

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của tổn thương hốc mắt ở bệnh nhân được nạo vét hốc mắt

Clinical characteristics and histopathology of orbital lesion of patients performed orbital exenteration

Lưu Viết Tiến*, Lưu Quang Minh*,
Lê Thị Giang**,
Nguyễn Chiến Thắng***

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Viện Y học Cổ truyền Quân đội,
***Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của tổn thương hốc mắt ở bệnh nhân được nạo vét hốc mắt. **Đối tượng và phương pháp:** 45 bệnh nhân đã được phẫu thuật nạo vét hốc mắt tại bệnh Viện Mắt Trung ương từ 01/01/2010 đến 31/12/2015. Các đối tượng được ghi nhận đặc điểm lâm sàng và kết quả giải phẫu bệnh. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $48,8 \pm 27,8$ tuổi. 21/38 trường hợp bị mù. 66,7% bệnh nhân phải phẫu thuật nạo vét hốc mắt đã phẫu thuật cắt u trước đó. Vị trí nguyên phát của u: 42,2% ở mi mắt, 22,2% ở nhãn cầu, 17,8% ở kết mạc và 17,8% ở hốc mắt. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật: Ung thư nguyên bào vồng mạc và u hắc tố ác tính: 20%, ung thư biểu mô tuyến bã: 17,8%, ung thư tế bào đáy và tế bào vảy gộp lẫn lượt là 13,3% và 11,1%. Tuổi trung bình của bệnh nhân mắc ung thư nguyên bào vồng mạc là $2,9 \pm 1,2$ năm thấp hơn các loại ung thư khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). **Kết luận:** Bệnh nhân phẫu thuật nạo vét hốc mắt phần lớn là do u ác tính từ mi mắt xâm lấn vào hốc mắt. Ung thư nguyên bào vồng mạc và u hắc tố ác tính là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến nạo vét hốc mắt.

Từ khóa: Đặc điểm lâm sàng, nạo vét hốc mắt, tổn thương hốc mắt.

Summary

Objective: To investigate clinical characteristics and histopathology of orbital lesion of patients performed orbital exenteration. **Subject and method:** 45 patients underwent orbital exenteration from 1st January 2010 to 31st December 2015 at Vietnam National Institute of Ophthalmology. **Result and conclusion:** Mean age of objects was 48.8 ± 27.8 years. 21/38 of patients was blindness. 66,7% of patients suffered orbital exenteration had previous tumor excision. The proportion of eyelid tumors was 42.2%, globe tumor was 22.2%, orbital tumor was 17.8% and conjunctival tumor was 17.8%. The rate of histopathology results after surgery: Retinoblastoma: 20%, melanoma: 20%, sebaceous gland carcinoma: 17.8%, basal cell carcinoma: 13.3%, squamous cell carcinoma: 11.1%. The average age of retinoblastoma patients was 2.9 ± 1.2 , lower than the other malignant tumors.

Ngày nhận bài: 10/5/2018, ngày chấp nhận đăng: 28/5/2018
Người phản hồi: Lưu Viết Tiến, Email: Luuviettien41b@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Keywords: Clinical characteristics, orbital exenteration, orbital lesion.

1. Đặt vấn đề

Phẫu thuật nạo vét hốc mắt là phẫu thuật để kiểm soát những bệnh hốc mắt nặng khi mà những phương pháp khác không có hiệu quả. Nó có thể loại bỏ toàn bộ những u ác tính cũng như những u lành tính. Một số bệnh ác tính là ung thư tế bào đáy, ung thư tế bào vảy, u hắc tố ác tính, ung thư biểu mô tuyến bã và ung thư biểu mô dạng tuyến nang tuyến lệ. Những bệnh lành tính như bệnh nấm *mucomycosis* xoang - hốc mắt, u xơ thần kinh hốc mắt lớn, đau không kiểm soát được hoặc những bệnh viêm hốc mắt không đặc hiệu nặng kháng trị hoặc mù và đau.

Phẫu thuật nạo vét hốc mắt bao gồm: Phẫu thuật nạo vét hốc mắt hoàn toàn và phẫu thuật nạo vét hốc mắt gần hoàn toàn. Trong nạo vét hốc mắt hoàn toàn, toàn bộ thành phần hốc mắt được lấy bỏ cùng với mi mắt, khi ung thư tiến triển xâm lấn vào thành xương cần phải phẫu thuật cắt bỏ thành xương hốc mắt. Trong phẫu thuật nạo vét hốc mắt không hoàn toàn, mi mắt và/hoặc kết mạc được giữ lại để bảo đảm yếu tố thẩm mỹ. Sau phẫu thuật bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình hốc mắt [3].

Với những bệnh nhân tổn thương hốc mắt có chỉ định phẫu thuật, mô bệnh học có vai trò rất quan trọng trong việc chỉ định phẫu thuật, lựa chọn phương pháp phẫu thuật nạo vét hốc mắt, phương pháp tạo hình hốc mắt. Đồng thời nó cũng là yếu tố tiên lượng kết quả phẫu thuật, nguy cơ tái phát, xâm lấn, di căn cũng như lựa chọn liệu pháp điều trị bổ sung sau phẫu thuật. Thực tế, tại Việt Nam những năm gần đây, phẫu thuật nạo vét hốc mắt đã được áp dụng để điều trị các bệnh hốc mắt nặng, nhưng chưa có

nghiên cứu nào đánh giá về đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của tổn thương hốc mắt. Xuất phát từ thực tế trên chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của tổn thương hốc mắt ở bệnh nhân được nạo vét hốc mắt.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

45 bệnh nhân được phẫu thuật nạo vét hốc mắt tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ 01/01/2010 đến 31/12/2015.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang.

Nội dung nghiên cứu: Tiến hành theo các bước:

Bước 1: Tìm kiếm bệnh án và giải phẫu bệnh của những bệnh nhân đã được phẫu thuật nạo vét hốc mắt từ 2010 đến 2015.

Bước 2: Bệnh nhân trên sẽ được ghi nhận:

Đặc điểm lâm sàng

Kết quả giải phẫu bệnh sau khi nạo vét hốc mắt: Dựa theo kết quả giải phẫu bệnh, chúng tôi xếp loại bệnh nhân theo từng nhóm theo loại khối u.

Xử lý số liệu: Số liệu được trình bày dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc tỷ lệ phần trăm. So sánh các giá trị trung bình giữa các nhóm bằng test T-student (nếu số liệu tuân theo quy luật phân phối chuẩn). Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 (IBM Inc, USA).

3. Kết quả

Kết quả nghiên cứu trên 45 đối tượng nghiên cứu được trình bày trong các bảng sau.

Bảng 1. Đặc điểm nhóm tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Tuổi	Giới	Nam		Nữ		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	

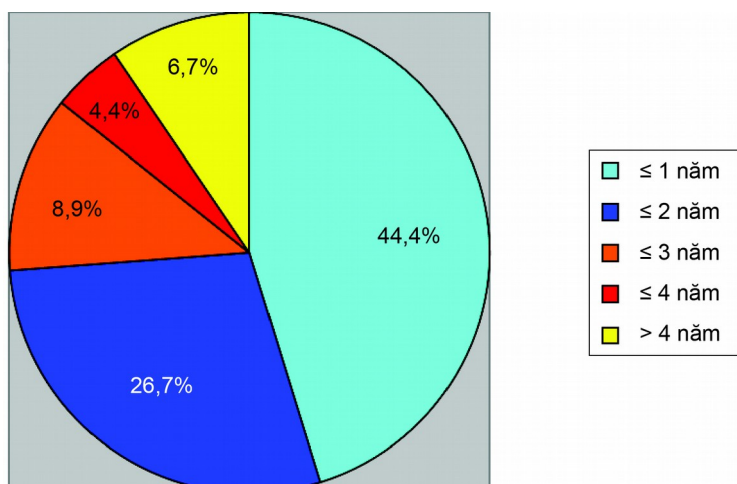
0 - 19	5	11,1	5	11,1	10	22,2	>0,05
20 - 60	3	6,7	9	20,0	12	26,7	
Trên 60	13	28,9	10	22,2	23	51,1	
Tổng	21	46,7	24	53,3	45	100	
$\bar{X} \pm SD$	51,3 $\pm$ 29,0		46,7 $\pm$ 27,2		48,8 $\pm$ 27,8		>0,05

Trong 45 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bệnh nhân ít tuổi nhất là 1, lớn tuổi nhất là 83, trung bình là $48,8 \pm 27,8$ tuổi. Nhóm người già trên 60 tuổi chiếm 51,1%. Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nam và nữ đồng thời không có sự khác biệt giữa nam và nữ giữa các nhóm tuổi.

Bảng 2. Thị lực của bệnh nhân

Giới	Thị lực	Mù	20/400 - 20/200	20/160 - 20/80	20/63 - 20/32	> 20/25	Tổng
Nam		9	2	5	3	0	19
Nữ		12	1	1	4	1	19
Tổng		21	3	6	7	1	38

Trong số 45 bệnh nhân nghiên cứu, có 38 trường hợp đo được thị lực, 7 trường hợp không xác định được thị lực do nhỏ tuổi. Theo tiêu chuẩn của WHO 2002, có 21 trường hợp mù chiếm tỷ lệ cao nhất, có tới 7 trường hợp tổn hại thị lực nhẹ và đặc biệt là có 1 trường hợp thị lực trong giới hạn bình thường.



Biểu đồ 1. Thời gian từ lúc phát hiện u đến khi vào viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 41 bệnh nhân xác định được thời gian phát hiện u, 4 bệnh nhân không rõ mốc thời gian. Phần lớn bệnh nhân phát hiện u trong vòng 1 và 2 năm trước đó với tỷ lệ 32/41 (78%). Thời gian trung bình là $1,8 \pm 1,5$ năm. Thời gian phát hiện bệnh của nam ($1,8 \pm 1,4$ năm) và nữ ($1,8 \pm 1,5$ năm) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Biện pháp điều trị trước phẫu thuật nạo vét hốc mắt

Liệu pháp		n	Tỷ lệ %	Tỷ lệ %
Cắt u	Cắt u tại chỗ	26	57,8	66,7
	Cắt u và hóa trị	2	4,4	

	Cắt u và xạ trị	1	2,2	
	Cắt u và tạo hình mi	1	2,2	
Hóa trị		1	2,2	2,2
Điều trị khác	Phương pháp khác	4	8,9	31,1
	Không rõ điều trị	4	8,9	
	Chưa điều trị gì	6	13,3	
	Xạ trị	0	0	
Tổng		45	100	

66,7% bệnh nhân phải phẫu thuật nạo vét hốc mắt đã phẫu thuật cắt u trước đó. 4 bệnh nhân điều trị bằng phương pháp khác như điều trị nội khoa, quang đông thể mi, laser võng mạc. Có 4 bệnh nhân không rõ phương pháp điều trị và chỉ có 6 bệnh nhân không điều trị gì cho tới khi phẫu thuật nạo vét hốc mắt.

Bảng 4. Phân bố vị trí nguyên phát của u và giải phẫu bệnh

Bệnh	Vị trí		Mi mắt		Nhấn cầu		Hốc mắt		Kết mạc		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
K nguyên bào vống mạc	0	0,00	9	20,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	9	20,00
U hắc tố ác tính	4	8,90	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	11,10	9	20,00
K biểu mô tuyến bã	7	15,60	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,20	8	17,80
K tế bào đáy	6	13,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6	13,30
K tế bào vảy	2	4,40	0	0,00	1	2,20	2	4,40	2	4,40	5	11,10
K biểu mô dạng tuyến nang	0	0,00	0	0,00	2	4,40	0	0,00	0	0,00	2	4,40
K cơ vân	0	0,00	0	0,00	1	2,20	0	0,00	0	0,00	1	2,20
U lympho ác tính	0	0,00	0	0,00	1	2,20	0	0,00	0	0,00	1	2,20
U xơ đơn độc vùng đáy mắt	0	0,00	1	2,20	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,20
Quá sản lympho vùng tuyến lệ	0	0,00	0	0,00	1	2,20	0	0,00	0	0,00	1	2,20
Đa u xơ thần kinh	0	0,00	0	0,00	1	2,20	0	0,00	0	0,00	1	2,20
Tổ chức liên kết thâm lậu xơ hóa	0	0,00	0	0,00	1	2,20	0	0,00	0	0,00	1	2,20
Tổng	19	42,20	10	22,20%	8	17,80%	8	17,80%	45	100%		

Vị trí ban đầu của u trước khi lan vào hốc mắt gặp nhiều nhất là ở mi mắt (42,2%) sau đó đến nhãn cầu gặp ít hơn là ở kết mạc và hốc mắt với tỷ lệ bằng nhau. Đối với khối u ở mi mắt, tỷ lệ u ở mi trên, mi dưới và góc ngoài bằng nhau và u mi ở góc trong là ít nhất.

Về đặc điểm giải phẫu bệnh, ung thư nguyên bào vống mạc và u hắc tố ác tính chiếm tỷ lệ cao nhất (20%). Ung thư biểu mô tuyến bã gặp nhiều thứ 2 chiếm 17,8%. Ung thư tế bào đáy và tế bào vảy gặp ít hơn, lần lượt là 13,3% và 11,1%. Chỉ có 2 bệnh nhân ung thư biểu mô dạng tuyến nang.

Bảng 5. Chẩn đoán mô bệnh học và tuổi trung bình của những bệnh nhân nạo vét hốc mắt

Chẩn đoán mô bệnh học	Tuổi $\bar{X} \pm SD$ (năm)	Thời gian có u (tháng)
-----------------------	-----------------------------	------------------------

	(n = 45)	(n = 42)
K tế bào đáy	66,8 ± 12,1	38,4 ± 23,1
K biểu mô dạng tuyến nang	52,5 ± 7,8	36,0 ± 33,9
K biểu mô tuyến bã	66,6 ± 11,3	26,3 ± 19,8
U hắc tố ác tính	57,3 ± 17,9	21,9 ± 13,5
K tế bào vảy	67,4 ± 11,2	12,8 ± 8,7
K nguyên bào vồng mạc	2,9 ± 1,2	10,8 ± 9,1
Các u khác	46,7 ± 26,0	14,2 ± 19,7
Tổng	48,8 ± 27,8	21,6 ± 17,7

Tuổi trung bình của bệnh nhân mắc ung thư nguyên bào vồng mạc là $2,9 \pm 1,2$ năm thấp hơn các loại ung thư khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), tuổi nhỏ nhất là 1 tuổi và cao nhất là 5 tuổi. Ung thư biểu mô tuyến bã, ung thư tế bào đáy, ung thư tế bào vảy gặp ở độ tuổi trung bình gần bằng nhau.

Trong số 46 bệnh nhân, có 42 người xác định được thời gian có u. Thời gian từ khi phát hiện u đến khi phải phẫu thuật nạo vét hốc mắt của ung thư nguyên bào vồng mạc ít hơn các loại ung thư khác, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ung thư tế bào đáy xâm lấn vào hốc mắt chậm nhất ($38,4 \pm 23,1$ tháng).

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu, 45 bệnh nhân được phẫu thuật nạo vét hốc mắt tại Bệnh viện mắt Trung ương có tuổi trung bình là $48,8 \pm 27,8$ tuổi. Thời gian có u trung bình là $1,8 \pm 1,5$ năm. Kết quả này thấp hơn với kết quả trong nghiên cứu của Rahman, điều này được lý giải là trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, có một nhóm bệnh nhân tuổi 0 - 5 bị ung thư nguyên bào vồng mạc là loại u có độ ác tính cao gặp một tỉ lệ lớn mà các nghiên cứu khác không có [1]. Trong số 38 bệnh nhân xác định được thị lực có tới 53,8% bệnh nhân bị mù, cao hơn so với nghiên cứu của Rahman, khả năng do bệnh nhân của chúng tôi đến viện ở giai đoạn muộn [5], [6]. Phần lớn bệnh nhân phải phẫu thuật nạo vét hốc mắt đều đã trải qua một hoặc nhiều lần phẫu thuật cắt u tại chỗ (66,7%). Hóa trị trước

phẫu thuật đóng vai trò rất quan trọng trong ung thư nguyên bào vồng mạc. Tuy nhiên, chúng tôi thấy chỉ có 1/9 ca ung thư nguyên bào vồng mạc được hóa trị trước khi phẫu thuật mặc dù tất cả bệnh nhân được hướng dẫn đầy đủ [1]. Tương tự các tác giả khác, khi u còn khu trú chúng tôi tiến hành cắt bỏ hoàn toàn khối u và làm giải phẫu bệnh để xác định bản chất mô bệnh học. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tiến hành được sinh thiết tức thì trong mổ để đảm bảo mép vết mổ sạch u [5].

Việc xác định vị trí ban đầu của u trước khi lan vào hốc mắt có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng và lựa chọn phương pháp phẫu thuật. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn những trường hợp đã phẫu thuật nạo vét hốc mắt do u hốc mắt thứ phát. Cụ thể: Thường gặp nhất là u mi (42,2%), tiếp theo là u nhãn cầu (22,2%), u kết mạc (17,8%) và u hốc mắt (17,8%). Kết quả này cũng tương đồng với tác giả Gunalp và cộng sự [3]. Nhiều khuyến cáo cho rằng mô bệnh học có vai trò rất quan trọng trong chỉ định, phương pháp phẫu thuật, tiên lượng và điều trị phối hợp sau phẫu thuật. Chúng tôi thấy ung thư nguyên bào vồng mạc và u hắc tố ác tính là hai loại gặp nhiều nhất (20%) sau đó là ung thư biểu mô tuyến bã (17,7%). Ung thư biểu mô tế bào đáy và vảy gặp cũng chiếm tỷ lệ ít hơn, tương ứng là 13,3% và 11,1%. Ngược lại Gunalp thấy rằng phần lớn u là ung thư tế bào vảy (29,8%), rồi đến ung thư tế bào đáy (23,8%), ung thư nguyên bào vồng mạc (18,6%), u hắc tố ác tính (6,6%), ung thư biểu mô tuyến bã (1,3%) [3]. Phơi nhiễm tia cực tím làm tăng nguy cơ ung

thư tế bào đáy và ung thư tế bào vảy ở chủng tộc người da trắng là nguyên nhân khiến tỷ lệ hai loại ung thư này chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của Gunalp [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân ung thư nguyên bào vồng mạc được phát hiện và điều trị bệnh muộn, không được hóa trị trước phẫu thuật là nguyên nhân khiến tỷ lệ bệnh nhân ung thư nguyên bào vồng mạc xuất ngoại cao. Đối với ung thư hắc tố ác tính, phần lớn bệnh nhân ung thư hắc tố ác tính da mi đều cho rằng đó là nốt ruồi lành tính, chỉ khám khi tổn thương đã xâm lấn hốc mắt, các bệnh nhân ung thư hắc tố kết mạc đến khám khi u đã xâm lấn hốc mắt, xâm lấn rộng kết mạc. Đó là lý do khiến tỷ lệ ung thư nguyên bào vồng mạc và ung thư hắc tố ác tính trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các tác giả.

Phần lớn bệnh nhân phẫu thuật nạo vét hốc mắt nhập viện khi tuổi cao, bệnh đã ở giai đoạn muộn, thị lực thấp, đã điều trị nhưng không khỏi trong đó nhiều loại ung thư có độ tuổi đặc trưng khác nhau. Tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư nguyên bào vồng mạc trong nghiên cứu của chúng tôi là $2,9 \pm 1,2$ tuổi, thấp hơn nhiều so với nhóm các ung thư khác ($p < 0,01$) vì ung thư nguyên bào vồng mạc chủ yếu gặp ở trẻ nhỏ [1]. Tuổi trung bình của ung thư tuyến bã là $66,6 \pm 11,3$ tuổi, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Netmet ($73,8 \pm 2,2$ tuổi) [4]. Ung thư mi và vùng quanh nhãn cầu hay gặp ở vùng phơi nhiễm tia cực tím cao. Yếu tố nguy cơ lớn nhất cho sự phát triển của ung thư tế bào đáy, ung thư tế bào vảy và u hắc tố ác tính là phơi nhiễm với ánh nắng mặt trời, đặc biệt là người da sáng màu. Bức xạ cực tím (UVA và UVB) phá hủy DNA do hấp thụ trực tiếp hoặc theo phản ứng hóa học [2]. Lý giải cho điều này có lẽ do người Việt Nam sống ở vùng nhiệt đới, thời tiết khắc nghiệt hơn nên tuổi xuất hiện ung thư tuyến bã cũng thấp hơn nhiều so với ở Úc.

Thời gian tồn tại u trước khi lan vào hốc mắt khác nhau tùy bản chất u. Chúng tôi nhận thấy phần lớn u tồn tại từ 1 đến 2 năm trước khi lan vào trong hốc mắt. Ung thư nguyên bào vồng

mạc xâm nhập vào hốc mắt sớm hơn so với các loại ung thư khác, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ung thư tế bào vảy tiến triển nhanh hơn tế bào đáy và có thể xâm lấn quanh thần kinh ở giai đoạn sớm. Vì thế, nguy cơ xâm nhập vào ổ mắt sớm hơn ung thư tế bào đáy. Tiến triển nhanh của ung thư tế bào vảy cũng được chứng minh trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian từ khi phát hiện u đến khi xâm nhập vào hốc mắt của ung thư tế bào vảy chỉ là $1,1 \pm 0,7$ tháng trong khi ung thư tế bào đáy là $3,2 \pm 1,9$ tháng. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với Nemet (2007) [4]. Tuy nhiên, do số lượng mẫu nhỏ nên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

5. Kết luận

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $48,8 \pm 27,8$ tuổi. 21/38 trường hợp bị mù. 66,7% bệnh nhân phải phẫu thuật nạo vét hốc mắt đã phẫu thuật cắt u trước đó. Vị trí nguyên phát của u: 42,2% ở mi mắt, 22,2% ở nhãn cầu, 17,8% ở kết mạc và 17,8% ở hốc mắt. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật: Ung thư nguyên bào vồng mạc và u hắc tố ác tính: 20%, ung thư biểu mô tuyến bã: 17,8%, ung thư tế bào đáy và tế bào vảy gặp lần lượt là 13,3% và 11,1%. Tuổi trung bình của bệnh nhân mắc ung thư nguyên bào vồng mạc là $2,9 \pm 1,2$ năm thấp hơn các loại ung thư khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Tài liệu tham khảo

1. Ali MJ, Honavar SG, Reddy VA (2011) *Orbital retinoblastoma: Present status and future challenges - A review*. Saudi J Ophthalmol 25(2): 159-167.
2. Axelrod M, Serafin D, Klitzman B (1990) *Ultraviolet light and free radicals: An immunologic theory of epidermal carcinogenesis*. Plast Reconstr Surg 86(3): 582-593.
3. Gunalp I, Gunduz K, Duruk K (1995) *Orbital exenteration: a review of 429 cases*. Int Ophthalmol 19(3): 177-184.

-
4. Nemet AY, Martin P, Bengner R et al (2007) *Orbital exenteration: A 15-year study of 38 cases*. Ophthal Plast Reconstr Surg 23(6): 468-472.
 5. Rahman I, Cook AE, Leatherbarrow B (2005) *Orbital exenteration: A 13 year Manchester experience*. Br J Ophthalmol 89(10): 1335-1340.
 6. International Council of Ophthalmology (2012) *Visual standards - aspects and ranges of vision loss*.