

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC TẠI KHOA MẮT BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ 2009-2015

Phạm Như Vinh Tuyên¹, Lê Ngọc Hải An¹, Đặng Hoàng An²,
Phan Nhã Uyên¹, Nguyễn Lê Ngọc Khanh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị u nguyên bào võng mạc (UNBVM) tại Khoa Mắt, Bệnh viện Trung ương Huế từ 2009 đến 2015.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu ở 16 bệnh nhân nhi (19 mắt) được chẩn đoán UNBVM và được điều trị tại khoa Mắt Bệnh viện Trung ương Huế 2009 đến 2015.

Kết quả: Tuổi mắc bệnh trung bình 39,69 tháng, lý do vào viện chủ yếu là dấu “ánh đồng tử trắng” chiếm 81,25%. U một mắt chiếm 81,25%, u hai mắt chiếm 18,75%. Có 17/19 mắt cắt bỏ nhãn cầu, 2/19 mắt được điều trị bảo tồn nhãn cầu. 100% bệnh nhân cắt bỏ nhãn cầu có kết quả giải phẫu bệnh là UNBVM. 94,12% trường hợp chưa có dấu hiệu xâm lấn thị thần kinh. 5 bệnh nhân có điều trị hóa chất phối hợp chiếm 31,25%. 1 bệnh nhân tử vong.

Kết luận: Bệnh UNBVM được phát hiện muộn. U một mắt chiếm 81,25%, u hai mắt chiếm 18,75%, nam mắc bệnh nhiều hơn nữ (7/1), tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu cao (89,48%), tỷ lệ tử vong là 6,25%.

Từ khóa: u nguyên bào võng mạc, thị thần kinh

ABSTRACT

EVALUATION OF THE TREATMENT OF RETINOBLASTOMA AT OPHTHALMOLOGY DEPARTMENT IN HCH 2009-2015

Pham Nhu Vinh Tuyen¹, Le Ngoc Hai An¹, Dang Hoang An²,
Phan Nha Uyen¹, Nguyen Le Ngoc Khanh¹

Purpose: To describe the clinical characteristics and evaluate the outcome of retinoblastoma treatment at Ophthalmology Department in HCH from 2009 to 2015.

Methods: A retrospective study in 19 eyes of 16 children with retinoblastoma were treated at the Ophthalmology Department in HCH from 2009 to 2015

Results: A mean age was 39.69 months. The primary reason was “white pupillary reflex” (81.25%). Tumor’s representation in one eye was 81.25%, and two eyes was 18.75%. 17/19 eyes were removed the eyeball, 2/19 eyes were had preservated treatment. The pathological results of 100% enucleated eyes were retinoblastoma. 94.12% cases had not signs of optic nerve invasion. 5 patients (31.25%) were treated by chemotherapy combination. One death.

Conclusions: Retinoblastoma was detected late. Tumor’s representation in one eye was 81.25%, and two eyes was 18.75%. The incidence in male more than female (7/1). The ratio of the eyeball removing was high (89.48%). The mortality rate was 6.25%.

Key words: retinoblastoma, optic nerve.

1. Khoa Mắt, Bệnh viện Trung
ương Huế

2. TT Ung Bướu, Bệnh viện
Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2015; Ngày phản biện (revised): 24/7/2015;

- Ngày đăng bài (Accepted): 15/8/2015

- Người phản biện: Dương Anh Quân

- Người phản hồi (Corresponding author): Phạm Như Vinh Tuyên

- Email: phamnhuvinhntuyen@gmail.com

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nguyên bào vồng mạc (UNBVM) là bệnh mắt ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, khởi u xuất phát từ vồng mạc, có thể gây mù và tử vong nếu không điều trị trong vòng 1-2 năm [6]. Theo một nghiên cứu tại Mỹ, tỷ lệ bệnh khoảng 1 trong 20.000 trẻ sinh ra sống và có khoảng 200-300 trường hợp mắc bệnh mới mỗi năm [1], [10]. Ở Việt Nam, chưa có số liệu đầy đủ về tỷ lệ mắc bệnh hàng năm. Bệnh có thể ở 1 mắt hoặc cả 2 mắt với tỷ lệ lần lượt khoảng 70% và 30% (tùy từng điều tra) và 90% bệnh nhân UNBVM không có yếu tố di truyền [3]. Mặc dù, bệnh có thể đe dọa đến tính mạng nhưng nếu được phát hiện sớm và điều trị kịp thời, khả năng sống sót cao. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của trẻ em UNBVM ở Nhật, Anh và Mỹ khả quan, tương ứng là 93%, 88%, 91% [6].

Ở các nước đang phát triển nói chung và Việt Nam nói riêng, trẻ bị UNBVM thường được phát hiện muộn, do vậy bệnh thường nặng, tỷ lệ khoét bỏ nhãn cầu còn rất cao. Hiện nay, nhờ có sự phát triển khoa học kỹ thuật trong ngành nhãn khoa và điều trị hóa chất cho trẻ UNBVM thường được phối hợp nên bệnh nhân đã được phát hiện sớm và đã được điều trị nhằm bảo tồn thị lực, hạn chế di căn, kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Tại Bệnh viện Mắt Trung ương hàng năm có khoảng 25-40 bệnh nhân đến khám và điều trị [7]; ở Thành phố Hồ Chí Minh theo một nghiên cứu trong vòng 2 năm (2003-2005) có 61 bệnh nhân [5]. Tại Thừa Thiên Huế, số lượng bệnh nhân UNBVM không nhiều và chưa có nghiên cứu điều tra nào về tỷ lệ mắc bệnh. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

- Mô tả một số đặc điểm lâm sàng u nguyên bào vồng mạc.
- Đánh giá kết quả điều trị u nguyên bào vồng mạc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được khám và chẩn đoán xác định UNBVM tại Khoa Mắt, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 12 năm 2014.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả hồi cứu

- U được phân loại tùy thuộc giai đoạn bệnh theo Reese-Ellsworth [10]

Giai đoạn 1: Tiên lượng rất tốt

1A: U đơn độc < 4 đường kính gai, nằm trên hay sau xích đạo.

1B: Nhiều u < 4 đường kính gai, tất cả nằm trên hay sau xích đạo.

Giai đoạn 2: Tiên lượng tốt

2A: U đơn độc, khoảng 4-10 đường kính gai, nằm trên hay sau xích đạo.

2B: Nhiều u, khoảng 4-10 đường kính gai, nằm sau xích đạo.

Giai đoạn 3: Tiên lượng khó xác định

3A: Bất kỳ tổn thương u ở trước xích đạo.

3B: U đơn độc > 10 đường kính gai, nằm sau đường xích đạo.

Giai đoạn 4: Tiên lượng xấu

4A: Nhiều tổn thương u, có u > 10 đường kính gai.

4B: U ăn lan tới bờ răng cưa (ora serata).

Giai đoạn 5: Rất xấu

5A: U to chiếm quá nửa vồng mạc.

5B: U xâm lấn gieo rắc vào dịch kính

- Thu thập và xử lý số liệu theo phần mềm SPSS

16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Tuổi, giới tính

- Tuổi trung bình là 39,69 tháng, nhỏ nhất là 5 tháng và lớn nhất là 120 tháng (10 tuổi). Lứa tuổi mắc bệnh nhiều nhất là 12-36 tháng.

Bảng 1. Tuổi bệnh nhân

Tuổi (tháng)	n	%
< 12	2	12,50
12 - 36	8	50,00
36 < - 72	3	18,75
> 72	3	18,75
Tổng	16	100,00

Đánh giá kết quả điều trị u nguyên bào võng mạc...

- Giới tính: trong 16 bệnh nhân có 2 nữ (12,50%) và 14 nam (87,50%).

3.1.2. Địa dư

- Có 3 bệnh nhân ở thành phố (18,75%) và 13 bệnh nhân sinh sống ở nông thôn (81,25%).

- Phân bố địa hình: Thừa Thiên Huế có 8 bệnh nhân (50%), Quảng Bình, Quảng Trị có 3 bệnh nhân (18,75%); Gia Lai có 1 bệnh nhân (6,25%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng

3.2.1. Lý do vào viện

Bảng 2. Lý do vào viện

Lý do vào viện	n	%
Ánh đồng tử trắng	13	81,25
Lác	1	6,25
Đau nhức, đỏ mắt	2	12,50
Tổng	16	100,00

Lý do hay gặp nhất là ánh đồng tử trắng (81,25%) hay còn gọi là dấu hiệu mắt mèo, tiếp đến là đau nhức mắt và lác mắt.

3.2.2. Phân bố mắt bệnh và yếu tố gia đình

Bảng 3. Phân bố mắt bệnh và yếu tố gia đình

Biểu hiện		n	%
UNBVM một mắt	MP	7	43,75
	MT	6	37,50
UNBVM hai mắt		3	18,75

Phần lớn bệnh nhân bị bệnh ở một mắt chiếm 43,75% và 100% bệnh nhân không có tiền sử gia đình về UNBVM.

3.2.5. Phân loại khối u theo giai đoạn bệnh

Bảng 6. Phân loại khối u theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	1		2		3		4		5	
	1A	1B	2A	2B	3A	3B	4A	4B	5A	5B
Số mắt	0	1	0	1	2	3	4	5	2	1

Trong 19 mắt chỉ có 2 mắt khối u ở giai đoạn 1 và 2, phần lớn các trường hợp là khối u lớn ở giai đoạn 3, 4 và 5. Như vậy, đa số trường hợp được phát hiện muộn, khối u đã lớn khả năng bảo tồn nhãn cầu thấp.

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Phương pháp điều trị

Bảng 7. Phương pháp điều trị

Điều trị	Bỏ nhãn cầu	Laser	Tổng
Số mắt	17	2	19
%	89,48	10,52	100,00

Đa số bệnh nhân được cắt bỏ nhãn cầu, chỉ có 2 mắt trong tổng số 19 mắt được điều trị bảo tồn nhãn cầu với laser.

3.2.3. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 4. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Số mắt	%
Soi thấy khối u	13	68,42
Đục môi trường	4	21,05
Lác	1	5,26
Viêm màng bồ đào	2	10,52
Tăng NA	1	5,26
Xuất huyết tiền phòng	0	0,00
Giãn lồi mắt	0	0,00
Teo nhãn cầu	0	0,00

Có 13 /19 mắt soi thấy có khối u trong nhãn cầu, 4 trường hợp đục môi trường trong suốt, phải dựa vào siêu âm và chụp cắt lớp vi tính để xác định khối u.

3.2.4. Kích thước khối u trên siêu âm và chụp cắt lớp vi tính

Bảng 5. Kích thước khối u

Kích thước	< 2 mm	≥ 2 mm
Siêu âm (mắt)	2	17
Chụp CT (mắt)	2	10

Có 17/19 mắt được siêu âm phát hiện ra do có kích thước khối u lớn từ 2mm trở lên, có 2 trường hợp được phát hiện và đo được kích thước qua chụp CT. Trong tổng số 16 bệnh nhân chỉ có 12 ca chụp CT do tình hình kinh tế bệnh nhân khó khăn và có thể xác định được qua siêu âm và lâm sàng.

3.3.2. Giải phẫu bệnh

17 mắt cắt bỏ nhãn cầu có kết quả giải phẫu bệnh 100% là UNBVM. Về mức độ xâm lấn thị thần kinh (TTK) có kết quả giải phẫu bệnh như sau:

Bảng 8. Kết quả giải phẫu bệnh

UNBVM	Chưa xâm lấn TTK	Xâm lấn TTK	Tổng
Số mắt	16	1	17
%	94,12	5,88	100,00

3.3.3. Điều trị hóa chất phối hợp

Trong 16 bệnh nhân đã được cắt bỏ nhãn cầu chỉ có 5 bệnh nhân (1 mắt) có điều trị hóa chất phối hợp, chiếm 31,25%.

3.3.4. Thời gian theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật*Bảng 9. Thời gian theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật*

	Tử vong	< 1 năm	1-3 năm	3<-5 năm	> 5 năm	Tổng
Số bệnh nhân	1	3	3	6	3	16

Có 1/16 bệnh nhân tử vong, chiếm tỷ lệ 6,25% trong tổng số bệnh tử vong trong thời gian điều trị hóa chất phối hợp, sau phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu 6 tháng, do đã xâm lấn di căn vào não.

Tất cả các bệnh nhân còn lại (15/16 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 93,75%) đều sống khỏe mạnh cho tới thời điểm hiện tại.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm lâm sàng**

Lứa tuổi mắc bệnh ở nghiên cứu chúng tôi nhiều nhất là nhóm tuổi 12-36 tháng, chiếm 50% trường hợp, tương đương với nghiên cứu của Lê Thúy Quỳnh và các cộng sự [7], nhưng tuổi mắc bệnh trung bình ở nghiên cứu chúng tôi là 39,69 tháng, muộn hơn rất nhiều so với các nghiên cứu khác [2], [3], [7] có thể do số lượng bệnh nhân của chúng tôi không nhiều và phần lớn bệnh nhân được phát hiện muộn.

Trong nghiên cứu này chủ yếu bệnh xuất hiện ở nam giới nhiều hơn (87,5%), mặc dù tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu khác [2], [7], [8] nhưng vẫn phù hợp với xu hướng chung của bệnh.

Yếu tố gia đình đóng vai trò quan trọng trong UNBVM, theo nghiên cứu của Lê Thúy Quỳnh (5) yếu tố gia đình chiếm 4%, Hyery Kim yếu tố gia đình là (3,9%) [3], Nguyễn Công Kiệt [5]. Ở nghiên cứu chúng tôi, hầu hết bệnh nhân không có yếu tố gia đình có thể do số lượng bệnh nhân ít.

Lý do vào viện hay gặp nhất là dấu hiệu “mắt mè” hay “đồng tử trắng”, chiếm 81,25% phù hợp

với triệu chứng kinh điển của bệnh cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả [3], [7], [8]. Các triệu chứng khác như lác, viêm màng bồ đào, tăng nhãn áp cũng xuất hiện trong nghiên cứu với tỷ lệ thấp hơn.

Do bệnh nhân đến muộn nên phần lớn các trường hợp được thấy và chẩn đoán được qua siêu âm và chụp CT với hình ảnh “dấu bóng lưng” và “canxi hóa” trong khối u, u xuất phát từ võng mạc. Đặc biệt với 2 trường hợp không phát hiện u trên siêu âm do kích thước nhỏ nhưng qua chụp CT phát hiện ra khối u.

4.2. Kết quả điều trị

Có 16 bệnh nhân, gồm 19 mắt có bệnh trong đó được điều trị bảo tồn 2 mắt với laser, cắt bỏ nhãn cầu 17 mắt với kết quả giải phẫu bệnh 100% là UNBVM. Tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu của nghiên cứu chúng tôi là 89,48%, cao hơn nhiều so với các nghiên cứu khác [2], [7], [9] là do bệnh nhân được phát hiện muộn và kích thước khối u đã lớn. Với những trường hợp u đã lớn, cắt bỏ nhãn cầu (với cắt thị thần kinh dài > 15mm) là phương pháp điều trị có thể loại bỏ toàn bộ khối u.

Sự di căn của UNBVM thông thường xảy ra trong vòng 1 năm sau khi phát hiện ra u nội nhãn. Bệnh nhân sau khi cắt bỏ nhãn cầu nên điều trị hóa chất phối hợp từ 4-6 tháng để ngăn chặn di căn [9]. Tỷ lệ điều trị hóa chất phối hợp ở nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 31,25% (5/16 bệnh nhân) thấp hơn so với nghiên cứu của Lê Thúy Quỳnh (2012) và Đỗ Hương Giang (2013). Một bệnh nhân tử vong do tế bào ung thư đã xâm lấn thần kinh thị và di căn vào não, mặc dù sau phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu bệnh đã được điều trị hóa chất phối hợp.

U nguyên bào võng mạc là một bệnh ác tính nhạy cảm với hóa chất. Hóa chất làm giảm tế bào ung thư, giảm kích thước khối u, tăng hiệu quả của các phương pháp điều trị tại chỗ (laser quang đông, lạnh đông) từ đó giúp bảo tồn được nhãn cầu; ngoài ra nó còn có tác dụng ngăn chặn tế bào ung thư di căn [9]. Ở nghiên cứu chúng tôi, tỷ lệ điều trị hóa chất phối hợp còn thấp có thể do số lượng bệnh nhân ít, kích thước khối u khi phát hiện lớn kết hợp thêm với điều kiện kinh tế khó khăn nên không phải tất cả bệnh nhân đều có điều kiện để điều trị phối hợp. Trong các nghiên cứu gần đây, phối hợp các hóa chất kháng phân bào mạnh nhóm platinum-etoposide và vincristin thực sự có hiệu quả cao với tỉ lệ đáp ứng điều trị lên đến 85%. Do đó, điều trị hóa trị trước mổ (neoadjuvant) đang được thực hiện tại nhiều trung tâm mang lại khả năng giảm đáng kể giai đoạn bệnh và tăng khả năng bảo tồn bằng điều trị tại chỗ. Kể từ năm 2000, việc sử dụng thêm các hóa chất thế hệ mới như Idarubicin (thế hệ thứ 4 nhóm anthracycline) có nhiều hứa hẹn tăng khả năng phẫu thuật hoàn toàn cho các bệnh nhân giai

đoạn muộn và thời gian sống không bệnh.

Tiền lượng bệnh nhân phụ thuộc vào sự xâm lấn của tế bào ung thư vào thần kinh thị, kích thước và vị trí của khối u, tuổi của bệnh nhân [8]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chưa xâm lấn thần kinh thị là 94,12%, ngoại trừ 1 trường hợp tử vong, tất cả các bệnh nhân còn lại đều sống tốt cho đến nay, điều này phù hợp với các nghiên cứu khác [2], [7], [9]. Mục đích đầu tiên của điều trị UNBVM rõ ràng là bảo toàn tính mạng cho bệnh nhi, mục tiêu thứ hai là bảo tồn mắt tiếp đến mục tiêu thứ ba là đem lại thị lực tốt nhất có thể cho mắt đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả điều trị đã đạt được mục đích điều trị một và hai, tương đương với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên với mục tiêu giúp mắt bảo toàn thị lực chúng tôi vẫn chưa đạt được.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 16 bệnh nhân được chẩn đoán là UNBVM điều trị tại khoa Mắt, Bệnh viện Trung ương Huế từ năm 2009-2015, chúng tôi rút ra kết luận sơ bộ:

- Tuổi phát hiện bệnh muộn, U một mắt chiếm 81,25% , U hai mắt chiếm 18,75%.
- Tỷ lệ nam cao nữ
- Lý do vào viện chủ yếu là dấu hiệu “ánh đồng tử trắng”, chiếm 81,25%.
- Tỷ lệ cắt bỏ nhãn cầu cao (89,48%), tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu thấp 10,52%.
- Tỷ lệ tử vong là 6,25%.

Đề tài cần được tiếp tục nghiên cứu nhằm nâng cao kết quả điều trị u nguyên bào võng mạc ở trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Balmer A, Zografos L, Munier F (2006), “Diagnosis and current management of retinoblastoma”, *Oncogene*, 25(38): 5341-5349.
2. Đỗ Hương Giang (2013), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị u nguyên bào võng mạc tại Bệnh viện K*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ đa khoa, Đại học Y Hà Nội.
3. Phạm Thị Việt Hương và cộng sự (2009), “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*, Số chuyên đề nhân dịp kỷ niệm 40 năm thành lập Bệnh viện K 1969-2009, Hội phòng chống ung thư Việt Nam, tr. 16-21.
4. Hyery Kim, Ji Won Lee (2008), “Clinical Results of Chemotherapy based Treatment in Retinoblastoma Patients: A Single Center Experience”, *Cancer Res Treat.*, 40(4): 164-171.

5. Nguyễn Công Kiệt, Nguyễn Trí Dũng (2006), “Khía cạnh di truyền của 61 ca ung thư nguyên bào võng mạc tại bệnh viện Mắt TP HCM từ 11/2003 đến 11/2005”, *Tạp chí Y học TP HCM*, 1, tr. 23- 29.
6. Kivela T (2009), “The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death”, *British Journal of Ophthalmology*, 93(9): 1129-1131.
7. Lê Thúy Quỳnh, Nguyễn Minh Châu, Trần Thu Hương (2014), “Đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân ung thư võng mạc tại khoa mắt trẻ em Bệnh viện Mắt Trung ương”, *Tạp chí Nhân khoa Việt Nam*, 36, tr. 3- 12.
8. Rachma Mee, Venkatraman Radhakrishnan (2012), “Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma”, *Indian J Med Paediatr Oncol*, 33(2): 80-88.
9. Shields CL, Shields J.A (2004), “Diagnosis and management of retinoblastoma”, *Cancer Control*, 11(5): 317-327.
10. Shields CL, Shields J.A (2006), “Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma”, *Curr Opin Ophthalmol*, 17(3): 228-234.