

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM THỊ MINH CHÂU

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ
BẢO TỒN TRONG U NGUYÊN BÀO VĨNG MẠC**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM THỊ MINH CHÂU

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ
BẢO TỒN TRONG U NGUYÊN BÀO VĨNG MẠC**

Chuyên ngành: Nhãn khoa

Mã số: 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. VŨ THỊ BÍCH THỦY
2. PGS.TS. PHẠM TRỌNG VĂN

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

Với tình cảm chân thành và lòng biết ơn sâu sắc, cho phép tôi gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới:

Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Mắt Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Mắt Trung Ương đã quan tâm, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình tôi học tập, tiến hành nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Vũ Thị Bích Thủy và PGS.TS. Phạm Trọng Văn – những người thầy đã tận tình hướng dẫn, dìu dắt tôi trong quá trình học tập, công tác chuyên môn nghề nghiệp và nghiêm khắc chỉ bảo giúp tôi giải quyết nhiều khó khăn, vướng mắc trong quá trình thực hiện nghiên cứu, giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới PGS.TS. Hoàng Thị Phúc đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thiện nghiên cứu này

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô trong Hội đồng đã nhiệt tình chỉ bảo, giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn toàn thể đồng nghiệp Khoa Mắt trẻ em, khoa Nhi – BV K cơ sở 3, Khoa ung bướu – BV Nhi trung ương, Khoa Ung bướu Nhi- BV đa khoa quốc tế Vinmec, Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Mắt Trung Ương cùng các anh chị đi trước, bạn bè đồng nghiệp đã quan tâm, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và công tác.

Sau nữa, tôi xin dành tình yêu thương và lòng biết ơn đến những người thân trong gia đình, bạn bè đã chia sẻ và là chỗ dựa vững chắc để tôi thực hiện và hoàn thành luận án

Hà Nội, ngày 01 tháng 04 năm 2020

Tác giả luận án

Phạm Thị Minh Châu

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: Phạm Thị Minh Châu, Nghiên cứu sinh khóa 33 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhãn khoa, xin cam đoan:

Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Vũ Thị Bích Thủy và PGS.TS. Phạm Trọng Văn.

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

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

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

Hà Nội, ngày 01 tháng 04 năm 2020

Người viết cam đoan

Phạm Thị Minh Châu

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BN	: Bệnh nhân
DK	: Dịch kính
ĐT	: Điều trị
MP	: Mắt phải
MT	: Mắt trái
TB	: Tế bào
UNBVM	: U nguyên bào võng mạc
VM	: Võng mạc

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Đại cương về u nguyên bào võng mạc	3
1.1.1. Đặc điểm dịch tễ học	4
1.1.2. Đặc điểm lâm sàng và khám nghiệm bổ sung	5
1.1.3. Chẩn đoán UNBVM	10
1.1.4. Phân loại u nguyên bào võng mạc	11
1.1.5. Các phương pháp điều trị u nguyên bào võng mạc	14
1.2. Các phương pháp điều trị bảo tồn nhãn cầu trong UNBVM.....	15
1.2.1. Các phương pháp điều trị tại mắt.....	18
1.2.2. Các phương pháp điều trị toàn thân phối hợp	21
1.2.3. Các phương pháp sử dụng ứng dụng di truyền phân tử.....	23
1.2.4. Các nghiên cứu đánh giá điều trị bảo tồn nhãn cầu trong UNBVM	24
1.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.....	29
1.3.1. Phân nhóm bệnh UNBVM.....	30
1.3.2. Đặc điểm khối u nguyên bào võng mạc	31
1.3.3. Độ tuổi bệnh nhân liên quan với kết quả điều trị	31
1.3.4. Hoàn cảnh và thời gian phát hiện bệnh	32
1.3.5. Tiền sử gia đình và đột biến gen RB1	33
1.3.6. Thở mắt bị bệnh	33
1.3.7. Hoàn cảnh kinh tế- xã hội	34
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu	35
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:.....	35
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:.....	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu	36

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	36
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	36
2.2.3. Phương tiện và các trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu	36
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu	37
2.2.5. Các chỉ số và biến số nghiên cứu.....	45
2.3. Xử lý số liệu	50
2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	51
2.5. Sơ đồ nghiên cứu	52
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	53
3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	53
3.1.1. Đặc điểm về độ tuổi và giới tính.....	53
3.1.2. Dấu hiệu và thời gian phát hiện bệnh	54
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng.....	55
3.1.4. Đặc điểm các khám nghiệm bổ sung	60
3.1.5. Phân nhóm mắt bị bệnh	60
3.2. Kết quả điều trị.....	61
3.2.1. Các phương pháp điều trị bảo tồn.....	61
3.2.2. Kết quả điều trị của từng khối u	63
3.2.3. Biến chứng	67
3.2.4. Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu	68
3.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.....	71
3.3.1. Liên quan giữa nhóm bệnh UNBVM và kết quả điều trị	71
3.3.2. Liên quan giữa đặc điểm khối u và kết quả điều trị	73
3.3.3. Liên quan giữa độ tuổi và kết quả điều trị	75
3.3.4. Liên quan giữa lí do khám bệnh và kết quả điều trị	77
3.3.5. Liên quan giữa yếu tố di truyền và kết quả điều trị	77
3.3.6. Mối liên quan giữa hoàn cảnh kinh tế- xã hội và kết quả điều trị ..	79

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	81
4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	81
4.1.1. Đặc điểm về độ tuổi và giới tính.....	81
4.1.2. Hoàn cảnh và thời gian phát hiện bệnh	82
4.1.3. Đặc điểm lâm sàng.....	83
4.1.4. Phân nhóm bệnh.....	86
4.2. Kết quả điều trị.....	87
4.2.1. Các phương pháp điều trị bảo tồn trong nghiên cứu	87
4.2.2. Kết quả điều trị	90
4.2.3. Kết quả điều trị bảo tồn.....	98
4.3. Các yếu tố liên quan với kết quả điều trị	100
4.3.1. Liên quan giữa nhóm bệnh và kết quả điều trị	101
4.3.2. Liên quan đặc điểm khối u và kết quả điều trị.....	102
4.3.3. Liên quan nhóm tuổi và kết quả điều trị	103
4.3.4. Liên quan giữa hoàn cảnh phát hiện bệnh và kết quả điều trị	105
4.3.5. Liên quan giữa yếu tố di truyền và kết quả điều trị	106
4.3.6. Môi liên quan giữa đặc điểm kinh tế - xã hội và kết quả điều trị ..	108
KẾT LUẬN.....	109
HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO	111
CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Hệ thống phân giai đoạn UNBVM quốc tế	11
Bảng 1.2.	Phân loại quốc tế về UNBVM nội nhãn - ICRB	12
Bảng 1.3.	Các phương pháp điều trị UNBVM.....	14
Bảng 1.4.	Các phương pháp điều trị bảo tồn UNBVM.....	16
Bảng 1.5.	Phác đồ điều trị hóa chất toàn thân.....	21
Bảng 3.1.	Phân bố về nhóm tuổi và giới tính.....	53
Bảng 3.2.	Lí do đến khám và thời gian biểu hiện bệnh	54
Bảng 3.3.	Số lượng khối u trong 1 mắt	56
Bảng 3.4.	Đặc điểm kích thước khối u trước điều trị.....	57
Bảng 3.5.	Đặc điểm khối u mới và khối u tái phát.....	59
Bảng 3.6.	Phân bố các phương pháp điều trị	62
Bảng 3.7.	Sự thay đổi kích thước khối u trong thời gian theo dõi	65
Bảng 3.8.	Hình thái thoái triển của u tại các thời điểm theo dõi.....	65
Bảng 3.9.	Kết quả điều trị phát tán u và bong võng mạc theo thời gian	66
Bảng 3.10.	Số mắt và thời gian theo dõi sau ĐT thành công.....	69
Bảng 3.11.	Kết quả thị lực của các mắt điều trị thành công	70
Bảng 3.12.	Nguyên nhân thất bại của điều trị.....	70
Bảng 3.13.	Liên quan nhóm bệnh và kết quả điều trị bảo tồn	71
Bảng 3.14.	Liên quan giữa đường kính khối u và kết quả điều trị.....	73
Bảng 3.15.	Liên quan giữa số lượng u trong 1 mắt với kết quả điều trị	74
Bảng 3.16.	Liên quan giữa phát tán u với kết quả điều trị.....	75
Bảng 3.17.	Liên quan giữa nhóm tuổi và kết quả điều trị.....	76
Bảng 3.18.	Liên quan giữa nhóm tuổi với khối u mới hoặc u tái phát	76
Bảng 3.19.	Đặc điểm di truyền UNBVM.....	78
Bảng 3.20.	Liên quan giữa đột biến gen RB1 và kết quả ĐT bảo tồn	79
Bảng 3.21.	Liên quan giữa vị trí cư trú của bệnh nhân và kết quả điều trị... ..	80

Bảng 4.1.	Đặc điểm về tuổi trung bình của bệnh nhân tại các quốc gia.....	81
Bảng 4.2.	So sánh số lượng khối u và các kích thước theo các nghiên cứu	85
Bảng 4.3.	Các hình thái thoái triển của khối u theo các nghiên cứu.....	92
Bảng 4.4.	Tỷ lệ khối u mới và khối u tái phát theo các nghiên cứu.....	94
Bảng 4.5.	Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu theo phân loại quốc tế UNBVM .	99
Bảng 4.6.	Liên quan giữa việc xuất hiện khối u mới/tái phát và nhóm tuổi....	104

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Lí do đến khám và thời gian biểu hiện bệnh	54
Biểu đồ 3.2. Phân bố điều trị bảo tồn theo thể mắt bị bệnh	55
Biểu đồ 3.3. Phân bố số u trong một mắt	57
Biểu đồ 3.4. Đặc điểm phân bố phát tán u	59
Biểu đồ 3.5. Phân nhóm mắt bị bệnh theo phân loại quốc tế.....	61
Biểu đồ 3.6. Kết quả điều trị từng khối u.....	64
Biểu đồ 3.7. Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu.....	69
Biểu đồ 3.8. Kết quả điều trị bảo tồn theo nhóm bệnh	73
Biểu đồ 3.9. Phân bố kết quả điều trị với lí do được khám bệnh.....	77
Biểu đồ 3.10. Đặc điểm về vị trí cư trú và nhóm bệnh	79
Biểu đồ 4.1. Phân bố các phương pháp điều trị	89

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Một số hình ảnh lâm sàng của UNBVM	5
Hình 1.2.	Hình ảnh khối UNBVM trên chẩn đoán hình ảnh	8
Hình 1.3.	Hình ảnh vi thể UNBVM.....	9
Hình 1.4.	Phân loại quốc tế UNBVM nội nhãn.....	13
Hình 1.5.	Phác đồ điều trị bảo tồn UNBVM	17
Hình 1.6.	Các hình thái thoái triển của UNBVM.	24
Hình 2.1.	Một số trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu.....	36
Hình 2.2.	Laser nhiệt điều trị u nguyên bào võng mạc.....	41
Hình 2.3.	Lạnh đông điều trị u nguyên bào võng mạc	41
Hình 2.4.	Phân vị trí khối u theo các vùng trên võng mạc	46
Hình 3.1.	Phân bố vị trí khối u.....	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào võng mạc (UNBVM - retinoblastoma) là u ác tính nguyên phát tại võng mạc, gặp nhiều nhất trong những khối u nhãn cầu ở trẻ em [1], 95% xuất hiện ở trẻ dưới 5 tuổi [2], với tỷ lệ 1/15.000 - 18.000 trẻ sinh sống [3]. Nếu không được điều trị, khối u sẽ phát triển nhanh, phá hủy nhãn cầu vào tổ chức hốc mắt đồng thời xâm lấn qua thị thần kinh vào não và di căn qua đường máu đến khắp cơ thể gây tử vong cho trẻ [1], [4].

Điều trị bệnh lý ung thư nói chung và UNBVM nói riêng đã và đang là thách thức với nền y học toàn thế giới. Mục tiêu điều trị đầu tiên là bảo tồn tính mạng, tiếp đó là bảo tồn nhãn cầu và thị lực giúp tăng cường chất lượng cuộc sống cho trẻ bị UNBVM. Hiện nay, việc cắt bỏ nhãn cầu trong các trường hợp nặng có tỷ lệ sống đạt 98% - 100 % tại các nước phát triển [5] và được coi là ung thư có thể điều trị thành công nhất trong các bệnh lý ung thư trẻ em [6]. Cách đây hơn 100 năm, Hilgartner (1919) lần đầu tiên áp dụng thành công phương pháp bảo tồn nhãn cầu bằng xạ trị, tạo bước đột phá cho các nghiên cứu điều trị bảo tồn bệnh UNBVM [4]. Từ đó các phương pháp điều trị bảo tồn trong UNBVM đã không ngừng thay đổi với sự phối hợp đa chuyên ngành: nhãn khoa, nhi khoa, ung thư, chẩn đoán hình ảnh, xạ trị, di truyền

Trong khoảng 2 thập kỷ gần đây, điều trị bảo tồn UNBVM có những bước tiến vượt bậc, phương pháp điều trị tại mắt phối hợp với hóa chất (tĩnh mạch, động mạch mắt, tiêm nội nhãn...) đã thay thế cho phương pháp xạ trị với rất nhiều biến chứng tại mắt và toàn thân. Đối với những khối u nội nhãn giai đoạn sớm (nhóm A,B), tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu đạt 95 - 100% và có 37 - 50% thị lực $\geq 20/40$; 67 -71% ở mức $\geq 20/200$ [7]. Đối với các khối u nội nhãn giai đoạn muộn (nhóm D, E), trước đây cần phải cắt bỏ nhãn cầu 100%

thì hiện nay tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu khoảng 30 - 70 % tùy điều kiện của từng nghiên cứu [8].

Tại Việt Nam, số lượng trẻ bị bệnh UNBVM được khám và điều trị ngày càng tăng, trong đó nhiều trường hợp phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm. Mặc dù vậy, mới có một số ít nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng UNBVM [9], [10], [11] và bước đầu áp dụng một số phương pháp điều trị bảo tồn. Việc sử dụng phân loại UNBVM quốc tế mới và việc phối hợp điều trị liên chuyên ngành ung thư - nhãn khoa – nhi khoa đã được chứng minh là có hiệu quả cao, đặc biệt khi khối u còn trong nội nhãn trên thế giới và tại Việt Nam

Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: "***Nghiên cứu điều trị bảo tồn nhãn cầu trong bệnh u nguyên bào võng mạc***" với 2 mục tiêu:

- 1. Đánh giá kết quả bảo tồn nhãn cầu trong điều trị u nguyên bào võng mạc.***
- 2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.***

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về u nguyên bào võng mạc

U nguyên bào võng mạc là tập hợp quần thể dị sản u ác tính của các tế bào võng mạc tiền thân với các dạng biệt hóa khác nhau, có nguồn gốc ngoại bì thần kinh [12].

U nguyên bào võng mạc lần đầu tiên được Pawius mô tả năm 1597 trên 1 bệnh nhi bị UNBVM xuất ngoại sau đó bệnh được gọi với nhiều tên khác nhau như “fungus haematodes – nấm máu”, “glioma de retine – u xơ thần kinh đệm võng mạc”, “cacinome de retine – u tổ chức liên kết võng mạc”...[4]. Đến năm 1926 khi sinh bệnh học và mô học của bệnh đã được sáng tỏ Hiệp hội nhãn khoa Mỹ chính thức công bố thuật ngữ “retinoblastoma – u nguyên bào võng mạc” [13] và được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới hiện nay. Tại Việt Nam, bệnh được biết với các tên gọi như ung thư võng mạc, K võng mạc, ung thư nguyên bào võng mạc và hiện nay thống nhất chung là u nguyên bào võng mạc.

Sinh bệnh học: UNBVM là bệnh lí có tính di truyền do đột biến gen ức chế sinh u RB1 nằm trên nhiễm sắc thể 13q14.2. Theo Knudson (1971) với mô hình đột biến hai lần “two hits”, tác giả thấy rằng khối u sẽ phát triển khi có cả 2 allele của gen RB1 bị đột biến [14].

UNBVM gồm 2 thể

UNBVM thể di truyền (*heritable retinoblastoma*) do có đột biến gen RB1 trên tế bào mầm trong quá trình phát triển thai, chủ yếu xảy ra khi bệnh nhân có tiền sử gia đình UNBVM (*familial retinoblastoma*), tức là nhận được 1 allele RB1 đột biến từ bố hoặc mẹ (đột biến tế bào mầm - germline mutation). Đột biến thứ hai xảy ra trên allele còn lại của gen RB1 trên võng mạc, sẽ gây ra UNBVM. Tuy nhiên có một số trường hợp có đột biến tế bào mầm của gen RB1 dạng mới xuất hiện (*de novo*) còn gọi UNBVM thể tự phát di truyền (*sporadic heritable*). Các trẻ bị UNBVM thể di truyền, thường biểu

hiện bệnh sớm trước 12-18 tháng tuổi, bệnh ở hai mắt với nhiều khối u và có thể xuất hiện u ở vùng tuyến yên - dưới đồi nên còn gọi là UNBVM thể 3 bên “trilateral retinoblastoma” hoặc có thể phát triển các khối u thứ phát ngoài nhãn cầu như u xương, u da...

UNBVM thể không di truyền (*nonheritable retinoblastoma*) chiếm đa số trẻ bị UNBVM (60 %), khi đó khối u xuất hiện do đột biến cả 2 allele của gen RB1 trên tế bào nguồn của tế bào võng mạc trưởng thành tại mắt (đột biến sinh dưỡng- somatic mutation) trong bào thai hoặc sau khi trẻ được sinh ra. Bệnh xuất hiện ở lứa tuổi lớn hơn (thường trên 18 tháng tuổi), biểu hiện bệnh một mắt, một u, không có nguy cơ u thứ phát ngoài nhãn cầu (trừ khi khối u đề muộng gây xâm lấn và di căn) và không di truyền cho thế hệ sau [15].

1.1.1. Đặc điểm dịch tễ học

U nguyên bào võng mạc là bệnh lý ác tính thường gặp ở trẻ em [1], chiếm tỷ lệ 10% trong số các trẻ sơ sinh bị bệnh ung thư ác tính [16], [17]. Bệnh gặp nhiều thứ 5 ở trẻ nhỏ dưới 5 tuổi [6], [13], [18], rất ít gặp trên trẻ lớn hơn 5 tuổi [19]. Tuy nhiên vẫn có thể gặp UNBVM mới xuất hiện trên người lớn nhưng rất hiếm, chiếm tỷ lệ dưới 0,1% tổng số bệnh nhân [20], [21]. Tỷ lệ mắc UNBVM là 1/15.000 đến 1/18.000 trẻ sinh sống vì vậy số lượng trẻ bị bệnh phụ thuộc chủ yếu vào quy mô dân số và tỷ lệ sinh [1]. Tại các nước Châu Á tỷ lệ UNBVM là 53%, tại Châu Phi tỷ lệ 29%, tại các nước Châu Mỹ Latinh, Bắc Mỹ, Châu Âu và Châu Úc tỷ lệ bệnh là 9%, 5%, 2% và 2% [2], [3], [22]. Theo các báo cáo thấy tỷ lệ mắc bệnh không phụ thuộc vào giới tính và chủng tộc [5], [15], [23].

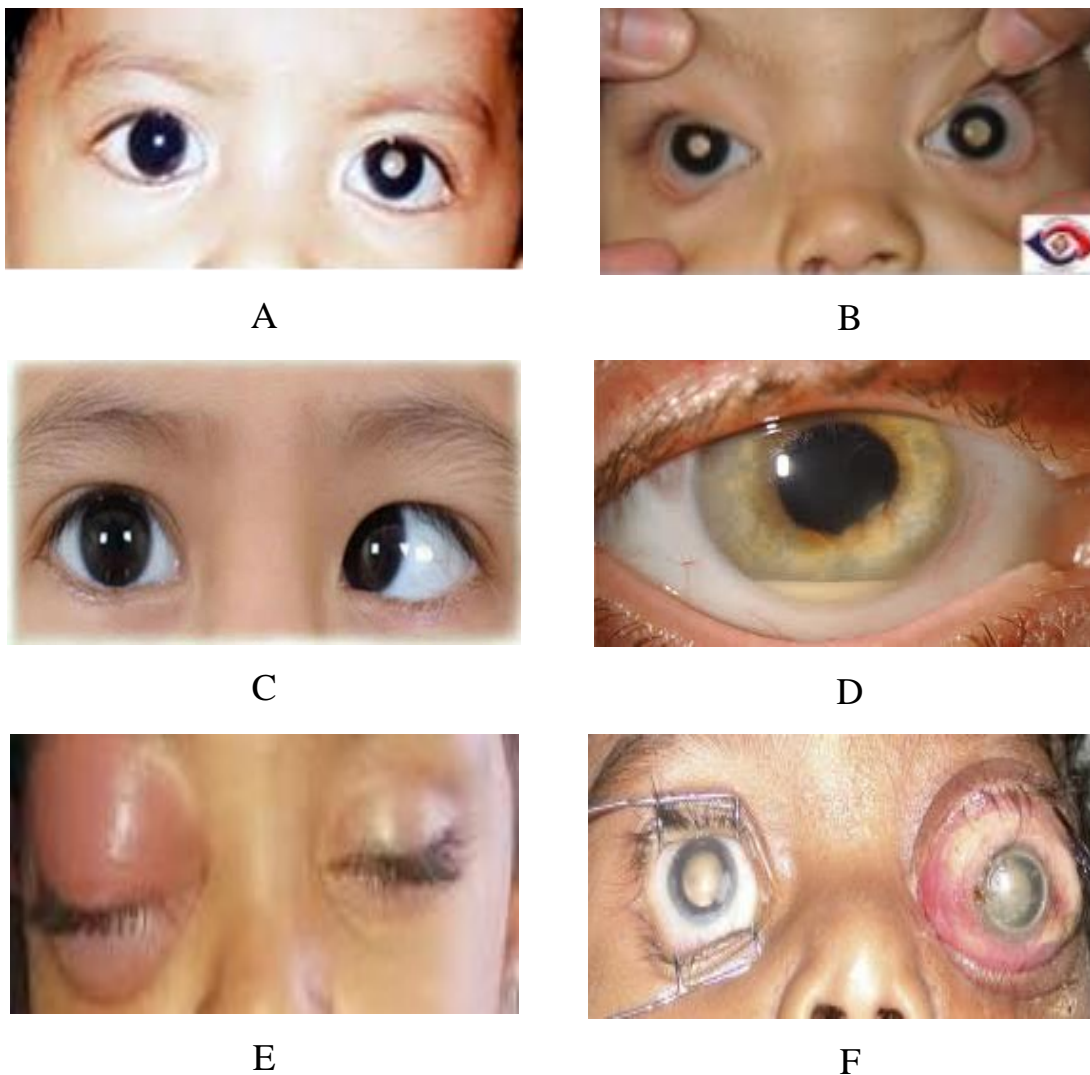
Dựa trên nghiên cứu các quần thể, UNBVM hình thái một mắt chiếm khoảng 61-75 % và hình thái hai mắt chiếm khoảng 25-39% [5], [15], [24]. Có sự dao động về tỷ lệ này mắc bệnh ở hình thái 1 mắt và 2 mắt này là do có một số trường hợp ban đầu biểu hiện UNBVM tại 1 mắt sau đó tiến triển thành hình thái 2 mắt [25]. Tỷ lệ bị UNBVM 3 bên ước tính khoảng 3,5% trên các bệnh nhân bị bệnh do di truyền [26], [27].

1.1.2. Đặc điểm lâm sàng và khám nghiệm bổ sung

1.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

A. Triệu chứng cơ năng

U nguyên bào võng mạc là một trong những bệnh ác tính ở trẻ em có một số biểu hiện dễ xác định trên khám lâm sàng ... giúp cho chẩn đoán xác định chính xác nhất [28], [29], [30] (Hình 1.1).



Hình 1.1. Một số hình ảnh lâm sàng của UNBVM

(A). Ánh đồng tử trắng 1 mắt. (B). Ánh đồng tử trắng 2 mắt. (C). Lác mắt trái.
 (D). Phát tán u vào tiền phòng (giả mủ). (E). Viêm tổ chức hốc mắt (vô khuẩn).
 (F). Xuất ngoại (mắt trái)

(Nguồn: Intraocular Tumors: A Text and Atlas [28])

- Ánh đồng tử trắng (leukocoria): là dấu hiệu thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ khoảng 60% các bệnh nhân được phát hiện và đến khám. Tùy kích thước và vị trí của khối u, dấu hiệu ánh đồng tử trắng có thể không xuất hiện liên tục, đôi khi bị bỏ qua cho đến khi khối u, xuất hiện thường xuyên (hình 1.1A, B). Dấu hiệu ánh đồng tử trắng cũng có thể vô tình được phát hiện khi chụp ảnh trẻ với đèn flash (photoleukocoria) hay trong bóng tối với biểu hiện ánh mắt mèo.

- Lác: xuất hiện do khối u phát triển tại vùng hậu cực (hình 1.1.C) gây giảm hoặc mất 1 phần thị lực. Đây là dấu hiệu thường gặp thứ 2 (khoảng 20%) các trường hợp. Nếu biểu hiện lác đơn thuần thường là dấu hiệu sớm và tiên lượng bảo tồn nhãn cầu tốt hơn dấu hiệu ánh đồng tử trắng [31].

- Các dấu hiệu tại mắt khác: không điển hình chiếm tỷ lệ khoảng 10%, thường biểu hiện trên trẻ lớn, bị “che khuất” bởi các dấu hiệu viêm màng bồ đào, giả mũ tiền phòng (hình 1.1D), đục thể thủy tinh, xuất huyết nội nhãn không do chấn thương. Các dấu hiệu này thường gây chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót.

- Các dấu hiệu muện: thường là tân mạch mống mắt, xuất huyết tiền phòng, tăng nhãn áp và lồi mắt trâu (bulphthalmic), viêm tổ chức hốc mắt vô khuẩn... hoặc lồi mắt (khi khối u xuất ngoại). Tỷ lệ UNBVM xuất ngoại hiếm gặp ở các nước phát triển (dưới 3%) và khá cao ở các nước nghèo (khoảng 45%) [29], [32], [33].

B. Dấu hiệu thực thể

Biểu hiện lâm sàng của UNBVM đa dạng phụ thuộc vào các mức độ của bệnh. Khối u ban đầu điển hình là khối hình tròn hoặc bầu dục nhỏ, trắng mờ, dày lên trong võng mạc. Khi khối u lớn hơn, trở nên đục trắng hoặc vàng nhạt có kèm mạch máu bên trong và mạch máu nuôi u bắt đầu giãn ngoằn ngoèo, có thể quan sát được vùng canxi hóa trắng đục, đặc biệt khi khối u lớn trên 10 mm.

Phát tán u (seeding): khi các tế bào u mất kết dính sẽ phát tán vào tổ chức xung quanh (dịch kính, khoang dưới võng mạc, tiền phòng). Phát tán u có thể nhỏ, khu trú quanh khối u hoặc phát triển thành các đám trắng đục,

dạng bông tuyết, có thể nhìn thấy ở bất kỳ vị trí nào trong nội nhãn và từ đó phát triển thành những khối u lớn.

Tiến triển của khối u: khối u có thể phát triển theo hướng ngoại (exophytic) hay hướng nội (endophytic) hoặc hỗn hợp (mix). Khối u hướng ngoại sẽ tiến sâu vào trong võng mạc và khoang dưới võng mạc, xâm lấn về phía vỏ nhãn cầu, phát tán u qua màng Bruch vào hắc mạc và củng mạc hoặc qua đĩa thị vào thị thần kinh. Khi khối u phát triển hướng nội sẽ xâm lấn ra phía trước võng mạc và phát tán u trong buồng dịch kính, vào vùng thể mi và tiền phòng, kích thích phản ứng viêm gây hiện tượng “giả mủ tiền phòng”, xuất huyết nội nhãn gây giãn lồi nhãn cầu, tăng nhãn áp.

Nếu khối u không được điều trị sẽ phát triển to lên, các tế bào u sẽ xâm lấn và di căn theo 3 con đường: (1) xâm lấn qua củng mạc vào tổ chức hốc mắt, đẩy nhãn cầu ra khỏi hốc mắt (xuất ngoại) và tế u sẽ di căn qua các hạch bạch huyết lân cận; (2) phá vỡ lá sàng của đĩa thị, theo đường dây thần kinh thị giác vào dịch não tủy và nội sọ; (3) qua mạch máu hắc mạc và/hoặc tổ chức hốc mắt theo đường máu di căn toàn thân, tới các cơ quan nội tạng.

1.1.2.2. Các khám nghiệm bổ sung

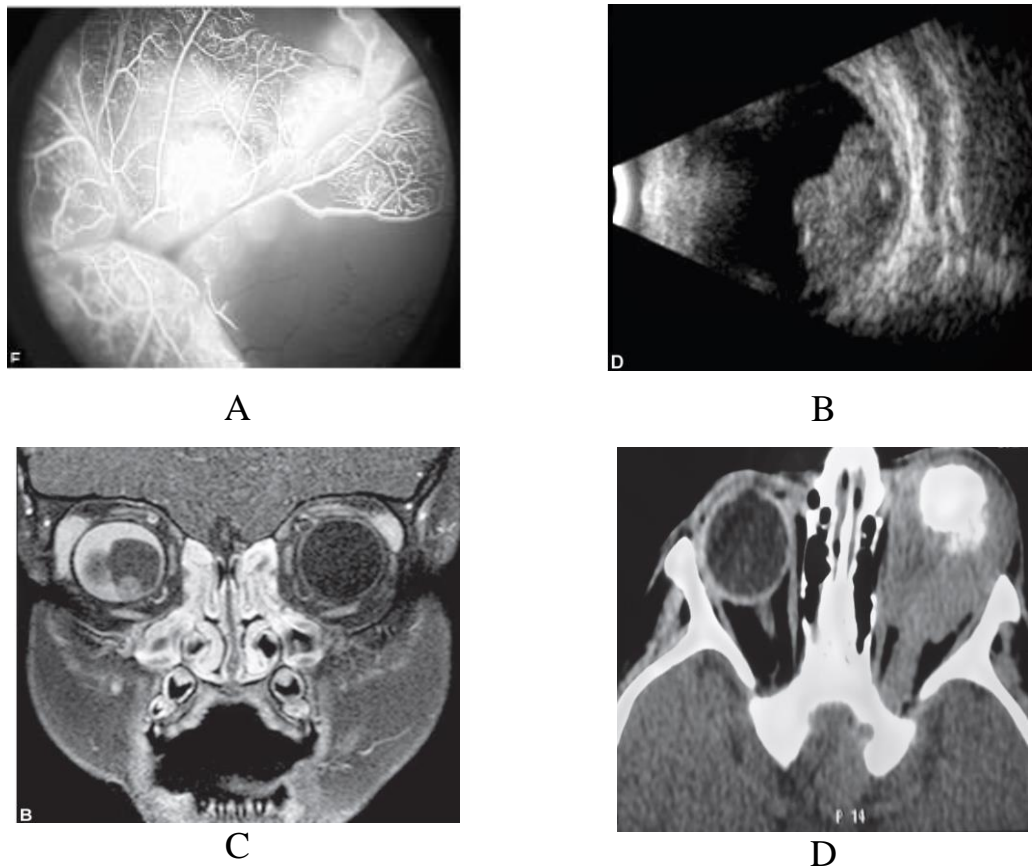
A. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hỗ trợ

Máy chụp ảnh đáy mắt (thường sử dụng Retcam) dùng để lưu trữ hình ảnh theo dõi, so sánh và đánh giá sự đáp ứng của khối u với điều trị và hội chẩn từ xa (nếu cần).

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh có vai trò hỗ trợ trong chẩn đoán, đặc biệt khi các môi trường quang học của mắt bị đục hoặc để đánh giá tình trạng xâm lấn của u khi xuất ngoại vào trong hốc mắt hay xâm lấn thần kinh trung ương hoặc di căn...(hình 1.2). Siêu âm cho thấy hình ảnh khối u xuất phát từ võng mạc, tăng âm và có vết canxi hóa (hình 1.2.B). Trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ (MRI) có tiêm thuốc đối quang, các khối UNBVM biểu hiện tăng tín hiệu trên T1 và giảm tín hiệu trên T2, ngấm thuốc đối quang không đồng nhất ở mức vừa phải tùy thuộc vào mức độ hoại tử khối u (hình

1.2C). Ngoài ra trên phim chụp MRI có thể phát hiện để loại trừ tình trạng xâm lấn u hoặc xuất ngoại trong hốc mắt, thị thần kinh hoặc nội sọ. Chụp cắt lớp vi tính (CT Scan) cũng có thể phát hiện xâm lấn hoặc di căn nhưng ít được sử dụng vì tia X trong phương pháp chụp này có thể gây nguy cơ ung thư thứ phát cho bệnh nhân (đặc biệt trẻ bị bệnh thể di truyền) (hình 1.2D).

Chụp mạch huỳnh quang có hình ảnh mạng lưới mạch máu khối u nổi bật ở thì động mạch, rò thuốc trong thì tĩnh mạch và tăng huỳnh quang toàn khối u võng mạc (hình 1.2.A). Gần đây, chụp cắt lớp võng mạc (OCT) cũng giúp hỗ trợ trong các trường hợp khối u nhỏ, xác định khối u còn hoạt tính hay phân biệt giữa UNBVM và u VM lành tính (retinocytoma) hoặc phát tán dịch kính nhỏ [34].

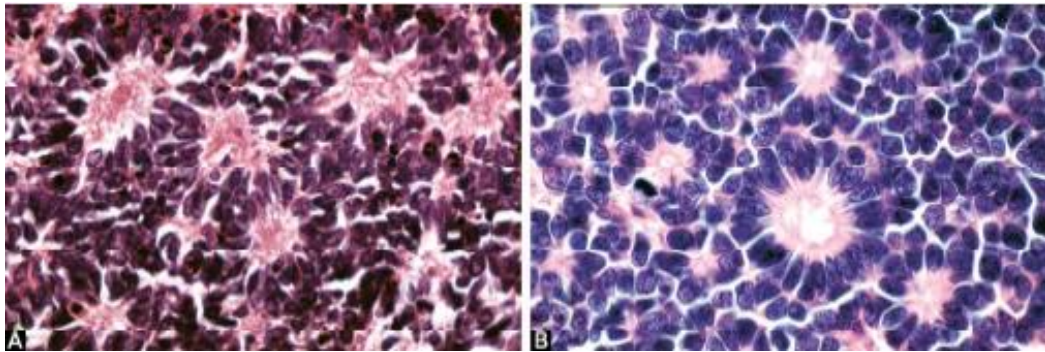


Hình 1.2. Hình ảnh khối UNBVM trên chẩn đoán hình ảnh

- (A). Chụp mạch huỳnh quang. (B). Siêu âm B.
 (C). U trong nhãn cầu trên chụp MRI . (D). U xuất ngoại trên chụp CT Scan
 (Nguồn: Retinoblastoma [35])

B. Đặc điểm giải phẫu bệnh của u nguyên bào võng mạc

Về đại thể, khối u có màu trắng, xốp, không thuần nhất, có các vết canxi hóa. Trên vi thể, khối u có nhiều vùng hoại tử và canxi hóa. Tế bào u có bào tương ưa bazơ, tỷ lệ nhân/bào tương lớn, hiện tượng phân bào và tiêu bào xuất hiện mạnh, bao quanh mạch máu tạo thành hình ảnh hoa hồng, thể Flexner Wintersteiner (biệt hóa) hoặc Horner Wright (không biệt hóa) (hình 1.3). Khoảng 6 - 10% khối u có hiện tượng biệt hóa thành tế bào quang thụ lạnh tính, xếp thành hình hoa, không có hoại tử. Ngoài ra còn có thể có loại u tế bào võng mạc lạnh tính (retinocytoma) với các tế bào thần kinh đậm, có canxi hóa và tăng sinh biểu mô sắc tố hình ảnh chùy hoa (fleurette) [35], [36].



A

B

Hình 1.3. Hình ảnh vi thể UNBVM.

(A). Hình hoa hồng Horner Wright. (B). Hình hoa hồng Flexner Wintersteiner.

(Nguồn: *Update on pathology of retinoblastoma* [36])

Ngoài ra, trên kết quả giải phẫu bệnh, có thể thấy các yếu tố nguy cơ cao (high risk features - HFR) hoặc có xâm lấn vi thể (ngoài củng mạc, tại diện cắt thị thần kinh) để xác định bệnh nhân có cần điều trị hóa chất toàn thân hỗ trợ hay không [36].

C. Xét nghiệm đột biến gen RB1

UNBVM là bệnh lý có sự bất hoạt protein RB do đột biến 2 allele của gen RB1 trên nhiễm sắc thể 13 (13q14.1 - q14.2) của các tế bào tại võng mạc (đột biến sinh dưỡng - somatic) hoặc các tế bào trong toàn cơ thể (đột biến

mầm - germinal). Hiện nay, các phương pháp như giải trình tự Sanger, giải trình tự gen thế hệ mới ... có thể tìm đột biến gen RB1 trên mẫu u và/hoặc trong máu với độ chính xác lên tới 90-95%, có vai trò trong chẩn đoán, điều trị và tư vấn di truyền, khám sàng lọc những trường hợp có tiền sử gia đình để phát hiện bệnh sớm và nâng cao tỷ lệ thành công của điều trị bảo tồn [37].

1.1.3. Chẩn đoán UNBVM

1.1.3.1. Chẩn đoán xác định

Hiện nay, các bác sỹ nhãn khoa chuyên sâu về UNBVM là người quyết định chính việc chẩn đoán, phân nhóm và điều trị bệnh lý này với sự bổ sung thêm của các khám nghiệm chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp MRI...) hoặc giải phẫu bệnh, xét nghiệm đột biến gen RB1 [28], [38].

Khám đáy mắt: Dùng máy soi đáy mắt gián tiếp và gây mê toàn thân khám khi đồng tử giãn tối đa, có thể phát hiện khối u hậu cực cũng như các khối u ở VM chu biên kèm ấn cứng mạc 360°. UNBVM là khối tổ chức trắng đục tròn hoặc bầu dục, xuất phát từ võng mạc, có mạch nuôi giãn ngoằn ngoèo (khi khối u lớn). Có thể kèm phát tán u trong dịch kính hoặc dưới võng mạc, hoặc có bong võng mạc 1 phần thành nhiều múi hay toàn bộ.

Khám nghiệm bổ sung: siêu âm B cho thấy hình ảnh khối tổ chức đặc tăng âm xuất phát từ võng mạc, có hình ảnh canxi hóa và/hoặc bong võng mạc kèm theo. Chụp MRI sọ não - hóc mắt tiêm thuốc đối quang, thấy khối tổ chức đặc xuất phát từ võng mạc, tăng tín hiệu trên T1, giảm tín hiệu trên T2 và ngấm thuốc đối quang. Xác định khối u còn trong nội nhãn hay đã xâm lấn qua thành củng mạc vào hóc mắt hoặc qua lá sàng vào thị thần kinh và nội sọ hoặc khối u vùng dưới đồi (UNBVM 3 bên).

Để hỗ trợ chẩn đoán xác định có thể sử dụng kết quả giải phẫu bệnh của nhãn cầu bị cắt bỏ (khi không còn chỉ định điều trị bảo tồn) hoặc xét nghiệm đột biến gen RB1 trong máu của bệnh nhân (không bắt buộc).

1.1.3.2. Chẩn đoán phân biệt: cần phải chẩn đoán phân biệt với các bệnh có ảnh hưởng tử trắng như: đục thể thủy tinh, bệnh Coats, bệnh võng mạc trẻ đẻ non giai đoạn muộn, bong võng mạc, viêm màng bồ đào, viêm nội nhãn, lác cơ năng đơn thuần, viêm tổ chức hốc mắt, lồi mắt... [35]. Các bệnh lý này thường có thể có bong võng mạc kèm theo nhưng không có tổ chức đặc có canxi hóa mà thường chỉ là tổn thương mạch máu hoặc tổ chức liên kết trong nội nhãn, không có tính chất tăng âm trên siêu âm hay giảm thấu đối quang trên chụp MRI...

1.1.4. Phân loại u nguyên bào võng mạc

1.1.4.1. Phân giai đoạn UNBVM: tiến triển của UNBVM được chia thành 5 giai đoạn theo hệ thống phân giai đoạn UNBVM quốc tế (International Retinoblastoma Staging System - IRSS) (Bảng 1.1) và tương tự với phân giai đoạn của các bệnh ung thư khác [35].

Bảng 1.1. Hệ thống phân giai đoạn UNBVM quốc tế (2006) [35]

Giai đoạn	Đặc điểm	Điều trị
0	UNBVM còn trong nội nhãn	Còn khả năng điều trị bảo tồn nhãn cầu
I	UNBVM có nguy cơ xuất ngoại (tăng nhãn áp, xâm lấn hắc mạc, qua lá sàng...)	Cắt bỏ nhãn cầu +/- hóa chất hỗ trợ
II	UNBVM xuất ngoại dạng vi thể (có tế bào ung thư ở diện cắt thị thần kinh hoặc ngoài củng mạc)	Cắt bỏ nhãn cầu + hóa chất toàn thân + xạ trị
III	UNBVM xuất ngoại có xâm lấn a. Xâm lấn tổ chức hốc mắt b. Xâm lấn hạch trước tai hoặc hạch cổ	Hóa chất toàn thân (liều cao)+ nạo vét tổ chức hốc mắt + xạ trị
IV	UNBVM có di căn a. Theo đường máu: một hoặc nhiều vị trí b. Vào thần kinh trung ương - Xâm lấn thị thần kinh vào trong nội sọ - Xâm lấn màng não hoặc dịch não tủy	Điều trị giảm nhẹ Ghép tế bào gốc

1.1.4.2. Phân nhóm bệnh UNBVM nội nhãn: khi khối u còn trong nội nhãn, ở giai đoạn 0 thì mới có khả năng điều trị bảo tồn nhãn cầu. Vì vậy, hiện nay để điều trị bảo tồn thì hệ thống phân loại Quốc tế về UNBVM (International Classification of Retinoblastoma – ICRB) đã được áp dụng rộng rãi [39], chia UNBVM nội nhãn thành 5 nhóm (A, B, C, D, E) theo mức độ từ nhẹ đến nặng, trong đó nhóm E là nặng nhất (bảng 1.2 và hình 1.4).

Bảng 1.2. Phân loại quốc tế về UNBVM nội nhãn - ICRB (2011)[35]

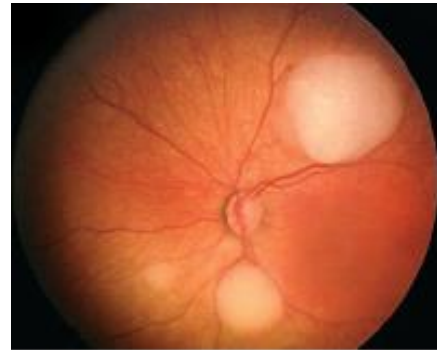
Nhóm	Đặc điểm
A	1 hoặc nhiều u ≤ 3 mm, cách hoàng điểm >3 mm và cách đĩa thị $>1,5$ mm, không có phát tán u.
B	1 hoặc nhiều u >3 mm hoặc ≤ 3 mm nhưng ở vị trí ≤ 3 mm quanh hoàng điểm hoặc $\leq 1,5$ mm quanh đĩa thị
C	1 hoặc nhiều khối u kèm phát tán u dưới VM và/hoặc trong DK ≤ 3 mm quanh khối u
D	1 hoặc nhiều khối u kèm phát tán u dưới VM và/hoặc trong DK > 3 mm quanh khối u; và/hoặc bong VM $>1/4$ võng mạc
E	<p>Có 1 hoặc nhiều đặc điểm như sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> + Khối u xâm lấn thể mi và bán phần trước. + Khối u lớn hơn 2/3 thể tích nhãn cầu, chạm tới sau thể thủy tinh + UNBVM thể thâm nhiễm tỏa lan + Biến chứng như: Glôcôm, xuất huyết nội nhãn... + Viêm tổ chức hóc mắt vô khuẩn + Teo nhãn cầu hoặc gàn teo nhãn cầu ...

Khối u *khứ trú* tại võng mạc



Nhóm A

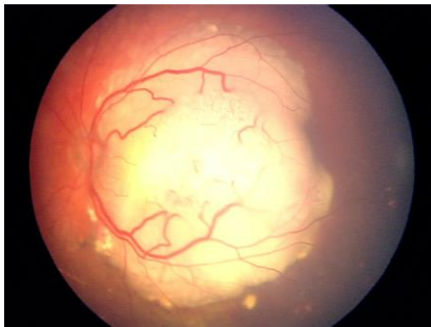
Khối u nhỏ $\leq 3\text{mm}$



Nhóm B

Khối u to, ở các vị trí

Khối u *xâm lấn* vào khoang dưới VM hoặc trong dịch kính



Nhóm C

UNBVM có phát tán u khu trú



Nhóm D

UNBVM có phát tán u tỏa lan

Khối u *lớn* , nguy cơ *phá hủy nhãn cầu*



Nhóm E

Khối u kèm bong võng mạc toàn bộ



Nhóm E

Khối u kèm bong võng mạc và xuất huyết

Hình 1.4. Phân loại quốc tế UNBVM nội nhãn (ICRB)

(Nguồn: Retinoblastoma [35])

1.1.5. Các phương pháp điều trị u nguyên bào võng mạc

U nguyên bào võng mạc nếu chẩn đoán và điều trị muộn sẽ có nguy cơ khối u phá vỡ nhãn cầu, xâm lấn tổ chức hốc mắt, di căn và gây tử vong [40]. Tùy mức độ và giai đoạn bệnh, có thể đơn thuần hoặc phối hợp các phương pháp điều trị để đạt hiệu quả tốt nhất cho bệnh nhân (Bảng 1.3) với các thứ tự ưu tiên: (1) bảo tồn tính mạng, (2) bảo tồn nhãn cầu và duy trì thị lực [35]. Trong quá trình điều trị và theo dõi bệnh nhân Cần sự phối hợp đa chuyên khoa (bác sỹ nhãn khoa, bác sỹ ung thư nhi, bác sỹ chẩn đoán hình ảnh nhi, nhà di truyền học, các nhà công tác xã hội...) [41], [42], [43].

Bảng 1.3. Các phương pháp điều trị UNBVM [35]

Các phương pháp	Chỉ định
<p>Phẫu thuật</p> <p>1. Điều trị bảo tồn tại mắt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laser - Lạnh đông <p>2. Cắt bỏ nhãn cầu</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nguyên phát - Thứ phát <p>3. Nạo vét tổ chức hốc mắt</p>	<p>Khối u đường kính $\leq 3\text{mm}$ và/hoặc cao $\leq 2\text{mm}$</p> <p>Vị trí ở võng mạc hậu cực</p> <p>Vị trí ở võng mạc chu biên</p> <p>Khối u lớn $> 1/2$ thể tích nhãn cầu và/hoặc có biến chứng như glôcôm, giả mũ tiền phòng, xuất huyết nội nhãn, giãn phình nhãn cầu...</p> <p>Sau thất bại điều trị bảo tồn nhãn cầu</p> <p>Xuất ngoại hốc mắt nguyên phát hoặc tái phát</p>
<p>Hóa trị</p> <p>1. Hóa trị tĩnh mạch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hóa trị kết hợp với điều trị tại mắt (laser/lạnh đông) - Hóa trị bổ trợ (2- 6 đợt) - Hóa trị liều cao 	<p>Khối u có đường kính $> 3\text{mm}$ và/hoặc cao $> 2\text{mm}$</p> <p>Yếu tố nguy cơ trên mô bệnh học</p> <p>UNBVM xuất ngoại</p>

<p>2. Hóa trị tại chỗ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiêm hóa chất dưới Tenon và tiêm nội nhãn <p>3. Hóa trị nội động mắt</p>	<p>Phát tán u trong dịch kính nguyên phát hoặc thứ phát</p> <p>Khối u lớn (nguyên phát hoặc thứ phát sau điều trị bảo tồn phối hợp tại mắt và hóa trị thất bại)</p>
<p style="text-align: center;">Xạ trị</p> <p>1.Đĩa phóng xạ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nguyên phát - Thứ phát <p>2. Xạ trị ngoài hốc mắt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Khối u nội nhãn <p>-Khối u xuất ngoại hoặc di căn</p>	<p>Khối u phía chu biên trước $\leq 8\text{mm}$</p> <p>Khối u không đáp ứng hoặc tái phát sau điều trị bảo tồn tại mắt phối hợp với hóa trị</p> <p>Khối u lớn (nguyên phát hoặc thứ phát sau điều trị bảo tồn phối hợp tại mắt và hóa trị thất bại)</p> <p>Sau cắt bỏ nhãn cầu, có xâm lấn ngoài củng mạc hoặc tại diện cắt thị thần kinh.</p> <p>Khối u xuất ngoại đã xác định bằng lâm sàng/chẩn đoán hình ảnh. Di căn hạch lympho vùng/di căn xa hoặc thần kinh trung ương</p>

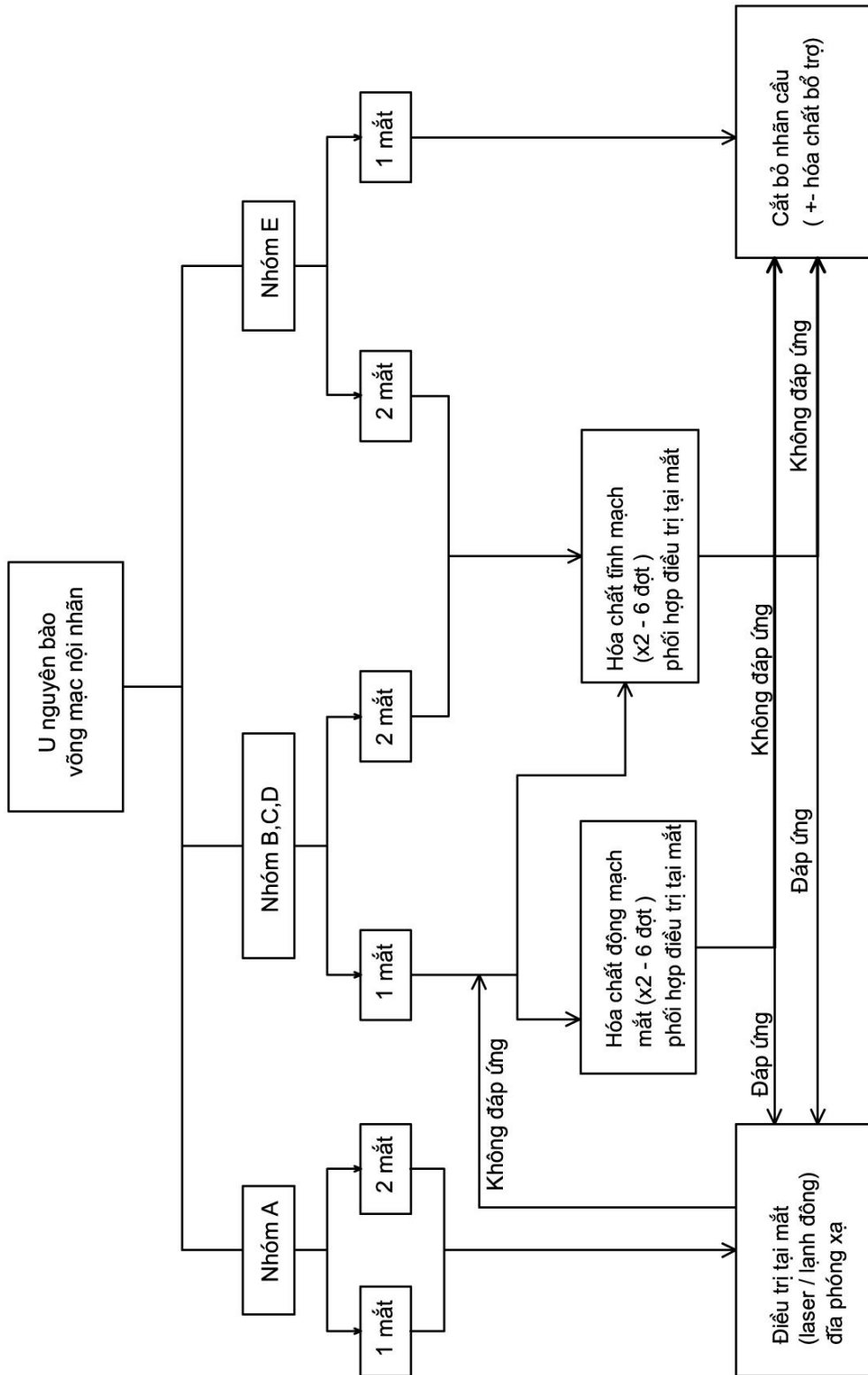
1.2. Các phương pháp điều trị bảo tồn nhãn cầu trong UNBVM

Điều trị bảo tồn UNBVM không đơn thuần là giữ lại nhãn cầu mà còn là sự cân nhắc giữa các phương pháp điều trị với các tác dụng phụ, biến chứng có thể gặp phải trong quá trình điều trị. Có nhiều phương pháp điều trị bảo tồn có thể sử dụng đơn thuần điều trị tại mắt hoặc phối hợp hóa chất toàn thân (Bảng 1.4), tùy thuộc vào trang thiết bị và kỹ thuật hiện có cũng như điều kiện kinh tế - xã hội của từng quốc gia và từng gia đình.

Bảng 1.4. Các phương pháp điều trị bảo tồn UNBVM [35]

Điều trị	Phương pháp
Trực tiếp tại mắt	<ul style="list-style-type: none"> - Laser + Quang đông (Laser photocoagulation) + Nhiệt đông xuyên đồng tử (TTT - Transpupillary Thermotherapy) - Lạnh đông (Cryotherapy) - Hóa trị: <ul style="list-style-type: none"> + Tiêm dưới KM/dưới Tenon (POC - periorbital chemotherapy) + Tiêm nội nhãn (IVIc – Intra Vitreous Chemotherapy) - Xạ trị: đĩa phóng xạ (plaque radiotherapy)
Hóa trị	<ul style="list-style-type: none"> - Hóa chất toàn thân (IVC – Intra Venous Chemotherapy) - Tiêm hóa chất vào động mạch mắt (IAC – Intra Arterial Chemotherapy)
Xạ trị	<ul style="list-style-type: none"> - Xạ trị ngoài (EBRT – Extra Beam Radiotherapy) - Liệu pháp proton
Sinh học phân tử	Nutlin 3A, các chất ức chế <i>HDACi</i> (<i>HDCA inhibitors</i>), chất ức chế gen sinh u (<i>N – myc</i>)...

Năm 2015 các nhà nghiên cứu về UNBVM như Shields (Mỹ), Abramson (Mỹ), Chantada (Argentina), Munier (Thụy Sĩ)...[43] đã cùng thảo luận và đưa ra thống nhất về phác đồ hiện nay trong điều trị bảo tồn UNBVM (Hình 1.5).



Hình 1.5. Phác đồ điều trị bảo tồn UNBVM

(Nguồn: Treatment of Retinoblastoma in 2015[43])

1.2.1. Các phương pháp điều trị tại mắt

Việc lựa chọn áp dụng các phương pháp điều trị trực tiếp lên khối u tại mắt (quang đông hoặc nhiệt đông bằng laser hay lạnh đông hoặc đĩa phóng xạ) phụ thuộc vào từng khối u (vị trí, kích thước, có hay không có phát tán u, khối u tái phát...) hoặc kết hợp với nhau trong quá trình điều trị (bảng 1.4).

1.2.1.1. Điện đông ngoài củng mạc

Từ những năm 1930, Weve và cs đã từng sử dụng điện đông ngoài củng mạc tại vị trí u làm thoái triển các u nhỏ để bảo tồn nhãn cầu [35]. Tuy nhiên điện đông phá hủy mạch máu và làm sẹo rộng đồng thời có thể phá hủy củng mạc gây nguy cơ xuất ngoại nên kỹ thuật này không còn được sử dụng.

1.2.1.2. Laser tác động trực tiếp khối u

Năm 1960, khi Maiman chế tạo thành công thiết bị laser điều trị các bệnh lý võng mạc thì việc điều trị các khối UNBVM nhỏ bằng laser với hiệu ứng quang đông (photocoagulation) cũng bắt đầu được áp dụng [44].

A. Laser quang đông (photocoagulation)

Các loại laser có thể sử dụng được trong điều trị UNBVM gồm Argon, YAG hoặc Diode [44]. Điều trị quang đông bằng laser được áp dụng với các khối u nhỏ (kích thước dưới 3 mm và độ dày dưới 2 mm). Kỹ thuật được thực hiện theo thông số của máy quang đông (năng lượng từ 200-400mW, thời gian giữa các xung 300ms), với các nốt laser 2 hàng quanh khối u, tránh laser trực tiếp trên bề mặt khối u vì có thể gây phá vỡ lớp giới hạn trong, phát tán u vào dịch kính. Biến chứng có thể gặp là bong thanh dịch võng mạc, tắc mạch võng mạc, co kéo và tăng sinh xơ trước võng mạc... [45].

B. Laser nhiệt đông xuyên đồng tử (transpupillary thermotherapy - TTT):

Tác giả Legendijk (1982) lần đầu áp dụng nhiệt đông bằng laser Diode trong điều trị UNBVM nội nhãn [46]. Liệu pháp này sử dụng thời gian xung kéo dài, chế độ xung liên tục và kích thước laser lớn (1200 - 2000 μ m), năng

lượng thay đổi từ 300 - 800mW (tùy thuộc vào kích thước khối u) giúp nhiệt tập trung vào khối u, gây hoại tử khối u. Nhiệt đông có thể dùng đơn thuần để điều trị cho những khối u nhỏ hoặc kết hợp với hóa chất toàn thân tạo nên phương pháp nhiệt - hóa trị liệu (chemothermotherapy) chỉ định cho khối u nhóm B trở lên để làm tăng phản ứng viêm, gây giãn mạch giúp dẫn hóa chất vào khối u tốt hơn. Số liệu trình điều trị nhiệt đông phụ thuộc vào đáp ứng và kích thước của khối u [46], [47], [48].

1.2.1.3. *Lạnh đông ngoài củng mạc*

Từ năm 1960, Harvey và cs đã sử dụng lạnh đông đơn thuần cho các khối u nhỏ (đường kính dưới 3mm hoặc cao dưới 2mm) ở vùng VM chu biên và trước xích đạo. Nguyên lý của phương pháp này là dùng nhiệt độ âm (khí nitơ lỏng, khí CO₂) làm cho các phân tử nước của tế bào u bị chuyển thành dạng tinh thể, gây phá hủy tế bào u. Kỹ thuật lạnh đông gồm 2 bước làm lạnh- làm tan 3 lần dưới sự kiểm soát của máy soi đáy mắt gián tiếp. Biến chứng của lạnh đông gồm bong thanh dịch võng mạc, rách và bong võng mạc, sẹo hắc võng mạc [49]. Hiện nay trong một số trường hợp, lạnh đông được thực hiện trước khi truyền tĩnh mạch toàn thân có thể giúp tăng dẫn hóa chất vào nội nhãn [50].

1.2.1.4. *Hóa chất dùng trực tiếp tại mắt*

A. Tiêm hóa chất cạnh nhãn cầu (periocular/chemotherapy - POC)

Một số nghiên cứu thấy rằng việc sử dụng Topotecan hoặc Carboplatin tiêm cạnh nhãn cầu giúp thuốc ngấm vào dịch kính nhanh hơn, đạt nồng độ cao hơn so với dùng hóa chất tiêm tĩnh mạch [51], [52]. Kỹ thuật được thực hiện bằng cách tiêm dưới tenon ở góc phần tư gần khu vực có phát tán u trong dịch kính nhiều nhất, giúp tăng tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu lên đến 70 - 95% [53]. Tuy nhiên phương pháp này có thể có một số tác dụng phụ nghiêm trọng như hạn chế vận nhãn, viêm tổ chức hốc mắt nặng và hoại tử thiếu máu cục bộ với teo thân kinh thị giác có thể dẫn tới mù lòa, nên ít được áp dụng [54].

B. Tiêm hóa chất nội nhãn (Intravitreal Chemotherapy – IViC)

Tiêm hóa chất nội nhãn giúp đạt nồng độ hóa chất cao trong dịch kính, làm thoái triển các phát tán u trong dịch kính và hạn chế tác dụng phụ toàn thân. Các nghiên cứu cho thấy Melphalan có hiệu quả tốt nhất, tiếp đó là Topotecan và có thể dùng đơn lẻ hoặc phối hợp 2 thuốc trong 1 lần tiêm nội nhãn [55], [56]. Số lần tiêm có thể lặp lại cách nhau 14 - 28 ngày đến khi thấy phát tán u dịch kính thoái triển [57], [58]. Kết quả điều trị hiệu quả từ 87 - 100%, tùy thuộc vào mức độ phát tán u [57], [59]. Nguy cơ phát tán u sau tiêm nội nhãn đã được báo cáo [60]. Các nghiên cứu cho thấy do tập trung lượng hóa chất với nồng độ cao trong nội nhãn nên có thể gây tổn thương võng mạc do hóa chất với tỷ lệ dao động từ 0 - 70% tùy thuộc vào số lần tiêm (tiêm càng nhiều thì tỷ lệ biến chứng càng cao) [60], [61], [62]. Chính vì vậy, phương pháp này hiện nay được sử dụng như một liệu pháp bổ sung điều trị bảo tồn nhãn cầu trong các trường hợp có phát tán u trong dịch kính không thoái triển hoặc tái phát sau các phương pháp điều trị bảo tồn ban đầu [54]55.

1.2.1.5. Xạ trị tại mắt - Đĩa phóng xạ (plaque brachytherapy)

Phương pháp được Stalarrd đề xuất và áp dụng từ năm 1936, sử dụng các tấm kim loại mỏng có hoạt tính phóng xạ đồng vị Iodine - 125 hoặc ruthenium – 106 được khâu đính vào củng mạc ở vị trí khối u [63]. Ưu điểm của phương pháp này là điều trị phóng xạ tại chỗ làm giảm tổn thương tổ chức lành xung quanh nhãn cầu và hốc mắt, không gây biến dạng về thẩm mỹ vùng mắt, giảm nguy cơ ung thư phát. Việc sử dụng đĩa phóng xạ chỉ định điều trị những khối u ở trước xích đạo, có đường kính dưới 15 mm và cao dưới 10 mm mà không có phát tán u, u nguyên phát hoặc thứ phát (tái phát, thất bại sau các phương pháp điều trị bảo tồn khác) [63]. Nghiên cứu của Shields (2001) thấy khối u thoái triển hết hoạt tính là 73%, tuy nhiên có rất nhiều biến chứng bao gồm: bệnh võng mạc không tăng sinh, bệnh lý hoàng điểm do tia xạ, đục thể thủy tinh [64].

1.2.2. Các phương pháp điều trị toàn thân phối hợp

1.2.2.1. Hóa trị liệu

A. Hóa trị tĩnh mạch toàn thân (intravenous-chemotherapy –IVC)

Hóa chất điều trị gồm 3 thuốc (Vincristin, Ectoposide và Carboplatin) hiện nay được sử dụng phổ biến trên toàn thế giới do thuốc chuyển hóa 1 lần và có thể xuyên thấm qua hàng rào máu - võng mạc [35], [42], [65]. Chỉ định hóa trị liệu tĩnh mạch toàn thân giúp làm co nhỏ khối u (hóa trị giảm tế bào-chemoreduction) trong trường hợp khối u lớn (nhóm B, C, D và/hoặc E), sau đó phối hợp với điều trị tại mắt (quang đông, nhiệt đông, lạnh đông, đĩa phóng xạ...) giúp bảo tồn nhãn cầu và thị lực, hạn chế xạ trị ngoài và khoét bỏ nhãn cầu. Hóa chất tĩnh mạch còn có thể chỉ định điều trị các khối u nhỏ ở gần hoàng điểm và đĩa thị, vì các phương pháp điều trị tại mắt có thể gây mất thị lực đáng kể khi áp dụng tại những vị trí này. Với phác đồ điều trị 3 thuốc (bảng 1.5) [35], hầu hết các khối u nội nhãn thoái triển 1 phần sau 1 - 6 liệu trình giúp cho việc điều trị tại chỗ có hiệu quả hơn để bảo tồn nhãn cầu và tránh xạ trị ngoài tới 90% ở các nhóm bệnh nhẹ và trung bình (nhóm B, C) [66].

Bảng 1.5. Phác đồ điều trị hóa chất toàn thân [35]

<i>Thuốc/Liều dùng /Thời gian dùng</i>
Carboplatin (Carbo) 560mg/m ² (hoặc 18,6mg/kg nếu trẻ dưới 36 tháng) tiêm tĩnh mạch ngày thứ 1
Vincristine (VCR) 1,5mg/m ² hoặc (0,05mg/kg nếu trẻ dưới 36 tháng) tiêm tĩnh mạch ngày thứ 1, liều không quá 2mg
Etoposide (VP - 16) 150mg/m ² (hoặc 5mg/kg nếu trẻ dưới 36 tháng) tiêm tĩnh mạch ngày thứ 1+ ngày thứ 2
<i>Liệu pháp thực hiện trong 6 chu kỳ cách nhau 21-28 ngày. Trước mỗi chu kỳ, yêu cầu số lượng bạch cầu đa nhân ≥ 750 tế bào/μl và tiểu cầu ≥ 75000 tế bào/μl</i>

Mặc dù phần lớn bệnh nhân không biểu hiện bất kỳ tác dụng phụ dài hạn nào có ý nghĩa thống kê liên quan đến hóa trị, nhưng độc tính nặng cũng đã được báo cáo [28]. Các biến chứng nặng có thể gây tử vong do điều trị hóa chất toàn thân bao gồm độc tính của hóa trị, gây các khối u ác tính thứ phát như bệnh bạch cầu tủy cấp liên quan đến Etoposide [67], [68] hoặc gây biến chứng lâu dài làm giảm thính lực do Carboplatin [69].

B. Tiêm hóa chất vào động mạch mắt (Intra arterial Chemotherapy – IAC)

Các nghiên cứu thử nghiệm thấy rằng Melphalan là thuốc có tác dụng điều trị tốt nhất với các khối UNBVM nhưng chỉ có thể tiêm trực tiếp chứ không dùng được bằng đường truyền tĩnh mạch do độc tính và tác dụng phụ toàn thân mạnh. Kỹ thuật lần đầu tiên được Yamane (2004) áp dụng tại Nhật Bản sau đó được Abramson (2008) tại Mỹ cải tiến và phát triển thành kỹ thuật tiêm hóa chất nội động mạch mắt (intra-arterial chemotherapy – IAC) [70]. Hiện nay phương pháp này sử dụng ở các trung tâm điều trị UNBVM lớn trên thế giới để điều trị bảo tồn các mắt bị bệnh giai đoạn nặng mà không đáp ứng với phác đồ điều trị thông thường [71], [72]. Mức độ hóa chất tập trung trong mắt cao hơn gấp 10 lần so với hóa chất toàn thân và mức độ ảnh hưởng toàn thân thấp hơn [70]. Nhưng kỹ thuật này cũng có khả năng gây độc cho võng mạc cao hơn, gây tổn thương mạch máu, tích tụ tia xạ sau nhiều lần trị liệu (do thực hiện can thiệp dưới màn tăng sáng) có thể gây đục thủy tinh thể và ung thư thứ phát, hiện nay kỹ thuật được khuyến cáo chỉ nên áp dụng với tiêu chuẩn lựa chọn rõ ràng như mắt độc nhất giai đoạn nặng mà không đáp ứng hoặc chống chỉ định với hóa chất toàn thân hoặc các khối u tái phát. Youself (2016) đã báo cáo tổng kết 655 bệnh nhân với 757 mắt được thực hiện 2350 lần tiêm với kết quả tỉ lệ bảo tồn nhãn cầu chung là 66%. Biến chứng thường gặp là teo hắc võng mạc, tắc mạch mắt và có 20 trẻ bị di căn [13]. Bên cạnh đó, phương pháp này cần trang thiết bị đắt tiền và cần các chuyên gia về can thiệp mạch máu não, nên ít khả năng áp dụng tại các nước đang phát triển hoặc các nước nghèo.

1.2.2.2. Xạ trị ngoài (*External beam radiotherapy – EBRT*)

Năm 1903, Hilgartener lần đầu áp dụng thành công phương pháp xạ trị và phương pháp này đã từng được coi là phương pháp điều trị duy nhất, phổ biến để bảo tồn nhãn cầu cho đến cuối của thập kỷ 1980. Tuy nhiên phương pháp này để lại nhiều biến chứng tại chỗ (thiếu sản xương và tổ chức liên kết trong hốc mắt và vùng mắt, khô mắt, đục thể thủy tinh...) hoặc làm tăng nguy cơ ung thư thứ phát, đặc biệt trên những bệnh nhân có đột biến gen RB1. Báo cáo về tỷ lệ tích lũy ung thư thứ hai tăng ở bệnh nhân được điều trị tia xạ (35%) so với bệnh nhân không điều trị bằng tia xạ (6%) [73]. Chính vì vậy hiện nay, xạ trị được sử dụng để điều trị bảo tồn nhãn cầu chỉ được áp dụng khi các phương pháp điều trị bảo tồn khác thất bại [74].

1.2.3. Các phương pháp sử dụng ứng dụng di truyền phân tử

Protein của UNBVM bình thường gắn và ức chế yếu tố phiên mã E2F, khi liên kết với histamine deacetylase (HDAC) làm cho ngừng phiên mã Protein của UNBVM, dẫn đến sự gia tăng tế bào không kiểm soát. Các tiến bộ trong việc phát triển các phương pháp điều trị đích (targeted therapeutics) như chất chống tăng sinh mạch hoặc giảm oxy trong mô đích UNBVM đang được phát triển nhưng mới chỉ hạn chế trên mô hình động vật thực nghiệm [75], [76]. Điều trị đích bao gồm: Nutlin 3A, thuốc ức chế HDAC, các chất ức chế phân tử của MYCN, Oncogen, Tyrosine kinase (SYK). Tất cả -những nghiên cứu đang được tiến hành này cho thấy rằng để có một thuốc mới được áp dụng trên lâm sàng, các vấn đề như dược học tại mắt bao gồm đánh giá dược động học và an toàn là cần thiết. Hạn chế trong mô hình động vật là các con chuột chuyển gen không hoàn toàn giống như các bước kích hoạt của UNBVM trên người. Cơ chế này không giống với cơ chế phát triển UNBVM ở người khi khối u phát triển từ võng mạc và thay đổi trong hàng rào máu-võng mạc gây khó khăn cho việc áp dụng trên người.

1.2.4. Các nghiên cứu đánh giá điều trị bảo tồn nhãn cầu trong UNBVM

Nếu điều trị kết quả tốt, các khối u sẽ hết hoạt tính, thoái triển và sẽ giảm kích thước một phần hoặc toàn bộ.



Hình 1.6. Các hình thái thoái triển của UNBVM.

(A). Khối u trước điều trị. (B). Khối u thoái triển hình thái 1. (C). 3 khối u trước điều trị. (D). Khối u thoái triển hình thái 0 (*), hình thái 2 (**), hình thái 3 (***).

(E). Khối u trước điều trị. (F). Khối u thoái triển hình thái 4

(Nguồn: Retinoblastoma [35])

Tùy kích thước khối u, phương pháp điều trị và thời gian theo dõi mà các khối u sẽ thoái triển theo nhiều hình thái khác nhau [35]. Có 5 hình thái thoái triển [77], bao gồm:

- Hình thái 0: khối u thoái triển hoàn toàn (Hình 1.6D)
- Hình thái 1: khối u thoái triển, thay thế bằng khối tổ chức liên kết bị canxi hóa hoàn toàn (Hình 1.6B)
- Hình thái 2: khối u thoái triển, thay thế bằng khối tổ chức liên kết không có canxi hóa (Hình 1.6D)
- Hình thái 3: khối u thoái triển, thay thế bằng khối tổ chức liên kết có canxi hóa một phần (Hình 1.6D)
- Hình thái 4: khối u thoái triển, thay thế bằng sẹo hắc VM phẳng (Hình 1.6F).

1.2.4.1. Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu bằng phương pháp xạ trị ngoài

Năm 1921, các nhà khoa học đã lần đầu tiên báo cáo kết quả bảo tồn thành công mắt bị UNBVM bằng phương pháp xạ trị. Sau đó, các nhà khoa học như Resse và cộng sự (Mỹ) từng bước nghiên cứu cho phù hợp với thực tế điều trị như giảm dần liều tia xạ, nguồn tia xạ tập trung chủ yếu vào nhãn cầu, và chia nhỏ liều điều trị trong nhiều ngày ... [78]. Phương pháp xạ trị ngoài điều trị bảo tồn nhãn cầu trong UNBVM đã đạt các kết quả thành công hơn trước, kiểm soát khối u tại chỗ với tỷ lệ là 41 - 56% và có thị lực $\geq 20/40$ đạt 52,6%, tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu là từ 60 - 100% tùy giai đoạn bệnh [79], [80], [81].

Tuy nhiên phương pháp này gây ra nhiều biến chứng tại mắt và toàn thân trong quá trình bảo tồn nhãn cầu. Tỷ lệ tích lũy gây ung thư thứ phát tăng lên đến 35% trên các bệnh nhân điều trị bằng xạ trị so với 6% trên các bệnh nhân không điều trị bằng tia xạ. Do vậy hiện nay xạ trị được sử dụng để điều trị bảo tồn nhãn cầu chỉ được áp dụng khi các phương pháp điều trị bảo tồn khác thất bại [74] và chủ yếu được dùng kết hợp với hóa chất liều cao trong

các trường hợp UNBVM xuất ngoại [42]. Ở Việt Nam, trước đây cũng có vài trường hợp UNBVM được điều trị bảo tồn nhưng kết quả không cao, biến chứng thiếu sản vùng mắt nhiều nên không được áp dụng và nghiên cứu.

1.2.4.2. Phương pháp đặt đĩa phóng xạ ngoài củng mạc tại vị trí u

Từ năm 1930, lần đầu tiên kỹ thuật đặt đĩa phóng xạ trực tiếp ngoài củng mạc mắt vùng khối u được áp dụng, giúp cho nguồn tia xạ trực tiếp tại mắt và tránh các biến chứng của phương pháp xạ trị ngoại [63]. Hiện nay, đồng vị ^{125}I và ^{106}Ru được báo cáo có tác dụng điều trị rất tốt trong bảo tồn UNBVM [82] với tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu là 58,7% sau 2 năm theo dõi [83]. Tuy vậy, phương pháp này có thể gây biến chứng như bệnh võng mạc do tia xạ, bong võng mạc, tăng sinh võng mạc, đục thể thủy tinh ... Phương pháp này chỉ định trong trường hợp khối u tái phát ở VM chu biên sau các phương pháp điều trị bảo tồn thông thường. Đây là kỹ thuật khó và đòi hỏi phải phẫu thuật lại để lấy đĩa phóng xạ ra, đồng thời chi phí cho mua cũng như bảo quản đĩa phóng xạ này rất cao, những nước nghèo và đang phát triển (trong đó có Việt Nam) rất khó có thể áp dụng phương pháp này [84], [85].

1.2.4.3. Kết quả phương pháp điều trị trực tiếp khối u tại mắt

Năm 1959, Meyer-Schwickerath đề ra ý tưởng và lần đầu tiên áp dụng quang đông bằng laser xenon để điều trị khối u nhỏ. Đồng thời những năm 1960, Harvey Lincoff và cs cũng áp dụng phương pháp điều trị lạnh đông trong điều trị UNBVM nhỏ ở chu biên để bảo tồn nhãn cầu tốt hơn [78]. Ban đầu, laser tại mắt được sử dụng dưới tác dụng quang đông trực tiếp quanh khối u nhỏ. Tuy nhiên, các báo cáo cho thấy quang đông bằng laser để lại vùng sẹo hắc võng mạc rộng hơn kích thước khối u ban đầu và gần như ít tác dụng đối với những khối u to trên 3mm. Vì vậy laser nhiệt đông được áp dụng và thay thế trong việc điều trị đơn thuần khối u nhỏ vùng hậu cực hoặc điều trị phối hợp với hóa chất toàn thân, hoặc lặp lại, bổ sung khi khối u tái phát, tỷ lệ kiểm soát u cao tới gần 100% [86]. Shields và cs (1999) đã sử dụng laser

hiệu quả điều trị cho 188 khối u có đường kính trung bình là 3 mm và cao là 2 mm, thấy khối u thoái triển 86% [87]. Nghiên cứu của Abramson (2004) điều trị 91 khối u đường kính dưới 1,5 đường kính đĩa thị, có 92% khối u được điều trị khỏi bằng laser nhiệt đơn thuần [47].

Đối với những mắt có nhiều khối u nhỏ có thể kết hợp nhiệt đông bằng laser và lạnh đông, tùy theo vị trí và kích thước. Số liệu trình điều trị phụ thuộc vào đáp ứng của từng khối u. Các nghiên cứu hiện nay cho thấy phương pháp laser nhiệt và lạnh đông được chỉ định đơn thuần cho các khối u nhỏ (nhóm A- ICRB) đạt kết quả thoái triển 100% [44].

1.2.4.4. Phương pháp phối hợp hóa chất tĩnh mạch toàn thân và điều trị tại mắt

Trước những năm 1990, hóa chất đã từng được sử dụng phối hợp với xạ trị trong các trường hợp khối u xuất ngoại nhưng kết quả điều trị không cao. Tuy nhiên, theo các bác sĩ ung thư nhi nhận thấy các hóa chất như Carboplatin, Cisplatin và Etoposide rất có tác dụng với các khối u có nguồn gốc ngoại bì thần kinh (như u nguyên bào thần kinh) vì có khả năng thấm qua các hàng rào máu- não. UNBVM cũng có nguồn gốc từ ngoại bì thần kinh nên cũng có thể sử dụng được những thuốc có thể ngấm qua hàng rào máu - võng mạc. Hơn nữa, các nhà nghiên cứu thấy rằng khi các khối u lớn (trên 3mm) thì các phương pháp điều trị tại mắt như laser nhiệt hoặc lạnh đông sẽ không thể làm khối u thoái triển hết được, bên cạnh đó có thể làm tổn thương rộng ra vùng võng mạc lành. Đồng thời, các nhà nghiên cứu chỉ ra rằng điều trị hóa chất toàn thân đơn thuần cũng không đủ thoái triển hoàn toàn khối u mà vẫn cần phải có điều trị tại mắt phối hợp mới có thể đảm bảo kiểm soát hoạt tính, làm thoái triển khối u. Việc sử dụng hóa chất làm giảm hoặc co nhỏ khối u trước khi điều trị tại mắt cũng giống như đã áp dụng điều trị cho các khối u của những loại ung thư khác, còn được gọi là phương pháp hóa trị giảm tế bào (chemoreduction- CRD) [88].

Các nhóm nghiên cứu của Murphee [89] và Shields [90] đã đưa ra áp dụng phương pháp điều trị hóa chất giảm tế bào trước 1-2 chu kỳ sau đó kết hợp với điều trị tại mắt (laser nhiệt hoặc lạnh đông) trong 3 - 6 chu kỳ tiếp theo. Trong nghiên cứu bước đầu của Shields và cs (1996) trên 53 khối u của 31 mắt, thấy rằng khối UNBVM nội nhãn đáp ứng 46% với hóa chất tĩnh mạch. Khối u co nhỏ về đường kính trung bình 35%, về chiều dày là 49% và hết dịch dưới VM hoàn toàn 76% sau điều trị hóa chất toàn thân kết hợp với điều trị tại chỗ. Nghiên cứu tiếp theo năm 2005, thực hiện nghiên cứu trong đó 28/68 khối u chỉ điều trị hóa chất toàn thân đơn thuần và 40/68 khối u có điều trị hóa chất kèm laser nhiệt thấy rằng tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị hóa chất tĩnh mạch đơn thuần là 35% sau 4 năm theo dõi so với 17% nhóm điều trị phối hợp [91]. Ngoài ra, các nghiên cứu cho thấy rằng sự phối hợp giữa hóa chất toàn thân và điều trị tại mắt (laser/lạnh đông) không chỉ là sự kết hợp thông thường mà còn là sự tương tác giữa năng lượng nhiệt (tạo phản ứng viêm) giúp hóa chất ngấm nhanh và nhiều vào tổ chức u.

Như vậy các nghiên cứu trong khoảng 20 năm gần đây cho thấy trẻ bị UNBVM có tiên lượng sống rất cao, điều quan trọng là nâng cao chất lượng cuộc sống cho trẻ bị bệnh. Không chỉ bảo tồn đôi mắt cho trẻ mà còn cần phải bảo tồn cả thị lực giúp cho trẻ có thể hòa nhập với cuộc sống. Nếu phương pháp xạ trị ngoài là phương pháp bảo tồn nhãn cầu trên bệnh nhân UNBVM duy nhất từ những năm 1900 thì ngày nay đã là phương pháp lựa chọn cuối cùng cân nhắc sau khi các phương pháp điều trị bảo tồn mới – an toàn và hiệu quả bị thất bại. Lựa chọn hàng đầu hiện nay là điều trị tại mắt (laser nhiệt đông, lạnh đông) cho các khối u nhỏ hoặc kết hợp với hóa chất toàn thân cho các khối u lớn. Tiêm hóa chất động mạch mắt là phương pháp mới đang được áp dụng trong 1 số trường hợp cụ thể tại một số trung tâm điều trị UNBVM lớn trên thế giới với cân nhắc chỉ định và áp dụng tại các nước đang phát triển [42].

Tại Việt Nam, do bệnh hiếm gặp và tiên lượng nặng nên có rất ít nghiên cứu về UNBVM được báo cáo. Báo cáo của Phạm Trọng Văn và cộng sự (2016) nghiên cứu hồi cứu trong 10 năm (2004-2013) có 289 bệnh nhân UNBVM được điều trị cắt bỏ nhãn cầu tại Bệnh viện Mắt trung ương [9], nhưng không đề cập được số liệu về việc điều trị bảo tồn nhãn cầu, do bệnh nhân UNBVM thường đến ở giai đoạn muộn (nhóm D,E) thậm chí khi khối u đã xuất ngoại nên chủ yếu vẫn là điều trị cắt bỏ nhãn cầu để bảo tồn tính mạng cho bệnh nhân. Nghiên cứu bước đầu của việc phối hợp điều trị hóa chất toàn thân và điều trị tại mắt theo báo cáo của Phạm Thị Việt Hương và cs (2009), trên 33 bệnh nhi chẩn đoán xác định UNBVM điều trị tại bệnh viện K từ 6/2005 đến 10/2009, sau 6 đợt hóa trị phác đồ Etoposide + Carboplatin tỷ lệ bảo tồn chung là 90,9%, nhưng chủ yếu là nhóm bệnh giai đoạn nhẹ. Cũng theo nghiên cứu này theo dõi 52 tháng, 81,8% đang sống khỏe mạnh, sống thêm không bệnh trung bình $17,2 \pm 16$ tháng, tối đa 48 tháng [92]. Báo cáo của Nguyễn Ngọc Châu Trang và cộng sự (2014), nghiên cứu trên 52 mắt của 52 bệnh nhân UNBVM giai đoạn sớm (nhóm A,B,C) được điều trị bảo tồn bằng laser Diode phối hợp với hóa chất toàn thân, kết quả đáp ứng tốt, khối u thoái triển hoàn toàn với tỷ lệ 74,1% (nhóm A), 42,9% (nhóm B) và 50,0% (nhóm C) [93]. Tuy vậy, chưa có báo cáo nào nghiên cứu về các phương pháp điều trị bảo tồn tại mắt (laser, lạnh đông) đơn thuần hoặc phối hợp hóa chất toàn thân trên các nhóm UNBVM nội nhãn.

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

Kết quả điều trị UNBVM không chỉ liên quan với các đặc điểm của bệnh nhân cụ thể mà còn liên quan tới sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân và gia đình, sự phối hợp giữa các phương pháp điều trị tại chỗ, toàn thân và giữa các chuyên khoa (mắt, ung thư, nhi khoa, di truyền, chẩn đoán hình ảnh...)

1.3.1. Phân nhóm bệnh UNBVM

Cũng như tất cả các bệnh lý khác, nếu có hệ thống phân loại tốt sẽ có sự lựa chọn các phương pháp điều trị phù hợp và hiệu quả điều trị sẽ được nâng cao. Do vậy, việc phân loại UNBVM chuẩn có ý nghĩa vô cùng to lớn trong chỉ định điều trị và tiên lượng. Mặc dù điều trị bảo tồn nhãn cầu trong UNBVM bắt đầu từ những năm đầu của thế kỷ 20 nhưng đến năm 1963, phân loại Reese - Ellsworth mới được công bố và áp dụng rộng rãi trên thế giới. Phân loại này chia các khối UNBVM nội nhãn thành 5 nhóm từ nhẹ đến nặng (RE I đến V), về cơ bản vẫn xác định tiên lượng điều trị bảo tồn nhãn cầu theo đáp ứng với điều trị bằng xạ trị [94]. Từ những năm đầu 1990, các nhà nghiên cứu thấy rằng hóa trị toàn thân giúp khối u đáp ứng tốt, giảm tác dụng phụ của tia xạ (tại chỗ và toàn thân), có thể thay thế được phương pháp xạ trị ngoài trong điều trị bảo tồn nhãn cầu. Do vậy từ năm 2003, phân loại UNBVM nội nhãn quốc tế (International Intraocular Retinoblastoma Classification – IIRC) [95] đã được áp dụng rộng rãi. Phân loại này chia UNBVM nội nhãn thành 5 nhóm dựa trên kích thước, vị trí khối u và mức độ phát tán u (trong dịch kính và /hoặc dưới võng mạc) theo các mức độ từ nhẹ đến nặng (nhóm A, B, C, D, E) [96].

Sau quá trình áp dụng phân loại mới, các nhà khoa học thấy rằng có một số thay đổi về tiên lượng điều trị của nhóm E nên phân loại Quốc tế về UNBVM (International Classification of Retinoblastoma – ICRB) (bảng 1.2) ra đời. Đến năm 2011 nhóm ung thư nhi (Children’s Oncology Group – COG) đã chính thức áp dụng phân loại này. Phân loại này có giá trị cao do dựa vào tiến triển tự nhiên của khối u từ giai đoạn sớm đến giai đoạn muộn (nhóm E là ranh giới giữa khối u còn trong nội nhãn và xuất ngoại); khả năng điều trị bảo tồn được nhãn cầu giảm dần thì nguy cơ cắt bỏ nhãn cầu tăng dần. Tỷ lệ điều trị bảo tồn nhãn cầu giảm dần từ nhóm A (95 - 100%), đến nhóm B (85 - 100%), nhóm C (70 - 95%), nhóm D

(20 - 75%) và thấp nhất ở nhóm E (0 - 70%) tùy thuộc và các nghiên cứu tại các nước khác nhau [33], [95], [97].

1.3.2. Đặc điểm khối u nguyên bào võng mạc

- Kích thước khối u: Khối u đường kính lớn, dày và có phát tán u trong dịch kính là những khối u giai đoạn muộn và nguy cơ khoét bỏ nhãn cầu cao ($p < 0,001$) [98]. Theo nghiên cứu của Shields (2002), các mắt cần xạ trị ngoài và khoét bỏ nhãn cầu liên quan khối u dày hơn 5 mm [99].

- Số lượng khối u: khối u càng nhiều thì kết quả điều trị càng thấp ($p < 0,046$) do cần thời gian phải thực hiện laser quang đông hoặc nhiệt đông cũng như lạnh đông kéo dài, tổn thương võng mạc nhiều hơn, tăng nguy cơ xuất hiện các biến chứng như bong thanh dịch, xuất huyết võng mạc, đục thể thủy tinh, tổn thương giác mạc [98].

- Vị trí khối u: thị lực trung bình cao hơn ở các trường hợp khối u không ảnh hưởng đến vùng hoàng điểm. Hall và cs (1999) đã báo cáo có sự liên quan chặt chẽ giữa vị trí khối u và kết quả thị lực tuy kết quả vẫn đạt thị lực $\geq 20/40$ trong 33% khối u có kích thước 1,5 đường kính đĩa thị vị trí hoàng điểm [100].

- Phát tán u: là biểu hiện của khối u tiến triển làm cho phát tán, giải phóng các mảnh nhỏ vào khoang dưới võng mạc hoặc trong dịch kính... Tác giả Shields và cs (2002) báo cáo phát tán u có liên quan đến điều trị thất bại [99]. Theo báo cáo của Gündüz (2004) cũng thấy phát tán u dưới võng mạc và/hoặc trong dịch kính có liên quan đến việc tăng tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu có ý nghĩa với $p < 0,001$), do dịch kính và khoang dưới võng mạc (là các khoang vô mạch), ít đáp ứng với điều trị hóa chất toàn thân [98].

1.3.3. Độ tuổi bệnh nhân liên quan với kết quả điều trị

Tuổi bệnh nhân càng lớn thì kết quả điều trị càng xấu, nguy cơ di căn và khoét bỏ nhãn cầu cao do bệnh thường phát hiện muộn. Khối u lớn tại thời điểm chẩn đoán hoặc đã tiến triển đến giai đoạn nặng khiến cho việc kiểm soát khối u bằng hóa chất và điều trị tại chỗ rất khó khăn. Theo nghiên cứu của

Shields (2002) thấy các bệnh nhân ở nhóm tuổi trên 12 tháng tuổi có tỷ lệ phải điều trị xạ trị ngoài và khoét bỏ nhãn cầu cao hơn nhóm dưới 12 tháng tuổi [99]. Còn theo nghiên cứu của Gündüz (2004), có mối liên quan giữa kết quả điều trị bảo tồn UNBVM thành công ở nhóm tuổi dưới 12 tháng tuổi ($p < 0,01$) [98]. Tuy vậy một số nghiên cứu khác chỉ ra rằng nhóm tuổi bị bệnh trước 6 tháng tuổi có tỷ lệ xuất hiện khối u mới cao hơn nhóm sau 6 tháng tuổi [101], [102], [103]. Nghiên cứu Abramson (2002) có tỷ lệ xuất hiện khối u mới (45,1%) trên nhóm bệnh nhân chẩn đoán bệnh trước 6 tháng tuổi nhiều hơn tỷ lệ 14,2% của nhóm bệnh nhân trên 6 tháng tuổi [102].

1.3.4. Hoàn cảnh và thời gian phát hiện bệnh

Hoàn cảnh phát hiện: lí do đưa trẻ đến khám bệnh có liên quan đến việc phát hiện sớm và ảnh hưởng đến kết quả điều trị bảo tồn trên bệnh nhân UNBVM. Tuy nhiên hiện nay với các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh và di truyền của UNBVM, trên những trẻ có tiền sử gia đình bị UNBVM (bố, mẹ hoặc anh chị em ruột) hoặc có 1 mắt đã từng bị UNBVM cần khám sàng lọc. Báo cáo của Abramson (2002) thấy rằng tỷ lệ điều trị bảo tồn nhãn cầu của nhóm khám sàng lọc là 59,2% cao hơn so với nhóm bệnh nhân đến khám do có các triệu chứng tại mắt (ánh đồng tử trắng hoặc lác) là 18,6% với sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$).

Trong nhóm bệnh nhân không tiền sử UNBVM, nghiên cứu của Abramson (2002) với 2 lí do đến khám là ánh đồng tử trắng và lác, tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu chung thấp $< 20\%$ trong đó, nhóm có lí do đến khám lác có tỷ lệ 17% bảo tồn cao hơn so với 9% của nhóm dấu hiệu ánh đồng tử trắng ($p < 0,01$) [30].

Thời gian biểu hiện bệnh: theo nghiên cứu của Kashyap S (2012) nghiên cứu trên 326 mắt UNBVM bị khoét bỏ nhãn cầu, thấy rằng khi thời gian từ lúc phát hiện triệu chứng bệnh (ánh đồng tử trắng, lác, đỏ mắt...) trên 3 tháng có tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu cao hơn so với nhóm có thời gian biểu hiện

bệnh dưới 3 tháng có ý nghĩa ($p < 0,01$) [104]. Tương tự trong nghiên cứu của Kaliki S (2015) thấy có mối liên quan giữa thời gian xuất hiện bệnh trên 6 tháng với tỷ lệ khoét bỏ nhãn cầu là 21%. Nguyên nhân là khối u đã lớn và nếu càng để muộn, khối u càng phát triển rộng ra cả phía trước và sau, gây nguy cơ xâm lấn tại chỗ và toàn thân nhiều hơn [20].

1.3.5. Tiền sử gia đình và đột biến gen RB1

Nguyên nhân gây UNBVM do đột biến gen RB1 nằm trên nhiễm sắc thể số 13 [4]. Việc khám sàng lọc đáy mắt của con hoặc anh/chị/em ruột của bệnh nhân giúp cho việc phát hiện khối u khi còn rất nhỏ, kết quả điều trị bảo tồn sẽ cao hơn [30]. Tỷ lệ đột biến gen RB1 trên các nhóm bệnh nhân hình thái 1 mắt là 10 - 15% và hình thái 2 mắt là 90% [7]. Nghiên cứu của Abramson (2002) chỉ ra trong nhóm bệnh nhân không có tiền sử gia đình UNBVM thì tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu là 18,6% thấp hơn so với nhóm có tiền sử gia đình về UNBVM là 59,2% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả này được giải thích là do gia đình có ý thức phát hiện bệnh, được khám sàng lọc và định kỳ nên việc phát hiện bệnh ở giai đoạn nhẹ, khối u mới và/hoặc tái phát sớm và được điều trị ngay do vậy tỷ lệ điều trị bảo tồn thành công cao [30].

1.3.6. Thở mắt bị bệnh

Theo một số báo cáo 2/3 tổng số bệnh nhân UNBVM là hình thái 1 mắt và hầu hết đều đến khám bệnh ở giai đoạn nặng. Điều trị bảo tồn chỉ đặt ra trên các mắt có tiên lượng có thể giữ lại thị lực cho bệnh nhân. Cắt bỏ nhãn cầu thường được khuyến cáo trong trường hợp UNBVM thể 1 mắt ở giai đoạn nặng và mắt còn lại không có bệnh. Nghiên cứu của Mallipatna (2009) trên 130 bệnh nhân bị bệnh hình thái 1 mắt có 16/130 mắt (12,3%) có chỉ định điều trị bảo tồn, trong đó 2 bệnh nhân có tiền sử gia đình nên được phát hiện sớm, chỉ cần điều trị tại mắt. Những bệnh nhân thể 2 mắt, thường có tiền sử gia đình nên được phát hiện ngay từ khi còn nhỏ, do đó kết quả điều trị thành công cao hơn.

1.3.7. Hoàn cảnh kinh tế - xã hội

Tại các nước có nền kinh tế phát triển hiện nay, tỷ lệ sống của bệnh nhân UNBVM có thể đạt gần 100% với nhiều yếu tố như có trung tâm nghiên cứu và điều trị ung thư, tư vấn di truyền, khám sàng lọc phát hiện sớm, áp dụng các kỹ thuật phức tạp và hỗ trợ về kinh tế của các nhà hoạt động xã hội [41]. Nhưng tại các nước nghèo và đang phát triển, nơi chiếm 80% số bệnh nhân UNBVM trên toàn thế giới thì tiên lượng bảo tồn nhãn cầu, thậm chí tính mạng còn rất thấp do phát hiện bệnh và điều trị muộn [105]. Theo báo cáo của Fabian (2020) từ 153 nước trên thế giới có sự khác biệt trong tỷ lệ thành công của điều trị bảo tồn UNBVM giữa các nước phát triển so với các nước nghèo hoặc đang phát triển. Tại các nước có nền kinh tế cao tỷ lệ phát hiện khối u trong nội nhãn là 98,5%. Nhóm bệnh nhẹ và trung bình (nhóm A, B, C) chiếm 65,6%, đồng thời tỷ lệ điều trị bảo tồn nhãn cầu ở các nhóm giai đoạn nặng (nhóm D) là 60 - 75%. Trong khi đó tại các nước nghèo tỷ lệ phát hiện khối u còn trong nội nhãn chỉ có 50,9% và tỷ lệ bệnh nhân có bệnh ở nhóm nhẹ chỉ là 13,6% (các nước nghèo) và 26,8 - 50,2% (tại các nước đang phát triển). Với phương pháp điều trị cơ bản hiện nay (điều trị tại mắt phối hợp với hóa chất toàn thân) kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu ở các nhóm bệnh nhẹ có tỷ lệ thành công là 80 -100%, không có sự khác biệt giữa các nền kinh tế, nhưng ở nhóm bệnh nặng cần nhiều phương pháp điều trị hỗ trợ (tiêm hóa chất dịch kính, xạ trị, tiêm hóa chất nội động mạch) và cần thời gian điều trị dài, chi phí điều trị cao thì tỷ lệ điều trị bảo tồn nhãn cầu tại các nước nghèo rất thấp (0 - 20%). Trong khi đó tại các nước đang phát triển, tùy điều kiện của từng quốc gia, tỷ lệ này là 20 - 50% [106].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân có chẩn đoán UNBVM nội nhãn được điều trị tại khoa Mắt trẻ em – Bệnh viện Mắt trung ương từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UNBVM nội nhãn trên lâm sàng, siêu âm B và cộng hưởng từ (MRI) hốc mắt - sọ não (theo tiêu chuẩn mục 1.1.3) và phân nhóm UNBVM nội nhãn (theo bảng 1.2), bao gồm:

- + UNBVM trên 1 hoặc 2 mắt thuộc nhóm A, B, C, D
- + UNBVM trên 2 mắt thuộc nhóm E nhưng không có các dấu hiệu nặng như: xuất huyết nội nhãn, giả mủ tiền phòng, tân mạch mống mắt, tăng nhãn áp, giãn phình nhãn cầu hoặc teo nhãn cầu, giả viêm tổ chức hốc mắt vô khuẩn...

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có UNBVM nhóm E trên 1 hoặc 2 mắt có các dấu hiệu nặng.
- Bệnh nhân đã được điều trị bằng bất kỳ phương pháp điều trị bảo tồn nhãn cầu nào trước đó (truyền hóa chất tĩnh mạch, laser, lạnh đông...)
- Bệnh nhân có sức khỏe không đảm bảo để điều trị và theo dõi dưới gây mê hoặc truyền hóa chất toàn thân.
- Bệnh nhân có thời gian theo dõi không đủ 6 tháng sau khi dừng điều trị.
- Bệnh nhân và gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:

- Bệnh UNBVM là bệnh hiếm gặp, tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu thấp nên nhóm nghiên cứu lấy cỡ mẫu thuận tiện.

Qua thời gian tiến hành nghiên cứu được 48 mắt của 43 bệnh nhân.

2.2.3. Phương tiện và các trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

- Các trang thiết bị sẵn có dùng trong thăm khám và phẫu thuật.
- Bảng thị lực, nhãn áp kế, sinh hiển vi đèn khe, máy soi đáy mắt gián tiếp, kính Volk 90D, 28D, 20D.
- Sinh hiển vi phẫu thuật, sinh hiển vi đèn khe cầm tay.
- Dụng cụ MIIRetCamPro (India) kết hợp với máy điện thoại thông minh có cài ứng dụng MIIRetCam Pro App.
- Bộ dụng cụ khám mê: vành mi, ấn củng mạc, compa.



Hình 2.1. Một số trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

- Máy Laser Iridex 810, máy soi đáy mắt gián tiếp kép hợp Laser (Laser Indirect Ophthalmoscopy - LIO). Máy lạnh đông với đầu lạnh đông Retinal Probe.
- Hóa chất dùng trong điều trị theo phác đồ.
- Hồ sơ, phiếu khám theo quy định của Bộ Y tế.
- Phiếu theo dõi, thu thập thông tin bệnh nhân.
- Giấy hướng dẫn và giấy cam đoan đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

A- Hỏi bệnh và khám lâm sàng

- Tất cả bệnh nhân được hỏi và khám bệnh theo mẫu bệnh án thống nhất (Phụ lục).

Phần hỏi bệnh

- Các thông tin hành chính chung:
 - + Số hồ sơ bệnh án/ số phiếu khám
 - + Họ và tên bệnh nhân/ ngày tháng năm sinh/giới tính/địa chỉ
 - + Ngày điều trị:
 - + Hoàn cảnh phát hiện bệnh: Khám sàng lọc/ánh đèn tử trắng/lác/khác
 - + Thời gian tiến triển bệnh: thời gian phát hiện dấu hiệu tại mắt đầu tiên
 - + Bệnh nhân đã được khám và điều trị? chẩn đoán? phương pháp điều trị? thời gian điều trị?
 - + Tiền sử:
 - Tiền sử gia đình về UNBVM (bố, mẹ, anh chị em ruột)
 - Tiền sử bản thân: Bệnh tại mắt: UNBVM/bệnh mắt khác
 - Bệnh toàn thân.

B. Phần khám bệnh

**** Toàn thân:***

- Khám và phát hiện có bệnh toàn thân phối hợp hay không
- Kiểm tra hệ bạch huyết vùng đầu mặt cổ (hạch trước tai, hạch dọc cơ ức đòn chũm, dưới hàm...).

****Xác định mắt bị bệnh: mắt phải/mắt trái/hai mắt***

- Khám lác và vận nhãn: có lác hay không/ hình thái lác: lác trong hay lác ngoài/ rung giật nhãn cầu
- Khám các tình trạng nhãn cầu: bình thường hay lồi mắt, teo nhãn cầu, giãn lồi củng mạc

**** Khám mắt dưới gậy mê toàn thân khi đồng tử dẫn với máy soi đáy mắt gián tiếp***

-Bán phần trước:

- + Nhãn áp: đo bằng nhãn áp kế Maclakop
- + Khám bán phần trước: bình thường hoặc ghi lại bất thường (nếu có)
- + Khám đáy mắt:
- Võng mạc: bình thường hay có xuất huyết võng mạc và khối u võng mạc

****Đặc điểm u:***

- + *Xác định số lượng u trên toàn bộ võng mạc*
 - + *Đo kích thước u:* đo kích thước u trên siêu âm (đường kính lớn nhất của khối u và độ dày khối u)
 - + *Xác định vị trí khối u trên võng mạc*
 - Phát tán u: hình ảnh đám tế bào u phát tán ngoài khối u (trong dịch kính hoặc võng mạc)
 - Dịch dưới võng mạc và bong võng mạc: chia 3 mức độ: không có, $\leq 3\text{mm}$ quanh khối u, $>3\text{mm}$ quanh khối u.
 - Dịch kính: trong hoặc có xuất huyết
- Các đặc điểm của võng mạc được chụp ảnh và ghi lại trên hình vẽ lược đồ võng mạc trong hồ sơ theo dõi.

C. Khám nghiệm bổ sung

* *Siêu âm*: được tiến hành tại Bệnh viện Mắt Trung ương, xác định

- Có khối u nội nhãn, canxi hóa trong khối u, đo kích thước khối u (đường kính đáy lớn nhất, độ dày) và số lượng u
- Đánh giá tình trạng dịch kính, tình trạng hốc mắt.

**Chụp cộng hưởng từ*: bệnh nhân được chụp dưới gây mê tại các bệnh viện đa khoa có máy MRI với độ phân giải từ 1.5Tesla trở lên, có tiêm thuốc đối quang.

- Có khối u xuất phát từ võng mạc, giảm tín hiệu trên T1 và tăng tín hiệu trên T2, ngấm thuốc đối quang. Các khối u này được ghi nhận về số lượng, kích thước từng khối u (đường kính đáy và độ dày).

- Đánh giá tình trạng xâm lấn của khối u vào hắc mạc, tiền phòng, thị thần kinh, hốc mắt. Đánh giá đường đi thị thần kinh và nội sọ: xâm lấn, di căn hay u tuyến vùng dưới đồi.

**Xét nghiệm gen*: thực hiện tại Viện nghiên cứu hệ gen – Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt nam với mẫu máu ngoại biên của bệnh nhân, bằng kỹ thuật MLPA. Xác định mẫu có đột biến gen RB1 dương tính hay âm tính.

**Giải phẫu bệnh*: ghi nhận các kết quả giải phẫu bệnh đã có (nếu trước đó bệnh nhân đã được cắt bỏ nhãn cầu 1 mắt) hoặc phải cắt bỏ nhãn cầu sau thất bại của điều trị bảo tồn.

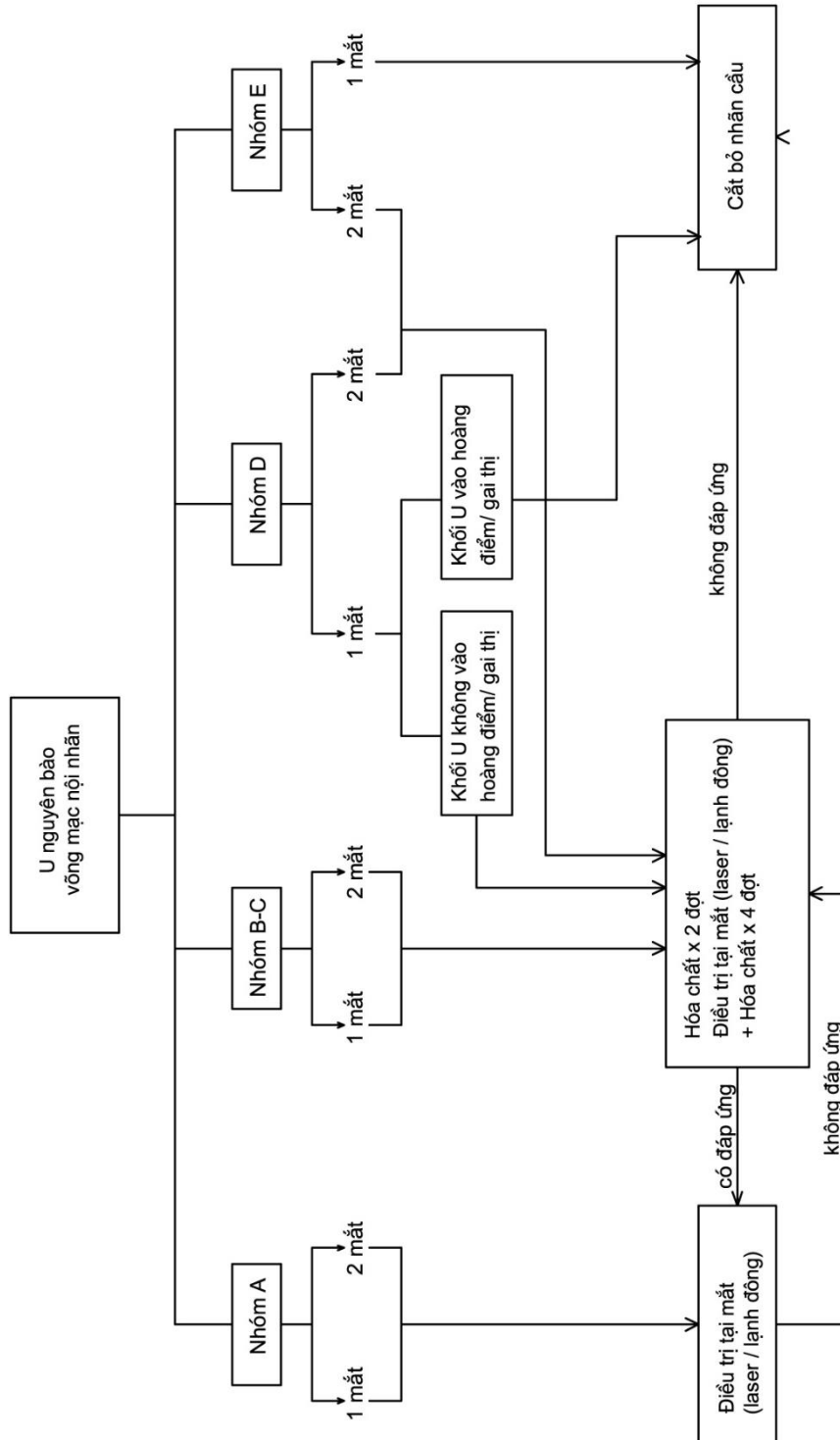
- Đặc điểm tính chất khối u: hướng nội /hướng ngoại/hỗn hợp.
- Các yếu tố nguy cơ: xâm lấn hắc mạc, thị thần kinh, tiền phòng.

2.2.4. Phân loại bệnh

- Thể mắt bị bệnh: Thể 1 mắt và thể 2 mắt.
- Phân nhóm bệnh của mắt theo phân loại quốc tế ICRB. Nếu mắt có nhiều khối u thì nhóm bệnh của mắt đó sẽ được phân theo nhóm của khối u có mức độ nặng nhất (xếp theo mức độ từ nhóm A đến E) (theo bảng 1.2).

2.2.4.3. Tiến hành điều trị

Nghiên cứu tiến hành điều trị theo sơ đồ 2.1



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ điều trị áp dụng trong nghiên cứu

Điều trị tại mắt (laser và/ hoặc lạnh đông)

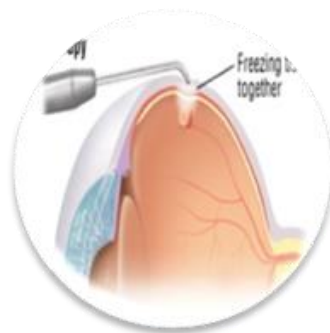
Chỉ định : đối với khối u nhóm A (trên 1 hoặc 2 mắt)

Thực hiện: tại Bệnh viện mắt trung ương

- Bệnh nhân được thực hiện kỹ thuật dưới gây mê toàn thân
- + Khám kiểm tra và xác định vị trí các khối UNBVM bằng máy soi đáy mắt gián tiếp kết hợp với ấn cứng mạc khi kiểm tra võng mạc chu biên.
- + Tùy từng vị trí khối u sẽ tiến hành laser nhiệt (đối với các khối ở vùng hậu cực, phía sau xích đạo) và lạnh đông (đối với các khối u vùng võng mạc chu biên, phía trước xích đạo).



Hình 2.2. Laser nhiệt điều trị u nguyên bào võng mạc



Hình 2.3. Lạnh đông điều trị u nguyên bào võng mạc

**Laser nhiệt đông:* Dùng máy laser Diode 810nm kết nối với máy soi đáy mắt gián tiếp. Thực hiện laser tại ranh giới khối u và võng mạc lành và trên bề mặt khối u, cường độ bắt đầu từ 200mW tăng dần đến khi đạt màu xám hơi trắng, thời gian xung 9000ms hoặc chế độ LP (long pulse), kích thước từ 300 - 1200 μ m (hình 2.1). Thời gian thực hiện khoảng 1 – 10 phút tùy thuộc kích thước khối u (chú ý tránh laser vào vùng hố trung tâm và đĩa thị). Có thể thực hiện nhiều lần đối với khối u lớn. Kết thúc tra thuốc mỡ kháng sinh, corticoid.

**Lạnh đông:* kỹ thuật áp đầu lạnh đông tại củng mạc tương ứng với trung tâm khối u, tiến hành lạnh đông đến khi thấy tuyết đông bao phủ đến bờ khối u thì dừng lại. Chờ tan đông hoàn toàn tự nhiên rồi tiếp tục lặp lại thao tác thêm 2 lần (hình 2.2). Có thể áp trực tiếp đầu lạnh đông qua kết mạc tại vị trí u. Nếu khối u ở phía sau hơn, gần sát xích đạo nhãn cầu, thì phải mở kết mạc sát rìa hoặc dùng đồ (cung phần tư vị trí khối u), áp đầu lạnh đông trực tiếp vào củng mạc sau đó khi kết thúc quá trình lạnh đông, khâu phủ phục hồi kết mạc bằng chỉ Vicryl 7.0. Kết thúc tra thuốc mỡ kháng sinh, corticoid.

- Bệnh nhân sẽ được khám lại dưới gây mê sau 1 tháng để đánh giá nếu khối u còn hoạt tính sẽ tiếp tục liệu trình điều trị tại mắt. Điều trị nhiều đợt đến khi khối u thoái triển hoàn toàn, mỗi đợt cách nhau 1 tháng. Ghi lại số đợt điều trị.

- Trường hợp sau đợt khám và điều trị 1 tháng mà thấy khối u tăng kích thước hoặc xuất hiện nhiều khối u mới, có phát tán u trong dịch kính và/hoặc dưới võng mạc sẽ chuyển sang điều trị phác đồ phối hợp với hóa chất tĩnh mạch toàn thân.

B. Điều trị tại mắt phối hợp với hóa chất toàn thân

Chỉ định: khối u nhóm B, C, D, E (trên 2 mắt) hoặc nhóm B, C, D (1 mắt) đủ tiêu chuẩn điều trị bảo tồn.

Thực hiện:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định tại Bệnh viện Mắt trung ương, nhóm bệnh chỉ định điều trị phối hợp.

- Bệnh nhân sẽ được chuyển sang khoa ung bướu nhi BV Nhi TW hoặc Khoa nhi BV K cơ sở 3 hoặc khoa nhi BV đa khoa Vinmec.

- Các bác sỹ chuyên khoa ung bướu nhi đánh giá sức khỏe tổng quát, tổng phân tích tế bào máu, nước tiểu, hóa sinh máu. Giải thích cho gia đình bệnh nhân về vấn đề sử dụng hóa chất tĩnh mạch (kết quả, tác dụng phụ).

- Sử dụng phác đồ hóa chất toàn thân tiêm tĩnh mạch bao gồm Vincristine sulfat, Etoposide và Carboplatin (bảng 1.5).

Thời gian điều trị được lên kế hoạch cho 6 chu kỳ (mỗi chu kỳ cách nhau 21 - 28 ngày). Trước mỗi chu kỳ hóa chất, bệnh nhân sẽ được khám lại tình trạng toàn thân (bệnh nhân không sốt, không có viêm nhiễm toàn thân cấp tính). Các chỉ số chức năng gan, thận bình thường và công thức máu (chỉ số hồng cầu và hemoglobin trong giới hạn bình thường, số lượng bạch cầu đa nhân ≥ 750 tế bào/ μ l và tiểu cầu ≥ 75000 tế bào/ μ l).

- Bệnh nhân sẽ được truyền hóa chất tĩnh mạch 2 kỳ đơn thuần tại khoa ung bướu nhi.

- Từ chu kỳ thứ 3 đến chu kỳ 6, bệnh nhân sẽ được bác sỹ nhãn khoa khám dưới gây mê, đánh giá và tiến hành điều trị tại mắt (laser nhiệt đông hoặc lạnh đông tùy vị trí khối u) tại Bệnh viện mắt trung ương rồi tiếp tục truyền hóa chất tĩnh mạch theo phác đồ. Nếu lần khám lại tại chu kỳ 4, 5 hoặc 6 mà khối u đã thoái triển hoàn toàn thì có thể dừng truyền hóa chất ngay không cần đủ 6 chu kỳ.

Ghi nhận: Nếu bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, bệnh nhân không thể chịu đựng được chế độ điều trị hoặc nếu tiếp tục điều trị sẽ gây nguy hiểm cho toàn thân hoặc tại mắt phải ngừng hóa chất ngay lập tức và tiến hành

đánh giá tình trạng khối u, có thể phải cắt bỏ nhãn cầu để bảo đảm an toàn cho bệnh nhân.

- Sau khi hết chu kỳ 6 của điều trị hóa chất tĩnh mạch, bệnh nhân được khám lại dưới gây mê để đánh giá kết quả. Nếu khối u có thoái triển nhưng còn hoạt tính tiếp tục điều trị đơn thuần tại mắt theo quy trình điều trị tại mắt.

+ Các đợt điều trị tại mắt dưới gây mê cách nhau 1 tháng đến khi khối u thoái triển hoàn toàn hoặc phải cắt bỏ nhãn cầu nếu khối u không đáp ứng điều trị (to hơn, bong võng mạc, phát tán u trong dịch kính và/hoặc dưới võng mạc nhiều...).

C. Ghi lại sự xuất hiện khối u mới và khối u tái phát

Khối u mới: là khối u xuất hiện tại vị trí khác so với các khối u đã được ghi nhận tại thời điểm khám ban đầu

Khối u tái phát: là xuất hiện đám tổ chức u ở tại vị trí khối u đã từng được điều trị khối ít nhất 1 tháng (kích thước $>1\text{mm}$ so với thời điểm dừng điều trị).

Khi có khối u mới hoặc khối u tái phát, các khối u này được:

- . Ghi lại vị trí, đo kích thước (đường kính ngang lớn nhất, độ cao), có kèm phát tán u hay không, phân nhóm theo phân loại quốc tế
- . Ghi lại ngày xuất hiện : u mới/u tái phát theo tháng
- . Điều trị: áp dụng và đánh giá như khối u ban đầu

D.Theo dõi sau điều trị

Khi khối u được đánh giá hết hoạt tính (theo các hình thoái triển của Shields 2009 [77] hình 1.6 hoặc phải chuyển sang cắt bỏ nhãn cầu thì sẽ tính đó là thời điểm dừng điều trị. Sau đó bệnh nhân được khám kiểm tra dưới gây mê liên tục 1 tháng/lần trong 3 tháng đầu, sau đó 3 tháng/lần đến khi bệnh nhân được 3 tuổi, sau đó 6 tháng một lần đến khi bệnh nhân được 6 tuổi. Đánh giá tại thời điểm kết thúc nghiên cứu 6/2019.

- Tại mỗi thời điểm khám lại

- Dấu hiệu thực thể:

+ Bán phần trước: 1. Bình thường 2. Bất thường

+ Đáy mắt:

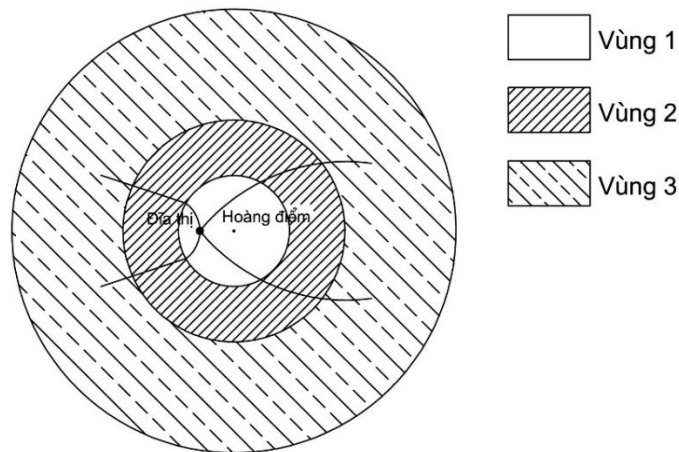
Khối u:

. Kích thước: Chỉ số đường kính ngang lớn nhất và độ dày khối u (cách đo kích thước – trang 36)

Chia chỉ số đường kính ngang lớn nhất và độ dày khối u: chia 4 nhóm:

1. $0 - \leq 3\text{mm}$ 2. Từ 3 - $\leq 6\text{mm}$ 3. Từ 6 - $\leq 12\text{mm}$ 4. $>12\text{mm}$

. Vị trí: chia 3 vùng (hình vẽ)



Hình 2.4. Phân vị trí khối u theo các vùng trên võng mạc

(Nguồn: *Rétino 2011 - conservative treatment [107]*)

1. Vùng 1: khối u nằm trong vùng hậu cực ($\leq 3\text{mm}$ quanh hoàng điểm và $\leq 1,5\text{mm}$ quanh gai thị - tương đương u nằm trong vòng tròn có bán kính 3mm tính hoàng điểm làm tâm)

2. Vùng 2: khối u nằm phía sau xích đạo (nằm trong vùng võng mạc từ ngoài vùng 1 đến võng mạc xích đạo – tương đương u nằm trong vùng bán kính gấp 2 lần bán kính vùng 1 tính hoàng điểm làm tâm)

3. Vùng 3: khối u nằm phía trước xích đạo (nằm trong vùng võng mạc từ xích đạo đến võng mạc chu biên tới Ora-seratta)

. Số lượng u/mắt

+ **Phát tán u:** chia 4 nhóm

1. Không có phát tán u hoặc bong võng mạc
2. Có phát tán u trong dịch kính hoặc dưới võng mạc $\leq 3\text{mm}$ quanh khối u
3. Có phát tán u trong dịch kính hoặc dưới võng mạc $> 3\text{mm}$ quanh khối u nhưng không có bong võng mạc kèm theo
4. Có phát tán u trong dịch kính hoặc dưới võng mạc $> 3\text{mm}$ quanh khối u có bong võng mạc $> 3\text{mm}$ kèm theo

Cận lâm sàng

- Siêu âm: xác định hình ảnh tổ chức đặc trong nội nhãn có canxi hóa
+ số lượng u

+ kích thước u

- Chụp MRI: hình ảnh tổ chức đặc nội nhãn có ngấm thuốc đối quang

+ số lượng u / kích thước u

- Kết quả xét nghiệm đột biến gen RB1: chia 2 nhóm: 1. Có 2. Không

- Kết quả giải phẫu bệnh: Chia 4 loại

1. U hướng nội (endophytic)

2. U hướng ngoại (exophytic)

3. U hướng hỗn hợp (mix)

4. Không xác định hướng tiến triển của u

2.2.5.2. *Đánh giá kết quả điều trị*

A- Các phương pháp điều trị

- Điều trị tại mắt: Laser nhiệt đông hoặc lạnh đông
 - Số u được điều trị (u nguyên phát/u mới/u tái phát)
 - Số đợt điều trị: tổng số và số đợt điều trị trung bình (ít nhất- nhiều nhất)
- Điều trị hóa chất toàn thân phối hợp với điều trị tại mắt
 - Số u được điều trị (u nguyên phát/u mới/u tái phát)

- Số đợt điều trị bổ sung bằng laser/lạnh đông: tổng số và số đợt điều trị trung bình (ít nhất- nhiều nhất)

Thời gian xuất hiện khối u mới/khối u tái phát trung bình (sớm nhất – muộn nhất) theo tháng.

B- Đánh giá đáp ứng điều trị của khối u và phát tán u

Khối u thoái triển: theo 5 hình thái [77], bao gồm:

Hình thái 0: khối u thoái triển hoàn toàn

Hình thái 1: khối u thoái triển, thay thế bằng khối tổ chức liên kết bị canxi hóa hoàn toàn

Hình thái 2: khối u thoái triển, thay thế bằng khối tổ chức liên kết không có canxi hóa

Hình thái 3: khối u thoái triển, thay thế bằng khối tổ chức liên kết có canxi hóa một phần

Hình thái 4: khối u thoái triển, thay thế bằng sẹo hắc VM phẳng

Khối u không thoái triển: không theo 1 trong 5 hình thái nêu trên, khối u tăng kích thước so với ban đầu.

Đánh giá phát tán u: (trong dịch kính, dưới võng mạc) và/hoặc bong võng mạc phối hợp: chia 3 mức độ

+ Không thoái triển: phát tán u hoặc bong võng mạc không thay đổi hoặc rộng hơn trước điều trị.

+ Thoái triển 1 phần: phát tán u giảm mật độ hoặc có canxi hóa 1 phần, hoặc vùng bong võng mạc giảm nhưng không hết hoàn toàn.

+ Thoái triển hoàn toàn: phát tán u hết hoặc canxi hóa hoàn toàn và võng mạc áp hoàn toàn.

Kết quả điều trị từng khối u: chia 3 mức

Tốt:

- Khối u thoái triển và phát tán u thoái triển hoàn toàn
- Không có tái phát cả trên khối u và phát tán u (trong DK và/hoặc dưới VM)

Trung bình:

- Khối u có tái phát nhưng thoái triển hoàn toàn sau điều trị bổ sung.

Xấu: khi gặp 1 trong các tiêu chí sau

- Khối u không thoái triển hoặc phát tán u thoái triển 1 phần hoặc không thoái triển.
- Tái phát cả trên khối u và/hoặc phát tán u (trong dịch kính và/hoặc dưới võng mạc) không thoái triển hoàn toàn sau điều trị bổ sung.

C. Biến chứng*- Biến chứng toàn thân*

- + Nhẹ: thiếu máu thoáng qua (giảm 1 trong 3 dòng tế bào máu hồng cầu- bạch cầu- tiêu cầu nhưng vẫn trong giá trị chấp nhận và tự hồi phục được)
- + Nặng: suy tủy, suy gan/thận phải dùng điều trị bảo tồn tại mắt hoặc di căn.

- Biến chứng tại mắt

- + Nhẹ: xuất huyết võng mạc nhỏ, đục thể thủy tinh dạng chấm hoặc khu trú < 3mm, teo mỏng mắt (chỉ cần theo dõi – không phải điều trị)
- + Nặng: xuất huyết dịch kính, phát tán u (dịch kính, võng mạc, vào tiền phòng), bong võng mạc, tăng nhãn áp, glôcôm tân mạch...(cần cắt bỏ nhãn cầu).

D. Kết quả điều trị chung tại mắt: chia 2 mức

Thành công: giữ được nhãn cầu và không có biến chứng tại mắt và toàn thân nặng (tất cả các khối u trong mắt đạt kết quả tốt và trung bình)

Thất bại: không giữ được nhãn cầu (có 1 hoặc nhiều khối u có kết quả xấu) và/hoặc có biến chứng tại mắt hoặc toàn thân nặng.

2.2.5.3. Đánh giá các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố với kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu trên mắt bị UNBVM

* Đánh giá mối liên quan nhóm bệnh theo phân loại quốc tế (nhóm A,B,C,D,E) với kết quả điều trị thành công/thất bại

* Đánh giá kết quả điều trị thành công/thất bại với một số đặc điểm của khối u:

- Đường kính lớn nhất của khối u
- Số lượng khối u/mắt
- Phát tán u/bong võng mạc

* Đánh giá liên quan giữa nhóm tuổi của bệnh nhân với kết quả điều trị thành công/thất bại. Đánh giá sự liên quan giữa nhóm tuổi điều trị và việc xuất hiện khối u mới/tái phát u

* Đánh giá mối liên quan giữa hình thái mắt bị bệnh (hình thái 1 mắt/2 mắt) và kết quả điều trị bảo tồn (thành công/thất bại).

* Đánh giá mối liên quan giữa lí do phát hiện bệnh (ánh đồng tử trắng/lác hoặc tiền sử bị UNBVM) với kết quả điều trị thành công/thất bại.

* Đánh giá mối liên qua giữa việc có tiền sử gia đình UNBVM hoặc có đột biến gen RB1 với kết quả điều trị bảo tồn (thành công/thất bại).

* Đánh giá mối liên quan giữa hoàn cảnh kinh tế - khu vực sống (thành thị/nông thôn và miền núi) với kết quả điều trị bảo tồn (thành công/thất bại).

2.3. Xử lý số liệu

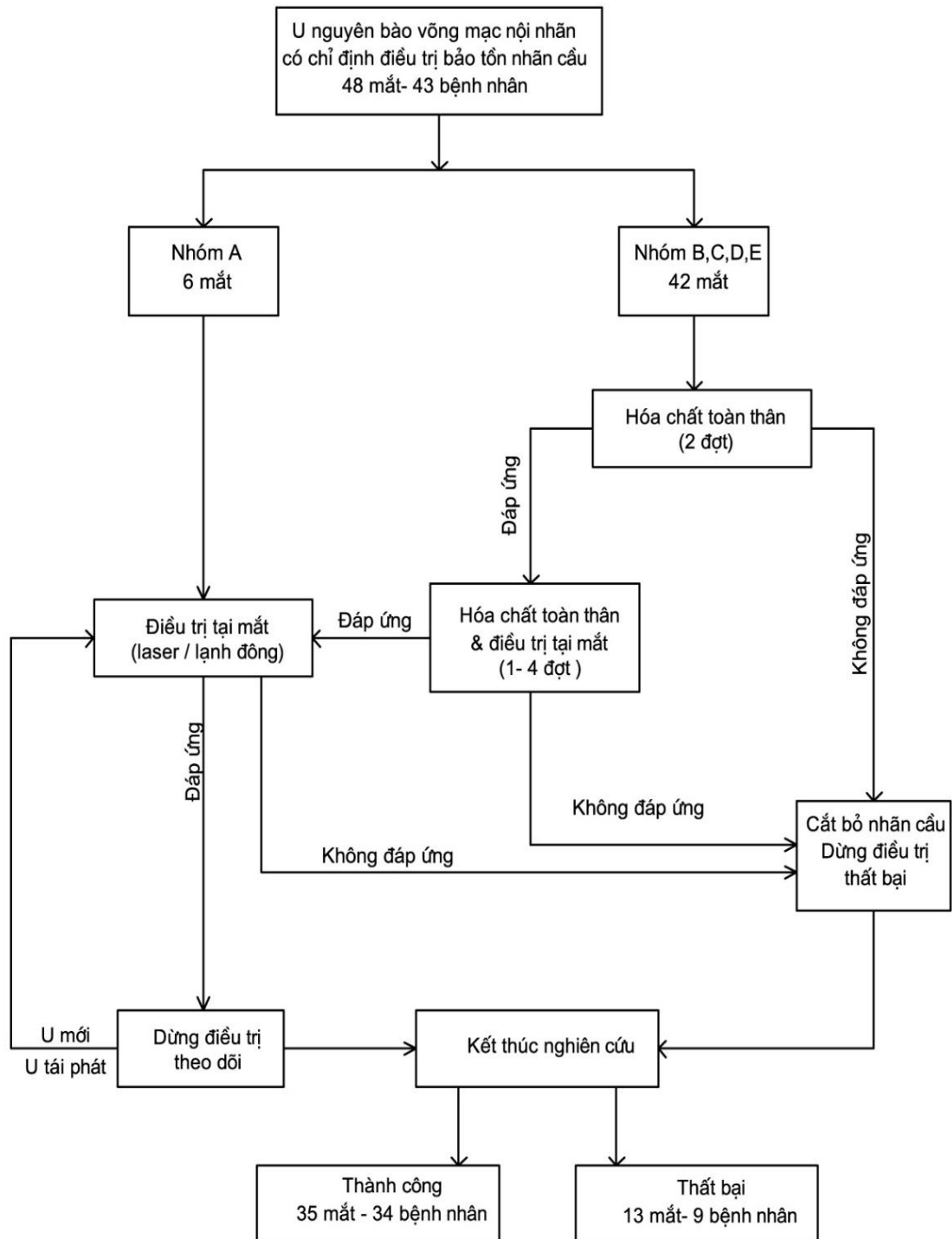
Số liệu được xử lý với sự trợ giúp của phần mềm thống kê SPSS 17.0. Tất cả số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, phân tích thống kê mô tả, so sánh trước sau với T ghép cặp, tính giá trị trung bình, phân tích một số mối tương quan với Pearson Chi Square test, Fischer Test...

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu được sự đồng ý của giám đốc bệnh viện Mắt trung ương, bộ môn Mắt và Khoa sau đại học trường đại học Y Hà Nội.

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

2.5. Sơ đồ nghiên cứu



CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 48 mắt UNBVM đủ tiêu chuẩn điều trị bảo tồn của 43 bệnh nhân điều trị tại Khoa Mắt trẻ em - Bệnh viện Mắt trung ương.

3.1.1. Đặc điểm về độ tuổi và giới tính

Tuổi của bệnh nhân được tính tại thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị, tính bằng số tháng tuổi.

Bảng 3.1. Phân bố về nhóm tuổi và giới tính

Giới tính	Nam	Nữ	Tổng số
Nhóm tuổi	(BN)	(BN)	(BN)
≤ 6 tháng	6	6	12
6 tháng - ≤ 12 tháng	4	6	10
> 12 tháng – 48 tháng	8	13	21
Tổng số (BN)	18	25	43

- Nghiên cứu tiến hành trên 18 trẻ nam (chiếm 41,9%) và 25 trẻ nữ (chiếm 58,1%). Tỷ lệ mắc bệnh giữa trẻ nam và nữ cũng không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi ($p = 0,286$ – Test χ^2).

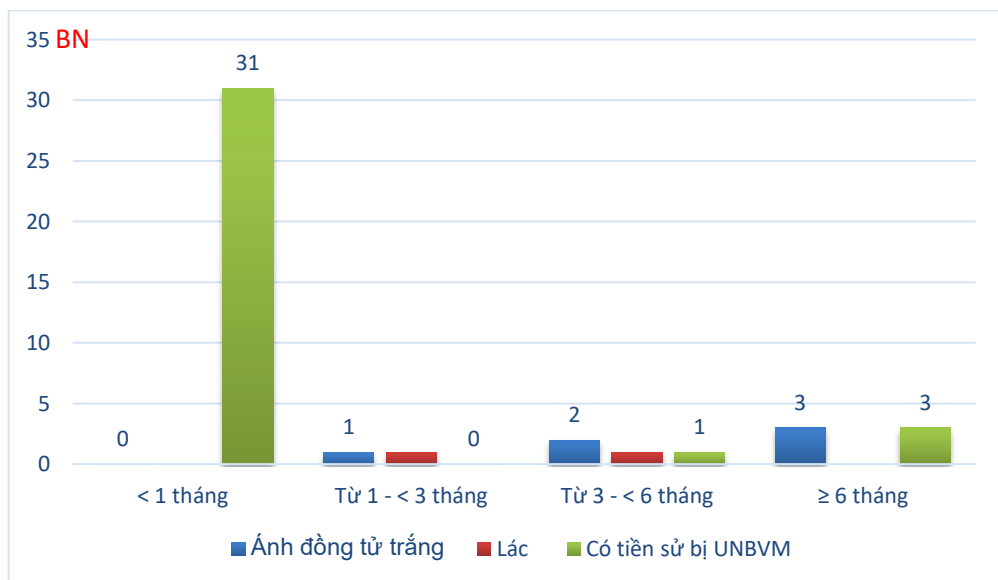
- Độ tuổi trung bình chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 15,7 tháng \pm 12,8 tháng (nhỏ tuổi nhất là 1 tháng tuổi - lớn tuổi nhất là 48 tháng tuổi), nhóm bệnh nhân bị bệnh 1 mắt là 26,2 \pm 14,7 tháng (8 - 48 tháng) và nhóm bệnh 2 mắt là 14,4 \pm 12,1 tháng (1- 25 tháng). 12 bệnh nhân (27,9%) được điều trị trước 6 tháng tuổi trong đó 5 bệnh nhân được điều trị lúc 1 tháng tuổi. Nhóm tuổi dưới 1 tuổi là 22 bệnh nhân (51%) và trên 1 tuổi là 21 bệnh nhân (49 %).

3.1.2. Dấu hiệu và thời gian phát hiện bệnh

Có 35/43 bệnh nhân (81,4%) được khám với lí do khám sàng lọc do có tiền sử một mắt được chẩn đoán và điều trị UNBVM. Còn lại có 6 bệnh nhân (13,9%) do phát hiện có ánh đồng tử trắng và chỉ có 2 bệnh nhân (4,7%) đến khám vì xuất hiện lác trong.

Bảng 3.2. Lí do đến khám và thời gian biểu hiện bệnh

Lí do Thời điểm	Ánh đồng tử trắng (BN)	Lác (BN)	Có tiền sử bị UNBVM (BN)	Tổng số (BN)
< 1 tháng	0	0	31	31
Từ 1 - < 3 tháng	1	1	0	2
Từ 3 - < 6 tháng	2	1	1	4
≥ 6 tháng	3	0	3	6
Tổng số (BN)	6	2	35	43



Biểu đồ 3.1. Lí do đến khám và thời gian biểu hiện bệnh

Trong 8 bệnh nhân đến khám với lý do ánh đồng tử trắng và lác, tất cả đều có biểu hiện bệnh trên 1 tháng. Không có bệnh nhân nào được điều trị bảo tồn khi có dấu hiệu ánh đồng tử trắng hoặc lác trên 12 tháng.

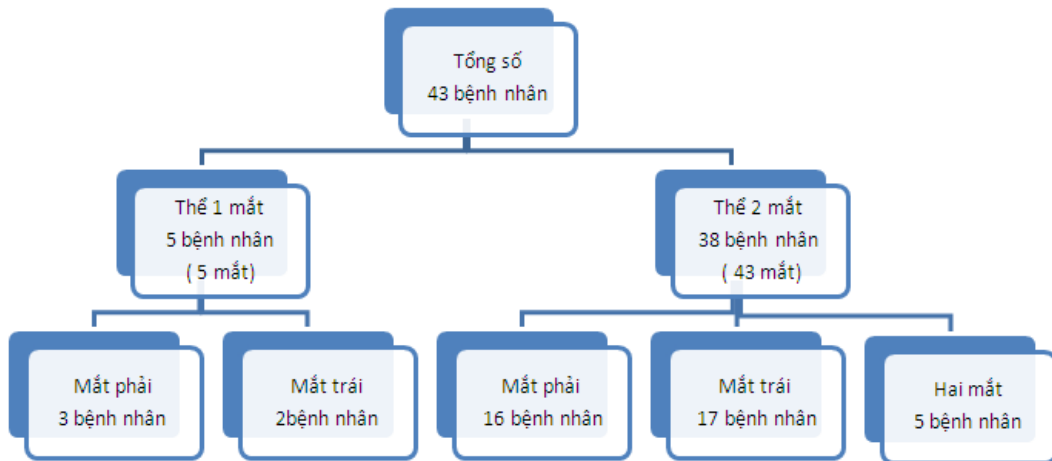
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng

3.1.3.1. Đặc điểm về thể mắt bị bệnh

- Theo biểu đồ 3.2, tỷ lệ mắc bệnh của mắt phải và mắt trái là như nhau, thể 1 mắt và thể 2 mắt với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$ -Test χ^2).

- 5/43 bệnh nhân (11,6%) bị bệnh 1 mắt, mắt còn lại được khám định kỳ và đến tại thời điểm dừng nghiên cứu không phát hiện bất kỳ dấu hiệu của khối u võng mạc nào ở mắt đó.

- 38 bệnh nhân thể 2 mắt (88,4%), trong đó có 4 bệnh nhân trước đây được cắt bỏ nhãn cầu và chẩn đoán UNBVM thể 1 mắt, sau quá trình theo dõi định kỳ, xuất hiện khối u ở mắt thứ 2.



Biểu đồ 3.2. Phân bố điều trị bảo tồn theo thể mắt bị bệnh

Trong các mắt đủ tiêu chuẩn điều trị bảo tồn:

- Có 5 mắt của 5 bệnh nhân bị bệnh thể 1 mắt
- Có 38 bệnh nhân thể 2 mắt trong đó có 33 bệnh nhân được điều trị bảo tồn 1 mắt (do mắt bên kia ở nhóm nặng cần phải cắt bỏ nhãn cầu) và 5 bệnh nhân được điều trị bảo tồn cả 2 mắt.

3.1.3.2. Đặc điểm các khối u được điều trị

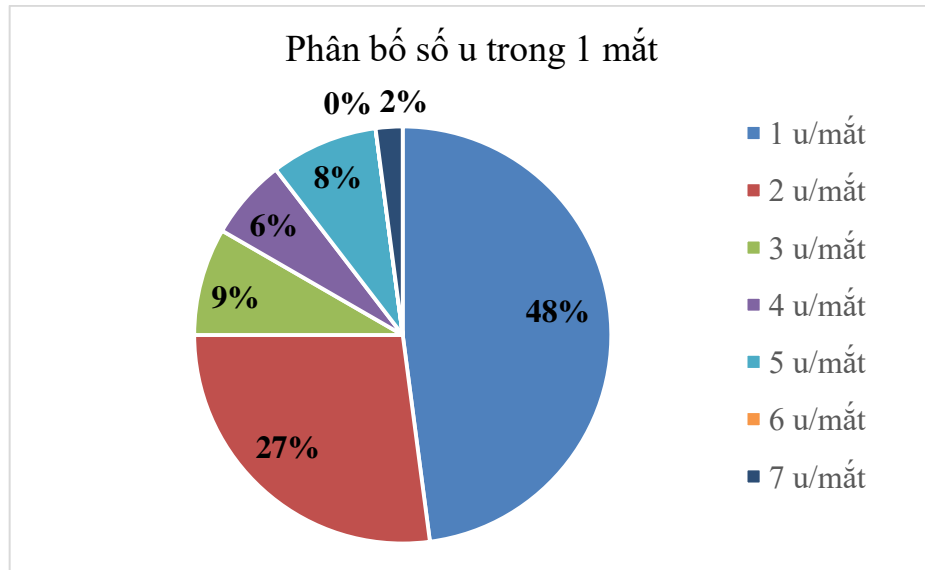
A- Số lượng khối u được điều trị

Theo bảng 3.3, nghiên cứu có tổng số 100 khối u được điều trị trên 48 mắt. Số khối u nhiều nhất ở mắt phải là 5 khối u (1 bệnh nhân) và mắt trái là 7 khối u (1 bệnh nhân).

Bảng 3.3. Số lượng khối u trong 1 mắt

Số khối u/mắt	Mắt phải	Mắt trái
1	13 mắt	10 mắt
2	8 mắt	5 mắt
3	2 mắt	2 mắt
4	0 mắt	3 mắt
5	1 mắt	3 mắt
6	0 mắt	0 mắt
7	0 mắt	1 mắt

- Số khối u trung bình ở một mắt là: $2,3 \pm 1,67$ u/mắt.
- 23/48 mắt (47,9%) có 1 khối u trong một mắt, còn 52,1% số mắt có từ 2 khối u trở lên (biểu đồ 3.3)



Biểu đồ 3.3. Phân bố số u trong một mắt

B- Các chỉ số kích thước u

Các khối UNBVM thường có hình tròn hoặc hình bầu dục. Các khối u có đường kính lớn nhất trung bình là $5,8 \pm 5,2\text{mm}$ (1 - 21mm) và độ dày trung bình $3,5 \pm 3,4\text{mm}$ (1 - 15mm).

Bảng 3.4. Đặc điểm kích thước khối u trước điều trị

Kích thước u	Đường kính lớn nhất	Độ dày
$\leq 3\text{mm}$	37 u (37%)	74 u (74%)
$>3 - \leq 6\text{mm}$	32 u (32%)	14 u (14%)
$>6 - \leq 15\text{mm}$	22 u (22%)	12 u (12%)
$> 15\text{mm}$	9 u (9%)	0 u (0%)
Trung bình	$5,8 \pm 5,2\text{mm}$ (1- 21mm)	$3,5 \pm 3,4\text{mm}$ (1- 15mm)

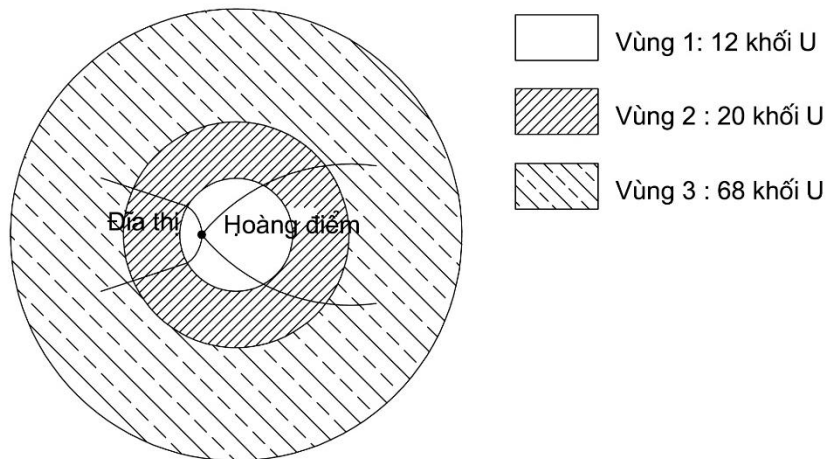
- Chỉ số đường kính lớn nhất: có 37% khối có kích thước dưới 3mm, 54% khối u có kích thước từ 3 - 15mm và 9 % có kích thước trên 15 mm.

- Chỉ số độ dày: có 74% khối u có độ dày dưới 3mm và có 12 % khối u có độ dày trên 6mm, và có 2 u có độ dày 15mm.

C- Vị trí khối u

Theo hình 3.1, vị trí khối u được phân bố:

- Có 12% khối u ở vùng võng mạc trung tâm (trong phạm vi 3mm quanh hoàng điểm và /hoặc 1,5 mm quanh gai thị), có 20% khối u vùng võng mạc ngoài trung tâm ra đến võng mạc xích đạo. 68 khối u nằm ở võng mạc chu biên (vùng 3).
- Trong 32 khối u mới xuất hiện trong quá điều trị và theo dõi có 29/32 (90,6%) nằm ở vùng 3.

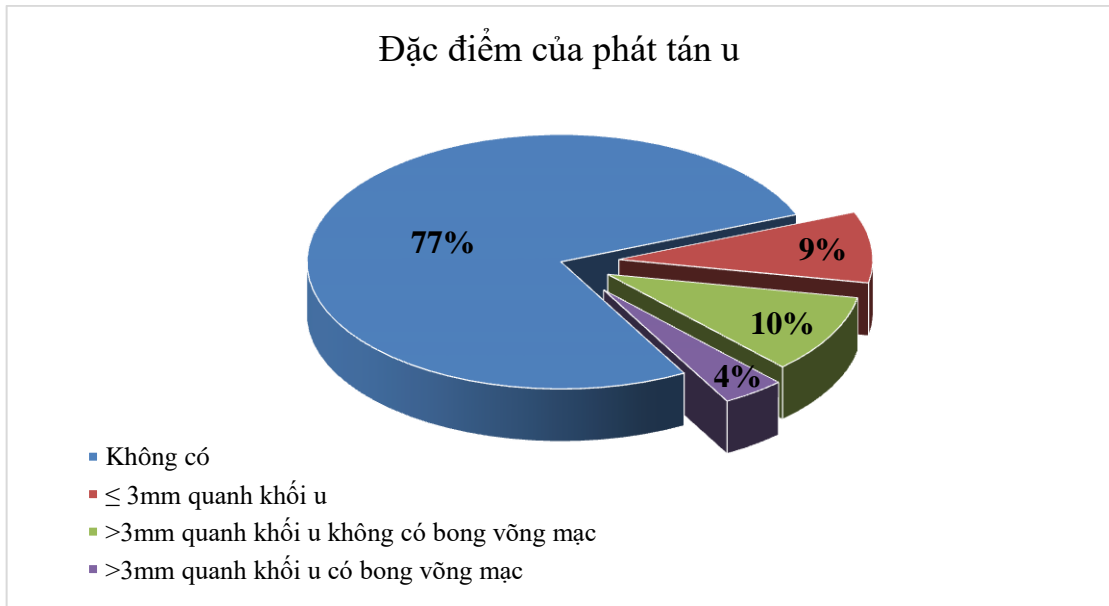


Hình 3.1. Phân bố vị trí khối u

D – Đặc điểm phát tán u và/hoặc bong võng mạc

Theo biểu đồ 3.4, trong 23 khối u (23%) có phát tán u thì có 15 khối u có phát tán u dưới võng mạc và 7 khối u có phát tán u trong dịch kính với các mức độ khác nhau.

Có 9 khối u (36,4 %) phát tán u khu trú dưới 3mm quanh khối u, 10 khối u có phát tán u trên 3mm quanh u và 4 khối u có bong võng mạc rộng (6 - 10mm) quanh khối u kèm phát tán u dưới VM tỏa lan.



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm phân bố phát tán u

E- Đặc điểm khối u mới và u tái phát

Nghiên cứu trên tổng số 100 khối u thì có 68 khối u nguyên phát (từ lúc bắt đầu điều trị) và 32 khối u mới xuất hiện trong quá trình điều trị và theo dõi. Đồng thời có 24 khối u tái phát (cả khối u ban đầu và khối u mới).

Bảng 3.5. Đặc điểm khối u mới và khối u tái phát

Đặc điểm	Khối u	
	Mới	Tái phát
Tổng số	32 u	24 u
Thời gian xuất hiện trung bình (tháng)	6,6 ± 3,9 tháng	11,1 ± 3,8 tháng
Thời gian xuất hiện sớm nhất (tháng)	1 tháng	1 tháng
Thời gian xuất hiện muộn nhất (tháng)	15 tháng	17 tháng

- Khối u mới: thời gian xuất hiện trung bình là 6,6 ± 3,9 tháng (sớm nhất là 1 tháng và muộn nhất là 15 tháng). Có 30/32 (93,8%) khối u mới có kích thước ≤ 3mm và 29/32 khối u (90,6 %) vị trí VM chu biên vùng 3.

- Khối u tái phát: Có 24 u tái phát trên 16 mắt của 16 bệnh nhân. Thời gian trung bình u tái phát là 11 tháng, sớm nhất là sau 1 tháng và muộn là 17 tháng sau khi đã điều trị thoái triển. Có đến 11u (45,8%) tái phát có kích thước trên 3mm (rộng nhất 5mm).

3.1.4. Đặc điểm các khám nghiệm bổ sung

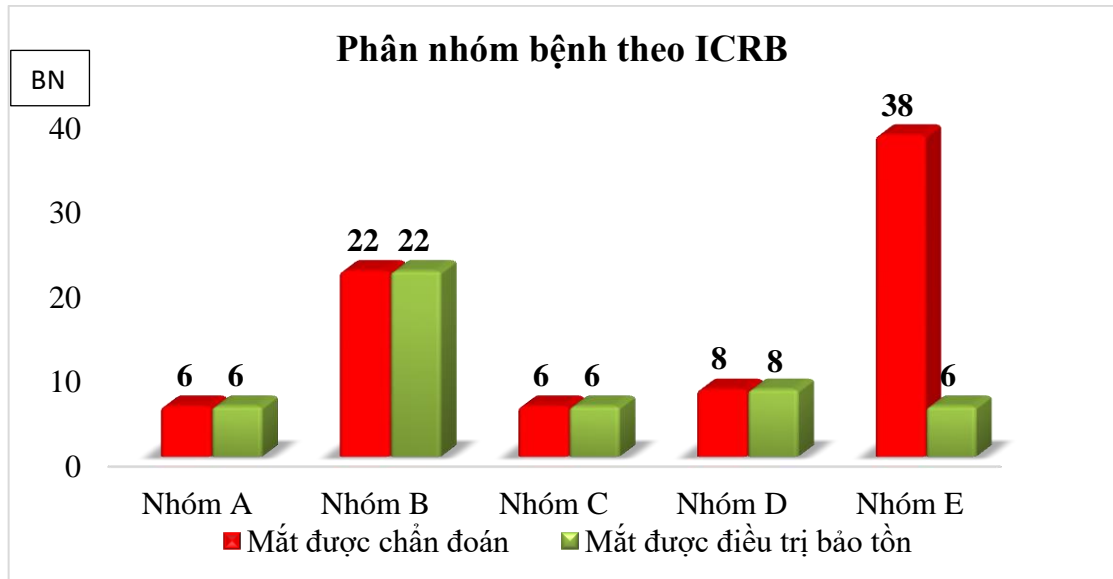
A- Siêu âm mắt: 100% số mắt đều được làm siêu âm tại các thời điểm khám bệnh. 91 khối u có hình ảnh canxi hóa trong khối u và 9 khối u không có hình ảnh canxi hóa (các khối u này đến có kích thước nhỏ 1- 2 mm và đều ở VM chu biên). Có 4 mắt có bong võng mạc trên siêu âm (phù hợp với khám trên lâm sàng).

B - Chụp cộng hưởng từ: tất cả các bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ trước khi tiến hành điều trị. Tất cả các mắt đều có khối u còn nằm trong nội nhãn, không có hình ảnh xâm lấn của khối u vào củng mạc và hốc mắt, thị thần kinh hoặc nội sọ.

C- Kết quả đột biến gen RB1: tất cả 43 bệnh nhân đều được làm xét nghiệm kiểm tra đột biến gen RB1 trong máu. Kết quả có 36/43 bệnh nhân (83,7%) bệnh nhân có đột biến gen RB1 và 7/43 bệnh nhân (16,3%) không có đột biến gen RB1.

D- Kết quả giải phẫu bệnh: Có 38/43 bệnh nhân với 44 mắt có kết quả giải phẫu bệnh do bị cắt bỏ nhãn cầu 1 mắt trước khi tham gia nghiên cứu hoặc sau khi điều trị thất bại. Có 13 mắt thất bại sau điều trị bảo tồn (đã điều trị hóa chất toàn thân) nên trên kết quả giải phẫu bệnh không xác định được hướng phát triển của u. Có 14/31 mắt (45,2%) khối u phát triển hướng ngoại, 5/31 mắt (16,1 %) phát triển hướng nội và 12/31 mắt (38,7%) phát triển hướng hỗn hợp.

3.1.5. Phân nhóm mắt bị bệnh



Biểu đồ 3.5. Phân nhóm mắt bị bệnh theo phân loại quốc tế

Theo biểu đồ 3.5, tại thời điểm khám và phát hiện bệnh, có:

- 5/43 bệnh nhân (11,6%) bị bệnh 1 mắt, trong đó có 1 mắt nhóm A, 1 mắt nhóm B, 1 mắt nhóm C và 2 mắt nhóm D
- 38/43 bệnh nhân (88,4%) bị bệnh 2 mắt: trong đó
 - + Có 33 bệnh nhân có 2 mắt ở nhóm bệnh không cân xứng (tức là 1 mắt bị bệnh nhóm E và 1 mắt bị bệnh nhóm A, B, C) nên đã được cắt bỏ nhãn cầu 1 mắt từ trước khi tham gia điều trị bảo tồn.
 - + Còn 5 bệnh nhân có 2 mắt ở mức độ bệnh đều nhau, trong đó có 1 bệnh nhân có 2 mắt mức độ nhẹ (1 mắt nhóm A và 1 mắt nhóm D) và 4 bệnh nhân có 2 mắt giai đoạn nặng tương đương nhau (có 2 bệnh nhân có 2 mắt nhóm E và 2 bệnh nhân có 1 mắt nhóm D và 1 mắt nhóm E).

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Các phương pháp điều trị bảo tồn

Tổng số có 100 khối u trên 48 mắt điều trị bảo tồn của 43 bệnh nhân bao gồm 68 khối u nguyên phát (tại thời điểm bắt đầu điều trị) và 32 khối u mới xuất hiện trong quá trình điều trị và theo dõi. Ngoài ra còn có 24 khối u tái phát (cả khối u nguyên phát và khối u mới).

- Với 68 khối u nguyên phát

+ Có 9/68 (13,2%) khối u được điều trị tại mắt với số đợt điều trị trung bình bằng laser 2,3 đợt (ít nhất 2 đợt – nhiều nhất 3 đợt) và với lạnh đông là 4,7 đợt (ít nhất 2 đợt – nhiều nhất 11 đợt).

+ 59/68 khối u được điều trị phối hợp hóa chất tĩnh mạch theo phác đồ 2 đợt hóa chất đơn thuần và tiếp 4 đợt hóa chất kết hợp với điều trị tại mắt. Có 11 khối u (16,2%) hết hoạt tính tại thời điểm kết thúc phối hợp điều trị với 6 đợt hóa chất tĩnh mạch toàn thân. Còn lại 48 khối u cần điều trị thêm laser và/hoặc lạnh đông bổ sung với số đợt điều trị trung bình laser là 4,4 đợt (nhiều nhất 8 đợt) và lạnh đông là 5,2 đợt (nhiều nhất 6 đợt).

Bảng 3.6. Phân bố các phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị		Đơn thuần tại mắt		Phối hợp hóa chất tĩnh mạch	
		Laser	Lạnh đông	Laser (bổ sung)	Lạnh đông (bổ sung)
Khối u					
U nguyên phát	Số u (68)	3	6	47	12
	Tổng số đợt ĐT	4	28	207	62
	Số đợt ĐT trung bình	1,3 (1 - 3)	4,7 (2-11)	4,4 (1- 8)	5,2 (1 - 6)
U mới xuất hiện	Số u (32)	13	10	7	2
	Tổng số đợt ĐT	28	28	34	6
	Số đợt ĐT trung bình	2,2 (2-3)	2,8 (2-4)	4,9 (1-4)	1,6 (1-4)
Toàn bộ	Số u (100)	16	16	54	14
	Tổng số đợt ĐT	32	56	207	16
	Số đợt ĐT	2	3,5	3,4	2,3

	trung bình	(2 - 8)	(2-11)	(0- 8)	(0-6)
--	------------	---------	--------	--------	-------

- Với 32 khối u mới xuất hiện trong quá trình điều trị và theo dõi

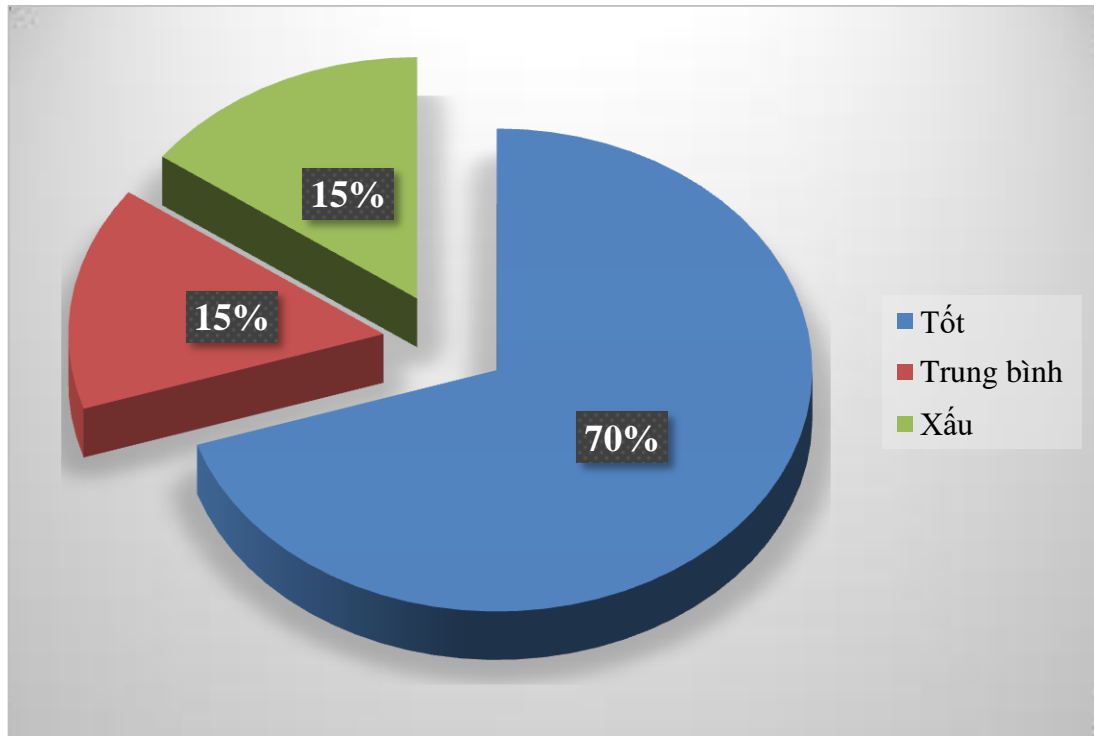
+ Có 7 khối u xuất hiện trong thời gian đang phối hợp điều trị hóa chất (từ đợt hóa chất thứ 2 đến đợt thứ 6), nên được điều trị đơn thuần tại mắt cùng với các khối u nguyên phát.

+ Còn 25 khối u xuất hiện sau khi đã hết liệu trình điều trị hóa chất nhưng khối u nhỏ (dưới 3 mm) chiếm 93,8% (do theo dõi thường xuyên hàng tháng) nên chỉ cần điều trị tại mắt. Có 2 u trên 1 mắt kích thước trên 5 mm tại thời điểm phát hiện cần phối hợp liệu trình hóa chất tĩnh mạch mới và lạnh đông (3 đợt).

Trong suốt cả quá trình điều trị, chỉ có 32/100 u chỉ điều trị trực tiếp tại mắt có số đợt điều trị trung bình là 2,0 đợt/u (1-8 đợt) đối với phương pháp laser nhiệt và 3,5 đợt/u (2-11 đợt) đối với phương pháp lạnh đông. Còn 68/100 u được điều trị hóa chất phối hợp với điều trị tại mắt (laser hoặc lạnh đông) với điều trị bổ sung tổng số 223 đợt (laser hoặc lạnh đông) cho tới khi khối u hết hoạt tính, số đợt điều trị laser bổ sung trung bình 3,4 đợt (ít nhất là 1 đợt và nhiều nhất là 8 đợt) và số đợt điều trị lạnh đông trung bình là 2,3 đợt (ít nhất là 1 đợt và nhiều nhất là 6 đợt).

Đối với khối u tái phát: Có 24 khối u tái phát trong quá trình theo dõi, trong đó có 13/24 (54,2%) khối u chỉ cần điều trị tại mắt đơn thuần và 11/24 u (45,8 %) sau khi điều trị tại mắt 2 đợt, khối u vẫn phát triển to hơn nên chúng tôi quyết định điều trị tại mắt và phối hợp hóa chất toàn thân lần thứ 2. Đối với các khối u tái phát điều trị tại mắt đơn thuần, có 6 khối u điều trị bằng laser với số đợt ĐT trung bình là 2,5 đợt (2-4) và 5 khối u điều trị bằng lạnh đông với số đợt ĐT trung bình là 3,1(2-5). Đối với các khối u có điều trị hóa chất phối hợp với số lần điều trị hóa chất bổ sung trung bình là 3 đợt (2-6 đợt).

3.2.2. Kết quả điều trị của từng khối u



Biểu đồ 3.6. Kết quả điều trị từng khối u

Trong 100 khối u được điều trị

- 70 khối u (70%) kết quả tốt, khối u thoái triển hoàn toàn và hết hoạt tính.
- 15 khối u (15%) kết quả trung bình do khối u tái phát (gồm 12 khối u nguyên phát và 3 khối u mới)
- 15 khối u (15%) kết quả xấu, gồm 8 khối u nguyên phát và 7 khối u tái phát (trong đó có 2 khối u ban đầu và 5 khối u mới) sau quá trình điều trị khối u không thoái triển mà tăng thêm.

Tỷ lệ thoái triển của khối u

- 85/100 khối u điều trị thành công đó là khối u được thay thế bằng sẹo hắc võng mạc), khối u sẽ teo đi hoàn toàn trên lâm sàng.
- + Tại thời điểm dừng ĐT có 59 khối u (59%) thoái triển và tại thời điểm kết thúc nghiên cứu thì có 64 khối u (64%) tiêu hoàn toàn (hình thái 4) và để lại vùng sẹo trên võng mạc.

- + Còn 36 khối u có kích thước sau điều trị giữ nguyên hoặc nhỏ hơn so với trước điều trị vẫn được coi là thoái triển vì không còn hoạt tính (do khối u thoái triển hình thái 1, 2 và 3).

Thay đổi kích thước u

Bảng 3.7. Sự thay đổi kích thước khối u trong thời gian theo dõi

<i>Chỉ số</i> <i>Thời điểm</i>	<i>Đường kính ngang lớn nhất khối u (mm)</i>	<i>Độ dày khối u (mm)</i>
<i>Trước điều trị</i>	$5,77 \pm 5,22$ (1- 20)	$3,51 \pm 3,43$ (1-15)
<i>Dừng điều trị</i>	$3,02 \pm 0,32$ (1- 10)	$1,77 \pm 0,2$ (1- 9)
<i>Sau dừng ĐT 1 tháng</i>	$1,53 \pm 0,31$ (1- 10)	$1,00 \pm 0,17$ (1- 8)
<i>Sau dừng ĐT 3 tháng</i>	$1,55 \pm 0,30$ (1- 10)	$1,03 \pm 0,20$ (1- 8)
<i>Sau dừng ĐT 6 tháng</i>	$1,60 \pm 0,30$ (1- 10)	$1,09 \pm 0,20$ (1- 8)
<i>Sau dừng ĐT 12 tháng</i>	$1,04 \pm 0,28$ (1- 10)	$0,74 \pm 0,19$ (1- 8)
<i>Kết thúc nghiên cứu</i>	$1,00 \pm 0,28$ (1- 10)	$0,70 \pm 0,19$ (1- 8)

- Đường kính lớn nhất của khối u trung bình trước điều trị là $5,77 \pm 5,22$ mm (lớn nhất là 20mm) thì tại thời điểm dừng điều trị còn $3,02 \pm 0,32$ mm (giảm được trung bình 3,18 mm/u) và tại thời điểm dừng theo dõi đường kính lớn nhất của khối u trung bình là $1,00 \pm 0,28$ mm (giảm trung bình 3,41 mm/u) - có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) theo thuật toán so sánh T ghép gộp.

- Độ dày khối u trung bình trước điều trị là $3,51 \pm 3,43$ mm (lớn nhất là 15mm) thì tại thời điểm dừng điều trị giảm được trung bình $1,77 \pm 2,04$ mm và tại thời điểm dừng theo dõi độ dày khối u trung bình là $0,70 \pm 0,19$ (giảm trung bình 1,97mm/u) - có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) theo so sánh T ghép gộp.

Hình thái thoái triển

Bảng 3.8. Hình thái thoái triển của u tại các thời điểm theo dõi

	Hình thái	Ko thoái	TS

Thời điểm \	0	1	2	3	4	triển/tăng lên	(u)
Dùng ĐT	0	21	4	6	59	10	100
1 tháng	0	21	2	5	58	0	86
3 tháng	0	16	4	6	56	2	84
6 tháng	0	16	3	5	53	1	78
12 tháng	0	14	0	1	54	2	70
Dùng NC	0	16	3	2	64	15	100

- Tại thời điểm dùng điều trị, có 90% khối u thoái triển và 10% không thoái triển. Trong số các khối u thoái triển, không có khối u nào hình thái 0, hình thái 1 là 21 %, hình thái 2 là 4%, hình thái 3 là 6% và hình thái 4 là 59%.
- Tất cả các khối u được điều trị tại mắt đều thoái triển hình thái 4.
- Với những khối u điều trị phối hợp thoái triển hình thái 2 và 3 sẽ chuyển dần sang hình thái 1 và 4 trong quá trình điều trị và theo dõi

Kết quả điều trị phát tán u và/hoặc bong võng mạc kèm theo

Bảng 3.9. Kết quả điều trị phát tán u và bong võng mạc theo thời gian

Phát tán u		≤ 3mm quanh u (u)	> 3mm quanh u không có bong võng mạc (u)	> 3mm quanh u và bong võng mạc (u)	TS (u)
Thời điểm					
Trước ĐT		9	10	4	23
Sau 6 đợt HC phối hợp	KoTT	0	0	0	0
	TT1ph	1	6	2	9
	TTHT	0	3	2	5
Dùng	KoTT	0	0	2	2

điều trị	TT1ph	0	1	0	1
	TTHT	1	6	2	9

Ghi chú: KoTT= Không thoái triển/ TT1ph: thoái triển 1 phần/ TTHT: thoái triển hoàn toàn

- Có 7/9 u (86%) nhóm phát tán u dưới 3 mm quanh khối u thoái triển hết hoàn toàn sau 2 đợt hóa chất tĩnh mạch và 100 % (9/9) sau 6 đợt hóa chất.

- Có 5/10 u (50%) có phát tán u trên 3mm thoái triển sau 6 đợt điều trị hóa chất, còn 5 trường hợp vẫn còn hoạt tính 1 phần và không có bong vớng mạc nên chúng tôi làm laser bổ sung và kết quả 100% thoái triển hoàn toàn tại thời điểm kết thúc điều trị và không có trường hợp nào tái phát.

- Có 4 khối u có phát tán u dưới vớng mạc rộng kèm theo bong vớng mạc, thì kết quả có 2/4 u (50%) thoái triển hoàn toàn và hết bong vớng mạc sau 6 đợt hóa chất. Còn 2 trường hợp không thoái triển, vớng mạc bong không áp được nên không thể tiêm Melphalan nội nhãn hoặc laser. Vì khối u không đáp ứng với điều trị nên 2 trường hợp này phải dừng điều trị và chuyển cắt bỏ nhãn cầu.

3.2.3. Biến chứng

A- Biến chứng toàn thân

- Không có bệnh nhân nào gặp phải các tai biến cấp cứu trong quá trình gây mê để khám, điều trị truyền hóa chất và theo dõi.

- Có 37 bệnh nhân được điều trị phối hợp hóa chất toàn thân

+ Tất cả các bệnh nhân đều có chỉ số chức năng gan (GOT/SGPT), chức năng thận (urê, creatinin) trong giá trị bình thường suốt quá trình điều trị toàn thân và tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

+ Tất cả các bệnh nhân đều có biểu hiện rụng tóc trong quá trình điều trị hóa chất.

+ Có 30/37 bệnh nhân (81,1%) có biến chứng nhẹ: bệnh nhân có thiếu máu thoáng qua, hạ bạch cầu và tiểu cầu, sốt nhưng đều ở mức độ nhẹ.

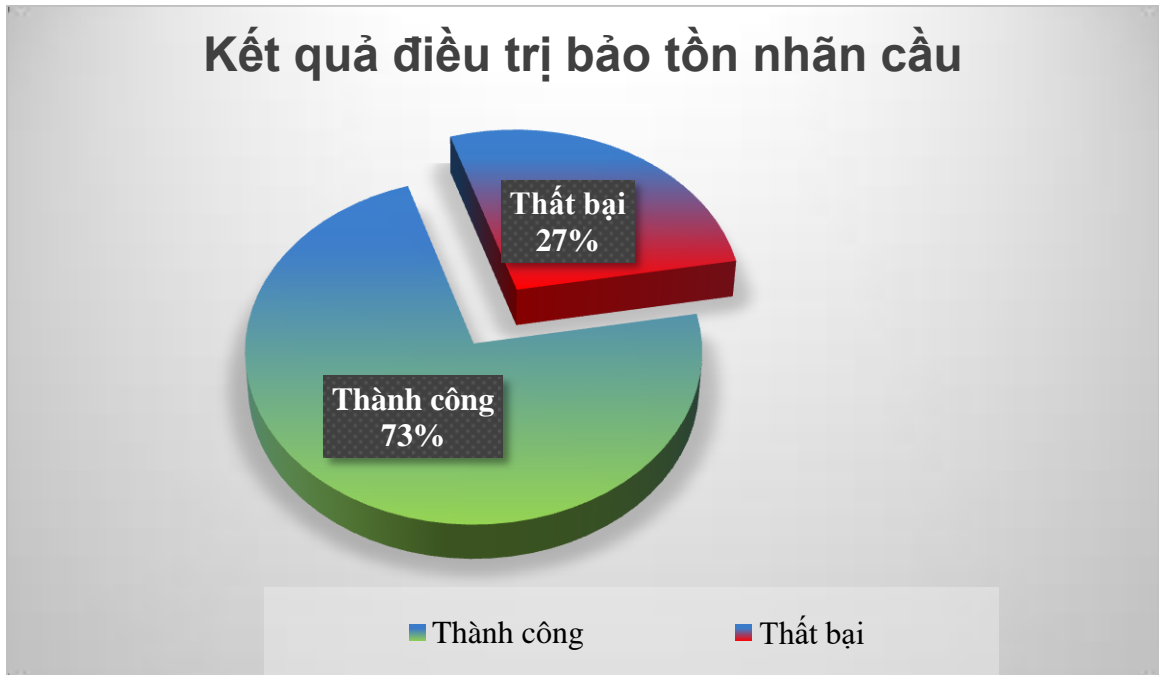
+ Không có bệnh nhân nào cần phải ngừng điều trị do biến chứng toàn thân

B- Các biến chứng tại mắt

- Biến chứng nhẹ: có 4 khối u (4%) có xuất huyết võng mạc sau điều trị laser hoặc lạnh đông, nhưng xuất huyết võng mạc nhỏ nên tự tiêu mà không cần điều trị bổ sung. Không gặp biến chứng như teo mống mắt, đục thể thủy tinh...

- Biến chứng nặng: sau 2 đợt hóa chất đơn thuần, nghiên cứu quan sát thấy có 2 khối u lớn (nhóm E) của 2 mắt có xuất hiện phát tán u vào dịch kính và 2 mắt có bong võng mạc tăng lên trong quá trình truyền hóa chất toàn thân. Tất cả 4 bệnh nhân đều này dừng điều trị và được chuyển cắt bỏ nhãn cầu ngay. Không có biến chứng như rách võng mạc, xuất huyết dịch kính, hay glôcôm do điều trị tại mắt.

3.2.4. Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu



Biểu đồ 3.7. Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu

Theo biểu đồ 3.7, nghiên cứu đạt kết quả 35/48 mắt (72,9%) điều trị thành công bảo tồn nhãn cầu và còn 13 mắt (27,1%) thất bại trong điều trị bảo tồn nhãn cầu.

A. Kết quả điều trị bảo tồn thành công (35 mắt)

Bảng 3.10. Số mắt và thời gian theo dõi sau ĐT thành công

Thời gian theo dõi sau điều trị (tháng)	Số mắt	Tỷ lệ %
≥ 6 tháng - < 12 tháng	5	14,3
≥ 12 tháng - < 24 tháng	12	34,3
≥ 24 tháng – 45 tháng	18	51,4

+ Có 26 mắt có tất cả các khối u tại mắt thoái triển sau điều trị tại mắt và/hoặc phối hợp với hóa chất toàn thân, không có khối u tái phát, không có bất kỳ biến chứng nặng tại mắt và toàn thân.

+ Có 9 mắt với 15 khối u tái phát sau khi đã điều trị thoái triển nhưng tất cả các khối u này đều được điều trị bổ sung đến khi hết hoạt tính và khối u thoái triển.

+ Tất cả các mắt được theo dõi sau khi xác định các khối u trong mắt hết hoạt tính ít nhất là 6 tháng và nhiều nhất là 45 tháng, thời gian theo dõi trung bình là: $22,1 \pm 10,7$ tháng. Có tới 18 mắt (51,4%) có thời gian theo dõi trên 24 tháng (theo bảng 3.10).

+ Kết quả thị lực: theo bảng 3.11, có 12/35 mắt của trẻ dưới 36 tháng tuổi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu nên các bé không phối hợp khi thử thị lực bằng bảng thử thị lực nhưng 100% có kết quả định thị và nhìn theo vật. Có 22 trẻ với 23 mắt có thể phối hợp thử thị lực bằng Snellen thấy có tới 15/23 mắt có thị lực từ 20/200 trở lên, thêm chỉ có 4 mắt đạt thị lực 20/20.

Bảng 3.11. Kết quả thị lực của các mắt điều trị thành công

Thị lực	Số mắt	Tỷ lệ %
Không phối hợp	12	34,3
< 20/200	8	22,9
≥ 20/200 – 20/40	7	19,9
≥ 20/40 – 20/20	8	22,9

B. Kết quả thất bại điều trị bảo tồn, cần phải cắt bỏ nhãn cầu

Bảng 3.12. Biểu hiện của thất bại của điều trị

Thất bại sau điều trị Biểu hiện lâm sàng	Ban đầu (số mắt)	Tái phát (số mắt)	Tổng số (mắt)
Khối u không đáp ứng điều trị (tăng kích thước)	2	4	6
Xuất huyết dịch kính	0	1	1
Phát tán u trong dịch kính	2	0	2
Bong võng mạc	2	0	2
Phát tán u tiền phòng	0	2	2
Tổng số (mắt)	6	7	13

Có 13 mắt (27,1%) với 15 khối u thất bại điều trị bảo tồn với các biểu hiện trên lâm sàng theo bảng 3.12. Trong đó:

- + Có 6 mắt được cắt bỏ nhãn cầu ngay sau 2 đợt điều trị hóa chất đơn thuần. Trong đó 4 mắt có phát tán u và bong võng mạc rộng. Còn 2 mắt do khối u phát triển to hơn, không khống chế được khối u (sau 6 đợt hóa chất phối hợp với điều trị tại mắt).
- + Còn lại 7 mắt sau khi điều trị ổn định thì bị tái phát trong quá trình theo dõi, trong đó có 4 mắt có khối u vẫn phát triển to hơn mặc dù đã được điều trị bổ sung phối hợp hóa chất và tại mắt. Còn 1 mắt xuất huyết dịch kính do tai nạn (do bệnh nhân bị chấn thương tự ngã) và 2 mắt có phát tán u vào tiền phòng.

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

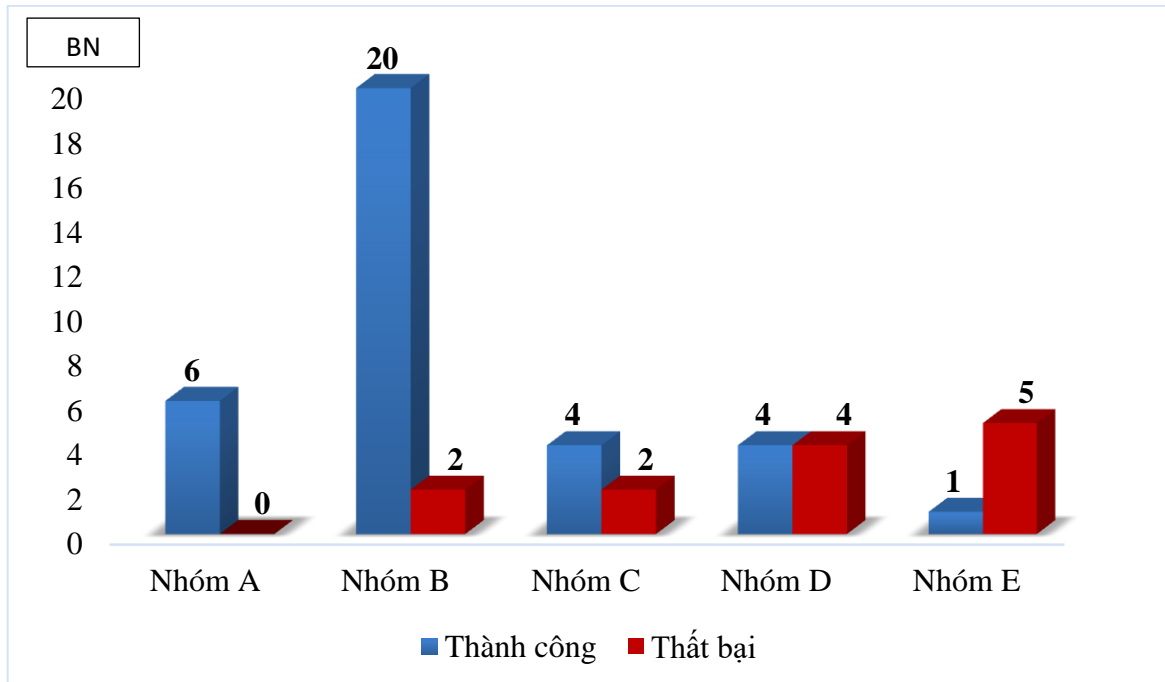
3.3.1. Liên quan giữa nhóm bệnh UNBVM và kết quả điều trị

Bảng 3.13. Liên quan nhóm bệnh và kết quả điều trị bảo tồn

<i>Kết quả</i> <i>Nhóm</i>		<i>Thành công</i>		<i>Thất bại</i>	<i>Tổng số</i>
		<i>Tốt</i>	<i>Trung bình</i>		
<i>A</i>	<i>mắt</i>	6	0	0	6
	<i>%</i>	100	0	0	100
<i>B</i>	<i>mắt</i>	15	5	2	22
	<i>%</i>	68,3	22,7	10	100
<i>C</i>	<i>mắt</i>	2	2	2	6
	<i>%</i>	33,3	33,3	33,4	100
<i>D</i>	<i>mắt</i>	3	1	4	8
	<i>%</i>	37,5	12,5	50	100
<i>E</i>	<i>mắt</i>	0	1	5	6
	<i>%</i>	0	16,7	83,3	100

- Tỷ lệ thành công chung ở các nhóm từ A - C là 30/34 mắt (88,2%). Đối với nhóm nặng (D, E), tỷ lệ điều trị bảo tồn là 5/17 mắt (35,7%) trong đó có 6 mắt nhóm E thì không có mắt nào đạt kết quả tốt, chỉ có 1 mắt đạt kết quả trung bình là đã bảo tồn được nhãn cầu sau quá trình điều trị lâu dài.

- Tỷ lệ thành công trong điều trị bảo tồn nhãn cầu giảm dần theo mức độ nặng của khối u theo phân loại quốc tế về UNBVM với tỷ lệ nhóm A 6/6 (100%), nhóm B 20/22 (90,9%), nhóm C 4/6 (66,7%), nhóm D là 4/8 (50%) và nhóm E là 1/6 (16,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$ (Fischer Test).



Biểu đồ 3.8. Kết quả điều trị bảo tồn theo nhóm bệnh

3.3.2. Liên quan giữa đặc điểm khối u và kết quả điều trị

3.3.2.1. Kích thước khối u

Bảng 3.14. Liên quan giữa đường kính khối u và kết quả điều trị

Kết quả / Kích thước	Thành công (u)		Thất bại (u)	Tổng số (u)
	Tốt	Trung bình		
≤ 3mm	29	6	1	36
> 3 - ≤ 6mm	23	6	4	33
> 6 - ≤ 15 mm	17	2	4	22
>15 mm	2	1	6	9
Tổng số (u)	85 (85%)		15 (15%)	100 (100%)

- Nhóm có đường kính của khối u càng nhỏ thì tỷ lệ thành công càng cao (tỷ lệ thành công tương ứng là 35%, 29%, 18% và 3%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Test χ^2).

- Tỷ lệ tái phát nhóm có đường kính lớn nhất của u trên 10 mm là 6/20 (30%) và nhóm có đường kính dưới 10 mm là 18/80 (22,5%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p= 0.54$ ((Test χ^2). Như vậy khối u có đường kính càng lớn thì tỷ lệ tái phát càng cao.

3.3.2.2. Liên quan giữa số lượng u trong 1 mắt với kết quả điều trị

Bảng 3.15. Liên quan giữa số lượng u trong 1 mắt với kết quả điều trị

Số lượng u/mắt	Thành công		Thất bại	Tổng số (mắt)
	Tốt	Trung bình		
1	11	2	10	23
2	9	3	1	13
3	3	1	0	4
4	2	0	1	3
5	1	2	1	4
6	0	0	0	0
7	0	1	0	1
Tổng số (mắt)	26 (54,2%)		13 (45,8%)	48 (100%)

Theo bảng 3.15, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ điều trị thành công và thất bại giữa các mắt có 1 khối u/mắt và hay nhiều khối u/mắt có khác nhau nhưng không có ý nghĩa thống kê $p= 0,137$ (Fischer- test).

Tuy nhiên, đối với những mắt có 2 khối u trở lên thì tỷ lệ khối u tái phát nhiều hơn so với mắt chỉ có 1 khối u có ý nghĩa với $p < 0,01$ (Test χ^2).

3.3.2.3. Liên quan giữa phát tán u với kết quả điều trị

Bảng 3.16. Liên quan giữa phát tán u với kết quả điều trị

Kết quả		Phát tán u	Không có	< 3mm	>3mm	> 3mm phổi hợp bong VM
		Số u	71	7	6	1
Thành công	Tỷ lệ %	92,2	77,8	60	25	
	Số u	6	2	4	3	
Thất bại	Tỷ lệ %	7,8	22,2	40	75	
	Tổng số (u)	77	9	10	4	

- Kết quả điều trị thành công ở nhóm không có phát tán u trong dịch kính/dưới võng mạc/bong võng mạc là 71/77 u (92,2%), nhóm có phát tán u có hoặc không có BVM kèm theo là 14/23 (60,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Fischer test).

- Trong nhóm có phát tán u và bong võng mạc thì tỷ lệ điều trị thất bại cao nhất ở nhóm có phát tán u kèm bong võng mạc trên 3 mm là 3/ 4 u (75%), nhóm chỉ có phát tán u trên 3mm nhưng không có bong võng mạc là 4/10 u (40%), nhóm có phát tán u dưới 3 mm là 2/9 u (22,2%). Sự khác biệt về tỷ lệ điều trị thất bại của các nhóm này có ý nghĩa thống kê $p < 0.01$ (Test χ^2)

3.3.3. Liên quan giữa độ tuổi và kết quả điều trị

Tỷ lệ điều trị thành công của nhóm tuổi 0 - 6 tháng tuổi là 12/15 (80%), nhóm 6-12 tháng tuổi là 9/10 (90%) và nhóm trên 12 tháng tuổi là 14/23 (60,7%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p = 0,159$ (Test χ^2).

Bảng 3.17. Liên quan giữa nhóm tuổi và kết quả điều trị

Kết quả điều trị \ Nhóm tuổi		≤ 6	> 6 tháng	> 12	Tổng số
		tháng	- 12 tháng	tháng	
Thành	Tốt	8	6	13	26
Công	Trung bình	4	3	1	9
Thất bại		3	1	9	13
Tổng số (mắt)		15	10	23	48

Liên quan giữa nhóm tuổi và việc xuất hiện khối u mới và khối u tái phát

Nhóm bệnh nhân dưới 6 tháng có tỷ lệ xuất hiện khối u mới (67,7%) cao hơn nhóm 6 -12 tháng tuổi và nhóm trên 12 tháng tuổi, có ý nghĩa thống kê với $p = 0.002$ (Test χ^2).

Bảng 3.18. Liên quan giữa nhóm tuổi với khối u mới hoặc u tái phát

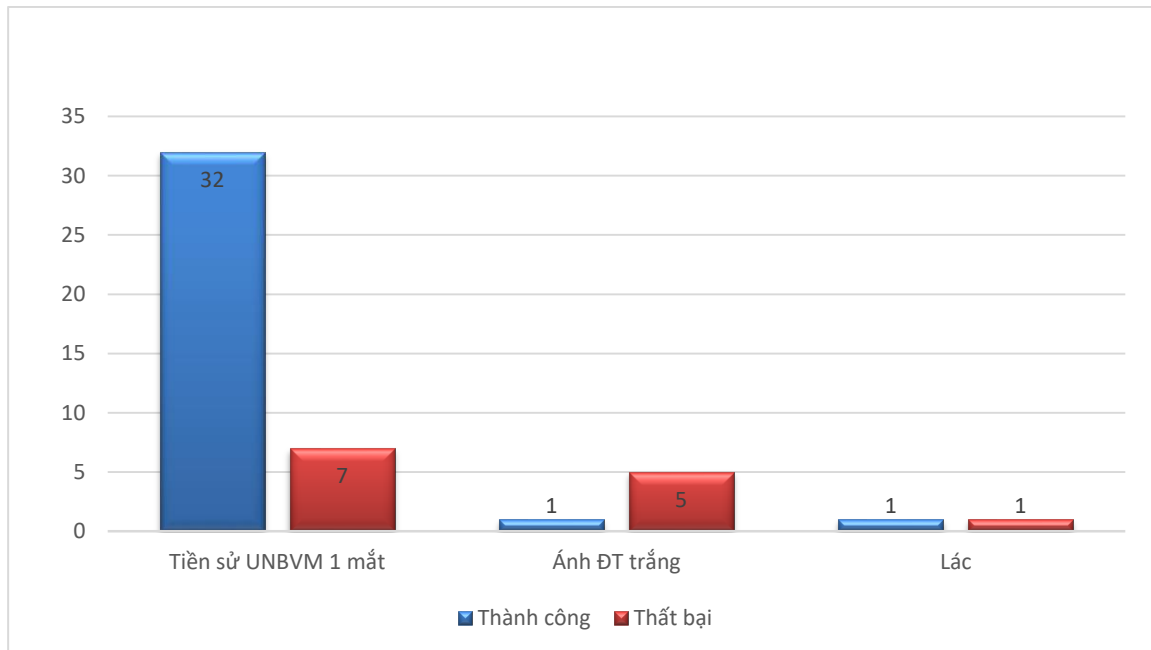
Nhóm tuổi \ Khối u	Mới (u)	Tái phát (u)
	≤ 6 tháng	22
> 6 tháng – ≤ 12 tháng	6	6
> 12 tháng	4	6
Tổng số (u)	32	24

- Tỷ lệ u tái phát nhóm tuổi nhỏ hơn 6 tháng tuổi là 12/24 u (50%), nhóm 6 -12 tháng là 6/24 (25%) và trên 12 tháng tuổi là 6/24 (25%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0.125$ (Test χ^2).

3.3.4. Liên quan giữa lí do khám bệnh và kết quả điều trị

Tỷ lệ điều trị thành công của nhóm khám sàng lọc là cao nhất 32/38 mắt (84,2 %). Nhóm đến khám với lí do ánh đồng tử trắng có tỷ lệ thất bại cao.

Nhóm đến khám do lác tỷ lệ thành công và thất bại là như nhau. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (Fisher's Test).



Biểu đồ 3.9. Phân bố kết quả điều trị với lí do được khám bệnh

- Có 39 bệnh nhân có 1 mắt được chẩn đoán giai đoạn nặng, có chỉ định cắt bỏ nhãn cầu và được khám sàng lọc mắt còn lại. Kết quả điều trị phụ thuộc vào phân nhóm tại thời điểm khám sàng lọc.

3.3.5. Liên quan giữa yếu tố di truyền và kết quả điều trị

Liên quan giữa kết quả điều trị và đặc điểm di truyền UNBVM

Có 5 bệnh nhân có TS gia đình trong đó:

- Có 2 bệnh nhân là 2 chị em ruột (em bị bệnh 2 mắt – khám sàng lọc chị gái) bệnh nhân 7 và bệnh nhân 41)
- Còn 3 bệnh nhân có bố/ mẹ bị UNBVM, bao gồm
 - + 1 bệnh nhân có mẹ bị cắt bỏ nhãn cầu 1 mắt từ nhỏ - không rõ chẩn đoán (bệnh nhân 14).

+ 1 bệnh nhân trên đáy mắt bố có u võng mạc lành tính - retinoma (bệnh nhân 28).

+ 1 bệnh nhân có mẹ bị bệnh 2 mắt bị cắt bỏ nhãn cầu 1 mắt từ nhỏ - không rõ chẩn đoán (bệnh nhân 41).

Cả 3 bố/mẹ này đều được làm xét nghiệm gen và được khẳng định có đột biến gen RB1.

Bảng 3.19. Đặc điểm di truyền UNBVM

Đặc điểm di truyền		Số BN	
Tiền sử bị bệnh UNBVM	Bố/Mẹ	3	
	Anh/chị/em ruột	2	
Đột biến RB1	Dương tính	Thể 1 mắt	1
		Thể 2 mắt	35
	Âm tính	Thể 1 mắt	4
		Thể 2 mắt	3

Kết quả các đột biến gen RB1

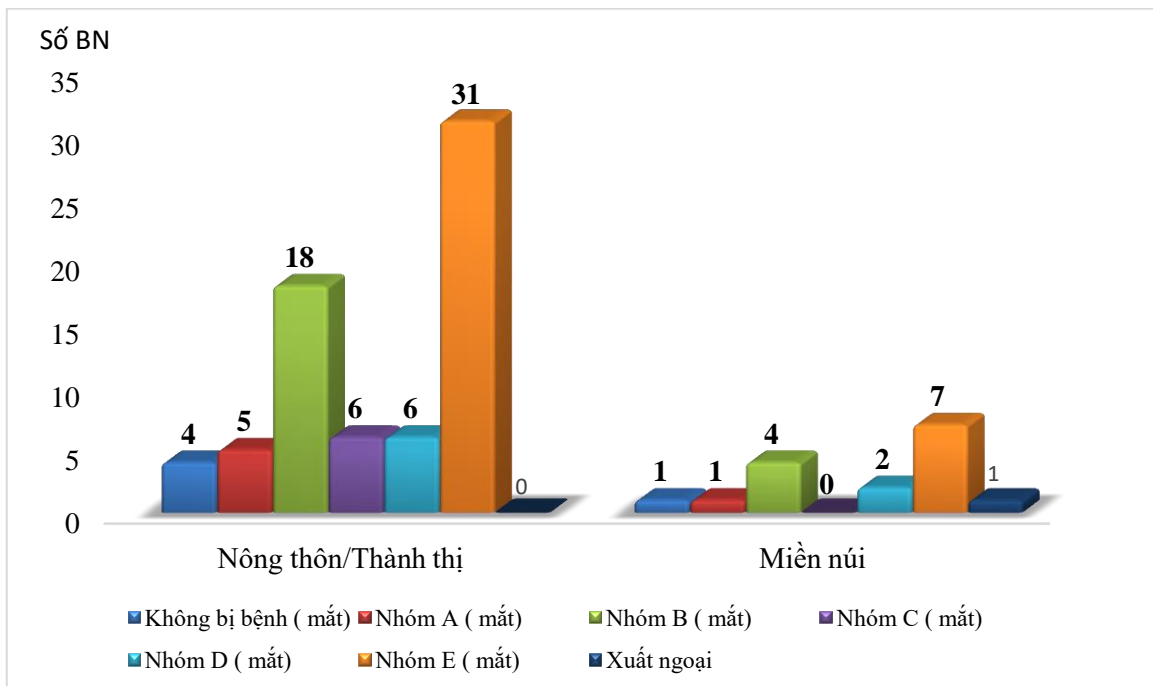
Chúng tôi đã lấy máu làm xét nghiệm đột biến gen RB1 cho tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, kết quả có 36/43 (83,7%) bệnh nhân có xét nghiệm đột biến gen RB1 dương tính và (16,3%) có xét nghiệm gen âm tính. Tỷ lệ có xét nghiệm đột biến gen RB1 trong thể 1 mắt là 1/5 bệnh nhân (20%) và thể 2 mắt là 35/38 bệnh nhân (92,1%).

Bảng 3.20. Liên quan giữa đột biến gen RB1 và kết quả ĐT bảo tồn

Đột biến gen RB1		Dương tính (mắt)	Âm tính (mắt)	Tổng số (mắt)
Thành công	Tốt	24	2	26
	Trung bình	6	3	9
Thất bại		10	3	13
Tổng số (mắt)		40	8	48

Nhận xét: Tỷ lệ điều trị thành công ở nhóm đột biến gen RB1 là 30/40 mắt (75%) và nhóm không có đột biến gen RB1 5/8 (62,5%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0.468$ (Test χ^2).

3.3.6. Mối liên quan giữa hoàn cảnh kinh tế- xã hội và kết quả điều trị



Biểu đồ 3.10. Đặc điểm về vị trí cư trú và nhóm bệnh

Nghiên cứu gồm 43 bệnh nhân, trong đó có 35 bệnh nhân (81,4%) sống tại vùng nông thôn/thành thị, còn lại 8 bệnh nhân (11,6%) sống tại miền núi

trong đó có 4 bệnh nhân dân tộc Mường, 2 bệnh nhân dân tộc Thái, 1 bệnh nhân dân tộc Khơ mú và 1 bệnh nhân dân tộc Tày. Các bệnh nhân này phân bố rải rác tại các tỉnh miền núi phía Bắc (Yên Bái, Thái Nguyên, Lạng Sơn, Sơn La) và 1 bệnh nhân tại vùng núi Nghệ An.

Tỷ lệ phân bố nhóm bệnh không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân sống ở nông thôn/thành thị và sống ở miền núi với $p=0,529$ (Fisher Test). Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân bị cả 2 mắt giai đoạn nặng (nhóm D, E) thì nhóm bệnh nhân sống ở nông thôn/thành thị chỉ có 3/35 bệnh nhân, chiếm 8,6% nhưng nhóm sống ở vùng miền núi là 3/8 bệnh nhân chiếm tới 37,5%, trong đó có 1 bệnh nhân đến với một mắt đã có biểu hiện xuất ngoại (bệnh nhân 19)

Bảng 3.21. Liên quan giữa vị trí cư trú của bệnh nhân và kết quả điều trị

Địa chỉ		Nông thôn/thành thị		Miền núi	
		n (mắt)	Tỷ lệ %	n (mắt)	Tỷ lệ %
Thành công	Tốt	21	55,3	5	50
	Trung bình	9	23,7	0	0
Thất bại		8	21,0	5	50
Tổng số		38	100	10	100

Trong 43 bệnh nhân được điều trị bảo tồn tỷ lệ điều trị thành công ở nhóm cư trú ở nông thôn/thành thị là 79% và nhóm vùng miền núi là 50%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,084$ (Fisher's Exact Test).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về độ tuổi và giới tính

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình khi được điều trị là $15,7 \pm 12,8$ tháng, thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Trọng Văn và cs (2016) tại Bệnh viện Mắt Trung ương tổng kết trong 10 năm (2004 – 2013) thấy tuổi trung bình chung là $25,44 \pm 15,84$ [9]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân đã được phát hiện và điều trị sớm hơn cách đây 10 năm. Theo bảng 3.1, tuổi được điều trị của bệnh nhân không chỉ ở trên thế giới mà cả ở Việt Nam hiện nay rất sớm, có những bệnh nhân được điều trị từ 1 tháng tuổi (5 bệnh nhân). Điều này có thể do các gia đình bệnh nhân đã có nhận thức tốt hơn trong việc phát hiện và điều trị sớm các bệnh lý bất thường về mắt ở trẻ em.

Bảng 4.1. Đặc điểm về tuổi trung bình của bệnh nhân tại các quốc gia

<i>Tuổi trung bình</i>		<i>Chung</i>	<i>BN thể một</i>	<i>BN thể hai</i>
<i>Nghiên cứu</i>		<i>(tháng tuổi)</i>	<i>mắt</i>	<i>mắt</i>
		<i>(tháng tuổi)</i>	<i>(tháng tuổi)</i>	<i>(tháng tuổi)</i>
Fabian (2020) [106]	Tất cả các quốc gia tham gia NC	23.5 (0-36.5)	27.1 (15.0-41.0)	12.3 (0-24.3)
	Các nước có thu nhập thấp	30,5 (18,3-45,9)	35,0 (22,2-48)	22,9 (11,8-32,8)
	Các nước thu nhập trung bình	24.4 (1-37.3)	29.1 (18.1-42.9)	14.4 (1-25.8)
	Các nước có thu nhập trung bình – cao	20,7 (0-33,8)	25,5 (12,9-37,6)	11,4 (0 -21,0)
	Các nước có thu nhập cao	14.0 (0-26.6)	19.7 (9.0-32.4)	8.1 (0-15.8)
Phạm Trọng Văn và cs (2016)[9]		$25,4 \pm 15,84$		
Phạm Thị Minh Châu và cs (2020)		15,7 (1-48)	26,2 (8-48)	14,4 (1-25)

Việc bệnh nhân UNBVM được phát hiện và điều trị sớm giúp tăng tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu và thậm chí cả thị lực cho bệnh nhân. Theo bảng 4.1, chúng tôi thấy rằng độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tỷ lệ mắc bệnh chung trên toàn thế giới và tương đương với các quốc gia có mức thu nhập kinh tế trung bình [106]. Điều này cho thấy Việt Nam đã và đang trong quá trình phát triển về kinh tế, xã hội và y tế.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh giữa trẻ nam và nữ. Điều này cũng được ghi nhận ở trên các báo cáo dịch tễ về UNBVM trên thế giới, tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ dao động 1.05-1.1 [25], [15], [5]. Nghiên cứu mới nhất của Fabian và cs (2020) trên 4351 bệnh nhân của 153 nước với tỷ lệ nam là 54,6% và nữ là 45,5% [106] phù hợp với tần suất sinh giữa trẻ nam/nữ là 1.06. Tỷ lệ mắc bệnh không liên quan đến giới tính vì bản chất sinh bệnh của UNBVM do đột biến gen trên nhiễm sắc thể nên tỷ lệ mắc bệnh ở nam và ở nữ là như nhau [14].

4.1.2. Hoàn cảnh và thời gian phát hiện bệnh

Theo bảng 3.2, có đến 35/38 bệnh nhân (81,5%) được phát hiện khối u nhờ khám sàng lọc võng mạc trên các bệnh nhân có tiền sử bị bệnh 1 mắt hoặc có thành viên gia đình bị UNBVM. Kết quả này cũng tương tự các báo cáo trên thế giới cho thấy rằng có thể phát hiện rất sớm các khối u (khi chưa có biểu hiện lâm sàng) trên các bệnh nhân có tiền sử (tại mắt hoặc gia đình) về UNBVM [30].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào đến khám với lí do có các dấu hiệu khác tại mắt như đỏ mắt, lồi mắt... Tương tự như các nghiên cứu khác thấy rằng với các mắt có các dấu hiệu này thường không còn có khả năng điều trị bảo tồn nhãn cầu do bệnh đã ở giai đoạn nặng [33]. Theo các báo cáo trên thế giới thì lí do đến khám trong các trường hợp có chỉ định

điều trị bảo tồn nhãn cầu chủ yếu là khám sàng lọc trên các đối tượng có tiền sử về UNBVM, hiếm hơn là do lác và/hoặc ánh đồng tử trắng [30], [42].

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng

4.1.3.1. Thể mắt bị bệnh

- Nghiên cứu của chúng tôi có số bệnh nhân được điều trị ở hình thái bệnh 2 mắt (89,4%) nhiều hơn hình thái bệnh 1 mắt (10,6%), có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Các báo cáo thống kê trên thế giới cũng cho thấy nếu bệnh nhân bị bệnh thể 1 mắt thường đến khám muộn, nên tỷ lệ đủ tiêu chuẩn điều trị bảo tồn thường thấp. Nghiên cứu của Mallapatna (2009) trên 130 bệnh nhân bị bệnh thể 1 mắt thì chỉ có 16 mắt của 16 bệnh nhân (12,3%) đủ tiêu chuẩn điều trị bảo tồn nhãn cầu [108]. Bên cạnh đó, những bệnh nhân thể 2 mắt chủ yếu là do có một mắt đã bị cắt bỏ nhãn cầu hoặc có tiền sử gia đình bị UNBVM nên thường được phát hiện sớm, bệnh ở giai đoạn nhẹ nên còn chỉ định điều trị bảo tồn nhiều hơn [30], [109].

- Theo biểu đồ 3.1, tỷ lệ điều trị bảo tồn được cả 2 mắt trong nghiên cứu của chúng tôi cũng rất thấp (5 bệnh nhân chiếm 11,6%), còn lại vẫn chỉ bảo tồn được mắt thứ 2 của các bệnh nhân có 1 mắt đầu có chỉ định cắt bỏ nhãn cầu do bệnh ở nhóm nặng. Tỷ lệ bảo tồn được cả 2 mắt trên các bệnh nhân UNBVM theo các nghiên cứu trên thế giới cũng rất dao động, phụ thuộc vào nền tảng kinh tế của từng nước. Đối với các nước phát triển, tỷ lệ này thường lên tới 50% - 70% [7], [107], tuy nhiên ở các nước đang phát triển và kém phát triển, tỷ lệ này thường thấp, dao động từ 0- 40% [97]. Điều này là do bệnh nhân ở các nước đang phát triển như Việt Nam, khi gia đình phát hiện dấu hiệu ánh đồng tử trắng hoặc lác (biểu hiện lâm sàng rõ) mới đưa trẻ đi khám. Còn tại các nước phát triển trẻ thường được khám bởi hệ thống bác sỹ gia đình nên có thể phát hiện được dấu hiệu bệnh còn ở mức độ nhẹ và kín đáo hơn, hoặc quản lý về các bệnh di

truyền tốt, phát hiện khối u cũng ở mức độ nhẹ hơn (thường nhóm A, B, C), nên nhiều cơ hội điều trị bảo tồn [17].

- Trong các bệnh nhân thể 2 mắt thì nhóm nghiên cứu cũng ghi nhận có 4 mắt (11,4%) có tiền sử chẩn đoán UNBVM thể 1 mắt - đã cắt bỏ nhãn cầu và khẳng định bằng kết quả giải phẫu bệnh trước đó. Các bệnh nhân này được khám sàng lọc định kỳ nên phát hiện khối u ở mắt thứ 2 sau 3 - 12 tháng sau điều trị mắt thứ nhất. Các trường hợp dạng này theo y văn được xác nhận là chuyển từ hình thái bị bệnh 1 mắt sang hình thái bệnh 2 mắt (metachronous bilatera), với tỷ lệ dao động từ 5-12%, chủ yếu xuất hiện trước 6 tuổi [25], [110]. Điều này được giải thích là bản chất UNBVM là do đột biến gen RB1, tác động lên các tế bào tiền thân của tế bào quang thụ của võng mạc nên vẫn xuất hiện trong suốt quá trình biệt hóa và trưởng thành của võng mạc, chủ yếu đến 6 tuổi (thậm chí còn lâu hơn). Các trường hợp này khác và không phải là tình trạng di căn sang mắt thứ 2 (metasis), bởi nếu là di căn sẽ có biểu hiện xâm lấn toàn bộ nhãn cầu và hốc mắt. chứ không chỉ biểu hiện bằng khối u nhỏ xuất phát từ võng mạc của mắt còn lại. Chính vì lí do này nên cần khám sàng lọc định kỳ mắt thứ 2 của bệnh nhân đã từng được chẩn đoán UNBVM và cắt bỏ nhãn cầu một mắt [30]. Đồng thời việc đánh giá đúng nhóm bệnh sẽ có hướng điều trị cho bệnh nhân đúng hơn.

4.1.3.2. Đặc điểm khối u trước điều trị

Nghiên cứu điều trị UNBVM rất phức tạp, vì một mắt bị bệnh không chỉ đơn thuần có 1 khối u mà còn có thể xuất hiện rất nhiều khối u cùng tại thời điểm bắt đầu điều trị. Hoặc khối u xuất hiện mới trong quá trình điều trị và theo dõi. Chính vì vậy điều trị bảo tồn nhãn cầu trên các bệnh nhân UNBVM là cả một quá trình dài với sự theo dõi chặt chẽ [35].

Dựa trên số liệu bảng 4.2, chúng tôi thấy rằng hầu hết các nghiên cứu thường có trên 2 u trong cùng một mắt và có thể có đến 14 khối u/mắt [98]. Khi

mắt có nhiều khối u với các kích thước khác nhau thì phân loại quốc tế về UNBVM sẽ phân loại mắt đó mức độ khối u nặng nhất. Cũng theo bảng này, chúng tôi thấy rằng kích thước trung bình của các khối u trong các nghiên cứu đều có đường kính lớn nhất trên 3mm và độ dày trên 2 mm, nên phương pháp điều trị bảo tồn sẽ bao gồm điều trị tại mắt (khối u nhỏ) và đa số phải phối hợp với hóa chất toàn thân.

Bảng 4.2. So sánh số lượng khối u và các kích thước theo các nghiên cứu

Chỉ số Nghiên cứu	Số u trung bình /mắt (u)	Đường kính u trung bình (mm)	Độ dày u trung bình (mm)
Shields (2002) n=364 u/158 mắt [99]	2 (1-10) u	13 (1-24)	7 (1-20)
Schueler (2003) n= 55 u/35 mắt [111]	3,9 +/- 1,7 (1-8)	6,1 ± 4,1 (1-15,6)	3,5 ± 2,3 (0,5-9,5)
Gunduz (2004) n=105 mắt [98]	2,0 (1-14)	13,0 (2-40)	5,0 (0,5-15)
P.T.M.Châu và cs (2020) n= 100u/48 mắt	2,3 ± 1,67 (1-7)	5,8 ± 5,2 (1- 21)	3,5 ± 3,4 (-15)

4.1.3.3. Đặc điểm các khám nghiệm bổ sung

Siêu âm mắt

- Hình ảnh canxi trong khối u xuất hiện trong 90,9 % tổng số khối u, tương tự trong các báo cáo khác trên thế giới với tỷ lệ từ 85 – 95%. Điều này có thể giải thích một số ít các khối u không có hiện tượng này có thể do khối u có kích thước nhỏ hoặc chưa có hình thái hoại tử u gây canxi hóa [35], [105].

Qua kết quả thu được và phân tích, chúng tôi thấy rằng việc phát hiện và đánh giá khối u võng mạc (đặc biệt những khối u nhỏ) được thực hiện bằng soi đáy mắt gián tiếp với ấn củng mạc kiểm tra vùng võng mạc chu biên dưới

gây mê là quan trọng [106]. Tuy nhiên vẫn cần phải phối hợp chặt chẽ với siêu âm để khẳng định chẩn đoán (đặc biệt khi các môi trường trong suốt bị đục, hạn chế đánh giá trên lâm sàng).

Chụp cộng hưởng từ

Tất cả các bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ trước khi tiến hành điều trị, đều có hình ảnh 1 hoặc nhiều khối tổ chức giảm tín hiệu trên T1, tăng tín hiệu trên T2 và ngấm thuốc sau tiêm thuốc đối quang từ. Chỉ phát hiện được 50/68 khối u (73,5%) trên 48 mắt của 43 bệnh nhân (do các lớp cắt trên chụp cộng hưởng từ thường cách nhau 3mm nên một số khối u nhỏ sẽ không được phát hiện). Nhưng chụp cộng hưởng vẫn cần thiết trong đánh giá UNBVM (đặc biệt trước chỉ định điều trị bảo tồn) để giúp khẳng định chẩn đoán và loại trừ các xâm lấn, hoặc di căn ở hốc mắt, sọ não mà lâm sàng không phát hiện được [28], [35].

4.1.4. Phân nhóm bệnh

Theo biểu đồ 3.3, bệnh nhân chủ yếu được chẩn đoán có 1 hoặc 2 mắt là nhóm E. Tất cả các bệnh nhân mặc dù có biểu hiện bệnh ở 1 mắt cũng sẽ được khám sàng lọc mắt còn lại. Có thể chưa có biểu hiện dấu hiệu cơ năng như ánh đồng tử trắng, lác tại các mắt còn lại nhưng đôi khi khám đã có thể phát hiện được các khối u ở các mức bệnh khác nhau (có thể nhóm A, B, C) với các tỷ lệ rất khác nhau không có ý nghĩa thống kê [106].

Chúng tôi tiến hành khám sàng lọc và phát hiện 1 chị gái ruột của bệnh nhân có khối u nhóm A và 5 bệnh nhân đã bỏ nhãn cầu, khám định kỳ và phát hiện khối u nhóm A tại mắt còn lại. Tương tự các báo cáo trên thế giới thấy rằng, nếu khám sàng lọc mắt định kỳ các trẻ bị UNBVM hoặc gia đình có người bị UNBVM thì 90% có thể phát hiện khối u nhỏ nhóm A [30], [109].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 6/38 mắt nhóm E được cân nhắc điều trị bảo tồn vì có 2 trường hợp cả 2 mắt đều là nhóm E nên nhóm nghiên cứu quyết định điều trị hóa chất 1-3 đợt, xem có cơ hội giữ được mắt nào cho bệnh nhân. Theo phác đồ hiện nay và thảo luận năm 2015 của 4 nhà khoa học điều trị UNBVM hàng đầu trên thế giới là Abramson (Mỹ), Shields (Mỹ), Munier (Thụy sỹ), Chantada (Argentina) nếu bệnh nhân có 2 mắt UNBVM nhóm E mà không có các dấu hiệu nặng (xuất huyết, tăng nhãn áp, lồi mắt...) thì sẽ được điều trị hóa chất từ 1-3 đợt, chờ xem đáp ứng và sẽ bỏ nhãn cầu mắt nặng hơn. Trong số liệu chúng tôi nghiên cứu có tới 14/38 mắt (36,8 %) là những mắt có khối u không chỉ to (chiếm hơn nửa thể tích nhãn cầu mà còn kèm phát tán u trong dịch kính và/hoặc dưới võng mạc, bong võng mạc- là những mắt mà theo các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam chưa bao giờ điều trị bảo tồn nhãn cầu [9]. Với việc áp dụng phác đồ phối hợp với hóa chất toàn thân và sự hỗ trợ của nhóm chuyên gia về UNBVM của Viện Curie (Pháp), nhóm nghiên cứu mạnh dạn quyết định điều trị bảo tồn các mắt nhóm D, E đủ tiêu chuẩn. Do việc điều trị bảo tồn mắt thể nặng (nhóm D, E) rất phức tạp, kéo dài và chi phí cao, cần sự phối hợp tốt của cả gia đình bệnh nhân và hỗ trợ của các tổ chức xã hội nên hiện tại ở Việt Nam, cũng rất khó khăn đối với chúng tôi.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Các phương pháp điều trị bảo tồn trong nghiên cứu

Hiện nay, có rất nhiều phương pháp điều trị bảo tồn nhãn cầu được áp dụng trên thế giới như điều trị tại mắt bằng laser/lạnh động trực tiếp khối u, phối hợp hóa chất (tĩnh mạch, tiêm trực tiếp động mạch mắt, tiêm dưới Tenon, tiêm buồng dịch kính), đặt đĩa phóng xạ, xạ trị ngoài... Tuy nhiên với điều kiện hiện có tại Việt Nam, chúng tôi chỉ có thể áp dụng điều trị tại mắt đối với các khối u nhỏ và phối hợp giữa điều trị tại mắt với hóa chất tĩnh mạch toàn thân cho các khối u lớn trên 3mm và cao trên 2mm. Nghiên cứu

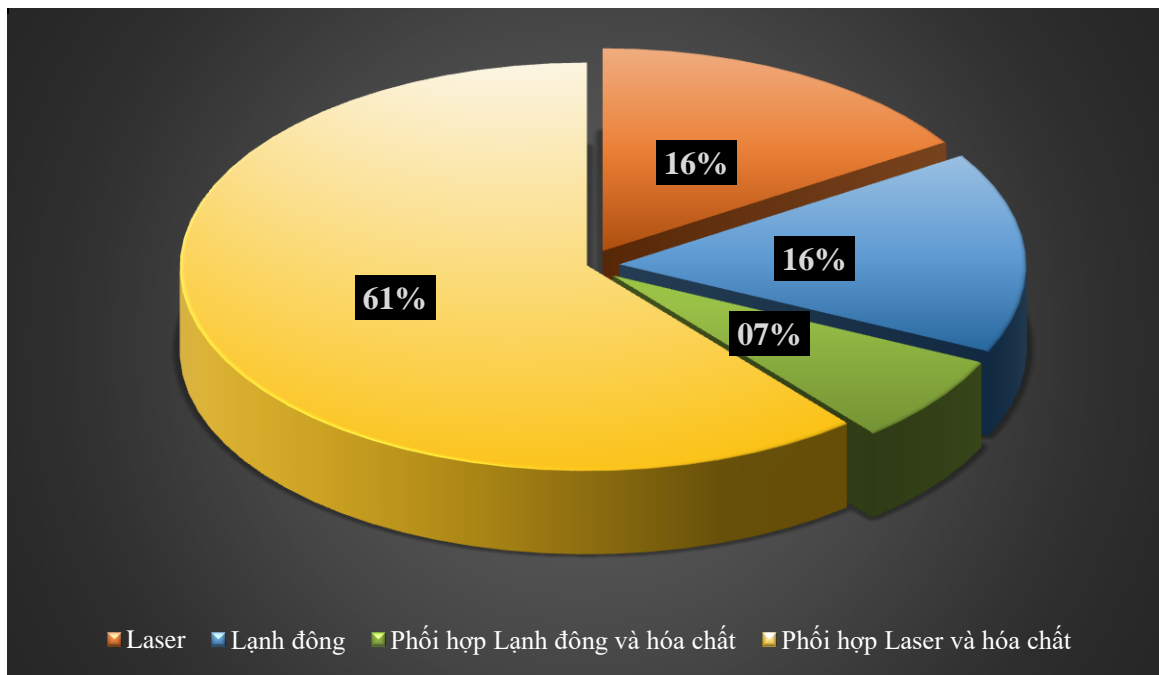
của chúng tôi dựa theo đúng nguyên tắc điều trị là ưu tiên bảo tồn tính mạng, tiếp đến là bảo tồn nhãn cầu với cân nhắc giảm tối đa các tác dụng phụ và tùy thuộc vào tình hình kinh tế của gia đình và trang thiết bị sẵn có trong nước [106]. Trong quá trình thực hiện đề tài, chúng tôi có phối hợp với bệnh viện Bạch Mai cũng bắt đầu triển khai phương pháp điều trị UNBVM bằng đưa hóa chất trực tiếp vào khối u qua động mạch mắt từ năm 2018 [112]. Nhưng là phương pháp mới đòi hỏi kỹ thuật phức tạp và trang thiết bị hiện đại nên phương pháp này vẫn đang trong thời gian thử nghiệm. Nên trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đề cập 2 phương pháp điều trị cơ bản để đánh giá hiệu quả các phương pháp có thể thực hiện được trên toàn quốc.

Phương pháp điều trị tại mắt:

Theo bảng 3.6, với 32 u kích thước nhỏ, được điều trị đơn thuần tại mắt bằng laser hoặc lạnh đông, chúng tôi thấy số đợt điều trị bằng lạnh đông nhiều hơn số đợt điều trị bằng laser (có ý nghĩa thống kê). Điều này được giải thích do có 1 số khối u nhóm B ở chu biên trên bệnh nhân đã điều trị 6 đợt hóa chất mà đúng phác đồ sẽ cần được điều trị tại chỗ bằng đĩa phóng xạ [42], [44] nhưng hiện tại ở Việt Nam không có đĩa phóng xạ và do bệnh nhân đã từng điều trị hóa chất 6 đợt trước đó nên nhóm nghiên cứu quyết định điều trị bổ sung lạnh đông thông thường. Tuy số đợt điều trị lạnh đông nhiều lần hơn nhưng vẫn cho kết quả tốt. Chúng tôi thấy rằng đối với những khối u ở chu biên dưới 5 mm, vẫn có thể điều trị đơn thuần tại mắt bằng lạnh đông nếu trường hợp trước đó bệnh nhân đã từng được điều trị hóa chất toàn thân.

Cũng theo bảng 3.6, thấy rằng số đợt điều trị laser trung bình là 1,3 – 2,3 đợt/u. Số đợt điều trị tại mắt trong của nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu khác của Gunduz (2004) với số lần làm laser trung bình là 3,9 (2-12) đợt [98]. Do nghiên cứu của chúng tôi và của Gunduz có sử dụng phương pháp laser nhiệt đông với thể hệ máy cũ có kích thước vết laser (spot size) nhỏ 300-

400 μ m khiến cho số đợt điều trị laser trung bình nhiều hơn so với nghiên cứu sử dụng phương pháp nhiệt đông với kích thước vết laser lớn lên tới 1200 μ m như trong nghiên cứu của Abramson (2004) với số đợt điều trị trung bình là 1,7 đợt (1-6), trong đó có 64% chỉ cần làm 1 lần laser [47]. Qua nghiên cứu này, chúng tôi cũng mong được trang bị máy laser thế hệ mới để có thể giảm số đợt điều trị laser cho những khối u kích thước nhỏ.



Biểu đồ 4.1. Phân bố các phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị phối hợp với hóa chất tĩnh mạch toàn thân:

Nghiên cứu trên 68 khối u lớn, được điều trị hóa chất phối hợp với điều trị tại mắt, trong đó chỉ có 11/68 khối u (16,2%) hết hoạt tính trong thời gian điều trị với 6 đợt hóa chất. Còn lại 57/68 khối u (83,8%) cần điều trị bổ sung số đợt điều trị tại mắt trung bình là 2,3 - 3,4 đợt/u (tùy thuộc vào laser nhiệt đông hay lạnh đông) với khoảng cách giữa các đợt là 1 tháng. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu trước đây là tỷ lệ thoái triển dao động từ 25 – 56 % (sau khi hết phác đồ 6 đợt hóa chất toàn thân phối hợp). Bác sỹ mắt vẫn có vai trò quyết định để điều trị bổ sung thêm tại mắt đến khi các khối u hết hoạt tính [113], [114], [115]. Các nghiên cứu đều cho thấy rằng UNBVM đáp ứng rất tốt với hóa

chất và hóa chất làm giảm kích thước khối u và phát tán u lên đến 50% sau 2 đợt điều trị hóa chất đơn thuần [116], tuy nhiên nếu điều trị hóa chất đơn thuần chỉ giúp kiểm soát khối u (hết hoạt tính) khoảng 8% [117], bên cạnh đó còn xuất hiện khối u tái phát. Chính vì vậy, hóa chất giúp co nhỏ khối u (chemoreduction) và tiếp đó muốn khối u hết hoạt tính hoặc giảm tỷ lệ tái phát vẫn cần phải điều trị tại mắt và theo dõi thường xuyên [110], [7].

4.2.2. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị đối với kích thước của từng khối u

Kết quả điều trị UNBVM theo quan điểm trước kia thì điều trị UNBVM khối khi khối u biến mất hoàn toàn, không còn dấu vết tại nhãn cầu [4], [94]. Nhưng theo các báo cáo trên thế giới, thì điều trị UNBVM khỏi bệnh nghĩa là khối u hết hoạt tính, thoái triển theo 5 hình thái đã được ghi nhận theo y văn [28]. Nên chỉ có khi khối u thoái triển hình thái 0 (tiêu hết hoàn toàn) hoặc hình thái 4 (khối u được thay thế bằng sẹo hắc võng mạc), các chỉ số kích thước của khối u mới hết hoàn toàn ($=0$), còn các khối u thoái triển hình thái 1,2,3 sẽ hết hoạt tính và chỉ giảm kích thước hơn so với trước điều trị. Đây cũng là điểm mới cần lưu ý trong quá trình theo dõi bệnh nhân UNBVM được điều trị bảo tồn. Nếu chỉ được theo dõi bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp CT scanner hay chụp cộng hưởng từ) với các hình thái thoái triển 2,3,4 do vẫn còn khối tổ chức liên kết có hoặc không có canxi hóa nên có thể đánh giá nhầm trong kết quả điều trị. Chính vì vậy, các bệnh nhân UNBVM cần được theo dõi với các bác sỹ nhãn khoa được đào tạo chuyên về điều trị UNBVM.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm dừng điều trị có 59 % và kết thúc nghiên cứu tăng lên 64% khối u biến mất hoàn toàn và để lại vùng sẹo trên võng mạc. Còn lại có 21% khối u đã hết hoạt tính nhưng chỉ giảm kích thước so với ban đầu. Chính vì vậy, việc giảm kích thước khối u qua các thời điểm theo dõi sau khi dừng điều trị cũng được đánh giá là điều trị có hiệu quả

(theo bảng 3.7). Tại thời điểm dừng điều trị (nghĩa là các khối u đã hết hoạt tính), trung bình đường kính đáy lớn nhất của khối u giảm 44,9% và độ dày giảm 49,6%, tương tự với kết quả nghiên cứu của Ghassimi (2012), trung bình đường kính đáy lớn nhất của khối u giảm 43,28% và độ dày giảm 59,92% [118].

Với thời gian theo dõi sau điều trị, các khối u thoái triển hình thái 2 và 3 tiếp tục thoái triển sang hình thái 1 và 4 (theo bảng 3.8) nên kích thước của khối u có giảm hơn so với tại thời điểm dừng điều trị. Chúng tôi thấy rằng tất cả các kích thước trung bình chiều dài và độ dày khối u đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) theo thuật toán so sánh T ghép gộp. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với các báo cáo của các nghiên cứu khác trên thế giới, với việc giảm kích thước khối u dao động từ 50% - 85% tùy từng nghiên cứu [42], [119], [110].

Về hình thái thoái triển của khối u

Trong điều trị bảo tồn, nhận xét về tiến triển của u được điều trị là vấn đề được đặt lên hàng đầu. Có 2 tình huống xảy ra u thoái triển và u không thoái triển. Các hình thái thoái triển thể hiện mức độ đáp ứng điều trị [118].

Các hình thái thoái triển của khối u trong nghiên cứu của chúng tôi được thể hiện trong bảng 3.8. Chúng tôi nhận thấy không có trường hợp nào thoái triển hình thái 0, trong khi một số báo cáo khác thấy rằng hình thái 0 có tỉ lệ rất thấp từ 0-2% [30], [77], [120]. Các tác giả nước ngoài nhận thấy khối u thoái triển hình thái 0 thường là khối u rất nhỏ (dưới 1mm) nên chỉ những nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hoặc có sàng lọc từ trẻ sơ sinh, có yếu tố gia đình và gen đột biến rõ ràng thì mới có thể ghi nhận được thoái triển hình thái 0. Còn trong nghiên cứu này của chúng tôi có số lượng khối u nhỏ không nhiều nên không gặp được thoái triển theo hình thái 0, tương tự với các nghiên cứu trên số lượng khối u ít và tại các nước đang phát triển như Thái Lan, Iran...[97].

Bảng 4.3. Các hình thái thoái triển của khối u theo các nghiên cứu

Hình thái thoái triển	0	1	2	3	4
Nghiên cứu					
Shields (2009)[77] (557 u)	1,8%	30%	3%	33%	32%
Xue (2012) [121] (122 u)	2,4%	12,3%	6,6%	20,5%	58,2%
Ghassemi (2012) [118] (100 u)	1,1%	8,7%	2,2%	31,5%	56,5%
P.T.M.Châu (2020) (100 u)	0 %	16%	3%	2%	64%

Dựa vào bảng 4.3, khi so sánh với các nghiên cứu khác thấy rằng tỷ lệ thoái triển theo hình thái 4 vẫn là chủ yếu, từ 32-64%. Điều này có được là do tất cả các phương pháp điều trị bảo tồn bao giờ cũng là điều trị trực tiếp khối u tại mắt và/hoặc phối hợp với hóa chất toàn thân (điều trị nguyên phát) hoặc khi xuất hiện khối u mới hoặc khối u tái phát (điều trị thứ phát) nên chủ yếu vẫn là thoái triển hình thái 4 có sẹo hắc võng mạc. Hình thái thoái triển ổn định và cũng có tỷ lệ nhiều thứ 2 là thoái triển hình thái 1 với tỷ lệ 8,7-30%, thường gặp ở những khối u lớn hơn 3 mm, do bản chất của UNBVM (nhất là khối u to) sẽ có sự hoại tử các tế bào trong lòng khối u gây tích lũy canxi hóa, khi được điều trị phối hợp với hóa chất toàn thân các tế bào u sẽ thoái triển đi, không còn hoạt tính.

Nhóm nghiên cứu cũng nhận thấy tất cả các khối u có hình thái thoái triển 4 (khối u tiêu hết hoàn toàn, thay thế bằng vùng sẹo hắc võng mạc) đều không thay đổi theo thời gian theo dõi, vì hình thái này do tác động của laser và lạnh đông nên tạo sẹo vĩnh viễn tại hắc võng mạc [120].

Còn đối với các khối u thoái triển hình thái 2 và 3, chúng tôi nhận thấy rằng sau thời gian theo dõi, tỷ lệ thoái triển hình thái 2 và hình thái 3 giảm dần và thoái triển hình thái 1 và hình thái 4 tăng dần (sự khác biệt này có ý

nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (Pearson Chi square Test). Trong trường hợp, nếu khối u thoái triển có tỷ lệ canxi hóa trong khối u trên 50% thể tích thì sẽ có xu hướng chuyển sang hình thái 1 (canxi hóa toàn bộ). Còn khối u có tỷ lệ canxi hóa thấp (dưới 10% thể tích u) hoặc hình thái 2 (không có canxi hóa) sẽ có xu hướng thoái triển về hình thái 4.

Các hình thái thoái triển trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Palamar (2012) thấy rằng, với sự thoái triển hình thái 0 và 4 thì không có sự thay đổi sau trên 6 tháng theo dõi và theo thời gian. Còn thoái triển hình thái 2 sẽ tiến triển sang hình thái 4 trong 59% khối u và hình thái 3 sẽ tiến triển về hình thái 1 trong 18% các trường hợp khi khối u lớn [122]. Có sự thay đổi về các hình thái thoái triển này được giải thích là do các khối u mất hoạt tính sẽ được giảm kích thước (thay thế bằng một đám tổ chức liên kết có hoặc không có canxi hóa) hoặc tiêu hết hoàn toàn. Các khối u thoái triển hình thái 0,1 và 4 sẽ không có tổ chức liên kết thay thế mà mất hoàn toàn hoặc để lại sẹo hắc võng mạc hoặc canxi hóa hoàn toàn nên tỷ lệ thoái triển theo các hình thái này không thay đổi theo thời gian theo dõi. Nhưng với hình thái thoái triển 2 và 3, thường khối u hết hoạt tính nhưng được thay thế bằng đám tổ chức liên kết, nên theo thời gian, đám tổ chức liên kết này có thể tiêu hết, chỉ còn sẹo hắc võng mạc (hình thái 4) hoặc còn lại khối canxi hóa trong lòng khối u (hình thái 1) [123], [122].

Kết quả điều trị trên khối u mới xuất hiện hoặc khối u tái phát

Trong điều trị UNBVM, việc phát hiện và điều trị những khối u mới xuất hiện hoặc u tái phát trong quá trình theo dõi là vô cùng quan trọng, góp phần cho kết quả thành công của điều trị bảo tồn .

Bảng 4.4. Tỷ lệ khối u mới và khối u tái phát theo các nghiên cứu

Nghiên cứu	Khối u mới		Khối u tái phát	
	Tỷ lệ %	Thời gian xuất hiện trung bình	Tỷ lệ %	Thời gian xuất hiện trung bình sau điều trị
Schueler (2003) [111] (n = 35 mắt)	38%	2,6 tháng (1-12 tháng)		
Gunduz K (2004) [98] (n = 75 mắt)	15,8%		44,2%	
Lumbroso (2008) [110] (n=115 mắt)	21,1%		24,3%	
Shields (2020) [7] (n = 869 mắt)	13%	8 tháng (1- 187)	41%	8 tháng (2-131)
P.T.M.Châu và cs (2020) (n = 48 mắt)	31%	6,6 tháng (1-15)	24%	11,1 tháng (2-17)

- Đối với khối u mới xuất hiện

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ xuất hiện khối u mới là 32/100 u (32%) với thời gian xuất hiện khối u trung bình là 6,6 tháng. Khối u mới xuất hiện muộn nhất là 15 tháng sau khi bắt đầu được điều trị. Chủ yếu 90,6 % khối u mới xuất hiện tại võng mạc ngoài vùng xích đạo ra đến võng mạc chu biên và 93,8% khối u có kích thước nhỏ dưới 3mm. Theo bảng 4.4, tỷ lệ xuất hiện cũng tương tự với các nghiên cứu của các tác giả khác, dao động từ 15,8 – 38 %. Tất cả các nghiên cứu đều phát hiện khối u mới có thể xuất hiện ngay sau khi mắt bệnh bắt đầu điều trị 1 tháng.

Về thời gian xuất hiện khối u mới trung bình và thời gian phát hiện khối u mới muộn nhất rất khác nhau giữa các nghiên cứu phụ thuộc vào thời gian theo dõi của từng nghiên cứu [124]. Đa số các nghiên cứu đều nhận thấy chủ yếu các khối u mới sẽ xuất hiện trong khoảng 2- 4 năm sau khi bệnh nhân

được chẩn đoán bệnh và điều trị [125], [126], [127]. Đó là do liên quan đến việc các tế bào của võng mạc vẫn tiếp tục trưởng thành đến năm trẻ 3 tuổi, từ hậu cực ra dần đến chu biên [35] nên tỷ lệ khối u mới xuất hiện ở võng mạc chu biên chiếm đến 96% [128]. Chính vì vậy việc khám sàng lọc và quan sát võng mạc chu biên dưới gây mê toàn thân cần thường xuyên và liên tục trong suốt 3 năm đầu từ khi bắt đầu điều trị. Sau thời điểm này sự biệt hóa của các nguyên bào võng mạc (retinoblasts) trở thành các tế bào võng mạc trưởng thành gần như hoàn thành, ít có khả năng hình thành u mới. Tuy nhiên, theo y văn vẫn có trường hợp u xuất hiện muộn sau 10 năm được bắt đầu điều trị trong nghiên cứu của Shields (2020) về kết quả điều trị UNBVM trong 20 năm [7] hay trường hợp lâm sàng của Gelaw (2017) về một bệnh nhân xuất hiện khối u mới sau khi điều trị khỏi bệnh 11 năm [124]. Theo báo cáo của Kaliki (2015) trên một loạt trường hợp phát hiện UNBVM trên người lớn thì có bệnh nhân lớn tuổi nhất được phát hiện khi 48 tuổi [20]. Vì vậy, việc theo dõi định kỳ võng mạc của trẻ bị UNBVM không chỉ dừng lại khi khối u hết hoạt tính mà vẫn cần phải tiếp tục cả đời của bệnh nhân, tuy nhiên khoảng cách giữa các đợt khám sẽ là 1 năm/lần sau khi trẻ 6 tuổi.

- Đối với khối u tái phát

Có 13/24 khối u tái phát chỉ cần điều trị tại mắt đơn thuần (laser và/hoặc lạnh đông), và 11/24 (45,8%) cần phối hợp hóa chất toàn thân và điều trị tại chỗ. Theo nghiên cứu của Schueler và cs (2003) tại Đức [111] trên 55 khối u của 35 mắt của các bệnh nhân bị UNBVM 2 mắt, tỷ lệ tái phát là 21/55 u (38%), thời gian tái phát trung bình là 2,6 tháng (1-12 tháng), muộn nhất là 12 tháng. Tác giả thấy rằng với việc sử dụng máy laser kích thước vết laser nhỏ (400 μ m) thì nguy cơ tái phát cao hơn so với sử dụng laser kích thước lớn (large spot size) khoảng 1.2 mm như trong NC của Lumbroso 2003 tỷ lệ tái phát chỉ là 7% [129]. Do đặc điểm của laser nếu kích thước vết laser lớn thì khả năng tác dụng nhiệt đông vào khối u sẽ cao, còn khi kích thước laser nhỏ sẽ xuyên thấm sâu hơn vào

lớp biểu mô sắc tố, nên tác dụng nhiệt đông trong lòng khối u sẽ thấp hơn [47], [87], [130]. Đó có thể là nguyên nhân gây tỷ lệ tái phát cao trong nghiên cứu do chúng tôi sử dụng máy laser có kích thước vết laser nhỏ. Đồng thời khi khối u tái phát, điều trị rất khó với laser/lạnh đông và thậm chí cả hóa chất toàn thân vì khối u chủ yếu đã được thay thế bằng sẹo hắc võng mạc nên laser cũng ít tác động vào được khối u (do bản chất tia laser sẽ được hấp thụ bởi thể sắc của lớp biểu mô sắc tố bên dưới đã bị sẹo hóa và/hoặc hóa chất toàn thân cũng ít ngấm được vào khối u do các mạch máu võng mạc đã bị teo nhỏ sau điều trị ban đầu [98], [131]).

Kết quả điều trị với phát tán u và bong võng mạc phối hợp

Theo bảng 3.10 cho thấy rằng chỉ cần hóa chất toàn thân (6 đợt) ban đầu có thể điều trị hết được phát tán u trong dịch kính hoặc dưới võng mạc đến 66,7% (12/18 u), đặc biệt là hết 100% với những phát tán u nhỏ (dưới 3mm) xung quanh khối u, chưa cần phải tiêm hóa chất (Melfalan) vào buồng dịch kính. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu Shields (1996) điều trị trên 54 khối u của 31 mắt thấy tỷ lệ thoái triển của phát tán u sau 6 đợt điều trị hóa chất phối hợp điều trị tại mắt là 90 - 100% [115]. Bên cạnh đó việc tiêm hóa chất trực tiếp vào buồng dịch kính mặc dù có tác dụng điều trị tốt các tế bào u phát tán nhưng lại gây độc cho võng mạc (giảm tín hiệu điện võng mạc - ERG) từ 20-80% tùy nghiên cứu và tăng dần biến chứng theo số lượng lần tiêm [42]. Chính vì vậy, khuyến cáo mới nhất hiện nay trong điều trị bảo tồn UNBVM thì tiêm hóa chất vào dịch kính chỉ nên sử dụng khi phát tán u trong dịch kính không thoái triển sau dùng hóa chất phối hợp hoặc mới xuất hiện hoặc tái phát [42], [59], [132].

Theo bảng 3.16, thấy rằng đối với các khối u lớn có phát tán u rộng có hoặc không có bong võng mạc thì kết quả điều trị hoàn toàn phụ thuộc vào đáp ứng tùy từng người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 trường hợp thì kết quả điều trị 2 trường hợp thoái triển hoàn toàn sau 6 đợt hóa chất. Còn 2 trường hợp không thoái triển, do võng mạc bong không áp được nên không thể

tiêm Melphalan nội nhãn hoặc laser. Vì khối u không đáp ứng với điều trị nên 2 trường hợp này phải bỏ nhãn cầu, không tiếp tục điều trị bảo tồn được. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Francis (2014) [133], tác giả cũng nhận xét là với những khối u ở hình thái này, nếu điều trị hóa chất phối hợp sẽ có hai tình huống xảy ra, có thể khối u đáp ứng tốt với hóa chất toàn thân làm khối u co nhỏ lại và dịch dưới võng mạc rút đi, võng mạc áp trở lại. Nhưng cũng có thể tác dụng ngược lại do khối u ít đáp ứng với hóa chất (do hóa chất không ngấm vào buồng dịch kính hoặc khoang dưới võng mạc) nên khối u vẫn tiến triển nặng hơn, bong võng mạc rộng và cao hơn, nguy cơ xuất ngoại và di căn u nên cần cắt bỏ nhãn cầu. Tương tự với khuyến cáo của đa số nghiên cứu trong trường hợp khối u giai đoạn nặng, tại các nước nghèo và đang phát triển, thậm chí cả ở các nước phát triển [133], [84], [80].

Biến chứng trong quá trình điều trị

Biến chứng toàn thân

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được các bác sỹ chuyên khoa ung bướu nhi có kinh nghiệm của bệnh viện K cơ sở 3, Bệnh viện Nhi trung ương, Bệnh viện đa khoa Vinmec khám, theo dõi trong quá trình điều trị phối hợp hóa chất toàn thân và khám định kỳ sau điều trị. Tất cả các bệnh nhân từ lúc bắt đầu nghiên cứu (01/2015) đến khi kết thúc nghiên cứu (6/2019) đều không gặp bất kỳ biến chứng nặng toàn thân dẫn đến không thể tiếp tục điều trị hoặc bị di căn hay tử vong. Có tất cả 35 bệnh nhân được điều trị với hóa chất tĩnh mạch toàn thân đều có biểu hiện rụng tóc. Có 80% trẻ có biểu hiện thiếu máu thoáng qua, hạ bạch cầu và tiểu cầu, sốt do tác dụng phụ của các hóa chất là tác động vào các tế bào non của cơ thể. Tuy nhiên, các chỉ số có thể tự trở lại giá trị bình thường sau 2-3 tuần. Theo các nghiên cứu về dược động học thì điều trị hóa chất toàn thân với 3 thuốc Carboplatin, Etoposide và Vincristine thường gây ra các tác dụng phụ nhẹ, chủ yếu là rụng tóc, buồn nôn/nôn, sốt và thiếu máu thoáng qua hoặc trung bình. Tỷ lệ sốt cần nhập viện điều trị là 12,7–38% và tỷ lệ cần truyền

máu bổ sung dao động từ 0 đến 78% [42], [67], [106]. Các biến chứng lâu dài của dùng hóa chất như bệnh bạch cầu thứ phát do sử dụng Etoposide đường tĩnh mạch cũng không xảy ra trên các bệnh nhân của chúng tôi cũng như các nghiên cứu trên thế giới do liều dùng trong điều trị UNBVM thấp và an toàn hơn so với liều điều trị của các ung thư khác trên trẻ em [67], [68]. Việc giảm thính lực do sử dụng carboplatin được báo cáo trong 5-25% các trường hợp, đặc biệt trên trẻ nhỏ tuổi và điều trị lâu dài [17],[42], [43], tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi mới thực hiện được việc kiểm tra thính lực cho trẻ trước và sau điều trị 6 đợt hóa chất, còn việc ảnh hưởng như thế nào đang được các bác sỹ chuyên khoa thính học nghiên cứu và đánh giá.

B- Các biến chứng tại mắt

Qua quá trình theo dõi, nhóm nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ gặp biến chứng tại mắt trong quá trình điều trị rất thấp (4 %) và chỉ là xuất huyết VM nhỏ, cho thấy việc điều trị bảo tồn UNBVM tại mắt (laser/lạnh đông, tiêm nội nhãn...) tương đối an toàn vì những thiết bị này không gây biến chứng nặng nề như phương pháp xạ trị hoặc tiêm hóa chất tại mắt. Các biến chứng phát tán u vào buồng dịch kính hay bong võng mạc (2 mắt) là do sau khi có hóa chất toàn thân, khối u bị hoại tử nhanh gây ra hiện tượng co kéo màng ngăn trong và toàn bộ võng mạc chứa khối u dẫn đến phá vỡ màng ngăn trong hoặc tăng thoát dịch dưới võng mạc (biến chứng này cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu của Gunduz (2004) [98] hay Shields [131]. Trong quá trình điều trị và theo dõi, chúng tôi không gặp biến chứng như teo mống mắt, đục thể thủy tinh hay rách võng mạc, vì nếu sử dụng laser nhiệt đông kết hợp với sinh hiển vi phẫu thuật (máy bị cố định) thì có thể chạm vào mống mắt, thể thủy tinh [110].

4.2.3. Kết quả điều trị bảo tồn

Điều trị bảo tồn nhãn cầu là mục tiêu cơ bản hiện nay trong điều trị UNBVM sau khi mục tiêu 1 là bảo tồn tính mạng đã đạt đến tỷ lệ >95 % ở các nước phát triển, thậm chí cả ở tại những nước đang phát triển như Việt Nam [106].

Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu chung

Bảng 4.5. Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu theo phân loại quốc tế UNBVM

NC \ Nhóm	Nhóm A	Nhóm B	Nhóm C	Nhóm D	Nhóm E	Chung
Gunduz – Thổ Nhĩ Kỳ (2004) [98]	100%	70%	57%	40%	6%	65,9%
Lumbroso- Pháp (2008) [110]	100%	93%	96%	47%		84,3%
Chawla- Ấn Độ (2016) [125]	100%	94%	83%	54%	0%	70%
Jain – Thái Lan (2017) [97]	100%	100%	100%	60%	21%	74%
Shields – Mỹ (2020)[7]	100%	95%	97%	82%	47%	82,6%
P.T.M.Châu Việt Nam	100%	90,9%	66,7%	50%	16,7%	72,9%

Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu thành công được tính bằng tổng số mắt có kết quả điều trị tốt và trung bình (có khối u tái phát và điều trị kết quả tốt các khối u tái phát) và thất bại khi khối u không thể khống chế được (nguyên phát hoặc thứ phát sau tái phát), buộc có chỉ định cắt bỏ nhãn cầu (theo bảng 3.13). Điều trị bảo tồn thành công chiếm tỷ lệ 33 /48 mắt (72,9%) và tỷ lệ điều trị thất bại là 15/48 mắt (27,1%). Theo bảng 4.5, kết quả điều trị bảo tồn chung trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác tại các nước đang phát triển khoảng từ 65% - 75% như các nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ [98], Thái Lan [97] hay Ấn Độ [125], thấp hơn so với các nghiên cứu của các nước phát triển như các nghiên cứu tại Mỹ [7] hay Pháp [110].

Qua nghiên cứu có 13 mắt điều trị thất bại (27,1%), chúng tôi nhận thấy rằng việc theo dõi điều trị bảo tồn nhãn cầu là cả một quá trình lâu dài. Vì không chỉ có thất bại do khối u nặng ngay từ thời điểm ban đầu mà còn trong quá trình điều trị và theo dõi (do xuất huyết dịch kính, phát tán u vào tiền phòng). Hoặc khối u không đáp ứng với điều trị bổ sung, xuất hiện khối u mới và/hoặc tái phát... Các nguyên nhân thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như nghiên cứu của Gunduz (2004) trên 105 mắt có 32 mắt phải cắt bỏ nhãn cầu (30,4%), trong đó có tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu sau điều trị ban đầu là 10 mắt và 22 mắt cắt bỏ nhãn cầu trong quá trình điều trị [98]. Tuy nhiên, tại các nước phát triển, tỷ lệ cần cắt bỏ nhãn cầu thấp hơn. Nghiên cứu của Shields (2020), theo dõi sau 20 năm có tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu là 161/869 mắt (18,5%), là do nếu trong trường hợp khối u không đáp ứng với hóa chất toàn thân và điều trị tại mắt (ban đầu hoặc thứ phát) thì có thể chuyển sang phối hợp điều trị xạ trị (đĩa phóng xạ, xạ trị ngoài) hoặc tiêm hóa chất động mạch mắt. [7].

Điều trị bảo tồn nhãn cầu trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có thể áp dụng phương pháp điều trị cơ bản (hóa chất tĩnh mạch, laser/lạnh đông tại mắt). Còn điều trị chi phí cao như tiêm hóa chất động mạch mắt, đĩa phóng xạ hay xạ trị ngoài rất ít hoặc không thể thực hiện được. Bên cạnh đó, sự phối hợp, theo dõi điều trị và sự trợ giúp của các tổ chức- xã hội chưa được toàn diện như các nước phát triển [106]. Vì vậy nên phác đồ điều trị sẽ phải cân nhắc việc cố bảo tồn nhãn cầu với chi phí điều trị cao, kéo dài, phức tạp cũng như sự hỗ trợ của các tổ chức- xã hội tại từng quốc gia [32].

4.3. Các yếu tố liên quan với kết quả điều trị

Điều trị bảo tồn nhãn cầu là cả một quá trình phối hợp điều trị đa chuyên ngành, theo dõi chặt chẽ, thường xuyên và lâu dài, bao gồm cả việc phát hiện và điều trị khối u mới và tái phát trong quá trình theo dõi [28], [42]. Những mắt được chẩn đoán UNBVM có thể có 1 hoặc nhiều khối u nên đôi khi chỉ cần 1 khối u tái phát, không khống chế được vẫn phải quyết định cắt bỏ nhãn cầu.

4.3.1. Liên quan giữa nhóm bệnh và kết quả điều trị

Theo bảng 3.13 và biểu đồ 3.5, nhóm nghiên cứu thấy kết quả điều trị tốt và thành công cao nhất ở nhóm A là (100%) và thấp nhất là nhóm E (16,7%). Tỷ lệ các mắt bị bệnh được điều trị bảo tồn thành công giảm dần theo mức độ nặng của bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ (Fischer Test). Theo bảng 4.5, thấy rằng kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu khác trên thế giới, phù hợp với mức độ phân loại quốc tế về UNBVM [39], [96].

Theo báo cáo của Qian J (2010) trên 40 mắt UNBVM nội nhãn tại Trung Quốc thấy tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu chung là 75%, trong đó nhóm A – B là 100%, nhóm C là 75% và 40% nhóm D. Tất cả bệnh nhân nhóm E đều được khoét bỏ nhãn cầu, tỷ lệ tái phát là 10%. Không có bệnh nhân nào bị tác dụng phụ của hóa chất [134]. Theo bảng 4.5, tỷ lệ thành công của nhóm nhẹ (A, B) trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác. Nhưng tỷ lệ thành công ở các nhóm nặng (C, D, E) thì trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu của Shields (Mỹ) [7] hay của Lumbroso (Pháp) [110]. Điều này là do các nhóm bệnh nặng đòi hỏi nhiều phương pháp điều trị chi phí cao, theo dõi lâu dài và có sự phối hợp và tuân thủ tốt của gia đình bệnh nhân. Chính vì vậy, hiện nay phác đồ điều trị UNBVM đối với các nước đang phát triển (trong đó có Việt Nam) được khuyến cáo với các khối u nhóm D, E đặc biệt thể 1 mắt thì nên cắt bỏ nhãn cầu chứ không nên điều trị bảo tồn do tỷ lệ điều trị thất bại cao, chi phí điều trị cao [32]. Tuy nhiên theo các nghiên cứu mới nhất hiện nay với sự phát triển của kỹ thuật tiêm hóa chất nội động mạch, tỷ lệ điều trị bảo tồn nhãn cầu của nhóm D và E (đủ tiêu chuẩn chỉ định điều trị bảo tồn) có thể từ 49.2% đến 79.4% [71], cũng mang lại những hy vọng cho bệnh nhân (đặc biệt đối với những trẻ bị bệnh nặng ở cả hai mắt) nhưng vẫn phải cân nhắc trên thực tế từng trường hợp trong các hoàn cảnh cụ thể.

4.3.2. Liên quan đặc điểm khối u và kết quả điều trị

Liên quan giữa kích thước khối u và kết quả điều trị

Theo bảng 3.14, chúng tôi thấy rằng nhóm có đường kính khối u càng nhỏ thì tỷ lệ thành công càng cao sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trên thực tế lâm sàng thấy rằng khi khối u nhỏ, điều trị bằng laser và hoặc lạnh đông đã giúp cho khối u thoái triển, để lại sẹo hắc võng mạc nên tỷ lệ tái phát thấp, mức độ thành công cao. Còn khi khối u to, điều trị bằng laser và/hoặc lạnh đông cần thận trọng và chia nhiều đợt điều trị. Vì nếu tác động laser/lạnh đông quá liều, kéo dài trong 1 đợt điều trị có thể khiến cho rách màng giới hạn giữa khối u và dịch kính hoặc dưới võng mạc, khiến các tế bào u có thể phát tán, làm cho khối u phát triển mạnh hơn và tăng nguy cơ thất bại của điều trị bảo tồn. Theo nghiên cứu của Gunduz (2004) về các yếu tố gây thất bại của điều trị bảo tồn thấy rằng những khối u có đường kính lớn, dày và có phát tán u là những khối u giai đoạn muộn và nguy cơ khoét bỏ nhãn cầu cao ($p < 0,001$) [98]. Còn theo nghiên cứu của Shields CL (2002) thấy các mắt cần xạ trị ngoài và khoét bỏ nhãn cầu liên quan khối u dày hơn 5mm và đường kính lớn nhất trên 10 mm [99].

B-Liên quan giữa phát tán u và bong võng mạc với kết quả điều trị

Theo bảng 3.16, nhóm nghiên cứu thấy rằng kết quả điều trị tốt và tỷ lệ thành công giảm dần khi có phát tán u nhiều và có bong võng mạc kèm theo có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$ - Fischer test). Kết luận này tương tự với các nghiên cứu Shields (1996) [115], Gaile (1996) [114] và đến ngay cả những năm gần đây trong nghiên cứu của Shields (2020) hay Francis (2016) [132]. Theo y văn, mỗi phát tán u đều có thể phát triển thành 1 khối u mới. Hơn nữa do các tế bào u lơ lửng trong buồng dịch kính hay trong khoang dưới võng mạc rất khó ngấm hóa chất vì những khoang tổ chức đó không có mạch máu nên việc điều trị khó khăn và phức tạp. Chính vì vậy, phân loại quốc tế về

UNBVM (ICRB) có tính chất kế thừa và ưu điểm hơn phân loại Reese-Ellsworth khi xếp phân nhóm mức độ nặng của u không chỉ phụ thuộc vào kích thước khối u mà còn phân theo mức độ phát tán u vào dịch kính và/hoặc dưới võng mạc [96] để dự báo kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả điều trị thành công trong nhóm có phát tán u là 60,9%, thấp hơn các nghiên cứu khác trên thế giới hiện nay là 70 -100 % [56], [59], [61]. Do các nghiên cứu đó có sử dụng các hóa chất như Melphalan, Topotecan... để tiêm vào buồng dịch kính. Hiện tại ở Việt Nam, rất hạn chế sử dụng tiêm hóa chất nội nhãn vì còn đang trong quá trình nghiên cứu hoàn thiện quy trình để xin phép Bộ Y tế. Nên chúng tôi loại trừ các mắt được điều trị tiêm hóa chất dịch kính điều trị phát tán u trong nghiên cứu này.

4.3.3. Liên quan nhóm tuổi và kết quả điều trị

Theo số liệu của bảng 3.17, trong nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ thành công không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0.159$ - Test χ^2) giữa các nhóm tuổi < 6 tháng tuổi, 6-12 tháng tuổi và ≥ 12 tháng tuổi. Theo y văn, nếu tuổi phát hiện bệnh càng muộn (vì khối u lớn, mức độ bệnh nặng) thì khả năng cắt bỏ nhãn cầu càng nhiều [9], [15], [33]. Nhưng đó là những bệnh nhân có mắt thứ nhất biểu hiện bệnh với dấu hiệu ánh đồng tử trắng, lác hoặc đỏ mắt... [4], [35]. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết mắt điều trị là mắt được phát hiện bệnh nhờ khám sàng lọc mắt còn lại nên kết quả điều trị, ít liên quan đến độ tuổi mà sẽ phụ thuộc vào phân nhóm quốc tế UNBVM.

B- Vấn đề xuất hiện khối u mới và khối u tái phát

Theo bảng 3.18, nhóm nghiên cứu thấy tỷ lệ xuất hiện khối u mới có liên quan với nhóm tuổi, tương tự thống kê của Berry (2019) cho thấy tỷ lệ xuất hiện khối u mới có liên quan đến độ tuổi điều trị của bệnh nhân (thường dưới 1-2) [130]. Nhóm bệnh nhân dưới 6 tháng tuổi có tỷ lệ xuất hiện khối u mới (67,7%) cao hơn nhóm 6 -12 tháng tuổi và nhóm trên 12 tháng tuổi có ý nghĩa thống kê với $p = 0.002$ (Test χ^2) vì liên quan đến yếu tố di truyền và hình thái

bệnh. Điều này cũng đã được đề cập đến trong các nghiên cứu của Abramson (1992) trên các bệnh nhân bị UNBVM thể 2 mắt thấy rằng có mối liên quan giữa việc phát hiện khối u mới (45,1 %) trong nhóm bệnh nhân được phát hiện và điều trị bệnh trước 6 tháng tuổi so với tỷ lệ (14,2%) ở nhóm sau 6 tháng tuổi [102]. Tương tự nghiên cứu của Shields (2003) cũng cho kết quả là tuổi trung bình khi bắt đầu được điều trị của nhóm xuất hiện khối u mới là 4 tháng tuổi (1 – 21 tháng), sớm hơn so với nhóm không xuất hiện khối u mới là 9 tháng tuổi (1- 39 tháng) [128].

Theo bảng 3.17, nghiên cứu có tỷ lệ u tái phát nhóm 0-6 tháng tuổi 50%, nhóm 6-12 tháng là 25% và trên 12 tháng tuổi là 25%, tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ tái phát giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với $p = 0.125$ (Test χ^2). Theo nghiên cứu của Shields (2002) cho thấy tỷ lệ tái phát u võng mạc trên nhóm bệnh nhân điều trị trước 12 tháng tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân điều trị sau 12 tháng tuổi có ý nghĩa thống kê (với tỷ số nguy cơ – RR là 2.2 và $p=0.02$) [131]. Kết luận của chúng tôi cũng phù hợp với báo cáo của Berry (2019) về việc thống kê về việc xuất hiện khối u mới và/hoặc tái phát trong các nghiên cứu về điều trị bảo tồn UNBVM [130].

Bảng 4.6. Liên quan giữa việc xuất hiện khối u mới/tái phát và nhóm tuổi

Tuổi bệnh nhân Nghiên cứu	0 - < 12 tháng		≥ 12 tháng	
	U mới	U tái phát	U mới	U tái phát
Abramson (1992)[102]	45,1 %		14,2%	
Shields (2002) [131]	Tỷ lệ xuất hiện u mới nhóm tuổi <12 tháng nhiều hơn nhóm >12 tháng có RR= 5.6 - p=0.02			
Shields (2003)	Tỷ lệ xuất hiện u tái phát nhóm <12 tháng nhiều hơn nhóm >12 tháng có RR= 2.2 - p=0.02			
P.T.M.Châu (2020)	87,5%	75%	32,3%	25%

4.3.4. Liên quan giữa hoàn cảnh phát hiện bệnh và kết quả điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu trên các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu chứ không phải trên tất cả các bệnh nhân bị UNBVM đến khám và điều trị tại Bệnh viện mắt trung ương nên chủ yếu là các mắt được phát hiện bệnh (83,7%), nhờ khám sàng lọc mắt thứ 2 của các bệnh nhân UNBVM có 1 mắt bệnh đã ở giai đoạn nặng (ánh đồng tử trắng, xuất huyết nội nhãn, glôcôm thậm chí khối u xuất ngoại) và có 1 bệnh nhân được phát hiện nhờ khám sàng lọc anh/chi/em ruột trong gia đình bệnh nhân. Việc khám sàng lọc, phát hiện khối u tại mắt thứ 2 của bệnh nhân không chỉ tại thời điểm phát hiện bệnh ở mắt thứ nhất mà còn được duy trì khám đáy mắt thường xuyên cho các bệnh nhân này định kỳ theo lứa tuổi của bệnh nhân (theo hướng dẫn quốc tế). Chúng tôi đã phát hiện được 4 bệnh nhân xuất hiện khối u mới ở mắt thứ 2 sau khi được điều trị mắt thứ nhất (sau 3-12 tháng), tất cả các khối u này đều nhỏ nên điều trị đơn thuần bằng laser/lạnh đông tại mắt với 1- 2 đợt, kết quả thành công là 100%. Chính vì vậy, theo biểu đồ 3.6 thấy tỷ lệ điều trị thành công của nhóm khám sàng lọc là cao nhất 32/38 mắt (84,2 %). Còn có 8 bệnh nhân đến khám vì các lí do như lác (2 bệnh nhân) và ánh đồng tử trắng (6 bệnh nhân) thì thấy tỷ lệ điều trị thành công của nhóm do lác cao hơn nhóm có ánh đồng tử trắng – sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ (Fisher Test).

Tương tự với nghiên cứu của Abramson (2004) có tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu cao nhất ở nhóm có tiền sử về UNBVM được khám sàng lọc và định kỳ 67,7% (khi chưa có biểu hiện trên lâm sàng); tiếp đó đến nhóm có biểu hiện lác 17,5% và nhóm có ánh đồng tử trắng là 8,5% sau 5 năm theo dõi [30]. Kết quả này càng khẳng định vai trò quan trọng của việc khám sàng lọc và định kỳ các bệnh nhân UNBVM và các trẻ trong gia đình có người mắc bệnh UNBVM. Bên cạnh đó là việc tuyên truyền thông tin để người dân có thể nhận biết được những dấu hiệu sớm (lác, ánh đồng tử trắng 1 phần toàn bộ),

giúp nhiều trẻ bị bệnh có thể được phát hiện sớm hơn, khả năng bảo tồn nhãn cầu tốt hơn. Các nghiên cứu đều thấy rằng khi trẻ được phát hiện dấu hiệu ánh đồng tử trắng thì thường khối u đã lớn, phát tán u nhiều (nhóm D, E) còn khi trẻ có dấu hiệu lác thường khối u có kích thước nhỏ hơn, nhưng đã ảnh hưởng đến thị lực trung tâm nên trẻ có biểu hiện lác cảm thụ (lác trong hoặc lác ngoài).

4.3.5. Liên quan giữa yếu tố di truyền và kết quả điều trị

Liên quan giữa đặc điểm di truyền UNBVM và kết quả điều trị

U nguyên bào võng mạc được biết đến nguyên nhân do đột biến gen RB1 nằm trên nhiễm sắc thể số 13, là gen gây ức chế sinh u và UNBVM sẽ phát triển khi cả 2 allele của gen này bị đột biến [14]. Nên việc phát hiện đột biến gen RB1 và cơ chế di truyền của gen RB1 trong quá trình phát triển bệnh UNBVM là yếu tố quan trọng trong việc nghiên cứu và giúp cho điều trị tốt và hiệu quả các bệnh nhân bị UNBVM[4]. Trong trường hợp có tiền sử gia đình về UNBVM, nếu bố hoặc mẹ bị bệnh thì khả năng di truyền cho thế hệ sau là 45 – 50%. Trường hợp bố mẹ không bị bệnh, thì anh chị em ruột có nguy cơ mắc bệnh là 30% nếu bệnh nhân bị bệnh thể 1 mắt và 45% nếu bệnh nhân bị bệnh thể 2 mắt [135]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng hầu hết gia đình bệnh nhân chưa được hiểu rõ về bệnh UNBVM. Có 2 bệnh nhân có mẹ đẻ bị cắt bỏ nhãn cầu từ bé nhưng cũng không biết rõ chẩn đoán bệnh của mắt mình là bệnh gì nên đưa con đến khám khi khối u đã to ở 1 mắt. Trên thực tế lâm sàng thì có thể chẩn đoán mẹ của các bệnh nhân này bị bệnh UNBVM nhưng nhóm nghiên cứu vẫn làm xét nghiệm đột biến RB1 để xác định chẩn đoán và kết quả là có đột biến gen RB1 truyền từ mẹ sang. Một nghiên cứu song song của chúng tôi đã tiến hành khám sàng lọc võng mạc trên 72 thành viên của 20 gia đình có con bị bệnh UNBVM. Nghiên cứu đã phát hiện có 3 bố có u võng mạc lành tính (retinocytoma - 1 dạng phát triển lành tính của UNBVM và có đột biến gen RB1) di truyền cho thế hệ sau. Có 5 anh/chị/em của bệnh nhân có khối u rất nhỏ trên võng mạc và được điều trị ngay, kết quả

thành công 100% [10]. Vì vậy, việc khám sàng lọc võng mạc của con hoặc anh/chi/em ruột của bệnh nhân giúp cho việc phát hiện khối u khi còn rất nhỏ, thì kết quả điều trị thành công cao. [30].

Gần đây với sự phát triển trong nghiên cứu di truyền phân tử thì việc phát hiện đột biến gen RB1 trở nên dễ dàng, cho phép xác định chính xác đột biến gen RB1 lên tới 99% [40], [109]. Theo bảng 3.17, tỷ lệ xét nghiệm có đột biến gen RB1 trong thể 1 mắt là 1/5 bệnh nhân (20%) và thể 2 mắt là 34/38 bệnh nhân (89,5%) tương tự với nghiên cứu của Jain M (2019) Thái Lan có tỷ lệ là 92% nhóm bị bệnh 2 mắt và 33% trong nhóm bị bệnh 1 mắt [7]. Tỷ lệ đột biến gen RB1 trên các nhóm bệnh nhân phù hợp với tính chất di truyền của bệnh lý này [14], gần giống với nghiên cứu trên số lượng lớn và lâu dài ở các nước phát triển như nghiên cứu của Shields (Mỹ - 2020) [7].

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành hồi cứu về tiền sử gia đình và làm xét nghiệm đột biến gen RB1 trên các bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Số lượng bệnh nhân dương tính còn ít (35 bệnh nhân) nên tỷ lệ điều trị thành công ở nhóm đột biến gen RB1 là 30/40 (75%) và nhóm không có đột biến gen RB1 5/8 (62,5%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0.468$ (Test χ^2). Nghiên cứu của Abramson (2004), trên 1832 bệnh nhân bị UNBVM thấy tỷ lệ điều trị bảo tồn nhãn cầu trên những bệnh nhân có tiền sử gia đình bị UNBVM là 47,9% cao hơn so với nhóm không có tiền sử gia đình (16,6%) có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$). Tác giả nhận thấy do bệnh nhân có tiền sử gia đình có ý thức, khám sàng lọc và khám định kỳ thường xuyên nên việc phát hiện bệnh ở giai đoạn nhẹ, khối u mới và/hoặc tái phát sớm và được điều trị ngay nên tỷ lệ điều trị bảo tồn cao [30].

Chính vì vậy, việc phát hiện tiền sử gia đình và làm xét nghiệm đột biến gen RB1 trên các bệnh nhân bị UNBVM có ý nghĩa rất quan trọng trong việc khám sàng lọc, phát hiện sớm bệnh để không chỉ bảo tồn được tính mạng mà còn có thể giữ được nhãn cầu và bảo tồn thị lực tốt nhất cho trẻ bị bệnh.

4.3.6. Mối liên quan giữa đặc điểm kinh tế - xã hội và kết quả điều trị

Điều tra gần đây nhất về đặc điểm UNBVM tại 153 quốc gia trên thế giới (trong đó có số liệu Việt Nam) của Fabian (2020) thấy rằng tỷ lệ mắc bệnh ở giai đoạn nặng và kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu của các bệnh nhân UNBVM thì phụ thuộc vào nền kinh tế - xã hội của từng nước. Đối với các nước có nền kinh tế thấp, tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu rất thấp, thậm chí còn tới 30 - 50% trẻ tử vong. Nhưng tại các nước phát triển, không những chỉ bảo tồn được nhãn cầu mà có đến 67- 71% trẻ bị UNBVM có thị lực >20/200, cho phép trẻ có thể tham gia vào các hoạt động xã hội thông thường [106]. Cũng theo nghiên cứu này, Việt Nam được xếp vào những nước có nền kinh tế trung bình, nên chiến lược điều trị UNBVM hiện nay chỉ định điều trị bảo tồn nhãn cầu cho bệnh nhân cần cân nhắc trên từng bệnh nhân cụ thể, phụ thuộc vào điều kiện kinh tế (đó là vị trí cư trú và thu nhập của gia đình bệnh nhân tại nông thôn/thành thị hay miền núi/vùng cao).

Theo biểu đồ 3.7, nếu bệnh nhân đã bị bệnh 1 mắt, mắt còn lại được khám sàng lọc thì tỷ lệ phân bố nhóm bệnh theo phân loại quốc tế về UNBVM không có sự khác biệt giữa các nông thôn/thành thị và miền núi $p=0,529$ (Fisher Test), nhưng số bệnh nhân bị bệnh cả 2 mắt nặng (nhóm D, E) nhiều hơn ở những bệnh nhân sống ở miền núi. Chính vì vậy, tỷ lệ điều trị thành công trên các bệnh nhân sống ở nông thôn/thành thị là 79% cao hơn so với bệnh nhân vùng miền núi là 50%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,084$ (Fisher's Exact Test), Có thể do các gia đình mặc dù ở miền núi xa, trình độ văn hóa không cao nhưng được giải thích và có sự hỗ trợ của các đơn vị công tác xã hội, tuân thủ điều trị và theo dõi tốt nên kết quả điều trị thành công chỉ phụ thuộc vào mức độ bệnh chứ không phụ thuộc vào hoàn cảnh kinh tế của từng gia đình hay vùng miền. Với đặc điểm này, chúng tôi thấy rằng việc tuyên truyền, giáo dục và có sự chung tay trợ giúp của các tổ chức- xã hội góp phần rất nhiều trong việc điều trị bảo tồn nhãn cầu cho những trẻ bị UNBVM, đặc biệt là những bệnh nhân nghèo, hoàn cảnh khó khăn và ở xa trung tâm lớn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về kết quả của phương pháp điều trị bảo tồn nhãn cầu trong bệnh UNBVM, chúng tôi rút ra một số kết luận

Bệnh nhân được điều trị bảo tồn đều ở lứa tuổi nhỏ (Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 1 tháng tuổi) với tuổi trung bình: $15,7 \pm 12,8$ tháng tuổi. Không có sự khác biệt về giới tính. Nhóm bệnh nhân được phát hiện bệnh nhờ khám sàng lọc chiếm tỷ lệ cao nhất (81,4%). Bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu thể bệnh 2 mắt (89,4%).

Số khối u trong một mắt trung bình: $2,3 \pm 1,67$ u/mắt (ít nhất 1u và nhiều nhất là 7 u). Phân loại quốc tế UNBVM có 6 mắt (10,4%) nhóm A, 22 mắt (45,8%) nhóm B, 6 mắt (10,4%) nhóm C, 8 mắt (16,7%) nhóm D và 6 mắt (10,4%) nhóm E.

1. Kết quả điều trị bảo tồn nhãn cầu

- Điều trị đơn thuần tại mắt chiếm tỷ lệ 32%, trong đó có số đợt điều trị từ 2,0 đến 3,5 đợt/u. Điều trị phối hợp hóa chất toàn thân và tại mắt chiếm tỷ lệ 68%. Chỉ có 11,6% khối u thoái triển sau khi ngừng phối hợp hóa chất toàn thân và điều trị tại mắt và còn 88,4% điều trị tại mắt đơn thuần bổ sung với tổng số đợt DT trung bình 2,3 - 3,4 đợt/u.

- Thời gian theo dõi trung bình là: $22,1 \pm 10,7$ tháng

- Có 85/100 khối u thoái triển trong đó có 70% khối u đạt kết quả tốt, 14% khối u có tái phát nhưng vẫn điều trị khối u và 15% khối u có kết quả xấu trong đó gồm 8 khối u nguyên phát và 7 khối u tái phát. Các khối u thoái triển hình thái 4 chiếm tỷ lệ cao nhất (64%), hình thái 1(16%), hình thái 2 (3%) hình thái 3 (2%).

- Sau điều trị, đường kính lớn nhất của khối u trung bình là $1,00 \pm 0,28$ mm (giảm trung bình 3,41 mm/u) và độ dày khối u trung bình là $0,70 \pm 0,19$ (giảm trung bình 1,97mm/u).

- Biến chứng tại mắt nhẹ 4% và nặng (4%) (ngay sau 2 đợt truyền hóa chất). Không có biến chứng toàn thân nặng.

- Tỷ lệ điều trị bảo tồn thành công 35/43 mắt (72,9%) và có 13 mắt thất bại (27,1%) trong đó có 6 mắt thất bại trong quá trình điều trị ban đầu và 7 mắt thất bại sau khi điều trị tái phát. Các nguyên nhân thất bại gồm khối u không đáp ứng ĐT (61,5%), phát tán u (30,8%) và xuất huyết dịch kính (7,7%).

- Kết quả thị lực: Có 22 trẻ với 23 mắt có thể phối hợp thử thị lực bảng Snellen thấy có tới 15/23 mắt có thị lực từ 20/200 trở lên, thêm chỉ có 4 mắt đạt thị lực 20/20.

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

- Tỷ lệ điều trị thành công giảm dần theo phân loại quốc tế: 100% nhóm A (6/6 mắt), 90,9% nhóm B (20/22 mắt), 66,7% nhóm C (4/6 mắt), 50% nhóm D (4/8 mắt) và thấp nhất 16,7% nhóm E (1/6 mắt).

- Khối u kích thước càng lớn thì tỷ lệ điều trị thành công càng thấp.

- Tỷ lệ thành công cao nhất ở nhóm phát hiện bởi khám sàng lọc 84,2%

- Nhóm tuổi được điều trị trước 6 tháng và nhóm sau 6 tháng thì không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị thành công nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa về việc xuất hiện khối u mới

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị thành công trong nhóm bệnh nhân có tiền sử gia đình UNBVM/đột biến gen RB1 với nhóm không có tiền sử gia đình/đột biến gen RB1;giữa các nhóm sống ở thành thị/nông thôn và miền núi.

HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO

Sau quá trình nghiên cứu, tuy có đạt được thành công nhất định nhưng nhóm nghiên cứu chúng tôi thấy còn một số vấn đề tồn tại và muốn đưa ra một số hướng nghiên cứu tiếp:

- Nghiên cứu theo dõi với số lượng bệnh nhân lớn hơn để đánh giá chính xác hơn về kết quả điều trị cũng như các mối liên quan giữa các yếu tố dịch tễ với đặc điểm bệnh và kết quả điều trị.

- Nghiên cứu theo dõi kết quả trong thời gian dài hơn để đánh giá thêm hiệu quả điều trị lâu dài, về chức năng thị giác (thị lực) và các biến chứng của phương pháp điều trị tại mắt đơn thuần và phối hợp với hóa chất toàn thân.

- Nghiên cứu và triển khai thêm các phương pháp điều trị bảo tồn kỹ thuật cao như tiêm hóa chất buồng dịch kính, tiêm hóa chất nội động mạch mắt, sử dụng xạ trị (đĩa phóng xạ, xạ trị ngoài hốc mắt)... trong trường hợp thất bại của 2 phương pháp điều trị bảo tồn cơ bản.

- Tăng cường phối hợp đa chuyên ngành giữa các bệnh viện và sự hỗ trợ của các hoạt động công tác xã hội giúp hỗ trợ tốt nhất cho các bệnh nhân và gia đình.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phạm Thị Minh Châu, Vũ Thị Bích Thủy, Phạm Trọng Văn, Đoàn Lê Trang (2016). Đánh giá kết quả khám sàng lọc gia đình bệnh nhân U nguyên bào vống mạc điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ 2014-2016. Tạp chí Ung thư Việt Nam – Số 1, tr 358-364.
2. Phạm Thị Minh Châu, Vũ Thị Bích Thủy, Phạm Trọng Văn (2020). Nghiên cứu kết quả ban đầu điều trị u nguyên bào vống mạc có chỉ định bảo tồn nhãn cầu. Tạp chí Nhãn khoa Việt Nam, số 57, 04/2020, tr 3-10.
3. Đặc điểm thoái triển của các khối u nguyên bào vống mạc trên các mắt được điều trị bảo tồn nhãn cầu. Phạm Thị Minh Châu, Vũ Thị Bích Thủy, Phạm Trọng Văn. Tạp chí Nhãn khoa Việt nam, số 58, 08/2020, tr

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kivela T. (2009). The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol*, **93**(9): p. 1129-31.
2. Broaddus E., Topham A., Singh A.D. (2009). Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol*, **93**(1): p. 21-3.
3. Seregard S., et al. (2004). Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology*, **111**(6): p. 1228-32.
4. Albert, D.M.(1987). Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology*, **94**(6): p. 654-62.
5. MacCarthy A., et al.(2009). Retinoblastoma in Great Britain 1963-2002. *Br J Ophthalmol*, **93**(1): p. 33-7.
6. Kaatsch P.(2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*, **36**(4): p. 277-85.
7. Shields C.L., et al. (2020). Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre. *Br J Ophthalmol*, bjophthalmol-2019-315572
8. Tomar A.S., et al. (2020). A Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Treatment Success and Globe Salvage. *Ophthalmology*, j.optha.2020.05.050
9. Phạm Trọng Văn, Phạm Thị Minh Châu và cs. (2016), Một số nghiên cứu về UNBVM tại BV mắt TW (2003-2013)- Dịch tễ học lâm sàng, giải phẫu bệnh và các yếu tố nguy cơ. *Tạp chí Ung thư Việt Nam*, **1**: tr.3 65-75
10. Phạm Thị Minh Châu, Vũ Thị Bích thủy, Phạm Trọng Văn và cs. (2016). Đánh giá kết quả khám sàng lọc gia đình bệnh nhân U nguyên bào võng mạc điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ 2014-2016. *Tạp chí Ung thư Việt Nam*, 2016. **1**: tr.358-64.

11. Phạm Thị Minh Châu; Phạm Trọng Văn, Vũ Thị Bích Thủy và c.s (2016). Đối chiếu hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) và kết quả giải phẫu bệnh UNBVM. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, số 102, tập 4, tr. 86-93.
12. Kyritsis A.P et al. (1984). Retinoblastoma-origin from a primitive neuroectodermal cell? *Nature*, **307**(5950): p. 471-3.
13. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev*, **37**(1 Suppl 1): p. 1-225.
14. Knudson A.G.,et al.(1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **68**(4): p. 820-3.
15. Andreoli M.T., et al. (2017), Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Can J Ophthalmol*, **52**(6): p. 592-598.
16. Halperin, E.C. (2000), Neonatal neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **47**(1): p. 171-8.
17. Kivela T.T. and Hadjistilianou T.(2017), Neonatal Retinoblastoma. *Asia Pac J Oncol Nurs*, **4**(3): p. 197-204.
18. Isaevska E., et al.(2017), Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in Piedmont, 1967-2011. *PLoS One*,**12**(7): p.
19. Rangamani S., et al.(2015). Paediatric retinoblastoma in India: evidence from the National Cancer Registry Programme. *Asian Pac J Cancer Prev*, **16**(10): p. 4193-8.
20. Kaliki S., et al.(2015), Newly diagnosed active retinoblastoma in adults, *Retina*, **35**(12): p. 2483-8.
21. Sengupta S., Pan U., and Khetan V. (2016), Adult onset retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*, **64**(7): p. 485-91.
22. Usmanov R.H. and Kivela T. (2014), Predicted Trends in the Incidence of Retinoblastoma in the Asia-Pacific Region. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, **3**(3): p. 151-7.

23. Friedrich P., et al. (2017), Racial and Ethnic Disparities in the Incidence of Pediatric Extracranial Embryonal Tumors. *J Natl Cancer Inst*, **109**(10), p
24. Azar D., et al.(2006), Retinoblastoma in New South Wales 1975 to 2001. *J Pediatr Hematol Oncol*, **28**(10): p. 642-6.
25. Moreno F., et al.(2014), A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children. *Pediatr Blood Cancer*, **61**(9): p. 1610-5.
26. de Jong M.C., et al.(2015), The Incidence of Trilateral Retinoblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*, **160**(6): p. 1116-1126.
27. de Jong M.C., et al.(2016), From a Suspicious Cystic Pineal Gland to Pineoblastoma in a Patient with Familial Unilateral Retinoblastoma. *Ophthalmic Genet*, **37**(1): p. 116-8.
28. Shields J.A. and Shields C.L.(1992). Intraocular Tumors: A Text and Atlas. 1992: p. 306.
29. Wallach M., et al.(2006), Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. *Pediatrics*, **118**(5): p. e1493-8.
30. Abramson D.H., et al (2003)., Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*, **112**(6): p. 1248-55.
31. Shields C.L. and Shields J.A.(2006), Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol*, **17**(3): p. 228-34.
32. Chantada G.L., et al.(2011), Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*, **56**(3): p. 341-8.

33. Kaliki S., et al. (2019), Retinoblastoma in India: Clinical Presentation and Outcome in 1,457 Patients (2,074 Eyes). *Retina*, **39**(2): p. 379-391
 34. Nadiarnykh O., et al.(2019), Optical coherence tomography (OCT) to image active and inactive retinoblastomas as well as retinomas. *Acta Ophthalmol*,
 35. Ramasubramanian A. and Shields C.L.(2012), *Retinoblastoma*. Jaypee Brothers,Medical Publishers Pvt. Limited.
1. Kivela, T., *The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(9): p. 1129-31.
 2. Broaddus, E., A. Topham, and A.D. Singh, *Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(1): p. 21-3.
 3. Seregard, S., et al., *Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis*. Ophthalmology, 2004. **111**(6): p. 1228-32.
 4. Albert, D.M., *Historic review of retinoblastoma*. Ophthalmology, 1987. **94**(6): p. 654-62.
 5. MacCarthy, A., et al., *Retinoblastoma in Great Britain 1963-2002*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(1): p. 33-7.
 6. Kaatsch, P., *Epidemiology of childhood cancer*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(4): p. 277-85.
 7. Shields, C.L., et al., *Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre*. Br J Ophthalmol, 2020.
 8. Tomar, A.S., et al., *A Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Treatment Success and Globe Salvage*. Ophthalmology, 2020.
 9. Phạm Trọng Văn, P.T.M.C.v.c.s., *Một số nghiên cứu về UNBVM tại BV mắt TW (2003-2013)- Dịch tễ học lâm sàng, giải phẫu bệnh và các yếu tố nguy cơ*. Tạp chí Ung thư Việt Nam, 2016.
 10. Châu, P.T.M., et al., *Đánh giá kết quả khám sàng lọc gia đình bệnh nhân U nguyên bào võng mạc điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ 2014-2016*. Tạp chí Ung thư Việt Nam, 2016. **1**: p. 358-364.
 11. Phạm Thị Minh Châu; Phạm Trọng Văn, V.T.B.T., *Đối chiếu hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) và kết quả giải phẫu bệnh UNBVM*. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 2016.
 12. Kyritsis, A.P., et al., *Retinoblastoma--origin from a primitive neuroectodermal cell?* Nature, 1984. **307**(5950): p. 471-3.
 13. *Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents*. Epidemiol Prev, 2013. **37**(1 Suppl 1): p. 1-225.
 14. Knudson, A.G., Jr., *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1971. **68**(4): p. 820-3.
 15. Andreoli, M.T., et al., *Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry*. Can J Ophthalmol, 2017. **52**(6): p. 592-598.
 16. Halperin, E.C., *Neonatal neoplasms*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(1): p. 171-8.
 17. Kivela, T.T. and T. Hadjistilianou, *Neonatal Retinoblastoma*. Asia Pac J Oncol Nurs, 2017. **4**(3): p. 197-204.
 18. Isaevska, E., et al., *Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in Piedmont, 1967-2011*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0181805.

19. Rangamani, S., et al., *Paediatric retinoblastoma in India: evidence from the National Cancer Registry Programme*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(10): p. 4193-8.
20. Kaliki, S., et al., *NEWLY DIAGNOSED ACTIVE RETINOBLASTOMA IN ADULTS*. Retina, 2015. **35**(12): p. 2483-8.
21. Sengupta, S., U. Pan, and V. Khetan, *Adult onset retinoblastoma*. Indian J Ophthalmol, 2016. **64**(7): p. 485-91.
22. Usmanov, R.H. and T. Kivela, *Predicted Trends in the Incidence of Retinoblastoma in the Asia-Pacific Region*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2014. **3**(3): p. 151-7.
23. Friedrich, P., et al., *Racial and Ethnic Disparities in the Incidence of Pediatric Extracranial Embryonal Tumors*. J Natl Cancer Inst, 2017. **109**(10).
24. Azar, D., et al., *Retinoblastoma in New South Wales 1975 to 2001*. J Pediatr Hematol Oncol, 2006. **28**(10): p. 642-6.
25. Moreno, F., et al., *A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(9): p. 1610-5.
26. de Jong, M.C., et al., *The Incidence of Trilateral Retinoblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Ophthalmol, 2015. **160**(6): p. 1116-1126.e5.
27. de Jong, M.C., et al., *From a Suspicious Cystic Pineal Gland to Pineoblastoma in a Patient with Familial Unilateral Retinoblastoma*. Ophthalmic Genet, 2016. **37**(1): p. 116-8.
28. CL, S.J.S., *Intraocular Tumors: A Text and Atlas*. 1992: p. 306.
29. Wallach, M., et al., *Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004*. Pediatrics, 2006. **118**(5): p. e1493-8.
30. Abramson, D.H., et al., *Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival*. Pediatrics, 2003. **112**(6 Pt 1): p. 1248-55.
31. Shields, C.L. and J.A. Shields, *Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma*. Curr Opin Ophthalmol, 2006. **17**(3): p. 228-34.
32. Chantada, G.L., et al., *Strategies to manage retinoblastoma in developing countries*. Pediatr Blood Cancer, 2011. **56**(3): p. 341-8.
33. Kaliki, S., et al., *RETINOBLASTOMA IN INDIA: Clinical Presentation and Outcome in 1,457 Patients (2,074 Eyes)*. Retina, 2019. **39**(2): p. 379-391.
34. Nadiarnykh, O., et al., *Optical coherence tomography (OCT) to image active and inactive retinoblastomas as well as retinomas*. Acta Ophthalmol, 2019.
35. Ramasubramanian, A. and C.L. Shields, *Retinoblastoma*. 2012: Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited.
36. Singh, L. and S. Kashyap, *Update on pathology of retinoblastoma*. Int J Ophthalmol, 2018. **11**(12): p. 2011-2016.
37. Zhang, J., et al., *A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses*. Nature, 2012. **481**(7381): p. 329-34.
38. Rodriguez-Galindo, C., et al., *Retinoblastoma: one world, one vision*. Pediatrics, 2008. **122**(3): p. e763-70.
39. Novetsky, D.E., et al., *Published international classification of retinoblastoma (ICRB) definitions contain inconsistencies--an analysis of impact*. Ophthalmic Genet, 2009. **30**(1): p. 40-4.
40. AlAli, A., et al., *Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2018. **7**(3): p. 160-168.
41. Fabian, I.D., et al., *The management of retinoblastoma*. Oncogene, 2018. **37**(12): p. 1551-1560.
42. Munier, F.L., et al., *Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity"*. Prog Retin Eye Res, 2019.

43. Abramson, D.H., et al., *Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(11): p. 1341-7.
44. Hamel, P., et al., *Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop*. J aapos, 2000. **4**(6): p. 334-7.
45. Shields, C.L., et al., *Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1995. **32**(5): p. 317-22.
46. Legendijk, J.J., *A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma*. Phys Med Biol, 1982. **27**(11): p. 1313-24.
47. Abramson, D.H. and A.C. Scheffler, *Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success*. Ophthalmology, 2004. **111**(5): p. 984-91.
48. Shields, C.L. and J.A. Shields, *Recent developments in the management of retinoblastoma*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1999. **36**(1): p. 8-18; quiz 35-6.
49. Abramson, D.H., R.M. Ellsworth, and G.W. Rozakis, *Cryotherapy for retinoblastoma*. Arch Ophthalmol, 1982. **100**(8): p. 1253-6.
50. Wilson, T.W., et al., *Penetration of chemotherapy into vitreous is increased by cryotherapy and cyclosporine in rabbits*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(11): p. 1390-5.
51. Chantada, G.L., et al., *A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(4): p. 1492-6.
52. Hayden, B., et al., *Iontophoretic delivery of carboplatin in a murine model of retinoblastoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(9): p. 3717-21.
53. Sthapit, P.R., R. Rao, and S.G. Honavar, *Periocular topotecan for vitreous seeds in retinoblastoma*. Indian J Ophthalmol, 2018. **66**(12): p. 1833-1838.
54. Shields, C.L., et al., *Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy*. Curr Opin Ophthalmol, 2014. **25**(5): p. 374-85.
55. Del Amo, E.M., et al., *Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery*. Prog Retin Eye Res, 2017. **57**: p. 134-185.
56. Ghassemi, F., et al., *Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132**(8): p. 936-41.
57. Francis, J.H., et al., *The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan*. Ophthalmology, 2015. **122**(6): p. 1173-9.
58. Munier, F.L., et al., *Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications*. Br J Ophthalmol, 2012. **96**(8): p. 1078-83.
59. Kiratli, H., et al., *Intravitreal chemotherapy in the management of vitreous disease in retinoblastoma*. Eur J Ophthalmol, 2017. **27**(4): p. 423-427.
60. Smith, S.J., B.D. Smith, and B.G. Mohny, *Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review*. Br J Ophthalmol, 2014. **98**(3): p. 292-7.
61. Manjandavida, F.P., et al., *Management and outcome of retinoblastoma with vitreous seeds*. Ophthalmology, 2014. **121**(2): p. 517-24.
62. Francis, J.H., et al., *Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study*. Ophthalmology, 2014. **121**(9): p. 1810-7.
63. *The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma*. Brachytherapy, 2014. **13**(1): p. 1-14.
64. Shields, C.L., et al., *Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors*. Ophthalmology, 2001. **108**(11): p. 2116-21.

65. Mendoza, P.R. and H.E. Grossniklaus, *Therapeutic Options for Retinoblastoma*. Cancer Control, 2016. **23**(2): p. 99-109.
66. Chantada, G. and P. Schaiquevich, *Management of retinoblastoma in children: current status*. Paediatr Drugs, 2015. **17**(3): p. 185-98.
67. Chantada, G.L., et al., *Impact of chemoreduction for conservative therapy for retinoblastoma in Argentina*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(5): p. 821-6.
68. Gombos, D.S., et al., *Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor?* Ophthalmology, 2007. **114**(7): p. 1378-83.
69. Qaddoumi, I., et al., *Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma*. J Clin Oncol, 2012. **30**(10): p. 1034-41.
70. Abramson, D.H., et al., *A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results*. Ophthalmology, 2008. **115**(8): p. 1398-404, 1404.e1.
71. Abramson, D.H., et al., *Ophthalmic artery chemosurgery for eyes with advanced retinoblastoma*. Ophthalmic Genet, 2017. **38**(1): p. 16-21.
72. Yousef, Y.A., et al., *Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: A Systematic Review*. JAMA Ophthalmol, 2016. **134**(5): p. 584-591.
73. Messmer, E.P., et al., *Long-term treatment effects in patients with bilateral retinoblastoma: ocular and mid-facial findings*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1991. **229**(4): p. 309-14.
74. Kim, J.Y. and Y. Park, *Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy*. Yonsei Med J, 2015. **56**(6): p. 1478-91.
75. Oh, L., et al., *p53, stem cell biology and childhood blastomas*. Curr Opin Oncol, 2019. **31**(2): p. 84-91.
76. Yang, Y. and X.W. Peng, *The silencing of long non-coding RNA ANRIL suppresses invasion, and promotes apoptosis of retinoblastoma cells through the ATM-E2F1 signaling pathway*. Biosci Rep, 2018. **38**(6).
77. Shields, C.L., et al., *Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors*. Arch Ophthalmol, 2009. **127**(3): p. 282-90.
78. Abramson, D.H., *Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(8): p. 2683-91.
79. Fontanesi, J., et al., *Use of irradiation for therapy of retinoblastoma in children more than 1 year old: the St. Jude Children's Research Hospital experience and review of literature*. Med Pediatr Oncol, 1995. **24**(5): p. 321-6.
80. Abramson, D.H., et al., *Outcome following initial external beam radiotherapy in patients with Reese-Ellsworth group Vb retinoblastoma*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(9): p. 1316-23.
81. Desjardins, L., et al., *Functional results after treatment of retinoblastoma*. J aapos, 2002. **6**(2): p. 108-11.
82. Stallard, H.B., *The treatment of retinoblastoma*. Bibl Ophthalmol, 1968. **75**: p. 149-73.
83. Murakami, N., et al., *(1)(0)(6)Ruthenium plaque therapy (RPT) for retinoblastoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(1): p. 59-65.
84. Chawla, B. and R. Singh, *Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma*. Indian J Ophthalmol, 2017. **65**(2): p. 133-139.
85. Jaradat, I., et al., *Practical steps for establishing ocular plaque therapy in developing countries*. Brachytherapy, 2012. **11**(3): p. 230-6.
86. Fabian, I.D., et al., *Focal laser treatment in addition to chemotherapy for retinoblastoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **6**: p. Cd012366.
87. Shields, C.L., et al., *Thermotherapy for retinoblastoma*. Arch Ophthalmol, 1999. **117**(7): p. 885-93.

88. Dropcho, E.J., et al., *Preradiation intracarotid cisplatin treatment of newly diagnosed anaplastic gliomas. The CNS Cancer Consortium. J Clin Oncol*, 1992. **10**(3): p. 452-8.
89. Murphree, A.L., et al., *Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol*, 1996. **114**(11): p. 1348-56.
90. Shields, C.L., et al., *Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. Ophthalmology*, 1997. **104**(12): p. 2101-11.
91. Shields, C.L., et al., *Macular retinoblastoma managed with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors. Arch Ophthalmol*, 2005. **123**(6): p. 765-73.
92. (2009), P.T.V.H.v.c.s., *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả của phác đồ EC trong điều trị bảo tồn bệnh u nguyên bào võng mạc tại bệnh viện K. Tạp chí ung thư học Việt nam*, 2009. **Chuyên đề nhân dịp kỷ niệm 40 năm thành lập bệnh viện K 1969-2009**: p. 16-21.
93. Thư, N.N.C.T.P.T.A., *Đánh giá kết quả điều trị bảo tồn ung thư nguyên bào võng mạc bằng laser Diode. Tạp chí Nhân khoa Việt Nam*, 2014. **35**: p. 48-55.
94. Reese, A.B. and R.M. Ellsworth, *The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1963. **67**: p. 164-72.
95. Linn Murphree, A., *Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am*, 2005. **18**(1): p. 41-53, viii.
96. Shields, C.L., et al., *The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. Ophthalmology*, 2006. **113**(12): p. 2276-80.
97. Jain, M., et al., *Retinoblastoma in Asia. Eye (Lond)*, 2019. **33**(1): p. 87-96.
98. Gunduz, K., et al., *Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. Ophthalmology*, 2004. **111**(10): p. 1917-24.
99. Shields, C.L., et al., *Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. Am J Ophthalmol*, 2002. **133**(5): p. 657-64.
100. Hall, L.S., E. Ceisler, and D.H. Abramson, *Visual outcomes in children with bilateral retinoblastoma. J aapos*, 1999. **3**(3): p. 138-42.
101. Kunkle, A., et al., *Chemoreduction improves eye retention in patients with retinoblastoma: a report from the German Retinoblastoma Reference Centre. Br J Ophthalmol*, 2013. **97**(10): p. 1277-83.
102. Abramson, D.H., D.S. Greenfield, and R.M. Ellsworth, *Bilateral retinoblastoma. Correlations between age at diagnosis and time course for new intraocular tumors. Ophthalmic Paediatr Genet*, 1992. **13**(1): p. 1-7.
103. Roysarkar, T.K., J. Biswas, and L. Gopal, *New tumours in non-enucleated eyes of bilateral retinoblastoma patients. Indian J Ophthalmol*, 1994. **42**(1): p. 19-22.
104. Kashyap, S., et al., *Clinical predictors of high risk histopathology in retinoblastoma. Pediatr Blood Cancer*, 2012. **58**(3): p. 356-61.
105. Chawla, B., et al., *Clinical presentation and survival of retinoblastoma in Indian children. Br J Ophthalmol*, 2016. **100**(2): p. 172-8.
106. Fabian, I.D., et al., *Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. JAMA Oncol*, 2020.
107. Lumbroso-Le Rouic, L., et al., *Conservative treatment of retinoblastoma: a prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemothermotherapy. Eye (Lond)*, 2016. **30**(1): p. 46-52.
108. Mallipatna, A.C., et al., *Management and outcome of unilateral retinoblastoma. J aapos*, 2009. **13**(6): p. 546-50.

109. Rothschild, P.R., et al., *Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study.* Eye (Lond), 2011. **25**(12): p. 1555-61.
110. Lumbroso-Le Rouic, L., et al., *Conservative treatments of intraocular retinoblastoma.* Ophthalmology, 2008. **115**(8): p. 1405-10, 1410.e1-2.
111. Schueler, A.O., et al., *Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma.* Br J Ophthalmol, 2003. **87**(1): p. 90-5.
112. Lưu, P.T.M.C.V.Đ., *Kỹ thuật tiêm hóa chất nội động mạch mắt trong điều trị u nguyên bào võng mạc.* Kỷ yếu Hội nghị ngành Nhãn khoa toàn quốc năm 2018, 2018. **Chuyên đề Nhãn khoa**: p. 251-252.
113. Gombos, D.S., et al., *Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age.* Br J Ophthalmol, 2002. **86**(1): p. 80-3.
114. Gallie, B.L., et al., *Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy.* Arch Ophthalmol, 1996. **114**(11): p. 1321-8.
115. Shields, C.L., et al., *Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma.* Arch Ophthalmol, 1996. **114**(11): p. 1330-8.
116. Shields, C.L., et al., *Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors.* Am J Ophthalmol, 2004. **138**(3): p. 329-37.
117. Wilson, M.W., et al., *Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma.* Ophthalmology, 2001. **108**(11): p. 2106-14; discussion 2114-5.
118. Ghassemi, F., et al., *Regression patterns in treated retinoblastoma with chemotherapy plus focal adjuvant therapy.* Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(4): p. 599-604.
119. Ademola-Popoola, D.S., E. Opocher, and M.A. Reddy, *Contemporary management of retinoblastoma in the context of a low-resource country.* Niger Postgrad Med J, 2019. **26**(2): p. 69-79.
120. Zafar, S.N., S.N. Siddiqui, and N. Zaheer, *Tumor Regression Patterns in Retinoblastoma.* J Coll Physicians Surg Pak, 2016. **26**(11): p. 896-899.
121. Xue, K., et al., *[Retinoblastoma regression patterns and results following chemo reduction and adjuvant therapy].* Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2012. **48**(7): p. 625-30.
122. Palamar, M., A. Thangappan, and C.L. Shields, *Evolution in regression patterns following chemoreduction for retinoblastoma.* Arch Ophthalmol, 2011. **129**(6): p. 727-30.
123. Abramson, D.H., et al., *Radiation regression patterns in treated retinoblastoma: 7 to 21 years later.* J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1991. **28**(2): p. 108-12.
124. Gelaw, Y., S.M. Shoukry, and I.S. Othman, *Unusually very late-onset new growth of intraocular retinoblastoma: A case report and review of literature.* Am J Ophthalmol Case Rep, 2017. **5**: p. 130-133.
125. Chawla, B., et al., *Clinical outcome and regression patterns of retinoblastoma treated with systemic chemoreduction and focal therapy: A prospective study.* Indian J Ophthalmol, 2016. **64**(7): p. 524-9.
126. Goolam, S., et al., *A 20-Year Retrospective Review of Retinoblastoma at Two Tertiary Academic Hospitals in Johannesburg, South Africa.* Ocul Oncol Pathol, 2018. **4**(3): p. 170-175.
127. Wilson, M.W., et al., *Incidence of new tumor formation in patients with hereditary retinoblastoma treated with primary systemic chemotherapy: is there a preventive effect?* Ophthalmology, 2007. **114**(11): p. 2077-82.
128. Shields, C.L., et al., *Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients.* Arch Ophthalmol, 2003. **121**(11): p. 1571-6.
129. Lumbroso, L., et al., *[Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma].* J Fr Ophthalmol, 2003. **26**(2): p. 154-9.

130. Berry, J.L., et al., *A Review of Recurrent Retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles Classification and Treatment Guidelines*. *Int Ophthalmol Clin*, 2019. **59**(2): p. 65-75.
131. Shields, C.L., et al., *Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma*. *Arch Ophthalmol*, 2002. **120**(4): p. 460-4.
132. Francis, J.H., B.P. Marr, and D.H. Abramson, *Classification of Vitreous Seeds in Retinoblastoma: Correlations with Patient, Tumor, and Treatment Characteristics*. *Ophthalmology*, 2016. **123**(7): p. 1601-5.
133. Francis, J. and D. Abramson, *Recent Advances in Retinoblastoma Treatment*. 2015.
134. Qian, J., et al., *[Clinical therapeutic efficiency of chemoreduction and local therapy for children with retinoblastoma]*. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2010. **46**(4): p. 312-6.
135. Draper, G.J., et al., *Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling*. *Br J Cancer*, 1992. **66**(1): p. 211-9.

III. KHÁM

	MP	MT
Thị lực	1. Không phối hợp 2. ST(-) <input type="checkbox"/> 3. ST (+) – 20/200 <input type="checkbox"/> 4. >20/200 – 20/40 <input type="checkbox"/> 5. > 20/40 <input type="checkbox"/> Hoặc 1. Không phối hợp <input type="checkbox"/> 2. Không định thị <input type="checkbox"/> 3. Định thị và nhìn theo <input type="checkbox"/>	1. Không phối hợp 2. ST(-) <input type="checkbox"/> 3. ST (+) – 20/200 <input type="checkbox"/> 4. >20/200 – 20/40 <input type="checkbox"/> 5. > 20/40 <input type="checkbox"/> Hoặc 1. Không phối hợp <input type="checkbox"/> 2. Không định thị <input type="checkbox"/> 3. Định thị và nhìn theo <input type="checkbox"/>
Nhãn áp	Cao <input type="checkbox"/> Bình thường <input type="checkbox"/> Thấp <input type="checkbox"/> ... (NA kế.....)	Cao <input type="checkbox"/> Bình thường <input type="checkbox"/> Thấp <input type="checkbox"/> (NA kế.....)
Lác	Không <input type="checkbox"/> Có: LT <input type="checkbox"/> LN <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/> Có: LT <input type="checkbox"/> LN <input type="checkbox"/>
RGNC	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>
Mi mắt	Phù nề: Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Khác:	Phù nề: Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Khác:
Kết mạc	BT <input type="checkbox"/> Cương tụ <input type="checkbox"/> Khác:	BT <input type="checkbox"/> Cương tụ <input type="checkbox"/> Khác:
Giác mạc	Trong <input type="checkbox"/> Phù <input type="checkbox"/> Đục <input type="checkbox"/> Đường kính: Khác....	Trong <input type="checkbox"/> Phù <input type="checkbox"/> Đục <input type="checkbox"/> Đường kính: Khác....

Tiền phòng	Sạch <input type="checkbox"/> Tế bào u <input type="checkbox"/> Khối u <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Xuất huyết <input type="checkbox"/> Khác	Sạch <input type="checkbox"/> Tế bào u <input type="checkbox"/> Khối u <input type="checkbox"/> Xuất huyết <input type="checkbox"/> Khác
Mống mắt	Tân mạch: không <input type="checkbox"/> có <input type="checkbox"/> Vị trí: Đổi màu: không <input type="checkbox"/> có <input type="checkbox"/> Khác...	Tân mạch: không <input type="checkbox"/> có <input type="checkbox"/> Vị trí: Đổi màu: không <input type="checkbox"/> có <input type="checkbox"/> Khác...
Đồng tử	Tròn <input type="checkbox"/> Dính <input type="checkbox"/> Khác:	Tròn <input type="checkbox"/> Dính <input type="checkbox"/> Khác:
TTT	Trong <input type="checkbox"/> Đục <input type="checkbox"/>	Trong <input type="checkbox"/> Đục <input type="checkbox"/>
Dịch kính	Trong <input type="checkbox"/> Xuất huyết <input type="checkbox"/> Phát tán u: khu trú <input type="checkbox"/> Tỏa lan <input type="checkbox"/> Bụi <input type="checkbox"/> Nốt <input type="checkbox"/> Mảng x	Trong <input type="checkbox"/> Xuất huyết <input type="checkbox"/> Phát tán u: khu trú <input type="checkbox"/> Tỏa lan <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Bụi x Nốt <input type="checkbox"/> Mảng <input type="checkbox"/>
Nhãn cầu	Bình thường <input type="checkbox"/> Giãn lồi <input type="checkbox"/> Teo <input type="checkbox"/> Viêm TC hốc mắt: Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	Bình thường <input type="checkbox"/> Giãn lồi <input type="checkbox"/> Teo <input type="checkbox"/> Viêm TC hốc mắt: Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>
Phân loại	0: Bình thường <input type="checkbox"/> 1: A <input type="checkbox"/> 2.B <input type="checkbox"/> 3.C <input type="checkbox"/> 4.D <input type="checkbox"/> 5.E <input type="checkbox"/> 6. Khác:	0: Bình thường <input type="checkbox"/> 1: A <input type="checkbox"/> 2.B <input type="checkbox"/> 3.C <input type="checkbox"/> 4.D <input type="checkbox"/> 5.E <input type="checkbox"/> 6. Khác:

IV. Cận Lâm sàng

1. Siêu âm

	MP	MT
Trục nhãn cầu		
Số u		
Kích thước u		

2. Cộng hưởng từ

Kích thước u MP: MT:

Xâm lấn: Hắc mạc: không có

Củng mạc: không có

Thị thần kinh: không có

Bất thường nội sọ: không có

3. Xét nghiệm gen

- **Mẫu u:** Không làm/Chưa làm Âm tính Dương tính

- **Mẫu máu:** Không làm/Chưa làm Âm tính Dương tính

4. Giải phẫu bệnh:

Xâm lấn tiền phòng không có

Xâm lấn hắc mạc không có

dưới 3mm trên 3mm

Xâm lấn củng mạc không có

Xâm lấn thị thần kinh không có

Tại lá sàng Sau lá sàng ... mm

Xâm lấn tổ chức xung quanh không có

- **Hướng phát triển của u :**

1. Hướng ngoại (Exophytic) 2. Hướng nội (Endophytic)

3. Hỗn hợp

4. Không xác định được

Đặc điểm khối u điều trị

Nhóm : 1. A 2. B 3. C 4. D 5. E

Tổng số u:

Vị trí

T = ĐK lớn nhất

T1 = 0-3 mm

T2 = 3-6 mm

T3 = 6-10 mm

T4 = 10-15 mm

T5 = 15 mm – ½ NC

Z = Vùng có u

Z1 = 6mm quanh HĐ (28 D lens)

IN = u cách gai thị ≤ 1,5mm

IF = u cách hoàng điểm ≤ 3 mm

IN = u chạm hoặc nằm đĩa thị*

IF = u chạm hoặc nằm che HD*

Z2 = từ vùng xích đạo rìa của Z1

Z3 = Từ oraserrata đến xích đạo

S = Phát tán u

S0 = Không có phát tán

S1a = phát tán dVM < 3mm

S1b = phát tán DK < 3mm

S1c = S1a+S1b

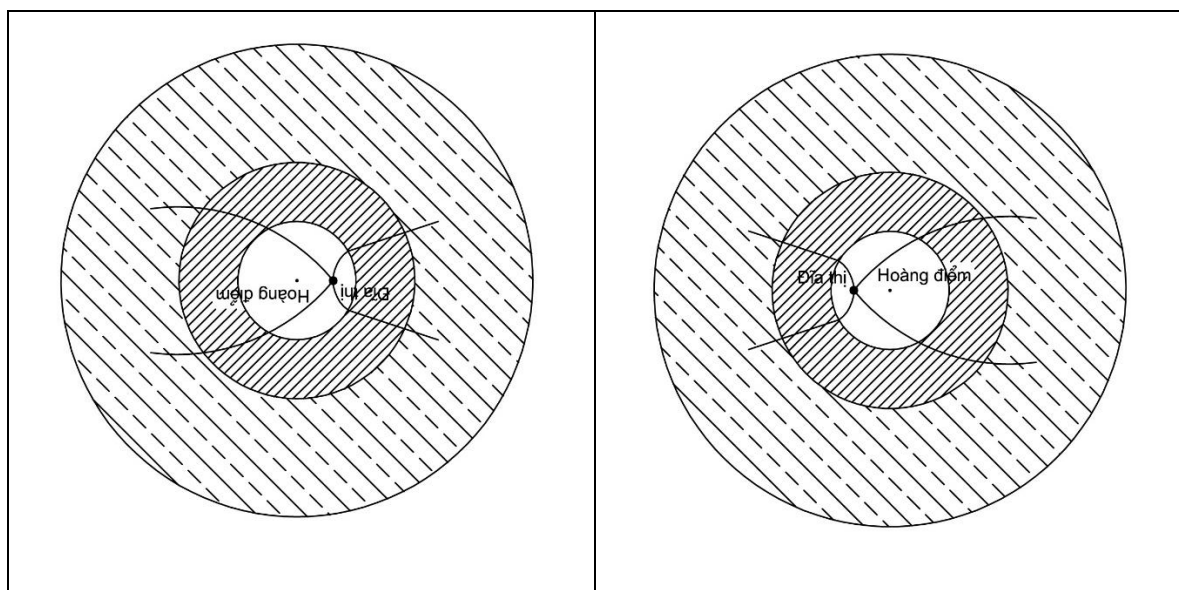
S2a= phát tán dVM > 3mm

S2b= phát tán DK > 3mm

S2c= S2a+S2b

S3 = Bong VM

Khối u	Vị trí	Kích thước	Ngày p.hiện
1			
2			
3			



THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ

Khám lần :

Ngày:

Khối u	Pp điều trị	Kích thước	Hình thái thoái triển	Ghichú

Ghi chú:

Khám lần :

Ngày:

Khối u	Pp điều trị	Kích thước	Hình thái thoái triển	Ghichú

Ghi chú:

Khám lần :

Ngày:

Khối u	Pp điều trị	Kích thước	Hình thái thoái triển	Ghichú

Ghi chú:

Khám lần :

Ngày:

Khối u	Pp điều trị	Kích thước	Hình thái thoái triển	Ghichú

Ghi chú:

Khám lần :

Ngày:

Khối u	Pp điều trị	Kích thước	Hình thái thoái triển	Ghichú

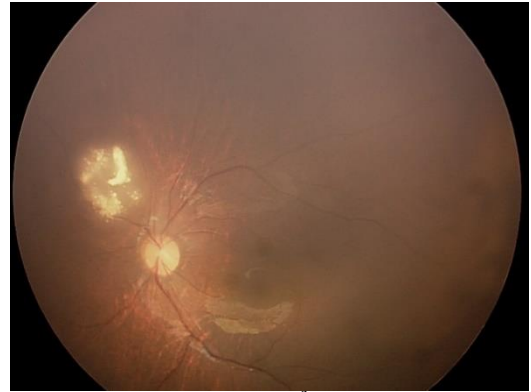
Ghi chú:

PHỤ LỤC
ẢNH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

BN Giàng Thị Thúy B.

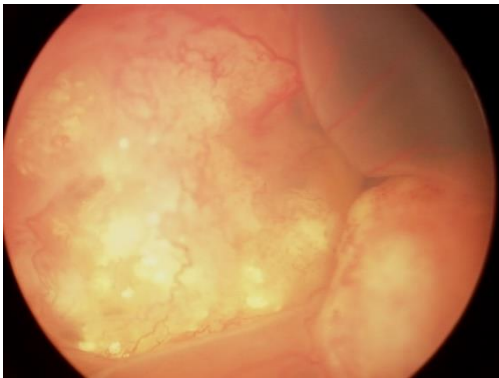


Trước ĐT- khối u nhóm B

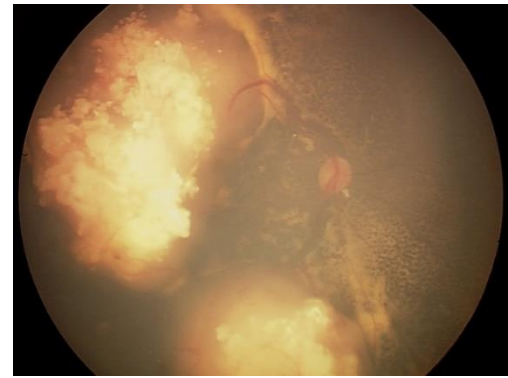


Sau ĐT- thoái triển hình thái 3

BN Phạm Minh H.

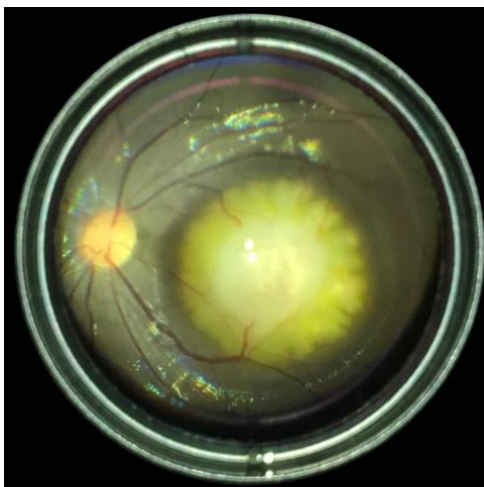


Trước ĐT- Khối u nhóm E

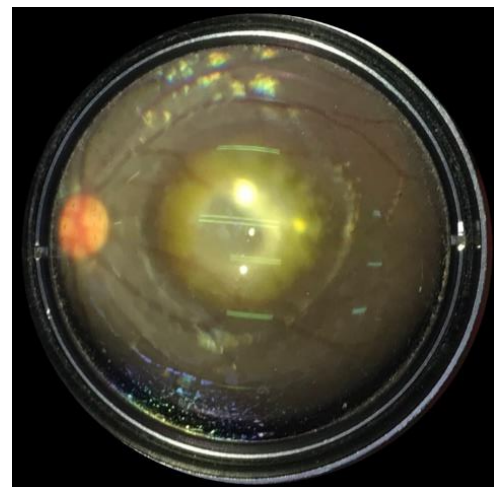


Sau ĐT- thoái triển hình thái 1

BN Nguyễn Ngọc N.

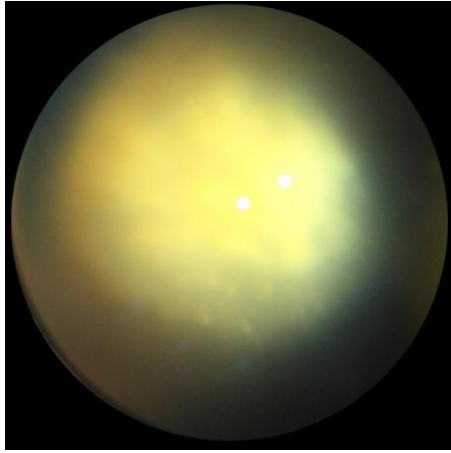


Trước ĐT nhóm B- hoàng điểm

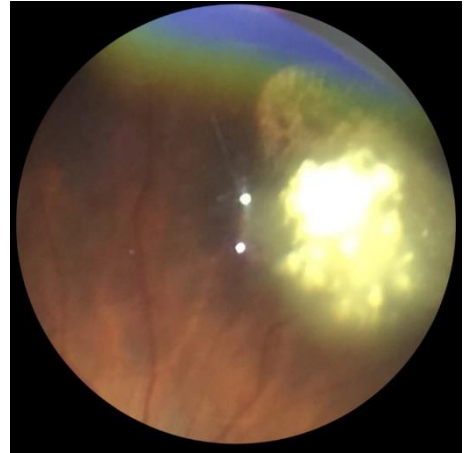


Sau ĐT- thoái triển hình thái 3

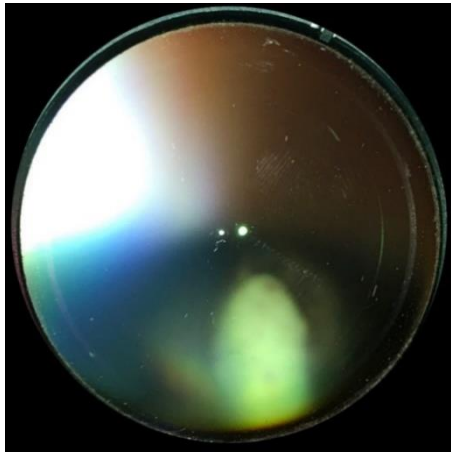
BN Bùi Triệu V.



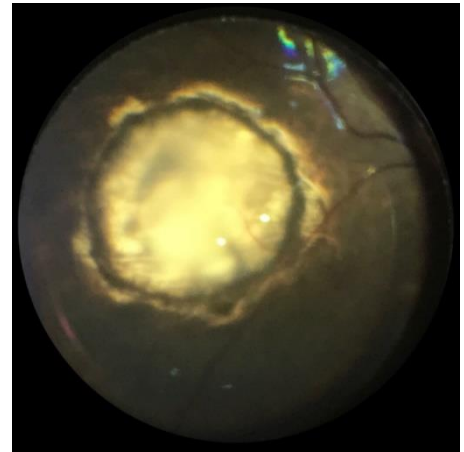
Trước ĐT – Khối u Nhóm C



Sau ĐT- thoái triển hình thái 1

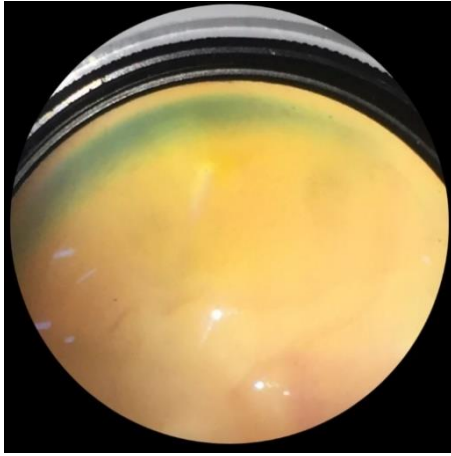


Tái phát sau 6 tháng

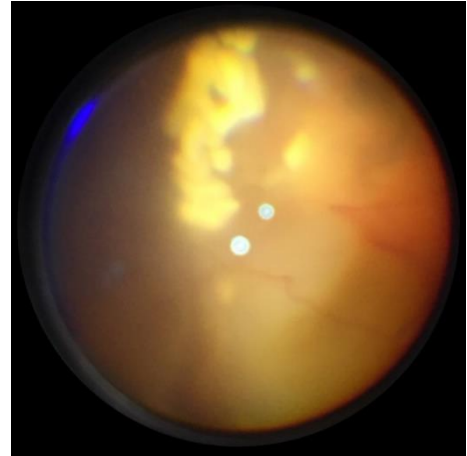


Thoái triển hình thái 4

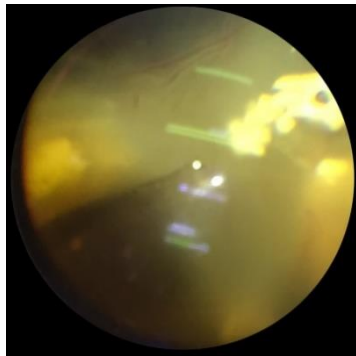
BN Vi Tâm L.



Trước điều trị - khối u nhóm E

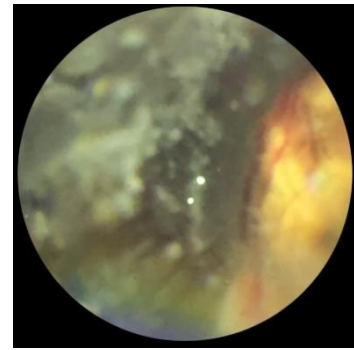


Sau 2 đợt hóa chất – canxi hóa 1 phần



Sau 4 đợt điều trị- khối u thoái triển

1 phần



Biến chứng phát tán dịch kính toàn bộ

Điều trị thất bại

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	HỌ VÀ TÊN	Số bệnh án/mã BN
1	Hoàng Hoài A.	BA2016023530
2	Trương Nguyễn Hoài A.	BA2018029532
3	Hoàng Minh A.	BA2017068199
4	Lưu Duy A.	BA2016012505
5	Nghiêm Ngọc A.	BA2018000262
6	Nguyễn Quỳnh A.	BN170202001083
7	Giàng Thị Thúy B.	BA2015033111
8	Hà Gia B.	BA2018007628
9	Nguyễn Ngọc B.	BA 2015025962
10	Đình Phương Quế C.	BA2017036405
11	Phạm Quế C.	BA2016004720
12	Trần Linh Đ.	BA2015028968
13	Nguyễn Anh Đ.	BA2015002754
14	Trịnh Hà G.	BA2015003694
15	Bùi Gia H.	BA2018036556
16	Nguyễn Trần Minh H.	BA2016005213
17	Nguyễn Minh H.	BA 2018003573
18	Phạm Minh H.	BA2017035629
19	Lữ Việt H.	BA2017025132
20	Lê Gia H.	BA2016008467
21	Nguyễn Đức Tuấn K.	BA2016032603
22	La Thiên K.	BA2017026481
23	Hà Ngọc K.	BA2017028697
24	Lê L.	BA2016027998
25	Vi Tâm L.	BA2017011388

26	Phan Thành L.	BA2017029639
27	Hoàng Linh N.	BA2015007100
28	Nguyễn Linh N.	BA2016006543
29	Nguyễn Thị Yến N.	BA2018001344
30	Phan Ngọc N.	BA2016031891
31	Phạm Duy P.	BA2016031580
32	Lê Minh P.	BA2018018540
33	Nguyễn Hồng P.	BA2017033596
34	Trần Thị Mai P.	BA2016029563
35	Phạm Anh Q.	BA2017027523
36	Đặng Thu T.	BA2016024409
37	Nguyễn Phương T.	BA2015028421
38	Đỗ Khánh T.	BA2016007001
39	Nguyễn Bảo T.	BA2016029186
40	Long Thị T.	BA2018000999
41	Giàng Thị V.	BA2016004908
42	Phạm Thành V.	BA2016012773
43	Bùi Triệu V.	BA2017022707

Hà Nội, ngày 12/04/2020

NGƯỜI HƯỚNG DẪN

Bệnh Viện Mắt Trung ương

PGS.TS. VŨ THỊ BÍCH THỦY