.1.2. Đặc điểm về giới tính:

Trong 54 trường hợp, có 44 (81,5%) nam và 10 (18,5%) nữ. Bệnh xuất hiện nhiều ở nam giới, với tỷ lệ nam:nữ xấp xỉ 4:1 (Biểu đồ 3.2).



**Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh theo giới.**

## 3.2. CÁC ĐẶC ĐIỂM KHỞI PHÁT BỆNH

### 3.2.1. Các dấu hiệu khởi phát:

Các dấu hiệu khởi phát là những triệu chứng cơ năng được bệnh nhân phát hiện và là lý do đến khám bệnh của bệnh nhân. Tần suất các dấu hiệu khởi phát được mô tả trong Bảng 3.1.

**Bảng 3.1. Các dấu hiệu khởi phát của bệnh.**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
<b>U hốc mắt</b>	41	75,9
<b>Lồi mắt</b>	8	14,8
<b>Đỏ đau mắt</b>	3	5,6
<b>Phù nề mi</b>	1	1,9
<b>Song thị</b>	1	1,9
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

Đa số các bệnh nhân (41 bệnh nhân, 75,9%) có dấu hiệu khởi phát đầu tiên là một khối u sờ chạm ở hốc mắt do bệnh nhân tự sờ thấy. Các dấu hiệu khác gồm lồi mắt (14,8%), đỏ đau mắt (5,6%), phù nề mi mắt (1,9%), và song thị (1,9%).

Ngoài ra, một số bệnh nhân đến khám không chỉ bằng một dấu hiệu khởi phát đơn độc, mà có thể có các triệu chứng khác đi kèm (Bảng 3.2).

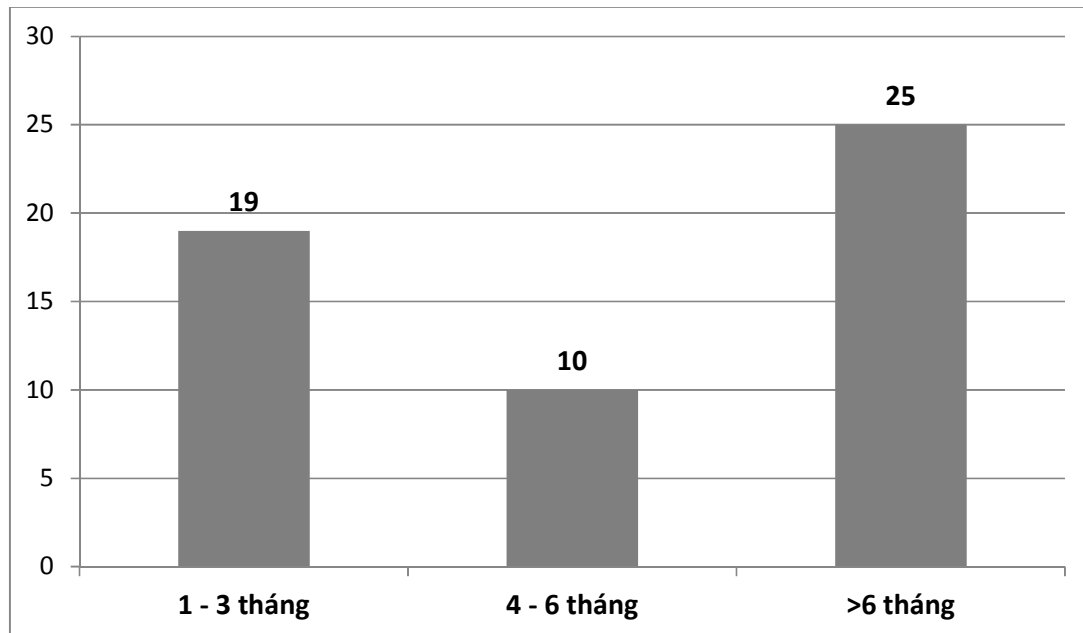
**Bảng 3.2. Các triệu chứng đi kèm với dấu hiệu khởi phát.**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
<b>Không có triệu chứng đi kèm</b>	47	87
<b>Phù nề mi</b>	3	5,6
<b>Cộm xốn</b>	2	3,7
<b>Chảy nước mắt</b>	1	1,9
<b>Hạch vùng</b>	1	1,9
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

Trong 54 bệnh nhân, có 47 (87%) bệnh nhân chỉ có một dấu hiệu khởi phát đầu tiên. Trong khi đó, có 7 (13%) bệnh nhân có các triệu chứng đi kèm gồm phù nề mi (3 bệnh nhân, 5,6%), cộm xốn (2 bệnh nhân, 3,7%), chảy nước mắt (1 bệnh nhân, 1,9%), và hạch vùng (1 bệnh nhân, 1,9%).

### 3.2.2. Thời gian phát hiện bệnh:

Thời gian phát hiện bệnh của các bệnh nhân là thời gian từ lúc bệnh nhân phát hiện ra dấu hiệu khởi phát bệnh đến lúc bệnh nhân đến bệnh viện để khám bệnh.



**Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh theo nhóm thời gian phát hiện bệnh.**

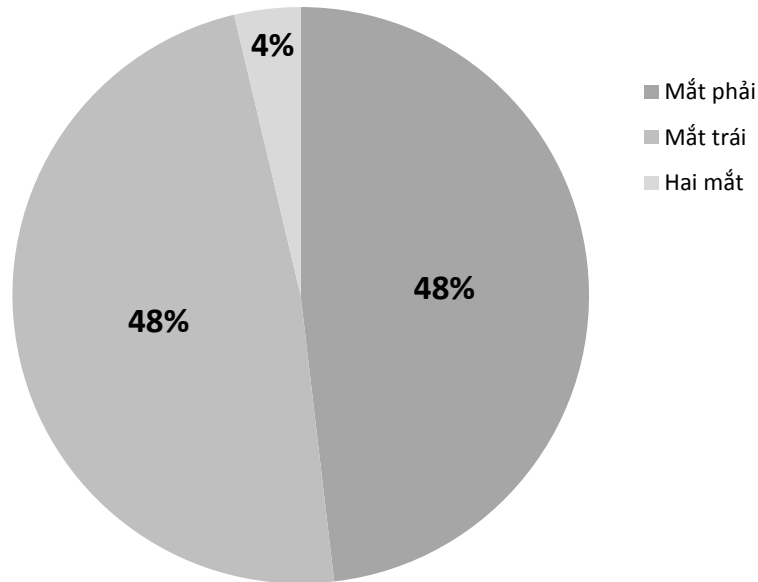
Thời gian phát hiện bệnh trung vị là 6,0 tháng (1 tháng – 96 tháng).

Nhóm thời gian phát hiện bệnh từ 1 – 3 tháng có 19 (35,2%) bệnh nhân, nhóm từ 4 – 6 tháng có 10 (18,5%) bệnh nhân, và nhóm >6 tháng có 25 (46,3%) bệnh nhân.

### 3.3. CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

#### 3.3.1. Mắt bị bệnh

Trong 54 bệnh nhân, có 26 (48%) bệnh nhân bị ở mắt phải, 26 (48%) bệnh nhân bị ở mắt trái, và 2 (4%) bệnh nhân bị ở hai mắt (Biểu đồ 3.4).



**Biểu đồ 3.4. Phân bố tần suất mắt bị bệnh.**

#### 3.3.2. Đặc điểm thị lực, nhãn áp, và các bệnh lý ở mắt:

Thị lực ban đầu của đa số các bệnh nhân (64,8%) từ 9/10 trở lên và không có bệnh lý ở mắt. Có 19 (35,2%) bệnh nhân có thị lực từ 8/10 trở xuống, gồm 15 (27,8%) bệnh nhân bị đục thể thủy tinh, và 4 (7,4%) bệnh nhân bị bệnh lý của dịch kính – võng mạc (như AMD, sẹo hoàng điểm).

Tất cả các bệnh nhân có nhãn áp trong giới hạn bình thường.

#### 3.3.3. Đặc điểm của u hốc mắt:

Khi khám lâm sàng, triệu chứng được khảo sát chính là triệu chứng u hốc mắt. Trong 54 bệnh nhân, có 49 (90,7%) bệnh nhân được khám thấy

khối u hốc mắt. 5 (9,3%) bệnh nhân không khám thấy khối u trên lâm sàng do khối u nằm ở những vị trí sâu trong hốc mắt; các trường hợp này tương ứng với các dấu hiệu khởi phát bệnh là lồi mắt, sưng nề mi, và đỏ đau mắt (Bảng 3.3).

**Bảng 3.3. Tương quan giữa dấu hiệu khởi phát bệnh và khối u hốc mắt khám được trên lâm sàng.**

Dấu hiệu khởi phát	U/khám lâm sàng		Tổng
	Không sờ thấy u	U sờ chạm	
<b>U hốc mắt</b>	0	41	<b>41</b>
<b>Lồi mắt</b>	3	5	<b>8</b>
<b>Đỏ đau mắt</b>	1	2	<b>3</b>
<b>Sưng nề mi</b>	1	0	<b>1</b>
<b>Song thị</b>	0	1	<b>1</b>
<b>Tổng</b>	<b>5</b>	<b>49</b>	<b>54</b>

Bảng 3.3 cho thấy có 8 (14,8%) trường hợp có u hốc mắt được phát hiện thêm thông qua khám lâm sàng, tương ứng với các dấu hiệu khởi phát lồi mắt (5 ca – 9,3%), đỏ đau mắt (3 ca - 3,8%), và song thị (1 ca – 1,9%) là những triệu chứng cơ năng gây khó chịu cho bệnh nhân.

Trong 49 bệnh nhân được khám thấy khối u hốc mắt trên lâm sàng, có các đặc điểm của u hốc mắt như sau:

### **3.3.3.1. Vị trí của u hốc mắt:**

Trên lâm sàng, để đánh giá vị trí của khối u trong hốc mắt, hốc mắt được chia làm 4 vùng phần tư khác nhau, lần lượt là thái dương trên, mũi trên, thái dương dưới, và mũi dưới. U hốc mắt có thể xuất hiện ở bất kỳ vị

trí nào ở hốc mắt. Trong đó, vị trí xuất hiện nhiều nhất là hốc mắt thái dương trên với 21 (42,9%) bệnh nhân, sau đó lần lượt là hốc mắt mũi trên với 10 (20,4%) bệnh nhân, hốc mắt mũi dưới với 8 (16,3%) bệnh nhân, và hốc mắt thái dương dưới với 7 (14,3%) bệnh nhân (Bảng 3.4). Ngoài ra, cũng có 3 (6,1%) bệnh nhân có khối u hốc mắt lớn chiếm nhiều vùng hốc mắt, trong đó có 2 (4,1%) bệnh nhân có khối u lan toả toàn bộ hốc mắt.

**Bảng 3.4. Vị trí của các khối u hốc mắt trên lâm sàng.**

<b>Vị trí u hốc mắt</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
<b>Thái dương trên</b>	21	42,9
<b>Mũi trên</b>	10	20,4
<b>Mũi dưới</b>	8	16,3
<b>Thái dương dưới</b>	7	14,3
<b>≥2 vùng hốc mắt</b>	3	6,1
<b>Tổng</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

### **3.3.3.2. Các đặc điểm khác của u hốc mắt:**

Các khối u khám được trên lâm sàng đều có giới hạn trước rõ, không dính da, các mô dưới da và hốc mắt (ấn thực, di động tốt trong hốc mắt, ...).

Mật độ của các khối u đa số là dạng chắc, cứng ở 37 (75,5%) bệnh nhân. 12 (24,5%) khối u có mật độ mềm.

Bề mặt của u sờ trơn láng ở 45 (91,8%) bệnh nhân, và 4 (8,2%) u hốc mắt sờ lổn nhổn dạng nhiều thùy; trong đó, tất cả các u có bề mặt lổn nhổn dạng nhiều thùy có vị trí ở thái dương trên, tương ứng với vùng tuyến lệ trong hốc mắt, gợi ý các u lymphôm này có thể xuất phát từ tuyến lệ.

Ngoài ra, có 17 (34,7%) bệnh nhân có kèm u kết mạc ở vùng tương ứng với u sờ chạm trong hốc mắt, gồm 8 (16,3%) u ở thái dương trên, 5 (10,2%) u ở mũi dưới, và 4 (8,2%) u ở thái dương dưới.

### **3.3.4. Các đặc điểm lâm sàng khác:**

#### **3.3.4.1. Lồi mắt:**

Trong 54 bệnh nhân, có 21 (38,9%) bệnh nhân có triệu chứng lồi mắt, và 33 (61,1%) bệnh nhân không có biểu hiện lồi mắt trên lâm sàng.

Trong 21 bệnh nhân có biểu hiện lồi mắt trên lâm sàng, có 15 (71,4%) trường hợp là lồi mắt thẳng trục, và 6 (28,6%) trường hợp là lồi mắt lệch trục.

#### **3.3.4.2. Sụp mí:**

Có 6 (11,1%) bệnh nhân có biểu hiện sụp mí trên lâm sàng, độ sụp mí là độ 1 (3 bệnh nhân) và độ 2 (3 bệnh nhân).

#### **3.3.4.3. Rối loạn vận nhãn:**

Có 4 (7,4%) bệnh nhân có biểu hiện rối loạn vận nhãn về hướng có u hốc mắt.

#### **3.3.4.4. Thần kinh thị:**

Tất cả các bệnh nhân đều không có biểu hiện của tổn thương thần kinh thị trên lâm sàng.

## **3.4. CÁC ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH HỌC TRÊN CT SCAN/MRI**

CT scan và MRI là những xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh được sử dụng chính để đánh giá các tổn thương ở hốc mắt nói chung, và lymphôm hốc mắt nói riêng. Trong 54 trường hợp, có 45 bệnh nhân được sử dụng CT

scan, và 9 bệnh nhân được sử dụng MRI để đánh giá các tổn thương ở hốc mắt. Sự phân biệt này được dùng theo yêu cầu và khả năng tài chính của bệnh nhân. Tuy nhiên, trong quá trình theo dõi điều trị, tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng CT scan để khảo sát các tổn thương ở hốc mắt.

Kết quả CT scan/MRI ở 54 bệnh nhân này có các dấu hiệu sau:

### 3.4.1. Vị trí của khối u:

Trên kết quả CT scan/MRI, hốc mắt cũng được chia làm 4 vùng phần tư như trên lâm sàng để dễ so sánh và đánh giá tính đồng nhất giữa khám lâm sàng và kết quả chẩn đoán hình ảnh học. Đồng thời, đối với những trường hợp u xuất hiện ở từ 2 vùng phần tư trở lên, vị trí u được xác định dựa trên vùng phần tư có chứa thể tích u nhiều nhất.

**Bảng 3.5. Vị trí các u hốc mắt trên CT scan/MRI.**

Vị trí u hốc mắt	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
<b>Thái dương trên</b>	13	24,1
<b>Mũi trên</b>	10	18,5
<b>Mũi dưới</b>	5	9,3
<b>Thái dương dưới</b>	5	9,3
<b>≥2 vùng hốc mắt</b>	21	38,9
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

Trên bảng 3.5, CT scan/MRI cho thấy khối u hốc mắt xuất hiện ở tất cả các trường hợp, kể cả 5 trường hợp không khám thấy khối u trên lâm sàng, và ở nhiều hơn một vùng góc tư của hốc mắt. Kết quả CT scan/MRI có 33 (61,1%) trường hợp u lymphôm nằm trong khu trú trong một vùng



phần tư hốc mắt, và 21 (38,9%) trường hợp u lymphôm nằm trong hai vùng phần tư hốc mắt trở lên. Trong các trường hợp u lymphôm khu trú trong một vùng phần tư hốc mắt, có 13 (24,1%) trường hợp ở hốc mắt thái dương trên, 10 (18,5%) trường hợp ở hốc mắt mũi trên, 5 (9,3%) trường hợp ở hốc mắt mũi dưới, và 5 (9,3%) trường hợp ở hốc mắt thái dương dưới.

Trong 21 (38,9%) trường hợp khối u có vị trí lan toả từ 2 vùng hốc mắt trở lên, có 14 (25,9%) trường hợp u lan toả trong hai vùng phần tư hốc mắt, 5 (9,3%) trường hợp u lan toả trong 3 vùng phần tư hốc mắt, và 2 (3,7%) trường hợp lan toả trong toàn hốc mắt.

**Bảng 3.6. Sự khác biệt trong xác định vị trí u giữa khám lâm sàng và CT scan/MRI.**

		Vị trí u/CTscan-MRI		Tổng
		Tương tự lâm sàng	HM $\geq$ 2 vùng	
Vị trí u/ lâm sàng	HM TD trên	12	9	21
	HM mũi trên	10	0	10
	HM mũi dưới	4	4	8
	HM TD dưới	3	4	7
	HM $\geq$ 2 vùng	3	0	3
<b>Tổng</b>		<b>32</b>	<b>17</b>	<b>49</b>

*Chú thích: HM: Hốc mắt; HM TD trên: hốc mắt thái dương trên; HM TD dưới: hốc mắt thái dương dưới;*

Ngoài ra, CT scan/MRI giúp xác định rõ hơn vị trí u hốc mắt so với khám lâm sàng. Theo bảng 3.6, trong 49 trường hợp khám thấy u trên lâm sàng, có 32 trường hợp (65,3%) cho thấy sự tương đồng với kết quả CT

scan/MRI, và có 17 trường hợp (34,7%) cho thấy kết quả CT scan/MRI đánh giá vùng tổn thương rộng hơn so với khám lâm sàng.

### 3.4.2. Các đặc điểm khác trên CT scan/MRI:

**Bảng 3.7. Các đặc điểm khác của lymphôm hốc mắt trên CT scan/MRI.**

Đặc điểm	Số ca	Tỷ lệ
Độ phản âm trung bình		
Đồng nhất	54	100%
Giới hạn		
Rõ	53	98,1%
Không rõ	1	1,9%
Xâm lấn		
Không có	52	96,3%
Có	2	3,7%
Bất cản quang		
Không tăng quang	45	83,3%
Tăng quang	9	16,7%

Theo bảng 3.7, các khối u hốc mắt trên CT scan/MRI đều có mật độ đồng nhất, và độ phản âm trung bình. Có 53 trường hợp (98,1%) khối u có giới hạn rõ, ôm sát (dấu đúc khuôn – molding sign) theo các cấu trúc trong hốc mắt (thành nhãn cầu, xương hốc mắt, cơ vận nhãn, và thần kinh thị). 1 trường hợp (1,9%) khối u có giới hạn không rõ là khối u kích thước lớn, chiếm gần trọn hốc mắt, lan toả ra sau đến đỉnh hốc mắt, và gây lồi mắt

trên lâm sàng. Có 1 trường hợp (1,9%) có biểu hiện xâm lấn ra xoang sàng và hốc mũi cùng bên tổn thương ở hốc mắt. Và khi dùng thuốc cản quang, kết quả CT scan/MRI cho thấy 45 trường hợp (83,3%) không có biểu hiện tăng quang hoặc tăng quang nhẹ, và 9 trường hợp (16,7%) có bắt cản quang mức độ trung bình.

### 3.5. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH VÀ PHÂN LOẠI

#### 3.5.1. Phân loại giải phẫu bệnh theo WF:

Khi phân loại giải phẫu bệnh theo WF dựa trên nhuộm HE thường quy, trong 54 trường hợp, lymphôm loại lymphô bào nhỏ độ ác thấp chiếm 77,7% (42 ca). Tiếp đến, lần lượt là lymphôm lan toả loại tế bào lớn độ ác trung bình với 7 ca (13%), lymphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào độ ác trung bình với 2 ca (3,7%), và lymphôm tế bào lớn loại nguyên bào miễn dịch độ ác cao với 1 ca (1,9%) (Bảng 3.8).

**Bảng 3.8. Phân loại lymphôm theo giải phẫu bệnh nhuộm HE.**

Phân loại giải phẫu bệnh nhuộm HE	Số ca	Tỷ lệ %
Tăng sản mô lymphô lành tính	2	3,7
Lymphôm loại lymphô bào nhỏ, độ ác thấp	42	77,7
Lymphôm lan toả loại tế bào lớn, độ ác trung bình	7	13,0
Lymphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào, độ ác trung bình	2	3,7
Lymphôm tế bào lớn loại nguyên bào miễn dịch, độ ác cao	1	1,9
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

Ngoài ra, còn có 2 ca (3,7%) có kết quả giải phẫu bệnh là tăng sản mô lymphô lành tính. Như vậy, với kết quả giải phẫu bệnh không có hoá

mô miễn dịch, có 52 ca (96,3%) là lymphôm ác tính, và 2 ca (3,7%) là loại u lành tính. Theo phân nhóm diễn tiến lâm sàng, có 42 ca (77,7%) độ ác thấp là lymphôm diễn tiến chậm, 9 ca (16,7%) độ ác trung bình là lymphôm diễn tiến nhanh, và 1 ca (1,9%) độ ác cao là lymphôm diễn tiến rất nhanh (Bảng 3.9).

### 3.5.2. Phân loại giải phẫu bệnh theo REAL/WHO:

Sau khi thực hiện giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch và phân loại theo REAL/WHO, lymphôm dạng MALT tế bào B có 42 ca (77,7%), lymphôm lan toả tế bào B lớn có 7 ca (13%), và lymphôm tế bào T ngoại biên có 5 ca (9,3%). Theo phân nhóm diễn tiến lâm sàng, có 42 ca (77,7%) lymphôm dạng MALT tế bào B là lymphôm diễn tiến chậm, và 12 ca (22,3%) gồm các lymphôm lan toả tế bào B lớn và lymphôm tế bào T ngoại biên là lymphôm diễn tiến nhanh (Bảng 3.9).

**Bảng 3.9. Phân loại lymphôm theo REAL/WHO.**

<b>Phân loại giải phẫu bệnh REAL/WHO</b>	<b>Số ca</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Lymphôm dạng MALT tế bào B	42	77,7
Lymphôm lan toả tế bào B lớn	7	13,0
Lymphôm tế bào T ngoại biên	5	9,3
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

### 3.5.3. Tương quan giải phẫu bệnh giữa WF và REAL/WHO:

Qua hai phần trên (3.5.1 và 3.5.2), sau khi nhuộm hoá mô miễn dịch, và bằng cách xét tương quan giải phẫu bệnh giữa phân loại WF và phân loại REAL/WHO, chúng ta nhận thấy (Bảng 3.10):

**Bảng 3.10. Tương quan giải phẫu bệnh giữa WF và REAL/WHO.**

Giải phẫu bệnh		REAL/WHO			Tổng
		MALT	DLBCL	Lymphôm T	
Tăng sản mô lymphô lành		2	0	0	2
WF	Lymphôm tế bào nhỏ	40	0	2	42
	Lymphôm tế bào lớn	0	6	1	7
	Lymphôm hỗn hợp	0	1	1	2
	Nguyên bào miễn dịch	0	0	1	1
<b>Tổng</b>		<b>42</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>54</b>

*Chú thích:*

- *Lymphôm tế bào nhỏ = Lymphôm loại lymphô bào nhỏ độ ác thấp;*
- *Lymphôm tế bào lớn = Lymphôm lan toả loại tế bào lớn độ ác trung bình;*
- *Lymphôm hỗn hợp = Lymphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào độ ác trung bình;*
- *Nguyên bào miễn dịch = Lymphôm tế bào lớn loại nguyên bào miễn dịch độ ác cao;*
- *MALT = Lymphôm dạng MALT tế bào B;*
- *DLBCL = Lymphôm lan toả tế bào B lớn;*
- *Lymphôm T = Lymphôm tế bào T ngoại biên;*

- 2 ca (3,7%) được chẩn đoán là lành tính cũng là u ác tính qua biểu hiện tăng sinh đơn dòng tế bào lymphô sau khi nhuộm hoá mô miễn dịch, và được xếp vào loại lymphôm dạng MALT tế bào B.

- Trong 42 ca (77,7%) lymphôm tế bào nhỏ độ ác thấp (theo phân loại WF), có 40 ca được xếp vào lymphôm dạng MALT tế bào B (loại lymphôm có độ ác thấp, diễn tiến chậm), và 2 ca là lymphôm tế bào T ngoại biên (loại lymphôm có độ ác cao, diễn tiến nhanh).

### **3.6. CÁC ĐẶC ĐIỂM ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN VÀ TIỀN LƯỢNG**

#### **3.6.1. Tầm soát các vùng trên cơ thể:**

Khi tầm soát tổn thương toàn thân qua khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, có 16 trường hợp (29,6%) có tổn thương nghi lymphôm ở vùng khác trên cơ thể, bao gồm:

- 14 ca (25,9%) có hạch vùng cùng bên;
- 1 ca (1,9%) có lymphôm xâm lấn mũi xoang trên CT scan và hạch cổ cùng bên qua khám lâm sàng và siêu âm vùng cổ;
- 1 ca (1,9%) lymphôm lan ra vùng xoang và hốc mũi cùng bên trên CT scan hốc mắt kèm tổn thương nghi lymphôm ở tinh hoàn phải qua siêu âm và khám lâm sàng.

Như vậy, trong 54 trường hợp nghiên cứu, có 38 trường hợp (70,4%) bệnh khu trú tại hốc mắt, và 16 trường hợp (29,6%) có tổn thương ngoài hốc mắt.

Ngoài ra, tất cả các bệnh nhân (100%) đều có kết quả tử độ bình thường.

#### **3.6.2. Các yếu tố đánh giá tiên lượng:**

##### **3.6.2.1. Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG:**

Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG giúp đánh giá tình trạng sức khỏe, hoạt động sinh hoạt của bệnh nhân, và là một trong những yếu tố giúp xác định chỉ số tiên lượng của bệnh. Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG ở các bệnh nhân trong nghiên cứu đều ở mức 0 – 1 điểm (54 bệnh nhân – 100%) (Bảng 3.11).

**Bảng 3.11. Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG.**

<b>ECOG</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
<b>1</b>	33	61,1
<b>0</b>	21	38,9
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

**3.6.2.2. LDH/máu:**

LDH/máu là một trong những yếu tố đánh giá tiên lượng bệnh lymphôm theo chỉ số tiên lượng IPI – PIT. Tất cả các bệnh nhân (100%) đều có kết quả LDH/máu trước khi điều trị trong giới hạn bình thường (LDH/máu  $\leq 230$ UI/L). Và LDH/máu không thay đổi trong quá trình điều trị bệnh.

**3.6.2.3. Beta-2-microglobulin/máu:**

Lượng beta-2-microglobulin/máu tăng có liên quan đến khối lượng tế bào bứu, và sự đáp ứng kém với điều trị. Beta-2-microglobulin/máu thường được dùng như một thông số riêng để đánh giá tiên lượng bệnh bên cạnh chỉ số tiên lượng IPI – PIT. Trong 54 trường hợp, có 1 trường hợp (1,9%) có tăng beta-2-microglobulin/máu (2144IU/ml). Như vậy, nếu xét riêng yếu tố này, 1 trường hợp (1,9%) có tiên lượng xấu trước điều trị với ngưỡng beta-2-microglobulin  $>2000$ IU/ml. Còn beta-2-microglobulin/ máu của 53 (98,1%) bệnh nhân có giá trị bình thường trong và sau điều trị.

**3.6.2.4. Đánh giá giai đoạn bệnh:**

Theo bảng Ann Arbor, đa số các trường hợp (52 ca – 96,3%) ở giai đoạn I – II, gồm 36 ca (66,7%) giai đoạn I, và 16 ca (29,6%) giai đoạn II. Có 2 ca (3,7%) được xếp giai đoạn IV (Bảng 3.12).

**Bảng 3.12. Đánh giá giai đoạn theo Ann Arbor.**

<b>Giai đoạn bệnh</b>	<b>Số ca</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
I	36	66,7
II	16	29,6
IV	2	3,7
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

**Bảng 3.13. Xếp giai đoạn theo Ann Arbor của từng loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO.**

<b>REAL/WHO</b>	<b>Giai đoạn Ann Arbor</b>			<b>Tổng</b>
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>IV</b>	
<b>Lymphôm dạng MALT tế bào B</b>	33	9	0	<b>42</b>
<b>Lymphôm lan toả tế bào B lớn</b>	2	4	1	<b>7</b>
<b>Lymphôm tế bào T ngoại biên</b>	1	3	1	<b>5</b>
<b>Tổng</b>	<b>36</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>54</b>

Giai đoạn bệnh luôn được đánh giá song song cùng với phân loại lymphôm, giúp cho việc xác định phương pháp điều trị, cũng như đánh giá tiên lượng bệnh. Khi xét riêng từng loại lymphôm, tất cả các ca lymphôm dạng MALT tế bào B thuộc giai đoạn I (33 ca – 78,6%), và giai đoạn II (9 ca – 21,4%). Trong khi đó, 2 trường hợp giai đoạn IV tương ứng với các loại lymphôm độ ác cao, gồm 1 lymphôm lan toả tế bào B lớn và 1 lymphôm tế bào T ngoại biên (Bảng 3.13).



### 3.6.2.5. Chỉ số tiên lượng IPI và PIT:

Sau khi tổng hợp các yếu tố tiên lượng theo chỉ số tiên lượng IPI (đối với lymphôm dòng tế bào B) và PIT (đối với lymphôm dòng tế bào T), đa số các trường hợp (51 ca – 94,4%) có nguy cơ thấp (Bảng 3.14).

**Bảng 3.14. Chỉ số tiên lượng.**

Chỉ số tiên lượng	Số ca	Tỷ lệ %
<b>Nguy cơ thấp</b>	51	94,4
<b>Nguy cơ trung bình-thấp</b>	3	5,6
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

Trong đó, đa số các ca trong các nhóm lymphôm có chỉ số tiên lượng thuộc nhóm nguy cơ thấp với 41/42 ca lymphôm dạng MALT tế bào B, 6/7 ca lymphôm lan toả tế bào B lớn, và 4/5 ca lymphôm tế bào T ngoại biên (Bảng 3.15).

**Bảng 3.15. Chỉ số tiên lượng của từng loại lymphôm theo REAL/WHO.**

Chỉ số tiên lượng	REAL/WHO			Tổng
	MALT dòng B	DLBCL	Lymphôm T	
Nguy cơ thấp	41	6	4	51
Nguy cơ trung bình-thấp	1	1	1	3
<b>Tổng</b>	<b>42</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>54</b>

*Chú thích:*

- MALT dòng B = Lymphôm dạng MALT tế bào B;
- DLBCL = Lymphôm lan toả tế bào B lớn;
- Lymphôm T = Lymphôm tế bào T ngoại biên;

### 3.7. ĐIỀU TRỊ

#### 3.7.1. Phương pháp điều trị:

Phương pháp điều trị chính là hoá trị trên tất cả các bệnh nhân (100%). Xạ trị phối hợp được thực hiện trên 6 (11,1%) bệnh nhân.

#### 3.7.2. Hoá trị:

##### 3.7.2.1. Phác đồ hoá trị:

Nhóm phác đồ được nhiều trong điều trị lymphôm hạch mắt là các phác đồ có anthracyclin (CHOP/CDOP/CEOP) với 44 (81,5%) trường hợp, gồm 29 (53,7%) phác đồ CEOP, và 15 (27,8%) phác đồ CHOP/CDOP. 6 (11,1%) bệnh nhân lớn tuổi (>65 tuổi) và/hoặc có bệnh lý tim mạch được sử dụng phác đồ không có anthracyclin (COPP/CVP/C-P) (Bảng 3.16). Ngoài ra, có 4 (7,4%) trường hợp có dùng phác đồ anthracyclin kết hợp kháng thể đơn dòng rituximab (điều trị ngấm trúng đích).

**Bảng 3.16. Các phác đồ hoá trị trong điều trị lymphôm hạch mắt.**

Phác đồ	Số ca	Tỷ lệ %
<b>CHOP/CDOP</b>	15	27,8
<b>CEOP</b>	29	53,7
<b>COPP/CVP/C-P</b>	6	11,1
<b>Rituximab-CHOP/CEOP</b>	4	7,4
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

Lựa chọn phác đồ điều trị thường được dựa trên phân loại lymphôm và giai đoạn bệnh. Theo phân loại lymphôm, chúng ta thấy các trường hợp lymphôm độ ác cao (lymphôm lan toả tế bào B lớn, và lymphôm tế bào T ngoại biên) đều dùng phác đồ có anthracyclin (CHOP/CEOP), và phác đồ

điều trị ngấm trúng đích được sử dụng trong các trường hợp 2 lymphôm dòng tế bào B, gồm (3,7%) trường hợp lymphôm dạng MALT tế bào B và 2 (3,7%) trường hợp lymphôm lan toả tế bào B lớn (Bảng 3.17).

**Bảng 3.17. Các phác đồ hoá trị trong điều trị từng loại lymphôm.**

Phác đồ	REAL/WHO			Tổng
	MALT dòng B	DLBCL	Lymphôm T	
<b>CHOP/CDOP/CEOP</b>	34	5	5	<b>44</b>
<b>COPP/CVP/C-P</b>	6	0	0	<b>6</b>
<b>R-CHOP/CEOP</b>	2	2	0	<b>4</b>
<b>Tổng</b>	<b>42</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>54</b>

*Chú thích:*

- MALT dòng B = Lymphôm dạng MALT tế bào B;

- DLBCL = Lymphôm lan toả tế bào B lớn;

- Lymphôm T = Lymphôm tế bào T ngoại biên;

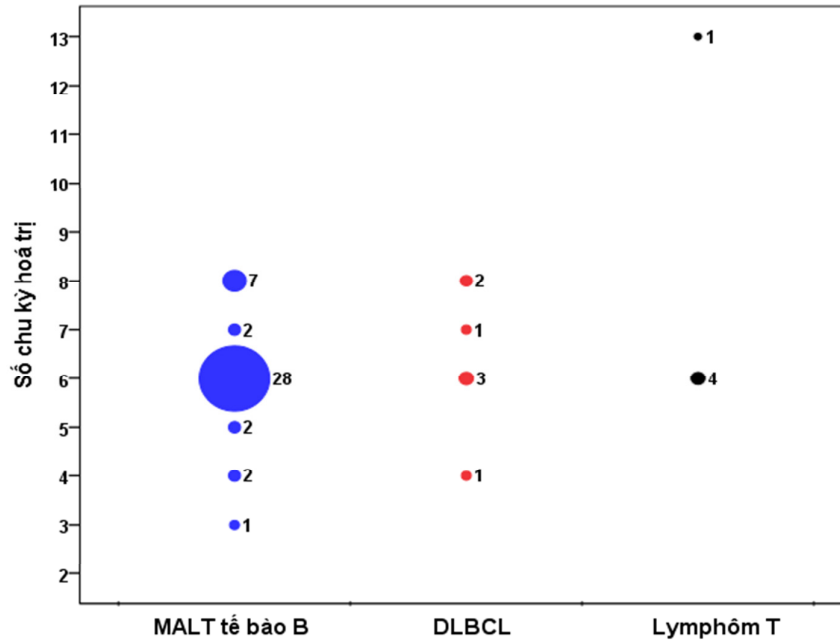
Theo giai đoạn bệnh, phác đồ có anthracyclin (CHOP/CDOP/CEOP) được sử dụng cho mọi giai đoạn bệnh. Các phác đồ không có anthracyclin (COPP/CVP/C-P) được dùng trong 3 (5,6%) trường hợp giai đoạn I, và 3 (5,6%) trường hợp giai đoạn II ở các bệnh nhân lớn tuổi (Bảng 3.18).

**Bảng 3.18. Các phác đồ hoá trị trong điều trị theo giai đoạn bệnh.**

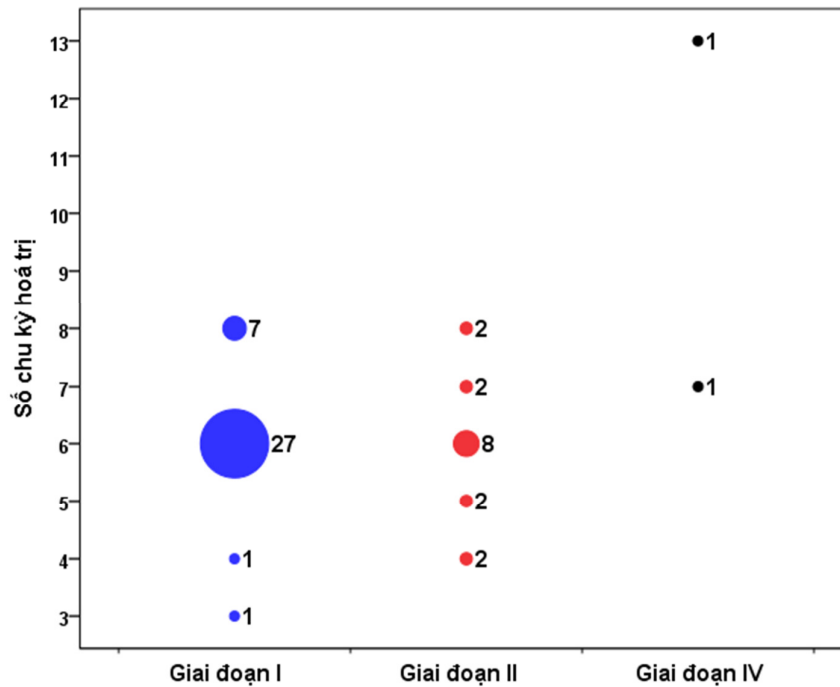
Phác đồ	Giai đoạn Ann Arbor			Tổng
	I	II	IV	
<b>CHOP/CDOP/CEOP</b>	29	13	2	<b>44</b>
<b>COPP/CVP/C-P</b>	3	3	0	<b>6</b>
<b>Rituximab – CHOP/CEOP</b>	4	0	0	<b>4</b>
<b>Tổng</b>	<b>36</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>54</b>

### 3.7.2.2. Chu kỳ hoá trị:

Số chu kỳ hoá trị trung bình là  $6,3 \pm 1,4$  chu kỳ, với số chu kỳ ít nhất là 3, và số chu kỳ nhiều nhất là 13.



**Biểu đồ 3.5. Tần suất số chu kỳ hoá trị theo loại lymphôm.**



**Biểu đồ 3.6. Tần suất số chu kỳ hoá trị theo giai đoạn bệnh.**

Theo các biểu đồ 3.5 và 3.6, chu kỳ hoá trị đầy đủ (6 – 8 chu kỳ) được sử dụng nhiều nhất với 47 (87%) trường hợp, gồm 35 (64,8%) trường hợp dùng 6 chu kỳ, 3 (5,6%) trường hợp dùng 7 chu kỳ, và 9 (16,7%) trường hợp dùng 8 chu kỳ. Có 5 (9,3%) trường hợp có số chu kỳ hoá trị không đầy đủ (4 – 5 chu kỳ), tương ứng với các bệnh nhân lớn tuổi ( $\geq 70$  tuổi). Số chu kỳ hoá trị không phụ thuộc vào loại lymphôm hay giai đoạn bệnh.

Ngoài ra, có 2 (3,8%) trường hợp có chu kỳ hoá trị ngoại lệ gồm:

- 1 (1,9%) trường hợp sử dụng 3 chu kỳ hoá trị tương ứng với bệnh nhân 87 tuổi lymphôm giai đoạn I và bệnh nhân tử vong do lớn tuổi sau đó;
- 1 (1,9%) trường hợp sử dụng 13 chu kỳ hoá trị tương ứng với bệnh nhân lymphôm giai đoạn IV, và tử vong do lymphôm khi trong quá trình điều trị.

### **3.7.2.3. Biến chứng của hoá trị:**

Trong 54 trường hợp điều trị, đa số (53 ca – 98,1%) các trường hợp không có tác dụng phụ của hoá trị. Có 1 (1,9%) trường hợp vừa có độc tính huyết học độ 3, vừa có độc tính gan độ 1, và độc tính đường tiêu hoá độ 1. Trường hợp này tương ứng với bệnh nhân lymphôm giai đoạn IV diễn tiến nặng, bệnh nhân được thay đổi phác đồ hoá trị kèm sử dụng xạ trị phối hợp nhằm giảm tác dụng phụ của thuốc. Tuy nhiên, bệnh nhân này không đáp ứng với điều trị hoá xạ trị và tử vong do lymphôm sau đó.

### **3.7.3. Xạ trị phối hợp:**

Trong 54 trường hợp điều trị, có 6 (11,2%) trường hợp bệnh nhân đồng ý điều trị xạ trị phối hợp, gồm:

- 4 (7,4%) trường hợp lymphôm dạng MALT tế bào B;
- 2 (3,7%) trường hợp lymphôm tế bào T ngoại biên.

#### **3.7.3.1. Liều xạ trị:**

Trong 6 trường hợp được điều trị xạ trị phối hợp, tổng liều xạ trị trung bình là  $31 \pm 13,7$ Gy, với tổng liều thấp nhất là 4Gy, và tổng liều cao nhất là 40Gy, gồm:

- 5 trường hợp tổng liều từ 30Gy – 40Gy (xạ trị đầy đủ);
- 1 (1,9%) trường hợp bệnh nhân lymphôm giai đoạn IV diễn tiến nặng được thực hiện 2 đợt xạ trị phối hợp (tổng liều 4Gy), nhưng không có hiệu quả và bệnh nhân tử vong do lymphôm sau đó.

#### **3.7.3.2. Biến chứng của xạ trị:**

Cả 6 trường hợp xạ trị phối hợp đều biến chứng sớm của xạ trị:

- Viêm kết mạc: 5 (83,3%) trường hợp;
- Viêm tổ chức hốc mắt: 1 (16,7%) trường hợp.

Tất cả các trường hợp biến chứng sớm này đều xuất hiện sau 1 lần xạ trị (liều 2Gy/lần). Và các biến chứng lần lượt hết hẳn sau khi kết thúc xạ trị từ 1,5 tuần đến 1 tháng.

Ngoài ra, tất cả các trường hợp xạ trị phối hợp không xuất hiện các biến chứng muộn như đục thể thủy tinh, sẹo giác mạc, khô mắt, bệnh lý võng mạc do tia xạ, ...

#### **3.7.4. Kết quả điều trị ban đầu:**

Kết quả điều trị ban đầu được đánh giá ngay sau khi kết thúc các phác đồ điều trị (hoá trị, hoá xạ trị).

##### **3.7.4.1. Đáp ứng điều trị ban đầu:**

**\* Hoá trị:**

- *Tỷ lệ đáp ứng hoá trị:*

Trong 54 trường hợp điều trị hoá trị, tỷ lệ đáp ứng điều trị toàn bộ là 79,6% (43 ca), trong đó có 26 (48,1%) trường hợp là đáp ứng hoàn toàn, và 17 (31,5%) trường hợp là đáp ứng một phần (Bảng 3.20).

Ngoài ra, có 2 (3,7%) trường hợp bệnh diễn tiến nặng hơn trong quá trình điều trị gồm 1 (1,9%) ca bị lymphôm lan toả tế bào B lớn giai đoạn IV và 1 (1,9%) ca bị lymphôm tế bào T ngoại biên giai đoạn IV.

Và 1 (1,9%) trường hợp bệnh tái phát sau khi kết thúc điều trị ban đầu 12 tháng. Tuy nhiên, bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn sau khi được điều trị hoá trị bổ sung thêm 4 chu kỳ.

**Bảng 3.19. Tỷ lệ đáp ứng điều trị hoá trị theo tiêu chuẩn IWG.**

<b>Tiêu chuẩn IWG</b>	<b>Số ca</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
<b>Đáp ứng hoàn toàn</b>	26	48,1%
<b>Đáp ứng một phần</b>	17	31,5%
<b>Bệnh y trạng</b>	8	14,8%
<b>Bệnh tái phát/tiến triển</b>	3	5,6%
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0%</b>

Các yếu tố gồm độ tuổi (< hoặc ≥60), chỉ số sức khoẻ ECOG, phân loại lymphôm, grade mô học, giai đoạn bệnh, chỉ số tiên lượng, và phác đồ điều trị được xem xét như những yếu tố có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng điều trị hoá trị (Bảng 3.20).

**Bảng 3.20. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng điều trị của hoá trị.**

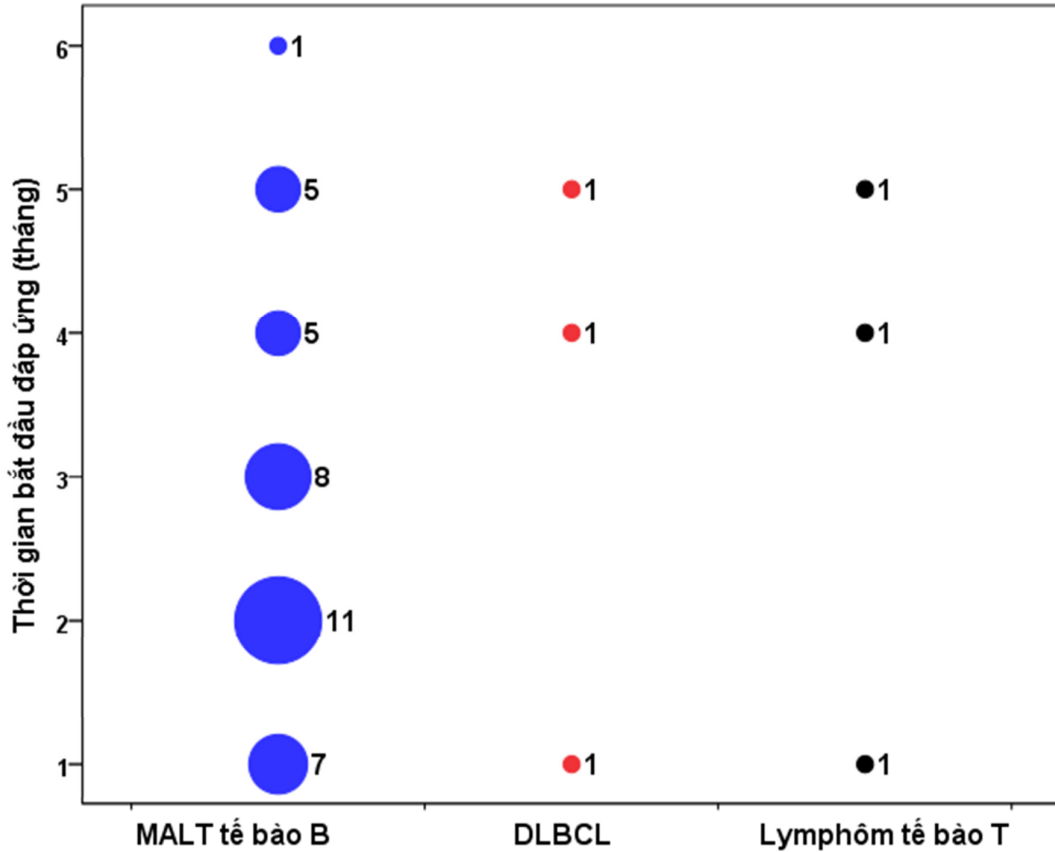
<b>Biến số</b>	<b>Phân tầng (n)</b>	<b>P</b>
Độ tuổi	≥60 tuổi (n=18) <60 tuổi (n=36)	p=0,2
Chỉ số ECOG	1 (n=33) 0 (n=21)	p=0,06
Phân loại REAL/WHO	Lymphôm T (n=5) DLBCL (n=7) MALT tế bào B (n=42)	p=0,05
Grade mô học	Grade mô học cao (n=12) Grade mô học thấp (n=42)	<b>p=0,03 - OR=0,19</b> <b>95% CI: 0,04 – 0,83</b>
Giai đoạn bệnh	IV (n=2) I (n=36) II (n=16)	<b>p&lt;0,001</b>
Chỉ số tiên lượng IPI – PIT	Trung bình-thấp (n=3) Thấp (n=51)	p=0,08
Nhóm phác đồ	COPP/CVP/C-P (n=6) CHOP/CDOP/CEOP (n=48)	p=0,05

Bảng 3.20 cho thấy các yếu tố grade mô học của bệnh, và giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng điều trị hoàn toàn của điều trị hoá trị (p<0,05).

- Thời gian đáp ứng điều trị:

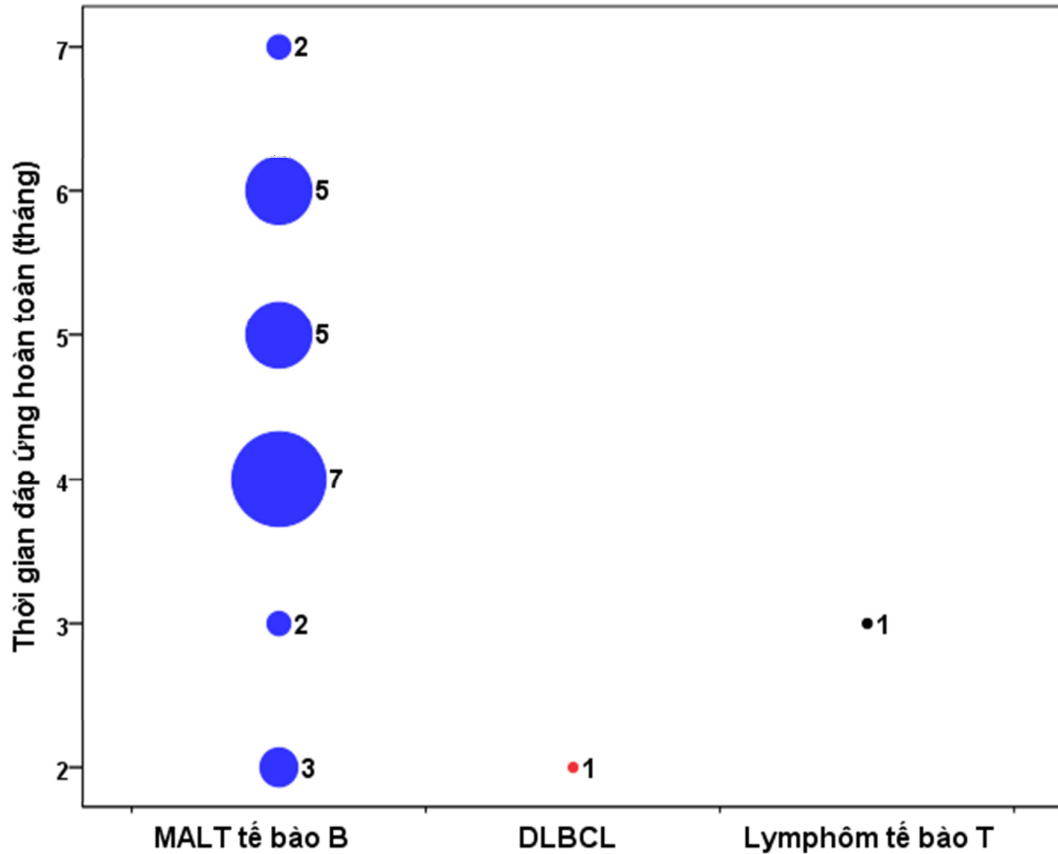


Khi xét đến thời gian đáp ứng điều trị, nghiên cứu khảo sát đến thời gian bắt đầu có đáp ứng với điều trị và thời gian có đáp ứng hoàn toàn với điều trị.



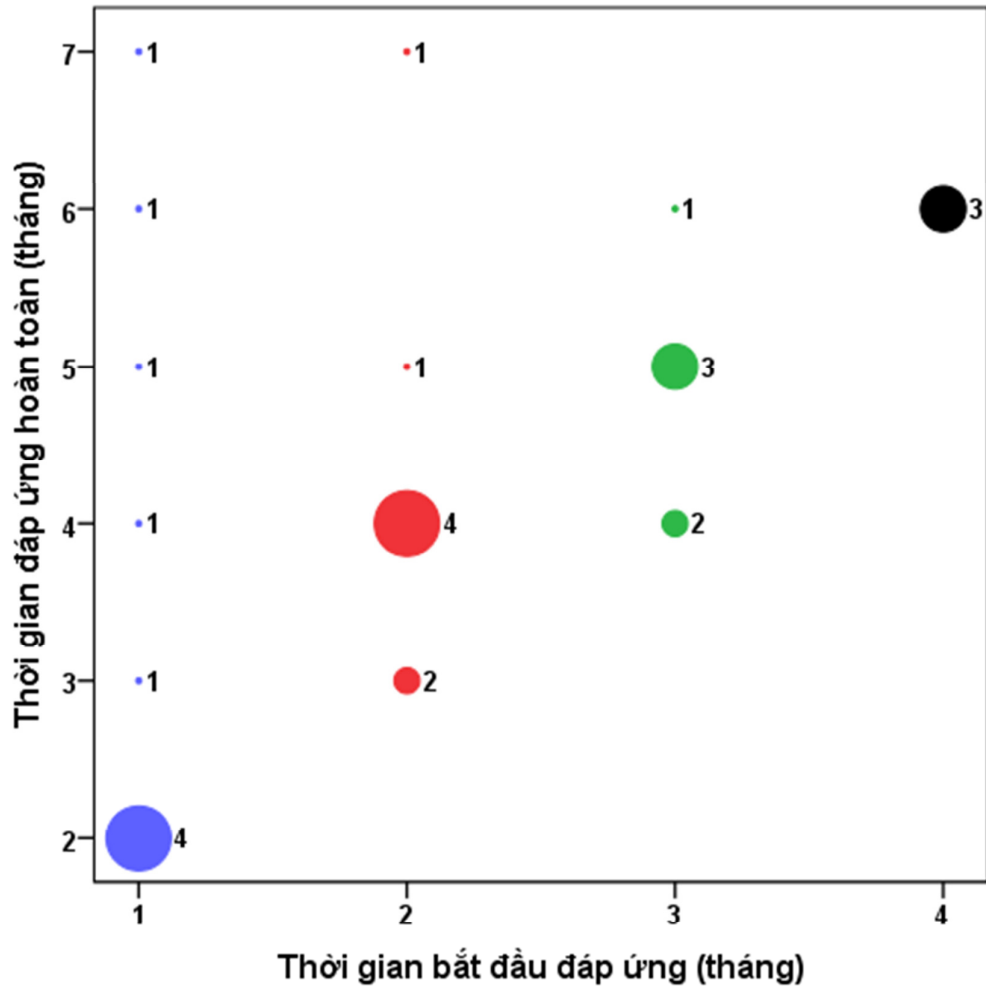
**Biểu đồ 3.7. Tần suất trường hợp theo thời gian bắt đầu đáp ứng với hoá trị của từng loại lymphôm.**

Theo biểu đồ 3.7, trong 43 (79,6%) trường hợp có đáp ứng với điều trị, thời gian bắt đầu có đáp ứng thay đổi sớm nhất là 1 tháng (sau tối thiểu 1 đợt điều trị của phác đồ) và muộn nhất là 6 tháng (sau khi kết thúc phác đồ điều trị), với thời gian trung bình là  $2,8 \pm 1,5$  tháng; trong đó, đa số các trường hợp (20 ca – 46,5%) có thời gian bắt đầu đáp ứng điều trị là 1 – 2 tháng (sau khoảng 2 – 3 chu kỳ hoá trị).



**Biểu đồ 3.8. Tần suất trường hợp theo thời gian đáp ứng hoàn toàn với điều trị hoá trị của từng loại lymphôm.**

Trong 26 (48,1%) trường hợp có đáp ứng hoàn toàn với điều trị, thời gian có đáp ứng hoàn toàn thay đổi sớm nhất là 2 tháng (sau khoảng 2 – 3 chu kỳ hoá trị) và muộn nhất là 7 tháng (sau khi kết thúc phác đồ điều trị), với thời gian trung bình là  $4,4 \pm 1,5$  tháng (Biểu đồ 3.8).



**Biểu đồ 3.9. Tương quan thời gian bắt đầu đáp ứng và thời gian đáp ứng hoàn toàn trong điều trị hoá trị.**

Theo biểu đồ 3.9, các trường hợp đáp ứng hoàn toàn với điều trị là những trường hợp có thời gian bắt đầu đáp ứng điều trị sớm (1 - 4 tháng), và đa số các trường hợp (19 ca - 73%) mất khoảng 1 - 2 tháng để có đáp ứng hoàn toàn kể từ khi bắt đầu có đáp ứng với điều trị. Đồng thời, thời gian đáp ứng điều trị không khác biệt giữa các loại lymphôm.

\* *Xạ trị phối hợp:*

Kết quả của xạ trị đối với bệnh nhân lymphôm MALT tế bào B cho thấy 3/4 (75%) trường hợp có kết quả đáp ứng hoàn toàn, và 1/4 (25%)

trường hợp có kết quả bệnh y trạng. Các trường hợp điều trị có đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị với thời gian đáp ứng hoàn toàn là 10 - 11 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị. Riêng 1 (1,9%) trường hợp lymphôm tế bào T ngoại biên giai đoạn IV<sub>EA</sub> bệnh diễn tiến nặng hơn dù đã điều trị hoá xạ trị phổi hợp, và bệnh nhân tử vong do bệnh sau đó.

\* *Kết quả điều trị tổng hợp:*

Kết quả điều trị ban đầu được đánh giá sau khi kết thúc các phác đồ điều trị (hoá trị đơn thuần, hay hoá xạ trị phổi hợp). Sau khi kết thúc điều trị ban đầu, có 30 (55,6%) trường hợp đáp ứng hoàn toàn, 14 (25,9%) trường hợp đáp ứng một phần với điều trị, 8 (14,8%) trường hợp bệnh y trạng, và 2 (3,8%) trường hợp bệnh tiến triển nặng (Bảng 3.21).

**Bảng 3.21. Tỷ lệ đáp ứng điều trị ban đầu theo tiêu chuẩn IWG.**

Tiêu chuẩn IWG	Số ca	Tỷ lệ %
<b>Đáp ứng hoàn toàn</b>	30	55,6%
<b>Đáp ứng một phần</b>	14	25,9%
<b>Bệnh y trạng</b>	8	14,8%
<b>Bệnh tái phát/tiến triển</b>	2	3,7%
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0%</b>

### **3.7.5. Kết quả điều trị khi kết thúc nghiên cứu:**

#### **3.7.5.1. Tình trạng cuối:**

Qua theo dõi 54 trường hợp điều trị, thời gian theo dõi ngắn nhất là 6 tháng và dài nhất là 50 tháng, với thời gian theo dõi trung bình là 31,41±10,32 tháng.

**Bảng 3.22. Tình trạng cuối của bệnh nhân lymphôm hốc mắt.**

Tình trạng cuối	Số ca	Tỷ lệ %
Sống không bệnh	30	55,6%
Sống còn bệnh	21	38,9%
Tử vong do bệnh lymphôm	2	3,7%
Tử vong do nguyên nhân khác	1	1,9%
<b>Tổng</b>	<b>54</b>	<b>100,0%</b>

Theo bảng 3.22, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 30 (55,6%) trường hợp sống không bệnh, 21 (38,9%) trường hợp sống còn bệnh, và 3 (5,6%) trường hợp tử vong gồm 2 (3,7%) trường hợp tử vong do bệnh lymphôm và 1 (1,9%) trường hợp tử vong do già.

Khi xét đến tình trạng cuối của các nhóm lymphôm theo phân loại REAL/WHO, nghiên cứu cho thấy sự tương quan giữa tình trạng cuối và các nhóm lymphôm theo phân loại REAL/WHO có ý nghĩa thống kê ( $p=0,03 < 0,05$ ) (Bảng 3.23).

**Bảng 3.23. Tương quan giữa tình trạng cuối và các loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO.**

Tình trạng cuối	Phân loại REAL/WHO			Tổng
	MALT	DLBCL	Lymphôm T	
Sống không bệnh	27	2	1	<b>30</b>
Sống còn bệnh	14	4	3	<b>21</b>
Tử vong do bệnh lymphôm	0	1	1	<b>2</b>
Tử vong do nguyên nhân khác	1	0	0	<b>1</b>
<b>Tổng</b>	<b>42</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>54</b>

*Chú thích:*

- MALT = Lymphôm dạng MALT tế bào B;
- DLBCL = Lymphôm lan toả tế bào B lớn;
- Lymphôm T = Lymphôm tế bào T ngoại biên;

Theo bảng 3.23, lymphôm dạng MALT tế bào B có 75% trường hợp sống không bệnh, và 38,9% trường hợp sống còn bệnh, và không có trường hợp tử vong do bệnh lymphôm. Lymphôm lan toả tế bào B lớn có 4/7 (57,2%) trường hợp sống còn bệnh, và lymphôm tế bào T ngoại biên có 3/5 (60%) trường hợp sống còn bệnh. Lymphôm lan toả tế bào B lớn và lymphôm tế bào T ngoại biên có 1 trường hợp tử vong do lymphôm cho mỗi loại.

**Bảng 3.24. Tương quan giữa giai đoạn bệnh và tình trạng cuối của bệnh nhân lymphôm hốc mắt.**

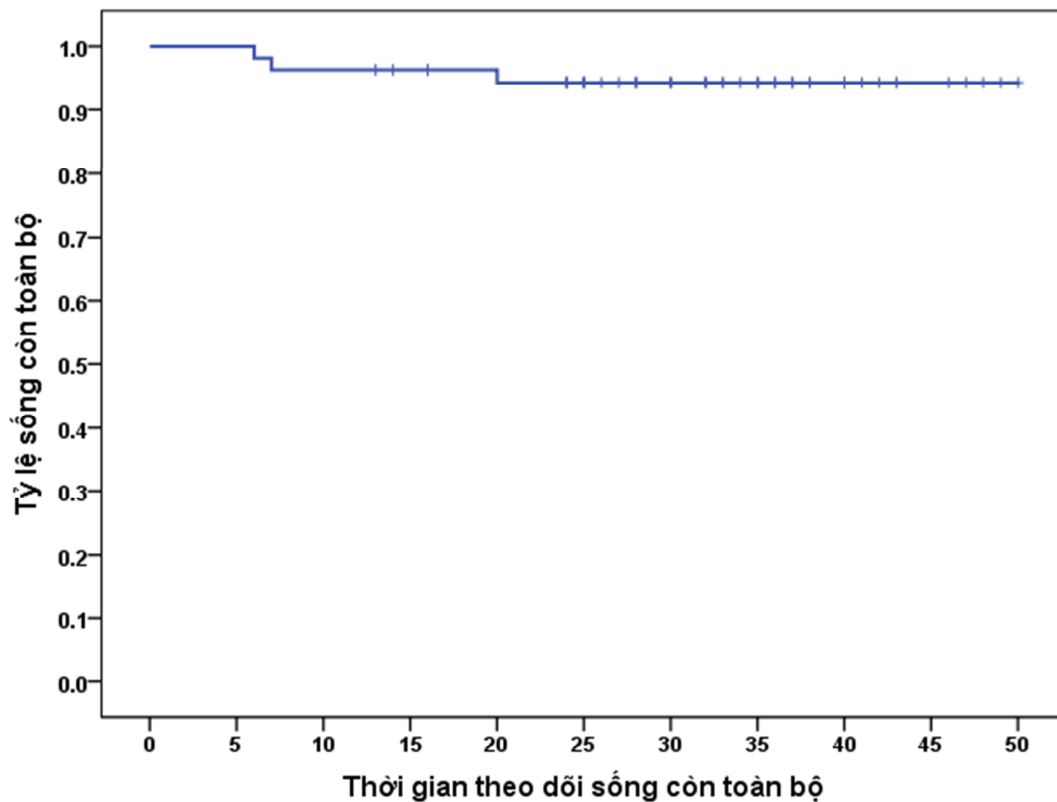
Tình trạng cuối	Giai đoạn Ann Arbor			Tổng
	I	II	IV	
<b>Sống không bệnh</b>	28	2	0	<b>30</b>
<b>Sống còn bệnh</b>	7	14	0	<b>21</b>
<b>Tử vong do bệnh lymphôm</b>	0	0	2	<b>2</b>
<b>Tử vong do nguyên nhân khác</b>	1	0	0	<b>1</b>
<b>Tổng</b>	<b>36</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>54</b>

Theo bảng 3.24, các trường hợp tử vong đều là các trường hợp lymphôm độ ác cao giai đoạn muộn IV<sub>EA</sub>. Và trong nhóm sống không bệnh, lymphôm giai đoạn I<sub>EA</sub> chiếm đa số (28/30 trường hợp – 93,3%). Còn trong

nhóm sống còn bệnh, lymphôm giai đoạn II<sub>EA</sub> chiếm đa số (14/21 trường hợp – 66,7%). Nghiên cứu này cho thấy sự tương quan giữa giai đoạn bệnh và tình trạng cuối của bệnh có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

### 3.7.5.2. Sống còn toàn bộ:

Tỷ lệ sống còn toàn bộ của lymphôm hốc mắt sau 3 năm là 94,2% (Biểu đồ 3.10).



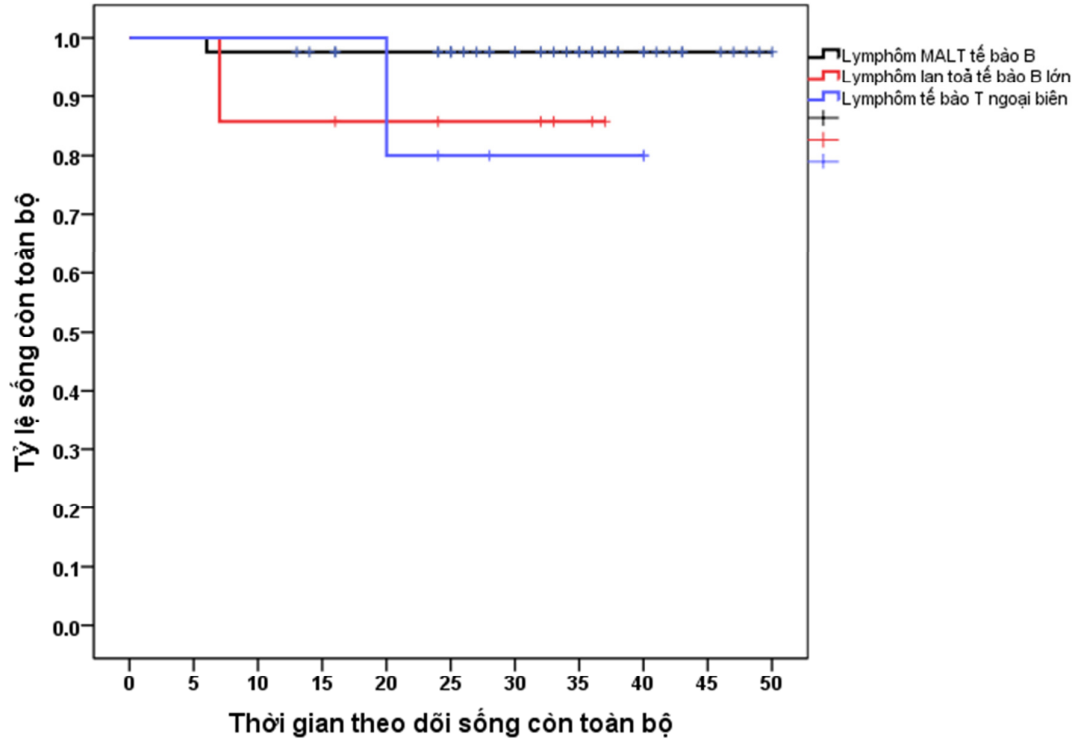
**Biểu đồ 3.10. Sơ đồ Kaplan-Meier biểu diễn sống còn toàn bộ của lymphôm hốc mắt.**

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ là giai đoạn bệnh, và chỉ số tiên lượng bệnh ( $p < 0,05$ , độ tin cậy 95%) (Bảng 3.25).

**Bảng 3.25. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng sống còn toàn bộ.**

<b>Biến số</b>	<b>Phân tầng (n = số bệnh nhân)</b>	<b>p</b>
Độ tuổi	≥60 tuổi (n=18) <60 tuổi (n=36)	p=1,0
Chỉ số ECOG	1 (n=33) 0 (n=21)	p=0,3
Phân loại REAL/WHO	Lymphôm T ngoại biên (n=5) DLBCL (n=7) MALT tế bào B(n=42)	p=0,1
Grade mô học	Grade mô học cao (n=12) Grade mô học thấp (n=42)	p=0,1
Giai đoạn bệnh	IV (n=2) II (n=16) I (n=36)	<b>p=0,002</b>
Chỉ số tiên lượng	Trung bình-thấp (n=3) Thấp (n=51)	<b>p=0,006 – OR=100</b> <b>95% CI: 4,5 – 2245,1</b>
Phác đồ hoá trị	COPP/CVP/C-P (n=6) CHOP/CDOP/CEOP (n=48)	p=0,3
Đáp ứng điều trị ban đầu	Không đáp ứng (n=11) Đáp ứng một phần (n=14) Đáp ứng hoàn toàn (n=29)	p=0,08





**Biểu đồ 3.11. Sơ đồ Kaplan-Meier biểu diễn sống còn toàn bộ của các loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO.**

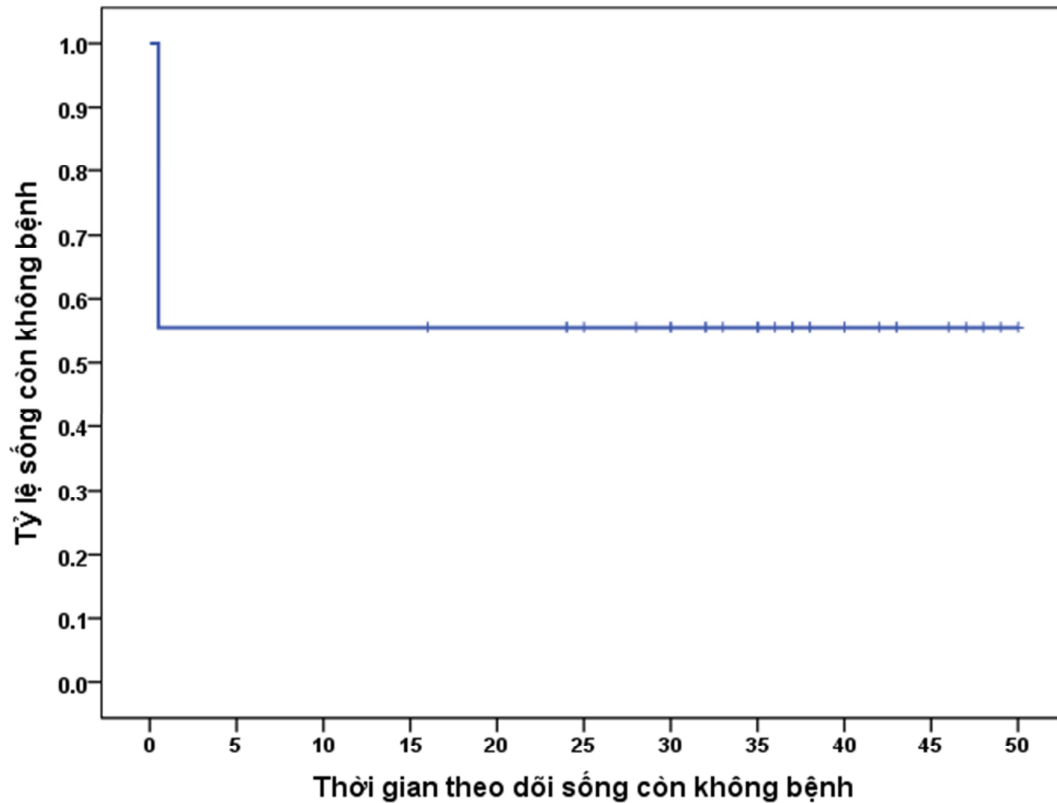
Theo biểu đồ 3.11, tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm của từng loại lymphôm như sau:

- Lymphôm MALT tế bào B là 97,6%;
- Lymphôm lan toả tế bào B lớn là 85,7%;
- Lymphôm tế bào T ngoại biên là 80%;

Tỷ lệ sống còn toàn bộ của các loại lymphôm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (log-rank,  $p=0,17$ , độ tin cậy 95%).

### **3.7.5.3. Sống còn không bệnh:**

Tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm của lymphôm hốc mắt là 55,6% (Biểu đồ 3.12).



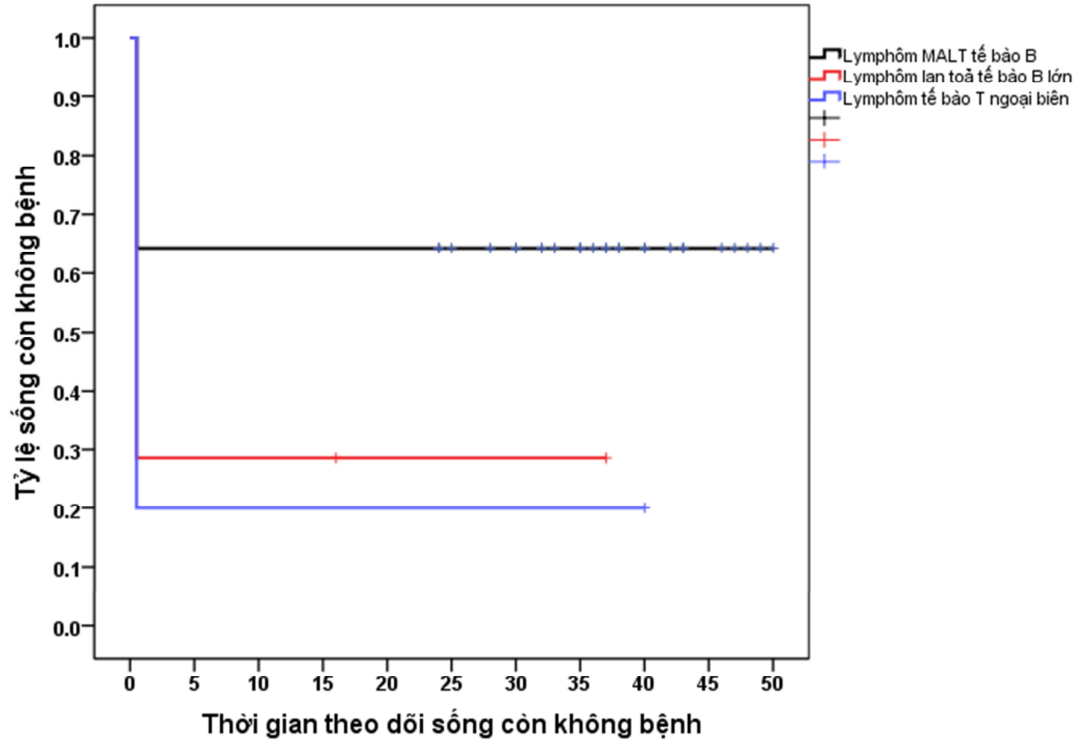
**Biểu đồ 3.12. Sơ đồ Kaplan-Meier biểu diễn sống còn không bệnh của lymphôm hốc mắt.**

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn không bệnh là độ tuổi dưới 60 tuổi, chỉ số sức khoẻ ECOG, grade mô học, giai đoạn bệnh, phác đồ hoá trị, và đáp ứng điều trị ban đầu ( $p < 0,05$ , độ tin cậy 95%) (Bảng 3.26).

**Bảng 3.26. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng sống còn không bệnh.**

Biến số	Phân tầng (n = số bệnh nhân)	p
Độ tuổi	$\geq 60$ tuổi (n=18)	<b>p=0,008 – OR=5,9</b> <b>95% CI: 1,7 – 20,7</b>
	<60 tuổi (n=36)	
Chỉ số ECOG	1 (n=33)	<b>p=0,005 – OR=6,5</b> <b>95% CI: 1,8 – 23,8</b>
	0 (n=21)	

Phân loại REAL/WHO	Lymphôm T ngoại biên (n=5) DLBCL (n=7) MALT tế bào B (n=42)	p=0,06
Grade mô học	Grade mô học cao (n=12) Grade mô học thấp (n=42)	<b>p=0,02 – OR=5,4</b> <b>95% CI: 1,3 – 23,0</b>
Giai đoạn bệnh	IV (n=2) II (n=16) I (n=36)	<b>p&lt;0,001 – OR=24,5</b> <b>95% CI: 4,5 – 131,1</b>
Chỉ số tiên lượng	Trung bình-thấp (n=3) Thấp (n=51)	p=0,08
Phác đồ hoá trị	COPP/CVP/C-P (n=6) CHOP/CEOP (n=48)	<b>p=0,005</b>
Đáp ứng điều trị ban đầu	Không đáp ứng (n=10) Có đáp ứng (n=44)	<b>p&lt;0,001</b>



**Biểu đồ 3.13. Sơ đồ Kaplan-Meier biểu diễn sống còn không bệnh của các loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO.**

Theo biểu đồ 3.13, tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm của từng loại lymphôm như sau:

- Lymphôm MALT tế bào B là 64,3%;
- Lymphôm lan toả tế bào B lớn là 28,6%;
- Lymphôm tế bào T ngoại biên là 20%;

Tỷ lệ sống còn không bệnh của các loại lymphôm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (log-rank,  $p=0,06$ , độ tin cậy 95%).

# CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

## 4.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

### 4.1.1. Đặc điểm về tuổi:

Trong nghiên cứu này, độ tuổi phát hiện bệnh đàn trải từ 20 đến 87 tuổi với tuổi trung vị là 53,5. Khi đối chiếu với các nghiên cứu khác, đặc điểm về tuổi của nghiên cứu này cho thấy độ tuổi phát hiện bệnh trẻ hơn (Bảng 4.1).

**Bảng 4.1. Đặc điểm về tuổi qua một số nghiên cứu.**

Đặc điểm về tuổi	Độ tuổi	Trung vị
<b>Liang (1991)[92]</b>	<b>14 – 71</b>	<b>53,0</b>
<b>Lee (2005)[91]</b>	<b>21 – 80</b>	<b>44,0</b>
<b>Tanimoto (2007)[138]</b>	<b>15 – 90</b>	<b>57,5</b>
<b>Oh (2007)[109]</b>	<b>1 – 87</b>	<b>44,5</b>
De Cicco (2009)[46]	33 – 88	62,0
<b>Alkatan (2013)[27]</b>	<b>11 – 91</b>	<b>36,0</b>
Eckardt (2013)[57]	42 – 88	57,7
Gerbino (2014)[71]	32 – 82	-
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>20 – 87</b>	<b>53,5</b>

Nếu xét riêng với các nghiên cứu thực hiện tại châu Á gồm Liang (1991 – Hồng Kông)[92], Lee (2005 – Hàn Quốc)[91], Tanimoto (2007 – Nhật)[138], và Oh (2007 – Hàn Quốc)[109], nghiên cứu này cho thấy có sự

tương đồng về độ tuổi phát hiện bệnh. Đặc biệt, nghiên cứu của Alkatan (2013 – Ả-rập Saudi)[27] cho thấy tuổi trung vị khá trẻ (36 tuổi) so với các nghiên cứu khác (Bảng 4.1).

Độ tuổi mắc bệnh thường gặp là trên 50 tuổi (Biểu đồ 3.1), phù hợp với dữ liệu trong các y văn và các nghiên cứu khác[35],[70],[74],[88].

#### 4.1.2. Đặc điểm về giới:

**Bảng 4.2. Đặc điểm về giới qua các nghiên cứu.**

<b>Đặc điểm về giới</b>	<b>Số lượng nam:nữ</b>	<b>Tỷ lệ nam:nữ</b>
De Cicco (2009)[46]	20:27	1:1,3
<b>Alkatan (2013)[31]</b>	<b>28:12</b>	<b>2,3:1</b>
<b>Eckardt (2013)[57]</b>	<b>4:7</b>	<b>1:1,8</b>
Gerbino (2014)[71]	12:8	1,5:1
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>44:10</b>	<b>4,4:1</b>

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nam:nữ xấp xỉ 4:1. Đối chiếu các nghiên cứu khác, chúng tôi thấy có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh giữa nam:nữ giữa các nghiên cứu với nhau. Đa số tỷ lệ nam:nữ mắc bệnh gần tương đương nhau (Bảng 4.2). Nhưng cũng có một số nghiên cứu có sự khác biệt rõ giữa tỷ lệ nam:nữ với tỷ lệ nam mắc bệnh nhiều hơn nữ như Liang (1991)[92] (nam:nữ = 2,4:1), Alkatan (2013)[31] (nam:nữ = 2,3:1).

## 4.2. CÁC ĐẶC ĐIỂM KHỞI PHÁT BỆNH

### 4.2.1. Đặc điểm các dấu hiệu khởi phát:

Các dấu hiệu khởi phát trong nghiên cứu, bao gồm u hốc mắt sờ chạm qua mi mắt (41 ca – 75,9%), lồi mắt, đỏ đau mắt, sưng nề mi, phù nề mi, cộm xốn, chảy nước mắt, hạch vùng, là những biểu hiện chung thường thấy ở một bệnh nhân bị u hốc mắt. Các triệu chứng này thường xuất hiện đơn độc một mình (87% các trường hợp)(Bảng 3.1).

**Bảng 4.3. Đặc điểm các dấu hiệu khởi phát trong các nghiên cứu.**

<b>Triệu chứng khởi phát</b>	<b>U mi</b>	<b>Lồi mắt</b>	<b>Đỏ đau</b>	<b>Phù mi</b>	<b>Cộm xốn</b>	<b>Song thị</b>	<b>Chảy nước mắt</b>	<b>Giảm thị lực</b>	<b>Sụp mi</b>
Nola(2004) [107]	62,5%	16,7%	8,3%	-	-	-	-	16,7%	20,8%
Lee (2005) [91]	65%	24%	-	35%	21%	11%	8%	-	-
Sjo (2009) [126]	43,8%	25,7%	22,9%	-	14,3%	-	-	-	-
Eckardt (2013)[57]	55%	46%	36%	-	-	-	18%	-	-
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>75,9%</b>	<b>14,8%</b>	<b>5,6%</b>	<b>7,4%</b>	<b>3,7%</b>	<b>1,9%</b>	<b>1,9%</b>	-	-

Khi lược qua một số nghiên cứu khác, các triệu chứng khởi phát của lymphôm hốc mắt gồm nhiều triệu chứng khác nhau với tần suất xuất hiện cũng khác nhau tùy theo từng nghiên cứu (Bảng 4.3).

Trong đa số các nghiên cứu, kể cả nghiên cứu này của chúng tôi, hai triệu chứng khởi phát xuất hiện nhiều nhất là u hốc mắt sờ chạm qua mi mắt và lồi mắt, và các dấu hiệu khởi phát thường xuất hiện cùng lúc từ hai triệu chứng trở lên.

#### 4.2.2. Đặc điểm thời gian phát hiện bệnh:

Thời gian phát hiện bệnh có thể từ 1 tháng đến 96 tháng, với thời gian phát hiện bệnh trung vị là 6,0 tháng. Khi đối chiếu với các nghiên cứu khác, không thấy sự khác biệt về thời gian phát hiện bệnh của nghiên cứu này (Bảng 4.4).

**Bảng 4.4. Thời gian phát hiện bệnh qua các nghiên cứu (đơn vị: tháng).**

<b>Đặc điểm thời gian phát hiện</b>	<b>Biên độ</b>	<b>Trung vị</b>
Nola (2004)[107]	1 – 40	6,0
Lee (2005)[91]	0,3 – 72	10,7
Sjo (2009)[126]	2 – 24	7,0
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>1 – 96</b>	<b>6,0</b>

Qua phân tích Bảng 3.3, thời gian phát hiện bệnh ngắn, cấp tính (1 – 3 tháng) thường xảy ra ở những bệnh nhân có các dấu hiệu khởi phát cấp tính, gây khó chịu, ảnh hưởng đến sinh hoạt của bệnh nhân như đỏ mắt, sưng nề mi, song thị.

### 4.3. CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

#### 4.3.1. Đặc điểm mắt bị bệnh:

Trong nghiên cứu, có 52 (96,2%) bệnh nhân lymphôm ở một bên mắt, và 2 (3,8%) bệnh nhân bị ở hai mắt. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy đa số các trường hợp thường bị ở một bên mắt (Bảng 4.5).



**Bảng 4.5. Đặc điểm mắt bị bệnh qua các nghiên cứu (số ca/(%)).**

	<b>Mắt phải</b>	<b>Mắt trái</b>	<b>Hai mắt</b>
Nola (2004)[107]	13 (54,2%)	11 (45,8%)	-
Benabid (2005)[22]	10 (45,5%)	7 (31,8%)	5 (22,7%)
Tanimoto (2006)[137]	15 (41,7%)	16 (44,4%)	5 (13,9%)
Hatef (2007)[78]	20 (46%)	15 (35%)	8 (19%)
Alkatan (2013)[27]	29 (47,5%)	18 (45%)	3 (7,5%)
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>26 (48,1%)</b>	<b>26 (48,1%)</b>	<b>2 (3,8%)</b>

Các nghiên cứu cho thấy đa số các trường hợp lymphôm hốc mắt thường bị ở một mắt, và không có sự khác biệt giữa mắt phải và mắt trái.

#### **4.3.2. Đặc điểm thị lực:**

64,8% bệnh nhân có thị lực tối đa 10/10, và không có bệnh lý ở mắt. Và 35,2% bệnh nhân có thị lực thấp hơn 9/10 đều có tổn thương ở mắt hoặc đục thể thủy tinh (27,8%) và bệnh lý võng mạc – hoàng điểm (7,4%). Như vậy, trong nghiên cứu này, không có trường hợp nào bị giảm thị lực do bệnh lymphôm hốc mắt.

Khi lược qua một số nghiên cứu, chúng tôi thấy có xuất hiện các trường hợp giảm thị lực ở bệnh nhân lymphôm như Gaag (1984)[66], Liang (1991)[92], Fung (2003)[65], Nola (2004)[107], Schick (2004)[122], Hatef (2007)[78], và Song (2008)[128]. Trong hầu hết các nghiên cứu này, các trường hợp giảm thị lực không có mô tả các dấu hiệu tổn thương ở thần kinh thị và/hoặc võng mạc/nhãn cầu. Riêng nghiên cứu của Hatef (2007)[78] có mô tả rõ 2 trường hợp (5%) giảm thị lực do chèn ép thần kinh thị của khối u

ở hốc mắt. Trong khi đó, các nghiên cứu của Liang (1991)[92] và Fung (2003)[65] có tỷ lệ bệnh ở giai đoạn III – IV khá cao, lần lượt là 70,6% và 25%; do đó, đây có thể là nguyên nhân bệnh gây ảnh hưởng đến thần kinh thị và/hoặc nhãn cầu và gây giảm thị lực. Trong nghiên cứu của Schick (2004)[122], có 6/15 trường hợp bị giảm thị lực gồm 4 trường hợp teo gai, 1 trường hợp phù gai, 1 trường hợp phù kèm xuất huyết gai thị hai bên do u tuyến yên. Như vậy, mặc dù hiếm gặp, thị lực của bệnh nhân lymphôm hốc mắt có thể bị ảnh hưởng nếu các tổn thương lymphôm gây chèn ép thần kinh thị hậu cầu.

#### **4.3.3. Đặc điểm của u hốc mắt qua khám lâm sàng:**

Trong nghiên cứu này, dấu hiệu u hốc mắt sờ chạm được qua khám lâm sàng chiếm đa số (49 ca – 90,7%)(Bảng 3.4).

So với các nghiên cứu của các tác giả khác, chúng tôi nhận thấy dấu hiệu u hốc mắt sờ chạm được là dấu hiệu chính của bệnh. Tỷ lệ xuất hiện của dấu hiệu này thay đổi từ 62,5% đến 100% (Bảng 4.6).

**Bảng 4.6. Tần suất dấu hiệu u hốc mắt sờ chạm qua dấu hiệu khởi phát và qua khám lâm sàng trong các nghiên cứu.**

<b>U hốc mắt</b>	<b>Dấu hiệu khởi phát (%)</b>	<b>Dấu hiện lâm sàng (%)</b>
Fung (2003)[65]	64	100,0
Nola (2004)[107]	62,5	62,5
Sjo (2009)[126]	43,8	68,6
Eckardt (2013)[57]	55	82,0
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>75,9</b>	<b>90,7</b>

Ngoài ra, theo bảng 4.6, một số nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ u hốc mắt sờ chạm khi khám lâm sàng tăng hơn so với dấu hiệu khởi phát, nghĩa là dấu hiệu u hốc mắt sờ chạm đôi khi không gây khó chịu, lo lắng cho bệnh nhân để trở thành lý do cho bệnh nhân đi khám bệnh.

Các khối u hốc mắt trong nghiên cứu này chủ yếu nằm ở hốc mắt góc tư thái dương trên (21 ca – 42,9%), tiếp đó là ở hốc mắt góc tư mũi trên (10 ca – 20,4%), ít gặp ở hốc mắt dưới (15 ca – 30,6%). Góc tư thái dương trên tương ứng với vùng tuyến lệ là một trong những nơi có mô dạng lymphô (MALT) nhiều nhất trong hốc mắt, nên có thể xuất hiện tần suất cao lymphôm hốc mắt ở vùng này.

Ngoài ra, các đặc điểm khác về khối u hốc mắt trên lâm sàng không có dấu hiệu đặc trưng để giúp chẩn đoán xác định bệnh, cũng như tiên lượng điều trị bệnh. Trong quá trình thực hiện nghiên cứu, biểu hiện u hốc mắt liên kết với u kết mạc màu đỏ hồng giúp gợi ý đến các u mô lymphô nói chung (lymphôm, tăng sản mô lymphô lành tính), nhưng không giúp chẩn đoán xác định bệnh lymphôm.

#### **4.3.4. Các đặc điểm lâm sàng khác:**

Ngoài dấu hiệu lâm sàng u hốc mắt sờ chạm được, bệnh nhân còn có thể có các biểu hiện lâm sàng khác gồm lồi mắt (38,9%), sụp mi (11,1%), và rối loạn vận nhãn (7,4%). Một số nghiên cứu cũng cho thấy, ngoài dấu hiệu u hốc mắt sờ chạm, lồi mắt và sụp mi là những biểu hiện lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân lymphôm hốc mắt (Bảng 4.7).

**Bảng 4.7. Các triệu chứng lâm sàng khác qua các nghiên cứu.**

Triệu chứng lâm sàng	Lồi mắt	Sụp mí	Rối loạn vận nhãn	Phù cạnh hốc mắt
Ghasemi (2003)[82]	10%	-	-	2,5%
Sjo (2009)[126]	31,4%	13,3%	-	-
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>38,9%</b>	<b>11,1%</b>	<b>7,4%</b>	-

Như vậy, dấu hiệu chính của lymphôm hốc mắt là khối u sờ được ở vùng hốc mắt (dấu hiệu khởi phát cũng như dấu hiệu lâm sàng). Ngoài ra, còn có dấu hiệu lâm sàng khác ít gặp hơn. Tuy nhiên, các dấu hiệu lâm sàng này không chuyên biệt, và không giúp chẩn đoán xác định lymphôm hốc mắt. Trong quá trình thực hiện nghiên cứu và thực tế lâm sàng, có rất nhiều trường hợp u hốc mắt có diễn tiến tương tự lymphôm hốc mắt, và chỉ được chẩn đoán xác định dựa vào kết quả giải phẫu bệnh. Và tổn thương thị lực rất hiếm gặp ở bệnh nhân lymphôm hốc mắt, và xảy ra ở những trường hợp khối u hậu cầu hoặc lan ra đỉnh hốc mắt gây chèn ép thần kinh thị.

#### **4.4. CÁC ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH HỌC TRÊN CT SCAN/MRI**

Hình ảnh học CT scan/MRI giúp xác định có u hốc mắt (100%) trên những trường hợp không sờ chạm được khối u khi khám lâm sàng (9,3%).

Có sự tương đồng nhất định khi đối chiếu với một nghiên cứu khác về đặc điểm hình ảnh học của lymphôm hốc mắt (Bảng 4.8), với đa số u ở một mắt, khu trú ở một vùng, và thường gặp ở hốc mắt thái dương trên.

**Bảng 4.8. Đặc điểm CT scan/MRI của lymphôm hốc mắt qua các nghiên cứu.**

<b>CT scan/MRI</b>	<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>Priego (2012) [115]</b>	<b>Gerbino (2014) [71]</b>
<b>Số bên mắt</b>			
Một mắt	52 (96,2%)	18 (94,7%)	20 (100%)
Hai mắt	2 (3,8%)	1 (5,3%)	-
<b>Số vùng góc tư</b>			
Một vùng	33 (66,1%)	12 (63,1%)	20 (100%)
Hai vùng	14 (25,9%)	5 (26,3%)	-
Ba vùng	5 (9,3%)	2 (10,6%)	-
Toàn bộ hốc mắt	2 (3,7%)	-	-
<b>Vị trí góc tư ưu thế</b>			
Thái dương trên	24 (44,4%)	11 (57,9%)	9 (45%)
Mũi trên	11 (20,4%)	5 (26,3%)	7 (35%)
Mũi dưới	9 (16,7%)	3 (15,8%)	4 (20%)
Thái dương dưới	8 (14,8%)		
Toàn bộ hốc mắt	2 (3,7%)	-	-

Ngoài ra, hốc mắt thường được chia làm 2 vùng nội chóp và ngoại chóp. Lymphôm hốc mắt, ít khi khu trú hoặc trong nội chóp hoặc ngoại chóp, thường ôm sát (dấu đúc khuôn) theo các cấu trúc như thành nhãn cầu, cơ vận nhãn để lan toả cả vùng nội – ngoại chóp. Các đặc điểm khác của lymphôm hốc mắt trên CT scan/MRI như độ phản âm, giới hạn, độ bất thuốc cản quang không có giá trị trong chẩn đoán xác định bệnh. CT scan/MRI có thể giúp xác định tình trạng xâm lấn của bệnh đối với các tổ

chức quanh hốc mắt. Trong nghiên cứu này, có 1 (1,9%) trường hợp xác định được lymphôm hốc mắt xâm lấn qua xoang và hốc mũi cùng bên mắt bệnh.

Như vậy, các kết quả đặc điểm hình ảnh học trên CT scan/MRI không đặc trưng, và không giúp chẩn đoán xác định bệnh lymphôm. Các gợi ý chẩn đoán của CT scan/MRI cần phải chẩn đoán phân biệt với một số loại u hốc mắt khác như tăng sản mô lymphô lành tính, u giả viêm, các dạng u tuyến lệ, ... Tuy nhiên, CT scan/MRI giúp các bác sĩ ngoại khoa có thể định hướng để thực hiện phẫu thuật sinh thiết u làm giải phẫu bệnh nhằm chẩn đoán xác định bệnh[49],[58]. Và thông qua đánh giá các tổ chức quanh hốc mắt (hốc mũi, các xoang), CT scan/MRI góp phần cung cấp thông tin để xác định giai đoạn bệnh của lymphôm hốc mắt; và trong quá trình theo dõi trong và sau điều trị, CT scan/MRI giúp đánh giá sự đáp ứng điều trị của bệnh.

Tóm lại, khảo sát hình ảnh học CT scan/MRI giúp xác định các vấn đề sau: (1) Có u hốc mắt hay không, khi không sờ chạm được các khối u này trên lâm sàng? (2) Nếu có, vị trí của các khối u này ở đâu trong hốc mắt? (3) Nếu có, các khối u này có ảnh hưởng đến các mô hốc mắt xung quanh hay không? (4) Mắt còn lại có bị bệnh tương tự hay không? (5) Các khối u này có lan các các tổ chức xung quanh hay không?.

#### **4.5. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH VÀ PHÂN LOẠI**

Khi nhuộm HE thường quy, không có hoá mô miễn dịch, kết quả giải phẫu bệnh có 52 (96,3%) ca lymphôm ác tính, và 2 (3,7%) ca tăng sản mô lymphô lành tính. Khi có hoá mô miễn dịch, 2 ca lành tính này đều là

lymphôm biệt hoá cao độ ác thấp. Theo AAO[29], có khoảng 90% các chẩn đoán tăng sản mô lymphô lành tính có đặc điểm tăng sinh đơn dòng của tế bào lymphô (lymphôm) dựa trên hoá mô miễn dịch và di truyền phân tử.

Ngoài ra, dựa vào kết quả giải phẫu bệnh đơn thuần để phân loại độ ác tính và diễn tiến của bệnh theo phân loại WF, chúng ta thấy 42 (77,7%) ca lymphôm bào nhỏ độ ác thấp diễn tiến chậm; tuy nhiên, khi nhuộm hoá mô miễn dịch, có 2 ca trong 42 ca này (chiếm 4,8%) là lymphôm tế bào T ngoại biên có độ ác cao diễn tiến nhanh. Hơn nữa, theo phân loại WF, trong 6 ca lymphôm lan toả loại tế bào lớn độ ác trung bình, có 5 ca lymphôm lan toả tế bào B lớn độ ác trung bình và 1 ca lymphôm tế bào T ngoại biên độ ác cao theo phân loại REAL/WHO. Và trong 2 ca lymphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào độ ác trung bình, có 1 ca lymphôm lan toả tế bào B lớn độ ác trung bình và 1 ca lymphôm tế bào T ngoại biên độ ác cao theo phân loại REAL/WHO (Bảng 3.11). Như vậy, có tổng cộng 4 (7,4%) ca được xếp lại độ ác từ độ ác thấp/trung bình (theo phân loại WF) thành độ ác cao (theo phân loại REAL/WHO), có ảnh hưởng nhất định đến yếu tố tiên lượng bệnh, lựa chọn phác đồ điều trị, và kết quả điều trị bệnh. Kết quả khác biệt này cho thấy giá trị của hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán giải phẫu bệnh.

Khi lược qua các nghiên cứu khác, lymphôm dòng tế bào B cũng chiếm đa số (93% - 98%), và lymphôm MALT tế bào B là loại lymphôm thường gặp nhất (41% - 82%)(Bảng 4.9).

**Bảng 4.9. Các loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO trong các nghiên cứu.**

Tác giả	Số ca (N)	MALT (%)	FL (%)	MCL (%)	SLL (%)	DLBCL (%)	LPL (%)	Dòng T (%)	Khác (%)
McKelvie (2001) [100]	70	63	17	3	3	11	-	3	-
Sasai (2001)[121]	32	81	-	13	3	-	-	3	-
Hatef (2007)[78]	43	44	21	7	5	21	-	2	-
De Cicco (2009) [46]	47	81	-	6	-	11	-	-	2
Eckardt (2013) [57]	11	82	-	9	-	9	-	-	-
Gerbino (2014) [71]	20	45	15	30	-	10	-	-	-
<b>N/cứu này (2015)</b>	<b>54</b>	<b>78</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>13</b>	<b>-</b>	<b>9</b>	<b>-</b>

*Chú thích:*

*MALT: lymphôm dạng MALT tế bào B;*

*FL: lymphôm dạng nang;*

*MCL: lymphôm tế bào áo nang;*

*SLL: lymphôm lymphô bào nhỏ;*

*DLBCL: lymphôm lan toả tế bào B lớn;*

*LPL: lymphôm dạng tương bào lymphô;*

*Dòng T: Các loại lymphôm dòng tế bào T;*

*Khác: Các loại lymphôm khác ngoài các loại đã nêu trên;*

Tất cả các lymphôm dòng tế bào T (5 ca – 100%) là lymphôm tế bào T ngoại biên. Trong các nghiên cứu khác, lymphôm dòng tế bào T cũng ít xuất hiện, đồng thời ngoài lymphôm tế bào T ngoại biên, còn có thể có



lymphôm tế bào T diệt tự nhiên, lymphôm tế bào lớn thoái sản, lymphôm tế bào T ở da, ...[27],[78],[89],[100],[121].

Tóm lại, giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định, cũng như phân loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO[49],[58]. Loại lymphôm hốc mắt thường gặp là các lymphôm dòng tế bào B, trong đó lymphôm dạng MALT tế bào B chiếm đa số, tiếp đến là các lymphôm lan toả tế bào B lớn, lymphôm dạng nang, lymphôm tế bào vỏ, lymphôm lymphô bào nhỏ. Lymphôm dòng tế bào T hiếm gặp trong lymphôm hốc mắt, và thường là lymphôm tế bào T ngoại biên, lymphôm tế bào T diệt tự nhiên.

## **4.6. CÁC ĐẶC ĐIỂM ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN VÀ TIÊN LƯỢNG**

### **4.6.1. Tầm soát các vùng trên cơ thể:**

Sau khi xác định chẩn đoán lymphôm hốc mắt bằng giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch, khám và xét nghiệm tầm soát toàn thân cần được thực hiện để giúp khảo sát, đánh giá các tổn thương lymphôm ngoài hạch ở các vùng khác ngoài hốc mắt. Siêu âm cổ, siêu âm bụng tổng quát, X quang phổi thẳng, CT scan/MRI toàn thân, PET CT là những xét nghiệm thường được sử dụng trong tầm soát các lymphôm trên cơ thể.

Trong nghiên cứu này, khi tầm soát toàn thân qua khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, có thể phát hiện thêm 14 (25,9%) trường hợp có tổn thương hạch vùng, cũng như 1 (1,9%) trường hợp xâm lấn mũi xoang cùng bên, và 1 (1,9%) trường hợp có tổn thương xâm lấn mũi xoang và tổn thương ở tinh hoàn. Theo y văn và các hướng dẫn điều trị, khám lâm sàng và xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh bắt buộc phải thực hiện trên những bệnh

nhân lymphôm ngoài hạch nói chung và lymphôm hạch mắt nói riêng để giúp đánh giá toàn bộ các tổn thương toàn thân cũng như giúp phân giai đoạn và xác định yếu tố tiên lượng trước điều trị.

Kết quả tuỷ đồ của tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều bình thường, phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu khác[84],[107],[110],[118],[146].

Nghiên cứu của Rasmussen (2013)[116] trên bệnh nhân bị lymphôm lan toả tế bào B lớn, 6/30 (18%) bệnh nhân có tổn thương ở tuỷ xương, và nghiên cứu cũng cho thấy các bệnh nhân có tổn thương ở tuỷ xương có kết quả xấu hơn so với các bệnh nhân không có tổn thương ở tuỷ xương (thời gian sống toàn bộ trung bình là 9 tháng so với thời gian sống toàn bộ trung bình là 36 tháng, log-rank,  $p=0,0003$ ).

#### **4.6.2. Các yếu tố đánh giá tiên lượng:**

##### **4.6.2.1. Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG:**

Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG của các bệnh nhân bị lymphôm hạch mắt thường tốt. Trong nghiên cứu này, tất cả các trường hợp đều có chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG là 0 – 1 (Bảng 3.12). Kết quả của nghiên cứu này phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu khác (Bảng 4.10).

**Bảng 4.10. Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG qua các nghiên cứu.**

<b>Tác giả</b>	<b>Số ca</b>	<b>ECOG 0 – 1 (%)</b>	<b>ECOG &gt;1 (%)</b>
Uno (2003)[146]	50	96%	4%
Kiesewetter (2014)[84]	60	95%	5%
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	54	100%	-

##### **4.6.2.2. LDH/máu:**

Lượng LDH/máu thay đổi tùy theo số vị trí tổn thương của lymphôm; số vị trí tổn thương càng nhiều, lượng LDH/máu tăng cao. Trong nghiên cứu này, lượng LDH/máu của tất cả các bệnh nhân đều bình thường dù có 2 trường hợp có tổn thương lymphôm ở  $\geq 2$  vị trí khác nhau. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác như Uno (2003)[146], Rigacci (2007) [118], Nakata (1999)[104] đều mô tả kết quả LDH/máu bình thường ở mọi bệnh nhân.

#### **4.6.2.3. Beta-2-microglobulin/máu:**

Theo y văn, lượng beta-2-microglobulin/máu tăng có liên quan đến khối lượng tế bào bứu, và sự đáp ứng kém với điều trị. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, lượng beta-2-microglobulin/máu tăng (2144IU/ml) ở 1 (1,9%) bệnh nhân, còn lượng beta-2-microglobulin/máu ở các bệnh nhân khác (98,2%) đều bình thường ( $\leq 2000$ IU/ml). Và sự tăng lượng beta-2-microglobulin/máu trong nghiên cứu không có ý nghĩa trong việc đánh giá tiên lượng, và kết quả điều trị bệnh do đa số (96,3%) bệnh nhân ở giai đoạn sớm ít có ảnh hưởng đến lượng beta-2-microglobulin/máu. Tương tự, theo nghiên cứu của Kiesewetter (2014)[84], lượng beta-2-microglobulin/máu tăng ở 10/39 (26%) bệnh nhân, và lượng beta-2-microglobulin/máu tăng không có ý nghĩa trong đánh giá tiên lượng bệnh lymphôm hạch mắt.

Ở các lymphôm hạch và lymphôm ngoài hạch ở các cơ quan khác (đường tiêu hoá, vòng Waldeyer, ...), lượng LDH/máu, lượng beta-2-microglobulin/máu thường thay đổi và có ảnh hưởng ít nhiều đến tiên lượng, diễn tiến, và kết quả điều trị bệnh. Ở lymphôm hạch mắt, các yếu tố này gần như không có thay đổi, và không ảnh hưởng đến việc đánh giá tiên

lượng, diễn tiến và kết quả điều trị bệnh do đa số các trường hợp bệnh thuộc nhóm lymphôm độ ác thấp diễn tiến chậm ở giai đoạn sớm.

#### 4.6.3. Đánh giá giai đoạn bệnh:

Theo bảng Ann Arbor (Bảng 3.13), nghiên cứu này cho thấy lymphôm hốc mắt đa số ở giai đoạn I<sub>EA</sub> – II<sub>EA</sub> gồm 36 ca (66,7%) giai đoạn I, và 16 ca (29,6%) giai đoạn II<sub>EA</sub>. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy tỷ lệ bệnh ở giai đoạn I<sub>EA</sub> – II<sub>EA</sub> tương tự, thay đổi từ 41,9% đến 91,5% đối với giai đoạn I<sub>EA</sub>, và từ 3,1% đến 24% đối với giai đoạn II<sub>EA</sub> (Bảng 4.11). Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân ở giai đoạn I<sub>EA</sub> có tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm (97,2%) cao hơn so với các bệnh nhân ở giai đoạn IV<sub>EA</sub> (0%).

Khi đối chiếu với các nghiên cứu khác, kết quả của nghiên cứu này cũng giống như kết quả của các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ bệnh trong giai đoạn IV thấp (2,1% - 10%) (Bảng 4.11).

**Bảng 4.11. Giai đoạn bệnh lymphôm hốc mắt qua một số nghiên cứu.**

Tác giả	Giai đoạn			
	I	II	III	IV
Sasai (2001) [121]	87,5%	3,1%	-	9,4%
Zhou (2005)[156]	66%	24%	-	10%
Benabid (2005)[22]	77,3%	9,1%	4,5%	9,1%
De Cicco (2009)[46]	91,5%	6,4%	-	2,1%
Eckardt (2013)[57]	64%	18%	18%	-
<b>Nghiên cứu này (2014)</b>	<b>66,7%</b>	<b>29,7%</b>	-	<b>3,7%</b>

Trong nghiên cứu này, tất cả các ca lymphôm dạng MALT tế bào B (42 ca) đều ở giai đoạn I<sub>EA</sub> – II<sub>EA</sub>. Giai đoạn IV<sub>EA</sub> gồm 1 ca lymphôm lan toả tế bào B lớn, và 1 ca lymphôm tế bào T ngoại biên. Nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO và giai đoạn bệnh theo Ann Arbor ( $p=0,001 < 0,05$ )(Bảng 3.14).

Đánh giá giai đoạn bệnh theo Ann Arbor là một trong những bước cần thiết để tiên lượng, điều trị lymphôm nói chung và lymphôm hốc mắt nói riêng. Trong lymphôm hốc mắt, phân loại lymphôm theo REAL/WHO và giai đoạn bệnh theo Ann Arbor có sự tương quan nhất định. Các nghiên cứu cho thấy đa số các lymphôm hốc mắt độ ác thấp (lymphôm dạng MALT tế bào B, lymphôm dạng nang, lymphôm lymphô bào nhỏ) thường ở giai đoạn sớm (I<sub>EA</sub> – II<sub>EA</sub>), còn các lymphôm độ ác cao (lymphôm lan toả tế bào B lớn, các lymphôm dòng tế bào T) ở giai đoạn muộn (III<sub>EA</sub> – IV<sub>EA</sub>).

#### **4.6.4. Chỉ số tiên lượng IPI và PIT:**

Chỉ số tiên lượng được xác định dựa trên việc đánh giá các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng như độ tuổi, chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG, giai đoạn bệnh, số vị trí tổn thương ngoài hạch (đối với lymphôm dòng tế bào B), tổn thương tuỷ xương (đối với lymphôm dòng tế bào T), và LDH huyết thanh. Theo bảng 3.15, các lymphôm hốc mắt có chỉ số tiên lượng thấp ( $\leq 1$  điểm), nghĩa là bệnh thuộc nhóm nguy cơ thấp và trung bình/thấp. Qua bảng 3.16, nghiên cứu này cho thấy không có sự tương quan giữa lymphôm theo phân loại REAL/WHO và chỉ số tiên lượng IPI – PIT ( $p>0,05$ ).

Theo y văn, nhóm nguy cơ này có thể giúp dự báo tỷ lệ sống còn của bệnh trong 5 năm; trong đó, các trường hợp trong nhóm nguy cơ thấp có tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm khoảng 92%, còn các trường hợp trong nhóm nguy cơ trung bình/thấp có tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm khoảng 82%[3][4].

Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ sống còn toàn bộ của nhóm nguy cơ thấp (98%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ sống còn toàn bộ của nhóm nguy cơ trung bình/thấp (33,3%) ( $p < 0,001$ ) (Bảng 3.26). Tuy nhiên, tỷ lệ sống còn không bệnh của nhóm nguy cơ thấp (47,2%) cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ sống còn không bệnh của nhóm nguy cơ trung bình/thấp (0%) ( $p > 0,05$ ) (Bảng 3.27).

Khảo sát sơ lược qua một số nghiên cứu khác để thấy rõ hơn vai trò của chỉ số tiên lượng IPI trong bệnh lymphôm hạch mắt.

Trong nghiên cứu của Kiesewetter (2014)[84], khi khảo sát chỉ số tiên lượng IPI ở 47 bệnh nhân lymphôm dạng MALT tế bào B, có 31/47 (66%) trường hợp có chỉ số tiên lượng IPI thấp (0 – 1 điểm), 16/47 (34%) trường hợp còn lại có chỉ số tiên lượng IPI  $> 1$ .

Trong khi đó, nghiên cứu của Rasmussen (2013)[116] trên các bệnh nhân lymphôm lan toả tế bào B lớn, có 21/34 (62%) bệnh nhân có chỉ số tiên lượng IPI từ 0 – 2 (nguy cơ thấp, và trung bình thấp), và 13/34 (38%) bệnh nhân có chỉ số tiên lượng IPI từ 3 – 5 (nguy cơ trung bình cao, và nguy cơ cao). Rasmussen (2013) còn cho thấy thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp tốt hơn so với thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao (thời gian sống toàn bộ trung bình là 38 tháng so với thời gian sống toàn bộ trung bình là 10 tháng, log-rank  $p = 0,04$ )[116].

Chỉ số tiên lượng IPI – PIT có vai trò quan trọng trong việc tiên lượng kết quả điều trị bệnh. Mặc dù, chỉ số tiên lượng IPI – PIT của lymphôm mắt thường thấp (0 – 1 điểm), nhưng vẫn có ảnh hưởng đến kết quả sống toàn bộ cũng như kết quả sống không bệnh của lymphôm mắt.

## **4.7. ĐIỀU TRỊ**

Trong nghiên cứu này, có 48 (88,9%) bệnh nhân được hoá trị đơn thuần, và 6 (11,1%) bệnh nhân được hoá xạ trị phối hợp.

### **4.7.1. Phác đồ điều trị:**

#### **4.7.1.1. Hoá trị:**

Các phác đồ thường được sử dụng nhiều là phác đồ có nhóm anthracyclin gồm phác đồ CEOP (53,7%), và phác đồ CHOP/CDOP (27,8%). Các phác đồ COPP, CVP, và C-P ít được sử dụng hơn, chủ yếu ở các bệnh nhân  $\geq 70$  tuổi (đều là 3,7% số trường hợp). Ngoài ra, phác đồ R-CHOP/CEOP được dùng ở 4 (7,4%) bệnh nhân gồm 2 (3,7%) bệnh nhân bị lymphôm dạng MALT tế bào B, và 2 (3,7%) bệnh nhân bị lymphôm lan toả tế bào B lớn (Bảng 3.18).

Các phác đồ được sử dụng đúng chỉ định với loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO (Bảng 3.18), và với giai đoạn bệnh theo bảng Ann Arbor (Bảng 3.19).

Theo Biểu đồ 3.5 và Biểu đồ 3.6, số chu kỳ hoá trị từ 6 – 8 chu kỳ (hoá trị đầy đủ) là 47 ca (87%), không phụ thuộc vào loại lymphôm và giai đoạn bệnh. Ngoài ra, 5 (9,3%) ca có số chu kỳ hoá trị không đầy đủ (4 – 5 chu kỳ) ở những bệnh nhân lớn tuổi ( $\geq 70$  tuổi).

Trong quá trình điều trị hoá trị, chỉ có 1 (1,9%) bệnh nhân lymphôm tế bào T ngoại biên giai đoạn IV có tác dụng phụ do hoá trị gồm độc tính huyết học độ 3, độc tính gan độ 1 và độc tính đường tiêu hoá độ 1. Trong khi đó, 98,1% trường hợp không xuất hiện các biến chứng của hoá trị cho thấy các phác đồ điều trị lymphôm này có tính an toàn cao.

#### **4.7.1.2. Xạ trị:**

Xạ trị phối hợp được thực hiện trên 6 (11,2%) bệnh nhân, trong đó có 4 (66,7%) bệnh nhân bị lymphôm MALT tế bào B, và 2 (33,3%) bệnh nhân bị lymphôm tế bào T ngoại biên. Mặc dù, bác sĩ điều trị luôn đưa ra phương pháp xạ trị phối hợp trong những trường hợp lymphôm độ ác cao diễn tiến nhanh, nhưng đa số các bệnh nhân chọn hoá trị đơn thuần thay cho hoá xạ trị phối hợp sau khi được giải thích về ưu khuyết điểm của từng phương pháp điều trị. Xạ trị phối hợp được thực hiện đúng chỉ định với tổng liều xạ trung bình là 31Gy và phân liều xạ là 2Gy/mỗi đợt.

Cả 6 bệnh nhân có áp dụng xạ trị phối hợp đều có xuất hiện các biến chứng sớm gồm viêm kết mạc (5 ca – 83,3%), và viêm tổ chức hốc mắt (1 ca – 16,7%) ngay sau lần xạ trị đầu tiên mặc dù có dùng mặt nạ che khi chiếu xạ. Tuy nhiên, các biến chứng này hết hẳn sau khi kết thúc xạ trị từ 1,5 tuần đến 1 tháng. Ngoài ra, không xuất hiện các biến chứng muộn sau xạ trị như đục thể thuỷ tinh, sẹo giác mạc, khô mắt, bệnh lý võng mạc do tia xạ, ...

Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy các biến chứng sớm của xạ trị như viêm kết mạc, viêm da mi, viêm tổ chức hốc mắt trong quá trình điều trị, cũng như biến chứng muộn như đục thể thuỷ tinh, bệnh lý võng mạc do tia xạ (Bảng 4.12) (Bảng 4.13).



**Bảng 4.12. Các biến chứng sớm của xạ trị qua các nghiên cứu.**

Tác giả	Số ca	Viêm kết mạc	Viêm giác mạc	Viêm hốc mắt
Schick (2004)[122]	13	1	-	1
Lee (2005)[91]	29	29	-	-
De Cicco (2009)[46]	47	5	1	-
Woolf (2015)[152]	81	41	-	-
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>1</b>

Trong nghiên cứu của Woolf (2015)[152], biến chứng đục thể thủy tinh xảy ra ở 3/9 (33,3%) bệnh nhân không được che bảo vệ thể thủy tinh, và xảy ra ở 9/38 (23,7%) bệnh nhân có che bảo vệ thể thủy tinh khi chiếu xạ (Bảng 4.13).

**Bảng 4.13. Các biến chứng muộn của xạ trị qua các nghiên cứu.**

Tác giả	Số ca	Đục thể thủy tinh	Viêm võng mạc	Khô mắt
Schick (2004)[122]	13	2	-	-
Lee (2005)[91]	29	2	-	2
De Cicco (2009)[46]	47	5	-	-
Woolf (2015)[152]	81	3/9 – 9/38	1	-
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Tóm lại, trên lý thuyết, tác dụng phụ của hoá trị ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng sống ngay tại thời điểm điều trị, nhưng trong điều trị

lymphôm hốc mắt, hoá trị gần như không có các biến chứng cấp cũng như các di chứng muộn. Trong khi đó, xạ trị gây ra những biến chứng cấp tính cũng như những biến chứng muộn trong điều trị lymphôm hốc mắt. Che bảo vệ mắt trong quá trình xạ trị có thể giảm thiểu biến chứng cấp và biến chứng muộn của xạ trị.

#### **4.7.2. Kết quả điều trị ban đầu:**

##### **4.7.2.1. Hoá trị:**

Trong phác đồ điều trị, hoá trị là phương pháp điều trị đầu tiên và chủ yếu (100% các trường hợp). Xạ trị được dùng phối hợp, hỗ trợ sau hoá trị. Bảng 3.20 mô tả tỷ lệ đáp ứng điều trị với hoá trị theo tiêu chuẩn IWG, có 26 (48,1%) trường hợp đáp ứng hoàn toàn, 17 (31,5%) trường hợp đáp ứng một phần, 8 (14,8%) trường hợp bệnh y trạng, và 3 (5,6%) trường hợp bệnh tái phát hoặc tiến triển nặng. Nghiên cứu cho thấy độ ác tính và giai đoạn bệnh ảnh hưởng đến kết quả điều trị hoá trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3.21).

Đối với những trường hợp có đáp ứng với điều trị hoá trị (đáp ứng hoàn toàn, hoặc đáp ứng một phần), nghiên cứu cho thấy lymphôm hốc mắt có đáp ứng nhanh với hoá trị với 20/43 (46,5%) trường hợp có thời gian bắt đầu đáp ứng điều trị hoá trị là 1 – 2 tháng (Biểu đồ 3.7), và 26/26 (100%) trường hợp có thời gian đáp ứng hoàn toàn điều trị hoá trị từ 2 – 7 tháng (tương ứng với thời điểm đang điều trị và ngay khi kết thúc điều trị) (Biểu đồ 3.8).

Để hiểu rõ hơn vai trò của hoá trị trong điều trị lymphôm hốc mắt, cần lược qua một số nghiên cứu đánh giá về khả năng đáp ứng điều trị của lymphôm hốc mắt với hoá trị.

Trong nghiên cứu của Lee (2005)[91], hoá trị đơn thuần phác đồ CHOP được sử dụng trên 3 bệnh nhân lymphôm dạng MALT tế bào B giai đoạn III<sub>EA</sub> – IV<sub>EA</sub>, và kết quả cho thấy 2/3 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với hoá trị sau 3 chu kỳ điều trị. Và 1 bệnh nhân giai đoạn III<sub>EA</sub> phát triển thành lymphôm toàn thân và sau đó tử vong do lymphôm.

Nghiên cứu của Eckardt (2013)[57] điều trị hoá trị (R-CHOP, 4 – 6 chu kỳ) cho 2 bệnh nhân lymphôm dạng MALT giai đoạn II<sub>EA</sub>, 1 bệnh nhân lymphôm lan toả tế bào B lớn giai đoạn III<sub>EA</sub>, và 1 bệnh nhân lymphôm tế bào vỏ giai đoạn III<sub>EA</sub>. Kết quả cho thấy tất cả 4 bệnh nhân này đều đáp ứng hoàn toàn với hoá trị, và không có trường hợp nào tái phát trong quá trình theo dõi của nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của Kiesewetter (2014)[84], 26 bệnh nhân được điều trị hoá trị đơn thuần (15 bệnh nhân giai đoạn I<sub>EA</sub>, và 11 bệnh nhân giai đoạn II<sub>EA</sub> – IV<sub>EA</sub>) có tỷ lệ đáp ứng điều trị hoá trị là 84,6% (61,5% đáp ứng hoàn toàn, và 23,1% đáp ứng một phần). Tuy nhiên, khoảng trung bình 16 tháng, có 10 (38,5%) bệnh nhân bị tái phát cần điều trị hoá trị bổ sung.

Như vậy, hoá trị là một trong các phương pháp điều trị hiệu quả lymphôm hốc mắt. Giai đoạn bệnh và độ ác tính của u có thể ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng điều trị của lymphôm hốc mắt với hoá trị.

#### **4.7.2.2. Xạ trị:**

Hoá trị kèm xạ trị phối hợp là một trong những phương pháp điều trị lymphôm, đặc biệt với những trường hợp lymphôm độ ác cao (như lymphôm lan toả tế bào B lớn, lymphôm tế bào vỏ, lymphôm tế bào T ngoại biên, ...), và/hoặc lymphôm giai đoạn muộn II<sub>EA</sub> – IV<sub>EA</sub>. Trong

nghiên cứu, phương pháp hoá xạ trị phổi hợp là phác đồ chính trong điều trị lymphôm. Tuy nhiên, trong quá trình điều trị, đa số các bệnh nhân không đồng ý điều trị xạ trị với các lý do sau: (1) sợ biến chứng của xạ trị như đục thể thuỷ tinh, viêm loét giác mạc; (2) đa số các trường hợp đã đáp ứng tốt với hoá trị (48,1% đáp ứng hoàn toàn, 31,5% đáp ứng một phần), nên bệnh nhân không muốn tiến hành thêm xạ trị; (3) triệu chứng lâm sàng của lymphôm không gây ảnh hưởng đến hoạt động lao động, sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân (ECOG = 0 – 1).

Trong quá trình thực hiện nghiên cứu này, có 6 (11,2%) bệnh nhân được điều trị xạ trị phổi hợp với 4 (7,4%) trường hợp lymphôm MALT tế bào B giai đoạn I<sub>EA</sub>, 1 (1,9%) trường hợp lymphôm tế bào T ngoại biên giai đoạn I<sub>EA</sub>, và 1 (1,9%) trường hợp lymphôm tế bào T ngoại biên giai đoạn IV. Kết quả điều trị cho thấy 3/4 (75%) trường hợp lymphôm MALT tế bào B giai đoạn I<sub>EA</sub> được xạ trị có đáp ứng hoàn toàn với xạ trị, và 1/4 (25%) trường hợp bệnh y trạng sau khi xạ trị. Bệnh y trạng ở 1 (1,9%) trường hợp lymphôm tế bào T ngoại biên giai đoạn I<sub>EA</sub>. Như vậy, xạ trị giúp cải thiện đáp ứng điều trị trong 3/6 (50%) trường hợp, ổn định đáp ứng điều trị trong 2/6 (33,3%) trường hợp.

Một số nghiên cứu sử dụng xạ trị như phương pháp điều trị chính nhằm kiểm soát bệnh tại chỗ (hốc mắt) trong điều trị lymphôm hốc mắt cho thấy những hiệu quả nhất định cũng như những hạn chế của xạ trị đơn thuần[99],[110],[111],[112],[129],[143],[144],[154].

**Bảng 4.14. Kết quả điều trị xạ trị đơn thuần qua một số nghiên cứu.**

Tác giả	Số ca	Đáp ứng	Tái phát tại chỗ	Tái phát toàn thân
Lee (2005)[91]	29	100%	3%	-
De Cicco (2009)[46]	43	100%	-	28%
Eckardt (2013)[57]	7	100%	14%	-
Kiesewetter (2014)[84]	14	85%	17%	42%
Woolf (2015)[152]	81	100%	5%	-

Như vậy, so với hoá trị, số lượng các nghiên cứu sử dụng điều trị xạ trị nhiều hơn hẳn, và mục đích chính của xạ trị là kiểm soát tổn thương tại chỗ. Đa số các nghiên cứu này dùng xạ trị đối với các lymphôm độ ác thấp (lymphôm dạng MALT tế bào B, lymphôm dạng nang) giai đoạn sớm (I – II), và kết quả điều trị cũng rất khả quan với tỷ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn cao (85% – 100%); tuy nhiên, phác đồ điều trị xạ trị đơn thuần cũng cho thấy những khuyết điểm, gồm tái phát tại chỗ sau một thời gian theo dõi (3% – 74%), cũng như bệnh phát triển thành lymphôm toàn thân (2% – 42%).

#### **4.7.2.3. Kết quả điều trị tổng hợp:**

Trong 54 trường hợp điều trị (gồm hoá trị, hoá xạ trị), có tỷ lệ đáp ứng điều trị khá cao, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 55,6%, và tỷ lệ đáp ứng một phần là 25,9%. Ngoài ra, có 2 (3,7%) trường hợp bệnh tiến triển nặng hơn trong quá trình điều trị, gồm 1 (1,9%) trường hợp lymphôm lan toả tế bào B lớn giai đoạn IV, và 1 (1,9%) trường hợp lymphôm tế bào T ngoại biên giai đoạn IV. Các phác đồ hoá trị, và kết quả điều trị ban đầu không

ảnh hưởng đến kết quả sống toàn bộ, nhưng có ảnh hưởng đến kết quả sống không bệnh (Bảng 3.26, Bảng 3.27).

Lược qua một số nghiên cứu khác để đánh giá rõ hơn kết quả điều trị của các phương pháp điều trị lymphôm hốc mắt (Bảng 4.15).

**Bảng 4.15. Kết quả điều trị ban đầu của lymphôm hốc mắt qua các nghiên cứu.**

Tác giả	Số ca			Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Bệnh y trạng	Bệnh tái phát/tiến triển
	Hoá trị	Hoá xạ	Xạ trị				
Hatef (2007) [78]	19	8	8	71%	17%	14%	-
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>48</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>55,6%</b>	<b>25,9%</b>	<b>14,8%</b>	<b>3,7%</b>

Nghiên cứu của Hashimoto (2012)[77] thực hiện xạ trị đơn thuần trên 58 bệnh nhân và hoá xạ trị trên 20 bệnh nhân. Có 10/58 bệnh nhân xạ trị đơn thuần bị tái phát ở vị trí ngoài hốc mắt, còn 20/20 bệnh nhân hoá xạ trị phối hợp không bị tái phát. Nghiên cứu cũng cho thấy nhóm bệnh nhân hoá xạ trị phối hợp có tỷ lệ sống còn không bệnh tốt hơn so với nhóm bệnh nhân xạ trị đơn thuần.

Tóm lại, các nghiên cứu cho thấy phương pháp hoá xạ trị điều trị tốt lymphôm hốc mắt so với hoá trị đơn thuần, hay xạ trị đơn thuần. Hoá xạ trị

có thể giúp kiểm soát tốt tổn thương tại chỗ lẫn toàn thân, nhất là lymphôm giai đoạn trễ.

*\* Điều trị nhắm trúng đích:*

Khi đánh giá hiệu quả của phác đồ hoá trị có điều trị nhắm trúng đích (Rituximab-CHOP/CEOP), nghiên cứu này có 4 (7,4%) bệnh nhân được sử dụng phác đồ R-CHOP/CEOP, gồm 2 (3,7%) bệnh nhân lymphôm dạng MALT tế bào B giai đoạn I<sub>EA</sub>, và 2 (3,7%) bệnh nhân lymphôm lan toả tế bào B lớn giai đoạn I<sub>EA</sub>. Kết quả điều trị cho thấy 2 (3,7%) bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn với phác đồ hoá trị và bệnh nhân sống không bệnh cho đến khi kết thúc theo dõi (gồm 1 ca lymphôm dạng MALT tế bào B, và 1 ca lymphôm lan toả tế bào B lớn), và 2 (3,7%) bệnh nhân có đáp ứng không hoàn toàn với phác đồ điều trị và bệnh nhân sống còn bệnh khi kết thúc theo dõi (gồm 1 ca lymphôm dạng MALT tế bào B, và 1 ca lymphôm lan toả tế bào B lớn). Như vậy, phác đồ R-CHOP/CEOP trong nghiên cứu này chưa cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa trong kết quả điều trị, cũng như kết quả sống còn.

Lược qua một số nghiên cứu khác có thể thấy rõ hơn vai trò của rituximab trong điều trị lymphôm hốc mắt.

Nghiên cứu của Ferreri (2005)[62] dùng Rituximab đơn trị liệu cho 8 bệnh nhân lymphôm dạng MALT tế bào B (gồm 5 bệnh nhân nguyên phát, và 3 bệnh nhân tái phát). Kết quả cho thấy 5 bệnh nhân nguyên phát đáp ứng với điều trị (3 ca đáp ứng hoàn toàn, và 2 ca đáp ứng một phần), 3 bệnh nhân tái phát không đáp ứng với điều trị (1 ca bệnh ổn định, và 2 ca bệnh tiến triển nặng). Tuy nhiên, 5 ca nguyên phát đều tái phát tại chỗ sau khi đáp ứng điều trị khoảng 5 – 48 tháng; trong đó, có 1 ca nguyên phát tái

phát kèm phát triển thành lymphôm toàn thân. Kết luận của nghiên cứu này nêu rõ Rituximab đơn trị liệu có hiệu quả nhất thời đối với lymphôm dạng MALT tế bào B nguyên phát ở hốc mắt, tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm hiệu quả của Rituximab phối hợp với các phác đồ điều trị khác (hoá trị, xạ trị) trong điều trị lymphôm hốc mắt.

Nghiên cứu của Eckardt (2013)[57] điều trị hoá trị (R-CHOP, 4 – 6 chu kỳ) cho 2 bệnh nhân lymphôm dạng MALT giai đoạn IIEA, 1 bệnh nhân lymphôm lan toả tế bào B lớn giai đoạn IIIIEA, và 1 bệnh nhân lymphôm tế bào vò giai đoạn IIIIEA. Kết quả cho thấy tất cả 4 bệnh nhân này đều đáp ứng hoàn toàn với hoá trị, và không có trường hợp nào tái phát trong quá trình theo dõi của nghiên cứu (thời gian theo dõi trung vị 10 tháng).

Nghiên cứu của Rasmussen (2013)[116] điều trị hoá trị (R-CHOP) cho 6 bệnh nhân lymphôm lan toả tế bào B lớn (3 ca giai đoạn IE, 1 ca giai đoạn IIIIE, và 2 ca giai đoạn IVE). Kết quả cho thấy có 4/6 (66,7%) trường hợp còn sống (thời gian theo dõi 6 – 42 tháng), và 2/6 (33,3%) trường hợp tử vong do lymphôm.

Như vậy, các nghiên cứu nước ngoài cho thấy rituximab có hiệu quả nhất định trong điều trị lymphôm hốc mắt, và rituximab có hiệu quả tốt hơn khi kết hợp với các phác đồ hoá trị cổ điển. Tuy nhiên, để đánh giá rõ hơn hiệu quả của phác đồ hoá trị có điều trị nhắm trúng đích trong điều trị lymphôm hốc mắt, cần thực hiện những nghiên cứu có số lượng bệnh nhân sử dụng các phác đồ hoá trị có điều trị nhắm trúng đích nhiều hơn.

Tóm lại, theo các nghiên cứu và các hướng dẫn điều trị, có 2 phương pháp điều trị chính cho lymphôm là hoá trị và xạ trị; trong đó, hoá trị dùng



để kiểm soát toàn thân, và xạ trị dùng để kiểm soát tại chỗ đối với lymphôm. Cả hai phương pháp điều trị này đều có hiệu quả tốt trong điều trị. Hoá trị giúp kiểm soát tốt tình trạng diễn tiến tại chỗ cũng như diễn tiến toàn thân. Xạ trị giúp kiểm soát tốt tình trạng diễn tiến tại chỗ, tuy nhiên, bệnh dễ tái phát và/hoặc phát triển lan xa nếu điều trị xạ trị đơn thuần. Gần đây, điều trị nhắm trúng đích đang trở thành lựa chọn hàng đầu trong điều trị lymphôm. Tuy nhiên, do còn những hạn chế về cơ mẫu nên chưa xác định được vai trò của điều trị nhắm trúng đích trong điều trị lymphôm học mắt.

### **4.7.3. Kết quả điều trị khi kết thúc nghiên cứu:**

#### ***4.7.3.1. Tình trạng cuối:***

Với thời gian theo dõi trung bình 31 tháng, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ sống không bệnh là 55,6%, tỷ lệ sống còn bệnh là 38,9%, và tỷ lệ tử vong do bệnh là 3,7%. Các bảng 3.23 và bảng 3.24 cho thấy sự tương quan giữa tình trạng cuối với loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO, và giai đoạn bệnh theo Ann Arbor.

Tỷ lệ sống không bệnh, sống còn bệnh, và tử vong do lymphôm của nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác (Bảng 4.16).

Ngoài ra, nghiên cứu của Rasmussen (2013)[116], trong điều trị lymphôm lan toả tế bào B lớn bằng các phác đồ khác nhau, ghi nhận 28/34 (82%) bệnh nhân tử vong trong quá trình theo dõi, và trong đó, có 18/28 (64%) bệnh nhân tử vong do lymphôm với thời gian trung vị là 13,5 tháng.

**Bảng 4.16. Tình trạng cuối của lymphôm hốc mắt qua các nghiên cứu.**

<b>Tác giả</b>	<b>Sống không bệnh</b>	<b>Sống còn bệnh</b>	<b>Tử vong do lymphôm</b>	<b>Tử vong do nguyên nhân khác</b>
Hatef (2007)[78]	56%	33%	5%	7%
Eckardt (2013)[57]	91%	-	9%	-
<b>Nghiên cứu này (2015)</b>	<b>55,6%</b>	<b>38,9%</b>	<b>3,7%</b>	<b>1,9%</b>

Như vậy, các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân sống không bệnh, sống còn bệnh, và tử vong do lymphôm phụ thuộc vào loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO, và giai đoạn bệnh. Các trường hợp lymphôm độ ác thấp và/hoặc giai đoạn sớm có tỷ lệ sống không bệnh tốt hơn.

#### **4.7.3.2. Kết quả sống còn toàn bộ – sống còn không bệnh:**

Tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm của lymphôm hốc mắt là 94,2%. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sống còn toàn bộ của mẫu nghiên cứu nói chung và của từng nhóm lymphôm nói riêng là giai đoạn bệnh theo Ann Arbor, chỉ số tiên lượng bệnh IPI – PIT ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3.26).

Tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm của lymphôm dạng MALT tế bào B là 97,6%, của lymphôm lan toả tế bào B lớn là 85,7%, và của lymphôm tế bào T ngoại biên là 80%. Sự khác biệt về tỷ lệ sống còn toàn bộ giữa các nhóm lymphôm theo phân loại REAL/WHO của nghiên cứu này không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm của lymphôm hốc mắt là 55,6%. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sống còn không bệnh là độ tuổi dưới 60

tuổi, chỉ số sức khoẻ ECOG, độ ác tính, giai đoạn bệnh theo Ann Arbor, phác đồ hoá trị, và đáp ứng điều trị ban đầu ( $p < 0,05$ ) (Bảng 3.27).

Tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm của lymphôm dạng MALT tế bào B lần lượt là 64,3%, của lymphôm lan toả tế bào B lớn là 28,6%, và của lymphôm tế bào T ngoại biên là 20%. Sự khác biệt về tỷ lệ sống còn không bệnh giữa các nhóm lymphôm theo phân loại REAL/WHO của nghiên cứu này không có ý nghĩa thống kê.

Khi đối chiếu với các nghiên cứu khác, tỷ lệ sống còn toàn bộ, và sống còn không bệnh có sự tương đồng. Mặc dù, một số các nghiên cứu khác có thời gian theo dõi dài hơn, và tỷ lệ sống còn toàn bộ – sống còn không bệnh 5 năm cũng khá cao (Bảng 4.17).

**Bảng 4.17. Tỷ lệ sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh 5 năm của lymphôm hốc mắt qua các nghiên cứu.**

Tác giả	Sống còn toàn bộ	Sống còn không bệnh
Sasai (2001)[121]	60%	58%
Zhou (2005)[156]	88%	-
De Cicco (2014)[46]	88,7%	75,8%

Khi xét riêng đến từng loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO, tỷ lệ sống toàn bộ và tỷ lệ sống không bệnh có sự khác nhau tùy theo loại lymphôm, cũng như tùy theo giai đoạn bệnh, và sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Nghiên cứu của Sasai (2001)[121] tỷ lệ sống toàn bộ của lymphôm dạng MALT tế bào B và các lymphôm diễn tiến chậm là 82%, còn tỷ lệ sống toàn bộ của các lymphôm diễn tiến nhanh (lymphôm lan toả tế bào B

lớn và lymphôm tế bào T ngoại biên) là 0%. Nghiên cứu này cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống toàn bộ giữa các nhóm lymphôm diễn tiến chậm và diễn tiến nhanh ( $p < 0,05$ ).

Trong nghiên cứu của Uno (2003)[146], các bệnh nhân lymphôm dạng MALT tế bào B giai đoạn IE được điều trị xạ trị đơn thuần có tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 91%, và tỷ lệ sống không bệnh 5 năm là 88%.

Nghiên cứu của Hatef (2007)[78] có tỷ lệ sống không bệnh 5 năm là 64,4%, tỷ lệ sống không bệnh 5 năm của lymphôm dạng MALT tế bào B là 72,7%, và tỷ lệ sống không bệnh 5 năm của các loại lymphôm khác là 58,8%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (phép kiểm log-rank,  $p = 0,27$ ).

Tóm lại, các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống toàn bộ, cũng như tỷ lệ sống không bệnh của lymphôm hốc mắt khá cao (60% – 97% đối với tỷ lệ sống toàn bộ, và 58% – 94% đối với tỷ lệ sống không bệnh). Tuy nhiên, kết quả sống toàn bộ và sống không bệnh của lymphôm hốc mắt thay đổi tùy theo loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO, và giai đoạn bệnh theo Ann Arbor[55],[76],[78],[83],[116].

Trong đó, lymphôm dạng MALT tế bào B, một loại lymphôm độ ác thấp diễn tiến chậm thường gặp ở hốc mắt, tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm và tỷ lệ sống không bệnh 5 năm cao nhất. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm khoảng 64% - 82%, và tỷ lệ sống không bệnh 5 năm khoảng 73%; nhất là đối với các lymphôm ở giai đoạn sớm ( $I_{EA} - II_{EA}$ ), tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm dao động khoảng 91% - 100%, và tỷ lệ sống không bệnh 5 năm khoảng 75% - 88%. Các trường hợp bệnh ở giai đoạn  $III_{EA} - IV_{EA}$  có tỷ lệ sống toàn bộ thấp khoảng 39%. Do đó, các nghiên cứu tỷ lệ sống toàn bộ của lymphôm dạng

MALT tế bào B khá cao, tuy nhiên, giai đoạn bệnh là một yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ sống toàn bộ này.

Đối với lymphôm lan toả tế bào B lớn, một loại lymphôm độ ác cao diễn tiến nhanh, tỷ lệ sống toàn bộ trong các nghiên cứu khoảng 0% - 20%.

Cuối cùng, đối với lymphôm tế bào T ngoại biên, cũng như các lymphôm dòng tế bào T khác, đây là loại lymphôm hiếm gặp ở hốc mắt, nên không có nghiên cứu nào khảo sát kết quả sống toàn bộ và sống không bệnh của riêng chúng. Một số ít nghiên cứu gom chung lymphôm dòng tế bào T vào nhóm lymphôm độ ác cao diễn tiến nhanh để khảo sát như các nghiên cứu McKelvie (2001)[100], Sasai (2001)[121], Hatf (2007)[78]; tuy nhiên, các nghiên cứu này cũng không mô tả tỷ lệ sống toàn bộ và sống không bệnh do số lượng trường hợp lymphôm dòng tế bào T trong mẫu nghiên cứu quá ít (1 – 2 trường hợp). Hầu hết các nghiên cứu về lymphôm dòng tế bào T ở hốc mắt thường ở dạng báo cáo ca lâm sàng riêng lẻ, và chỉ đánh giá đến khả năng đáp ứng với các phương pháp điều trị, diễn tiến của bệnh, và tử vong do lymphôm[44],[81],[98],[151]. Các kết quả của các nghiên cứu này cho thấy lymphôm dòng tế bào T thường đáp ứng kém với điều trị và có tỷ lệ tử vong cao.

# KẾT LUẬN

Qua khảo sát 54 trường hợp lymphôm hốc mắt đến khám và điều trị tại bệnh viện Mắt TP.HCM và bệnh viện Ung bướu TP.HCM trong thời gian từ 1/1/2009 đến 31/12/2013, nghiên cứu cho những kết luận sau:

**1. Các yếu tố dịch tễ, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giải phẫu bệnh, phân loại, giai đoạn bệnh, và các yếu tố tiên lượng lymphôm hốc mắt:**

- Độ tuổi trung vị là 53,5 tuổi (20 - 87 tuổi), thường gặp ở lứa tuổi 50 – 59 tuổi (27,8%).

- Nam nhiều hơn nữ, với tỷ lệ nam:nữ = 4:1.

- Bệnh nhân lymphôm hốc mắt thường đến khám với dấu hiệu chính là u ở hốc mắt (75,9%). Các dấu hiệu khác có thể có là lồi mắt, đỏ đau mắt, phù nề mi, song thị, hoặc chảy nước mắt. Thời gian phát hiện bệnh trung vị là 6 tháng.

- Bệnh thường xảy ra ở một mắt (96,2%). Triệu chứng khám lâm sàng đa dạng, và triệu chứng chính thường gặp là u hốc mắt (90,7%). Ngoài ra, có một số triệu chứng lâm sàng khác như lồi mắt, sụp mi, rối loạn vận nhãn.

- Trong mẫu nghiên cứu này, các lymphôm hốc mắt không gây tổn thương đến chức năng thị giác của bệnh nhân.

- CT scan/MRI giúp xác định chính xác khối u kèm vị trí, kích thước, và tổn thương xâm lấn mô – tổ chức xung quanh nếu có. Khối u lymphôm thường gặp nhất ở vị trí hốc mắt thái dương trên (42,9%) và mũi trên (20,4%), và có thể khu trú ở một vùng hốc mắt (66,1%), hoặc lan toả ở hai

vùng hốc mắt liền kề nhau (25,9%). Vai trò của CT scan/MRI chủ yếu giúp định vị vị trí khối u để định hướng trong phẫu thuật sinh thiết u hốc mắt, giúp xác định tình trạng xâm lấn thần kinh thị và các mô – tổ chức xung quanh để đánh giá giai đoạn, và theo dõi điều trị.

- Giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch giúp chẩn đoán xác định lymphôm hốc mắt, và giúp phân loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO. Lymphôm thường gặp nhất ở hốc mắt là lymphôm dòng tế bào B (90,7%); trong đó, chủ yếu là lymphôm dạng MALT tế bào B (77,7%). Lymphôm dòng tế bào T hiếm gặp (9,3%), và là lymphôm tế bào T ngoại biên.

- Giai đoạn bệnh theo Ann Arbor của lymphôm hốc mắt thường gặp nhất là giai đoạn I<sub>EA</sub> – II<sub>EA</sub> (96,3%). Giai đoạn bệnh có sự tương quan với phân loại bệnh theo REAL/WHO. Bệnh nhân bị các loại lymphôm độ ác thấp thường ở giai đoạn sớm của bệnh, còn bệnh nhân bị các lymphôm độ ác cao thường ở giai đoạn bệnh muộn hơn.

- Các yếu tố đánh giá tiên lượng LDH/máu, beta-2-microglobulin/máu, tuỷ đồ không có thay đổi.

- Chỉ số tiên lượng IPI – PIT của lymphôm hốc mắt thấp (0 – 1 điểm), thuộc nhóm nguy cơ thấp và trung bình thấp.

## **2. Kết quả điều trị ban đầu của lymphôm hốc mắt, và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị:**

- Phương pháp điều trị chính của lymphôm hốc mắt là hoá trị đơn thuần (88,9%) với số chu kỳ trung bình là 6 chu kỳ. Phác đồ thường sử dụng là phác đồ có anthracyclin (CHOP/CDOP/CEOP) (81,5%), trong đó có 7,4% trường hợp có dùng điều trị nhắm trúng đích với rituximab (R-

CHOP/CEOP). Độc tính của hoá trị không ghi nhận được trên đa số các bệnh nhân (98,1%).

- Xạ trị được dùng như một phương pháp hỗ trợ trong điều trị lymphôm hốc mắt (hoá xạ trị phối hợp) (11,1%) với tổng liều trung bình 31Gy, và phân liều 2Gy/lần. Biến chứng thường gặp là các biến chứng cấp tính như viêm kết mạc, viêm tổ chức hốc mắt, và các biến chứng này lần lượt hết hẳn sau khi chấm dứt chiếu xạ. Không ghi nhận được các biến chứng muộn do xạ trị trong nghiên cứu này.

- Tỷ lệ đáp ứng với điều trị ban đầu gồm đáp ứng hoàn toàn 55,6%, đáp ứng một phần 25,9%, bệnh y trạng 14,8%, và bệnh tiến triển 3,7%. Kết quả đáp ứng điều trị ban đầu chịu ảnh hưởng của các yếu tố grade mô học, và giai đoạn bệnh.

- Không ghi nhận được trường hợp tử vong do điều trị trong nghiên cứu này.

### **3. Kết quả sống toàn bộ và sống không bệnh 3 năm của lymphôm hốc mắt, và các yếu tố ảnh hưởng:**

- Tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm của lymphôm hốc mắt trong nghiên cứu là 94,2%, của lymphôm dạng MALT tế bào B là 97,6%, của lymphôm lan toả tế bào B lớn là 85,7%, và của lymphôm tế bào T ngoại biên là 80%.

- Các yếu tố gồm giai đoạn bệnh theo Ann Arbor, và chỉ số tiên lượng IPI – PIT ảnh hưởng đến kết quả sống còn toàn bộ của lymphôm hốc mắt. Các bệnh nhân có giai đoạn bệnh sớm, và/hoặc chỉ số tiên lượng tốt có tỷ lệ sống còn toàn bộ cao hơn.



- Tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm của lymphôm hốc mắt trong nghiên cứu là 55,6%, của lymphôm dạng MALT tế bào B là 64,2%, của lymphôm lan toả tế bào B lớn là 28,6%, và của lymphôm tế bào T ngoại biên là 20%.

- Các yếu tố gồm độ tuổi dưới 60 tuổi, chỉ số sức khoẻ theo ECOG, giai đoạn bệnh theo Ann Arbor, grade mô học, phác đồ hoá trị, và kết quả đáp ứng điều trị ban đầu ảnh hưởng đến kết quả sống không bệnh của lymphôm hốc mắt. Các bệnh nhân dưới 60 tuổi, và/hoặc có chỉ số sức khoẻ theo ECOG tốt, và/hoặc có giai đoạn bệnh sớm, và/hoặc có grade mô học thấp, và/hoặc kết quả điều trị ban đầu đáp ứng hoàn toàn sẽ có tỷ lệ sống còn không bệnh cao hơn.

- Loại lymphôm theo phân loại REAL/WHO không ảnh hưởng đến kết quả sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh của lymphôm.

## **KIẾN NGHỊ**

1. Nên thực hiện giải phẫu bệnh hoá mô miễn dịch để chẩn đoán xác định lymphôm, và phân loại lymphôm theo REAL/WHO.

2. Phương pháp điều trị chính của lymphôm hốc mắt là hoá trị, có kèm hay không kèm với rituximab. Xạ trị hỗ trợ đối với những trường hợp không đáp ứng hoặc đáp ứng kém với hoá trị.

3. Cần thực hiện những nghiên cứu chuyên sâu hơn trong chẩn đoán và điều trị lymphôm hốc mắt:

- Nghiên cứu thực hiện trong thời gian dài hơn để xác định kết quả sống toàn bộ và sống không bệnh 5 năm, 10 năm của lymphôm hốc mắt.

- Nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác định thêm những loại lymphôm khác có thể gặp ở hốc mắt như lymphôm dạng nang, lymphôm tế bào vỏ, lymphôm lymphô bào nhỏ.

- Nghiên cứu hiệu quả của rituximab trong điều trị lymphôm dòng tế bào B ở hốc mắt.

- Nghiên cứu tập trung vào từng loại lymphôm hốc mắt ít gặp như lymphôm lan toả tế bào B, lymphôm tế bào T ngoại biên để xác định phương pháp và kết quả điều trị của những loại lymphôm này.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ

1. Nguyễn Phạm Trung Hiếu, Lê Minh Thông, Nguyễn Sào Trung, Hứa Thị Ngọc Hà (2014). “Phân loại lymphôm không Hodgkin hốc mắt dựa trên hoá mô miễn dịch”. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*; 19(4): tr.526 – 530.
2. Nguyễn Phạm Trung Hiếu, Nguyễn Sào Trung, Lê Minh Thông (2014). “Các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng của lymphôm không Hodgkin hốc mắt”. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*; 19(4): tr.535 – 540.
3. Nguyễn Phạm Trung Hiếu, Lê Minh Thông, Phạm Xuân Dũng, Nguyễn Sào Trung, Hứa Thị Ngọc Hà (2014). “Lymphôm hốc mắt: chẩn đoán và điều trị”. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*; 19(4): tr.541 – 547.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

1. Lê Tấn Đạt (2004). *Lymphôm không Hodgkin ngoài hạch nguyên phát ở người lớn: dịch tễ, chẩn đoán và điều trị*. Luận văn tốt nghiệp nội trú, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
2. Phạm Xuân Dũng, Lê Tấn Đạt (2008). "Một số đặc điểm giải phẫu bệnh trên bệnh nhân lymphôm không Hodgkin tại bệnh viện Ung Bướu". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 12(4, chuyên đề Ung bướu học): tr.554-559.
3. Phạm Xuân Dũng, Nguyễn Hồng Hải, Trần Hoàng Nguyên, Võ Thị Mỹ, Cung Thị Tuyết Anh, Phạm Lương Giang (2004). "Lymphôm". *Ung bướu học nội khoa*. Nhà xuất bản Y học TP. Hồ Chí Minh: tr.332-347.
4. Phạm Xuân Dũng, Nguyễn Hồng Hải, Lưu Hùng Vũ, Lê Tấn Đạt, Phạm Nguyễn Tường Vân, Nguyễn Sào Trung, Nguyễn Chấn Hùng (2003). "Lymphôm không Hodgkin người lớn: dịch tễ - chẩn đoán - điều trị". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 7(phụ bản số 4): tr.519-527.
5. Trần Hương Giang, Hứa Thị Ngọc Hà (2011). "Đặc điểm giải phẫu bệnh lymphôm đường tiêu hoá". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 15(2, chuyên đề Giải phẫu bệnh): tr.74-78.
6. Trần Hương Giang, Hứa Thị Ngọc Hà (2011). "Đặc điểm hoá mô miễn dịch lymphôm đường tiêu hoá". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 15(2, chuyên đề Giải phẫu bệnh): tr.79-83.

7. Hứa Thị Ngọc Hà (2002). "Hình ảnh vi thể của lymphôm T ngoại biên". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 6(1): tr.1-5.
8. Hứa Thị Ngọc Hà, Phan Anh Kiệt, Trần Minh Thông (2004). "Đặc điểm giải phẫu bệnh vi thể của lymphôm ngoài hạch". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 8(phụ bản số 4): tr.56-62.
9. Hứa Thị Ngọc Hà, Phan Anh Kiệt, Trần Minh Thông, Phan Chiến Thắng (2005). "Lymphôm ngoài hạch: đặc điểm giải phẫu bệnh và hoá mô miễn dịch". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 9(phụ bản số 1): tr.129-134.
10. Hứa Thị Ngọc Hà, Huỳnh Ngọc Linh (2001). "Ứng dụng kỹ thuật hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán giải phẫu bệnh". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 5(4, phụ bản): tr.1-8.
11. Trần Phương Hạnh, Nguyễn Sào Trung (2010). *Giải phẫu bệnh học*. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam: tr.405-438.
12. Nguyễn Phạm Trung Hiếu, Lê Minh Thông (2004). "Chẩn đoán phân loại u hốc mắt điều trị tại bệnh viện Mắt TP. Hồ Chí Minh trong 5 năm (1999-2003)". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 10(phụ bản số 1): tr.237-244.
13. Nguyễn Phạm Trung Hiếu (2014). "Hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán bệnh lý nhãn khoa". *Hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị bệnh*; Nhà xuất bản Y học TP. Hồ Chí Minh: tr.139-143.
14. Lê Đình Hoà, Lê Đình Roanh (1998). "Nghiên cứu mô bệnh học và hoá mô miễn dịch u lymphô ác tính không Hodgkin tại bệnh viện K Hà Nội". *Đặc san Giải phẫu bệnh Y pháp*, Tổng hội Y Dược học Việt Nam: tr.28-33.

15. Nguyễn Văn Hồng, Lê Đình Hoà, Lê Đình Roanh (1999). "Nghiên cứu mô bệnh học và hoá mô miễn dịch u lymphô ác tính tiên phát không Hodgkin ngoài hạch tại bệnh viện K Hà Nội". *Tạp chí thông tin Y Dược*, chuyên đề Ung thư (11/1999): tr.187-191.
16. Nguyễn Phi Hùng, Lê Đình Roanh, Đặng Thế Căn, Tạ Văn Tờ (2008). "Ứng dụng hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán và phân loại các u lymphô không Hodgkin tại hạch". *Y học TP. Hồ Chí Minh*; 12(4, chuyên đề Ung bướu học): tr.531-538.
17. Lê Đình Roanh, Đặng Thế Căn, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Phi Hùng (2004). *Nghiên cứu phát triển kỹ thuật hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán một số bệnh ung thư*. Đề tài cấp bộ Đại học Y Hà Nội.
18. Lê Đình Roanh, Lê Đình Hoà (1998). "Vai trò của hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán và phân loại theo phenotip miễn dịch các u lymphô ác tính không Hodgkin". *Y học Thực hành*; 10(356): tr.12-15.
19. Châu Đức Toàn (2013). Điều trị lymphôm không Hodgkin hốc mắt nguyên phát. *Luận văn bác sĩ nội trú*; Đại học Y Dược TP.HCM.
20. Nguyễn Sào Trung (2003). *Bệnh học các tạng và hệ thống*. Nhà xuất bản Y học TP. Hồ Chí Minh: tr.365-392.
21. Nguyễn Sào Trung, Hứa Thị Ngọc Hà (2004). "Giải phẫu bệnh ung thư". *Ung bướu học nội khoa*; Nhà xuất bản Y học: tr.45-71.

## **TIẾNG PHÁP**

22. Benabid L., Desablens B., Brevet M., Malthieu D., Milazzo S., and Turut P. (2005). "Les lymphomes malins non Hodgkinien conjonctivo-

orbitaires: Étude rétrospective de 22 cas". *Journal Francais d'Ophthalmology*; 28(10): pp.1058-1064.

23. Chaoui Z., Mellal Z., Boulanouar A., Ouahabi A., Khamlichi A., and Hamani A.B. (1999). "Les pseudo-tumeurs inflammatoires de la glande lacrimale: À propos de 2 cas". *Journal Francais d'Ophthalmology*; 22(5): pp.562-565.

## TIẾNG ANH

24. Abalo-Lojo J.M., Baleato-Gonzalez S., Abdulkader I., and Gonzalez F. (2011). "Extraocular Muscle Involvement in MALT Lymphomas". *Orbit*; 30(4): pp.186-188.
25. Ahmed S., Shahid R.K., Sison C.P., Fuchs A., and Mehrotra B. (2006). "Orbital lymphomas: A clinicopathologic study of a rare disease". *American Journal of the Medical Sciences*; 331(2): pp.79-83.
26. Aldave A.P.N., Jaiswal S., and Davidson S.L. (2014). "Marginal zone mucosa associated lymphoid tissue diffuse large B cell lymphoma". *North American Journal of Medical Sciences*; 6(8): pp.422-424.
27. Alkatan H.M., Alaraj A., El-khani A., and Al-Sheikh O. (2013). "Ocular adnexal lymphoproliferative disorders in an ophthalmic referral center in Saudi Arabia". *Saudi Journal of Ophthalmology*; 27(3): pp.227-230.
28. Alper M.G. and Bray M. (1984). "Evolution of a primary lymphoma of the orbit". *British Journal of Ophthalmology*; 68: pp.255-260.
29. American Academy of Ophthalmology (2014-2015). *Orbit, Eyelids, and Lacrimal System*. Basic and Clinical Science Course, Section 7.

30. Amit S., Purwar N., Agarwal A., and Kanchan S. (2012). "Primary orbital non-Hodgkin's lymphoma". *BMJ Case Reports*; 2012 Oct 19.
31. Astarita R.W., Minckler D., Taylor C.R., Levine A., and Lukes R.J. (1980). "Orbital and adnexal lymphomas. A multiparameter approach". *American Journal of Clinical Pathology*; 73(5): pp.615-621.
32. Auw-Haedrich C., Coupland S.E., Kapp A., Schmitt-GräV A., Buchen R., and Witschel H. (2001). "Long term outcome of ocular adnexal lymphoma subtyped according to the REAL classification". *British Journal of Ophthalmology*; 85: pp.63-69.
33. Bairey O., Kremer I., Xakowsky E., Hadar H., and Shaklai M. (1994). "Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma". *Cancer*; 73(9): pp.2395-2399.
34. Baldini L., Blini M., Guffanti A., Fossati V., Colombi M., LaTargia M.L., Bertoni F., Alietti A., Neri A., and Bertoni G. (1998). "Treatment and prognosis in a series of primary extranodal lymphomas of the ocular adnexa". *Annals of Oncology*; 9: pp.779-781.
35. Bardenstein D.S. (2005). "Ocular adnexal lymphoma classification, clinical disease, and molecular biology". *Ophthalmology Clinics of North America*; 18(1): pp.187-197.
36. Bardenstein D.S. (2007). "Orbital and Adnexal Lymphoma". *Clinical Ophthalmic Oncology*; Saunder, Elsevier: pp.565-570.
37. Bennet C.L., Putterman A., Bitran J.D., Recant W., Shapiro C.M., Karesh J., and Kalokhe U. (1986). "Staging and therapy of orbital lymphoma". *Cancer*; 57: pp.1204-1208.



38. Bhattacharyya P.C., Bhattacharyya A.K., and Talukdar R. (2003). "Case report: Primary orbital lymphoma". *Journal of the Association of Physicians of India*; 51: pp.1116-1118.
39. Bilgir O., Bilgir F., Calan M., Yuksel A., Sari F., and Öztekin Ö. (2011). "Treatment of a patient with adnexal lymphoma with Rituximab". *Transfusion and Apheresis Science*; 44(2): pp.135-137.
40. Bolek T.W., Moyes H.M., Jr. R.B.M., III L.G., Maiese R.L., Almasri N.M., and Mendenhall N.P. (1999). "Radiotherapy in the management of orbital lymphoma". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\*Physics*; 44(1): pp.31-36.
41. Cahill M., Barnes C., Moriarty P., Daly P., and Kennedy S. (1999). "Ocular adnexal lymphoma - comparison of MALT lymphoma with other histological types". *British Journal of Ophthalmology*; 83: pp.742-747.
42. Charlotte F., Doghmi K., Cassoux N., Ye H., Du M.-Q., Kujas M., Lesot A., Mansour G., Lehoang P., Vignot N., Capron F., and Leblond V. (2006). "Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 23 cases". *Virchows Archiv*; 448: pp.506-516.
43. Chaudhry I.A., Shamsi F.A., Arat Y.O., and Riley F.C. (2008). "Orbital pseudotumor: Distinct diagnostic features and management". *Middle East African Journal of Ophthalmology*; 15(1): pp.17-27.
44. Chen Y.-J., Chen J.-T., Lu D.-W., Gao H.-W., and Tai M.-C. (2009). "Primary Peripheral T-Cell Lymphoma of the Orbit". *Archives of Ophthalmology*; 127(8): pp.1070-1072.

45. Cho E.Y., Han J.J., Ree H.J., Ko Y.H., Kang Y.-k., Ahn H.S., Ahn S.D., Park C.J., and Huh J. (2003). "Clinicopathologic Analysis of Ocular Adnexal Lymphomas: Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma Constitutes the Vast Majority of Ocular Lymphomas Among Koreans and Affects Younger Patients". *American Journal of Hematology*; 73(2): pp.87-96.
46. De Cicco L., Cella L., Liuzzi R., Solla R., Farella A., Punzo G., Tranfa F., Strianese D., Conson M., Bonavolontà G., Salvatore M., and Pacelli R. (2009). "Radiation therapy in primary orbital lymphoma: a single institution retrospective analysis". *Radiation Oncology*; 4: pp.60.
47. Cohen V.M.L. (2009). "Treatment options for ocular adnexal lymphoma (OAL)". *Clinical Ophthalmology*; 3: pp.689-692.
48. Conconi A., Martinelli G., Thieblemont C., Ferreri A.J.M., Devizzi L., Peccatori F., Ponzoni M., Pedrinis E., Dell'Oro S., Pruneri G., Filipazzi V., Dietrich P.-Y., Gianni A.M., Coiffier B., Cavalli F., and Zucca E. (2003). "Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type". *Blood*; 102(8): pp.2741-2745.
49. Coupland S.E. (2004). "Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Differential diagnostic guidelines". *Ophthalmologie*; 101: pp.197-217.
50. Coupland S.E. and Damato B. (2006). "Lymphomas involving the eye and the ocular adnexa". *Current Opinion in Ophthalmology*; 17: pp.523-531.
51. Coupland S.E., Hellmich M., Auw-Haedrich C., Lee W.R., and Stein H. (2003). "Prognostic value of cell-cycle markers in ocular adnexal

- lymphoma: an assessment of 230 cases". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*; 242(2): pp.130-145.
52. Coupland S.E., Hummel M., and Stein H. (2002). "Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature". *Survey of Ophthalmology*; 47(5): pp.470-490.
53. Coupland S.E., Krause L., Delecluse H.-J., Anagnostopoulos I., Foss H.-D., Hummel M., Bornfeld N., Lee W.R., and Stein H. (1998). "Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases". *Ophthalmology*; 105(8): pp.1430-1441.
54. Decaudin D., Cremoux P.d., Vincent-Salomon A., Dendale R., and Rouic L.L.-L. (2006). "Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options". *Blood*; 108: pp.1451-1460.
55. Demirci H., Shields C.L., Karatza E.C., and Shields J.A. (2008). "Orbital Lymphoproliferative Tumors: Analysis of Clinical Features and Systemic Involvement in 160 Cases". *Ophthalmology*; 115(9): pp.1626-1631.
56. Eagle R.C. (2008). "Immunohistochemistry in diagnostic ophthalmic pathology: a review". *Clinical and Experimental Ophthalmology*; 36: pp.675-688.
57. Eckardt A.M., Lemound J., Rana M., and Gellrich N.-C. (2013). "Orbital lymphoma: diagnostic approach and treatment outcome". *World Journal of Surgical Oncology*; 11: pp.73-78.
58. Esmaeli B. and Faustina M. (2005). "Orbital lymphoma". *Orbital tumors: diagnosis and treatment*; Springer, New York: pp.133-140.

59. Esmaeli B., McLaughlin P., Pro B., Samaniego F., Gayed I., Hagemeister F., Romaguera J., Cabanillas F., Neelapu S.S., Banay R., Fayad L., Saville M.W., and Kwak L.W. (2009). "Prospective trial of targeted radioimmunotherapy with Y-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for front-line treatment of early-stage extranodal indolent ocular adnexal lymphoma". *Annals of Oncology*; 20: pp.709-714.
60. Farmer J.P., Lamba M., Lamba W.R., Jordan D.R., Gilberg S., Sengar D.P.S., Bence-Bruckler I., and Burns B.F. (2005). "Lymphoproliferative lesions of the lacrimal gland: clinicopathological, immunohisto-chemical, and molecular genetic analysis". *Canadian Journal of Ophthalmology*; 40: pp.151-160.
61. Farmer J.P., Lamba M., Merkur A.B., Lamba W.R., Hodge W.G., Jordan D.R., Sengar D.P.S., and Burns B.F. (2006). "Characterization of lymphoproliferative lesions of the conjunctiva: immunohistochemical and molecular genetic studies". *Canadian Journal of Ophthalmology*; 41: pp.753-760.
62. Ferreri A.J., Ponzoni M., Martinelli G., Muti G., Guidoboni M., Dolcetti R., and Doglioni C. (2005). "Rituximab in patients with mucosal-associated lymphoid tissue-type lymphoma of the ocular adnexa". *Haematologica*; 90: pp.1578-1579.
63. Ferreri A.J.N., Dolcetti R., Du M.-Q., Doglioni C., Resti A.G., Politi L.S., Conciliis C.D., Radford J., Bertoni F., Zucca E., Cavalli F., and Ponzoni M. (2008). "Ocular adnexal MALT lymphoma: an intriguing model for antigen-driven lymphomagenesis and microbial-targeted therapy". *Annals of Oncology*; 19: pp.835-846.

64. Ferry J.A., Fung C.Y., Zukerberg L., Lucarelli M.J., Hasserjian R.P., Preffer F.I., and Harris N.L. (2007). "Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 353 cases". *American Journal of Surgical Pathology*; 31(2): pp.170-184.
65. Fung C.Y., Tarbell N.J., Lucarelli M.J., Goldberg S.I., Linggood R.M., Harris N.L., and Ferry J.A. (2003). "Ocular adnexal lymphoma: clinical behavior of distinct World Health Organization Classification subtypes". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology \*Physics*; 57(5): pp.1382-1391.
66. Gaag R.v.d., Koornneef L., Heerde P.v., Vroom T.M., Pegels J.H., Feltkamp C.A., Peeters H.J., Gillissen J.P., Bleeker G.M., and Feltkamp T.E. (1984). "Lymphoid proliferations in the orbit: malignant or benign?". *British Journal of Ophthalmology*; 68: pp.892-900.
67. Galieni P., Polito E., Leccisotti A., Marotta G., Lasi S., Bigazzi C., Bucalossi A., Frezza G., and Lauria F. (1997). "Localized orbital lymphoma". *Haematologica*; 82: pp.436-439.
68. Gardiner J.A., White V.A., Gascoyne R.D., and Rootman J. (1992). "Histopathologic, immunophenotypic and genotypic analyses in ocular adnexal lymphoproliferative disorders". *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*; 20(3): pp.247-251.
69. Garner A. (1992). "Orbital lymphoproliferative disorders". *British Journal of Ophthalmology*; 76: pp.47-48.
70. Garrity J.A., and Henderson J.W. (2007). "Hematopoietic Tumors". *Henderson's Orbital Tumors*, 4<sup>th</sup> ed.; Lippincott Williams & Wilkins: pp.245-266.

71. Gerbino G., Boffano P., Benech R., Baietto F., Gallesio C., Arcuri F., and Benech A. (2014). "Orbital lymphomas: Clinical and radiological features". *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*; 42: pp.508-512.
72. Ghasemi M., Amodi F.A., and Gransar A. (2003). "A clinicopathologic study of orbital and ocular adnexal lymphoproliferative lesions with immunohistochemical staining of indeterminate cases". *Acta Medica Iranica*; 41(1): pp.11-14.
73. Gutierrez-García G., García-Herrera A., Cardesa T., Martínez A., Villamor N., Ghita G., Martínez-Trillos A., Colomo L., Setoain X., Rodríguez S., Gine E., Campo E., and Lopez-Guillermo A. (2011). "Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma". *Annals of Oncology*; 22(2): pp.397-404.
74. Ha C.S., Medeiros L.J., Charnsangavej C., Crump M., and Gospodarowicz M.K. (2006). "Oncodiagnosis Panel: 2004: Lymphoma". *Radio Graphics*; 26(2): pp.607-620.
75. Hahn J.S., Suh C.O., Lee S.Y., and Yang W.I. (1998). "Primary lymphoma of the eye". *Yonsei Medical Journal*; 39(3): pp.196-201.
76. Hasegawa M., Kojima M., Shioya M., Tamaki Y., Saitoh J.-I., Sakurai H., Kitamoto Y., Suzuki Y., Niibe H., and Nakano T. (2003). "Treatment results of radiotherapy for malignant lymphoma of the orbit histopathologic review according to the WHO classification". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\*Physics*; 57(1): pp.172-176.
77. Hashimoto N., Sasaki R., Nishimura H., Yoshida K., Miyawaki D., Nakayama M., Uehara K., Okamoto Y., Ejima Y., Azumi A., Matsui

- T., and Sugimura K. (2012). "Long-Term Outcome and Patterns of Failure in Primary Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated With Radiotherapy". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\*Physics*; 82(4): pp.1509-1514.
78. Hatef E., Roberts D., McLaughlin P., Pro B., and Esmaeli B. (2007). "Prevalent and nature of systemic involment and stage at initial examination in patients with orbital and ocular adnexal lymphoma". *Archives of Ophthalmology*; 125(12): pp.1663-1667.
79. Jaffe E.S. (2009). "The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research". *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: pp.523-531.
80. Jakobiec F.A. and Knowles D.M. (1989). "An overview of ocular adnexal lymphoid tumors". *Transactions of the American Ophthalmology Society*; 87: pp.420-444.
81. Janatpour K.A., Choo P.H., and Lloyd W.C. (2007). "Primary Orbital Peripheral T-Cell Lymphoma: Histologic, Immunophenotypic, and Genotypic Features". *Archives of Ophthalmology*; 125(9): pp.1289-1292.
82. Jenkins C., Rose G.E., Bunce C., Wright J.E., Cree I.A., Plowman N., Lightman S., Moseley I., and Norton A. (2000). "Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival". *British Journal of Ophthalmology*; 84: pp.907-913.
83. Jenkins C., Rose G.E., Bunce C., Wright J.E., Cree I.A., Plowman N., Lightman S., Moseley I., and Norton A. (2003). "Clinical features

- associated with survival of patients with lymphoma of the ocular adnexa". *Eye*; 17: pp.809-820.
84. Kieseewetter B., Lukas J., Kuchar A., Mayerhoefer M.E., Streubel B., Lagler H., Mullauer L., Wohrer S., Fischbach J., and Raderer M. (2014). "Clinical features, treatment and outcome of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the ocular adnexa: Single center experience of 60 patients". *PLoS ONE*; 9(7).
85. Knowles D.M., Jakobiec F.A., McNally L., and Burke J.S. (1990). "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*; 21(9): pp.959-873.
86. Konrad H., Brian C.J., and Geoffrey R.E. (2006). "Lymphocytic, Plasmacytic, Histiocytic, and Hematopoietic Tumors of the Orbit". *Duane's Ophthalmology*, Vol. 2, CD-ROM version; Lippincott Williams & Wilkins.
87. Krieken J.H.v. (2009). "New developments in the pathology of malignant lymphoma: a review of the literature published from August to December 2008". *Journal of Hematopathology*; 2: pp.50-61.
88. Kubota T., Yatabe Y., Awaya S., Asai J., and Mori N. (2000). "Immunohistochemical and immunogenetic analyses of ocular adnexal lymphoid proliferation". *Japanese Journal of Ophthalmology*; 44(4): pp.368-373.
89. Lagoo A.S., Haggerty C., Kim Y., Hammons M., Neufeld K., Redher C., Woodward J., and Klintworth G.K. (2008). "Morphologic features



- of 115 lymphomas of orbit and ocular adnexa categorized according to the World Health Organization classification. Are marginal zone lymphomas in the orbit mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas?". *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*; 132: pp.1405-1416.
90. Lee D.S., Woo K.I., and Chang H.R. (2006). "T-Cell Lymphoma Presenting as Painful Ophthalmoplegia". *Korean Journal of Ophthalmology*; 20(3): pp.192-194.
91. Lee J.-L., Kim M.-K., Lee K.H., Hyun M.S., Chung H.S., Kim D.S., Shin S.O., Cho H.S., Bae S.H., and Ryoo H.M. (2005). "Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-type of the orbit and ocular adnexa". *Annals of Hematology*; 84: pp.13-18.
92. Liang R., Loke S.L., and Chiu E. (1991). "A clinicopathological analysis of seventeen cases of non-Hodgkin's lymphoma involving the orbit". *Acta Oncologica*; 30(3): pp.335-338.
93. Lim S.-H., Kang M., and Son J. (2011). "Extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type of the ocular adnexa: Retrospective single institution review of 95 patients". *Indian Journal of Ophthalmology*; 59(4): pp.273-277.
94. Lin H.-N., Liu C.-Y., Pai J.-T., Chang F.-P., Yang C.-F., Yu Y.-B., Hsiao L.-T., Chiou T.-J., Liu J.-H., Gau J.-P., Tzeng C.-H., Chen P.-M., and Hong Y.-C. (2012). "How to predict the outcome in mature T and NK cell lymphoma by currently used prognostic models?". *Blood Cancer Journal*; 2: pp.93.

95. Looi A., Gascoyne R.D., Chhanabhai M., Connors J.M., Rootman J., and White V.A. (2005). "Mantle cell lymphoma in the ocular adnexal region". *Ophthalmology*; 112(1): pp.114-119.
96. Lowen M.S., Saraiva V.S., Martins M.C., and Burnier-Jr. M.N. (2005). "Immunohistochemical profile of lymphoid lesions of the orbit". *Canadian Journal of Ophthalmology*; 40: pp.634-639.
97. Lutz S.C., Anderson S.F., Wu C.Y., and Townsend J.C. (2001). "Case report: Non-Hodgkin's orbital lymphoma". *Optometry & Vision Science*; 78(9): pp.639-645.
98. Marchino T., Ibáñez N., Prieto S., Novelli S., Szafranska J., Mozos A., Graell X., and Buil J. (2014). "An Aggressive Primary Orbital Natural Killer/T-Cell Lymphoma Case: Poor Response to Chemotherapy". *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*; 30(5): pp.131-134.
99. Matsuo T. and Yoshino T. (2004). "Long-term follow-up results of observation or radiation for conjunctival malignant lymphoma". *Ophthalmology*; 111: pp.1233-1237.
100. McKelvie P.A., McNab A., Francis I.C., Fox R., and O'Day J. (2001). "Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases". *Clinical and Experimental Ophthalmology*; 29: pp.387-393.
101. Medeiros J.L. and Harris N.L. (1989). "Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva. A morphologic and immunophenotypic study of 99 cases". *American Journal of Surgical Pathology*; 13(6): pp.459-471.
102. Medeiros J.L. and Harris N.L. (1990). "Immunohistologic analysis of small lymphocytic infiltrates of the orbit and conjunctiva". *Human Pathology*; 21(11): pp.1126-1131.

103. Munch-Petersen H.D., Rasmussen P.K., Coupland S.E., Esmali B., Finger P.T., Graue G.F., Grossniklaus H.E., Honavar S.G., Khong J.J., McKelvie P.A., Mulay K., Prause J.U., Ralfkiaer E., Sjo L.D., Sniegowski M.C., Vemuganti G.K., and Heegaard S. (2015). "Ocular Adnexal Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Multicenter International Study". *JAMA Ophthalmology*; 133(2): pp.165-173.
104. Nakata M., Matsuno Y., Katsumata N., Takenaka T., Kobayashi Y., Narabayashi M., Kagami Y., Ikeda H., Kaneko A., and Tobinai K. (1999). "Histology According to the Revised European-American Lymphoma Classification Significantly Predicts the Prognosis of Ocular Adnexal Lymphoma". *Leukemia & Lymphoma*; 32(5-6): pp.533-543.
105. Nicolò M., Truini M., Sertoli M., Taubenberger J.K., and Zingirian M. (1999). "Follicular large-cell lymphoma of the orbit: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic description of one case". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*; 237(7): pp.606-610.
106. Nikaido H., Mishima H.K., Kiuchi Y., and Nanba K. (1990). "Primary orbital malignant lymphoma: a clinicopathology study of 17 cases". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*; 229: pp.206-209.
107. Nola M., Lukenda A., Bollmann M., Kalauz M., Petroveèki M., and Bollmann R. (2004). "Outcome and prognostic factors in ocular adnexal lymphoma". *Croatian Medical Journal*; 45(3): pp.328-332.

108. Norton A.J. (2006). "Monoclonal antibodies in the diagnosis of lymphoproliferative diseases of the orbit and orbital adnexae". *Eye*; 20: pp.1186-1188.
109. Oh D.-E. and Kim Y.-D. (2007). "Lymphoproliferative diseases of the ocular adnexa in Korea". *Archives of Ophthalmology*; 125(12): pp.1668-1673.
110. Parikh R.R., Moskowitz B.K., Maher E., Rocca D.D., Rocca R.D., Culliney B., Shapira I., Grossbard M.L., Harrison L.B., and Hu K. (2015). "Long-term outcomes and patterns of failure in orbital lymphoma treated with primary radiotherapy". *Leukemia & Lymphoma*: pp.1-5.
111. Pelloski C.E., Wilder R.B., Ha C.S., Hess M.A., Cabanillas F.F., and Cox J.D. (2001). "Clinical stage IEA-IIIEA orbital lymphomas: Outcomes in the era of modern staging and treatment". *Radiotherapy and Oncology*; 59: pp.145-151.
112. Pfeffer M.R., Rabin T., Tsvang L., Goffman J., Rosen N., and Symon Z. (2004). "Orbital lymphoma: Is it necessary to treat the entire orbit?". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\*Physics*; 60(2): pp.527-530.
113. Plaisier M.B., Sie-Go D.M.D.S., Berendschot T.T.J.M., Petersen E.J., and Mourits M.P. (2007). "Ocular adnexal lymphoma classified using the WHO classification: not only histology and stage, but also gender is a predictor of outcome". *Orbit*; 26(2): pp.83-88.
114. Ponzoni M., Govi S., Licata G., Mappa S., Resti A.G., Politi L.S., Spagnuolo L., Cairano E.D., Doglioni C., and Ferreria A.J.M. (2013).

- "A Reappraisal of the Diagnostic and Therapeutic Management of Uncommon Histologies of Primary Ocular Adnexal Lymphoma". *Oncologist*; 18(7): pp.876-884.
115. Priego G., Majos C., Climent F., and Muntane A. (2012). "Orbital lymphoma: imaging features and differential diagnosis". *Insights Imaging*; 3: pp.337-344.
116. Rasmussen P.K. (2013). "Diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma of the ocular adnexal region, and lymphoma of the lacrimal gland: An investigation of clinical and histopathological features". *Acta Ophthalmologica*; 91: pp.1-27.
117. Rey-Porca C., Pérez-Encinas M., and Gonzalez F. (2008). "Orbital lymphoma. Presentation of nine cases". *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*; 83: pp.95-104.
118. Rigacci L., Nassi L., Puccioni M., Mappa S., Polito E., Pozzo S.D., Alterini R., Carrai V., Puccini B., and Bosi A. (2007). "Rituximab and chlorambucil as first-line treatment for low-grade ocular adnexal lymphomas". *Annals of Hematology*; 86(8): pp.565-568.
119. Rosado M.F., Byrne-Jr. G.E., Ding F., Fields K.A., Ruiz P., Dubovy S.R., Walker G.R., Markoe A., and Lossos I.S. (2006). "Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with *Chlamydia psittaci*". *Blood*; 107(2): pp.467-472.
120. Rudiger T., Weisenburger D.D., Anderson J.R., Armitage J.O., Diebold J., MacLennan K.A., Nathwani B.N., Ullrich F., and Muller-

- Hermelink H.K. (2002). "Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma". *Annals of Oncology*; 13: pp.140-149.
121. Sasai K., Yamabe H., Dodo Y., Kashii S., Nagata Y., and Hiraoka M. (2001). "Non-Hodgkin's lymphoma of the ocular adnexa". *Acta Oncologica*; 40(4): pp.485-490.
122. Schick U., Lermen O., Unsold R., and Hassler W. (2004). "Treatment of primary orbital lymphomas". *European Journal of Haematology*; 72: pp.186-192.
123. Sharara N., Holden J.T., Wojno T.H., Feinberg A.S., and Grossniklaus H.E. (2003). "Ocular adnexal lymphoid proliferations: clinical, histologic, flow cytometric, and molecular analysis of forty-three cases". *Ophthalmology*; 110(6): pp.1245-1254.
124. Shome D. and Esmaeli B. (2008). "Targeted monoclonal antibody therapy and radioimmunotherapy for lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa". *Current Opinion in Ophthalmology*; 19(5): pp.414-421.
125. Sjo L.D., Ralfkiaer E., Prause J.U., Petersen J.H., Madsen J., Pedersen N.T., and Heegaard S. (2008). "Increasing incidence of ophthalmic lymphoma in Denmark from 1980 to 2005". *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 49: pp.3283-3288.
126. Sjo L.D., Heegaard S., Prause J.U., Petersen B.L., Pedersen S., and Ralfkiaer E. (2009). "Extranodal marginal zone lymphoma in the ocular region: clinical, immunophenotypical, and cytogenetical characteristics". *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 50: pp.516-522.

127. Son S.H., Choi B.O., Kim G.W., Yang S.W., Hong Y.S., Choi I.B., and Kim Y.S. (2010). "Primary Radiation Therapy in Patients With Localized Orbital Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT Lymphoma)". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\*Physics*; 77(1): pp.86-91.
128. Song E.-K., Kim S.-Y., Kim T.M., Lee K.-W., Yun T., Na I.-I., Shin H., Lee S.H., Kim D.W., Khwarg S.I., and Heo D.S. (2008). "Efficacy of chemotherapy as a first-line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma". *Annals of Oncology*; 19: pp.242-246.
129. Stafford S.L., Kozelsky T.F., Garrity J.A., Kurtin P.J., Leavitt J.A., Martenson J.A., and Habermann T.M. (2001). "Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications". *Radiotherapy and Oncology*; 59: pp.139-144.
130. Stefanovic A. and Lossos I.S. (2009). "Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa". *Blood*; 114(3): pp.501-510.
131. Suh C.-O., Shim S.J., Lee S.-w., Yang W.I., Lee S.Y., and Hahn J.S. (2006). "Orbital marginal zone B-cell lymphoma of MALT: Radiotherapy results and clinical behavior". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\*Physics*; 65(1): pp.228-233.
132. Sullivan T.J., Grimes D., and Bunce I. (2004). "Monoclonal Antibody Treatment of Orbital Lymphoma". *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*; 20(2): pp.103-106.
133. Sullivan T.J., Whitehead K., Williamson R., Grimes D., Schlect D., Brown I., and Dickie G. (2005). "Lymphoproliferative disease of the ocular adnexa: A clinical and pathologic study with statistical analysis

- of 69 patients". *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*; 21(3): pp.177-188.
134. Sullivan T.J. and Valenzuela A.A. (2006). "Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease". *Eye*; 20: pp.1189-1195.
135. Takamura H., Terashima K., and Yamashita H. (2001). "Diagnosis and treatment of orbital malignant lymphoma: a 14-year review at Yamagata University". *Japanese journal of ophthalmology*; 45: pp.305-312.
136. Talan-Hranilovic J. and Tomas D. (2004). "Orbital tumors and pseudotumors". *Acta Clinica Croatia*; 43: pp.155-163.
137. Tanimoto K., Kaneko A., Suzuki S., Sekiguchi N., Maruyama D., Kim S.W., Watanabe T., Kobayashi Y., Kagami Y., Maeshima A., Matsuno Y., and Tobinai K. (2006). "Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma". *Annals of Oncology*; 17: pp.135-140.
138. Tanimoto K., Kaneko A., Suzuki S., Sekiguchi N., Watanabe T., Kobayashi Y., Kagami Y., Maeshima A.M., Matsuno Y., and Tobinai K. (2007). "Primary ocular adnexal MALT lymphoma: A long-term follow-up study of 114 patients". *Japanese Journal of Clinical Oncology*; 37(5): pp.337-344.
139. Termote K., Dierickx D., Verhoef G., Jorissen M., Tousseyn T., and Mombaerts I. (2014). "Series of Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma, Nasal Type, with Periorbital Involvement". *Orbit*; 33(4): pp.245-251



140. Tovilla-Canales J.L., Tovilla-y-Pomar J.L., and Ceron J.R. (2004). "Lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa". *Current Opinion in Ophthalmology*; 15(5): pp.401-405.
141. Troch M., Jonak C., Müllauer L., Püspök A., Formanek M., Hauff W., Zielinski C.C., Chott A., and Raderer M. (2009). "A phase II study of bortezomib in patients with MALT lymphoma". *Haematologica*; 94: pp.738-742.
142. Tsai H.K., Li S., Ng A.K., Silver B., Stevenson M.A., and Mauch P.M. (2007). "Role of radiation therapy in the treatment of stage I/II mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma". *Annals of Oncology*; 18: pp.672-678.
143. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M., Bezjak A., Wells W., Hodgson D.C., and Crunp M. (2001). "Stage I and II MALT lymphoma: Results of treatment with radiotherapy". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\*Physics*; 50(5): pp.1258-1264.
144. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M., Wells W., Hodgson D.C., Sun A., Crunp M., and Patterson B.J. (2003). "Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome". *Journal of Clinical Oncology*; 21: pp.4157-4164.
145. Ugurluer G., Zouhair A., and Ozsahin M. (2010). "Primary Orbital Lymphoma". *Management of Rare Adult Tumours*; Springer, Paris: pp.117-122.
146. Uno T., Isobe K., Shikama N., Nishikawa A., Oguchi M., Ueno N., Itami J., Ohnishi H., Mikata A., and Ito H. (2003). "Radiotherapy for

- extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular Adnexa. A multiinstitutional, retrospective review of 50 patients". *Cancer*; 98(4): pp.865-871.
147. Vose J. (2014). "Peripheral T-cell lymphoma facts". *Leukemia & Lymphoma Society*: pp.1-8.
148. Watkins L.M., Carter K.D., and Nerad J.A. (2011). "Ocular Adnexal Lymphoma of the Extraocular Muscles: Case Series From the University of Iowa and Review of the Literature". *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*; 27(6): pp.471-476
149. Westacott S., Garner A., Moseley I.F., and Wright J.E. (1991). "Orbital lymphoma versus reactive lymphoid hyperplasia: an analysis of the use of computed tomography in differential diagnosis". *British Journal of Ophthalmology*; 75: pp.722-725.
150. White W.L., Ferry J.A., Harris N.L., and Grove A.S. (1995). "Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type". *Ophthalmology*; 102(12): pp.1994-2006.
151. Woog J.J., Kim Y.D., Yeatts R.P., Kim S., Esmaeli B., Kikkawa D., Lee H.B.H., Korn B.S., Punja K., Habermann T.M., Colgan J.P., Salomao D., and Cameron J.D. (2006). "Natural killer/T-cell lymphoma with ocular and adnexal involvement". *Ophthalmology*; 113(1): pp.140-147.
152. Woolf D.K., Kuhan H., Shoffren O., Akinnawo E.M., Sivagurunathan B., Boyce H., and Plowman P.N. (2015). "Outcomes of Primary

- Lymphoma of the Ocular Adnexa (Orbital Lymphoma) Treated with Radiotherapy". *Clinical Oncology*; 27(3): pp.153-159.
153. Xian J., Zhang Z., Wang Z., Li J., Yang B., Man F., Chang Q., and Zhang Y. (2010). "Value of MR imaging in the differentiation of benign and malignant orbital tumors in adults". *European Radiology*; 20: pp.1692-1702.
154. Yadav B.S. and Sharma S.C. (2009). "Orbital lymphoma: Role of radiation". *Indian Journal of Ophthalmology*; 57: pp.91-97.
155. Yanoff M., and Sassani J.W. (2009). "Orbit: Neoplasms and Other Tumors". *Ocular Pathology*, 6<sup>th</sup> ed.; Mosby: pp.529-594.
156. Zhou P., Ng A.K., Silver B., Li S., Hua L., and Mauch P.M. (2005). "Radiation therapy for orbital lymphoma". *International Journal of Radiation Oncology \*Biology\*Physics*; 63(3): pp.866-871.
157. Zucca E. and Bertoni F. (2006). "Chlamydia or not Chlamydia, that is the question: which is the microorganism associated with MALT lymphomas of the ocular adnexa?". *Journal of the National Cancer Institute*; 98(19): pp.1348-1349.

# PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU

## HÀNH CHÁNH:

Số hồ sơ: .....

Họ tên: ..... Tuổi: ..... Nam, Nữ

Địa chỉ - Điện thoại: .....

Ngày vào viện (lần đầu): .....

Ngày ra viện (sau khi điều trị đủ theo phác đồ): .....

Số lần tái khám: .....

Ngày tái khám sau cùng: .....

## BỆNH SỬ:

- Thời gian phát hiện bệnh: ..... tháng

- Điều trị trước đó: .....

- Khác: .....

## TIỀN CĂN:

- Lymphôm:            Có            Không

+ Điều trị: .....

+ Tái phát: .....

- Khác: .....

## LÂM SÀNG:

- Thị lực:    MP .....            MT .....

- Nhãn áp:    MP .....            MT .....

- Biểu hiện lâm sàng của u:

+ Vị trí: .....

+ Giới hạn: rõ            không rõ

+ Kích thước: ..... mm

+ Mật độ:    mềm            chắc

+ Bề mặt:    trơn            lồi nhô

+ U kết mạc:    Có            Không

- Biểu hiện lâm sàng trên nhãn cầu:

+ Lồi mắt:            Có            Không

+ Sụp mí:            Có            Không

+ Rối loạn vận nhãn: .....

+ Tổn thương thần kinh thị (FO): .....

+ Khác: .....

- Triệu chứng toàn thân:

+ Sốt:	Có	Không				
+ Đổ mồ hôi đêm:	Có	Không				
+ Sụt cân:	Có	Không				
-> ECOG:	0	1	2	3	4	5

### CẬN LÂM SÀNG:

- CT scan/MRI:

+ Vị trí: .....

+ Giới hạn: rõ                      không rõ

+ Kích thước: ..... mm

+ Mật độ:    đồng nhất                      không đồng nhất

+ Độ phản âm:    thấp                      trung bình                      cao

+ Xâm lấn: .....

+ Thuốc cản quang: .....

+ Khác: .....

- Siêu âm hạch ngoại vi (cổ, nách, bẹn): .....

- Siêu âm bụng: .....

- MRI/CT scan toàn thân: .....

- X quang phổi thẳng: .....

- Nội soi mũi xoang: .....

- Xét nghiệm máu:

+ LDH: ..... UI/ml                      +  $\beta_2$ -M: ..... UI/ml.

- Tuỷ đồ: tăng lymphoblast  $\geq 30\%$                       <30%                      bình thường

### GIẢI PHẪU BỆNH:

- Phân loại WF: .....

- PHÂN LOẠI REAL/WHO: .....

**GIAI ĐOẠN:**      I                      II                      III                      IV

**TIỀN LƯỢNG:** nguy cơ

Thấp                      Trung bình – thấp                      Trung bình - cao                      Cao

### ĐIỀU TRỊ:

- Hoá trị:    Có                      Không

+ Phác đồ:    CHOP                      CEOP                      COPP                      CVP                      C-P

+ Số chu kỳ: .....

- + Độc tính/huyết học: giảm bạch cầu hạt(/mm<sup>3</sup>)  
 Độ 0 (>2000)      Độ 1 (1500 – 2000)      Độ 2 (1000 – 1500)  
 Độ 3 (500 – 1000) Độ 4 (<500)
- + Độc tính/tiêu hoá: nôn ói (lần/ngày)  
 Độ 0 (không ói)    Độ 1 (1)      Độ 2 (2 – 5)      Độ 3 (6 – 10)  
 Độ 4 (>10)
- + Độc tính/gan:  
 Độ 0 (N)    Độ 1 (<2,5N)      Độ 2 (2,6 – 5N)    Độ 3 (5,1 – 20N)  
 Độ 4 (>20N)
- + Độc tính/tim:  
 Độ 0 (ECG bình thường)                      Độ 1 (sóng T dẹt không đặc hiệu)  
 Độ 2 (không triệu chứng, có thay đổi sóng T & ST biểu hiện thiếu máu)  
 Độ 3 (cơn đau thắt ngực, không có dấu nhồi máu)  
 Độ 4 (nhồi máu cơ tim cấp)
- Xạ trị:      Có                      Không  
 + Liều:      Tổng liều ..... Gy      Phân liều: ..... Gy/lần  
 + Che chắn:      Có                      Không  
 + Biến chứng sớm: Viêm kết mạc      Viêm hốc mắt      Viêm giác mạc  
 + Biến chứng muộn:      Khô mắt      Đục TTT      Bệnh lý VM  
 + Thời gian xuất hiện biến chứng: ..... tháng.
- Đánh giá điều trị (theo RECIST):  
 + hoàn toàn                      + một phần  
 + không đáp ứng                      + tiến triển nặng
- Thời gian từ lúc điều trị đến lúc có đáp ứng: ..... tháng.
- Thời gian từ lúc điều trị đến lúc có đáp ứng hoàn toàn: ..... tháng.

### **TÁI PHÁT:**

- Tái phát: Có                      Không                      Số lần: .....
- Thời gian tái phát: ..... tháng.
- Vị trí tái phát: tại chỗ                      nơi khác: .....
- Điều trị tái phát:      Hoá trị                      Xạ trị                      Theo dõi
- Đáp ứng điều trị tái phát:  
 + hoàn toàn                      + một phần  
 + không đáp ứng                      + tiến triển nặng

### **KẾT THÚC NGHIÊN CỨU:** .....tháng

- + sống không bệnh                      + sống còn bệnh
- + chết do limphôm                      + chết do nguyên nhân khác

**TÁI KHÁM LẦN .....**

Tái phát:.....

- Thị lực: MP ..... MT .....
- Tình trạng tại mắt:.....
- Tình trạng u hốc mắt:.....
- Tình trạng toàn thân:.....
- CT scan/MRI:.....
- LDH: ..... UI/ml                      -  $\beta_2$ -M: ..... UI/ml.
- Hoá trị:.....Chu kỳ:..... Xạ trị:.....Chu kỳ:.....Liều:.....
- Biếng chứng hoá trị: Máu      Tiêu hoá                      Gan                      Tim
- Biếng chứng xạ trị:      Viêm kết mạc      Viêm hốc mắt      Viêm giác mạc
- Ghi chú:.....

**TÁI KHÁM LẦN .....**

Tái phát:.....

- Thị lực: MP ..... MT .....
- Tình trạng tại mắt:.....
- Tình trạng u hốc mắt:.....
- Tình trạng toàn thân:.....
- CT scan/MRI:.....
- LDH: ..... UI/ml                      -  $\beta_2$ -M: ..... UI/ml.
- Hoá trị:.....Chu kỳ:..... Xạ trị:.....Chu kỳ:.....Liều:.....
- Biếng chứng hoá trị: Máu      Tiêu hoá                      Gan                      Tim
- Biếng chứng xạ trị:      Viêm kết mạc      Viêm hốc mắt      Viêm giác mạc
- Ghi chú:.....

**TÁI KHÁM LẦN .....**

Tái phát:.....

- Thị lực: MP ..... MT .....
- Tình trạng tại mắt:.....
- Tình trạng u hốc mắt:.....
- Tình trạng toàn thân:.....
- CT scan/MRI:.....
- LDH: ..... UI/ml                      -  $\beta_2$ -M: ..... UI/ml.
- Hoá trị:.....Chu kỳ:..... Xạ trị:.....Chu kỳ:.....Liều:.....
- Biếng chứng hoá trị: Máu      Tiêu hoá                      Gan                      Tim
- Biếng chứng xạ trị:      Viêm kết mạc      Viêm hốc mắt      Viêm giác mạc
- Ghi chú:.....

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ tên	Giới	Năm sinh	Số hồ sơ
1	Dương Văn C.	Nam	1957	965/09
2	Phan Văn H.	Nam	1921	3166/09
3	Trần Thị K.	Nữ	1954	3325/09
4	Nguyễn Thị Hồng H.	Nữ	1982	3813/09
5	Lê Thăng L.	Nam	1963	3953/09
6	Phạm Ngọc T.	Nam	1962	6325/09
7	Nguon M.	Nữ	1965	11071/09
8	Văn Phú M.	Nam	1940	16889/09
9	Tăng N.	Nam	1944	17171/09
10	Nguyễn Văn N.	Nam	1961	18757/09
11	Len V.	Nam	1954	20506/09
12	Trần Việt T.	Nam	1962	20545/09
13	Nguyễn Tấn B.	Nam	1956	20821/09
14	Châu Văn C.	Nam	1944	21039/09
15	Nguyễn Văn P.	Nam	1933	24507/09
16	Cao Thị M.	Nữ	1940	27964/09
17	Lê Văn M.	Nam	1949	29054/09
18	Phạm Văn G.	Nam	1952	1135/10
19	Nguyễn Văn H.	Nam	1951	1303/10
20	Lưu Toàn T.	Nam	1973	5316/10
21	Đặng Kim H.	Nữ	1963	7826/10
22	Danh Văn D.	Nam	1971	7896/10
23	Trần Văn N.	Nam	1959	9544/10
24	Thái Đức Trí	Nam	1929	9700/10
25	Nguyễn Văn L.	Nam	1980	10084/10
26	Phan Văn L.	Nam	1972	10512/10
27	Đình Tấn L.	Nam	1967	14976/10
28	Nguyễn Hoàng M.	Nam	1978	13144/10
29	Phạm Văn B.	Nam	1924	14169/10
30	Trương Công O.	Nam	1940	14404/10
31	Lâm Văn N.	Nam	1933	15281/10

SỞ Y TẾ TP. HỒ CHÍ MINH  
BỆNH VIỆN UNG CƯ  
PHÒNG KẾ HOẠCH T



32	Hà Hữu P.	Nam	1951	15576/10
33	Thạch K.	Nam	1959	17553/10
34	Lâm Văn L.	Nam	1930	19758/10
35	Nguyễn Thị H.	Nữ	1976	26311/10
36	Lê Khắc N.	Nam	1971	28066/10
37	Đình Văn T.	Nam	1952	598/11
38	Lê Thị Q.	Nữ	1931	1027/11
39	Hồ Mẫn Đ.	Nam	1950	4973/11
40	Phạm Thị M.	Nữ	1924	9451/11
41	Trần Văn T.	Nam	1956	13635/11
42	Nguyễn Thị H.	Nữ	1955	17969/11
43	Trần Phương L.	Nữ	1991	20927/11
44	Đình Quang H.	Nam	1955	22466/11
45	Trần Văn N.	Nam	1936	26041/11
46	Phạm Văn B.	Nam	1968	29503/11
47	Mạnh Văn T.	Nam	1955	30683/11
48	Nguyễn Văn H.	Nam	1958	30713/11
49	Đào Văn H.	Nam	1962	5806/12
50	Lê Văn C.	Nam	1933	9020/12
51	Lê Văn M.	Nam	1961	15300/12
52	Dương Tôn T.	Nam	1985	21968/12
53	Lê Quang H.	Nam	1931	23654/12
54	Phan Quốc K.	Nam	1949	26897/12

MINH  
SƯU  
HỢP

TP. HCM, ngày 13 tháng 08 năm 2015

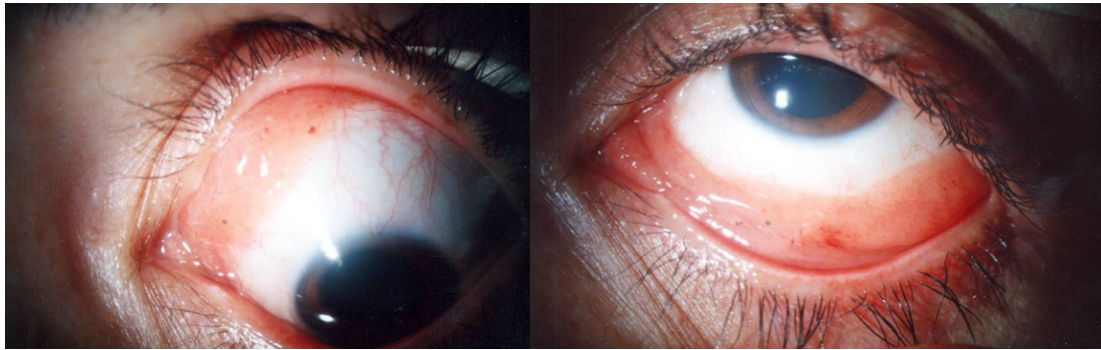
XÁC NHẬN CỦA BỆNH VIỆN

TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP  
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG

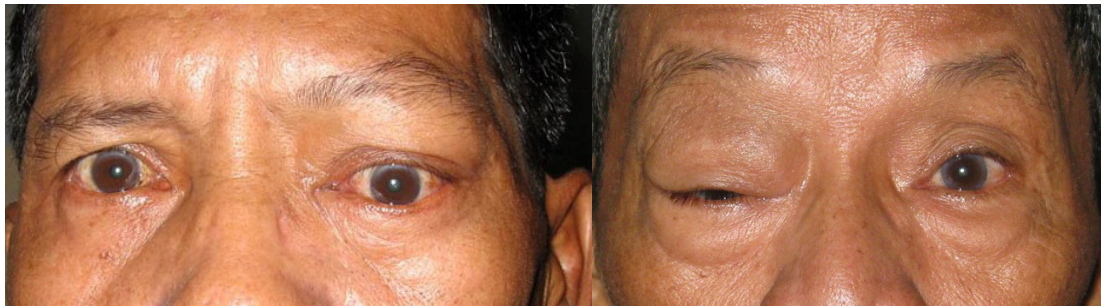
SỞ Y TẾ TP. HỒ CHÍ MINH  
BỆNH VIỆN UNG BƯỚU  
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

BS. Nguyễn Hải Nam

## MỘT SỐ HÌNH ẢNH LÂM SÀNG – CẬN LÂM SÀNG CỦA MÃU NGHIÊN CỨU



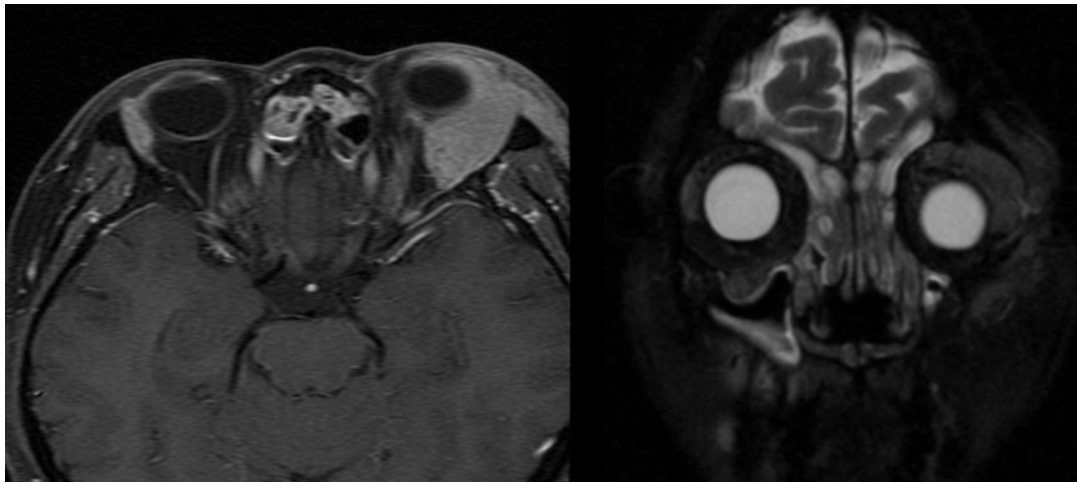
**Hình 1.** Lymphôm có biểu hiện ở kết mạc dưới dạng mảng u dưới kết mạc màu đỏ hồng, bề mặt láng nằm ở cùng đồ kết mạc (Nguồn: Phải, Bệnh nhân MSNC 017; Trái, Bệnh nhân MSNC 052 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân).



**Hình 2.** Triệu chứng lâm sàng của lymphôm hốc mắt. Phải, mắt trái có khối u vùng hốc mắt trên ngoài làm sưng nề mi và lồi mắt nhẹ (Nguồn: Bệnh nhân MSNC 051 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân). Trái, mắt phải có khối u hốc mắt trên làm sưng nề mi, lồi mắt lệch trục xuống dưới, và sụp mi. (Nguồn: Bệnh nhân MSNC 045 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân).



**Hình 3.** Hình ảnh CT scan của lymphôm hốc mắt ở các lát cắt dọc, lát cắt ngang, và lát cắt trán cho thấy khối u vùng hốc mắt trên đậm độ đồng nhất, lan toả, giới hạn khá rõ, ôm sát thành nhãn cầu và thành xương hốc mắt, không có dấu huỷ xương. (Nguồn: *Phải, Bệnh nhân MSNC 044 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân*).



**Hình 4.** Hình ảnh MRI của lymphôm hốc mắt trái cho thấy khối u trên ngoài hốc mắt đậm độ đồng nhất, giới hạn rõ, ôm theo thành nhãn cầu và thành xương hốc mắt. *Trái*, phim T1. *Phải*, phim T2. (Nguồn: *Bệnh nhân MSNC 005 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân*).



**BỘ MÔN GIẢI PHẪU BỆNH**

\*\*\*

**XÉT NGHIỆM GIẢI PHẪU BỆNH**

Họ và tên : **TRẦN VĂN T**

Tuổi : 50      Giới : Nam

Địa chỉ : --

Nghề nghiệp :

**Chẩn đoán lâm sàng :** U hốc mắt nghi lymphôm

Chất bệnh phẩm :

Bác sĩ chỉ định : BS Hiếu

Bệnh viện : M

Ngày : /2011

**CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH**

◆ **Đại thể :**

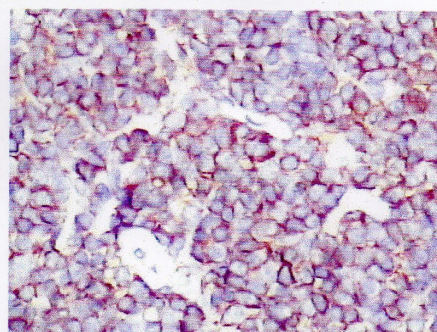
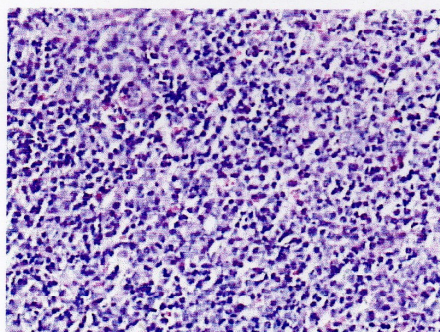
Mô d#0,5cm

◆ **Vi thể :**

Mô u hiện diện các tế bào to, nhân sáng không khía, có 2-3 hạt nhân rõ, nằm sát rìa nhân, hoặc hạt nhân lớn, nằm giữa nhân. Nhiều phân bào.

Nhuộm hóa mô miễn dịch: T-Cell (-), CD20 (+)

**KẾT LUẬN:** LIMPÔM LAN TỎA TẾ BÀO TO DÒNG B (LARGE CELL LYMPHOMA B-CELL TYPE)



Ngày      tháng      năm 2011

Bác sĩ,

**BỘ MÔN GIẢI PHẪU BỆNH**

PGS. Hứa Thị Ngọc Hà

**Hình 5.** Kết quả giải phẫu bệnh lymphôm lan tỏa tế bào B lớn (Nguồn: Bệnh nhân MSNC 041 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân).