

1.15. TÂN SẢN VÂY BỀ MẶT NHÃN CẦU

1. Đại cương

Tân sản vây bề mặt nhãn cầu là một thuật ngữ bao gồm các khối u vây bề mặt kết giác mạc có hình thái tương tự nhau trên lâm sàng và cần chẩn đoán xác định bằng kết quả sinh thiết.

2. Triệu chứng lâm sàng

2.1. Cơ năng

- Cộm xốn, chảy nước mắt, đỏ mắt
- Có thể không có triệu chứng cơ năng gì và chỉ tình cờ phát hiện trong quá trình khám mắt.

2.2. Thực thể

- Khối u bề mặt nhãn cầu với 3 hình thái lâm sàng chính:
 - + Dạng nhú (papilliform) không cuống
 - + Dạng thạch (gelatine)
 - + Dạng mảng trắng sừng hóa (leukoplakic)
- Khối u thường bắt đầu ở bề mặt vùng rìa giác cùng mạc vùng khe mi mũi hay thái dương, bờ khối u phía giác mạc dạng sợi hoặc dạng giả chân giả. Đôi khi xuất hiện các sang thương vệ tinh trên bề mặt giác mạc; có thể biểu hiện như khối u sắc tố do sự hiện diện của các tế bào hắc tố đuôi gai bên trong khối u
- Diễn tiến: Sang thương có xu hướng tiến vào vùng giác mạc kế cận, thường tiến triển chậm, có thể tự giới hạn hay xâm lấn qua màng đáy giác mạc, xâm lấn nội nhãn: ống Schlemm, vùng bệ, móng mắt, thể mi, khoang dưới nhện, hắc mạc....
- Có thể tổn thương trên nền mộng thịt, mộng mỡ.
- Khám hạch vùng cổ, dưới hàm và trước tai nếu nghi ngờ ác tính.
- Thuốc nhuộm: hồng bengal, xanh toluidine hay xanh lissamine giúp hỗ trợ chẩn đoán mức độ xâm lấn của khối tân sản trên bề mặt kết giác mạc.

3. Phân loại bệnh lý : dựa trên kết quả mô học

- Tân sản nội biểu mô kết mạc (conjunctival intraepithelial neoplasia - CIN): khi các tế bào loạn sản chưa xâm lấn đến màng đáy biểu mô.
Nhẹ: chiếm 1/3 biểu mô
Trung bình: chiếm khoảng 2/3 – 3/4 biểu mô
Nặng: chiếm gần hết biểu mô
- Ung thư tại chỗ (carcinoma *in situ*): khi các tế bào loạn sản chiếm cả chiều dày biểu mô.
- Ung thư tế bào vảy (squamous cell carcinoma): khi các tế bào biểu mô kết mạc bị thay thế bằng các tế bào vảy không điển hình vượt qua màng đáy vào mô đệm và có khả năng di căn.

4. Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán

5. Nguyên nhân :

- Do sự tăng sinh bất thường của các tế bào vảy bề mặt nhãn cầu
- Yếu tố nguy cơ:
 - Tuổi cao, nam giới
 - Sắc tố nhiều ở người da sáng (nám da)
 - Tiếp xúc tia cực tím: được xem là yếu tố nguy cơ chính (bức xạ tia cực tím có thể làm tổn thương DNA của tế bào biểu mô hay kích hoạt HPV, thúc đẩy men sao chép ngược telomerase)
 - Tiếp xúc khói thuốc lá, xăng dầu.
 - Nhiễm HPV loại 16 và 18 liên quan đến yếu tố ác tính, loại 6,8,11 liên quan đến yếu tố lành tính.
 - Nhiễm HIV: tăng nguy cơ mắc gấp 8 lần
 - Tiền căn ghép tạng và suy giảm miễn dịch: khối u có xu hướng ở cả 2 mắt, tiến triển nhanh, không đáp ứng với điều trị interferon nhỏ mắt)
 - Bệnh khô da sắc tố
 - Đột biến gen p53 (gen ức chế khối u): 81% Tân sinh vảy bề mặt nhãn cầu có liên quan gen p53 và có tiên lượng xấu như xâm lấn, di căn.

6. Chẩn đoán phân biệt

- Mộng thịt, Mộng mỡ
- U nhú vảy (Squamous papilloma)
- Viêm thượng củng mạc
- Màng máu giác mạc
- Thoái hóa dạng nốt giác mạc Salzmann
- U hạt
- Melanoma

7. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm mô học : là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán.
- Cắt trọt u sinh thiết (enblock excision) (nếu được) hoặc cắt một phần giải phẫu bệnh.
(cố định còn => nhuộm Papanicolaou hoặc Giemsa)
- Chọc hút bằng kim nhỏ, test áp tế bào (IC – impression cytology): giúp chẩn đoán và theo dõi, là một kỹ thuật có giá trị sàng lọc.
- Hóa mô miễn dịch: p53, Ki-67, cytokeratin, bắt màu GLUT-1 do sự gia tăng hấp thu glucose của các tế bào loạn sản.
- Siêu âm tần số cao (UBM) hay OCT bán phần trước độ phân giải cao giúp mô tả mức độ lan rộng củng mạc và nội nhãn trong trường hợp khối u tân sản vảy xâm lấn.

- Kính hiển vi đồng tiêu giúp chẩn đoán phân biệt và theo dõi các khối u.

8. Chỉ định nhập viện

8.1. *Chỉ định điều trị ngoại trú* : Chỉ định điều trị ngoại trú tất cả các trường hợp

8.2. *Chỉ định điều trị nội trú* : Không nhập viện

9. Điều trị

9.1. Phẫu thuật

- Cắt toàn bộ/ một phần của khối u để làm xét nghiệm mô học khẳng định chẩn đoán.
- Nguyên tắc:
 - Tiêu chuẩn vàng: cắt bỏ toàn bộ khối u kèm , cắt rộng từ rìa khối u 2-4mm
 - Kỹ thuật “không chạm” - giữ cho phẫu trường khô ráo (vì dịch tiết/máu có thể làm gieo rắc tế bào tân sản vào kết mạc cùng đồ và lây lan hốc mắt)
 - Liệu pháp áp lạnh (nếu có): sau khi cắt khối u, với oxit nitơ hoặc nitơ lỏng; vị trí: vùng rìa liên quan, bờ kết mạc cắt và vùng bề mặt cùng mạc trần. Tác dụng giảm tỉ lệ tái phát từ 40% xuống 10% và giảm xâm lấn, phá hủy các tế bào khối u và phá hủy vi tuần hoàn của nó, dẫn đến thiếu máu cục bộ cả mô khối u lẫn mô bình thường. Tác dụng phụ: viêm mỏng mắt, tăng nhãn áp, gây viêm và phù giác mạc và mạch máu bề mặt, phá hủy võng mạc chu biên.
 - Ghép màng ối, kết mạc tự thân có thể được để che phủ bề mặt nhãn cầu sau khi cắt bỏ khối u kích thước lớn. Lưu ý: nếu cắt trên 2/3 vùng rìa có nguy cơ suy tế bào gốc vùng rìa.

9.2. Điều trị Nội

Thuốc	Nồng độ	Liều lượng	Tác dụng phụ
INF α -2b	Nhỏ: 1 MIU/ml Tiêm dưới KM: 3 MIU/0,5ml	Nhỏ: 4 lần/ ngày (thường 2-4 tháng) đến khi ổn định, rồi nhỏ tiếp 3 tháng nữa. Tiêm dưới KM: mỗi tuần cho đến khi ổn định (thường 2-4 tháng), tiếp tục tiêm cho đến khi bằng chứng tổn thương trên OCT hoặc giải phẫu bệnh âm tính (tỉ lệ đáp ứng 1MIU: 81% 3MIU: 92%)	Nhỏ: rất ít, cương tụ kết mạc Tiêm dưới KM: hội chứng cúm
5-FU	Nhỏ: 1%	Nhỏ: 4 lần/ ngày trong 1 tuần, ngưng 3 tuần cho	Đau nhẹ Phù mi mắt

Thuốc	Nồng độ	Liều lượng	Tác dụng phụ
		đến khi ổn định (thường 4 chu kỳ), nếu nghi ngờ còn tồn thương u có thể nhỏ lặp lại (tỉ lệ hồi phục hoàn toàn 82-83%, tái phát 1%)	Bệnh lý biểu mô
MMC	Nhỏ: 0,02 - 0,04%	Nhỏ: 4 lần/ ngày trong 1 tuần, ngưng 1 tuần cho đến khi ổn định. Tối đa 4 chu kỳ. (tỉ lệ đáp ứng 95%, nhanh)	Đau, sợ ánh sáng Viêm giác mạc chấm Hẹp điểm lệ. Cần nút điểm lệ trước khi nhỏ. Tổn thương tế bào gốc vùng rìa

10. Theo dõi

- Sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng và mỗi 6 tháng nếu khối u không tái phát
- Tỉ lệ tái phát phụ thuộc nhiều vào việc cắt trọn khối u: 50% tái phát nếu khối u không được cắt trọn bất kể mô học của khối u trước phẫu thuật.
- Tỉ lệ tái phát sau cắt trọn khối u: 5-33%, kèm với áp lạnh : 0-12%

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management, 4th ed. Mannis MJ, Holland EJ, eds. New York: Elsevier; 2017. Chapter 37: Medical and Surgical Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia.
2. BCSC Basic and Clinical Science Course™, Section 8: External Disease and Cornea (2022, American Academy of Ophthalmology), 402.
3. Pe'er J, Singh AD, Damato BE. (2019) Clinical ophthalmic oncology: eyelid and conjunctiva, vol. 2. Cham, Switzerland: Springer, Springer Nature Switzerland AG;
4. Bowling B. (2020). Kanski's Clinical Ophthalmology: a systematic approach (9th edition). Chapter 20: Ocular tumour, 826..