

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U NGUYÊN BÀO VỒNG MẠC

Phạm Thị Việt Hương¹

TÓM TẮT

U nguyên bào võng mạc là bệnh ác tính hay gặp nhất của mắt. Điều trị hóa chất nhằm bảo tồn mắt và thị lực, cải thiện thời gian sống thêm.

Mục tiêu: 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u nguyên bào võng mạc. 2. Đánh giá tỷ lệ bảo tồn mắt và thị lực, tỷ lệ sống thêm của trẻ có điều trị bằng phác đồ etoposide+ carboplatin.

Đối tượng và phương pháp: 48 trẻ được chẩn đoán xác định UNBVM điều trị tại bệnh viện K từ 2005 đến 2007. Hồi cứu mô tả cắt ngang kết hợp với tiền cứu có theo dõi dọc.

Kết quả: Tuổi 18,9 tháng, chủ yếu được chẩn đoán < 3 tuổi. Nam > nữ. Lâm sàng hay gặp nhất: đốm trắng đồng tử 64,6%. Cận lâm sàng: khối u đặc âm trong mắt 87,5% và nốt canxi hoá 66,7%. Tỷ lệ xâm nhập thị thần kinh cao, chiếm 71,4%. Tỷ lệ đáp ứng điều trị là 83,3%. Tỷ lệ bệnh nhân bảo tồn được mắt và thị lực sau khi kết thúc điều trị là 66,7%. Tỷ lệ sống thêm sau 3 năm 69,8% và sau 5 năm là 69,8%. Tỷ lệ tử vong 31,3%.

Kết luận: UNBVM là bệnh có cơ hội điều trị tốt bằng hóa chất. Giúp bảo tồn mắt, thị lực, tăng thời gian sống thêm.

Từ khóa: U nguyên bào võng mạc, trẻ em.

ABSTRACT

TREATMENT RESULT OF RETINOBLASTOMA

Phạm Thị Việt Hương¹

Retinoblastoma, the most common type of eye tumor seen in children.

Objective: - Study some clinical and paraclinical characteristics of retinoblastomas. – Evaluate the eye and vision-preserving treatment result, 3 years, 5 years survival of children with retinoblastoma treated by EC protocol in K Hospital from 6/2005 to 6/2007.

Patients and method: 48 children with definitive diagnosis as retinoblastoma who were treated in K Hospital from 6/2005 to 6/2007. Retrospective describe and prospective.

Results: Mean age is 18,9 months. Male/female: 1,82. Most common clinical present is a white pupil reflex or leukocoria, 64,6%. Eye ultrasound show Black and white polaroids 87,5%, calcification 66,7%. Most patients have optic nerve involvement, 71,4%. Treatment response rate is 83,3%. After 6 cycles, the eye and vision-preserving result is 66,7%. 3 years survival 69,8%, 5 years survival 69,8%. Rate of death is 31,3%.

Conclusion: Chemotherapy is effective treatment in retinoblastoma to enhance the eye and vision-preserving and survival rate in Viet Nam.

Key words: Retinoblastoma, children

1. Bệnh viện K Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 14/7/2013; Ngày phản biện (revised): 25/7/2013;
Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: TS. Trần Kiên Hào; TS. Phạm Hoàng Hưng
- Người phản hồi (corresponding author): Phạm Thị Việt Hương
- Email: phamthiethuongbvk@gmail.com

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào võng mạc (UNBVM) là bệnh ác tính hay gặp nhất của mắt, thường được chẩn đoán ở trẻ < 2 tuổi, có thể lúc mới sinh và ở người lớn > 52 tuổi. Ở Mỹ, tỷ lệ khoảng 11,8 /1 triệu trẻ từ 0-4 tuổi bị UNBVM [14]. Bệnh chiếm 1-3% ung thư trẻ em [17]. Ở VN, chưa có số liệu đầy đủ về tỷ lệ mắc bệnh hàng năm. Theo 1 nghiên cứu, UNBVM gặp 5,6% ở Hà Nội, 6,4% ở Hải Phòng, 3,6% ở Thái Nguyên, 1,3% ở TT-Huế các bệnh ung thư thường gặp [1].

Tổn thương có thể ở 1 hoặc cả hai bên mắt. Trước đây, khoét bỏ nhãn cầu là phương pháp điều trị được áp dụng nhiều nhất. Khuynh hướng điều trị hiện nay là cố gắng bảo tồn thị lực và cải thiện thời gian ST. Các biện pháp điều trị bảo tồn như quang đông, lạnh đông chưa được áp dụng ở nước ta do thiếu phương tiện. Tỷ lệ sống thêm (ST) 5 năm toàn bộ của trẻ em UNBVM ở Nhật, Anh và Mỹ khả quan, tương ứng là 93%, 88%, 91% [17].

Từ 2005, bệnh viện Mắt phối hợp điều trị hoá chất với bệnh viện K nhằm tăng tỷ lệ bảo tồn mắt và thị lực. Hiện nay có rất ít nghiên cứu trong nước đánh giá vai trò hoá chất trong điều trị UNBVK. Đề tài được tiến hành với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng UNBVM tại BV K từ 2005 -2007.

2. Đánh giá tỷ lệ bảo tồn mắt và thị lực, tỷ lệ sống thêm của trẻ UNBVM có điều trị bằng phác đồ etoposide+ carboplatin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

48 bệnh nhi (BN) em được xác định UNBVM, điều trị hoá chất tại BV K từ 2005 -2007.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Chẩn đoán xác định UNBVM (lâm sàng, siêu âm và soi đáy mắt). Còn bảo tồn được thị lực. Còn ít nhất một nhãn cầu chưa khoét bỏ. Còn tổn thương đánh giá được. Điều trị hoá chất lần đầu và ít nhất 3 đợt tại bệnh viện K: Carboplatin 200 mg/m² truyền TM ngày 1-3. Etoposide 150 mg/m² truyền TM ngày 1-3. Chu kỳ 3-4 tuần. Với trẻ dưới 1 tuổi hoặc dưới 10 kg: liều

Carboplatin 6,7 mg/kg, Etoposide 5 mg/kg.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả cắt ngang kết hợp tiền cứu có theo dõi dọc. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Tỷ lệ mắc bệnh theo nhóm tuổi

Tuổi bệnh nhân	n	%
< 3 tuổi	39	81,3
3 - 5 tuổi	9	18,7
> 5 tuổi	0	0
Tổng	48	100

Có 31 BN nam và 17 BN nữ. Tỷ lệ nam/nữ: 1,82. Tuổi mắc bệnh trung bình 18,9 tháng, nhỏ nhất ngay sơ sinh, lớn nhất là 60 tháng. Không có trường hợp nào phát hiện ở lứa tuổi trên 5.

Bảng 2. Thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh	n	%
< 3 tháng	22	45,9
3 - 6 tháng	16	33,3
7 - 12 tháng	4	8,3
> 12 tháng	6	12,5
Tổng	48	100

Thời gian từ lúc biểu hiện bệnh tới lúc được điều trị trung bình là 5,7 tháng, sớm nhất là 0 tháng, muộn nhất là 30 tháng. Đa số bệnh nhân điều trị muộn trên 3 tháng (54,1%).

Bảng 3. Tỷ lệ lý do vào viện

Lý do vào viện	n	%
Đốm trắng đồng tử (mắt mèo)	28	58,3
Lồi mắt	9	18,8
Lác mắt	4	8,3
Giảm thị lực	3	6,3
Đỏ mắt	2	4,2
Đau mắt	1	2,1
Tình cờ	1	2,1

Lý do vào viện hay gặp nhất: đốm trắng đồng tử (58,3%).

Bảng 4. Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	n	%
Đốm trắng đồng tử (mắt mèo)	31	64,6
Giảm thị lực	21	43,8
Lồi mắt	16	33,3
Lác mắt	10	20,8
Đau mắt	8	16,7
Đỏ mắt	8	16,7
Xuất huyết tiền phòng	3	6,3
Thâm nhiễm TKTW	2	4,2
Tăng nhãn áp	1	2,1

Triệu chứng hay gặp nhất: đốm trắng đồng tử (64,6%), tiếp theo là giảm thị lực (43,8%).

Tổn thương một mắt nhiều hơn, 27/48 = 56,2%; hai mắt 21/48 = 43,8%

Yếu tố gia đình: 3/48, chiếm 6,5%.

Bảng 5. Tỷ lệ giai đoạn bệnh theo mắt

Giai đoạn bệnh	Mắt trái		Mắt phải	
	n	%	n	%
I	2	6,5	1	2,7
II	6	19,4	12	32,4
III	12	38,7	9	24,3
IV	10	32,2	15	40,6
Tái phát sau khoét nhãn cầu	1	3,2	0	0
Tổng	31	100	37	100

Đa số bệnh nhân được chẩn đoán GĐ III và IV (67,7%).

3.2. Cận lâm sàng

Bảng 6. Hình ảnh trên siêu âm UNBVM

Hình ảnh siêu âm	n	%
Khối tổ chức đặc	42	87,5
Nốt canxi hoá	32	66,7
Bong võng mạc	7	14,6
Gieo mầm buồng thủy	5	10,4

Bảng 7. Tỷ lệ giải phẫu bệnh đại thể

Thế giải phẫu bệnh	n	%
Xâm nhập thị thần kinh	20	71,4
Xâm nhập hắc mạc	5	17,9
Phá vỡ củng mạc ra hốc mắt	3	10,7
Tổng	28	100

Đa số BN có tế bào u xâm nhập thị thần kinh (71,4%). 28/48 BN được khoét bỏ nhãn cầu một bên (58,3%) trước khi điều trị tại bệnh viện K và có kết quả giải phẫu bệnh đại thể.

3.3. Kết quả điều trị

Bảng 8. Đáp ứng sau 3 đợt hoá trị

Đáp ứng điều trị	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	22	45,8
Đáp ứng một phần	18	37,5
Bệnh giữ nguyên	1	2,1
Bệnh tiến triển	7	14,6
Tổng	48	100

Tỷ lệ đáp ứng hoá trị là 83,3% trong đó 45,8% đáp ứng hoàn toàn.

Bảng 9. Kết quả bảo tồn thị lực sau 3 đợt đầu tiên

Thị lực	n	%
Cải thiện	24	50,0
Giữ nguyên	18	37,5
Giảm thị lực	3	6,3
Mất thị lực	3	6,2
Tổng	48	100

Tỷ lệ bảo tồn được thị lực là 87,5%.

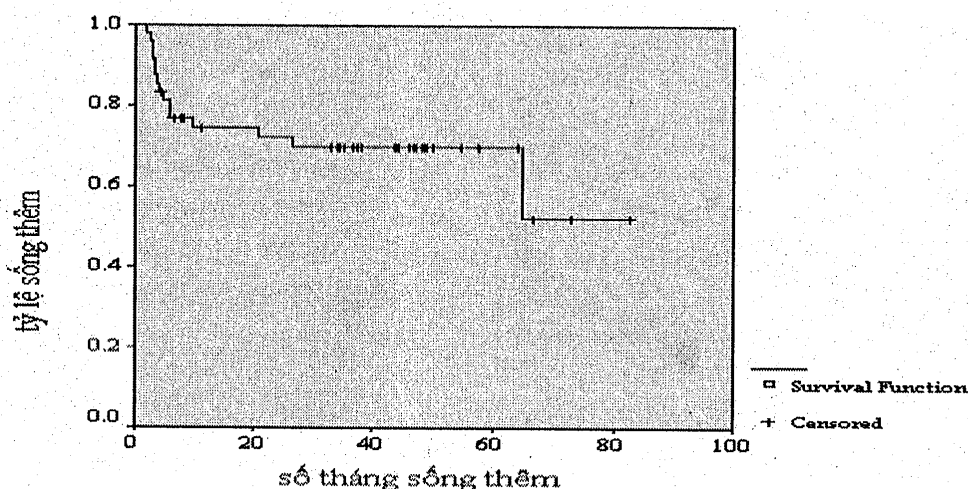
Tỷ lệ điều trị 3 đợt hoá chất tiếp cùng phác đồ là 79,2%. Có 4 BN (8,3%) tử vong trong điều trị 3 đợt hoá chất đầu tiên.

Bảng 10. Kết quả cuối cùng sau kết thúc điều trị

Kết quả cuối cùng	n	%
Bảo tồn mắt và thị lực	32	66,7
Tái phát sau ra viện	4	8,3
Tử vong trong điều trị	12	25
Tổng	48	100

Tỷ lệ bảo tồn mắt và thị lực sau kết thúc điều trị đạt 66,7%.

15 trường hợp tử vong (31,3%) (12 tử vong trong quá trình điều trị, 3 tử vong sau kết thúc điều trị). Nguyên nhân tử vong chủ yếu là xâm lấn TKTW (66,7%).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm

- Theo dõi tối đa 83 tháng, cho kết quả ST sau 3 năm là 69,8%, ST sau 5 năm là 69,8%.

- Trẻ ≤ 3 tuổi, tỷ lệ ST 3 năm 71,1%; so với trẻ > 3 tuổi tỷ lệ ST 3 năm 62,5%. $p=0,714$.

- Liên quan tới mắt bệnh lúc vào viện: tổn thương hai mắt, tỷ lệ ST là 90%; so với trẻ tổn thương một mắt, tỷ lệ ST là 53,5%. $p=0,003$.

- Theo thời gian mắc bệnh trước điều trị: trẻ được điều trị trong vòng 3 tháng kể từ khi có dấu hiệu đầu tiên thì tỷ lệ ST là 79,6%; so với điều trị sau 3 tháng là 57,8%. $p=0,143$.

- Thời gian ST toàn bộ theo đáp ứng điều trị 3 đợt hoá chất đầu: Có đáp ứng điều trị, ST 3 năm đạt 81,3%, so với không đáp ứng thì ST 3 năm là 12,5%. $p < 0,001$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1. Giới tính và tuổi

UNBVM gặp ở trẻ nam nhiều hơn, tỷ lệ nam/nữ là 1,82. Phù hợp với S.E.Chung: nam/nữ là 2,0 [13], Nguyễn Công Kiệt: nam/nữ là 1,2 [3], của Peter E Zager: nam/nữ là 1,23 [12].

Theo chúng tôi, đa số được chẩn đoán < 3 tuổi (81,3%), không gặp trường hợp nào > 5 tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình là 18,9 tháng, sớm hơn

S.E.Chung (21,2 tháng) và Nguyễn Công Kiệt (23,6 tháng) [3]. Khác biệt này có thể do điều kiện kỹ thuật, mạng lưới y tế cơ sở, và ý thức của gia đình.

Tổn thương hai mắt thường được phát hiện sớm hơn so với tổn thương một mắt. Tổn thương hai mắt tuổi trung bình là 13,5 tháng, tổn thương một mắt là 23,1 tháng. Kết quả này phù hợp với S.E.Chung, tuổi trung bình là 11,4 tháng với UNBVM hai mắt và 25,6 tháng với UNBVM một mắt [13]. Theo Balmer và Munier, trung bình là 7 tháng với trường hợp UNBVM hai bên và 24 tháng với UNBVM một bên [6]. Sự khác biệt này có thể nguyên nhân tổn thương hai mắt thường là do di truyền, trẻ thường có biểu hiện bệnh sớm hơn.

4.1.2. Lý do vào viện và triệu chứng lâm sàng

Theo chúng tôi, triệu chứng hay gặp nhất là “đốm trắng đồng tử” chiếm 64,6%, lác mắt chiếm 20,8%. Theo S.E.Chung, tỷ lệ đốm trắng đồng tử chiếm 80% [13]. Theo Abramson, tỷ lệ gặp đốm trắng đồng tử từ 50%-62% [5].

Tỷ lệ giảm thị lực hay gặp thứ nhì, chiếm 43,8%; cao hơn nhiều so với Abramson (7,7%) [5] và SE Chung (1,4%) [13]. Tổn thương một bên trong nghiên cứu này chiếm 56,2%, hai bên 43,8%. Theo S.E.Chung: một bên là 68,6% và hai bên là 31,4% [13].

Yếu tố gia đình: có 3/48 trường hợp chiếm 6,5%; tương tự Abramson 6,8% [5], cao hơn S.E.Chung (2%) [13].

Trong nghiên cứu này, thời gian mắc bệnh trung bình là 5,7 tháng. Vì vậy cần tuyên truyền giáo dục hiểu biết để phát hiện sớm UNBVM ở cộng đồng. Theo Luer Greg, Sheild Carol và cộng sự, bác sĩ nhi khoa đóng vai trò quan trọng trong phát hiện UNBVM [15].

Về giai đoạn bệnh theo Reese-Ellsworth: BN đến viện ở GD III, IV là chủ yếu. Mắt phải gặp GD III là 38,7%, IV là 32,3%. Mắt trái GD III chiếm 24,3% và GD IV chiếm 40,5%, không gặp trường hợp nào GD V. GD I chiếm tỷ lệ thấp. Theo Nguyễn Công Kiệt, GD V là chủ yếu (75,3%) [3].

4.2. Cận lâm sàng

Hình ảnh hay gặp trên siêu âm là khối tổ chức đặc ở trong võng mạc chiếm 87,5% và nốt canxi hoá trong khối u 66,7%. Theo Nguyễn Công Kiệt, dấu hiệu khối u võng mạc có nốt canxi hoá trong siêu âm là 82% [2].

Giải phẫu bệnh đại thể: nghiên cứu này có 28/48 BN được khoét bỏ một nhãn cầu trước đó nên mới có giải phẫu bệnh. Đa số BN đã có tổn thương xâm nhập thị thần kinh, chiếm 71,4%.

4.3. Đánh giá kết quả điều trị

4.3.1. Kết quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng với 3 đợt hóa trị đầu là 83,3% (45,8% đáp ứng hoàn toàn). Thị lực cải thiện hoặc giữ nguyên là 87,5%. Đây là kết quả khá quan trọng để bệnh nhân tiếp tục điều trị 3 đợt hóa chất cùng phác đồ chiếm 79,2%; chỉ có 4,2% chuyển phác đồ.

Kết quả cuối cùng đạt được là bảo tồn được nhãn cầu và thị lực 66,7%. Theo Hyery Kim, tỷ lệ bảo tồn được nhãn cầu là 49,1%, có lẽ do BN của họ đến giai đoạn muộn hơn, chủ yếu giai đoạn V (58,5%) [19]. Theo S.E.Chung, tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu dao động từ 24% đối với UNBVM giai đoạn V và 66,7% đối với UNBVM GD I-IV [9].

Chúng tôi gặp tử vong 15 BN (31,3%), chủ yếu do dị căn TKTW (10 BN), còn lại 1 tử vong do tai biến điều trị, 1 tử vong do không đáp ứng điều trị,

3 tử vong không liên quan tới bệnh. Theo Hyery Kim, chỉ có 2/118 BN tử vong, cả 2 đều UNBVM hai bên và không đáp ứng điều trị [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tái phát sau đáp ứng hoàn toàn là 8,3%.

4.3.2. Kết quả sống thêm

ST sau 3 năm 69,8%, sau 5 năm 69,8%. Tử vong nếu có, thường xảy ra chủ yếu 3 năm đầu điều trị. Kết quả ST thấp hơn so với các nghiên cứu khác; theo Lim F.P, tỷ lệ ST 5 năm là 91% [10]. Theo Broadbuss E, tỷ lệ ST 5 năm tại Mỹ trong thời kỳ 30 năm từ 1975-2004 tăng từ 92,3% (1975-1984) đến 93,9% (1985-1994) lên 96,5% (1995-2004) [7]. Theo Hyery Kim, tỷ lệ ST không bệnh 10 năm là 91,6% [9]. Mặc dù kết quả ST của chúng tôi thấp hơn khá nhiều so với các nghiên cứu khác nhưng đó là một kết quả khả quan ở nước ta do điều kiện và kỹ thuật điều trị bảo tồn chưa được thực hiện.

4.3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng tỷ lệ ST

Trẻ < 3 tuổi tiên lượng tốt, với tỷ lệ ST 3 năm 71,1%; trẻ > 3 tuổi có tỷ lệ ST 3 năm 62,5%. Như vậy tuổi càng cao thì tiên lượng bệnh càng xấu.

Mắt bệnh trước khi tới viện cũng là một yếu tố ảnh hưởng tới tiên lượng. Theo chúng tôi, tỷ lệ ST của BN bị tổn thương hai mắt tốt hơn trẻ bị tổn thương một mắt, tương ứng là 90% và 53,5%. Theo Lim FP, tỷ lệ ST theo tổn thương một mắt tốt hơn hai mắt (97% và 76%) [10]. Luna F.S, tỷ lệ ST của trẻ bị tổn thương hai mắt cao hơn so với trẻ bị tổn thương một mắt, tương ứng là 62% và 42% ($p = 0,009$) [11]. Kết quả này có thể giải thích là do trẻ bị tổn thương một mắt khi vào viện tỷ lệ giai đoạn III và IV (84,7%) cao hơn trẻ bị tổn thương hai mắt (57,1%).

Có đáp ứng điều trị với 3 đợt hóa chất đầu tiên, tỷ lệ ST 3 năm đạt 81,3%, so với không đáp ứng thì ST 3 năm là 12,5% ($p < 0,001$). Như vậy, nếu trẻ không đáp ứng điều trị thì tiên lượng bệnh rất xấu, 7/8 tử vong trong vòng 6 tháng đầu tiên, chỉ có 1 BN ST sau 1 năm.

Thời gian đến viện muộn cũng ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị, nếu BN đến viện điều trị trong 3 tháng đầu kể từ khi có triệu chứng tốt hơn là đến

sau 3 tháng. Điều trị trong vòng 3 tháng đầu thì tỷ lệ ST là 79,6% so với điều trị sau 3 tháng là 57,8%.

V. KẾT LUẬN

Qua phân tích 48 bệnh nhân UNBVM về lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị hoá chất phác đồ Etoposide kết hợp Carboplatin, chúng tôi nhận thấy:

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi mắc bệnh trung bình: 18,9 tháng, chủ yếu được chẩn đoán < 3 tuổi, không có trường hợp nào > 5 tuổi. Nam > nữ.

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất: đốm trắng đồng tử 64,6% và là triệu chứng chính khiến gia đình đưa trẻ đi khám. Đa số bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn, ít gặp trường hợp tới khám ở giai đoạn I.

Cận lâm sàng, siêu âm mắt ở bệnh nhân UNBVM tỷ lệ gặp khối u đặc âm trong mắt 87,5% và nốt canxi hoá 66,7%. Giải phẫu bệnh đại thể tỷ lệ xâm nhập thị thần kinh cao, chiếm 71,4% các trường hợp phẫu thuật khoét bỏ nhãn cầu một bên.

Kết quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng điều trị là 83,3%. Tỷ lệ bệnh nhân bảo tồn được mắt và thị lực sau khi kết thúc điều trị là 66,7%.

Tỷ lệ sống thêm sau 3 năm chung cho các giai đoạn là 69,8% và sau 5 năm là 69,8%. Tỷ lệ tử vong 31,3%; nguyên nhân tử vong chủ yếu là di căn thần kinh trung ương.

Một số yếu tố tiên lượng bệnh xấu là: tuổi lớn hơn 3 tuổi, điều trị muộn, không đáp ứng với điều trị trong 3 đợt điều trị đầu tiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 18 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin đọc giả liên hệ với tác giả