

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHAN THỊ ANH THƯ

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN
UNG THƯ NGUYÊN BÀO VĨNG MẠC
BẰNG LASER DIODE**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP HỒ CHÍ MINH – NĂM 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHAN THỊ ANH THU

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN
UNG THƯ NGUYÊN BÀO VĨNG MẠC
BẰNG LASER DIODE**

NGÀNH: NHÃN KHOA

MÃ SỐ: 62 72 01 57

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS.TS. NGUYỄN CÔNG KIỆT

PGS.TS. CUNG THỊ TUYẾT ANH

TP HỒ CHÍ MINH – NĂM 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

Phan Thị Anh Thư

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
MỤC LỤC	ii
BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT	iv
DANH MỤC CÁC BẢNG	v
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	vii
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ.....	viii
DANH MỤC CÁC HÌNH	ix
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1 : TỔNG QUAN.....	4
1.1. Ung thư nguyên bào vồng mạc	4
1.2. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước.....	26
CHƯƠNG 2 : ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	32
2.2. Đối tượng nghiên cứu	32
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	32
2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu.....	32
2.5. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	39
2.6. Các biến số nghiên cứu	46
2.7. Quy trình nghiên cứu	52
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu	57
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	58
CHƯƠNG 3 : KẾT QUẢ.....	60
3.1. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư nguyên bào vồng mạc hai mắt và thông số kỹ thuật của liệu pháp LASER diode	60

3.2. Tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp LASER diode phối hợp hóa trị nền toàn thân.....	72
3.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị bảo tồn thị lực, sự tái phát u và cắt bỏ nhãn cầu	83
CHƯƠNG 4 : BÀN LUẬN.....	89
4.1. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư nguyên bào võng mạc hai mắt và các thông số kỹ thuật của liệu pháp LASER diode.....	89
4.2. Tính an toàn và hiệu quả điều trị của liệu pháp LASER diode phối hợp hóa trị nền toàn thân	111
4.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị bảo tồn thị lực, sự tái phát u và cắt bỏ nhãn cầu	124
KẾT LUẬN.....	131
KIẾN NGHỊ.....	133
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ	134
TÀI LIỆU THAM KHẢO	135
PHỤ LỤC 1: MỘT SỐ HÌNH ẢNH LÂM SÀNG	
PHỤ LỤC 2: PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU	

BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
CT	Computed Tomography	Chụp cắt lớp điện toán
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy	Xạ trị điều biến cường độ
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation	Khuếch đại ánh sáng bằng phát xạ kích thích
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
PDT	Photo Dynamic Therapy	Liệu pháp quang động
TTT	Transpupillary thermotherapy	Điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử
Max	Maximum	Lớn nhất
Min	Minimum	Nhỏ nhất
M	Mean	Trung bình
N	Number	Số lượng
95% CI	95% Confidence Interval	Khoảng tin cậy 95%
SD	Standard Deviation	Độ lệch chuẩn
	New tumor	U mới
	Recurrent tumor	U tái phát
	Regression	Sự thoái triển
UTNBVM		Ung thư nguyên bào vông mạc
TP.HCM		Thành phố Hồ Chí Minh

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1-1: UTNBVM di truyền và không di truyền	5
Bảng 1-2 : Các hệ thống phân loại UTNBVM nội nhãn	10
Bảng 2-1: Phân loại quốc tế UTNBVM nội nhãn	47
Bảng 2-2: Phân loại hình thái sẹo thoái triển	50
Bảng 2-3: Phác đồ hóa trị UTNBVM.....	55
Bảng 3-1: Đặc điểm của mắt điều trị bảo tồn.....	64
Bảng 3-2: Đường kính trung bình của các khối u được điều trị bảo tồn.....	67
Bảng 3-3: Các thông số điều trị LASER	69
Bảng 3-4: Thông số điều trị LASER theo từng nhóm u.....	70
Bảng 3-5: Các hình thái sẹo thoái triển	72
Bảng 3-6: Các yếu tố ảnh hưởng đến hình thái sẹo thoái triển	73
Bảng 3-7: Số lượng u tái phát.....	75
Bảng 3-8: Điều trị u tái phát	76
Bảng 3-9: Tỷ lệ các biến chứng.....	77
Bảng 3-10: Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu theo từng năm.....	78
Bảng 3-11: Phân nhóm theo thị lực bảo tồn	80
Bảng 3-12: Bảng tóm tắt tính an toàn của điều trị.....	81
Bảng 3-13: Bảng tóm tắt về hiệu quả điều trị bảo tồn mắt.....	82
Bảng 3-14: Các yếu tố ảnh hưởng đến thị lực bảo tồn $\geq 0,1$	83
Bảng 3-15: Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tái phát u tại chỗ.....	85
Bảng 3-16: Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu.....	87
Bảng 4-1: Thời gian theo dõi của các nghiên cứu trên thế giới	89
Bảng 4-2: Tỷ lệ giới tính trong các nghiên cứu trên thế giới	90
Bảng 4-3: Tuổi trung bình của bệnh nhân UTNBVM hai mắt.....	92
Bảng 4-4: Đường kính trung bình của các khối u được điều trị bảo tồn.....	101

Bảng 4-5: Đối chiếu các thông số điều trị LASER diode	106
Bảng 4-6: Thị lực bảo tồn trong các nghiên cứu trên thế giới.....	122

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3-1: Thời gian theo dõi của nghiên cứu	60
Biểu đồ 3-2: Tỷ lệ giới tính	61
Biểu đồ 3-3: Tuổi trung bình	61
Biểu đồ 3-4: Phân bố mật độ xác suất theo độ tuổi	62
Biểu đồ 3-5: Phân bố số lượng bệnh nhân nhập viện theo địa phương.....	62
Biểu đồ 3-6: Tỷ lệ u ban đầu và u mới	66
Biểu đồ 3-7: Tỷ lệ mất có u mới theo thời gian	67
Biểu đồ 3-8: Vị trí của các khối u tại vồng mạc	68
Biểu đồ 3-9: Sự liên quan giữa tổng thời gian điều trị và đường kính u.....	71
Biểu đồ 3-10: Liên quan giữa hình thái sẹo thoái triển và đường kính u.....	74
Biểu đồ 3-11: Thời gian tái phát.....	75
Biểu đồ 3-12: Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu (Kaplan Meier).....	79

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1-1: Điều trị ung thư nguyên bào võng mạc một mắt	12
Sơ đồ 1-2: Điều trị ung thư nguyên bào võng mạc hai mắt.....	13
Sơ đồ 2-1: Vị trí khối u trong mắt	34
Sơ đồ 2-2: Các thông số điều trị LASER	40
Sơ đồ 2-3: Tóm tắt quy trình nghiên cứu	57

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1-1: Giải phẫu bệnh lý UTNBVM.....	7
Hình 1-2: Đĩa kim loại nặng chứa các hạt phóng xạ I-125	15
Hình 1-3: Hóa trị tiêm vào nội nhãn điều trị UTNBVM.....	17
Hình 1-4: Hóa trị tiêm vào động mạch mắt	18
Hình 1-5: Liệu pháp áp lạnh điều trị UTNBVM	18
Hình 2-1: Khối u ở võng mạc sau xích đạo	35
Hình 2-2: U trước xích đạo bị che phủ một phần bởi móng mắt	35
Hình 2-3: Khối u che phủ vùng hoàng điểm	36
Hình 2-4: Khối u còn phủ gai thị sau 2 chu kỳ hóa trị	36
Hình 2-5: UTNBVM che phủ hố trung tâm	36
Hình 2-6: UTNBVM xâm lấn thần kinh thị giác.....	37
Hình 2-7: Tế bào u xâm lấn đến diện cắt của thần kinh thị giác	37
Hình 2-8: Tế bào u xâm lấn (A) củng mạc; (B) móng mắt	38
Hình 2-9: Tế bào u xâm lấn bán phần trước	38
Hình 2-10: U xâm lấn thần kinh thị giác và não trên MRI.....	38
Hình 2-11: Máy LASER diode 810nm tại Bệnh viện Mắt TP.HCM.....	40
Hình 2-12: Các khối u ở vùng võng mạc sau xích đạo.....	42
Hình 2-13: Khối u cạnh gai thị và xuất huyết dịch kính tự hồi phục	42
Hình 2-14: Thấu kính 20 D và bộ dụng cụ khám võng mạc	43
Hình 2-15: Khám bệnh nhi bị UTNBVM dưới gây mê	43
Hình 2-16: Máy RetCam II tại Bệnh viện Mắt TPHCM.....	44
Hình 2-17: UTNBVM hai mắt.....	45

MỞ ĐẦU

Ung thư nguyên bào võng mạc (UTNBVM) là u ác tính thường gặp ở trẻ em. Tần suất bệnh vào khoảng 1/16000 – 1/18000 trẻ được sinh ra [21]. Trên thế giới có khoảng 7000 – 8000 ca bệnh mới mỗi năm [21]. Đa đa số là trẻ em dưới 15 tuổi; trong đó nguy cơ cao nhất vào độ tuổi dưới 5 (chiếm 90%) [15],[21]. Theo một báo cáo tại Hàn Quốc năm 2014 [77] tỷ lệ mắc bệnh chung là 11,2 / 1 triệu trẻ từ 0 đến 4 tuổi và 5,3 / 1 triệu trẻ từ 0 đến 9 tuổi. Tại Việt Nam tần suất bệnh vào khoảng 2 bệnh nhân / 1 triệu dân / 2 năm theo nghiên cứu của Nguyễn Công Kiệt thực hiện ở miền Nam [5]. Tỷ lệ sống còn thay đổi đáng kể trên thế giới: 80 – 89% ở các nước Mỹ La Tinh phát triển [54] 83% ở Iran [69], 81% ở Trung Quốc [24] 48% ở Ấn Độ [103], và tỷ lệ này rất thấp khoảng 20 – 46% ở Châu Phi [20]. Ở nước ta, theo nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Viễn Thanh thực hiện tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm là 72,6% [7]. Đây là một loại ung thư có khả năng chữa khỏi. Hiện nay, trên thế giới đã có những bước tiến vô cùng to lớn mở ra một kỷ nguyên mới trong điều trị bệnh UTNBVM [39]. Các phương pháp điều trị tại chỗ kết hợp với hóa trị toàn thân đã thay thế xạ trị ngoài và cắt bỏ nhãn cầu trong nhiều trường hợp [41],[66],[89]. Mục tiêu điều trị hiện nay không chỉ nhằm làm tăng tỷ lệ sống sót mà còn giữ lại nhãn cầu và thậm chí bảo tồn được thị lực [51]. Ở Việt Nam, đa số bệnh nhân UTNBVM đến khám và điều trị muộn khi mắt đã có chỉ định cắt bỏ nhãn cầu. Phát hiện u ở giai đoạn sớm thường xảy ra tình cờ khi khám tầm soát mắt còn lại. Việc điều trị bảo tồn mắt duy nhất của trẻ là một yêu cầu bức thiết nhằm cố gắng giữ lại tối đa phần nào thị lực cho trẻ sinh hoạt, đồng thời giữ được vẻ thẩm mỹ của gương mặt vì phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu hoặc xạ trị ngoài sẽ làm giảm sự phát triển của

xương hốc mắt và cận cùng đờ. Ở nước ta cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu toàn diện về điều trị bảo tồn UTNBVM. Trên thế giới đã có các nghiên cứu điều trị bảo tồn mắt bị UTNBVM bằng LASER kết hợp với hóa trị toàn thân đạt được kết quả khả quan. Theo Chawla B. và cộng sự [26] tỉ lệ giữ được mắt sau 3 năm theo dõi là 91,3%. Theo Schueler A.O. [87] tỉ lệ giữ được nhãn cầu là 94% với thời gian theo dõi trung bình là 1,25 năm sau khi ngừng điều trị. Tác giả Lumbroso L. [57] báo cáo có 92% mắt được điều trị bảo tồn mà không dùng đến xạ trị ngoài. Kim J.L. và cộng sự [52] báo cáo năm 2017 tỉ lệ giữ được nhãn cầu là 95%. Tuy nhiên, cũng trong năm 2017, Fabian I.D. và cộng sự [35] đã báo cáo một nghiên cứu phân tích tổng hợp cho thấy hiện tại chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào đưa ra bằng chứng tiêu chuẩn về hiệu quả và an toàn của liệu pháp LASER diode phối hợp với hóa trị toàn thân trong điều trị bảo tồn UTNBVM nội nhãn. Chính điều này đã thôi thúc chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu điều trị bảo tồn UTNBVM bằng LASER diode”** nhằm đánh giá kết quả điều trị toàn diện và lâu dài, hy vọng góp phần vào sự tiến bộ trong công tác điều trị UTNBVM ở Thành phố Hồ Chí Minh (TP.HCM) nói riêng và ở Việt Nam nói chung, đặc biệt là bảo tồn được nhãn cầu và cả thị lực.

Câu hỏi đặt ra là “Tỷ lệ thành công của việc điều trị bảo tồn UTNBVM bằng LASER diode tại Bệnh viện Mắt TP.HCM là bao nhiêu và các yếu tố nào có ảnh hưởng đến kết quả điều trị?”. Để trả lời câu hỏi trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu sau đây:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các thông số kỹ thuật của liệu pháp LASER diode trên nhóm bệnh nhi UTNBVM hai mắt được điều trị bảo tồn.
2. Đánh giá tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp LASER diode phối hợp hóa trị nền qua tỉ lệ bảo tồn mắt, bảo tồn thị lực sau 5 năm theo dõi.
3. Khảo sát các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị bảo tồn thị lực, sự tái phát u và cắt bỏ nhãn cầu.

CHƯƠNG 1 : TỔNG QUAN

1.1. UNG THƯ NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC

1.1.1. Đại cương

Ung thư nguyên bào võng mạc (UTNBVM) là loại u ác tính của võng mạc thần kinh chưa trưởng thành thường gặp nhất ở trẻ em. Mặc dù việc điều trị UTNBVM đã mở ra từ 100 năm qua cùng với những tiến bộ trong việc cứu sống bệnh nhân, thậm chí giữ được mắt và thị lực [13], nhưng những bước tiến trong 10 năm gần đây đã làm tất cả chuyên gia trong ngành phải sửng sốt. Chiến lược điều trị UTNBVM đã mở ra khi vẫn chưa có các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm. Phương pháp xạ trị ngoài bắt đầu trong vòng 10 năm sau khi Roentgen phát hiện tia X mà không có các thí nghiệm khoa học nào trên mắt bị UTNBVM. Tác giả Stallard H.B. [101] đã đưa xạ trị áp sát vào điều trị UTNBVM khi chưa được nghiên cứu trên người hay động vật. Liệu pháp LASER quang đông và áp lạnh cũng lần lượt được đưa vào điều trị mà không có các thử nghiệm lâm sàng. Khi hóa trị toàn thân đã thay thế xạ trị ngoài trong điều trị UTNBVM từ giữa những năm 1990, chưa có thử nghiệm lâm sàng nào được thực hiện. Hơn nữa, phân loại UTNBVM cũng thay đổi làm cho việc đối chiếu với các dữ liệu trước đây gần như không thể thực hiện được. Mặc dù thiếu các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trong vòng 100 năm qua, tỉ lệ sống sót của bệnh nhân UTNBVM và mắt được điều trị bảo tồn ngày càng tăng. UTNBVM hiện nay là một loại ung thư ở trẻ em được chữa khỏi nhiều nhất và là một loại bệnh ung thư duy nhất không có các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm [14].

1.1.2. Đặc điểm di truyền

UTNBVM di truyền chiếm 45% các trường hợp; 80% là dạng bệnh hai mắt, 15% dạng bệnh một mắt và 5% có u ở tuyến tùng hoặc đường giữa [100]. Con của bệnh nhân bị UTNBVM di truyền có 45% cơ hội mắc bệnh (trong đó 50% nguy cơ do di truyền và 90% do khả năng thâm nhập của gen).

Khoảng 55% UTNBVM là thể không di truyền, chỉ xuất hiện bệnh ở 1 mắt. Trong số các dạng bệnh không di truyền, 98% do mất cả hai alen RB1 trong tế bào tiền thân võng mạc, và 2% có các alen RB1 bình thường nhưng khởi phát bằng sự khuếch đại của gen sinh ung MYCN [84]. Các dạng không di truyền luôn luôn xuất hiện ở 1 mắt và được chẩn đoán bệnh muộn hơn [16].

Bảng 1-1: UTNBVM di truyền và không di truyền

UTNBVM	Di truyền	Không di truyền
Mắt bệnh	2 mắt (90 – 95%)	1 mắt (100%)
Tuổi khởi phát	Thường < 1 tuổi	Từ dưới 1 đến 5 tuổi
Tiền sử gia đình	10 – 20%	Không
Ung thư thứ hai	U tuyến tùng, sarcôm xương, sarcôm mô mềm, melanôm và các ung thư khác	Không
Di truyền	50% : truyền đột biến RB1 cho con	0 – 50% : phụ thuộc vào đột biến ở giao tử

“Nguồn: Arupa G et al., 2012” [18]

1.1.3. Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng thực thể và cơ năng ở mắt bị UTNBVM phụ thuộc vào kích thước và vị trí của khối u. Dấu hiệu thường gặp nhất là đồng tử trắng [23],

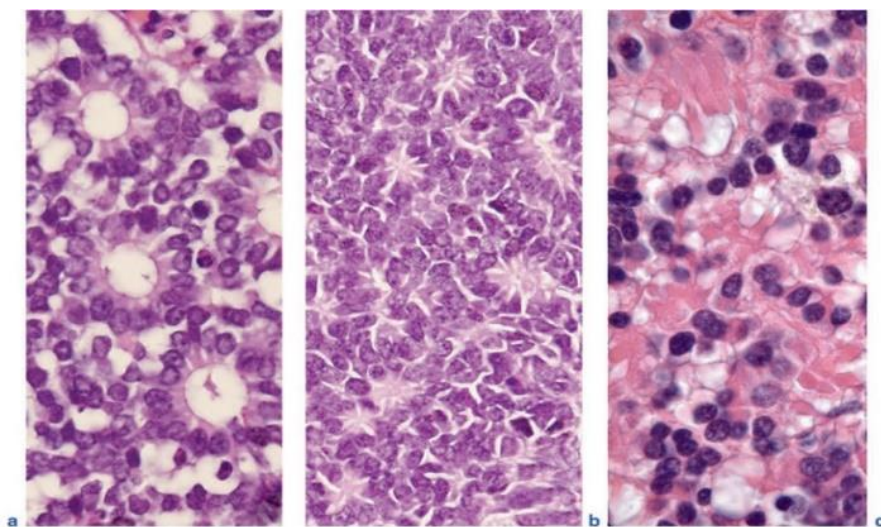
thường gặp thứ hai là lác mắt, xảy ra khi u phát triển vào hoàng điểm, gây mất thị lực trung tâm, dẫn đến mất cảm nhận ánh sáng gây lác trong hoặc lác ngoài. Các dấu hiệu khác có thể gặp là xuất huyết tiền phòng, giả mủ tiền phòng, tăng nhãn áp (có thể có glôcôm tân mạch), viêm tổ chức hốc mắt. Giảm thị lực không phải là một dấu hiệu có giá trị ở trẻ nhỏ. U nội nhãn thường không gây đau, trừ khi có biến chứng tăng nhãn áp hay viêm nội nhãn.

UTNBVM phát triển hướng nội chủ yếu từ lớp trong của võng mạc hướng vào buồng dịch kính. UTNBVM phát triển hướng ngoại từ lớp ngoài của võng mạc hướng ra khoang dưới võng mạc và đội mô võng mạc lên. Đa số các UTNBVM có cả hai hình thức phát triển trên. Bong võng mạc thường xảy ra ở các khối u to do rò rỉ dịch từ mạch máu trong khối u [23].

Các tế bào u thường bong ra khỏi khối u và tiếp tục phát triển độc lập ở các vị trí mới, tạo ra các khối tế bào gọi là sự gieo rắc (seeding). Các u xâm lấn ở khoang dưới võng mạc có thể phát triển qua màng Bruch vào màng mạch, gây di căn theo đường máu. U có thể gây tăng nhãn áp thứ phát do các nguyên nhân: (1) khối u phát triển đẩy mống mắt về phía trước làm nghẽn sự lưu thông thủy dịch, (2) màng tân mạch hình thành ngay trên mống mắt và lưới bè gây nghẽn và làm tăng áp lực nội nhãn. Tăng áp lực nội nhãn thứ phát do tân mạch ở mống mắt sẽ tiến triển nặng hơn khi chiếu xạ [46],[53].

1.1.4. Giải phẫu bệnh

Hình ảnh “hoa hồng Flexner-Wintersteiner” là một đặc điểm vi thể thường gặp nhất của UTNBVM. Ngoài ra còn có dạng “hoa hồng Homer Wright” hoặc chỉ có các tế bào có bào tương ưa màu eosin gọi là “các bông hoa nhỏ” (fleurettes) [34].



Hình 1-1: Giải phẫu bệnh lý UTNBVM

A - Hoa hồng Flexner-Wintersteiner: trung tâm rỗng, có màng.

B - Hoa hồng Homer Wright: trung tâm lấp đầy bởi các bào tương kéo dài.

C - Fleurettes: giống một nhóm tế bào cảm nhận ánh sáng.

“Nguồn: Chévez-Barrios P, Gombos DS, 2010” [28]

1.1.5. Chẩn đoán

Chẩn đoán UTNBVM thường dựa vào khám lâm sàng. Khám bệnh nhi đã được nhỏ thuốc giãn đồng tử dưới gây mê giúp đánh giá toàn bộ võng mạc. Dấu hiệu đại thể là khối u màu hồng kem hoặc trắng nhô vào phía trong dịch kính cho phép nghĩ đến UTNBVM. Các dấu hiệu khác như bong võng mạc, vẩn đục hay xuất huyết dịch kính, đục trung tâm giác mạc thường gây khó khăn khi khám đáy mắt, cần phải khảo sát thêm bằng hình ảnh siêu âm, CT scan, MRI [28].

Siêu âm: cho thấy hình ảnh khối u xuất phát từ võng mạc nhô vào dịch kính, có hiện tượng can xi hóa với phản âm cao, có thể thấy bong võng mạc một phần hoặc toàn bộ, vẩn đục dịch kính khi có hiện tượng gieo rắc. Siêu âm giúp đo kích thước và đếm số lượng u. Siêu âm Doppler màu cho phép khảo sát mạch máu trong u. Siêu âm còn giúp theo dõi diễn tiến u trong quá trình

điều trị. Hình ảnh xâm lấn củng mạc trên siêu âm là sự không liên tục của củng mạc có độ đặc hiệu là 100% [4]. Dấu hiệu khối u võng mạc có canxi hóa trên siêu âm giúp chẩn đoán đúng UTNBVM đến 82% [4].

CT scan: cho thấy hình ảnh khối u xuất phát từ võng mạc, bong võng mạc, dấu hiệu canxi hóa, hiện tượng gieo rắc ở dịch kính và xâm lấn củng mạc. Không nên dùng CT Scan cho trẻ dưới 1 tuổi hoặc có đột biến gen RB1 do nguy cơ làm xuất hiện bệnh ung thư thứ phát do tia xạ. CT Scan có giá trị trong chẩn đoán xâm lấn thị thần kinh với độ đặc hiệu là 100% [4].

MRI: giúp khảo sát kỹ hơn mô quanh nhãn cầu, thần kinh thị giác đoạn trong hốc mắt và có thể giúp phân biệt giữa bệnh Coats và UTNBVM.

Tất cả các bệnh nhi có tiền sử gia đình bị UTNBVM cần được khám mắt ngay sau sinh bởi bác sĩ nhãn khoa để có thể phát hiện bệnh sớm.

1.1.6. Xâm lấn và di căn

UTNBVM thường di căn vào hệ thần kinh trung ương, xương và tủy xương, ít di căn đến các cơ quan nội tạng như gan hay hạch bạch huyết. Biểu hiện lâm sàng của u di căn rất khác nhau phụ thuộc vào cơ quan tổn thương. Các bệnh nhi có di căn đều có dấu hiệu tái phát tại chỗ trong vòng 12-18 tháng sau lần điều trị hiệu quả đầu tiên. Chụp phim CT scan cho bệnh nhi UTNBVM thể di truyền cần chú ý vùng tuyến tụy. Bệnh nhi có nguy cơ cao cần được chụp CT scan hoặc MRI não và hốc mắt định kỳ [28],[43].

Các xét nghiệm tầm soát di căn khi có nghi ngờ:

- MRI sọ não, hốc mắt.
- Chọc dò dịch não tủy làm xét nghiệm tế bào học.
- MRI tụy sống khi có tổn thương thần kinh trung ương hoặc có dấu hiệu thần kinh khu trú tương ứng.

- CT scan bụng.
- Chụp Xquang hoặc CT scan xương.
- Sinh thiết tủy xương.

1.1.7. Phân loại UTNBVM

Đối với UTNBVM nội nhãn, hệ thống phân loại đầu tiên được Reese và Ellsworth giới thiệu vào những năm 1960 khi xạ trị ngoài được sử dụng đầu tay trong điều trị bảo tồn UTNBVM [59]. Phân loại này giúp tiên lượng khả năng điều trị thành công cho từng nhóm u với xạ trị ngoài.

Vào những năm 1990, khi hóa trị toàn thân được đưa vào điều trị UTNBVM, hệ thống phân loại Reese-Ellsworth không còn phù hợp, do đó sơ đồ phân loại mới đã ra đời: Phân loại UTNBVM nội nhãn quốc tế (IIRC) [85]. Phân loại này có nhiều phiên bản khác nhau với cùng một hệ thống phân loại từ nhóm A đến nhóm E, bao gồm: phiên bản Philadelphia, phiên bản của bệnh viện nhi đồng Los Angeles (Children's Hospital of Los Angeles - CHLA), và của nhóm ung thư trẻ em (Children's Oncology Group - COG). Các phiên bản này khác nhau chủ yếu ở đặc điểm của nhóm D [36],[85]. Cụ thể, hệ thống phân loại theo phiên bản Philadelphia định nghĩa nhóm D gồm mắt có các khối u chiếm dưới 50% thể tích nhãn cầu kèm gieo rắc dưới võng mạc và / hoặc gieo rắc dịch kính > 3 mm từ rìa khối u. Trong khi phiên bản của nhóm ung thư trẻ em (COG) bao gồm các tiêu chí về gieo rắc dịch kính và / hoặc gieo rắc dưới võng mạc với bán kính gieo rắc > 6 mm bên cạnh sự hiện diện của dịch dưới võng mạc. Phiên bản của bệnh viện nhi đồng Los Angeles (CHLA) định nghĩa mắt thuộc nhóm D có khối u xuất nội hoặc xuất ngoại kèm gieo rắc dịch kính hoặc dưới võng mạc lan tỏa và / hoặc bong võng mạc trên một cung phần tư [85]. Sau đó, tác giả Shields C.L. và cộng sự đã đưa ra phân loại UTNBVM nội nhãn (Intraocular Classification of Retinoblastoma - ICRB) khác với Phân

loại quốc tế IIRC chủ yếu trong định nghĩa của nhóm D và E. Năm 2006, phân loại ICRB đã được sử dụng để tiên lượng kết quả của điều trị bảo tồn UTNBVM bằng hóa trị toàn thân (phác đồ phối hợp 3 loại thuốc Vincristine, Etoposide và Carboplatin trong 6 chu kỳ) kết hợp điều trị tại chỗ bằng LASER diode hoặc áp lạnh [95]. Hiện nay, cả hai hệ thống phân loại IIRC và ICRB đều được sử dụng làm phân loại chính cho UTNBVM nội nhãn trên lâm sàng và trong các nghiên cứu trên toàn thế giới [36].

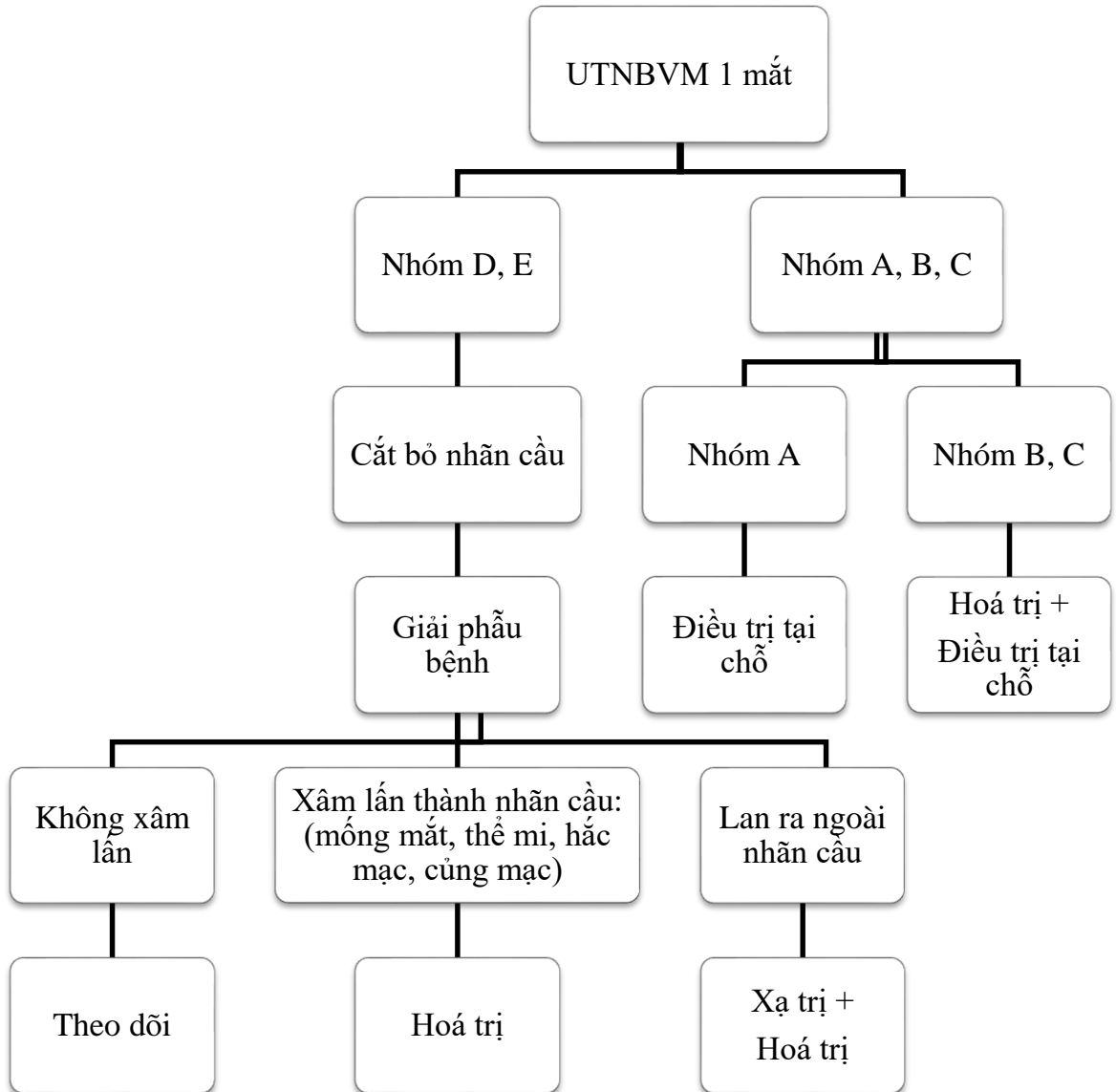
Bảng 1-2 : Các hệ thống phân loại UTNBVM nội nhãn

Nhóm	Phân loại UTNBVM nội nhãn (ICRB)	Phân loại quốc tế UTNBVM nội nhãn (IIRC)
A (nguy cơ rất thấp)	- $U \leq 3\text{mm}$	- $U \leq 3\text{mm}$, còn khu trú tại võng mạc, cách hố trung tâm $\geq 3\text{mm}$ và cách gai thị $\geq 1,5\text{mm}$. - Không có gieo rắc dịch kính và dưới võng mạc.
B (Nguy cơ thấp)	- $U > 3\text{ mm}$ hoặc • Ở vùng hoàng điểm (cách hố trung tâm $\leq 3\text{ mm}$) • Cạnh gai thị (cách gai thị $\leq 1,5\text{ mm}$) • Dịch dưới võng mạc (cách bờ khối u $\leq 3\text{ mm}$)	- U tại võng mạc không thuộc nhóm A - Dịch dưới võng mạc $< 5\text{mm}$ tính từ khối u. - Không có gieo rắc dịch kính và dưới võng mạc.
C (Nguy cơ)	- U có: • gieo rắc dịch kính cách khối u $\leq 3\text{mm}$	- U có gieo rắc dịch kính hoặc dưới võng mạc khu trú - Dịch dưới võng mạc không quá

trung bình)	<ul style="list-style-type: none"> • gieo rắc dưới võng mạc cách khối $u \leq 3\text{mm}$ • Cả hai gieo rắc dịch kính và dưới võng mạc cách khối $u \leq 3\text{mm}$ 	1 cung phần tư
D (Nguy cơ cao)	<ul style="list-style-type: none"> - U có: • gieo rắc dịch kính cách khối $u > 3\text{mm}$ • gieo rắc dưới võng mạc cách khối $u > 3\text{mm}$ • Cả hai gieo rắc dịch kính và dưới võng mạc cách khối $u > 3\text{mm}$ 	<ul style="list-style-type: none"> - U gieo rắc dịch kính hoặc dưới võng mạc lan toả - U lan rộng xuất nội hoặc xuất ngoại rõ rệt - Bong võng mạc lớn hơn 1 cung phần tư
E (Nguy cơ rất cao)	<ul style="list-style-type: none"> • U lan rộng trên 50% thể tích nhãn cầu hoặc kèm theo • Glôcôm tân mạch. • Xuất huyết ở tiền phòng, dịch kính hoặc khoang dưới võng mạc • U xâm lấn thần kinh thị giác sau lá sàng, hắc mạc ($> 2\text{mm}$), củng mạc, hốc mắt, bán phần trước. 	<ul style="list-style-type: none"> - Glôcôm tân mạch. - Xuất huyết nội nhãn. - Viêm tổ chức hốc mắt. - U xâm lấn bán phần trước. - U to đến thể thuỷ tinh. - U thâm nhiễm lan toả. - Teo nhãn.

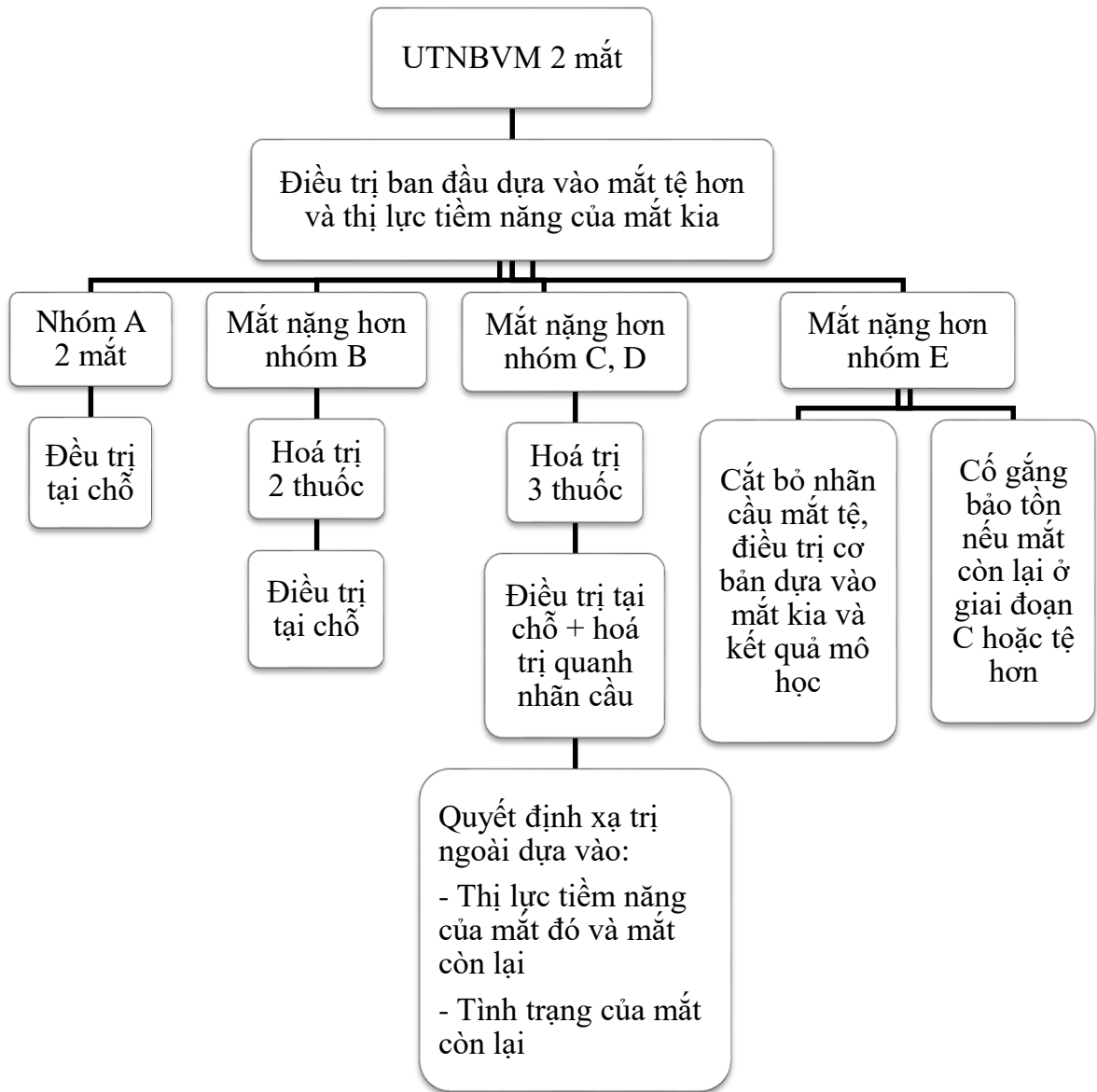
“Nguồn: Fabian ID et al., 2018” [36]

1.1.8. Phác đồ điều trị



Sơ đồ 1-1: Điều trị ung thư nguyên bào võng mạc một mắt

“Nguồn: Wilson MW, 2010” [109]



Sơ đồ 1-2: Điều trị ung thư nguyên bào võng mạc hai mắt

“Nguồn: Wilson MW, 2010” [109]

1.1.9. Cắt bỏ nhãn cầu

Hiện nay cắt bỏ nhãn cầu vẫn là điều trị đầu tay trong các trường hợp u lớn đặc biệt khi bệnh xảy ra ở một mắt. Lưu ý tránh làm thủng nhãn cầu hoặc gieo rắc u trong lúc phẫu thuật và khuyến cáo cắt thần kinh thị dài tối thiểu 15 mm. Nhãn cầu sau khi cắt bỏ sẽ được làm xét nghiệm giải phẫu bệnh [109].

1.1.10. Xạ trị

1.1.10.1. Xạ trị ngoài

Cho đến những năm 1990, liệu pháp xạ trị ngoài (External beam radiotherapy) là tiêu chuẩn vàng trong điều trị UTNBVM hai mắt. Tuy nhiên, tia xạ làm tăng nguy cơ ung thư thứ phát trên bệnh nhi dưới 1 tuổi mang gen đột biến RB1. Ngoài ra, tia xạ còn làm giảm sự phát triển xương hốc mắt của trẻ, gây bệnh lý thần kinh thị giác do tia xạ, đục thể thủy tinh, khô mắt, rối loạn nội tiết tố tăng trưởng. Ngày nay, kỹ thuật xạ trị điều biến cường độ (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT) sử dụng máy gia tốc tuyến tính để đưa liều bức xạ chính xác tới khối u giúp đảm bảo phân bố liều chính xác theo yêu cầu của thể tích điều trị. Ưu điểm vượt trội của kỹ thuật mới này so với xạ trị ngoài thường quy là cho phép nâng liều cao tại khối u trong khi hạn chế liều chiếu tia vào mô lành xung quanh giúp tăng khả năng tiêu diệt khối u đồng thời làm giảm tác dụng phụ của xạ trị.

Một phương pháp xạ trị mới đang được nghiên cứu và phát triển trên thế giới là sử dụng tia proton thay tia xạ thường quy nhằm làm giảm sự nhiễm xạ [109]. Các kết quả nghiên cứu hiện nay cho thấy tia proton kiểm soát bệnh lý tại chỗ tốt hơn với rất ít tác dụng phụ và chưa phát hiện trường hợp nào bị ung thư thứ phát do điều trị [64].

1.1.10.2. Xạ trị áp sát

Xạ trị áp sát (Brachytherapy) là phương pháp xạ trị tại chỗ bằng cách dùng một đĩa kim loại nhỏ (làm bằng vàng hoặc kim loại nặng) chứa các hạt đồng vị phóng xạ, cố định vào bên ngoài củng mạc tương ứng với vị trí khối u bên trong. Phương pháp này có thể thay thế xạ trị ngoài sau khi cắt bỏ nhãn cầu trong trường hợp u đã lan ra khỏi mắt hoặc có tế bào u ở diện cắt thần kinh thị giác kết hợp với hóa trị toàn thân [17]. Xạ trị áp sát có thể sử dụng trong

các trường hợp LASER không đủ, hoặc u tái phát sau khi hóa trị và điều trị tại chỗ thất bại [109].



Hình 1-2: Đĩa kim loại nặng chứa các hạt phóng xạ I-125

“Nguồn: Shah PK et al., 2012” [88]

1.1.11. Hóa trị

1.1.11.1. Hóa trị toàn thân

Hóa trị toàn thân được chỉ định khi UTNBVM lan ra ngoài nhãn cầu, UTNBVM nội nhãn với hình ảnh giải phẫu bệnh nguy cơ cao và UTNBVM hai mắt phối hợp với điều trị tại chỗ tích cực [83]. Các nhóm thuốc hóa trị có hiệu quả đối với UTNBVM bao gồm: nhóm ức chế thoi vô sắc (Vincristine, Paclitaxel), nhóm hợp chất chứa platinum (Cisplatin, Carboplatin), nhóm ức chế men topoisomerase II (Teniposide, Etoposide), nhóm alkyl hóa (Cyclophosphamide, Ifosfamide), anthracyclines (Doxorubicin, Idarubicin) và nhóm ức chế men topoisomerase I (Topotecan). Đáp ứng với hóa trị được ghi nhận trên 90% các trường hợp. Sự đáp ứng tối đa thường xảy ra sau 2 chu kỳ hóa trị. Tuy nhiên, hóa trị đơn thuần chỉ cứu được ít hơn 10% mắt. Cần kết hợp chặt chẽ hóa trị toàn thân và điều trị tại chỗ tích cực trong UTNBVM hai mắt giúp bảo tồn nhãn cầu. Phác đồ hóa trị phối hợp 3 loại thuốc Vincristine,

Carboplatin và Etoposide (hoặc Teniposide) hiện nay cho kết quả điều trị khá tốt [83]. Các u nhóm A, B có thể chỉ sử dụng 2 loại thuốc là Carboplatin và Vincristine phối hợp với điều trị tại chỗ củng cố tích cực [56]. Các tác dụng phụ của hóa trị như sốt từng cơn, rụng tóc, ức chế tủy xương, bệnh lý thần kinh ngoại biên, và dị ứng với các thành phần của thuốc [35]. Ngoài ra, Carboplatin có thể gây giảm thính lực và Etoposide có thể gây bệnh bạch cầu cấp tính dòng tủy [35].

Trong bệnh cảnh tự nhiên của UTNBVM có đột biến gen RB1, các u mới sẽ tiếp tục hình thành. Tuổi càng nhỏ, tiền sử gia đình bị UTNBVM và giai đoạn bệnh càng nặng là các yếu tố làm tăng đáng kể nguy cơ u xuất hiện thêm sau khi chẩn đoán và điều trị. Hóa trị có thể làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của UTNBVM. Ngoài ra, hóa trị còn giúp phòng ngừa và điều trị UTNBVM ở tuyến tủy [30],[60]. Tần suất UTNBVM trên não giảm đáng kể từ khi hóa trị toàn thân được sử dụng thường quy, mặc dù việc hạn chế sử dụng xạ trị ngoài cũng có thể ảnh hưởng đến sự thay đổi này [83]. Khi UTNBVM đã lan ra ngoài nhãn cầu phải kết hợp hóa trị và xạ trị. Với những u có gieo rắc dưới võng mạc và dịch kính đáng kể thì vẫn cần đến xạ trị, khi đó hóa trị có thể giúp trì hoãn xạ trị cho đến khi trẻ lớn hơn 1 tuổi [109].

1.1.11.2. Hóa trị tại chỗ

Có 3 phương pháp hóa trị tại chỗ được sử dụng trên thế giới như sau:

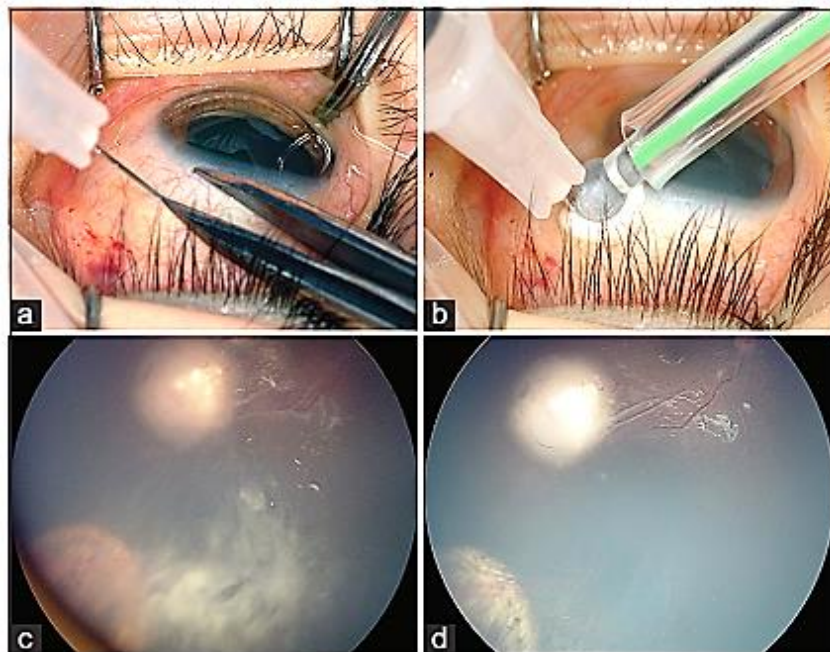
❖ *Hóa trị tiêm quanh nhãn cầu (periocular chemotherapy)*

Vai trò và tác dụng của phương pháp này chưa được xác định rõ, hiệu quả điều trị vẫn chưa rõ ràng. Tiêm thuốc Carboplatin quanh nhãn cầu cũng được sử dụng để điều trị gieo rắc dịch kính. Tuy nhiên, phương pháp này mang lại hiệu quả không cao. Hơn nữa Carboplatin lan tỏa vào mô hốc mắt gây viêm sâu phải điều trị bằng corticosteroid. Các biến chứng khác như: bệnh lý thị thần

kinh thiếu máu và tăng sinh nguyên bào sợi trầm trọng gây khó khăn cho việc cắt bỏ nhãn cầu sau này [109].

❖ **Hóa trị tiêm vào nội nhãn (Intravitreal chemotherapy)**

Phương pháp này ra đời nhằm mục đích đạt được nồng độ thuốc tối đa để tiêu diệt các khối u gieo rắc trong dịch kính đồng thời làm giảm tới mức thấp nhất tác dụng phụ của thuốc hóa trị toàn thân [98].



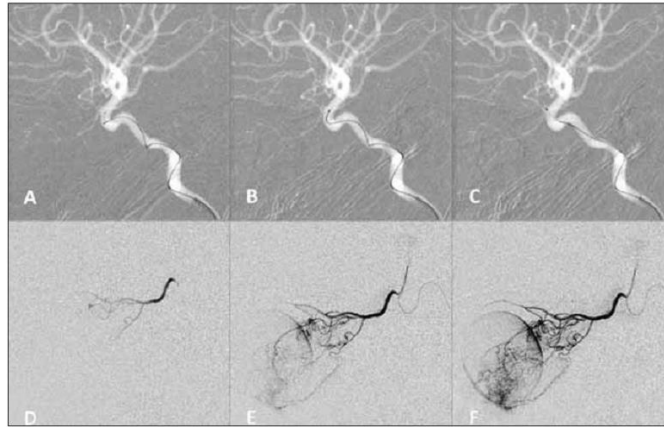
Hình 1-3: Hóa trị tiêm vào nội nhãn điều trị UTNBVM

(a, b): Kỹ thuật tiêm thuốc; (c, d): sau 9 tháng với 6 lần tiêm thuốc

“Nguồn: *Manjandavida FP et al., 2015*” [61]

Việc tiêm thuốc vào nội nhãn trên mắt UTNBVM gây lo ngại làm phát tán tế bào u qua vết tiêm. Tuy nhiên cho đến nay, chưa phát hiện ca nào có xâm lấn ra khỏi nhãn cầu và tỉ lệ thành công đối với mắt có gieo rắc dịch kính có thể lên đến 100% [14]. Những nghiên cứu ở Nhật cũng cho thấy kỹ thuật này an toàn và hiệu quả [102] và được chỉ định để điều trị gieo rắc dịch kính trong trường hợp UTNBVM 1 mắt, 2 mắt, điều trị ban đầu và bệnh tái phát [65].

❖ **Hóa trị tiêm vào động mạch mắt (intra-arterial chemotherapy)**



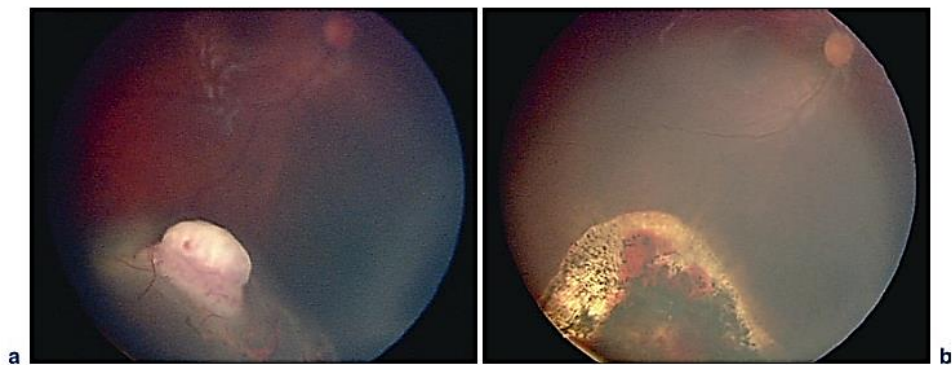
Hình 1-4: Hóa trị tiêm vào động mạch mắt

(A-C: Đưa ống thông vào động mạch mắt; D-E: Tiêm thuốc)

“Nguồn: Wilson MW, 2010” [109]

Kỹ thuật này nhằm tiêm thuốc hóa trị Melphalan vào động mạch mắt chọn lọc thông qua một ống thông động mạch. Các biến chứng có thể gặp bao gồm phù mi, sung huyết da, mất lông mi, giảm mạch máu võng mạc kèm không tưới máu vùng võng mạc chu biên, bệnh lý thị thần kinh và teo hắc mạc. Gần đây các biến chứng này đã giảm dưới 5% do kỹ thuật đặt ống thông động mạch và bơm thuốc được cải thiện [109].

1.1.12. Liệu pháp áp lạnh



Hình 1-5: Liệu pháp áp lạnh điều trị UTNBVM (a) và kết quả điều trị (b)

“Nguồn: Wilson MW, 2010” [109]

Phương pháp áp lạnh (cryotherapy) thường dùng cho các u phía trước xích đạo [109]. Áp lạnh làm các mô u đông băng nhanh chóng. Khi nhiệt độ đạt đến -90°C gây ra sự hình thành tinh thể băng trong tế bào, biến dưỡng protein, thay đổi pH và vỡ tế bào dẫn đến tổn thương nội mô mạch máu với huyết khối thứ phát và nhồi máu mô khối u. Các khối u thường được đông lạnh và giải đông 3 lần trong một chu kỳ điều trị, các chu kỳ lặp lại cách nhau một tháng. Phương pháp này còn được sử dụng nhằm làm vỡ hàng rào máu võng mạc, tạo điều kiện cho thuốc hóa trị ngấm vào dịch kính [55]. Các biến chứng của phương pháp áp lạnh bao gồm phù mi, phù kết mạc thoáng qua, bong võng mạc thanh dịch, xuất huyết dịch kính [25].

1.1.13. Điều trị bằng LASER

1.1.13.1. Các khái niệm cơ bản

❖ Định nghĩa và đặc điểm

LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) là một loại ánh sáng đơn sắc được tạo ra trên cơ sở khuếch đại ánh sáng bằng phát xạ cưỡng bức. Tia LASER không thuộc loại bức xạ ion hóa như tia gamma hay tia X nên không có nguy cơ gây ung thư hoặc đột biến gen. Do đó, ứng dụng LASER trong chẩn đoán và điều trị ngày càng phát triển mạnh mẽ. Ánh sáng LASER có tính đơn sắc, tính định hướng, tính cố kết và tính phân cực giúp LASER tạo ra có cường độ rất cao, ít bị mất năng lượng trên đường đi và có thể hội tụ vào một điểm rất nhỏ. Đồng thời, nhờ tính đơn sắc nên LASER có thể được hấp thụ chọn lọc vào mỗi tổ chức sinh học có phổ hấp thụ phù hợp với bước sóng của từng loại LASER [2],[6].

❖ Các hiệu ứng của LASER:

Khi được chiếu vào tổ chức sống, quang năng của chùm tia LASER sẽ

được chuyển thành năng lượng có hiệu ứng quang hóa, cơ học và nhiệt. Tùy từng loại LASER có các bước sóng khác nhau, mật độ công suất và thời gian xung khác nhau mà quá trình tương tác giữa LASER và tổ chức sống sinh ra các hiệu ứng khác nhau.

Hiệu ứng quang hóa (photochemical effect): do các loại LASER có bước sóng ngắn tạo nên các hiện tượng kích thích sinh học, và thường được ứng dụng trong vật lý trị liệu và phục hồi chức năng. Hiệu ứng này còn được ứng dụng để phát hiện sớm các tế bào ung thư, chẩn đoán và điều trị chọn lọc các khối u (Photo Dynamic Therapy - PDT). Trong nhãn khoa, PDT còn được áp dụng điều trị các tân mạch hắc mạc trong bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già, bệnh cận thị nặng với chất cảm quang là Verteporfin (VisudyneTM).

Hiệu ứng nhiệt (photothermal effect): Các phân tử sinh học hấp thụ các photon và sinh ra nhiệt. Nhiệt được truyền đến điểm đích bằng cơ chế truyền nhiệt bị động hoặc theo cơ chế đối lưu (do dòng máu chảy). Hiệu ứng nhiệt bao gồm tăng nhiệt, quang đông, than hóa và bay hơi tổ chức.

- Tăng nhiệt (hyperthermia): nhiệt độ tại tổ chức sống tăng khi chiếu tia phụ thuộc vào các yếu tố như thời gian xung, năng lượng LASER, các đặc tính về quang học và nhiệt học của các tổ chức hấp thụ. Khi nhiệt độ tại tổ chức sống tăng từ 37°C đến 42°C, tổn thương nhiệt có thể hồi phục. Từ 43°C đến 60°C, tổn thương nhiệt không hồi phục gây phá vỡ các cầu nối hydro và lực Vander Waals làm biến dạng tổ chức, mất tính năng sinh học của enzym, mất tính vẹn toàn của tổ chức (biến đổi màng tế bào). Tăng nhiệt được ứng dụng trong điều trị ung thư (điều trị nhiệt) do các tế bào ung thư trở nên rất nhạy cảm với các tác nhân hóa và xạ trị khi nhiệt độ tăng đến 42°C, có thể giảm liều mà vẫn duy trì được hiệu quả điều trị.

- Quang đông (photocoagulation): khi nhiệt độ tại tổ chức sống tăng trong khoảng từ 60°C đến dưới 100°C, các biến đổi tế bào sống do tăng nhiệt gây hiện tượng đông đặc, hoại tử mô. Hiệu ứng này được áp dụng rộng rãi trong nhiều chuyên khoa và đặc biệt là nhãn khoa như: điều trị các bệnh lý của hắc võng mạc (tân mạch võng mạc, dị dạng các mạch máu võng mạc, vết rách võng mạc, thoái hóa võng mạc...); điều trị glôcôm (tạo hình vùng bè, tạo hình góc tiền phòng, quang đông thể mi, xử lý các biến chứng sau phẫu thuật lỗ dò), ...
- Than hóa và bay hơi (photoablation): tăng mức năng lượng LASER khiến cho mật độ năng lượng cũng tăng theo gây hiệu ứng than hóa khi nhiệt độ của tổ chức đạt tới 100°C – 300°C, làm tổ chức bị than hóa và bốc hơi.

Hiệu ứng ion hóa hay cơ học (photomechanical effect): được tạo bởi các LASER có bước sóng trong vùng tử ngoại gây ra các hiện tượng bóc lớp và cắt các liên kết. Khi năng lượng LASER hấp thụ đạt giá trị ngưỡng sẽ gây phá vỡ các liên kết điện tử, làm đứt gãy các mạch hữu cơ và xuất hiện các vi nổ mà không sinh ra nhiệt. LASER Excimer với khả năng bóc được từng lớp rất mỏng của tổ chức mà không gây ra hiệu ứng nhiệt cho các mô lân cận đã được ứng dụng rất thành công trong các can thiệp đòi hỏi độ tinh tế cao như phẫu thuật điều trị tật khúc xạ, tạo hình mạch ... Ngoài ra, khi tia LASER tác động vào tổ chức sống với mật độ công suất cao trong một thời gian cực ngắn có khả năng gây ion hóa hầu hết các nguyên tử, tạo ra sóng sốc giãn nở đột ngột làm phá hủy cơ học kiến trúc của tổ chức sống, do đó còn được ứng dụng trong phá sỏi đường tiết niệu.

Môi trường của mắt truyền ánh sáng có bước sóng từ 380 đến 1400 nm. Về nguyên tắc ánh sáng trong khoảng bước sóng này có thể được sử dụng để

chiếu qua đồng tử điều trị các cấu trúc nội nhãn.

1.1.13.2. Ứng dụng LASER trong điều trị UTNBVM

Có 2 phương pháp ứng dụng của LASER trong điều trị UTNBVM đó là liệu pháp quang đông và điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử. Phương tiện phát tia LASER có thể kết hợp với đèn soi đáy mắt gián tiếp đội đầu hoặc kính hiển vi phẫu thuật để quan sát quá trình điều trị.

❖ *Liệu pháp quang đông (Photocoagulation therapy)*

Các khối u nguyên bào võng mạc nhỏ (đường kính < 3 mm, chiều dày < 2 mm) có thể được điều trị bằng liệu pháp quang đông, chủ yếu chiếu tia LASER vào vùng võng mạc xung quanh nhằm cắt đứt sự cung cấp máu đến khối u làm u thoái triển chứ không phải là sự quang đông trực tiếp khối u do lo ngại làm phát tán tế bào u vào khoang dịch kính [99]. LASER argon 532 nm thường được sử dụng để quang đông các mô và mạch máu bằng nhiệt độ trên 65°C. Năng lượng cao trên 500 mW có thể làm vỡ khối u hoặc khi chiếu vào bề mặt u có thể làm các tế bào u phân tán vào dịch kính. Liệu pháp quang đông không được dùng khi có bong võng mạc. Các biến chứng thường gặp bao gồm: co kéo võng mạc, bong võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc, màng xơ trước võng mạc [109]. Nhìn chung, vai trò của liệu pháp quang đông còn giới hạn do nguy cơ dễ gây phát tán các tế bào u, khối u tái phát, và sự ra đời của các phương pháp điều trị khác hiệu quả hơn. Với sự xuất hiện của phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử thì quang đông ngày càng sử dụng ít hơn và đã ngừng phổ biến trong điều trị UTNBVM [70],[99].

❖ *Điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử (Transpupillary thermotherapy - TTT)*

Phương pháp này sử dụng LASER diode 810 nm được hấp thu bởi sắc tố melanin của lớp tế bào biểu mô sắc tố võng mạc. LASER được dùng với

mức năng lượng thấp, kích thước điểm chiếu lớn và thời gian chiếu dài giúp làm tăng nhiệt độ dưới mức của liệu pháp quang đông (45 – 65°C). Kết quả duy trì lượng nhiệt đi sâu vào khối u gây độc tế bào trực tiếp và chết tế bào. Các tế bào biểu mô sắc tố võng mạc bên dưới sẽ giúp hấp thu và chuyển nhiệt đến các tế bào u. Khi kết hợp với hóa trị, ngoài hiệu ứng gây độc tế bào trực tiếp, liệu pháp này còn làm tăng tác dụng của hoạt chất Carboplatin trong việc phá hủy ADN của tế bào u [109]. Phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử được áp dụng khi các khối u nguyên bào võng mạc tương đối nhỏ không kèm với gieo rắc dịch kính và / hoặc dưới võng mạc, và có thể được sử dụng kết hợp với hóa trị trong trường hợp u lớn. Phương pháp này được chỉ định cho các trường hợp UTNBVM một mắt, hai mắt khi ở giai đoạn tiến triển hoặc tái phát. Liệu pháp này khi sử dụng để điều trị các khối u lớn hơn có nguy cơ cao xuất hiện các biến chứng như teo mỏng mắt và đục thể thủy tinh do cường độ LASER điều trị cao hơn so với điều trị các khối u nhỏ [99].

1.1.13.3. Tác dụng của phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử bằng LASER diode lên võng mạc

Có nhiều nghiên cứu trên thế giới để đánh giá tác dụng của phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử bằng LASER diode lên võng mạc.

Năm 2003, tác giả Connolly B.P. và cộng sự [29] đã thực hiện một nghiên cứu nhằm xác định ảnh hưởng mô bệnh học của phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử (TTT) trên võng mạc người bình thường bằng cách sử dụng LASER diode có bước sóng 810nm với các thông số như sau: kích thước điểm chiếu 2 mm, thời lượng 60 giây và cài đặt công suất 430, 530 và 630 mW (tương ứng liều thấp, trung bình và cao). Các kết quả cho thấy sự thay đổi mô bệnh học của võng mạc có liên quan đến cả mức năng lượng LASER và mật độ sắc tố võng mạc. Có sự thay đổi nhẹ hoặc không có thay đổi trong hầu hết

các điều trị LASER liều thấp hoặc trung bình. Tổn thương võng mạc rộng hơn xảy ra với điều trị LASER sử dụng mức năng lượng cao hơn hoặc khi võng mạc có mật độ sắc tố nhiều hơn.

Cũng trong cùng năm 2003, tác giả Peyman G.A. và cộng sự [78] cũng đã báo cáo một nghiên cứu để đánh giá ảnh hưởng của sắc tố võng mạc đối với ngưỡng năng lượng LASER cần thiết để tạo ra các tổn thương có thể nhìn thấy được trên võng mạc và trên hình ảnh chụp mạch máu ở thỏ. Các kết quả cho thấy với kích thước điểm chiếu 2 mm, những con thỏ không có sắc tố võng mạc cần tăng gấp 12 lần tổng năng lượng nhiệt qua lỗ đồng tử so với những con thỏ có sắc tố võng mạc.

Từ hai nghiên cứu trong cùng năm 2003 cho thấy sự hấp thụ năng lượng nhiệt của LASER liên quan mật độ tế bào biểu mô sắc tố của võng mạc. Do đó, trong quá trình điều trị cần lưu ý sử dụng mức năng lượng LASER cao hơn ở những bệnh nhân có mật độ tế bào biểu mô sắc tố võng mạc thấp để tăng hiệu quả điều trị, và giảm mức năng lượng laser ở những bệnh nhân có mật độ tế bào biểu mô sắc tố võng mạc cao nhằm giảm thiểu các biến chứng của quá trình điều trị.

Vào năm 2004, tác giả Morimura Y. và cộng sự [63] đã thực hiện nghiên cứu để đánh giá ảnh hưởng trên mô học của điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử lên võng mạc bằng cách sử dụng LASER diode 810 nm với kích thước điểm chiếu 1,2 mm, công suất 50 mW và thời lượng chiếu khác nhau (15, 30 và 60 giây) trên mắt thỏ có sắc tố bình thường. Bốn tuần sau chụp mạch huỳnh quang và nhuộm hóa mô miễn dịch. Các kết quả soi đáy mắt trực tiếp ngay sau chiếu tia và sau 4 tuần cho thấy không có sự thay đổi rõ rệt. Chụp mạch huỳnh quang sau 4 tuần cho thấy không có bất thường. Tuy nhiên, trên kính hiển vi điện tử cho thấy có sự phá vỡ tế bào biểu mô sắc tố võng mạc và tế bào cảm thụ ánh

sáng, sự thay đổi xảy ra nhiều hơn với thời gian điều trị lâu hơn. Nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính trong các tế bào cảm thụ ánh sáng và biểu mô sắc tố võng mạc tại các vị trí được chiếu LASER. Mắt chúng không được điều trị âm tính khi nhuộm hóa mô miễn dịch. Do đó kết luận, mặc dù không có thay đổi khi quan sát đáy mắt trực tiếp và chụp mạch huỳnh quang, phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử làm thay đổi mô học trong các tế bào cảm thụ ánh sáng và biểu mô sắc tố võng mạc phụ thuộc vào liều chiếu. Liên quan trên lâm sàng, các tổn thương không được nhận biết này có thể góp phần làm mất thị giác ở mắt được điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử dưới ngưỡng.

Kết luận này cho thấy trong quá trình điều trị, không nên để các tia laser tiếp xúc với vùng võng mạc lành dù ở liều chiếu thấp để bảo vệ sự toàn vẹn của các tế bào võng mạc còn lại chưa có u.

Vào năm 2006, tác giả Morales A.M. và cộng sự [62] đã báo cáo nghiên cứu về để đánh giá sự suy giảm năng lượng LASER trong điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử (TTT), dùng LASER diode 810nm tích hợp với đèn khe để điều chỉnh được mức năng lượng. Điểm chiếu có đường kính 0,5 mm; thời gian chiếu là 3 giây. Các ống nghiệm chứa đầy máu pha loãng trong nước muối sinh lý ở một số nồng độ và được đặt trên đường đi của chùm tia LASER. Sự hấp thụ ánh sáng được đo bằng cảm biến năng lượng cho các bức xạ trong khoảng từ 50,92 đến 509,29 W/cm². Kết quả cho thấy tăng nồng độ máu dẫn đến tác nghẽn tia LASER nhiều hơn với tất cả các bức xạ ($P < 0,05$). Do đó kết luận, máu ngăn chặn đáng kể việc truyền LASER qua lỗ đồng tử với bước sóng 810nm.

Từ nghiên cứu trên cho thấy khi môi trường trong suốt bị vẩn đục, ví dụ xuất huyết dịch kính, sẽ gây cản trở trong quá trình điều trị, làm giảm sự truyền năng lượng LASER gây giảm hiệu quả điều trị, đồng thời gây khó khăn trong

quá trình thăm khám và đánh giá tình trạng bệnh lý ở võng mạc.

Phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử đã được đưa vào ứng dụng điều trị UTNBVM mà không có các thử nghiệm lâm sàng. Các nghiên cứu trên đã góp phần hoàn thiện kỹ thuật điều trị của phương pháp này, mang lại hiệu quả điều trị cao hơn và giảm thiểu các biến chứng của quá trình điều trị bằng LASER diode.

1.2. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.2.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Khi xem xét các nghiên cứu trên thế giới trong lịch sử điều trị bệnh UTNBVM chúng tôi nhận thấy trước đây khi các phương pháp điều trị tại chỗ chưa được phát triển, hóa trị toàn thân là phương pháp điều trị chính duy nhất cho UTNBVM nội nhãn [44]. Một số tác giả cho rằng hóa trị đơn thuần không đủ sức chống lại bệnh UTNBVM mà chỉ đơn thuần làm giảm kích thước khối u giúp các phương pháp điều trị tại chỗ phát huy tác dụng kiểm soát khối u hoàn toàn [89],[93]. Trong một nghiên cứu của Shields C.L. và cộng sự cho thấy hóa trị toàn thân điều trị UTNBVM nội nhãn chỉ cho kết quả đáp ứng hoàn toàn ở 46% trẻ em. Các trường hợp còn lại cần phải điều trị tại chỗ bổ sung mới có thể kiểm soát được khối u [89]. Tác giả Wilson M.W. và cộng sự đã điều trị cho 20 trẻ em bị UTNBVM với tám chu kỳ Vincristine và Carboplatin nhận thấy rằng trong 92% trường hợp khối u vẫn tiếp tục tiến triển sau khi hóa trị kết thúc và đòi hỏi phải điều trị tại chỗ hỗ trợ [107].

Năm 2005, tác giả Shields C.L. và cộng sự [93] đã báo cáo một nghiên cứu tiến cứu không ngẫu nhiên trong đó 28/68 khối u được điều trị bằng phương pháp hóa trị toàn thân và 40/68 khối u được điều trị bằng hóa trị kết hợp với điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử. Kết quả cho thấy sự tái phát trong nhóm chỉ dùng hóa trị đơn thuần xảy ra ở 35% khối u sau bốn năm theo dõi, tỉ lệ này

cao hơn so với nhóm điều trị kết hợp (17%). Việc phối hợp phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử và hóa trị toàn thân không chỉ do hiệu quả không đủ của hóa trị đơn thuần mà còn do có sự tác dụng hỗ trợ của hai phương pháp này. Năng lượng nhiệt của LASER diode kết hợp với hóa trị đã được chứng minh có tác dụng hiệp đồng [48] giúp tăng cường hiệu ứng gây độc tế bào của Carboplatin *in vivo*. Ngoài ra, trong một nghiên cứu về biến đổi gen của dòng tế bào UTNBVM ở chuột, tương tác gây độc tế bào của nhiệt và Carboplatin đã được tìm thấy vượt trội hơn so với từng loại trị liệu đơn độc [67]. Năm 2002, tác giả Lumbroso L. [57] đã điều trị cho 51 trẻ em bị UTNBVM với 103 khối u bằng phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử ngay sau khi tiêm Carboplatin, hơn 96% các khối u đã thoái lui sau khi thời gian theo dõi trung bình 30 tháng.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về điều trị bảo tồn nhãn cầu bị UTNBVM đã được công bố với những thành công đáng kể. Theo Friedman D.L. và cộng sự khi thực hiện hóa trị toàn thân kết hợp với điều trị tại chỗ trên 75 mắt của 47 trẻ, kết quả có 74% mắt không phải cắt bỏ nhãn cầu hay xạ trị ngoài bổ sung sau 13 tháng theo dõi, trong đó kết quả thành công rất cao ở giai đoạn 1, 2, 3 theo phân loại Reese-Ellsworth [40]. Theo tác giả Yang H.K. và cộng sự [112] khi thực hiện hóa trị toàn thân kết hợp với điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử trên 59 u ở 15 mắt của 11 trẻ có 96,6% u thoái triển sau $22,3 \pm 10,7$ tháng theo dõi. Tác giả đã kết luận phương pháp điều trị nhiệt kết hợp với hóa trị toàn thân là phương pháp hiệu quả điều trị bảo tồn UTNBVM [112]. Theo Shields C.L. và cộng sự, phương pháp điều trị nhiệt được thực hiện trên 188 khối u ở 80 mắt của 58 bệnh nhi, u có đường kính trung bình 3 mm và dày trung bình 2 mm, không có gieo rắc trong dịch kính và dưới võng mạc, kết quả cho thấy 86% u không tái phát sau trung bình 1 năm theo dõi [90]. Theo nghiên cứu của tác giả Schueler A.O. và cộng sự [87] thực hiện điều trị bảo tồn trên

55 khối u của 26 bệnh nhân bị UTNBVM hai mắt bằng LASER và hóa trị toàn thân kết hợp 3 loại thuốc, tỉ lệ giữ được nhãn cầu là 94% sau thời gian theo dõi trung bình là 1,6 năm. Một nghiên cứu của tác giả Chawla B. được báo cáo năm 2016 ở Ấn Độ [26] thực hiện trên 119 mắt (216 u), 14 mắt (11,8%) ở nhóm A và 105 mắt (88,2%) ở nhóm B. Sau thời gian theo dõi trung bình là 22,6 tháng đã kiểm soát được 93,3% khối u trong 111/119 mắt, trong đó tỉ lệ này đạt 100% ở nhóm A và 92,4% ở nhóm B. Không có tác dụng phụ toàn thân nghiêm trọng nào được ghi nhận. Tác giả kết luận hóa trị toàn thân và điều trị tại chỗ giúp kiểm soát khối u hiệu quả ở trẻ em Ấn Độ.

Một số nghiên cứu đã chứng minh tính hiệu quả của hóa trị toàn thân kết hợp với điều trị tại chỗ, với kết quả là tỉ lệ kiểm soát khối u thành công dao động từ 47 đến 100%, tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Với hóa trị đơn thuần, tỉ lệ kiểm soát khối u (Reese-Ellsworth nhóm I – IV) là 51 – 65% [44],[82], so với 62 – 100% khi phối hợp điều trị tại chỗ [86],[95]. Đối với khối u nhóm V (phân loại Reese-Ellsworth), tỉ lệ kiểm soát đối với hóa trị đơn thuần chỉ là 25-37% [44],[82], trong khi phối hợp với điều trị tại chỗ tỉ lệ kiểm soát khối u tăng lên 43 – 83% [86],[92],[95]. Tỉ lệ thành công trong phối hợp điều trị cho các nhóm A – C (Reese-Ellsworth nhóm I – IV) đã vượt quá 90%, trong khi đó việc điều trị thành công cho khối u nhóm D (Reese-Ellsworth nhóm V) mà không dùng đến xạ trị hoặc cắt bỏ nhãn cầu vẫn còn thấp hơn nhiều. Với những tiến bộ trong điều trị, phối hợp hóa trị toàn thân và điều trị tại chỗ, khối u nguyên bào võng mạc có thể được điều trị thành công trong 80 – 90% các trường hợp nói chung mà không dùng đến xạ trị ngoài hoặc cắt bỏ nhãn cầu [12].

Tuy nhiên, cho đến nay chưa có một đánh giá hệ thống nào về các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để tóm tắt bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn

của liệu pháp LASER tại chỗ ở trẻ em mắc bệnh UTNBVM phối hợp với hóa trị toàn thân [35]. Ngoài ra cũng chưa có sự đồng thuận về thời gian điều trị, mức năng lượng sử dụng và số chu kỳ điều trị [35]. Vì đây là một bệnh đe dọa đến thị giác và tính mạng nên việc thiết lập được một phác đồ điều trị trên lâm sàng đạt hiệu quả và an toàn của điều trị LASER tại chỗ phối hợp với hóa trị toàn thân là rất quan trọng.

1.2.2. Các nghiên cứu tại Việt Nam

Từ khoảng 15 năm nay, bệnh viện mắt TP.HCM đã đưa vào kỹ thuật điều trị bảo tồn nhãn cầu bị UTNBVM giai đoạn sớm bằng LASER diode kết hợp hóa trị toàn thân khi có chỉ định. Tuy nhiên cho đến hiện nay nghiên cứu về các phương pháp điều trị bảo tồn UTNBVM chưa được thực hiện đầy đủ ở Việt Nam. Năm 2001 đã có một công trình nghiên cứu về điều trị bảo tồn mắt UTNBVM tại TP.HCM nhưng bằng phương pháp hóa trị tiêm dưới kết mạc. Tác giả Nguyễn Ngọc Châu Trang đã thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của Carboplatin tiêm dưới kết mạc trong điều trị bảo tồn UTNBVM [10]. Nghiên cứu được thực hiện trên 16 bệnh nhi bị UTNBVM giai đoạn I, II, III theo phân loại Reese – Ellsworth, các bệnh nhi được tiêm Carboplatin dưới kết mạc kết hợp áp lạnh và hóa trị toàn thân sau đó theo dõi trong 6 tháng. Có 7/20 mắt được bảo tồn với các đặc điểm: Tuổi phát hiện bệnh dưới 1 tuổi (có 1 trường hợp trên 1 tuổi), mắt được bảo tồn là mắt thứ hai của bệnh nhi bị UTNBVM hai mắt, phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm, u có kích thước nhỏ (4 mắt giai đoạn I, 3 mắt giai đoạn II). Tuy nhiên, theo tác giả số liệu nghiên cứu còn ít, bệnh phát hiện ở giai đoạn trễ, không có phương pháp điều trị tại chỗ để phối hợp bảo tồn, thời gian theo dõi ngắn, nên chưa thể có đánh giá toàn diện về khả năng điều trị bảo tồn bệnh UTNBVM.

Năm 2020, tác giả Phạm Thị Minh Châu và cộng sự [1] đã báo cáo

nghiên cứu kết quả ban đầu điều trị u nguyên bào võng mạc trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không nhóm chứng thực hiện trên 25 mắt của 24 bệnh nhân có chỉ định bảo tồn nhãn cầu được phân loại theo Phân loại quốc tế UTNBVM (ICRB). Phương pháp điều trị bao gồm quang đông, nhiệt đông, lạnh đông trực tiếp lên khối u tại mắt đơn thuần hoặc phối hợp điều trị hóa chất toàn thân. Nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình 14,8 tháng (6 – 30 tháng), trong đó có 3 mắt nhóm A (12%), 15 mắt nhóm B (60%), 5 mắt nhóm C (20%), 2 mắt nhóm D (8%) với 57 khối u. Sau 6 tháng điều trị 100% mắt không phải cắt bỏ nhãn cầu, trong đó có 10 mắt (40%) đạt kết quả tốt (khối u thoái triển hoàn toàn); 14 mắt (56%) đạt kết quả trung bình (khối u thoái triển không hoàn toàn và/hoặc còn gieo rắc tế bào trong dịch kính và dưới võng mạc; và/hoặc tái phát hoặc xuất hiện khối u mới) và 1 mắt (6%) kết quả kém (u không thoái triển hoặc tăng kích thước, gieo rắc tế bào trong dịch kính và dưới võng mạc không giảm hoặc tăng hơn; và/hoặc khối u và phân tán tế bào mới hoặc tái phát không thoái triển khi điều trị bổ sung). Tác giả kết luận: kết quả ban đầu theo dõi ít nhất 6 tháng (khi ngừng điều trị hóa chất) thấy rằng 100% bảo tồn được nhãn cầu, tuy nhiên vẫn còn có tỉ lệ tái phát hoặc xuất hiện khối u mới cần điều trị bổ sung.

Chúng tôi cũng đã thực hiện những nghiên cứu đánh giá ban đầu về đáp ứng điều trị của UTNBVM với LASER diode kết hợp hóa trị toàn thân [8],[9]. Nghiên cứu cắt ngang thực hiện trên 54 mắt của bệnh nhi bị UTNBVM theo dõi trung bình $32,39 \pm 16,31$ tháng (3 – 77 tháng) cho thấy trong 27 mắt nhóm A có 74,1% u thoái triển hoàn toàn, 25,9% u tái phát tại vị trí sẹo LASER cũ hoặc phát triển ở vị trí mới. Trong 21 mắt nhóm B có 42,9% mắt đáp ứng tốt, 57,1% u tái phát trên nền sẹo cũ hoặc u phát triển ở vị trí mới. Tất cả các mắt bị UTNBVM nhóm A, B đều được bảo tồn trong thời gian theo dõi. Còn 6 mắt nhóm C có 3 mắt đáp ứng tốt được bảo tồn, 3 mắt còn lại u phát triển thêm

trong thời gian theo dõi và không đáp ứng điều trị phải cắt bỏ nhãn cầu [8]. Bệnh nhân trong các nghiên cứu này phân nhóm theo hệ thống phân loại UTNBVM nội nhãn quốc tế sử dụng phổ biến hiện nay trong điều trị bảo tồn nhãn cầu. Sau khi đáp ứng điều trị bảo tồn các u có đường kính nhỏ thoái triển chủ yếu thành dạng sẹo phẳng teo hắc võng mạc, các u lớn hơn sẽ thoái triển có lõi can xi nhô cao [9]. Đây là những kết quả ban đầu đáng khích lệ cho sự phát triển công tác điều trị bảo tồn mắt bị UTNBVM ở nước ta, là nền tảng cho những nghiên cứu đánh giá toàn diện và chi tiết hơn để hoàn thiện phác đồ điều trị UTNBVM.

CHƯƠNG 2 : ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng mô tả tiến cứu.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhi bị UTNBVM hai mắt xảy ra đồng thời hoặc xảy ra ở một mắt trước và một mắt sau thời điểm nhập viện.

2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân đến khám, được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Mắt TP.HCM từ tháng 1 năm 2005 đến tháng 1 năm 2014 và tiếp tục ghi nhận quá trình theo dõi điều trị tối thiểu 5 năm. Những bệnh nhân này được chọn ra từ những bệnh nhân đã được điều trị bảo tồn mắt với cùng phác đồ nghiên cứu tại khoa Mắt Nhi, Bệnh viện Mắt TP.HCM mà chúng tôi đã thực hiện và công bố các nghiên cứu đánh giá kết quả ban đầu trước đó.

2.4. CỖ MẪU CỦA NGHIÊN CỨU

Công thức một mẫu so sánh kết quả thay đổi thị lực trước và sau điều trị là:

$$n = \frac{(Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2})^2 \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó:

- n: cỡ mẫu
- μ_1, μ_2 : Thị lực trung bình trước và sau điều trị
- σ : độ lệch chuẩn

- Khi $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- Khi $\beta = 0,2$ thì $Z_{1-\beta} = 0,842$

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu ban đầu (pilot study) trên 10 bệnh nhân với một mắt đã cắt bỏ nhãn cầu do UTNBVM giai đoạn nặng (nhóm D, E), một mắt bị UTNBVM giai đoạn sớm (nhóm A, B) được điều trị bảo tồn với LASER diode. Tất cả 10 bệnh nhân được hóa trị nền 6 chu kỳ và theo dõi tối thiểu 1 năm kể từ lúc nhập viện điều trị. Kết quả ghi nhận thị lực của bệnh nhân trước và sau điều trị như sau:

Số lượng mắt	Thị lực LogMAR* (Thị lực thập phân)	
	$\leq 0,7$ ($> 0,1$)	$\geq 1,0$ ($\leq 0,1$)
Trước điều trị	8	2
Sau điều trị	6	4

(*) Thị lực thập phân $0,1 = 1,0$ LogMAR

Từ bảng này tính được trị số trung bình của thị lực LogMAR:

$$\text{Trước điều trị: } \mu_1 = \frac{(0,7 \times 8) + (1,0 \times 2)}{10} = 0,76$$

$$\text{Sau điều trị: } \mu_2 = \frac{(0,7 \times 6) + (1,0 \times 4)}{10} = 0,82$$

$$\text{Phương sai sau điều trị: } \sigma^2 = \frac{(0,7 - 0,82)^2 \times 6 + (1,0 - 0,82)^2 \times 4}{10} = 0,0216$$

- Khi đó cỡ mẫu ước lượng là: $n = \frac{(1,96 + 0,842)^2 \times 0,0216}{(0,82 - 0,76)^2} = 48$ mắt

2.4.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

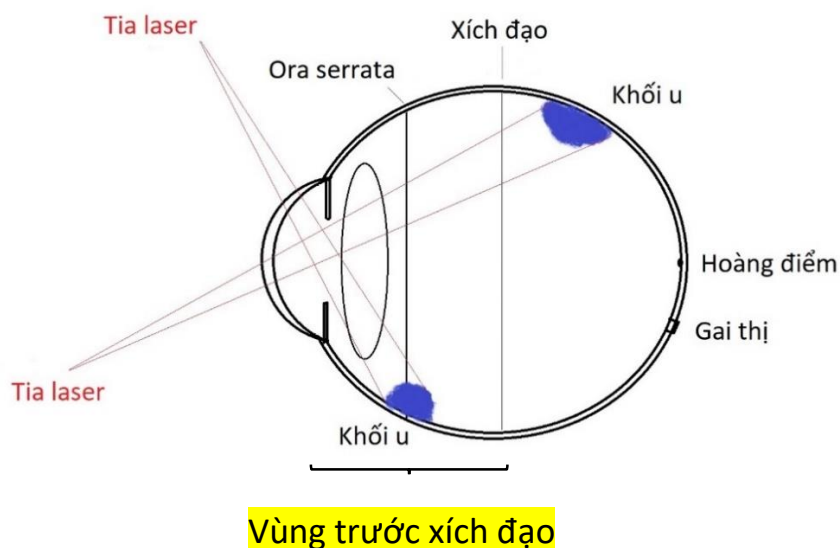
Tất cả các bệnh nhi thỏa tất cả các điều kiện sau:

- Bệnh nhi đã được cắt bỏ nhãn cầu 1 mắt và chẩn đoán xác định bị UTNBVM dựa vào kết quả giải phẫu bệnh của mắt đã được cắt bỏ.

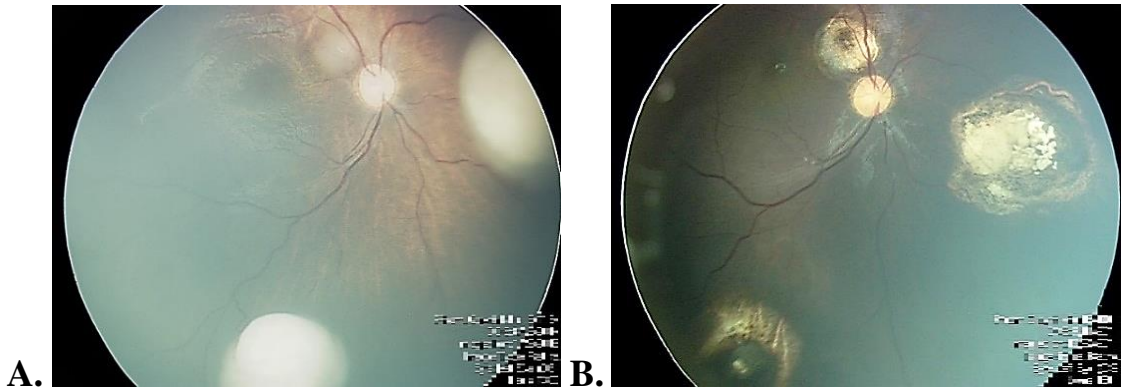
- Mắt còn lại bị UTNBVM giai đoạn sớm (nhóm A và B theo Phân loại quốc tế UTNBVM nội nhãn) xuất hiện đồng thời hoặc sau khi cắt bỏ mắt thứ nhất và có chỉ định điều trị bảo tồn bằng LASER diode.
- Cha mẹ bệnh nhi cam kết đồng ý điều trị bảo tồn mắt cho bệnh nhi.

2.4.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắt được điều trị bảo tồn có một hoặc nhiều khối u ở vùng trước xích đạo không thể tiếp cận bằng tia LASER diode đến toàn bộ bề mặt u (Sơ đồ 2-1). Các u này có chỉ định điều trị phối hợp tại chỗ với phương pháp áp lạnh ngay từ đầu nên không được chọn vào mẫu nghiên cứu vì trong nghiên cứu này chỉ đánh giá phương pháp điều trị tại chỗ bằng LASER diode đầu tay. Áp lạnh chỉ được sử dụng trong trường hợp xử trí biến chứng hoặc khi u lan rộng ra chu biên phải chỉ định điều trị áp lạnh để cứu mắt hoặc u mới xuất hiện ở vị trí quá xa ở ngoại vi không thể tiếp cận điều trị đầy đủ bằng tia LASER. Do đó chúng tôi chỉ chọn vào trong nghiên cứu các trường hợp có chỉ định điều trị tại chỗ bằng LASER diode và không có chỉ định điều trị áp lạnh đầu tay.

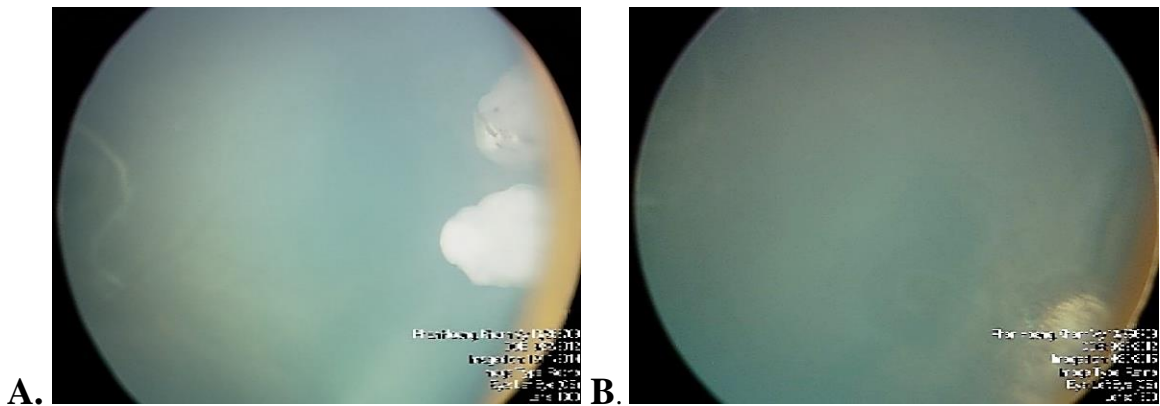


Sơ đồ 2-1: Vị trí khối u trong mắt



Hình 2-1: Khối u ở võng mạc sau xích đạo (A) và u thoái triển sau khi điều trị với LASER diode (B)

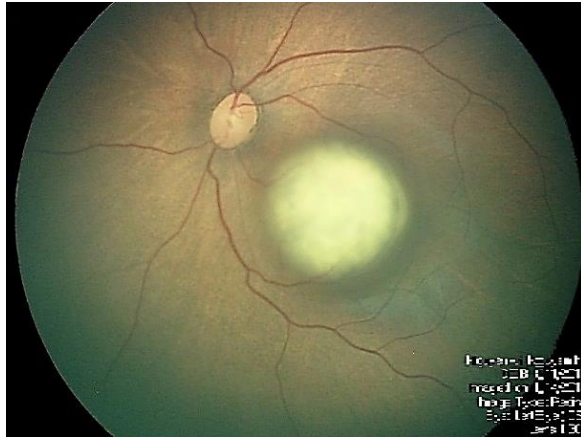
“Nguồn: Bệnh viện Mắt TP.HCM”



Hình 2-2: U trước xích đạo bị che phủ một phần bởi màng mắt (A) và u thoái triển với điều trị LASER + áp lạnh (B)

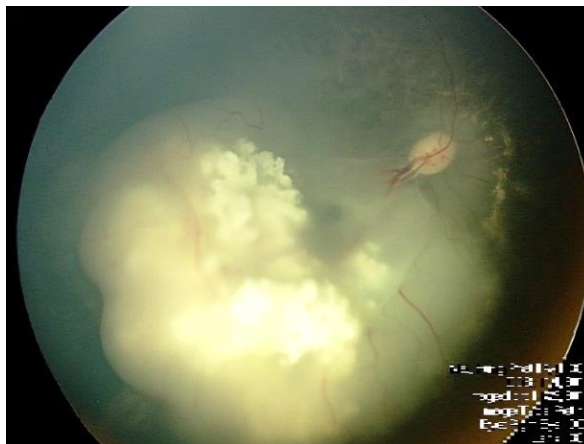
“Nguồn: Bệnh viện Mắt TP.HCM”

- Khối u nằm ngay hố trung tâm của hoàng điểm hoặc che phủ gai thị và vẫn còn che phủ 1 phần hố trung tâm hoặc gai thị sau 2 chu kỳ hóa trị.



Hình 2-3: Khối u che phủ vùng hoàng điểm

“Nguồn: Bệnh viện Mắt TP.HCM”



Hình 2-4: Khối u còn phủ gai thị sau 2 chu kỳ hóa trị

“Nguồn: Bệnh viện Mắt TP.HCM”



Hình 2-5: UTNBVM che phủ hố trung tâm

(a) trước và (b), (c) sau hóa trị + LASER diode 3 tháng và 6 tháng

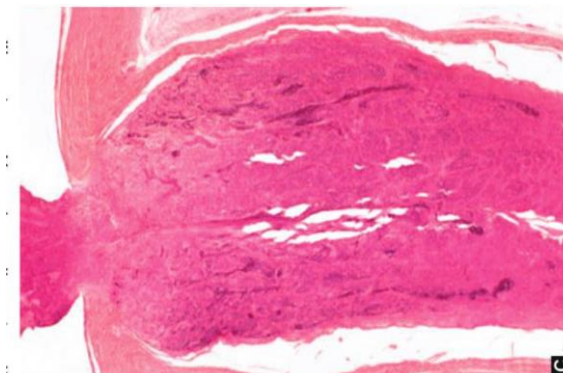
“Nguồn: Houston SK, et al., 2013” [50]

- Kết quả giải phẫu bệnh của mắt đã cắt bỏ có sự hiện diện của tế bào u ở diện cắt đầu xa thần kinh thị giác của nhãn cầu. Trong trường hợp này tế bào u có khả năng lan lên hệ thần kinh trung ương, nguy cơ tử vong cao, do đó không được chọn vào mẫu nghiên cứu. Các trường hợp có xâm lấn thần kinh thị giác khác như xâm lấn đầu thần kinh thị, xâm lấn thần kinh thị giác chưa qua lá sàng hoặc đã qua lá sàng nhưng chưa đến diện cắt ở đầu xa của dây thần kinh thị thì vẫn được chọn vào mẫu nghiên cứu.



Hình 2-6: UTNBVM xâm lấn thần kinh thị giác (phần dày lên)

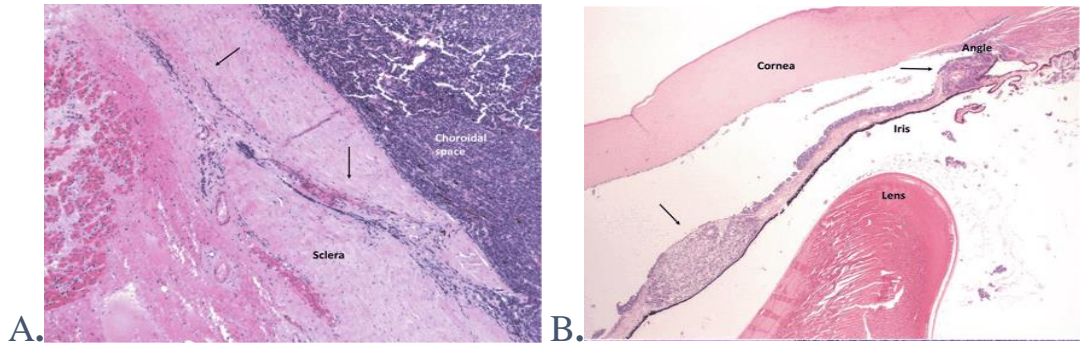
“Nguồn: Wilson MW, 2010” [109]



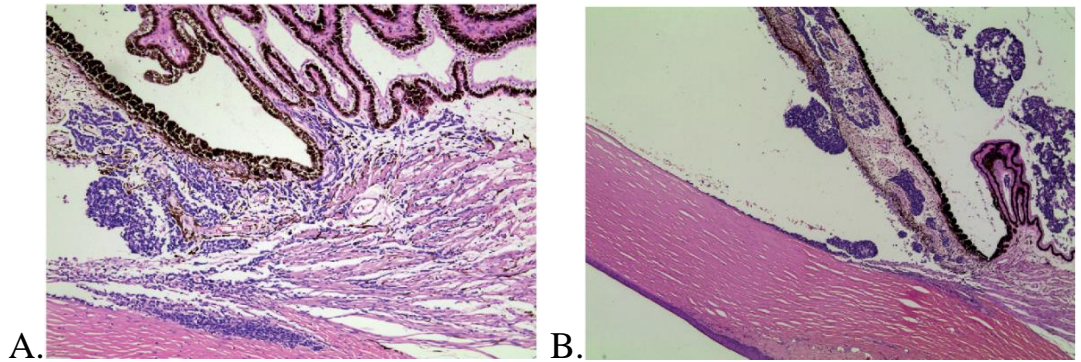
Hình 2-7: Tế bào u xâm lấn đến diện cắt của thần kinh thị giác

“Nguồn: Wilson MW, 2010” [109]

- Kết quả giải phẫu bệnh của mắt đã cắt bỏ có tế bào u xâm lấn củng mạc, mống mắt, thể mi hoặc bán phần trước.



Hình 2-8: Tế bào u xâm lấn (A) củng mạc; (B) mống mắt và góc tiền phòng. “Nguồn: Fabian ID, 2018” [37]



Hình 2-9: Tế bào u xâm lấn bán phần trước (A) thể mi, mống mắt, vùng bệ; (B) tiền phòng, mống mắt vùng bệ “Nguồn: Thaung C, 2018” [104]

- Chụp phim CT Scan hoặc MRI phát hiện có u xâm lấn hốc mắt, thần kinh thị giác hoặc có u trên não.



Hình 2-10: U xâm lấn thần kinh thị giác và não trên MRI “Nguồn: Bệnh viện Mắt TP.HCM”

- Khám tầm soát ở Bệnh viện Ung bướu TP.HCM phát hiện có di căn xa.

2.5. PHƯƠNG PHÁP, CÔNG CỤ ĐO LƯỜNG, THU THẬP SỐ LIỆU

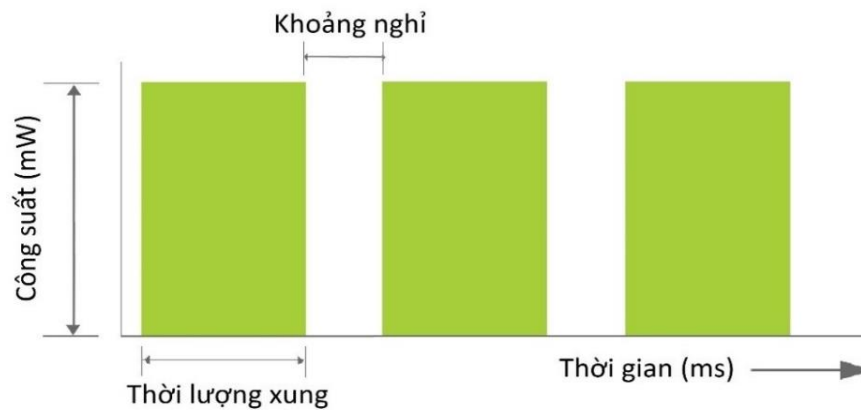
2.5.1. Máy LASER diode 810 nm

Máy phát tia LASER Iris Medical Oculight SL được sử dụng để điều trị cho các bệnh nhân bị UTNBVM có chỉ định điều trị bảo tồn bằng phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử. Máy phát tia LASER diode với bước sóng 810 nm. Bước sóng này được hấp thu bởi lớp biểu mô sắc tố võng mạc và chuyển thành năng lượng nhiệt lan tỏa vào mô u. Máy phát LASER diode 810 nm của tập đoàn IRIDEX – Mỹ đã được Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt được phép sử dụng trong điều trị UTNBVM bằng phương pháp điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử vào ngày 30/1/2004 [70],[105]. Máy dùng dây cáp chuyển tín hiệu LASER phát ra tích hợp vào đèn soi đáy mắt đội đầu hoặc kính hiển vi phẫu thuật để quan sát đáp ứng của khối u trong quá trình điều trị.

Năng lượng phát ra của LASER được điều chỉnh thông qua các thông số kỹ thuật được hiển thị trên máy bao gồm công suất, thời lượng xung, khoảng nghỉ và số lượng xung phát ra. Các thông số này được hiệu chỉnh để đạt hiệu quả điều trị phù hợp với từng khối u. Kích thước điểm chiếu cố định phụ thuộc vào các phương tiện tích hợp để giúp quan sát khối u trong khi điều trị như đèn đội đầu soi đáy mắt có kích thước điểm chiếu vào khoảng 350 đến 400 μm hoặc kính hiển vi phẫu thuật có kích thước điểm chiếu vào khoảng 1200 μm . Trong nghiên cứu này sử dụng đèn soi đáy mắt đội đầu để quan sát võng mạc do đó kích thước điểm chiếu cố định vào khoảng 350 đến 400 μm .



Hình 2-11: Máy LASER diode 810nm tại Bệnh viện Mắt TP.HCM



Sơ đồ 2-2: Các thông số điều trị LASER

Máy LASER diode 810 nm sử dụng chế độ phát xung liên tục (CW Pulse – Continuous wave Pulse) với các thông số điều trị được biểu diễn trên sơ đồ 2-2 và được định nghĩa như sau:

- **Công suất LASER (Power):** là năng lượng phát ra trong một đơn vị thời gian, được điều chỉnh tăng hay giảm phụ thuộc vào kích thước mỗi khối u, tính bằng mW, có thể điều chỉnh từ 100 đến 2000 mW.

- **Thời lượng xung (Duration):** là thời gian phát xung tính bằng ms, có thể điều chỉnh từ 10 đến 9000 ms.

- **Khoảng nghỉ (Repeat Interval):** là khoảng cách giữa các xung LASER phát ra tính bằng ms, có thể điều chỉnh từ 50 đến 1000 ms.

Khi điều chỉnh thời lượng phát xung càng cao và khoảng nghỉ giữa 2 xung càng thấp sẽ giúp quá trình cung cấp năng lượng nhiệt của LASER đến khối u nhanh chóng và gần như liên tục, giúp khối u mau chóng hấp thu đủ lượng nhiệt cần thiết trong quá trình điều trị, do đó giúp làm giảm thời gian điều trị và gây mê ở bệnh nhi.

- **Số lượng xung (Counter):** đếm số lượng xung LASER đã phát ra trong quá trình điều trị.

Từ các thông số trên, có thể tính được tổng thời gian phát xung trong 1 chu kỳ điều trị LASER của khối u.

Thời gian phát xung trong 1 chu kỳ điều trị LASER = (Thời lượng xung) x (số lượng xung)

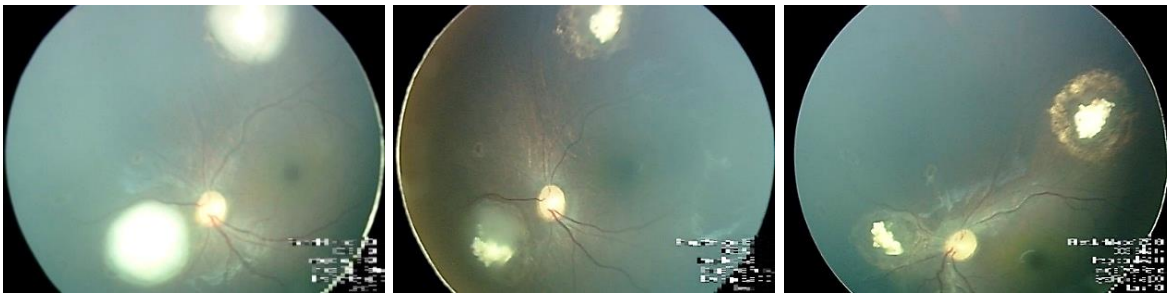
Trong nghiên cứu này, thời gian điều trị LASER được tính bằng phút để phân tích số liệu và đối chiếu với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác (1 phút = 60 000 ms).

Trong một hệ thống LASER nhãn khoa có chùm phát tia liên tục (như LASER diode, argon, hoặc krypton), trên bảng điều khiển sẽ ghi nhận công suất điều trị bằng Watt, khác với hệ thống LASER phát xung (như LASER Nd-YAG) với năng lượng phát xung được biểu thị bằng Joule. Cách ghi này rất thuận tiện vì chùm LASER phát liên tục có công suất hằng định, năng lượng thay đổi theo thời gian cửa mở (Ví dụ: Công suất 100 mW mở trong 0,2 giây thì phát ra năng lượng 20 mJ). Do đó, trên máy LASER diode 810 nm sử dụng trong nghiên cứu này hiển thị hai thông số kỹ thuật của LASER là công suất và thời gian giúp tính được năng lượng LASER bằng cách lấy tích số của 2 thông số trên khi cần thiết. Trong các nghiên cứu trên thế giới cũng sử dụng 2 thông số công suất và thời gian chiếu tia (thời gian cửa mở) để so sánh kết quả giữa các nghiên cứu khác nhau và từ đó rút ra những kết luận giúp hiệu chỉnh

mức năng lượng phù hợp nhất thông qua điều chỉnh trực tiếp hai thông số này trên máy cho từng khối u trong quá trình điều trị LASER để đạt hiệu quả điều trị tốt nhất.

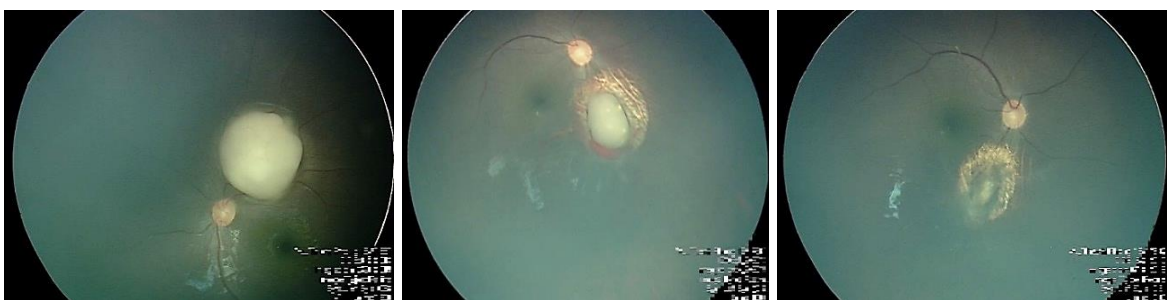
Chống chỉ định điều trị của máy LASER diode:

- Khi không thể quan sát đầy đủ mô đích hoặc không thể quan sát ổn định trong quá trình chiếu LASER.
- Điều trị bệnh nhân bạch tạng không có sắc tố.



Hình 2-12: Các khối u ở vùng võng mạc sau xích đạo và đáp ứng điều trị với LASER diode

“Nguồn: Bệnh viện Mắt TP.HCM”



Hình 2-13: Khối u cạnh gai thị và xuất huyết dịch kính tự hồi phục, u thoái triển sau khi điều trị bằng LASER

“Nguồn: Bệnh viện Mắt TP.HCM”

2.5.2. Đèn soi đáy mắt đội đầu tích hợp nguồn phát LASER

Đèn soi đáy mắt đội đầu tích hợp nguồn phát LASER được sử dụng để thăm khám đáy mắt của trẻ và điều trị LASER diode dưới gây mê khi có chỉ

định. Đáy mắt được quan sát bằng thấu kính 20D kết hợp kỹ thuật ấn cứng mạc bằng que ấn giúp quan sát được toàn bộ võng mạc từ trung tâm đến chu biên. Kích thước điểm chiếu của tia LASER qua thấu kính 20D quy tụ trên võng mạc vào khoảng 350 - 400 μm . Các yếu tố ảnh hưởng đến kích thước điểm chiếu lên võng mạc bao gồm:

- Chỉ số khúc xạ của các môi trường trong suốt của mắt.
- Khoảng cách quan sát.
- Tật khúc xạ của mắt (kích thước điểm chiếu LASER ở võng mạc nhỏ hơn ở mắt cận thị và to hơn ở mắt viễn thị).



Hình 2-14: Thấu kính 20 D và bộ dụng cụ khám võng mạc (vành mi và que ấn cứng mạc) tại Bệnh viện Mắt TP.HCM



Hình 2-15: Khám bệnh nhi bị UTNBVM dưới gây mê tại Bệnh viện Mắt TP.HCM

2.5.3. Bảng thị lực

Bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên hoặc có khả năng hợp tác tốt khi thăm khám được đánh giá thị lực chính kính tối đa ở các lần thăm khám bằng bảng thị lực chữ E hoặc bảng thị lực Snellen.

Bệnh nhi dưới 3 tuổi hoặc không hợp tác khi đánh giá bằng bảng thị lực được ghi nhận thị lực định tính bằng cách đánh giá khả năng định thị trung tâm một mắt [79],[106]. Cho trẻ nhìn vào vật tiêu là đèn pin cách mắt khoảng 40 cm, ghi nhận kết quả:

- Định thị trung tâm: nếu ánh phản chiếu giác mạc ngay trung tâm đồng tử và trẻ nhìn theo vật tiêu di chuyển chậm không có rung giật nhãn cầu. Thị lực này tương đương thị lực thập phân từ 1/10.

- Không có định thị trung tâm: nếu ánh phản chiếu giác mạc không ngay trung tâm đồng tử hoặc định thị trung tâm không ổn định khi trẻ không nhìn theo vật tiêu di chuyển chậm hoặc xuất hiện rung giật nhãn cầu kèm theo. Thị lực này tương đương thị lực thập phân thấp hơn 1/10.

2.5.4. Máy chụp hình võng mạc RetCam II

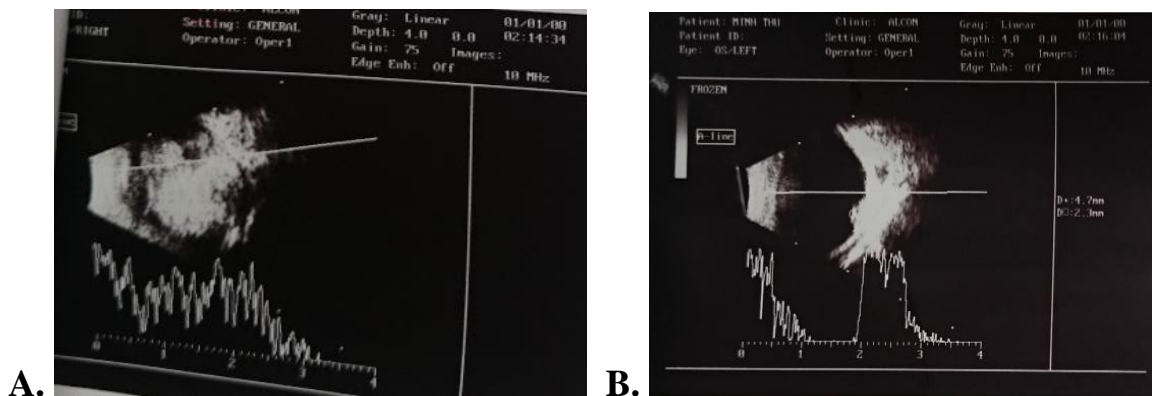


Hình 2-16: Máy RetCam II tại Bệnh viện Mắt TPHCM

Máy chụp hình võng mạc RetCam II (Clarity Medical Systems, Mỹ) được sử dụng giúp lưu lại hình ảnh võng mạc của trẻ ở mỗi lần thăm khám để đánh giá khối u và theo dõi điều trị.

2.5.5. Siêu âm B

Phương pháp siêu âm B được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán đối với mắt có dấu hiệu bất thường phải nhập viện đồng thời giúp tầm soát mắt còn lại xem có u hay không. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá khả năng tầm soát phát hiện u ở giai đoạn sớm của siêu âm B nhất là khi mắt chưa phát hiện dấu hiệu bất thường.



Hình 2-17: UTNBVM hai mắt

“Nguồn: BV Mắt TP.HCM”

A: Mắt phải có cấu trúc phản âm cao, có dấu can-xi, bóng lung, chiếm gần hết khoang dịch kính.

B: Mắt trái có cấu trúc phản âm cao, kích thước 4,7 x 2,3 mm nhô cao ở võng mạc cực sau.

2.5.6. CT Scan hoặc MRI

Chụp phim CT Scan hoặc MRI giúp hỗ trợ chẩn đoán bệnh đồng thời tầm soát bệnh xâm lấn hốc mắt, thị thần kinh hoặc có u trên não để loại trừ ra khỏi mẫu nghiên cứu.

2.5.7. Sinh hiển vi cầm tay

Sinh hiển vi cầm tay giúp thăm khám bán phần trước và phần phụ của mắt bao gồm kết giác mạc, tiền phòng, mống mắt, thể thủy tinh và mi mắt.

2.5.8. Hồ sơ điều trị ngoại trú và phiếu thu thập số liệu nghiên cứu



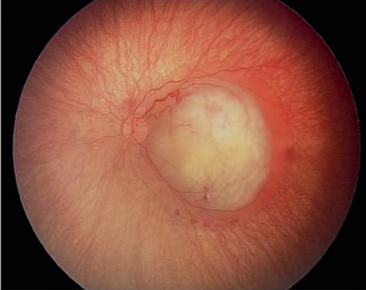

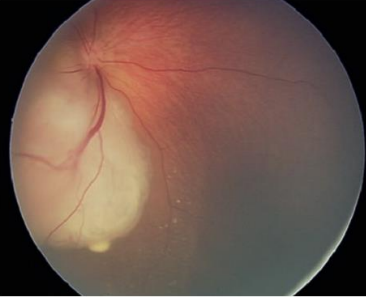
2.6. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

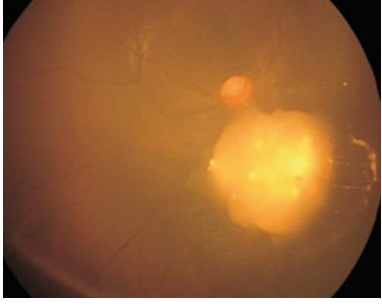

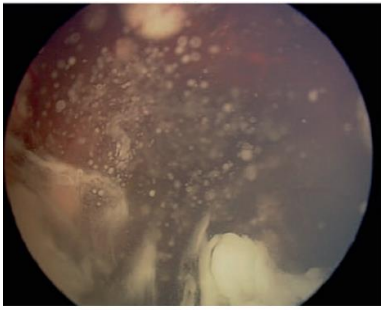
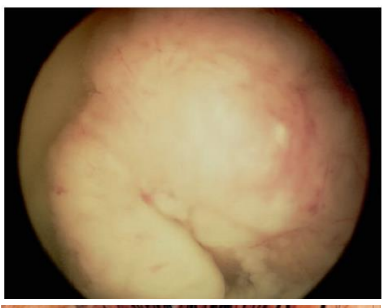

2.6.1. Biến số về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Các biến số về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng được ghi nhận trong lần khám đầu tiên như sau:

- Thời gian theo dõi: là tổng thời gian điều trị và theo dõi của mỗi bệnh nhân cho đến ngày kết thúc nghiên cứu hoặc đến ngày cắt bỏ nhãn cầu hoặc mất theo dõi, là biến số định lượng, tính bằng tháng
- Tuổi bệnh nhi lúc nhập viện: biến số định lượng, tính bằng tháng.
- Giới tính: biến số định tính, gồm nam và nữ.
- Địa dư: biến số định tính, gồm tên tỉnh thành nơi cư trú của bệnh nhi.
- Dấu hiệu bất thường của mắt bảo tồn: là biến số định tính, bao gồm: đồng tử trắng, đỏ mắt, lác mắt, hoặc các dấu hiệu khác.
- Kết quả giải phẫu bệnh của mắt đã cắt bỏ: là biến số định tính, bao gồm chưa xâm lấn, xâm lấn thần kinh thị giác, xâm lấn hắc mạc.
- Kết quả siêu âm của mắt bảo tồn: là biến số định tính, bao gồm phát hiện có u võng mạc, không phát hiện u võng mạc.
- Tình trạng mắt đơn u / đa u: là biến số định tính, bao gồm mắt chỉ có 1 u (đơn u), mắt có nhiều hơn 1 u (đa u).
- Phân loại mắt được điều trị bảo tồn: là biến số định tính, bao gồm nhóm A và nhóm B (theo Phân loại quốc tế UTNBVM nội nhãn) (Bảng 2.1).

Bảng 2-1: Phân loại quốc tế UTNBVM nội nhãn

Nhóm	Phân loại quốc tế UTNBVM nội nhãn (IIRC)
<p data-bbox="379 712 411 750">A</p>	<div data-bbox="485 430 852 719">  </div> <div data-bbox="485 734 852 1032">  </div> <p data-bbox="895 577 1369 869"> - U \leq 3mm, còn khu trú tại võng mạc, cách hố trung tâm \geq 3mm và cách gai thị \geq 1,5mm. - Không có gieo rắc dịch kính và dưới võng mạc. </p>
<p data-bbox="379 1317 411 1355">B</p>	<div data-bbox="485 1064 852 1352">  </div> <div data-bbox="485 1368 852 1666">  </div> <p data-bbox="895 1182 1369 1541"> - U tại võng mạc không thuộc nhóm A - Dịch dưới võng mạc < 5mm tính từ khối u. - Không có gieo rắc dịch kính và dưới võng mạc. </p>
<p data-bbox="379 1794 411 1832">C</p>	<div data-bbox="485 1697 852 1995">  </div> <p data-bbox="895 1720 1369 1951"> - U có gieo rắc dịch kính hoặc dưới võng mạc khu trú - Dịch dưới võng mạc không quá 1 cung phần tư </p>

		
D	 	<ul style="list-style-type: none"> - U gieo rắc dịch kính hoặc dưới võng mạc lan toả - U lan rộng xuất nội hoặc xuất ngoại rõ rệt - Bong võng mạc lớn hơn 1 cung phần tư
E	 	<ul style="list-style-type: none"> - Glôcôm tân mạch. - Xuất huyết nội nhãn. - Viêm tổ chức hốc mắt. - U xâm lấn bán phần trước. - U to đến thể thủy tinh. - U thâm nhiễm lan toả. - Teo nhãn.

“Nguồn: Wilson MW, 2010” [109]

Các biến số nền về đặc điểm của khối u được ghi nhận vào lần khám đầu

tiên đối với các u phát hiện lúc bệnh nhân nhập viện hoặc ghi nhận ngay khi phát hiện các u mới trong quá trình theo dõi.

- Số lượng u: biến số định lượng, ghi nhận tổng số u được điều trị bảo tồn.
- Đặc điểm xuất hiện của khối u: là biến số định tính, bao gồm u ban đầu (u phát hiện ở thời điểm nhập viện đầu tiên) và u mới (u xuất hiện ở vị trí mới trong quá trình theo dõi, chưa được điều trị trước đó).
- Đường kính lớn nhất của khối u: là biến số định lượng, tính bằng mm, được đo bằng cách so sánh với đường kính gai thị trên hình ảnh chụp đáy mắt (Đường kính gai thị được quy ước bằng 1,5 mm)
- Đường kính trung bình của khối u: là biến số định lượng, tính bằng trung bình cộng của đường kính lớn nhất và đường kính vuông góc với đường kính lớn nhất (mm).
- Vị trí u: là biến số định tính, bao gồm u nằm ở vùng võng mạc trung tâm (cách hoàng điểm $\leq 3,0$ mm hoặc cách gai thị $\leq 1,5$ mm) hoặc nằm ở ngoài vùng trung tâm võng mạc (cách hoàng điểm $> 3,0$ mm và cách gai thị $> 1,5$ mm).

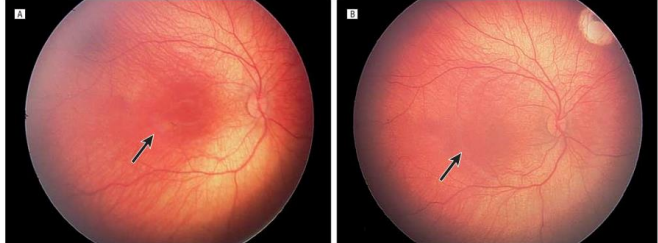
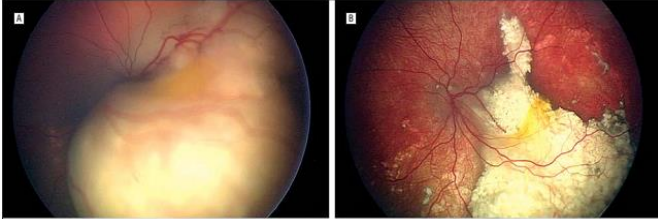
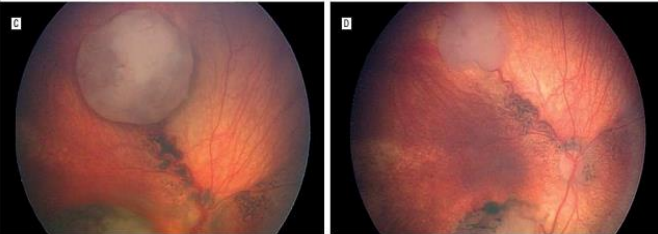
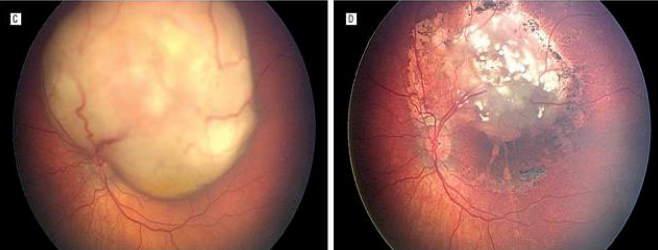
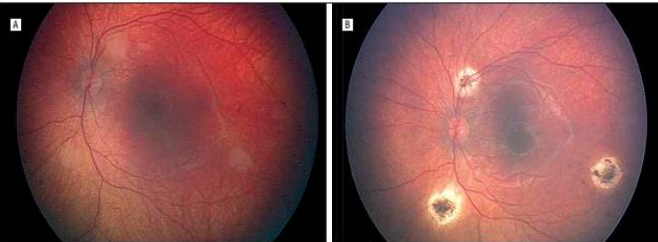
2.6.2. Thông số kỹ thuật của liệu pháp LASER diode

- Công suất LASER sử dụng cho 1 khối u ở 1 lần điều trị: là biến số định lượng, tính bằng mW.
- Thời gian phát tia laser LASER trong 1 lần điều trị của 1 khối u: là biến số định lượng, tính bằng phút.
- Tổng thời gian điều trị: là tổng thời gian điều trị LASER trong tất cả chu kỳ của 1 khối u cho đến khi u thoái triển hoàn toàn, tính bằng phút.
- Tổng số chu kỳ điều trị: là tổng số chu kỳ điều trị LASER của 1 khối u cho đến khi u thoái triển hoàn toàn, là biến số định lượng.

2.6.3. Kết quả điều trị bảo tồn

- Sẹo thoái triển: là biến số định tính bao gồm 5 loại sẹo thoái triển được phân loại và mã hóa từ 0, 1, 2, 3, 4 theo bảng sau [25],[81],[96]:

Bảng 2-2: Phân loại hình thái sẹo thoái triển

Loại	Phân loại sẹo thoái triển	
0		
1		
2		
3		
4		

“Nguồn: Shields CL et al., 2009”[96]

- Sự tái phát u: là biến số định tính có hai giá trị là có (xuất hiện mô u tái

phát trên nền sẹo thoái triển ổn định sau khi kết thúc đợt điều trị) và không tái phát (sẹo thoái triển ổn định).

- Thời gian tái phát: thời gian xuất hiện sự tái phát u tính từ thời điểm nhập viện, là biến số định lượng tính bằng tháng.
- Phương pháp điều trị u tái phát: là biến số định tính, bao gồm liệu pháp LASER diode, liệu pháp LASER diode phối hợp áp lạnh hoặc cắt bỏ nhãn cầu.
- Biến chứng: là biến số định tính, bao gồm teo mống mắt khu trú, xuất huyết dịch kính võng mạc, đục thể thủy tinh, co kéo võng mạc, bong võng mạc, tắc mạch máu võng mạc, các biến chứng khác.
- Kết quả điều trị bảo tồn: là biến số định tính, bao gồm được bảo tồn hoặc không thể bảo tồn ở thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm.
- Thị lực bảo tồn: là biến số định tính, bao gồm thị lực từ 0,1 trở lên hoặc thị lực dưới 0,1 hoặc bằng 0 (mất hết thị lực)
- Các biến số phụ thuộc:
 - Hiệu quả về chức năng của mắt: là biến số định tính gồm các phân nhóm về mức độ thị lực theo ICD-10 [111] như sau:
 - Thị lực giao tiếp: Thị lực $\geq 0,1$
 - Thị lực sinh hoạt: Thị lực $< 0,1$
 - mù lòa: Thị lực = 0
 - Hiệu quả về cấu trúc của mắt: là biến số định tính bao gồm
 - Thành công tốt: sẹo võng mạc yên không u tái phát.
 - Thành công hài lòng: có u tái phát nhưng vẫn ổn với điều trị LASER bổ sung.
 - Thất bại điều trị: cắt bỏ nhãn cầu.

2.7. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU

2.7.1. Khám chọn bệnh nhân

Chọn các bệnh nhi thoả tiêu chí chọn mẫu: Trẻ bị cắt bỏ nhãn cầu một mắt, đã được chẩn đoán xác định bị UTNBVM bằng kết quả giải phẫu bệnh của mắt bị cắt bỏ, mắt còn lại bị UTNBVM trong giai đoạn sớm (nhóm A, B theo phân loại quốc tế UTNBVM) có chỉ định điều trị bảo tồn bằng LASER diode đầu tay và được điều trị hóa trị nền.

Ghi nhận các thông tin hành chính, bệnh sử, tiền căn vào hồ sơ nghiên cứu. Ghi nhận các thông tin điều trị bao gồm: kết quả giải phẫu bệnh của mắt đã được cắt bỏ, kết quả siêu âm của mắt được điều trị bảo tồn, các đặc điểm lâm sàng, và các thông số điều trị LASER. Mắt điều trị bảo tồn được phân loại theo Phân loại quốc tế UTNBVM nội nhãn (Bảng 2-1).

2.7.2. Điều trị bảo tồn mắt

2.7.2.1. Điều trị LASER tại chỗ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được điều trị LASER diode tại chỗ để bảo tồn mắt còn lại ngay trong lần nhập viện phẫu thuật cắt bỏ mắt bệnh nặng hơn nếu u không nằm ngay hố trung tâm hoàng điểm hoặc che phủ gai thị. Nếu u có che phủ gai thị hoặc hố trung tâm thì chờ sau 2 toa hóa trị để u giảm thể tích rút ra khỏi vùng hố trung tâm hoàng điểm và không che phủ gai thị sẽ tiến hành điều trị bằng LASER diode tại chỗ. Các trường hợp u vẫn còn che phủ hố trung tâm và gai thị sau 2 toa hóa trị sẽ bị loại ra khỏi mẫu nghiên cứu.

Chúng tôi thực hiện điều trị nhiệt qua lỗ đồng tử bằng LASER diode 810 nm tại phòng mổ dưới gây mê. Tia LASER sẽ được chiếu vào khối u qua đồng tử đã nhỏ dẫn nhờ hệ thống phát LASER tích hợp với đèn soi đáy mắt đội đầu.

Phẫu thuật viên quan sát võng mạc và khối u qua thấu kính 20D. Kích thước điểm chiếu là 0,35 – 0,40 mm. Chúng tôi thực hiện chiếu LASER trên từng khối u riêng biệt trên võng mạc. Tia LASER trong phương pháp điều trị nhiệt không được chiếu vào vùng võng mạc lành nhằm bảo vệ tối đa các vùng võng mạc chưa có tế bào u phát triển. Tia LASER được chiếu trực tiếp vào khối u, do đó năng lượng ban đầu không được để quá cao nhằm tránh tình trạng vỡ khối u gây phát tán tế bào u vào khoang dịch kính. Tia LASER không được chiếu trực tiếp vào các mạch máu lớn của võng mạc hoặc mạch máu lớn của khối u nhằm tránh vỡ mạch máu gây xuất huyết dịch kính làm cản trở quá trình điều trị do khó khăn trong việc quan sát đánh giá khối u, đồng thời làm giảm năng lượng tia LASER khi chiếu qua vùng dịch kính bị đục hoặc chứa máu. Tia LASER cũng không được chiếu quá gần vùng rìa của khối u do có thể làm tổn thương vùng võng mạc lành xung quanh u do lượng nhiệt lan ra từ khối u đang được điều trị hoặc một phần tia LASER thoát ra khỏi khối u chiếu vào vùng võng mạc lành xung quanh. Công suất khởi đầu của LASER được thiết lập ở mức thấp nhất là 200 mW chiếu vào một điểm cố định ở vùng trung tâm khối u, giữ nguyên vị trí chiếu tia và tăng dần công suất mỗi 50 mW một cách thận trọng cho đến khi thấy điểm chiếu chuyển sang màu trắng hoặc xám trên khối u là đạt được cường độ phù hợp [27]. Lượng nhiệt từ LASER được hấp thu vào sâu bên trong khối u. Giữ nguyên mức năng lượng như vậy và di chuyển tia LASER đều khắp vùng trung tâm và từ từ ra xung quanh sao cho khối u chuyển màu đồng nhất. Kết thúc một chu kỳ điều trị LASER. Hẹn bệnh nhân tái khám lại sau 4 tuần [27]. Nếu khối u đã thoái triển một phần vẫn còn một phần mô hiện diện thì chiếu LASER bổ sung, quy trình chiếu tương tự như trên. Tiếp tục tái khám sau mỗi 4 tuần cho đến khi khối u thoái triển hoàn toàn.

2.7.2.2. Đánh giá diễn biến và đáp ứng điều trị

- **U thoái triển một phần:** Khối u được đánh giá là thoái triển một phần khi khi thăm khám còn 1 phần mô u trên nền sẹo thoái triển một phần ở lần khám tiếp theo cách 1 tháng trong quá trình điều trị. Các mô u còn lại này sẽ được điều trị bằng LASER đơn trị liệu bổ sung với nguyên tắc như trên.
- **U thoái triển hoàn toàn:** Khối u được đánh giá là thoái triển hoàn toàn khi sẹo thoái triển ổn định khi thăm khám, không còn mô u và không có mô u phát triển thêm ở lần khám tiếp theo sau đó 1 tháng. Việc đánh giá các khối u sau khi thoái triển đóng vai trò rất quan trọng trong theo dõi lâu dài, đánh giá tình trạng tái phát. Các hình thái sẹo thoái triển của khối u nguyên bào võng mạc được mô tả và phân loại trong bảng 2.2.
- **U mới:** là u xuất hiện ở vị trí mới trong quá trình theo dõi, chưa được điều trị trước đó. Các u mới sẽ được điều trị bằng LASER đơn trị liệu với nguyên tắc như trên.
- **U tái phát:** là mô u phát triển lại trên nền sẹo thoái triển ổn định sau khi kết thúc đợt điều trị. Các khối u tái phát được điều trị bằng LASER đơn trị liệu với nguyên tắc như trên.
- **U không đáp ứng điều trị:** khi có ít nhất một trong các đặc điểm như tiếp tục phát triển to hơn ở lần tái khám sau, xâm lấn bán phần trước, xuất hiện gieo rắc dịch kính hoặc chuyển sang giai đoạn nặng hơn (nhóm C, D). Các trường hợp này sẽ được cắt bỏ mắt.

2.7.2.3. Điều trị biến chứng hoặc khi không đáp ứng điều trị LASER

Các biến chứng có thể gặp bao gồm teo móng mắt khu trú, xuất huyết dịch kính võng mạc, đục thể thủy tinh khu trú, co kéo võng mạc, bong võng mạc, tắc mạch máu võng mạc. Tránh chiếu LASER trực tiếp vào vùng võng mạc bị co kéo hoặc đã có bong võng mạc. Tất cả các biến chứng xảy ra sẽ được

điều trị nội khoa theo dõi.

Nếu các u mới xuất hiện hoặc u tái phát lan ra vị trí võng mạc trước xích đạo không thể tiếp cận bằng tia LASER thì sẽ dùng liệu pháp áp lạnh để hỗ trợ điều trị. Áp lạnh bên ngoài vùng củng mạc tương ứng vị trí võng mạc có khối u bên trong. Quan sát bằng đèn soi đáy mắt đội đầu cho đến khi thấy khối u phủ kín tinh thể băng thì ngừng lại và chờ khối u giải đông lạnh. Sau khi khối u đã tan hết các tinh thể băng lặp lại liệu pháp áp lạnh, quy trình này được lặp lại 3 lần trong một chu kỳ điều trị [27]. Tái khám mỗi tháng cho đến khi u thoái triển hoàn toàn. Đánh giá sự đáp ứng điều trị như mục 2.7.2.2.

Nếu u không đáp ứng điều trị thì tiến hành cắt bỏ nhãn cầu.

2.7.2.4. Hóa trị nền toàn thân

Chỉ định hóa trị toàn thân được áp dụng khi bệnh nhi bị UTNBVM hai mắt hoặc có xâm lấn ra khỏi nhãn cầu (xâm lấn thần kinh thị giác và / hoặc hắc mạc). Tất cả bệnh nhân UTNBVM hai mắt trong nghiên cứu này sau khi cắt bỏ nhãn cầu và có kết quả giải phẫu bệnh xác định chẩn đoán UTNBVM đều được hóa trị 6 chu kì (cách nhau mỗi 28 ngày) tại bệnh viện Ung bướu TP.HCM. Phác đồ hóa trị toàn thân với liều điều trị cụ thể được mô tả trong bảng tóm tắt dưới đây:

Bảng 2-3: Phác đồ hóa trị UTNBVM

Thuốc	Liều dùng	Đường dùng	Ngày
VINCRISTINE	1,5 mg/m ² 0,05 mg/kg (trẻ ≤ 36 tháng)	Tiêm mạch	1
ETOPOSIDE	150 mg/m ² 5 mg/kg (trẻ ≤ 36 tháng)	Truyền tĩnh mạch 1 giờ (Pha 150 ml glucose 5%)	1, 2

CARBOPLATIN	560 mg/m ² 18,6 mg/kg (trẻ ≤ 36 tháng)	Truyền tĩnh mạch 1 giờ (Pha 150 ml glucose 5%)	1
--------------------	--	--	---

Ghi chú:

Bạch cầu đa nhân trung tính > 1000 / mm³ và tiểu cầu > 100000 / mm³

“Nguồn: Shields CL et al., 2013” [97]

2.7.3. Theo dõi và đánh giá sau điều trị

Tất cả các bệnh nhân được tái khám theo dõi định kì tại Bệnh viện Mắt TP.HCM. Tái khám mỗi tháng trong đợt điều trị và khi trẻ nhỏ hơn 1 tuổi. Tái khám mỗi 2 tháng trong năm thứ 2. Tái khám mỗi 3 tháng trong năm thứ 3. Tái khám mỗi 4 tháng trong năm thứ 4. Từ 5 tuổi trở lên tái khám mỗi 6 tháng. Tổng thời gian theo dõi trung bình tối thiểu của mỗi bệnh nhân là 5 năm ngoại trừ các trường hợp phải cắt bỏ nhãn cầu do không đáp ứng điều trị bảo tồn hoặc bỏ tái khám.

Nếu bệnh nhân trễ hẹn tái khám, sẽ được gọi điện thoại để hỏi thăm tình hình sức khỏe và khuyến cáo tái khám theo hẹn mới.

Bệnh nhân có hẹn tái khám tầm soát di căn toàn thân theo lịch hẹn định kì của Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Tại mỗi thời điểm tái khám tại Bệnh viện Mắt TP.HCM, bệnh nhân được khám:

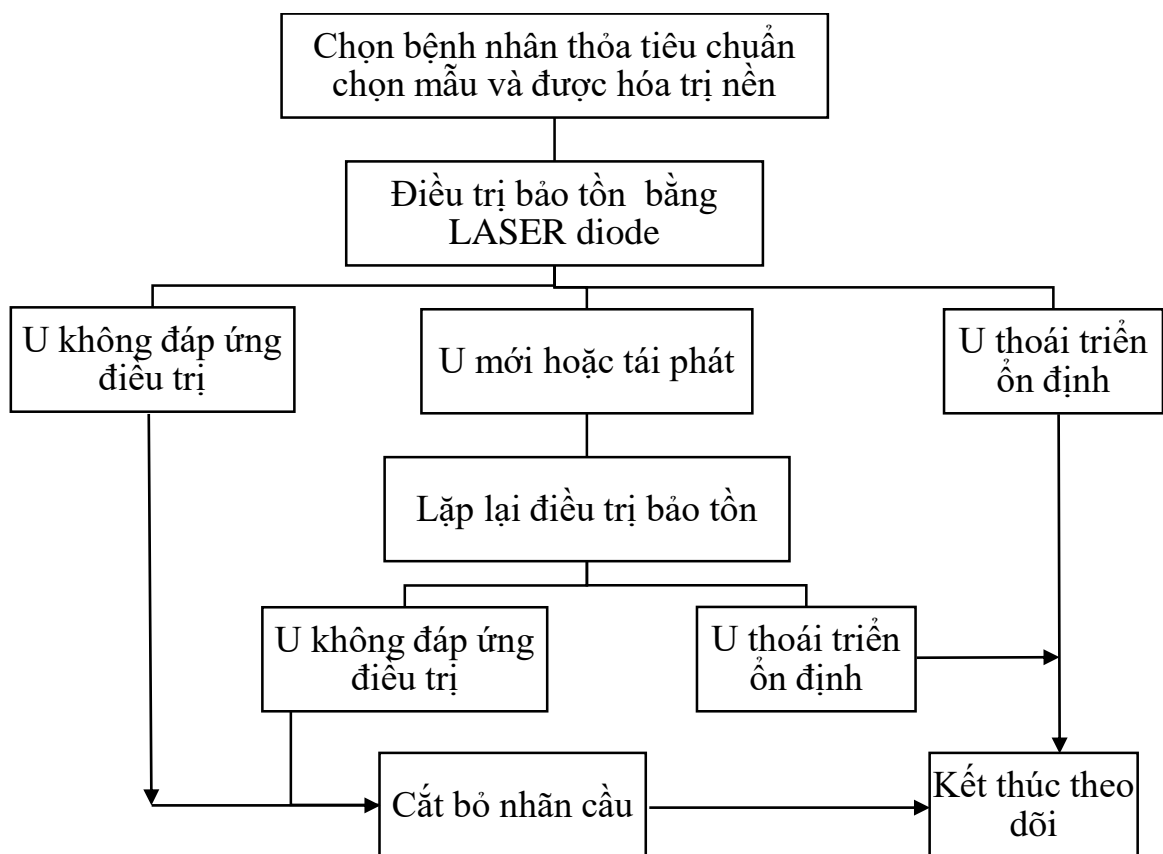
- Đánh giá thị lực bằng bảng thị lực đối với trẻ từ 3 tuổi hợp tác tốt hoặc đánh giá định thị trung tâm đối với trẻ hợp tác kém.
- Khám lâm sàng tại mắt để đánh giá các khối u.
- Nếu u tái phát và/hoặc có u mới xuất hiện, bệnh nhân sẽ được điều trị LASER như quy trình trên.

2.7.4. Kết thúc theo dõi

Thời điểm kết thúc theo dõi được xác định khi:

- Mắt bị cắt bỏ nhãn cầu do không đáp ứng điều trị bảo tồn.
- Nếu bệnh nhân tử vong hoặc mất theo dõi, tình trạng bệnh của bệnh nhân được xác định là tình trạng tại lần tái khám cuối cùng của bệnh nhân.

Quy trình nghiên cứu được mô tả trong sơ đồ tóm tắt sau đây:



Sơ đồ 2-3: Tóm tắt quy trình nghiên cứu

2.8. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU

Nhập dữ liệu bằng MS Excel.

Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm R [80].

2.8.1. Thống kê mô tả

- Mô tả những biến số định tính sử dụng tần số, tỉ lệ phần trăm.
- Mô tả những biến số định lượng sử dụng số trung bình và độ lệch chuẩn, trung vị và khoảng tứ phân vị.
- Hàm phân bố mật độ xác suất.
- Mô hình dữ liệu địa lý các tỉnh thành của Việt Nam [49].

2.8.2. Thống kê phân tích

- Phép kiểm chi bình phương so sánh hai tỷ lệ.
- Phép kiểm phi tham số bootstrap so sánh các giá trị trung bình [76].
- Phương pháp Kaplan – Meier ước lượng tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu.
- Các biến số định lượng liên quan đến đặc điểm của khối u được phân tích dựa trên giá trị trung bình có trọng số do một mắt có thể có nhiều khối u.
- Các mô hình hồi quy được sử dụng để đánh giá các yếu tố ảnh hưởng và mối tương quan: Hồi quy tuyến tính logarit (log – log), hồi quy logistic đa thức (Multinomial logistic regression), hồi quy logistic đa biến (Multivariate logistic regression).
- Giá trị $p < 0,05$ được cho là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.9. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

2.9.1. Các nguy cơ của đối tượng nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu can thiệp lâm sàng mô tả, có theo dõi và đánh giá bệnh nhân trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, quá trình nghiên cứu không can thiệp vào việc chẩn đoán, lựa chọn phương pháp điều trị, và theo dõi bệnh nhân, nên không làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị của bệnh nhân, và không gây ra các tổn thương thể chất và tâm lý cho bệnh nhân.

2.9.2. Sự tự nguyện của đối tượng nghiên cứu

Việc tham gia vào quá trình điều trị trên tinh thần còn nước còn tát để điều trị bảo tồn mắt bị UTNBVM hoàn toàn là sự tự nguyện của thân nhân các đối tượng nghiên cứu và tuân theo phác đồ điều trị của bệnh viện. Việc nghiên cứu thực hiện dựa trên ghi nhận lại hồ sơ điều trị ngoại trú của các đối tượng nghiên cứu trong quá trình theo dõi và điều trị, hoàn toàn không có bất kỳ sự ép buộc hay tác động trực tiếp nào lên các đối tượng nghiên cứu để đạt được mục tiêu, cũng như không làm ảnh hưởng đến phác đồ điều trị của bệnh nhân.

2.9.3. Tính bảo mật thông tin

Mọi thông tin cá nhân cũng như thông tin về tình trạng sức khỏe của các đối tượng nghiên cứu sẽ được giữ bí mật một cách tuyệt đối trong suốt quá trình nghiên cứu, và chỉ có người chịu trách nhiệm thực hiện nghiên cứu mới có thể tiếp cận những thông tin này. Mọi thông tin đều được sử dụng với một mục đích duy nhất là phục vụ quá trình nghiên cứu. Khi nghiên cứu hoàn thành, các dữ liệu được sử dụng trong các báo cáo khoa học và các ấn phẩm khoa học cũng bảo đảm tính bảo mật thông tin của đối tượng nghiên cứu.

2.9.4. Tính pháp lý

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (Quyết định số 360/ĐHYD-HĐĐĐ) về vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.

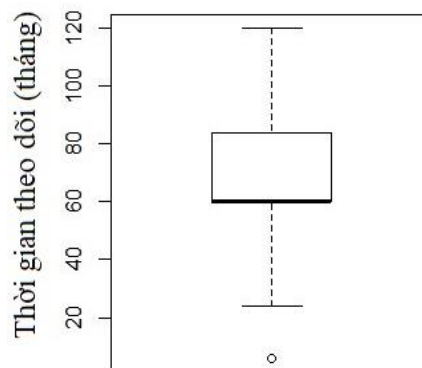
CHƯƠNG 3 : KẾT QUẢ

UTNBVM là một bệnh ung thư hiếm gặp với đa số là UTNBVM một mắt. Hầu hết bệnh nhân của chúng tôi đến khám đều ở giai đoạn nặng, khi đó các dấu hiệu bất thường tại mắt đã xuất hiện rõ ràng phải cắt bỏ nhãn cầu. Số lượng bệnh nhân có thể được điều trị bảo tồn mắt không cao. Những trường hợp này thường là do phát hiện u giai đoạn sớm ở mắt còn lại sau khi đã cắt bỏ nhãn cầu một mắt. Chúng tôi chọn được 50 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu đưa vào nghiên cứu. Đây là các bệnh nhân được chẩn đoán bị UTNBVM hai mắt, đã cắt bỏ nhãn cầu một mắt và mắt còn lại có chỉ định điều trị bảo tồn bằng LASER diode tại bệnh viện Mắt TP.HCM từ tháng 1 năm 2005 đến tháng 1 năm 2014 cho các kết quả như sau.

3.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ NGUYÊN BÀO VĨNG MẠC HAI MẮT VÀ THÔNG SỐ KỸ THUẬT CỦA LIỆU PHÁP LASER DIODE

3.1.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM CHUNG

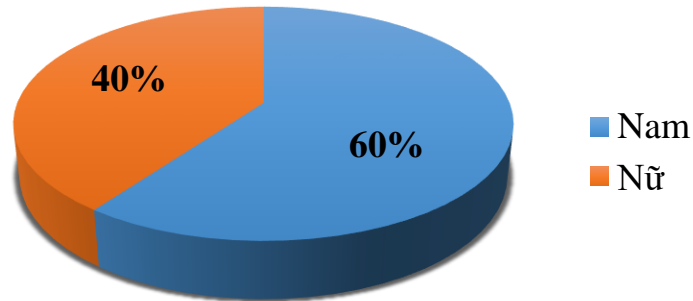
3.1.1.1. Thời gian theo dõi



Biểu đồ 3-1: Thời gian theo dõi của nghiên cứu

Thời gian theo dõi trung bình là $67,84 \pm 25,82$ tháng, trung vị là 60 tháng, ít nhất là 6 tháng và dài nhất là 120 tháng (Biểu đồ 3.1).

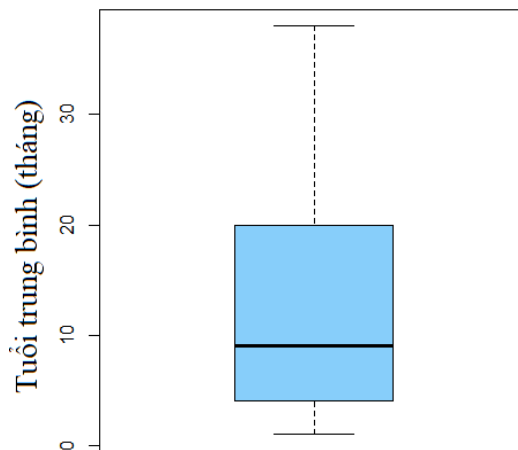
3.1.1.2. Giới tính



Biểu đồ 3-2: Tỷ lệ giới tính

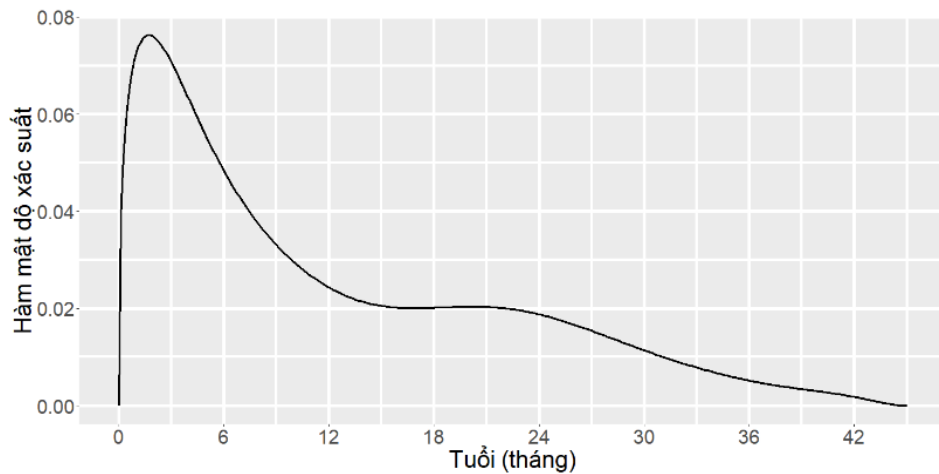
Trong nghiên cứu có 50 bệnh nhân gồm 30 nam (60,0%) và 20 nữ (40,0%) với tỷ lệ nam: nữ là 1,5:1 (Biểu đồ 3.2). Tỷ lệ nam và nữ khác nhau không có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p = 0,1$).

3.1.1.3. Tuổi lúc nhập viện



Biểu đồ 3-3: Tuổi trung bình

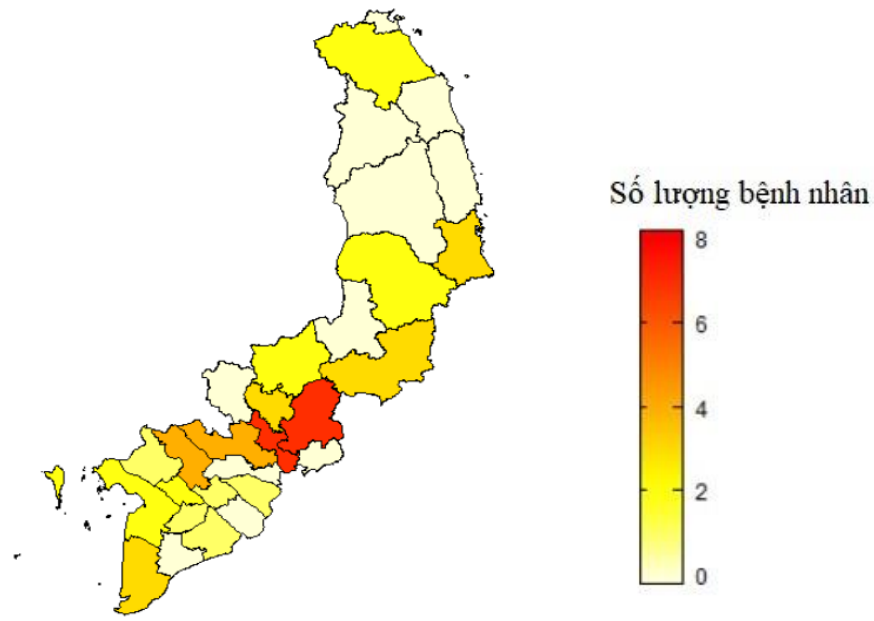
Độ tuổi trung bình lúc nhập viện của bệnh nhân là $12,0 \pm 9,8$ tháng, trung vị là 9 tháng, nhỏ nhất là 1 tháng và lớn nhất là 38 tháng tuổi (Biểu đồ 3.3). Biểu đồ 3.4 dưới đây minh họa phân bố mật độ xác suất của bệnh nhân theo độ tuổi:



Biểu đồ 3-4: Phân bố mật độ xác suất theo độ tuổi

Biểu đồ 3.4 cho thấy bệnh nhân nhập viện đa số ở độ tuổi nhỏ hơn 12 tháng, đặc biệt là dưới 6 tháng tuổi. Trong đó có 30 bệnh nhân nhỏ hơn 12 tháng (60%), 11 bệnh nhân từ 12 đến 24 tháng tuổi (22%), 8 bệnh nhân từ 24 đến 36 tháng tuổi (16%) và 1 bệnh nhân trên 36 tháng tuổi (2%).

3.1.1.4. Đặc điểm địa dư



Biểu đồ 3-5: Phân bố số lượng bệnh nhân nhập viện theo địa phương

Trong nghiên cứu này ghi nhận tất cả bệnh nhân đến từ khắp miền Nam của đất nước, vùng Tây Nguyên và Nam Trung Bộ. Tuy nhiên biểu đồ 3.5 về phân bố số lượng bệnh nhân nhập viện theo từng địa phương cho thấy các bệnh nhân bị UTNBVM có thể được điều trị bảo tồn mắt cao nhất đến từ TP.HCM và tỉnh lân cận (TP.HCM 7 bệnh nhân, Đồng Nai 7 bệnh nhân).

3.1.1.5. Đặc điểm của mắt đã cắt bỏ

Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân đều có một mắt bệnh nặng (nhóm D và E theo Phân loại UTNBVM quốc tế), có chỉ định cắt bỏ nhãn cầu với kết quả giải phẫu bệnh chẩn đoán xác định là UTNBVM. Trong đó, không có trường hợp nào phát hiện tế bào u xâm lấn đến diện cắt đầu xa của dây thần kinh thị giác hoặc xâm lấn củng mạc và bán phần trước. Các trường hợp khác bao gồm tế bào u xâm lấn đầu thần kinh thị giác, xâm lấn thần kinh thị giác trước hoặc sau lá sàng (chưa đến diện cắt), xâm lấn hắc mạc hoặc chưa phát hiện xâm lấn trên kết quả giải phẫu bệnh đều được chọn vào mẫu nghiên cứu.

3.1.1.6. Đặc điểm hóa trị nền

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được hóa trị toàn thân 6 chu kỳ (cách nhau mỗi 28 ngày) tại bệnh viện Ung bướu TP.HCM theo phác đồ hóa trị kết hợp 3 loại thuốc Vincristine, Etoposide và Carboplatin (Mục 2.7.2.4). Bệnh nhân được theo dõi các tác dụng phụ của hóa trị toàn thân và di căn xa tại bệnh viện Ung bướu TP.HCM.

3.1.2. ĐẶC ĐIỂM MẮT ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN

Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của mắt điều trị bảo tồn được trình bày trong bảng tóm tắt dưới đây:

Bảng 3-1: Đặc điểm của mắt điều trị bảo tồn

ĐẶC ĐIỂM MẮT BẢO TỒN (N = 50)	N (%)	p
1. Phân loại quốc tế UTNBVM		
Nhóm A	16 (32,0)	0,0077
Nhóm B	34 (68,0)	
2. Dấu hiệu lâm sàng		
Đồng tử trắng	8 (16,0)	< 0,001
Không triệu chứng	42 (84,0)	
3. Mắt đơn u / đa u		
Đơn u	12 (24,0)	< 0,001
Đa u (trung bình 3,34 u; từ 2 – 6 u)	38 (76,0)	
4. Kết quả siêu âm		
Phát hiện u	39 (78,0)	0,0003
Không phát hiện u	11 (22,0)	

3.1.2.1. Phân loại mắt điều trị bảo tồn

Trong 50 mắt được điều trị bảo tồn có 16 mắt nhóm A (32%; 95%CI: 20,76 - 45,81%) và 34 mắt nhóm B (68%; 95%CI: 54,19 - 79,24%) (Bảng 3.1). Số lượng mắt nhóm B nhiều hơn số mắt nhóm A có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p = 0,0077$).

3.1.2.2. Dấu hiệu lâm sàng của mắt bảo tồn

Trong số 50 mắt được điều trị bảo tồn có 8 mắt được người nhà phát hiện đồng tử trắng sau khi phát hiện dấu hiệu bất thường ở bệnh nặng hơn (16%; 95%CI: 8,34% - 28,51%) và 42 mắt không phát hiện triệu chứng nào (84%; 95%CI: 71,49% - 91,66%) (Bảng 3.1). Hai tỉ lệ này khác nhau có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p < 0,001$). Cả 8 mắt có dấu hiệu đồng tử trắng này đều thuộc nhóm B.

3.1.2.3. Mắt đơn u và đa u

Trong số 50 mắt được điều trị bảo tồn có 12 mắt đơn u (24%, 95%CI: 14% – 38%) và 38 mắt đa u (76%, 95%CI: 62% – 86%) trong suốt quá trình theo dõi. Số lượng mắt đa u nhiều hơn số mắt đơn u có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p < 0,001$). Số lượng u trung bình trong mắt đa u là 3,34 u (ít nhất là 2 u và nhiều nhất là 6 u) (Bảng 3.1).

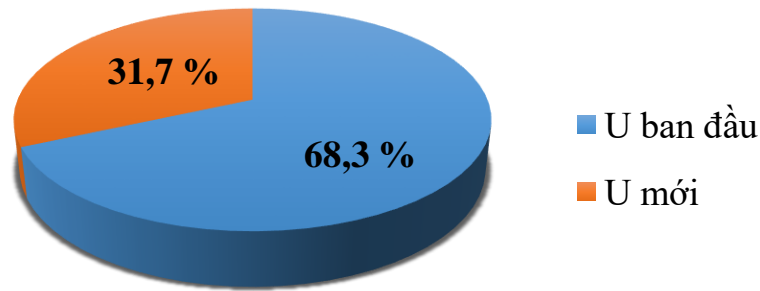
3.1.2.4. Kết quả siêu âm

Trong 50 mắt được điều trị bảo tồn có 39 trường hợp phát hiện được khối u trên hình ảnh siêu âm (78%; 95%CI: 64,8% – 87,3%), 11 trường hợp không phát hiện được u trên siêu âm (22%; 95%CI: 12,8% - 35,2%) (Bảng 3.1). Không có trường hợp nào siêu âm phát hiện u nhưng soi đáy mắt không thấy u. Do đó siêu âm bỏ sót 22% mắt có u võng mạc. Tỷ lệ này thấp hơn tỷ lệ phát hiện được u võng mạc bằng siêu âm (78%) có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p = 0,0003$).

3.1.3. ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC KHỐI U ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN

Trong nghiên cứu này quy ước u ban đầu là tất cả các u phát hiện trong mắt khi trẻ nhập viện lần đầu tiên cùng lúc cắt bỏ nhãn cầu mắt bệnh nặng hơn. Các u mới là u xuất hiện sau thời điểm nhập viện ở vị trí mới trong quá trình theo dõi và chưa được điều trị tại chỗ. Chúng tôi ghi nhận 139 u của 50 mắt được điều trị bảo tồn, trong đó 46 mắt có u ngay thời điểm ban đầu và 4 mắt có u xuất hiện sau thời điểm nhập viện và do đó các u này được vào phân nhóm u mới. Trong 4 mắt này có 2 mắt đa u và 2 mắt đơn u.

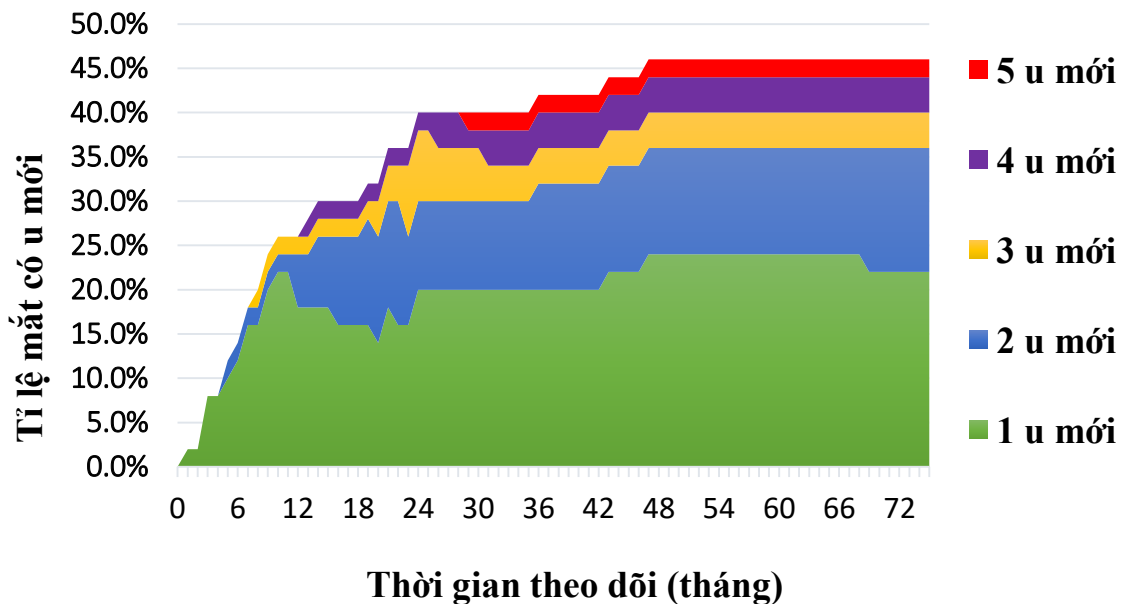
3.1.3.1. Số lượng u ban đầu và u mới



Biểu đồ 3-6: Tỷ lệ u ban đầu và u mới

Trong nghiên cứu có 139 u được điều trị bảo tồn bao gồm 95 u phát hiện ban đầu ở thời điểm nhập viện (68,3%; 95%CI: 60,2% - 75,5%) và 44 u mới xuất hiện sau đó (31,7%; 95% CI: 24,5% - 39,8%) (Biểu đồ 3.6).

Tỷ lệ mắt có khối u mới trong thời gian theo dõi được biểu diễn bằng biểu đồ 3.7 dưới đây



Thời gian theo dõi (tháng)	Số mắt có u mới N (%)					Tổng số mắt có u mới N (%)
	1 u mới	2 u mới	3 u mới	4 u mới	5 u mới	

12	9 (18)	3 (6)	1 (2)			13 (26)
24	10 (20)	5 (10)	4 (8)	1 (2)		20 (40)
36	10 (20)	6 (12)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	21 (42)
48	12 (24)	6 (12)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	23 (46)

Biểu đồ 3-7: Tỷ lệ mắt có u mới theo thời gian (N = 50)

Từ biểu đồ trên cho thấy tỷ lệ mắt xuất hiện u mới tăng dần theo thời gian trong những năm đầu tiên, đặc biệt tăng nhanh trong 12 tháng đầu. Sau 48 tháng theo dõi, tỷ lệ mắt có u mới gần như không thay đổi với 23 mắt (46%) có u mới trong đó 12 mắt (24%) có 1 u mới, 6 mắt (12%) có 2 u mới, 2 mắt (4%) có 3 u mới, 2 mắt (4%) có 4 u mới và 1 mắt (2%) có 5 u mới. Tỷ lệ mắt có u mới (23 mắt, 46%, 95%CI: 0,32 – 0,60) và mắt không có u mới (27 mắt, 54%, 95%CI: 0,40 – 0,67) khác nhau không có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p = 0,6718$).

3.1.3.2. Đường kính trung bình của các khối u điều trị bảo tồn

Đường kính trung bình của tất cả các khối u trong nghiên cứu và trong từng phân nhóm u được ghi nhận trong bảng 3.2 dưới đây:

Bảng 3-2: Đường kính trung bình của các khối u được điều trị bảo tồn

Đường kính (mm)	N	Mean \pm SD	Min – Max	Median	p
U mới	44	2,52 \pm 1,26	0,25 – 15	2	0,027*
U ban đầu	95	3,61 \pm 2,38	0,5 – 15	3	
Mắt đơn u	10	2,8 \pm 1,7	1,5 – 7	2	0,823**
Mắt đa u	85	3,71 \pm 2,44	0,5 – 15	3	
Tất cả u	139	3,3 \pm 2,17	0,25 – 15	3,0	

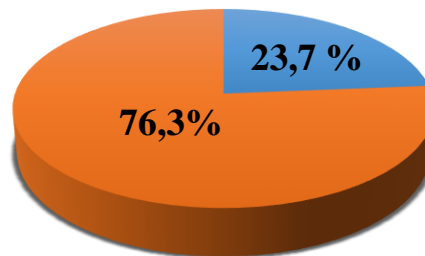
Phép kiểm phi tham số bootstrap

*: So sánh đường kính trung bình của nhóm u mới và u ban đầu

**** : So sánh đường kính trung bình của nhóm mắt đơn u và đa u**

Từ bảng 3.2 cho thấy đường kính trung bình của tất cả các u trong mẫu nghiên cứu là $3,30 \pm 2,17$ mm (trung vị là 3,0 mm; nhỏ nhất là 0,25 mm và lớn nhất là 15 mm). Nhóm u mới có đường kính trung bình là $2,52 \pm 1,26$ mm nhỏ hơn nhóm u ban đầu với đường kính trung bình là $3,61 \pm 2,38$ mm có ý nghĩa thống kê ($p = 0,027$) với phép kiểm phi tham số bootstrap. Trong nhóm u ban đầu, đường kính trung bình của nhóm mắt đơn u là $2,8 \pm 1,7$ mm thấp hơn nhóm mắt đa u với đường kính trung bình là $3,71 \pm 2,44$ mm, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,823$) với phép kiểm phi tham số bootstrap.

3.1.3.3. Vị trí u tại võng mạc



■ Võng mạc trung tâm ■ Võng mạc chu biên

Biểu đồ 3-8: Vị trí của các khối u tại võng mạc

Trong số 139 u được điều trị bảo tồn có 33 u (23,7%; 95%CI: 17,4% - 31,5%) nằm ở vùng võng mạc trung tâm (cách hoàng điểm $\leq 3,0$ mm hoặc cách gai thị $\leq 1,5$ mm) và 106 u (76,3%; 95%CI: 68,5% - 82,6%) nằm ở vùng võng mạc chu biên (cách hoàng điểm $> 3,0$ mm và cách gai thị $> 1,5$ mm) (Biểu đồ 3.8). Xác suất u nằm ở vị trí võng mạc chu biên cao gấp 2,91 lần so với xác suất u ở vị trí trung tâm võng mạc có ý nghĩa thống kê với phép kiểm Wald ($p = 0,00098$).

3.1.4. THÔNG SỐ KỸ THUẬT CỦA LIỆU PHÁP LASER DIODE

3.1.4.1. Các thông số kỹ thuật chung của liệu pháp LASER diode

Quá trình điều trị LASER được đánh giá qua các thông số kỹ thuật về công suất LASER trong 1 lần chiếu, thời gian 1 lần chiếu LASER, tổng thời gian điều trị và tổng số chu kỳ điều trị của khối u. Trong nghiên cứu này có 1 mắt với 4 u không đáp ứng điều trị phải cắt bỏ nhãn cầu trong 6 tháng đầu tiên nên không thể đánh giá được tổng thời gian và tổng số chu kỳ điều trị cho đến khi u thoái triển hoàn toàn. Do đó, chúng tôi chỉ thực hiện khảo sát các thông số kỹ thuật LASER của 135 khối u có đáp ứng điều trị và thoái triển. Các kết quả được ghi nhận trong bảng 3.3 dưới đây :

Bảng 3-3: Các thông số điều trị LASER (N=135)

Thông số LASER	Trung bình	Trung vị	Min – Max
Công suất (mW)	614 ± 240	600	200 – 1000
Thời gian 1 lần chiếu tia (phút)	6,4 ± 5,0	5,0	0,1 – 22,0
Tổng thời gian điều trị (phút)	15,8 ± 20,9	5,0	0,1 – 100,0
Tổng số chu kỳ điều trị LASER	1,85 ± 1,24	1	1 – 6

Công suất LASER trung bình được sử dụng đối với tất cả các u trong mẫu nghiên cứu là 614 ± 240 mW (nhỏ nhất là 200 mW và lớn nhất là 1000 mW). Thời gian trung bình trong 1 lần chiếu LASER cho tất cả các u là 6,4 ± 5,0 phút (ít nhất là 0,1 phút và nhiều nhất là 22 phút). Tổng thời gian điều trị trung bình là 15,8 ± 20,9 phút (ít nhất là 0,1 phút và nhiều nhất là 100 phút). Tổng số chu kỳ điều trị trung bình của tất cả u là 1,85 ± 1,14 lần (ít nhất là 1 lần và nhiều nhất là 6 lần).

3.1.4.2. Các thông số điều trị LASER theo từng nhóm u

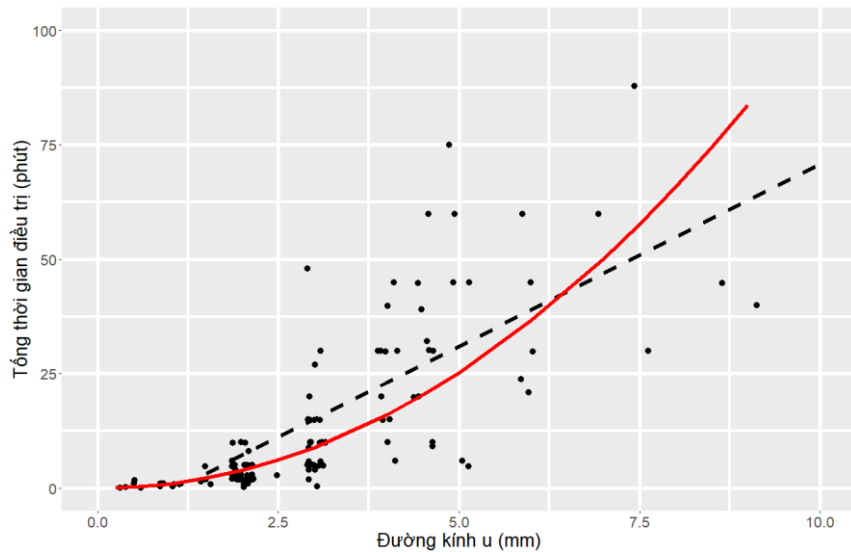
Bảng 3-4: Thông số điều trị LASER theo từng nhóm u

Thông số LASER	Công suất (mW)	Thời gian 1 lần chiếu (phút)	Tổng thời gian điều trị (phút)	Tổng số chu kỳ LASER
U mới	506 ± 252	5,07 ± 4,62	9,4 ± 13	1,41 ± 0,69
U ban đầu	656 ± 219	6,87 ± 5,08	18,9 ± 22,8	2,07 ± 1,25
Mắt đơn u	520 ± 234	6,8 ± 5,61	17,6 ± 22,4	1,8 ± 1,14
Mắt đa u	673 ± 212	6,88 ± 5,04	19,1 ± 23	2,1 ± 1,26
<i>Phép kiểm phi tham số bootstrap</i>				
p*	0,031	0,140	0,025	0,004
p**	0,771	0,797	0,977	0,895
*: So sánh các thông số LASER của nhóm u ban đầu và u mới				
**: So sánh các thông số LASER của nhóm mắt đơn u và đa u				

Từ bảng 3.4 trên cho thấy công suất trung bình sử dụng cho nhóm u ban đầu là 656 ± 219 mW cao hơn nhóm u mới là 506 ± 252 mW có ý nghĩa thống kê ($p = 0,031$). Thời gian một lần chiếu tia của u ban đầu là 6,87 ± 5,08 phút không cao hơn thời gian của nhóm u mới là 5,07 ± 4,62 phút có ý nghĩa thống kê ($p = 0,140$). Tuy nhiên tổng thời gian điều trị của u ban đầu là 18,9 ± 22,8 phút lại cao hơn tổng thời gian điều trị của u mới là 9,4 ± 13 phút có ý nghĩa thống kê ($p = 0,025$). Tổng số chu kỳ điều trị của u ban đầu là 2,07 ± 1,25 chu kỳ cao hơn của nhóm u mới là 1,41 ± 0,69 chu kỳ có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004$). Khi so sánh các thông số kỹ thuật LASER trung bình của các khối u của nhóm mắt đơn u và đa u khác nhau không có ý nghĩa thống kê (tất cả giá trị $p > 0,05$) với phép kiểm phi tham số bootstrap.

3.1.4.3. Sự liên quan giữa tổng thời gian điều trị và đường kính u

Biểu đồ dưới đây biểu diễn sự phân bố của tổng thời gian điều trị của một khối u cho đến khi u thoái triển hoàn toàn theo đường kính khối u.



— : Đường biểu diễn phương trình hồi quy tuyến tính logarit

- - - - - : Đường biểu diễn phương trình hồi quy tuyến tính

Biểu đồ 3-9: Sự liên quan giữa tổng thời gian điều trị và đường kính u

Trên biểu đồ 3.9, phương trình hồi quy tuyến tính $Y = - 8,73 + 7,95X$ (được biểu diễn bằng đường đứt quãng); với Y là tổng thời gian điều trị (phút) và X là đường kính trung bình của u (mm), có hệ số tương quan adjusted R = 0,74 ($p < 0,001$). Tuy nhiên khi u có đường kính ≤ 1 mm thì phương trình hồi quy tuyến tính này không thể biểu diễn được mối tương quan do tổng thời gian điều trị Y chuyển sang giá trị âm tính. Do đó, phương trình hồi quy tuyến tính logarit (log – log): $\log(Y) = -0,05 + 2,04 \log(X)$ phù hợp hơn và thể hiện sự tương quan cao hơn giữa tổng thời gian điều trị và đường kính khối u với hệ số tương quan adjusted R = 0,87 ($p < 0,001$). Từ phương trình này có thể suy ra $Y = |X|^2$. Do đó có thể dự đoán tổng thời gian điều trị trung bình của khối u (phút) bằng bình phương giá trị tuyệt đối của đường kính của khối u (tính bằng mm).

3.2. TÍNH AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP LASER DIODE PHỐI HỢP HÓA TRỊ NỀN TOÀN THÂN

3.2.1. Sự thoái triển của khối u được điều trị bảo tồn

3.2.1.1. Các hình thái sẹo thoái triển

Trong nghiên cứu này có 139 khối u của 50 mắt được đưa vào điều trị bảo tồn tuy nhiên chỉ có 135 sẹo thoái triển được ghi nhận, do 1 mắt có 4 khối u đã được cắt bỏ sớm trong 6 tháng đầu tiên vì không đáp ứng điều trị bảo tồn (các khối u tiếp tục phát triển to hơn, xuất hiện nhiều gieo rắc trong dịch kính). Do đó không thể đánh giá sẹo thoái triển của 4 u trong mắt đã cắt bỏ này. Các hình thái sẹo thoái triển của 135 khối u còn lại với tỉ lệ cụ thể được trình bày trong bảng dưới đây.

Bảng 3-5: Các hình thái sẹo thoái triển

Hình thái sẹo thoái triển	Số lượng	%
Loại 0: U biến mất hoàn toàn	0	0,0
Loại 1: Sẹo chỉ có canxi	0	0,0
Loại 2: Sẹo không có canxi	8	5,9
Loại 3: Sẹo hỗn hợp có canxi	32	23,7
Loại 4: Sẹo teo hắc võng mạc	95	70,4
Tổng cộng	135	100,0

Nghiên cứu này không ghi nhận sẹo loại 0 (u biến mất hoàn toàn), và sẹo loại 1 (sẹo chỉ có canxi) trong quá trình theo dõi. Từ bảng 3.5 cho thấy có 8 sẹo loại 2 (mô u thoái triển không có canxi) chiếm tỉ lệ 6%, 32 sẹo loại 3 (sẹo hỗn hợp có canxi) chiếm tỉ lệ 24%, và 95 sẹo loại 4 (sẹo teo hắc võng mạc) chiếm tỉ lệ 70%.

3.2.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến hình thái sẹo thoái triển

Phương trình hồi quy logistic đa biến khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hình thái sẹo thoái triển, trong đó các biến số độc lập bao gồm đường kính u (≤ 3 mm, > 3 mm), vị trí u tại võng mạc (trung tâm, ngoại biên), tuổi lúc nhập viện (≤ 12 tháng, > 12 tháng), tình trạng mắt (đơn u, đa u), và công suất điều trị LASER trung bình (≤ 600 mW, > 600 mW). Hai trạng thái của biến số phụ thuộc được khảo sát đó là trạng thái sẹo phẳng teo hắc võng mạc (sẹo loại 4: được xem là hình thái thoái triển lý tưởng nhất) và trạng thái sẹo có mô u thoái triển (sẹo loại 2 + sẹo loại 3). Các kết quả được ghi nhận trong bảng dưới đây:

Bảng 3-6: Các yếu tố ảnh hưởng đến hình thái sẹo thoái triển

Các yếu tố ảnh hưởng	Số lượng sẹo		OR	95%CI	p
	Loại 2 + 3	Loại 4			
1. Đường kính					
≤ 3 mm	11	82	-	-	-
> 3 mm	29	13	13,31	4,27 - 41,49	< 0,001
2. Vị trí u					
Trung tâm ¹	16	16	-	-	-
Chu biên ²	24	79	0,2	0,07 - 0,61	0,004
3. Tuổi lúc nhập viện					
≤ 12 tháng	27	70	-	-	-
> 12 tháng	13	25	1,891	0,64 - 5,63	0,2521
4. Tình trạng mắt					
Đơn u	3	9	-	-	-
Đa u	37	86	2,426	0,43 - 13,62	0,3142
5. Công suất LASER					
≤ 600 mW	10	66	-	-	-
> 600 mW	30	29	2,275	0,74 - 7,00	0,1516

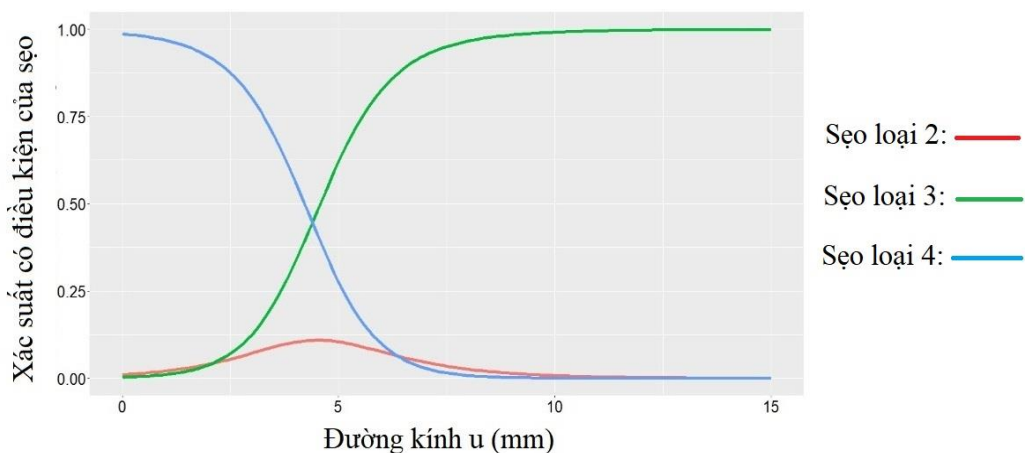
¹: Cách hoàng điểm $\leq 3,0$ mm hoặc cách gai thị $\leq 1,5$ mm

²: Cách hoàng điểm $> 3,0$ mm và cách gai thị $> 1,5$ mm

Từ kết quả của phương trình hồi quy logistic đa biến ở bảng 3.6 trên cho thấy các yếu tố đường kính và vị trí của khối u có ảnh hưởng đến hình thái sẹo thoái triển. Cụ thể khi đường kính $u > 3$ mm thì các khối u thoái triển thành sẹo loại 2 và 3 chiếm ưu thế hơn so với sẹo loại 4 có ý nghĩa thống kê (OR = 13,31; 95%CI: 4,27 - 41,49; $p < 0,001$). Khi u ở vị trí chu biên thì khả năng thoái triển thành sẹo loại 2 và 3 ít hơn sẹo loại 4 có ý nghĩa thống kê (OR = 0,2; 95% CI: 0,07 - 0,61; $p = 0,004$). Tuổi lúc nhập viện, tình trạng mắt đa u hoặc đơn u và công suất điều trị LASER không ảnh hưởng đến hình thái sẹo thoái triển ($p > 0,05$).

3.2.1.3. Liên quan giữa hình thái sẹo thoái triển và đường kính u

Phương trình hồi quy logistic đa thức được sử dụng để khảo sát sự liên quan giữa đường kính u (biến độc lập) và hình thái sẹo thoái triển (biến phụ thuộc có 3 trạng thái: sẹo loại 2, sẹo loại 3 và sẹo loại 4) được biểu diễn bằng biểu đồ dưới đây:



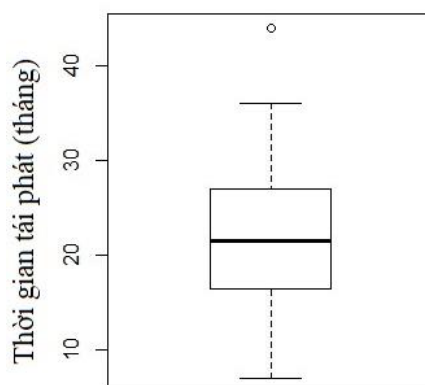
Biểu đồ 3-10: Liên quan giữa hình thái sẹo thoái triển và đường kính u

Biểu đồ 3.10 cho thấy khi đường kính u tăng đặc biệt trên 3 mm thì khả

năng thoái triển thành sẹo loại 3 tăng nhanh và sẹo loại 4 giảm dần với sẹo loại 3 làm trạng thái tham chiếu (OR = 0,264; 95%CI: 0,163 - 0,429; $p < 0,001$), khả năng thoái triển thành sẹo loại 2 gần như không thay đổi so với sẹo loại 3 làm tham chiếu (OR = 0,542; 95%CI: 0,305 – 0,962; $p = 0,0364$).

3.2.2. Sự tái phát u tại chỗ

3.2.2.1. Thời gian tái phát



Biểu đồ 3-11: Thời gian tái phát

Thời gian tái phát trung bình của các khối u là $27,1 \pm 14,2$ tháng tính từ thời điểm nhập viện đầu tiên để điều trị (trung vị là 22 tháng, tái phát sớm nhất lúc 9 tháng và muộn nhất là 61 tháng) (Biểu đồ 3.11).

3.2.2.2. Số lượng u tái phát

Bảng 3-7: Số lượng u tái phát

Tình trạng u	U ban đầu	U mới	Tổng cộng
Tái phát 1 lần	6	3	9
Tái phát 2 lần	2	0	2
Tái phát 3 lần	1	0	1
Tổng cộng	9	3	12

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 135 u đáp ứng điều trị và thoái triển

trong tổng số 139 u được điều trị bảo tồn (với 1 mắt có 4 khối u phải cắt bỏ sớm do không đáp ứng điều trị). Đa số u thoái triển tốt không tái phát (123 u, 91,1%). Có 12 u tái phát tại chỗ (8,9%) gồm 9 u tái phát 1 lần, 2 u tái phát 2 lần và 1 u tái phát 3 lần (Bảng 3.7). Trong đó có 3/12 u tái phát là u mới nằm ở vị trí chu biên và đều tái phát 1 lần. Tất cả 12 u tái phát trong nghiên cứu này đều thuộc nhóm mắt đa u.

3.2.2.3. Điều trị u tái phát

Liệu pháp LASER diode đơn thuần được chỉ định để điều trị các khối u tái phát tại chỗ. Tuy nhiên có 4 mắt có khối u tái phát lan rộng ra vùng võng mạc chu biên vượt quá khả năng tiếp cận của tia LASER. Do đó chúng tôi phải kết hợp với liệu pháp áp lạnh trên 4 mắt này để cứu mắt. Kết quả điều trị u tái phát được mô tả trong bảng tóm tắt dưới đây:

Bảng 3-8: Điều trị u tái phát

U tái phát	Phương pháp điều trị		Đáp ứng điều trị
	LASER	LASER + áp lạnh	
U ban đầu	6	1	Có
	0	2	Không
U mới	2	0	Có
	0	1	Không

Bảng 3.8 cho thấy có 8 khối u tái phát được điều trị bổ sung bằng LASER đơn trị liệu đạt hiệu quả đáp ứng điều trị và thoái triển hoàn toàn trong đó có 6 u ban đầu và 2 u mới tái phát. Ngoài ra, có 4 u tái phát được điều trị bổ sung bằng LASER phối hợp liệu pháp áp lạnh (trong đó có 3 u ban đầu và 1 u mới tái phát), do u tái phát lan ra chu biên không thể chiếu tia LASER đến khắp bề mặt u. Kết quả sau cùng, có 3 u tái phát không đáp ứng điều trị bảo tồn bao

gồm 1 u mới tái phát và 2 u ban đầu (khối u tiếp tục phát triển và xuất hiện gieo rắc trong dịch kính) phải cắt bỏ nhãn cầu.

3.2.3. Biến chứng

Trong nghiên cứu này đa số mắt được bảo tồn không có biến chứng của LASER diode trong quá trình điều trị và theo dõi (40 mắt, 80%). Các biến chứng xuất hiện tại mắt với tỉ lệ thấp (10 mắt, 20%) được trình bày trong bảng dưới đây.

Bảng 3-9: Tỉ lệ các biến chứng

Biến chứng do điều trị tại chỗ (*)	N	%
Dãi xơ và/hoặc xuất huyết dịch kính	6	12
Xuất huyết kéo dài + gieo rắc dịch kính	4	8
Khác (Đục thể thủy tinh, teo mống mắt, đục giác mạc, dính mống mắt, bong võng mạc, tắc mạch máu)	0	0
Không có biến chứng	40	80
Tổng cộng	50	100

() Không di căn xa, không di chứng nặng nề kéo dài của hóa trị (điếc tai, suy thận, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy) hoặc tử vong.*

Bảng 3.9 cho thấy có 6 mắt có dãi xơ và/hoặc xuất huyết dịch kính tự hồi phục (12%), 4 trường hợp có xuất huyết kéo dài kèm gieo rắc trong dịch kính phải cắt bỏ mắt (8%). Tất cả 4 trường hợp phải bỏ mắt này đều là mắt có đa u và bệnh nhân nhập viện ở độ tuổi dưới 12 tháng. Trong đó có 2 trường hợp mắt có khối u to 9 – 10 mm, một mắt phải cắt bỏ trong 6 tháng đầu tiên do không đáp ứng điều trị bảo tồn bằng LASER kết hợp hóa trị nền, một mắt có khối u to tái phát lan ra chu biên không đáp ứng với điều trị LASER phối hợp liệu pháp áp lạnh nên đã cắt bỏ sau đó. Còn 2 trường hợp còn lại có các khối u với kích thước trung bình, một trường hợp u tái phát to lan ra chu biên do bệnh

nhân đến tái khám muộn, một trường hợp có u cạnh gai thị và u chu biên tái phát phức tạp. Cả hai trường hợp này không đáp ứng với điều trị bảo tồn bằng LASER diode phối hợp liệu pháp áp lạnh nên phải cắt bỏ nhãn cầu. Chúng tôi không ghi nhận các biến chứng khác tại mắt trong nghiên cứu này như: đục thể thủy tinh khu trú, teo mống mắt khu trú, mờ đục giác mạc, dính mống mắt, bong võng mạc hoặc tắc mạch máu. Trong thời gian theo dõi tối thiểu 5 năm hoặc cho đến khi bệnh nhân bỏ tái khám, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có di căn xa hoặc bị các di chứng nặng nề kéo dài của hóa trị như: điếc tai, suy thận, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong số những bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu.

3.2.4. Sự bảo tồn nhãn cầu

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 50 mắt của 50 bệnh nhân được điều trị bảo tồn. Tỷ lệ bảo tồn mắt theo từng năm được mô trong bảng dưới đây:

Bảng 3-10: Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu theo từng năm

Thời gian theo dõi	Tỷ lệ xác suất có điều kiện	Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu	Lý do
1 năm	49/50 (98%)	98 %	1 mắt cắt bỏ
2 năm	48/48 (100%)	98 %	1 mắt mất dấu
3 năm	42/45 (93,3%)	91,4 %	3 mắt cắt bỏ * 3 mắt mất dấu
4 năm	41/41 (100%)	91,4 %	1 mắt mất dấu
5 năm	41/41 (100%)	91,4 %	

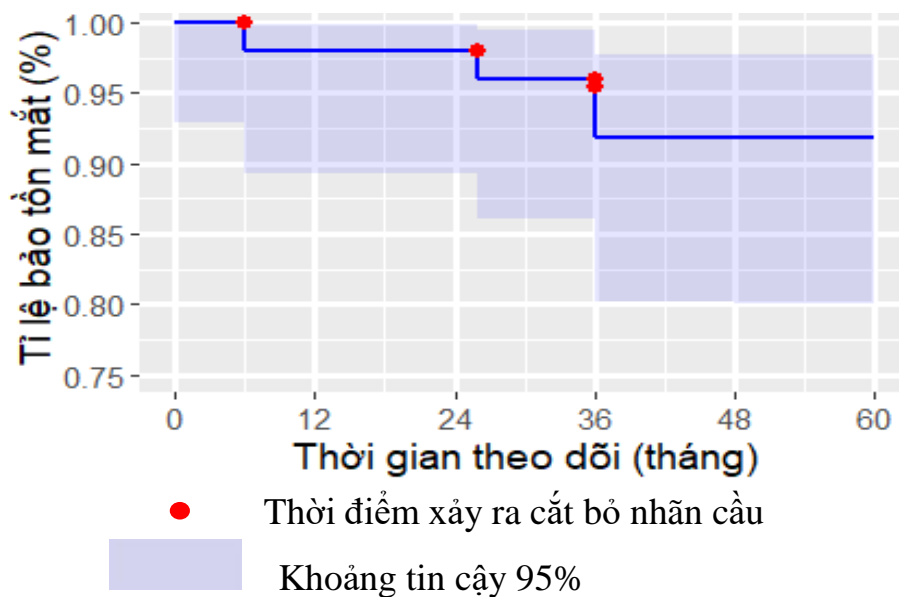
() Sau 3 năm theo dõi có 42 mắt được bảo tồn trong đó có 1 mắt dùng liệu pháp áp lạnh hỗ trợ với LASER diode do u tái phát ra xa.*

Trong thời gian điều trị và theo dõi, chúng tôi có 5 bệnh nhân mất dấu trong quá trình theo dõi sau khi đã hoàn tất điều trị và các khối u thoái triển

hoàn toàn. Tất cả 5 bệnh nhân mất dấu, với 2 trường hợp đơn u và 3 trường hợp đa u, đều có tình trạng chung cho đến ngày tái khám sau cùng là các khối u được điều trị thoái triển tốt sau 1 đợt điều trị duy nhất, không bị tái phát, không xuất hiện u mới và không có biến chứng trong thời gian theo dõi. Trong đó có 1 bệnh nhân đã được theo dõi 2 năm, 3 bệnh nhân theo dõi 3 năm và 1 bệnh nhân theo dõi 4 năm.

Bảng 3.10 cho thấy xác suất có điều kiện giữ được mắt sau 1 năm là 98%, sau 2 năm là 100%, sau 3 năm là 93,3%, sau 4 năm và 5 năm là 100%. Qua đó nhận thấy số mắt cắt bỏ nhiều nhất xảy ra vào năm thứ 3 sau khi nhập viện điều trị lần đầu tiên. Tuy nhiên phép kiểm Fisher so sánh các tỉ lệ xác suất có điều kiện giữa các năm không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỉ lệ bảo tồn nhãn cầu với xác suất có điều kiện sau 3 năm theo dõi là 91,4% với 42 mắt được bảo tồn trong đó có 1 mắt dùng liệu pháp áp lạnh hỗ trợ với LASER diode do u tái phát ra xa.

Tỉ lệ bảo tồn nhãn cầu theo phương pháp Kaplan Meier được biểu diễn bằng biểu đồ dưới đây:



Biểu đồ 3-12: Tỉ lệ bảo tồn nhãn cầu (Kaplan Meier)

Biểu đồ 3.12 cho thấy tỉ lệ bảo tồn nhãn cầu theo sau 1 năm là 98%, sau 3 năm và 5 năm là 91,9% (95% CI: 80,1% - 97,7%). Từ biểu đồ Kaplan Meier ước lượng được 50 % nhãn cầu sẽ bị cắt bỏ sau 40 năm.

3.2.5. Sự bảo tồn thị lực

Trong nghiên cứu có 50 mắt được điều trị bảo tồn. Thị lực được ghi nhận ở thời điểm tối thiểu 5 năm theo dõi. Trong trường hợp mất dấu, thị lực được ghi nhận ở lần khám sau cùng. Thị lực của mắt bị cắt bỏ được ghi nhận là 0. Phân nhóm thị lực của mắt bảo tồn được mô tả cụ thể trong bảng sau:

Bảng 3-11: Phân nhóm theo thị lực bảo tồn

Thị lực	Số mắt	Tỉ lệ %
$\geq 0,1$	41	82*
$< 0,1$	9	18**
Tổng cộng	50	100

* Bao gồm 1 mắt bảo tồn với điều trị áp lạnh hỗ trợ khi u tái phát ra vùng trước xích đạo không thể tiếp cận bằng LASER đơn trị liệu.

** Bao gồm 4 mắt đã cắt bỏ có thị lực bằng 0.

Chúng tôi ghi nhận có 41 mắt (82%) được điều trị bảo tồn có thị lực từ 0,1 trở lên và 9 mắt (18%) có thị lực kém dưới 0,1 (thị lực thập phân) (Bảng 3.11). Trong 9 mắt này có 4 mắt mất hết thị lực do không đáp ứng điều trị bảo tồn đã bị cắt bỏ và 5 mắt còn lại có thị lực kém dưới 0,1 do có u lan vào vùng võng mạc trung tâm cạnh gai thị và / hoặc hoàng điểm.

3.2.6. Đánh giá tính an toàn và hiệu quả điều trị

3.2.6.1. Tính an toàn

Sự an toàn trong việc điều trị được đánh giá thông qua các biến số liên quan đến thất bại trong điều trị bệnh ung thư (cắt bỏ nhãn cầu, di căn toàn thân

và tại chỗ) và thất bại liên quan đến phương pháp điều trị (liệu pháp LASER diode, hóa trị toàn thân). Kết quả được ghi nhận trong bảng tóm tắt dưới đây:

Bảng 3-12: Bảng tóm tắt tính an toàn của điều trị

Tính an toàn điều trị (N = 50)		Số mắt	%
Liên quan bệnh ung thư	Cắt bỏ nhãn cầu	4	8,0
	Di căn	0,0	0,0
Liên quan điều trị	Biến chứng do LASER	10	20,0
	Di chứng do hóa trị	0,0	0,0

Từ bảng 3.12 nhận thấy phương pháp điều trị UTNBVM giai đoạn sớm bằng LASER diode phối hợp với hóa trị toàn thân làm điều trị nền cho tất cả bệnh nhân là một phương pháp điều trị an toàn với tỉ lệ thất bại phải cắt bỏ nhãn cầu thấp (8,0%) sau tối thiểu 5 năm theo dõi. Không ghi nhận các triệu chứng di căn hốc mắt trong quá trình theo dõi ở mắt điều trị bảo tồn và cả mắt đã cắt bỏ nhãn cầu. Nghiên cứu cũng không ghi nhận các di căn toàn thân khác qua các lần tái khám của bệnh nhân tại bệnh viện Ung bướu TP. HCM. Trong 5 trường hợp bỏ tái khám, cho đến lần khám cuối vẫn không ghi nhận được tình trạng di căn hoặc tử vong của bệnh nhân, mắt điều trị bảo tồn có sẹo thoái triển tốt và không tái phát. Các biến chứng liên quan đến điều trị trong nghiên cứu này chiếm 20%, đa số là các biến chứng nhẹ hoặc có thể tự hồi phục (xuất huyết dịch kính). Tuy nhiên, có 4 trường hợp biến chứng xuất huyết dịch kính kéo dài kèm tế bào u gieo rắc dịch kính phải cắt bỏ nhãn cầu (8,0%). Đây là những trường hợp u không đáp ứng điều trị bảo tồn bằng LASER kết hợp với hóa trị toàn thân do đó tiếp tục phát triển không kiểm soát được. Không ghi nhận các biến chứng hoặc di chứng lâu dài do hóa trị toàn thân như suy thận, điếc tai hoặc ung thư máu.

3.2.6.2. Hiệu quả điều trị

Hiệu quả điều trị của liệu pháp LASER diode được đánh giá thông qua thành công về mặt chức năng thị giác và cấu trúc của mắt. Kết quả được ghi nhận trong bảng tóm tắt dưới đây:

Bảng 3-13: Bảng tóm tắt về hiệu quả điều trị bảo tồn mắt

	Hiệu quả điều trị (N = 50)	Số mắt	%
Về chức năng	Thị lực giao tiếp ($\geq 0,1$)	41	82,0
	Thị lực sinh hoạt ($< 0,1$)	5	10,0
	Mù lòa	4	8,0
Về cấu trúc	Thành công tốt: Sẹo ổn định không u tái phát.	41	82,0
	Thành công hài lòng: U tái phát được điều trị ổn định.	5*	10,0
	Thất bại điều trị: Cắt bỏ mắt	4	8,0

() Bao gồm 1 mắt phối hợp áp lạnh do khối u tái phát nằm ở vị trí quá xa vùng chu biên không thể tiếp cận bằng LASER*

Bảng 3.13 cho thấy phương pháp điều trị UTNBVM giai đoạn sớm bằng LASER diode đạt hiệu quả về chức năng trong việc giữ lại thị lực giao tiếp cho 82% bệnh nhân, 10% giữ lại được thị lực sinh hoạt và 8% bị mù lòa do thất bại điều trị phải cắt bỏ nhãn cầu. Hiệu quả về cấu trúc giải phẫu mắt bao gồm 82% mắt thành công tốt với sẹo ổn định trong suốt thời gian theo dõi không có u tái phát và 10% mắt thành công hài lòng có u tái phát nhưng vẫn được điều trị ổn định. Trong đó có 1 mắt phải phối hợp với phương pháp áp lạnh điều trị khối u tái phát ở vị trí khá xa vùng chu biên do đó tia LASER không thể tiếp cận được.

3.3. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN THỊ LỰC, SỰ TÁI PHÁT U VÀ CẮT BỎ NHÂN CẦU

3.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến thị lực bảo tồn

Phương trình hồi quy logistic đa biến được sử dụng để phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thị lực bảo tồn. Trong đó các biến số độc lập bao gồm đường kính u (≤ 3 mm, > 3 mm), vị trí u tại võng mạc (trung tâm, ngoại biên), tuổi lúc nhập viện (≤ 12 tháng, > 12 tháng), tình trạng mắt (đơn u, đa u), tình trạng mắt có u mới hoặc không u mới, năng lượng điều trị LASER (≤ 600 mW, > 600 mW), tổng số chu kỳ điều trị LASER (≤ 2 chu kỳ, > 2 chu kỳ), và phân loại quốc tế UTNBVM (nhóm A, nhóm B). Biến số phụ thuộc có hai trạng thái được khảo sát đó là nhóm mắt có thị lực $\geq 0,1$ và nhóm mắt có thị lực $< 0,1$. Các kết quả được ghi nhận trong bảng dưới đây:

Bảng 3-14: Các yếu tố ảnh hưởng đến thị lực bảo tồn $\geq 0,1$

Các yếu tố ảnh hưởng	Số u ở mắt có thị lực bảo tồn		OR	95%CI	p
	$\geq 0,1$	$< 0,1$			
1. Đường kính					
≤ 3 mm	75	19	-	-	-
> 3 mm	36	9	2,11	0,52 - 8,53	0,2944
2. Vị trí u					
Trung tâm ¹	22	11	-	-	-
Chu biên ²	89	17	3,43	1,25 - 9,43	0,0171
3. Tuổi lúc nhập viện					
≤ 12 tháng	77	24	-	-	-
> 12 tháng	34	4	2,72	0,81 - 9,15	0,1065
4. Tình trạng mắt					

Đơn u	10	2	-	-	-
Đa u	101	26	0,58	0,10 - 3,48	0,5531
5. Tình trạng mắt với u mới					
Không u mới	43	13	-	-	-
Có u mới	68	15	1,64	0,62 - 4,30	0,3183
6. Năng lượng LASER					
≤ 600 mW	61	15	-	-	-
> 600 mW	50	13	1,26	0,43 - 3,70	0,6754
7. Tổng số chu kỳ điều trị LASER					
≤ 2 chu kỳ	81	14	-	-	-
> 2 chu kỳ	30	14	0,20	0,06 - 0,67	0,0092
8. Phân loại quốc tế UTNBVM					
Nhóm A	27	9	-	-	-
Nhóm B	84	19	2,63	0,85 - 8,10	0,0922

¹: Cách hoàng điểm $\leq 3,0$ mm hoặc cách gai thị $\leq 1,5$ mm

²: Cách hoàng điểm $> 3,0$ mm và cách gai thị $> 1,5$ mm

Từ kết quả của phân tích hồi quy logistic đa biến (Bảng 3.14) nhận thấy không có sự tác động của đường kính u, tuổi lúc nhập viện, tình trạng mắt đa u hoặc đơn u, tình trạng mắt có u mới hoặc không có u mới, năng lượng điều trị LASER, phân loại mắt đến tiên lượng thị lực của mắt điều trị bảo tồn (tất cả giá trị $p > 0,05$). Trong khi đó vị trí u ($p = 0,0171$) và tổng số chu kỳ điều trị LASER của khối u ($p = 0,0092$) được ghi nhận có ảnh hưởng đến thị lực bảo tồn. Cụ thể u vùng võng mạc chu biên có số lượng mắt bảo tồn đạt thị lực giao tiếp $\geq 0,1$ cao hơn so với u vùng trung tâm võng mạc có ý nghĩa thống kê (OR = 3,43; 95%CI: 1,25 - 9,43; $p = 0,0171$). Những khối u có tổng số chu kỳ điều trị LASER nhiều hơn 2 chu kỳ làm giảm khả năng bảo tồn thị lực $\geq 0,1$ (OR = 0,20; 95%CI: 0,06 - 0,67; $p = 0,0092$).

3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tái phát u tại chỗ

Phương trình hồi quy logistic đa biến được sử dụng để phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sự tái phát của u sau điều trị. Trong đó các biến số độc lập bao gồm đường kính u (≤ 3 mm, > 3 mm), vị trí u tại võng mạc (trung tâm, ngoại biên), tuổi lúc nhập viện (≤ 12 tháng, > 12 tháng), tình trạng mắt (đơn u, đa u), tình trạng mắt có u mới hoặc không u mới, công suất điều trị LASER (≤ 600 mW, > 600 mW), phân loại quốc tế UTNBVM (nhóm A, nhóm B), các hình thái sẹo thoái triển bao gồm hai nhóm sẹo teo hắc võng mạc (sẹo loại 4) và sẹo có mô u thoái triển (sẹo loại 2 và 3). Biến số phụ thuộc có hai trạng thái được khảo sát đó là tình trạng có tái phát và không tái phát. Các kết quả được ghi nhận trong bảng dưới đây:

Bảng 3-15: Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tái phát u tại chỗ

Các yếu tố ảnh hưởng	Số lượng u		OR	95%CI	p
	Có tái phát	Không tái phát			
1. Đường kính					
≤ 3 mm	5	89	-	-	-
> 3 mm	7	38	7,16	1,05 - 49,06	0,0450
2. Vị trí u					
Trung tâm ¹	5	28	-	-	-
Chu biên ²	7	99	0,47	0,09 - 2,49	0,3728
3. Tuổi lúc nhập viện					
≤ 12 tháng	12	89	-	-	-
> 12 tháng	0	38	\ll	0 - ∞	0,994
4. Tình trạng mắt					
Đơn u	0	12	-	-	-

Đa u	12	115	>>	0 - ∞	0,9965
5. Tình trạng mắt với u mới					
Không u mới	1	55	-	-	-
Có u mới	11	72	9,75	1,04 - 91,87	0,0466
6. Công suất LASER					
≤ 600 mW	5	71	-	-	-
> 600 mW	7	56	0,63	0,10 - 3,86]	0,6179
7. Phân loại quốc tế UTNBVM					
Nhóm A	4	32	-	-	-
Nhóm B	8	95	0,25	0,04 - 1,38	0,1114
8. Sẹo thoái triển					
Loại 2 + 3	7	33	-	-	-
Loại 4	5	90	0,31	0,06 - 1,54	0,1521
<i>¹: Cách hoàng điểm ≤ 3,0 mm hoặc cách gai thị ≤ 1,5 mm</i>					
<i>²: Cách hoàng điểm > 3,0 mm và cách gai thị > 1,5 mm</i>					

Kết quả của phân tích hồi quy logistic đa biến ở bảng 3.15 không ghi nhận được ảnh hưởng của các yếu tố vị trí u, tuổi của bệnh nhân lúc nhập viện, tình trạng mắt đa u hoặc đơn u, công suất điều trị LASER, phân loại và hình thái sẹo thoái triển đến sự tái phát u tại chỗ (tất cả giá trị $p > 0,05$). Yếu tố đường kính khối u và tình trạng mắt có u mới làm tăng nguy cơ tái phát của khối u. Khi đường kính $u > 3$ mm sẽ làm tăng khả năng tái phát của khối u (OR = 7,16; 95%CI: 1,05 - 49,06; $p = 0,045$). Mắt có tình trạng xuất hiện u mới sẽ làm tăng khả năng tái phát của khối u (OR = 9,756; 95%CI: 1,04 - 91,87; $p = 0,0466$). Trong bảng kết quả này còn cho thấy tất cả u tái phát xảy ra ở mắt đa u và ở những bệnh nhi có độ tuổi dưới 12 tháng khi nhập viện.

3.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu

Phương trình hồi quy logistic đa biến được sử dụng để phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu. Trong đó các biến số độc lập bao gồm đường kính u (≤ 3 mm, > 3 mm), vị trí u tại võng mạc (trung tâm, ngoại biên), tuổi lúc nhập viện (≤ 12 tháng, > 12 tháng), tình trạng mắt (đơn u, đa u), tình trạng mắt có u mới hoặc không u mới, phân loại quốc tế UTNBVM (nhóm A, nhóm B), các hình thái sẹo thoái triển bao gồm hai nhóm sẹo teo hắc võng mạc (sẹo loại 4) và sẹo có mô u thoái triển (sẹo loại 2 và 3). Biến số phụ thuộc là trình trạng có cắt bỏ nhãn cầu và không cắt bỏ nhãn cầu. Các kết quả được ghi nhận trong bảng dưới đây:

Bảng 3-16: Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu

Các yếu tố ảnh hưởng	Số u thuộc mắt		OR	95%CI	p
	Có cắt bỏ	Không cắt bỏ			
1. Đường kính					
≤ 3 mm	10	84	-	-	-
> 3 mm	5	40	0,47	0,06 - 3,41	0,4512
2. Vị trí u					
Trung tâm ¹	4	29	-	-	-
Chu biên ²	11	95	1,25	0,19 - 8,12	0,816
3. Tuổi lúc nhập viện					
≤ 12 tháng	15	86	-	-	-
> 12 tháng	0	38	\ll	0, ∞	0,9944
4. Tình trạng mắt					
Đơn u	0	12	-	-	-
Đa u	15	112	\gg	0, ∞	0,9968

5. Tình trạng mắt với u mới					
Không u mới	6	50	-	-	-
Có u mới	9	74	2,85	0,44 - 18,30	0,271
6. Phân loại quốc tế UTNBVM					
Nhóm A	7	29	-	-	-
Nhóm B	8	95	0,13	0,03 - 0,68	0,0154
7. Sẹo thoái triển					
Loại 2 + 3	6	34	-	-	-
Loại 4	5	90	0,14	0,02 - 0,87	0,0351
<i>¹: Cách hoàng điểm $\leq 3,0$ mm hoặc cách gai thị $\leq 1,5$ mm</i>					
<i>²: Cách hoàng điểm $> 3,0$ mm và cách gai thị $> 1,5$ mm</i>					

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến (Bảng 3.16) không ghi nhận sự ảnh hưởng của đường kính khối u, vị trí khối u, tuổi bệnh nhân lúc nhập viện, tình trạng mắt đơn u hoặc đa u, tình trạng mắt có u mới hoặc không u mới đến tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu ($p > 0,05$) ngoại trừ yếu tố phân loại ($p = 0,0154$) và hình thái sẹo thoái triển ($p = 0,0351$). Cụ thể khi u thoái triển thành sẹo loại 4 có tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu thấp hơn so với khi u thoái triển thành sẹo loại 2 và 3 có ý nghĩa thống kê (OR = 0,14; 95%CI: 0,02 - 0,87; $p = 0,0351$). Về phân loại, kết quả cho thấy khi u thuộc mắt có phân loại là nhóm B có khả năng cắt bỏ nhãn cầu thấp hơn nhóm A (OR = 0,13; 95%CI: 0,03 - 0,68; $p = 0,0154$). Các số liệu từ bảng 3.16 còn cho thấy tất cả các mắt bị cắt bỏ nhãn cầu đều thuộc nhóm mắt đa u với độ tuổi lúc nhập viện dưới 12 tháng.

CHƯƠNG 4 : BÀN LUẬN

Qua kết quả ghi nhận được từ 50 trường hợp bị UTNBVM hai mắt, đã cắt bỏ nhãn cầu 1 mắt và 1 mắt được điều trị bảo tồn bằng LASER diode phối hợp hóa trị nền toàn thân tại bệnh viện Mắt TP.HCM trong thời gian từ tháng 1 năm 2005 đến tháng 1 năm 2014, kết hợp đối chiếu với các nghiên cứu trong và ngoài nước, chúng tôi có các phân tích và bàn luận như sau:

4.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ NGUYÊN BÀO VĨNG MẠC HAI MẮT VÀ CÁC THÔNG SỐ KỸ THUẬT CỦA LIỆU PHÁP LASER DIODE

4.1.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM CHUNG

4.1.1.1. Thời gian theo dõi

Thời gian theo dõi trung bình trong nghiên cứu này là $67,84 \pm 25,82$ tháng (ít nhất là 6 tháng và lâu nhất là 120 tháng) (Biểu đồ 3.1). Khi đối chiếu với thời gian theo dõi của các nghiên cứu tương tự khác trên thế giới về điều trị bảo tồn UTNBVM ghi nhận các kết quả như sau:

Bảng 4-1: Thời gian theo dõi của các nghiên cứu trên thế giới

Tác giả	Năm	Quốc gia	Trung bình	Min – Max
Lumbroso L. [58]	2003	Pháp	55 tháng	16 – 89
Ondracek O.[72]	2003	Séc	8,6 năm	4 – 15
Demirci H. [31]	2005	Mỹ	68 tháng	60 – 96
Shields C.L. [96]	2009	Mỹ	66 tháng	6 – 154
Palamar M. [75]	2011	Mỹ	56 tháng	18 – 145
Nghiên cứu này	2020	Việt Nam	67,8 tháng	6 – 120

Bảng đối chiếu 4.1 cho thấy thời gian theo dõi trong nghiên cứu này tương đương với các nghiên cứu lâu dài khác trên thế giới. Cụ thể, thời gian theo dõi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Lumbroso L. [58] là 55 tháng (từ 16 đến 89 tháng), của Demirci H. và cộng sự [31] là 68 tháng (từ 60 đến 96 tháng), của Shields C.L. [96] là 66 tháng (từ 6 đến 154 tháng), của Palamar M. [75] là 56 tháng (từ 18 đến 145 tháng), của Ondracek O. và Uncovska E. [72] là 8,6 năm (từ 4 đến 15 năm). Việc theo dõi lâu dài này giúp phát hiện và đánh giá toàn diện các trường hợp u tái phát hoặc u mới xuất hiện sau khi bệnh đã được điều trị ổn, đồng thời đánh giá được chức năng thị giác cũng như các biến chứng và di căn nếu có.

4.1.1.2. Giới tính

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nam: nữ là 1,5:1 với giới tính nam chiếm ưu thế hơn so với giới nữ, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p = 0,1$) (Biểu đồ 3.2). Khi đối chiếu với các nghiên cứu tương tự khác về tỉ lệ giới tính của các bệnh nhân bị UTNBVM hai mắt ghi nhận các kết quả ở bảng sau:

Bảng 4-2: Tỉ lệ giới tính trong các nghiên cứu trên thế giới

Tác giả	Năm	Quốc gia	Tỉ lệ nam: nữ
Nabie R. [68]	2012	Iran	0,55:1
Heck J.E. [47]	2012	Mỹ	1,43:1
Wong J.R. [110]	2014	Mỹ	1,34:1
Goolam S. [45]	2018	Nam Phi	1,03:1
Nguyễn Hoàng Yên [11]	2010	Việt Nam	1,5:1
Nguyễn Ngân Hà [3]	2016	Việt Nam	1,2:1
Nguyễn Công Kiệt [71]	2019	Việt Nam	1,4:1

Nghiên cứu này	2020	Việt Nam	1,5:1
----------------	------	----------	-------

Từ bảng 4.2 cho thấy tỉ lệ nam: nữ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với tỉ lệ giới tính trong các nghiên cứu khác cũng thực hiện trên bệnh nhân UTNBVM hai mắt. Theo các nghiên cứu thực hiện tại miền Nam Việt Nam của tác giả Nguyễn Công Kiệt báo cáo năm 2019 [71] và của Nguyễn Hoàng Yến [11] báo cáo năm 2010, tỉ lệ nam: nữ lần lượt là 1,4:1 và 1,5:1. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngân Hà báo cáo năm 2016 về tình hình UTNBVM hai mắt ở miền Bắc Việt Nam với tỉ lệ nam: nữ là 1,2:1 [3].

Khi đối chiếu với các nghiên cứu khác trên thế giới về UTNBVM hai mắt, ở nhiều khu vực có tỉ lệ nam cao hơn nữ, nhưng cũng có một số nơi sự khác biệt giới tính lại theo hướng ngược lại. Theo nghiên cứu của Heck J.E. và cộng sự năm 2012 ở Mỹ [47] tỉ lệ nam: nữ là 1,43:1, nghiên cứu của Wong J.R. và cộng sự năm 2014 ở Mỹ [110] tỉ lệ này là 1,34:1, nghiên cứu của Goolam S. và cộng sự năm 2018 ở Nam Phi [45] tỉ lệ này là 1,03:1. Các nghiên cứu này đều cho thấy bệnh UTNBVM hai mắt có tỉ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ. Ngược lại với các kết quả trên, một nghiên cứu thực hiện ở Iran của tác giả Nabie R. và cộng sự [68] cho thấy tỉ lệ bệnh UTNBVM hai mắt ở giới nữ chiếm ưu thế hơn (tỉ lệ nam: nữ = 0,55: 1). Tuy nhiên, tất cả các dữ liệu này là kết quả quan sát trên một số lượng nhỏ bệnh nhân trong mỗi nghiên cứu. Do đó hiện nay vẫn không ghi nhận sự khác biệt về giới tính có ý nghĩa thống kê [73].

4.1.1.3. Tuổi lúc nhập viện

Trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình là $12,0 \pm 9,8$ tháng (nhỏ nhất là 1 tháng và lớn nhất là 38 tháng tuổi) (Biểu đồ 3.3). Khi đối chiếu với các nghiên cứu khác trên thế giới cùng có dân số chọn mẫu là các bệnh nhân bị UTNBVM hai mắt ghi nhận kết quả như sau:

Bảng 4-3: Tuổi trung bình của bệnh nhân UTNBVM hai mắt

Tác giả	Năm	Tuổi (tháng)	
		Trung vị	Trung bình
Butros L.J. [22]	2002	-	12,8
Schueler A.O. [87]	2003	-	8,9
Shields C.L. [94]	2006	-	9 - 12
Wilson M.W. [108]	2007	6,6	-
Ozdemir H. [74]	2007	9,5	-
Goolam S. [45]	2018	-	19,7
Nguyễn Công Kiệt [71]	2019	-	18,3
Nghiên cứu này	2020	9,0	12,0

Từ bảng 4.3 cho thấy độ tuổi trung bình của các bệnh nhân bị UTNBVM hai mắt trong nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới về điều trị bảo tồn mắt như của tác giả Butros L.J. [22], Shields C.L. [94] và Ozdemir H. [74].

Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác có độ tuổi trung bình của bệnh nhân khi nhập viện nhỏ hơn hoặc lớn hơn trong nghiên cứu này. Cụ thể khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Công Kiệt [71] thực hiện trên bệnh nhân UTNBVM hai mắt ở miền Nam Việt Nam có độ tuổi trung bình lúc nhập viện là 18,3 tháng, cao hơn so với trong nghiên cứu này do tác giả chỉ chọn những bệnh giai đoạn nặng (nhóm D và E), do đó độ tuổi bệnh nhi lúc nhập viện điều trị cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự như vậy, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Goolam S. [45] được thực hiện ở Nam Phi là 19,7 tháng cũng cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi do tác giả này chọn tất cả những bệnh nhân UTNBVM hai mắt kể cả những bệnh ở giai đoạn nặng (nhóm D và E). Ngược lại, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của Schueler

A.O. [87] và Wilson M.W. [108] thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể được giải thích do các nghiên cứu của hai tác giả này được thực hiện ở các nước phát triển (Đức và Mỹ) và đặc biệt trên những bệnh nhân UTNBVM hai mắt hoặc mang tính di truyền, do đó bệnh nhân được quản lý, khám tầm soát, phát hiện bệnh sớm hơn và được nhập viện điều trị ở độ tuổi nhỏ hơn trong các nghiên cứu khác.

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nhập viện ở độ tuổi nhỏ hơn 12 tháng tuổi (60%) (Biểu đồ 3.4). Điều này phù hợp y văn do dân số chọn mẫu của nghiên cứu này là những bệnh nhân bị UTNBVM hai mắt nên bệnh thường khởi phát rất sớm ở độ tuổi dưới 12 tháng [18].

4.1.1.4. Đặc điểm địa dư

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đến từ khắp miền Nam của đất nước, vùng Tây Nguyên và Nam Trung Bộ (Biểu đồ 3.5). Điều này phù hợp khi đối chiếu với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Công Kiệt báo cáo năm 2007 khảo sát tình hình UTNBVM nói chung ở các tỉnh phía Nam với kết quả cho thấy số lượng bệnh nhân bị UTNBVM trải đều ở các tỉnh thành thuộc miền Nam, Tây Nguyên và Nam Trung Bộ [5]. Tuy nhiên, điều khác biệt ở đây là trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ khảo sát các bệnh nhân UTNBVM hai mắt có thể được điều trị bảo tồn mắt với kết quả cho thấy số lượng bệnh nhân tập trung nhiều nhất ở TP.HCM và tỉnh lân cận (Biểu đồ 3.5). Điều này có thể được giải thích do điều kiện địa lý xa xôi, tình hình kinh tế và dân trí ảnh hưởng đến số lượng bệnh nhân đến khám, phát hiện sớm và có thể được điều trị bảo tồn mắt bị UTNBVM.

4.1.1.5. Đặc điểm của mắt đã cắt bỏ

Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân đều có UTNBVM hai mắt được cắt bỏ một mắt bệnh nặng (nhóm D và E theo Phân loại UTNBVM quốc tế)

làm giải phẫu bệnh và có kết quả chẩn đoán xác định UTNBVM. Thông thường, chẩn đoán bệnh UTNBVM là chẩn đoán lâm sàng dựa vào hình ảnh khối u khi soi đáy mắt cùng với sự hỗ trợ của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, CT Scan hoặc MRI để có quyết định điều trị ngay mà không cần đến một kết quả giải phẫu bệnh làm tiêu chuẩn vàng xác định chẩn đoán trước khi điều trị như trong các bệnh lý ung thư khác, vì việc sinh thiết khối u nguyên bào võng mạc trong mắt có nguy cơ cao gây gieo rắc tế bào u và di căn. Trong trường hợp có chỉ định cắt bỏ mắt khi bệnh đã ở giai đoạn nặng, kết quả giải phẫu bệnh của mắt được cắt bỏ không chỉ giúp xác định chẩn đoán UTNBVM, mà còn giúp xác định các nguy cơ xâm lấn (hắc mạc, củng mạc, thần kinh thị giác) hoặc di căn ra khỏi nhãn cầu để có phương pháp điều trị phù hợp nhằm làm tăng tỉ lệ sống còn cho bệnh nhân. Trong thiết kế của nghiên cứu này, chúng tôi chọn tất cả bệnh nhân đều có một mắt bệnh nặng (nhóm D và E theo Phân loại UTNBVM quốc tế), có chỉ định cắt bỏ nhãn cầu với kết quả giải phẫu bệnh chẩn đoán xác định là UTNBVM. Do đó, mắt còn lại khi thăm khám bằng soi đáy mắt nếu phát hiện khối u có đặc điểm phù hợp với hình ảnh lâm sàng của bệnh lý UTNBVM sẽ được chẩn đoán ngay là bệnh UTNBVM mà không cần phải sinh thiết để xác định chẩn đoán, và đưa vào điều trị bảo tồn nếu khối u còn ở giai đoạn sớm (nhóm A và B). Kết quả giải phẫu bệnh của mắt cắt bỏ trong nghiên cứu này giúp tiêu chí chọn mẫu thêm chặt chẽ, nhằm xác định chẩn đoán chính xác khối u nguyên bào võng mạc trong mắt điều trị bảo tồn mà không phải là các tổn thương khác có dạng tương tự. Trong trường hợp kết quả giải phẫu bệnh của mắt cắt bỏ có tế bào u xâm lấn đến diện cắt đầu xa của dây thần kinh thị giác hoặc xâm lấn củng mạc và bán phần trước sẽ bị loại ra khỏi mẫu nghiên cứu, vì khi đó tế bào u có khả năng di căn ra khỏi nhãn cầu gây nguy hiểm đến tính mạng của bệnh nhi. Đây cũng là một trong các tiêu chí loại trừ khi chọn mẫu của nghiên cứu này. Các

trường hợp khác bao gồm tế bào u xâm lấn đầu thần kinh thị giác, xâm lấn thần kinh thị giác trước hoặc sau lá sàng (chưa đến diện cắt), xâm lấn hắc mạc hoặc chưa phát hiện xâm lấn trên kết quả giải phẫu bệnh đều được chọn vào mẫu nghiên cứu.

4.1.1.6. Đặc điểm hóa trị nền

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được hóa trị nền toàn thân 6 chu kỳ (cách nhau 28 ngày) với phác đồ kết hợp 3 loại thuốc Vincristine, Etoposide và Carboplatin. Điều trị nền này phù hợp với chỉ định của hóa trị toàn thân trong các trường hợp UTNBVM có xâm lấn thần kinh thị, hắc mạc và UTNBVM ở 2 mắt. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu được hóa trị toàn thân và theo dõi di căn xa tại bệnh viện Ung bướu TP.HCM.

Theo y văn, sự đáp ứng tối đa của hóa trị toàn thân thường xảy ra sau 2 chu kỳ hóa trị. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên thế giới cho thấy nếu sử dụng hóa trị toàn thân đơn thuần không phối hợp với các phương pháp điều trị tại chỗ chỉ cứu được dưới 10% trường hợp UTNBVM không phải cắt bỏ nhãn cầu [83]. Trước đây đã có một số tác giả sử dụng hóa trị toàn thân là phương pháp điều trị chính cho bệnh UTNBVM nội nhãn [44]. Nhưng những tác giả khác cho rằng hóa trị toàn thân chỉ có thể giúp làm giảm kích thước khối u, cho phép các phương pháp điều trị tại chỗ phát huy hiệu quả tốt nhất để đạt được sự kiểm soát khối u hoàn toàn [66],[89],[93]. Do đó, các báo cáo đã đề nghị không nên sử dụng hóa trị toàn thân đơn thuần mà phải kết hợp với các phương pháp điều trị tại chỗ nhằm giúp bảo tồn mắt mà không phải dùng đến xạ trị hoặc có thể trì hoãn xạ trị trong một số trường hợp chờ cho đứa trẻ lớn lên để có thể xạ trị an toàn hơn [109].

Trong nghiên cứu của Shields C.L. và cộng sự báo cáo năm 1996 [89], gồm 20 bệnh nhân với 54 khối u trong 31 mắt, kết quả đáp ứng với hóa trị hoàn

toàn chỉ xảy ra ở 46% khối u, các trường hợp còn lại chỉ đáp ứng hóa trị một phần (54%) cần phải kết hợp với các phương pháp điều trị tại chỗ khác.

Theo tác giả Wilson M.W. báo cáo năm 2001 [107] nghiên cứu thực hiện trên 20 trẻ em bị UTNBVM với tám chu kỳ Vincristine và Carboplatin cho thấy rằng 92% trường hợp có khối u tiếp tục tiến triển sau hóa trị và cần phải sử dụng các phương pháp điều trị tại chỗ để kiểm soát khối u.

Theo báo cáo khác của tác giả Shields C.L. và cộng sự thực hiện năm 2005 [93], nghiên cứu hóa trị đơn thuần trên 28 khối u và điều trị LASER phối hợp hóa trị toàn thân trên 40 khối u khác. Kết quả sau 4 năm theo dõi cho thấy 35% khối u tái phát ở nhóm chỉ dùng hóa trị đơn thuần cao hơn so với 17% u tái phát ở nhóm điều trị kết hợp hóa trị toàn thân và LASER.

Theo nghiên cứu của Yousef Y.A. [113] báo cáo năm 2017 trên 30 mắt của 26 bệnh nhân về tình hình điều trị UTNBVM bằng hóa trị trước khi sử dụng phối hợp thêm các phương pháp điều trị tại chỗ. Nghiên cứu bao gồm 3 mắt nhóm A (10%), 7 mắt nhóm B (23%), 2 mắt nhóm C (7%), 16 mắt nhóm D (53%) và 2 mắt nhóm E (7%). Trong đó có 18 bệnh nhân (69%) được hóa trị toàn thân và 8 bệnh nhân (31%) được hóa trị tại chỗ (tiêm dưới tenon, tiêm vào nội nhãn hoặc tiêm nội động mạch). Tất cả các mắt này sau đó đều phải được điều trị tại chỗ bổ sung bằng LASER hoặc áp lạnh. Xạ trị áp sát được sử dụng trong 1 mắt (3%) và xạ trị ngoài ở 3 mắt (10%). Theo dõi trung bình 13 tháng, kết quả bảo tồn được 25 mắt (83%), cắt bỏ 2 mắt ngay từ đầu (7%) và cắt bỏ 3 mắt sau khi thất bại điều trị bổ sung (10%). Hai mươi ba mắt (77%) yên sau trung bình 11,5 tháng theo dõi tính từ lần điều trị cuối cùng, và 2 mắt (7%) vẫn bị tái phát cần điều trị bổ sung. Tác giả đã kết luận: hóa trị đơn thuần không thể loại bỏ hết các tế bào u nguyên bào võng mạc trong mắt bị bệnh khi không kết hợp với các phương pháp điều trị tại chỗ để bảo tồn mắt cũng như

thị lực. Tuy nhiên, hóa trị có thể được điều trị khởi đầu để giữ cho khối u ở giai đoạn ít xâm lấn hơn, nhằm tạo điều kiện cho bệnh nhân từ các nơi không có phương tiện điều trị tại chỗ được chuyển đến trung tâm điều trị UTNBVM để được quản lý và điều trị đầy đủ.

Do đó, trong nghiên cứu của chúng tôi hóa trị toàn thân có vai trò là điều trị nền giúp hỗ trợ kiểm soát di căn toàn thân trong trường hợp kết quả giải phẫu bệnh ở mắt đã cắt bỏ có nguy cơ cao như xâm lấn thần kinh thị giác và hắc mạc. Đồng thời ngăn ngừa UTNBVM xâm lấn ra ngoài nhãn cầu trong quá trình điều trị bảo tồn ở mắt còn lại [83]. Bên cạnh đó, hóa trị toàn thân còn giúp giảm thể tích khối u và tạo điều kiện thuận lợi cho điều trị tại chỗ bằng LASER diode đặc biệt trong những trường hợp khối u nằm ở vùng võng mạc trung tâm gần hoàng điểm và gai thị, hạn chế tối đa các tổn thương đến vùng võng mạc này. Ngoài ra, hóa trị còn giúp hạn chế hình thành u mới và phòng ngừa UTNBVM ở tuyến tủy [30],[60] đặc biệt ở những bệnh nhân có đột biến gen RB1 như đối với các bệnh nhân UTNBVM hai mắt trong nghiên cứu này.

4.1.2. ĐẶC ĐIỂM MẮT ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN

4.1.2.1. Phân loại mắt điều trị bảo tồn

Trong 50 mắt được điều trị bảo tồn, số mắt nhóm B (68%; 95%CI: 54,19% - 79,24%) nhiều hơn số mắt nhóm A (32%; 95%CI: 20,76% - 45,81%) có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p = 0,0077$) (Bảng 3.1). Khi đối chiếu với nghiên cứu của tác giả Chawla B. báo cáo năm 2016 [26] thực hiện trên 119 mắt, có 14 mắt nhóm A (11,8%; 95%CI: 7,1% - 18,8%) và 105 mắt nhóm B (88,2%; 95%CI: 81,2% - 92,9%). Các tỉ lệ này tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ mắt nhóm A thấp hơn nhóm B. Điều này cho thấy đa số bệnh được phát hiện khi u đã to hoặc nằm vào vùng võng mạc trung tâm gần gai thị và hoàng điểm (nhóm B). Do đó cần phải thực hiện

chương trình khám tầm soát chặt chẽ, thường xuyên, đồng thời phải thăm khám đáy mắt thật kỹ nhằm phát hiện sớm và tránh bỏ sót những u nhỏ khi còn ở giai đoạn A, đặc biệt khi u nằm ở võng mạc chu biên, để mang lại cơ hội điều trị bảo tồn mắt cao nhất.

4.1.2.2. Dấu hiệu lâm sàng mắt bảo tồn

Trong nghiên cứu ghi nhận có 8/50 trường hợp người nhà phát hiện đồng tử trắng ở mắt được điều trị bảo tồn tại thời điểm nhập viện lần đầu tiên (16%) và 42/50 trường hợp không phát hiện dấu hiệu nào bất thường (84%) (Bảng 3.1). Hai tỉ lệ này khác nhau có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p < 0,001$) cho thấy đa số mắt được điều trị bảo tồn không phát hiện được dấu hiệu bất thường nào tại mắt. Cả 8 mắt có đồng tử trắng này đều thuộc nhóm B góp phần khẳng định mắt bị UTNBVM giai đoạn sớm hầu hết không có bất cứ dấu hiệu nào đặc biệt là nhóm A. Một khi u đã to lên, mắt chuyển từ nhóm A sang nhóm B, dấu hiệu đầu tiên xuất hiện sẽ là đồng tử trắng. Điều này đưa ra cảnh báo chung về khám tầm soát đối với bệnh UTNBVM phải được thực hiện rất thận trọng và đầy đủ để không bỏ sót u từ giai đoạn rất sớm, khi chưa có được một xét nghiệm di truyền học thường quy.

4.1.2.3. Mắt đơn u và đa u

Trong nghiên cứu này, có 12 mắt đơn u (24%, 95%CI: 14% – 38%) và 38 mắt đa u (76%, 95%CI: 62% – 86%) (Bảng 3.1). Số mắt đa u nhiều hơn mắt đơn u có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), phù hợp với bệnh cảnh UTNBVM hai mắt thường mắt có nhiều u. Một đứa trẻ mắc bệnh UTNBVM hai bên thì gần như 100% có khả năng bị đột biến gen. Bệnh cảnh UTNBVM có thể xảy ra theo cách không đối xứng ở hai bên, với số lượng khối u khác nhau ở mỗi mắt [38] nhưng đa số mắt sẽ có nhiều u. Trong nghiên cứu này có 24% số mắt là đơn u, có thể do bệnh cảnh tự nhiên của bệnh nhưng cũng có thể do ảnh hưởng

của hóa trị nền toàn thân cho tất cả bệnh nhân. Vì hóa trị toàn thân giúp hạn chế hình thành u mới và phòng ngừa UTNBVM ở tuyến tủy [30],[60] đặc biệt ở những bệnh nhân có đột biến gen RB1 như đối với các bệnh nhân UTNBVM hai mắt trong nghiên cứu này.

4.1.2.4. Kết quả siêu âm mắt bảo tồn

Trong 50 mắt được điều trị bảo tồn có 39 trường hợp phát hiện được khối u trên hình ảnh siêu âm (78%; 95%CI: 64,8% – 87,3%), 11 mắt không phát hiện được khối u bằng siêu âm (22%; 95%CI: 12,8% - 35,2%). Tỷ lệ phát hiện u của siêu âm cao hơn so với tỷ lệ bỏ sót u bằng siêu âm có ý nghĩa thống kê với phép kiểm chi bình phương ($p = 0,0003$) (Bảng 3.1). Do đó, siêu âm là một phương tiện chẩn đoán hình ảnh an toàn, đơn giản, rẻ tiền, dễ trang bị, có thể giúp tầm soát phát hiện được u võng mạc.

Khi đối chiếu với nghiên cứu của tác giả Güler Zilelioğluc [114] thực hiện trên 132 mắt của 126 bệnh nhân chẩn đoán siêu âm đã đúng trong 115 trường hợp UTNBVM (87,12%; 95%CI: 80,34% - 91,80%) so với kết quả giải phẫu bệnh sau khi cắt bỏ nhãn cầu. Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi (78%; 95%CI: 64,8% – 87,3%).

Theo tác giả Nguyễn Công Kiệt báo cáo năm 2007 [4], nếu coi dấu chứng khối u võng mạc có canxi hóa ở trẻ dưới 7 tuổi trên siêu âm B là một chỉ số để chẩn đoán UTNBVM thì chỉ số này có giá trị chính xác là 82%. Tuy nhiên, đây chỉ là những kết quả khảo sát trên mắt bị UTNBVM giai đoạn đã tiến triển, khi khối u đã to, xuất hiện hoại tử và canxi hóa trong u rõ ràng. Ngược lại, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận các kết quả siêu âm ở mắt bị UTNBVM giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn (nhóm A và B theo phân loại UTNBVM quốc tế). Do đó, đa số kết quả siêu âm của những trường hợp này chỉ đơn thuần phát hiện được hình ảnh khối u ở võng mạc. Trong nghiên

cứu này, một mắt có thể có nhiều u, có thể có cả u chu biên và u ở trung tâm võng mạc. Khi thực hiện siêu âm đôi khi trẻ không hợp tác quấy khóc kết hợp với kích thước khối u giai đoạn sớm nhỏ khó khảo sát. Do đó đôi khi khó xác định chính xác vị trí của u trên kết quả siêu âm cũng như đánh giá kích thước của tất cả u trên siêu âm, đặc biệt là đo chiều dày khối u hoặc thậm chí bỏ sót u (22%).

4.1.3. ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC KHỐI U ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN

4.1.3.1. Số lượng u điều trị bảo tồn

Trong nghiên cứu này, tổng số u được điều trị bảo tồn là 139 u bao gồm 95 u phát hiện ban đầu ở thời điểm nhập viện (68,3%; 95% CI: 60,2% - 75,5%) và 44 u mới xuất hiện sau đó trong thời gian theo dõi (31,7%; 95% CI: 24,5% - 39,8%) (Biểu đồ 3.6). Tỷ lệ này tương tự với các kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới. Cụ thể, khi đối chiếu với nghiên cứu của tác giả Wilson M.W. [108] báo cáo năm 2007, thực hiện trên 106 khối u được điều trị bảo tồn, có 36 khối u mới xuất hiện trong thời gian theo dõi 5 năm (34%, 95%CI: 25,7% - 43,4%). Theo nghiên cứu của Shield C.L. và cộng sự báo cáo năm 2003 [91], trong số 78 bệnh nhân mắc UTNBVM hai mắt, khối u mới được tìm thấy ở 8/21 bệnh nhân mắc bệnh UTNBVM gia đình (38%; 95% CI: 20,8% - 59,1%). Theo bài tổng quan của Berry J.L. [19] sau khi hóa trị toàn thân, sự phát triển của các khối u võng mạc mới dao động từ 24% đến 44%. Các tỷ lệ này đều tương đương với tỷ lệ u mới xuất hiện trong nghiên cứu của chúng tôi.

Biểu đồ 3.7 trong nghiên cứu này cho thấy số lượng bệnh nhân xuất hiện u mới tăng theo thời gian theo dõi, tăng nhanh trong 12 tháng đầu tiên, sau đó ổn định và không tăng thêm sau 48 tháng theo dõi. Tương tự, theo tác giả Berry J.L hầu hết các khối u mới sẽ phát triển trong vòng 3 năm sau khi bệnh được chẩn đoán ban đầu [19]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ mắt có u mới

tương đương với tỉ lệ mắt không có u mới ($p = 0,6718$). Do đó xác suất một mắt có xuất hiện u mới là 50% trong bệnh cảnh UTNBVM hai mắt được hóa trị toàn thân. Do đó, việc theo dõi lâu dài và thận trọng các trường hợp bị UTNBVM được điều trị bảo tồn mắt, đặc biệt trong những năm đầu tiên là rất quan trọng vì u mới tiếp tục xuất hiện sau khi bệnh đã điều trị ổn và thậm chí đã được hóa trị toàn thân. Mặc dù hóa trị toàn thân được cho là giúp ngăn chặn quá trình hình thành u mới ở mắt trẻ, đồng thời phòng ngừa u tuyến tủy [30],[60].

4.1.3.2. Đường kính trung bình của các khối u điều trị bảo tồn

Bảng 3.2 cho thấy đường kính trung bình của tất cả các u trong mẫu nghiên cứu là $3,30 \pm 2,17$ mm (nhỏ nhất là 0,25 mm và lớn nhất là 15,00 mm). Khi đối chiếu với các nghiên cứu khác trên thế giới chúng tôi ghi nhận đường kính trung bình của các khối u được điều trị bảo tồn trong bảng dưới đây:

Bảng 4-4: Đường kính trung bình của các khối u được điều trị bảo tồn

Tác giả	Năm	Đường kính (mm)	
		Trung bình	Min – Max
Shield C.L. [90]	1999	3,0	0,2 – 18
Lumbroso L. [57]	2002	3,5	1,5 – 12
Lumbroso L. [58]	2003	2,0	0,2 – 15
Schueler A.O. [87]	2003	6,1	1 – 15,6
Palamar M. [75]	2011	7,0	1 – 25
Chawla B. [26]	2016	4,2	
Nghiên cứu này	2020	3,3	0,25 – 15

Từ bảng 4.4 cho thấy, nghiên cứu của Shield C.L. báo cáo năm 1999 [90] thực hiện trên 188 khối u, tại thời điểm bắt đầu điều trị đường kính khối u

trung bình là 3,0 mm (từ 0,2 đến 18 mm). Nghiên cứu của Lumbroso L. báo cáo năm 2002 [57] thực hiện trên 103 khối u với đường kính trung bình tại thời điểm điều trị là 3,5 mm (từ 1,5 đến 12 mm). Theo một nghiên cứu khác của Lumbroso L. báo cáo năm 2003 [58] thực hiện trên 372 khối u với đường kính trung bình tại thời điểm bắt đầu điều trị bảo tồn là 2 mm (từ 0,2 đến 15 mm). Theo Chawla B năm 2016 [26], đường kính trung bình của tất cả các u được điều trị bảo tồn là 4,2 mm. Các kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Schueler A.O. [87] báo cáo năm 2003 thực hiện trên 55 khối u của 26 trẻ em bị UTNBVM hai mắt, đường kính trung bình là 6,1 mm. Theo nghiên cứu của Palamar M. và cộng sự năm 2011 [75] thực hiện trên 557 khối u của 239 mắt với đường kính trung bình là 7 mm. Đường kính trung bình của các khối u trong hai nghiên cứu này lớn hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi do hai tác giả này chọn cả những bệnh nhân có u ở giai đoạn tiến triển nặng nên u đã phát triển to. Trong nghiên cứu của chúng tôi chọn những bệnh nhân có u giai đoạn sớm (nhóm A và B) đúng tiêu chí chọn bệnh điều trị bảo tồn bằng LASER diode. Các u mới phát hiện có đường kính nhỏ hơn nhóm u ban đầu có ý nghĩa thống kê ($p = 0,027$) hoàn toàn phù hợp, do u mới được phát hiện sớm trong quá trình điều trị và theo dõi do đó có đường kính nhỏ. Trong lúc đó, đường kính trung bình của nhóm đơn u và đa u khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy mắt đơn u hay đa u không ảnh hưởng đến đường kính khối u mà quan trọng là thời gian phát hiện khối u sớm hay muộn.

4.1.3.3. Vị trí u tại võng mạc

Trong số 139 u được điều trị bảo tồn có 33 u nằm ở vùng võng mạc trung tâm (23,7%; 95%CI: 17,4% - 31,5%) và 106 u nằm ngoài vùng võng mạc chu

biên (76,3%; 95%CI: 68,5% - 82,6%) (Biểu đồ 3.8). Khi đối chiếu về vị trí u trong một số nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi ghi nhận được các kết quả sau:

Theo tác giả Chawla B. báo cáo năm 2016 [26], có 16,7% u (95%CI: 12,3% - 22,2%) nằm ở vùng mạc cực sau gần vùng hoàng đĩnh; 72,2% u (95%CI: 65,9% - 77,8%) nằm ngoài vùng hoàng đĩnh nhưng còn sau xích đạo và 11,1% u (95%CI: 7,6% - 16,0%) nằm trước xích đạo. Kết quả này cũng cho thấy đa số các khối u nằm ở ngoài vùng võng mạc trung tâm tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi.

Theo tác giả Shields C.L. báo cáo năm 2009 [96], trong số 557 khối u được khảo sát có 36 u dạng lan tỏa (6,5%; 95%CI: 4,7% - 8,8%), 161 u nằm ở vùng hoàng đĩnh (28,9%; 95%CI: 25,3% - 32,8%), 360 u nằm ngoài vùng hoàng đĩnh và xích đạo (64,6%; 95%CI: 60,6% - 68,5%). Tỷ lệ u nằm ở trung tâm và ngoài vùng trung tâm võng mạc cũng tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này có thêm nhóm u lan tỏa do dân số chọn mẫu của tác giả Shields C.L. bao gồm cả những bệnh nhân bị UTNBVM giai đoạn đã tiến triển nặng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận xác suất u nằm ở vị trí võng mạc chu biên cao gấp gần 3 lần (2,91 lần) so với xác suất u nằm ở vùng trung tâm võng mạc với phép kiểm Wald ($p = 0,00098$). Do đó khi khám tầm soát các trường hợp UTNBVM phải soi đáy mắt thật kỹ vùng võng mạc chu biên nhằm tránh bỏ sót u, đòi hỏi người thăm khám trực tiếp phải được huấn luyện đặc biệt về kỹ năng soi đáy mắt kèm ấn củng mạc.

4.1.4. THÔNG SỐ KỸ THUẬT CỦA LIỆU PHÁP LASER DIODE

Máy LASER diode có chùm phát tia liên tục do đó trên bảng điều khiển của máy ghi nhận công suất điều trị (tính bằng mW), khác với hệ thống LASER phát xung (năng lượng phát xung được biểu thị bằng Joule). Chùm tia LASER

phát ra liên tục có công suất hằng định, năng lượng thay đổi theo thời gian cửa mở và được tính bằng tích số của công suất LASER phát ra và thời gian chiếu tia (thời gian cửa mở). Do đó trong các nghiên cứu trên thế giới, hai thông số công suất và thời gian chiếu tia của loại LASER phát liên tục được sử dụng để so sánh kết quả giữa các nghiên cứu khác nhau, nhằm rút ra những kết luận giúp chọn lựa mức năng lượng phù hợp nhất cho từng khối u thông qua việc điều chỉnh trực tiếp hai thông số này trên máy bằng các nút xoay trong quá trình điều trị LASER để đạt hiệu quả tốt nhất. Bên cạnh việc khảo sát hai thông số của LASER diode bao gồm công suất và thời gian chiếu tia đã mô tả ở trên, trong nghiên cứu này còn đánh giá thêm hai thông số điều trị khác của liệu pháp LASER diode bao gồm tổng thời gian điều trị và tổng số chu kỳ điều trị nhằm giúp cho việc dự đoán về thời gian và số lần tái khám gây mê để điều trị LASER, giúp ích cho việc chuẩn bị tiền phẫu trong những trường hợp khó khăn trong gây mê; giải thích cho người nhà bệnh nhân về diễn tiến và thời gian của toàn bộ quá trình điều trị đặc biệt trong những trường hợp có khó khăn về hoàn cảnh gia đình, kinh tế hoặc phương tiện di chuyển; tiên lượng đáp ứng điều trị có thể kém hơn nếu thời gian điều trị thực tế kéo dài hơn so thời gian điều trị dự đoán.

Trong nghiên cứu này, có 135 khối u của 50 mắt được điều trị tại chỗ bằng LASER diode. Bảng 3.3 cho thấy công suất LASER trung bình được sử dụng đối với tất cả các u là 614 ± 240 mW. Thời gian trung bình cho 1 chiếu LASER là $6,4 \pm 5,0$ phút. Tổng thời gian điều trị trung bình là $15,8 \pm 20,9$ phút. Tổng số chu kỳ điều trị trung bình của tất cả u là $1,85 \pm 1,14$ lần. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về các thông số điều trị của LASER diode, tuy nhiên các thiết kế nghiên cứu rất khác nhau tùy vào:

- Phác đồ điều trị của từng quốc gia, cách chọn mẫu (chỉ chọn những

mắt giai đoạn sớm thuộc nhóm A và B, hoặc chọn luôn những giai đoạn nặng hơn).

- Các phương pháp điều trị phối hợp như hóa trị toàn thân, hóa trị tiêm vào động mạch mắt, hóa trị tiêm vào nội nhãn, liệu pháp áp lạnh, xạ trị áp sát hoặc xạ trị ngoài (do điều trị bệnh ung thư là điều trị đa mô thức).

- Phương tiện nghiên cứu khác nhau (các dòng máy phát LASER diode khác nhau, dùng máy LASER diode phối hợp với đèn soi đáy mắt đội đầu hoặc kính hiển vi phẫu thuật sẽ cho các kích thước điểm chiếu khác nhau).

- Phác đồ hóa trị toàn thân với các loại thuốc khác nhau và số chu kỳ hóa trị khác nhau ...

Do đó, hiện nay vẫn chưa có được một phác đồ chuẩn hoặc đồng thuận trên thế giới về các thông số điều trị chuẩn của liệu pháp LASER diode. Bệnh ung thư là một bệnh lý phức tạp có nhiều hình thái và mức độ đáp ứng khác nhau, đặc biệt việc chẩn đoán và đánh giá trong điều trị bảo tồn các khối u nguyên bào võng mạc lại hoàn toàn dựa vào hình thái lâm sàng (vì không thể có được một tiêu chuẩn vàng là kết quả giải phẫu bệnh để đánh giá bản chất từng khối u cũng như mức độ biệt hóa, do quá trình sinh thiết u trong mắt có nhiều nguy cơ gieo rắc và xâm lấn). Điều này đã mang đến những khó khăn trong việc điều trị bệnh UTNBVM đặc biệt ở các nước đang phát triển hoặc mới triển khai kỹ thuật.

Khi đối chiếu với các nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi tìm thấy một nghiên cứu tương tự của tác giả Schueler A.O. [87] về các thông số điều trị LASER cho tất cả các khối u trên bệnh nhân UTNBVM hai mắt được hóa trị nền toàn thân. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này vẫn có một số khác biệt như:

- Tác giả này chọn vào mẫu nghiên cứu cả những bệnh giai đoạn nặng.

- Thực hiện các chu kỳ điều trị LASER diode lặp lại mỗi 3 tuần.
- Phối hợp hóa trị nền toàn thân với 3 loại thuốc từ 3 đến 14 chu kỳ.
- Đặc biệt việc điều trị nhiệt bằng LASER diode được tác giả Schueler A.O. thực hiện ngay trong vòng 2 giờ sau khi truyền tĩnh mạch Carboplatin (một trong 3 loại thuốc hóa trị toàn thân).
- Những khối u không thể tiếp cận điều trị bằng LASER diode sẽ được điều trị bằng liệu pháp áp lạnh hoặc xạ trị áp sát.

Các thông số điều trị LASER được đối chiếu cụ thể trong bảng dưới đây:

Bảng 4-5: Đối chiếu các thông số điều trị LASER diode

Các đặc điểm	Schueler A.O. [87]	Nghiên cứu này
Phân loại	RE I-V	Nhóm A, B
Điểm chiếu (μm)	350 - 400	350 - 400
Đường kính u (mm)		
Trung bình	6,1	3,3
Min – Max	1,0-15,6	0,25-15,0
Công suất (mW)		
Trung bình	539	614
Min – Max	150-1500	200-1000
Thời gian 1 lần chiếu LASER (phút)	13,5	6,4
Tổng thời gian điều trị (phút)	51,0	15,8
Tổng số chu kỳ LASER	4,3	1,85

Từ bảng đối chiếu 4.5 trên cho thấy các thông số điều trị LASER diode trong nghiên cứu của Schueler A.O. có một số khác biệt so với trong nghiên

cứu của chúng tôi. Thứ nhất về dân số chọn mẫu, chúng tôi chọn bệnh giai đoạn sớm thuộc nhóm A và B (phân loại quốc tế UTNBVM nội nhãn) trong khi đó tác giả Schueler A.O. chọn tất cả các bệnh có phân loại theo Reese Ellsworth từ I đến V. Do đó đường kính trung bình của các khối u trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn khi đối chiếu với tác giả Schueler A.O. Công suất điều trị LASER trung bình của chúng tôi hơi cao hơn so với của Schueler A.O. mặc dù các nghiên cứu sử dụng cùng một loại máy LASER diode và kết hợp với đèn soi đáy mắt đội đầu có cùng kích thước điểm chiếu. Tuy nhiên, có một sự khác biệt là trong nghiên cứu của tác giả Schueler A.O. thực hiện chiếu tia LASER ngay trong vòng 2 giờ sau khi truyền hóa chất Carboplatin, điều này giúp làm tăng tính nhạy cảm của khối u với tác nhân hóa trị và năng lượng nhiệt của LASER [109], giúp làm tăng hiệu quả điều trị khối u, đồng thời giảm tác dụng phụ của hóa trị và tia LASER do có thể giảm liều lượng sử dụng của thuốc hóa trị và năng lượng LASER. Đây là một xu hướng mới trong điều trị UTNBVM hiện nay trên thế giới, đó là phối hợp điều trị nhiệt và hóa trị nền toàn thân với hóa chất Carboplatin trong vòng 1 đến 2 giờ để tăng tác dụng hiệp đồng của hai phương pháp trị liệu này. Tuy nhiên, việc điều trị phối hợp này chỉ có thể thực hiện được dễ dàng ở một trung tâm điều trị đa mô thức cho bệnh ung thư với đầy đủ các khoa và phương tiện điều trị như khoa ung bướu nhi để hóa trị toàn thân, khoa ung thư mắt để điều trị LASER diode tại chỗ, ... Nếu bệnh nhân phải điều trị ở hai bệnh viện riêng biệt như trong nghiên cứu này nói riêng (Bệnh viện ung bướu TP.HCM, Bệnh viện Mắt TP.HCM) và tình hình thực tiễn hiện nay tại Việt Nam nói chung thì việc phối hợp hai phương pháp điều trị nhiệt và hóa trị toàn thân trong vòng 1 đến 2 giờ vướng phải rất nhiều khó khăn về việc an toàn vận chuyển bệnh nhân giữa hai bệnh viện, chạy đua với thời gian, thủ tục hành chính và thủ tục bảo hiểm y tế phức tạp. Do đó, hiện nay vẫn chưa triển khai được việc điều trị phối hợp giữa hai bệnh viện

nhằm làm tăng hiệu quả điều trị đồng thời giảm tác dụng phụ của từng phương pháp điều trị bằng việc giảm liều lượng sử dụng của từng phương pháp.

Bên cạnh đó tác giả Scheler A.O. thực hiện điều trị LASER theo chu kỳ lặp lại mỗi 3 tuần, trong khi nghiên cứu này lại chu kỳ mỗi 4 tuần theo hầu hết các y văn. Các chu kì điều trị LASER ngắn hơn trong nghiên cứu của Schueler A.O. có thể là một nguyên nhân khác giúp giảm công suất LASER khi điều trị vì các tế bào u vẫn còn tổn thương hoại tử từ lần điều trị trước nhiều hơn, nên có thể nhạy cảm hơn với năng lượng nhiệt của LASER. Tuy nhiên việc sử dụng chu kì lặp lại mỗi 3 tuần sẽ gây khó khăn cho quá trình đi lại tái khám của bệnh nhân, và đặc biệt là quá trình gây mê nội khí quản nhiều lần gần nhau có nhiều nguy cơ cho bệnh nhi. Hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu nào trên thế giới cho thấy việc lặp lại điều trị LASER mỗi 3 tuần có hiệu quả cao hơn điều trị lặp lại mỗi 4 tuần và các y văn trên thế giới vẫn đưa ra quy trình lặp lại điều trị mỗi 4 tuần cho cả điều trị LASER và áp lạnh [27].

Thời gian chiếu LASER trong 1 chu kỳ điều trị của chúng tôi thấp hơn của Schueler A.O. Tổng thời gian điều trị và tổng số chu kỳ điều trị trung bình trong nghiên cứu này cũng thấp hơn do chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân giai đoạn sớm với các khối u có đường kính trung bình nhỏ hơn trong nghiên cứu của Schueler A.O. Điều này cũng lí giải vì sao trong nghiên cứu của chúng tôi có mức năng lượng tối đa là 1000 mW, trong khi đó tác giả Schueler A.O. sử dụng mức năng lượng tối đa lên đến 1500 mW do có nhiều bệnh giai đoạn nặng với u to và dày hơn, kích thước u trung bình lớn hơn.

Từ các bàn luận trên cho thấy các thông số điều trị LASER trung bình trong nghiên cứu này tương đối hợp lý và phù hợp với điều kiện điều trị hiện tại của chúng tôi. Khi khảo sát các thông số điều trị giữa nhóm u ban đầu và u mới nhận thấy các thông số điều trị LASER của nhóm u mới nhỏ hơn so với

nhóm u ban đầu có ý nghĩa thống kê. Do các u mới được phát hiện sớm trong quá trình theo dõi với đường kính nhỏ hơn và được điều trị với mức năng lượng và thời gian thấp hơn. Trong khi đó, so sánh các thông số LASER giữa nhóm mắt đơn u và đa u cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê và hai nhóm này cũng có đường kính u trung bình tương đương nhau (Bảng 3.2). Do đó cho thấy việc phát hiện u ở giai đoạn sớm để điều trị khi u còn nhỏ rất quan trọng trong việc giảm mức năng lượng và thời gian điều trị cho bệnh nhân. Từ kết quả của nghiên cứu này nhận thấy: nhóm u mới có đường kính trung bình là $2,52 \pm 1,26$ mm sử dụng mức công suất LASER trung bình 506 ± 252 mW, thời gian chiếu LASER trung bình là $5,07 \pm 4,62$ phút và cần $1,41 \pm 0,69$ chu kỳ điều trị; nhóm u ban đầu với đường kính trung bình là $3,61 \pm 2,38$ mm sử dụng mức công suất LASER trung bình là 656 ± 219 mW, thời gian chiếu LASER trung bình $6,87 \pm 5,08$ phút và cần $2,07 \pm 1,25$ chu kỳ điều trị. Điều này giúp dự đoán việc hiệu chỉnh các thông số LASER phù hợp trên máy trong quá trình chiếu LASER để đạt hiệu quả điều trị cao nhất, đặc biệt trong các trường hợp khối u không có sự thay đổi màu sắc rõ ràng (chuyển sang trắng hoặc xám) sau khi đã hấp thụ đủ lượng nhiệt, nhằm tránh điều trị LASER quá tay, với công suất quá cao, thời gian quá dài, có thể dẫn đến các biến chứng của LASER như tổn thương vùng võng mạc lân cận do lượng nhiệt thừa lan tỏa gây xuất huyết dịch kính nhiều do tổn thương các mạch máu nhỏ của khối u, thậm chí vỡ khối u gây gieo rắc vào trong dịch kính. Thông thường, khi bắt đầu điều trị, để chọn lựa công suất LASER phù hợp, phẫu thuật viên sẽ chỉnh máy về mức thấp nhất khoảng 200 mW rồi tăng dần mỗi 50 mW, cố định điểm chiếu ở vị trí trung tâm khối u cho đến khi điểm này chuyển màu trắng hoặc xám là mức công suất phù hợp. Với mức công suất phù hợp này, tia LASER sẽ được di chuyển dần ra xung quanh sao cho khối u chuyển màu đồng nhất. Việc đánh giá sự chuyển màu của khối u cũng gây nhiều khó khăn đối với các

phẫu thuật viên mới, do không có bảng màu chuẩn để so sánh, chủ yếu chỉ dựa vào khám lâm sàng và kinh nghiệm của phẫu thuật viên, so sánh với màu sắc của các mô u lân cận điểm chiếu LASER. Do đó khi thực hiện chiếu LASER đặc biệt trong lúc đang điều chỉnh để chọn mức công suất phù hợp, không được di chuyển điểm chiếu mà phải cố định tại một vị trí ở trung tâm khối u để làm tăng nhiệt độ đầy đủ làm chuyển màu khối u. Đôi khi, một số khối u không có sự chuyển màu rõ rệt. Mỗi lần tăng công suất LASER mỗi 50 mW sẽ phải chờ khoảng vài giây đến một phút để xem khối u có chuyển màu hay không, nếu khối u to, sẽ gây mất nhiều thời gian trong quá trình chọn lựa công suất phù hợp. Ngoài kích thước của khối u, sự hấp thu nhiệt năng từ tia LASER của mỗi khối u còn phụ thuộc vào mật độ tế bào biểu mô sắc tố võng mạc, bản chất của từng khối u, cũng như độ biệt hóa, mật độ và thể tích của khối u.

Chúng tôi khảo sát sự liên quan giữa tổng thời gian điều trị và đường kính trung bình của khối u với hi vọng có thể giúp hỗ trợ việc dự đoán tổng thời gian điều trị và tiên lượng đáp ứng điều trị một cách nhanh chóng, vì đường kính khối u là một đặc điểm khả thi trong việc đánh giá trên lâm sàng khi soi đáy mắt. Trong khi đó, chiều dày khối u rất khó đánh giá trên khám lâm sàng soi đáy mắt, thường phải dựa vào kết quả siêu âm. Tuy nhiên siêu âm bỏ sót u lên đến 22% trong các giai đoạn sớm (Bảng 3.1) nên không thể đánh giá hoặc dự đoán các thông số điều trị dựa vào chiều dày hoặc thể tích u cho tất cả các khối u. Bên cạnh đó, không thể thực hiện sinh thiết để xác định bản chất của các khối u để giúp dự đoán tiên lượng điều trị, vị trí của khối u không đặc trưng cho từng khối u vì có thể có nhiều khối u ở cùng vị trí chu biên hoặc trung tâm. Do đó, đường kính u là một đặc điểm dễ đo lường và đánh giá của khối u để giúp tiên lượng việc điều trị trên lâm sàng. Phương trình hồi quy tuyến tính logarit log – log cho thấy có sự tương quan rất cao giữa tổng thời gian điều trị

và đường kính khối u (adjusted R = 0,87; p < 0,001). Tổng thời gian điều trị của khối u (phút) được dự đoán bằng bình phương giá trị tuyệt đối của đường kính khối u (tính bằng mm) qua phương trình hồi quy tuyến tính logarit. Kết quả này chưa được ghi nhận trong các nghiên cứu khác trên thế giới.

4.2. TÍNH AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA LIỆU PHÁP LASER DIODE PHỐI HỢP HÓA TRỊ NỀN TOÀN THÂN

4.2.1. Sự thoái triển của khối u được điều trị bảo tồn

Trong nghiên cứu này không ghi nhận được sẹo loại 0 (u biến mất hoàn toàn), và sẹo loại 1 (sẹo chỉ có can xi) trong quá trình theo dõi. Có 8 sẹo loại 2 (mô thoái triển không có can xi) (6%), 32 sẹo loại 3 (sẹo hỗn hợp có can xi) (24%), 95 sẹo loại 4 (sẹo teo hắc vông mạc) (70%) (Bảng 3.5).

Từ kết quả của phương trình hồi quy logistic đa biến ở bảng 3.6 cho thấy các yếu tố đường kính và vị trí của khối u có ảnh hưởng đến hình thái sẹo thoái triển. Cụ thể khi đường kính u > 3 mm thì các khối u thoái triển thành sẹo loại 2 và 3 chiếm ưu thế hơn so với sẹo loại 4 có ý nghĩa thống kê (OR = 13,31; 95%CI: 4,27 - 41,49; p < 0,001). Khi u ở vị trí chu biên thì khả năng thoái triển thành sẹo loại 2 và 3 ít hơn sẹo loại 4 có ý nghĩa thống kê (OR = 0,2; 95% CI: 0,07 - 0,61; p = 0,004). Tuổi lúc nhập viện, tình trạng mắt đa u hoặc đơn u và công suất điều trị LASER không ảnh hưởng đến hình thái sẹo thoái triển (p > 0,05).

Khi đối chiếu về hình thái sẹo thoái triển trong các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận các kết quả sau:

Theo Berry J.L. sẹo thoái triển loại 4 được quan sát thấy ở 45% đến 85% mắt được điều trị với hóa trị toàn thân và điều trị tại chỗ [19]. Kết luận này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ sẹo loại 4 là 70%.

Theo Ghassemi F. báo cáo năm 2013 [42] nghiên cứu tiên cứu được thực hiện trên 100 khối u của 57 mắt đã được điều trị bằng hóa trị toàn thân và điều trị tại chỗ (LASER hoặc áp lạnh). Các khối u nhỏ hơn có khả năng cao thoái triển thành sẹo loại 4, các khối u lớn hơn có nhiều khả năng trở thành sẹo loại 1. Khối u được điều trị bằng LASER thoái triển thành sẹo loại 3 sau 3 tháng (57,9%) và sẹo loại 4 sau 6 và 8 tháng điều trị lần lượt là 51,4% và 59,5%. Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi là sẹo loại 3 và 4 chiếm ưu thế, các khối u nhỏ có khả năng cao thoái triển thành sẹo loại 4.

Theo Schueler A.O. [87] báo cáo năm 2003 khi kết thúc điều trị trên 55 khối u của 26 bệnh nhân bị UTNBVM hai mắt ghi nhận được 16 u có sẹo thoái triển loại 3 (29%), 1 khối u có sẹo thoái triển loại 2 (2%), 15 khối u có sẹo thoái triển loại 1 (27%) và 21 khối u xuất hiện sẹo phẳng loại 4 (38%). Hai khối u không xác định được kiểu sẹo thoái triển điển hình nào (4%). Trong nghiên cứu này thì sẹo loại 3 và 4 vẫn chiếm ưu thế tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi với sẹo loại 4 nhiều hơn sẹo loại 3.

Theo tác giả Shields C.L. [96] báo cáo năm 2009 nghiên cứu thực hiện trên 557 khối u với 6 chu kỳ hóa trị và điều trị tại chỗ (LASER hoặc áp lạnh). Các kết quả ghi nhận được là: 10 sẹo loại 0 (1,8%), 75 sẹo loại 1 (13,5%), 28 sẹo loại 2 (5,0%), 127 sẹo loại 3 (22,8%) và 317 sẹo loại 4 (56,9%). Các khối u có độ dày ban đầu từ 3 mm trở xuống thoái triển thường nhất thành sẹo loại 4 (92%), các khối u từ 3 đến 8 mm thoái triển thành sẹo loại 3 (34%) hoặc loại 4 (40%) và các khối u dày hơn 8 mm thoái triển thành sẹo loại 1 (40%) hoặc sẹo loại 3 (49%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, các u có kích thước nhỏ thường thoái triển thành sẹo loại 4, và u có kích thước lớn hơn thường thoái triển thành sẹo loại 3, khi đường kính u tăng lên thì tỉ lệ sẹo loại 3 tăng lên so với sẹo loại 4 có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên một điểm khác biệt

là trong nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận sẹo loại 1 (chỉ có khối canxi) và sẹo loại 0 (u hoàn toàn biến mất). Điều này có thể được giải thích do trong nghiên cứu này, điều trị LASER được thực hiện ngay từ đầu cho tất cả các khối u ngoại trừ u nằm ở vùng hoàng điểm hoặc có phủ bờ gai thị, do đó không ghi nhận trường hợp u biến mất hoàn toàn, việc điều trị bằng LASER diode tối thiểu sẽ để lại một vết sẹo phẳng teo hắc võng mạc do tác dụng của nhiệt lên võng mạc. Hiện tượng sẹo loại 0 khi khối u biến mất hoàn toàn chỉ có thể xảy ra đối với các u rất nhỏ có thể tự thoái triển và biến mất với hóa trị 3 loại thuốc. Tuy nhiên, khả năng thoái triển hoàn toàn của các khối u thấp và tái phát cao sau khi kết thúc hóa trị toàn thân khi không phối hợp với các phương pháp điều trị tại chỗ [89], [107], [113]. Bên cạnh đó, thực trạng về điều kiện kinh tế gia đình hoặc việc đi lại khó khăn, kết hợp với thể trạng bệnh nhi yếu do đang hóa trị toàn thân hoặc nếu bệnh nhi có bội nhiễm siêu vi, vi trùng có thể gây trì hoãn quá trình gây mê điều trị trong những lần khám sau. Tất cả lí do này có thể làm trì hoãn việc điều trị làm u tiếp tục tăng kích thước gây trở ngại cho quá trình điều trị bảo tồn, đặc biệt khi u nằm ở vùng võng mạc chu biên có thể xâm lấn bán phần trước hoặc không thể tiếp cận bằng tia LASER để điều trị bảo tồn nữa. Do đó, liệu pháp LASER được chúng tôi thực hiện ngay khi khám mê soi đáy mắt phát hiện khối u nếu việc điều trị này không gây đe dọa đến thị lực (như trường hợp u nằm ở vùng hoàng điểm và gai thị) để có được hiệu quả điều trị sớm nhất ngay khi vừa phát hiện khối u. Khi đó các khối u nhỏ có khả năng cao thoái triển thành sẹo phẳng teo hắc võng mạc (sẹo loại 4) do tác dụng nhiệt của tia LASER và không ghi nhận trường hợp u biến mất hoàn toàn (sẹo loại 0) như trong một số nghiên cứu khác. Các khối u to hơn có hoại tử và canxi trong mô u, khi thoái triển các mô u có thể tiêu biến hoàn toàn chỉ còn lại lõi canxi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sẹo loại 1 (sẹo thoái triển chỉ có canxi). Điều này có thể được giải thích do chúng tôi điều

trị với LASER ngay từ đầu nếu việc điều trị không gây ảnh hưởng đến thị lực, do đó khi u thoái triển sẽ có lõi can xi trên nền sẹo teo hắc võng mạc bên dưới khối u.

Cũng theo tác giả Shields C.L. [96] các yếu tố dự đoán hình thái sẹo thoái triển chủ yếu là vị trí và đường kính khối u. Cụ thể khi đường kính khối u lớn, vị trí ở vùng hoàng điểm hoặc khoảng cách gần hố trung tâm hơn thì khả năng u sẽ thoái triển thành sẹo loại 3 cao hơn. Ngược lại, khi đường kính khối u nhỏ, khoảng cách xa hố trung tâm hơn, khả năng u sẽ thoái triển thành sẹo loại 4 cao hơn. Kết quả này phù hợp với kết luận trong nghiên cứu của chúng tôi.

Theo Chawla B. báo cáo năm 2016 [26] nghiên cứu thực hiện trên 216 khối u của 119 mắt, ghi nhận các kiểu sẹo thoái triển sau: sẹo thoái triển loại 4 (50,2%), loại 3 (31,7%), loại 1 (11,1%) và loại 2 (7%). Các yếu tố dự đoán của sẹo thoái triển loại 4 là các khối u nhỏ hơn, vị trí phía trước hơn, tuổi bệnh nhân trẻ hơn; sẹo thoái triển loại 3 có liên quan đến các khối u lớn hơn, vị trí ở gần hoàng điểm và tuổi bệnh nhân lớn hơn. Kết luận này cũng tương tự như kết luận của tác giả Shields C.L. [96] theo phân tích ở trên và của chúng tôi về vai trò của đường kính và vị trí u đối với các hình thái sẹo thoái triển. Nhưng tác giả Shields C.L. và chúng tôi không ghi nhận mối tương quan giữa tuổi bệnh nhân và hình thái sẹo với phân tích hồi quy đa biến. Tuy nhiên, yếu tố này cũng cần phải được lưu ý trên lâm sàng, vì những trường hợp bệnh nhân phát hiện bệnh muộn hơn, nhập viện điều trị muộn hơn, khối u sẽ phát triển to hơn gây ảnh hưởng đến hình thái thoái triển, đặc biệt đối với các trường hợp UTNBVM hai mắt khi các khối u đã hình thành từ rất sớm ngay khi đứa trẻ được sinh ra.

Biểu đồ 3.10 góp phần khẳng định mối tương quan giữa các hình thái

sẹo thoái triển và đường kính u, cho thấy khi đường kính u tăng đặc biệt trên 3 mm thì khả năng thoái triển thành sẹo loại 3 tăng nhanh, khả năng thoái triển thành sẹo loại 4 giảm dần, khả năng thoái triển thành sẹo loại 2 gần như không thay đổi.

4.2.2. Sự tái phát u tại chỗ

Trong nghiên cứu này, thời gian tái phát u trung bình là $27,1 \pm 14,2$ tháng tính từ thời điểm nhập viện đầu tiên bắt đầu điều trị (tái phát sớm nhất lúc 9 tháng và muộn nhất là 61 tháng) (Biểu đồ 3.11). Từ đó, nhận thấy sự tái phát u có thể xảy ra rất sớm ngay sau khi kết thúc đợt điều trị đầu tiên (điều trị laser diode tại chỗ và 6 chu kỳ hóa trị) hoặc có thể rất muộn thậm chí đến sau 5 năm theo dõi. Thời điểm tái phát trung bình là sau khoảng 2 năm theo dõi. Khi đối chiếu với nghiên cứu của tác giả Schueler A.O. [87] có thời gian theo dõi trung bình là 1,6 năm và với các khối ở tất cả giai đoạn bệnh (Reese Ellsworth từ nhóm I đến nhóm V) thì sự tái phát xuất hiện rất sớm trung bình 3,2 tháng sau khi kết thúc đợt điều trị đầu tiên. Tương tự, theo tác giả Berry J.L. hầu hết các u tái phát tại võng mạc xảy ra trong khoảng 3 năm theo dõi [19]. Các kết luận này tương đồng với kết quả của nghiên cứu này. Do đó, việc theo dõi các trường hợp điều trị bảo tồn mắt bị UTNBVM phải được thường xuyên và chặt chẽ nhằm phát hiện kịp thời các trường hợp tái phát để điều trị sớm đặc biệt là trong những năm đầu đời.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ u tái phát không cao chỉ chiếm 8,9% (12/135 u đáp ứng điều trị bảo tồn sau đợt điều trị ban đầu) (Bảng 3.7), có thể do chúng tôi chỉ chọn điều trị những trường hợp UTNBVM giai đoạn sớm (nhóm A, B). Tỉ lệ tái phát trong nghiên cứu của tác giả Schueler A.O. [87] là 38%, trong nghiên cứu của tác giả Ghassemi F. [42] là 40 % cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi do hai tác giả này chọn bệnh nhân bị UTNBVM ở tất cả các giai đoạn

bệnh kể cả giai đoạn nặng (Phân loại Reese Ellsworth từ nhóm I đến nhóm V). Theo bài tổng quan của tác giả Berry J.L. [19] tỷ lệ khối u tái phát sau khi hóa trị toàn thân mà không cần điều trị tại chỗ phối hợp khoảng từ 35% đến 45%, trong khi tỷ lệ u tái phát sau khi hóa trị phối hợp điều trị tại chỗ hỗ trợ ở mức 17% đến 18% nói chung trong tất cả giai đoạn.

Đa số các khối u chỉ tái phát 1 lần (9/12 u), 2 u tái phát 2 lần và 1 u tái phát 3 lần (Bảng 3.7). Trong đó có 3/12 u tái phát là u mới nằm ở vị trí chu biên và đều tái phát 1 lần. Cho thấy u mới cũng có thể tái phát và đặc biệt ở vị trí chu biên mặc dù các khối u mới đều nhỏ hơn u ban đầu và đáp ứng điều trị tốt với năng lượng LASER thấp hơn và thời gian điều trị ngắn hơn so với u ban đầu. Do đó cần lưu ý khi điều trị các khối u ở vị trí chu biên bằng LASER diode vì đây là vị trí khó tiếp cận bằng tia LASER, khi đó tia LASER có thể bị chiếu ở một góc nghiêng không phải vuông góc đến bề mặt u, nếu không thể tiếp cận toàn bộ bề mặt u bằng LASER thì phải kết hợp một phương pháp điều trị tại chỗ khác hỗ trợ, đó là liệu pháp áp lạnh. Tất cả 12 u tái phát trong nghiên cứu này đều thuộc nhóm mắt đa u cho thấy tính chất đa u có thể là một yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng tái phát khi điều trị bảo tồn UTNBVM.

Trong nghiên cứu chúng tôi có 12 u tái phát của 12 mắt được chỉ định điều trị tại chỗ bổ sung, không phối hợp với hóa trị nền toàn thân. Liệu pháp LASER diode đơn thuần được chỉ định để điều trị các khối u tái phát tại chỗ. Tuy nhiên, 4 mắt có khối u tái phát ra chu biên vượt quá khả năng tiếp cận của tia LASER diode, do đó phải kết hợp với liệu pháp áp lạnh để cứu mắt. Bảng 3.8 cho thấy có 8 khối u tái phát của 8 mắt được điều trị bằng LASER đơn thuần đạt hiệu quả đáp ứng điều trị hoàn toàn và giữ được mắt. Có 4 mắt được điều trị LASER phối hợp liệu pháp áp lạnh, kết quả chỉ có 1 mắt có u tái phát đáp ứng điều trị bảo tồn nên giữ được mắt, còn 3 mắt có u tái phát không đáp

ứng điều trị phải cắt bỏ nhãn cầu. Do đó quá trình theo dõi sau điều trị rất quan trọng. Việc thăm khám cẩn thận và phát hiện sớm các u tái phát giúp điều trị bảo tồn hiệu quả chỉ bằng liệu pháp LASER tại chỗ. Nếu các khối u tái phát to ra chu biên nhiều, đòi hỏi phải phối hợp với liệu pháp áp lạnh nhưng kết quả điều trị không cao. Trong quá trình điều trị và tái khám, việc đánh giá các khối u và hình thái sẹo thoái triển rất quan trọng, đòi hỏi nhiều kinh nghiệm của các phẫu thuật viên do chủ yếu dựa vào thăm khám lâm sàng, cần tránh bỏ sót các trường hợp tái phát, đặc biệt khi sẹo thoái triển có mô nhầy hoặc hỗn hợp do các tế bào thoái triển dạng này rất khó phân biệt với các tế bào u hoạt hóa trở lại. Nếu điều trị quá tay sẽ gây tác dụng phụ hoặc tổn thương cho các mô võng mạc lành, làm giảm thị lực, nếu bỏ sót các khối u sẽ to lên đôi khi khó kiểm soát, gây khó khăn trong điều trị bảo tồn mắt hoặc thậm chí xâm lấn ra khỏi nhãn cầu. Thời gian tái khám trong những trường hợp mắt đa u cần ngắn hơn so với các trường hợp mắt đơn u do tính chất dễ tái phát của những mắt này, tránh để tình trạng xảy ra u tái phát lan rộng gây khó khăn cho việc điều trị bảo tồn đặc biệt là các khối u ở vị trí chu biên.

4.2.3. Biến chứng

Bảng 3.9 cho thấy trong 50 mắt được điều trị bảo tồn, đa số không có biến chứng sau điều trị LASER (40 mắt, 80%), 6 mắt có dải xơ và/hoặc xuất huyết dịch kính tự hồi phục (12%) và 4 mắt có xuất huyết kéo dài và kèm gieo rắc trong dịch kính (8%). Đây là 4 trường hợp không đáp ứng điều trị bảo tồn, u phát triển lớn thêm nên đã được cắt bỏ nhãn cầu sau đó. Hiện tượng gieo rắc dịch kính trong 4 trường hợp này khó phân biệt giữa u không đáp ứng điều trị gây gieo rắc dịch kính hoặc do biến chứng vỡ bao khối u khi công suất LASER sử dụng đột ngột quá cao. Việc tuân thủ nghiêm ngặt quy tắc chọn lựa công suất LASER trong quá trình điều trị từ mức thấp nhất tăng dần đến khi phù hợp

làm khối u chuyển màu dần dần, mà không dùng công suất LASER cao đột ngột ngay từ đầu nhằm giúp tránh biến chứng làm vỡ bao khối u. Nếu trong trường hợp nghi ngờ gieo rắc dịch kính do tia LASER gây thủng bao khối u làm mô u thoát ra ngoài, thông thường có thể quan sát được hiện tượng này trong quá trình điều trị bằng đèn soi đáy mắt đội đầu kết hợp thấu kính 20D. Trong 4 trường hợp cắt bỏ nhãn cầu này nghĩ nhiều đến diễn tiến tự nhiên của khối u không đáp ứng điều trị bảo tồn bằng phương pháp điều trị nhiệt phối hợp hóa trị nền, mắt chuyển từ nhóm B sang nhóm C, D (phân loại UTNBVM quốc tế) nên có chỉ định cắt bỏ nhãn cầu. Ngoài ra, chúng tôi không ghi nhận các biến chứng khác trong nghiên cứu này như: đục thể thủy tinh khu trú, teo mống mắt khu trú, mờ đục giác mạc, dính mống mắt, bong võng mạc hoặc tắc mạch máu.

Khi đối chiếu với nghiên cứu của Chawla B. và cộng sự [26] thực hiện điều trị bảo tồn trên 216 khối u của 119 mắt nhóm A và B bằng hóa trị toàn thân phối hợp điều trị tại chỗ bằng LASER hoặc áp lạnh, không có mắt nào được điều trị xuất hiện các biến chứng như teo mống mắt khu trú, mờ giác mạc, dính mống, bong võng mạc hoặc tắc mạch máu. Kết luận này cũng tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu của tác giả Schueler A.O. [87] các biến chứng trong quá trình điều trị bao gồm đục giác mạc thoáng qua ở 2 mắt (6%), teo mống mắt khu trú ở 2 mắt (8,5%), đục thể thủy tinh chu biên ở 2 mắt (6%), bong võng mạc thoáng qua ở 1 mắt (3%) và teo hắc mạc lan tỏa ở 1 mắt (3%). Các biến chứng này không được ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả Chawla B và của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể do Schueler A.O. chọn cả những mắt giai đoạn nặng đưa vào trong nghiên cứu. Khi đó các khối u có thể lan rộng gây bong võng mạc, hoặc lan rộng ra chu biên gây khó khăn trong quá trình

thực hiện chiếu LASER ở vị trí này.

Các biến chứng như đục giác mạc thoáng qua, teo mống mắt khu trú và đục thể thủy tinh khu trú thường xuất hiện khi tia LASER vô tình tiếp xúc vào các cấu trúc giải phẫu này trong quá trình điều trị. Điều này có thể gặp khi thực hiện điều trị các khối u vùng chu biên, đồng tử dẫn không tốt, quan sát không rõ vị trí cần điều trị, không cố định mắt tốt hoặc tia LASER bị di lệch trong quá trình chiếu tia. Đây là những biến chứng có thể dự phòng được bằng huấn luyện kỹ thuật điều trị tốt. Trong quá trình điều trị đồng tử phải được nhỏ dẫn tối đa, kết hợp ấn củng mạc thành thạo để giúp quan sát rõ khối u đặc biệt khi u ở vị trí chu biên, giữ nhãn cầu thật ổn định (do nhãn cầu có thể di chuyển trong quá trình bệnh nhân được gây mê), kiểm soát thật chặt chẽ vị trí được chiếu tia và sự di chuyển của tia LASER, tránh chiếu tia LASER vào mạch máu lớn và vào vùng võng mạc lành. Các biến chứng khác như xuất huyết, dải xơ co kéo, bong võng mạc, tắc mạch máu võng mạc, dính mống, ... thường liên quan đến quá trình viêm, hoại tử, nhồi máu, xuất huyết khối u trong quá trình điều trị. Khi đối chiếu với các tác giả khác trên thế giới chưa có nghiên cứu nào ghi nhận về tình trạng xuất huyết dịch kính thoáng qua tự hồi phục và các dải xơ trong dịch kính. Đây là các biến chứng được chúng tôi quan sát thấy và ghi nhận trong quá trình điều trị tại chỗ. Sự xuất huyết dịch kính này không xuất phát từ việc chiếu tia LASER trực tiếp vào các mạch máu lớn của khối u gây vỡ mạch máu mà có thể do quá trình hấp thụ nhiệt của khối u quá nhanh hoặc quá nhiều làm tổn thương các hệ thống mạch máu nhỏ của khối u. Trong nghiên cứu này sử dụng công suất điều trị trung bình cao hơn so với các nghiên cứu trên thế giới, đây cũng có thể là lí do ghi nhận các trường hợp xuất huyết dịch kính thoáng qua trong quá trình điều trị LASER. Tình trạng xuất huyết dịch kính này cũng được ghi nhận khi điều trị áp lạnh tương tự y văn. Các trường hợp xuất huyết này thường ít, thoáng qua và tự hồi phục hoàn toàn khi

bệnh nhân tái khám ở lần khám sau cách 1 tháng và không gây ra gieo rắc của khối u. Trong các trường hợp xuất huyết kéo dài, kèm theo gieo rắc dịch kính, các khối u tiến triển to hơn và không đáp ứng với điều trị bảo tồn bằng LASER diode đòi hỏi phải có các biện pháp điều trị phối hợp khác như xạ trị áp sát, hóa trị tiêm vào động mạch mắt hoặc hóa trị tiêm vào nội nhãn để bảo tồn mắt. Việc điều trị bệnh ung thư là điều trị đa mô thức, không thể có một phương pháp điều trị nào hoàn hảo cho một bệnh ung thư, mà tùy thuộc vào đáp ứng của từng loại tế bào, từng giai đoạn, từng loại biệt hóa và từng cơ địa của bệnh nhân. Quá trình điều trị bệnh ung thư đòi hỏi sự thận trọng trong chẩn đoán, chọn lựa phương thức điều trị và tiến hành điều trị, vì đây là một bệnh nguy hiểm đe dọa đến tính mạng và việc điều trị cũng mang đến nhiều tác dụng phụ không kém cho cơ thể. Đặc biệt đối với bệnh UTNBVM là một bệnh được chẩn đoán và điều trị chủ yếu phụ thuộc vào sự đánh giá trên hình thái lâm sàng của phẫu thuật viên. Từ các vấn đề trên cần lưu ý, trong quá trình điều chỉnh để tìm công suất LASER phù hợp nhất cho từng khối u cần phải rất thận trọng, nhằm tránh khối u hấp thu nhiệt quá nhanh hoặc quá mạnh, có thể gây ra các biến chứng xuất huyết hoặc thậm chí vỡ khối u, nhưng cũng không thể quá dè dặt dùng công suất LASER quá thấp, sẽ gây kéo dài quá trình điều trị, thời gian gây mê bệnh nhi dài hơn hoặc chu kỳ tái khám mỗi tháng lặp lại nhiều lần hơn, có thể dẫn đến nhiều tác dụng phụ của gây mê trên bệnh nhi, đồng thời đáp ứng điều trị LASER không cao gây tình trạng khối u chậm thoái triển, không thoái triển hoặc kháng trị gây nguy cơ tái phát hoặc di căn xâm lấn làm nguy hiểm đến tính mạng. Bên cạnh đó, quá trình điều trị LASER kéo dài gây đau và tổn thương đến cột sống cổ và thắt lưng của phẫu thuật viên đặc biệt khi sử dụng máy phát tia LASER tích hợp với đèn soi đáy mắt đội đầu để quan sát quá trình điều trị.

Các bệnh nhi được hóa trị tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM và đồng

thời được theo dõi các tác dụng phụ và di căn xa tại đây. Trong thời gian theo dõi tối thiểu 5 năm hoặc cho đến khi bệnh nhân bỏ tái khám, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có di căn xa hoặc bị các di chứng nặng nề kéo dài của hóa trị như: suy thận, điếc tai, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong số những bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi chỉ chọn vào nghiên cứu những bệnh nhân với kết quả giải phẫu bệnh không có nguy cơ cao xâm lấn ra khỏi nhãn cầu như: xâm lấn đến đầu xa của diện cắt thần kinh thị giác, xâm lấn củng mạc và bán phần trước, đồng thời loại ra khỏi mẫu nghiên cứu các trường hợp có nghi ngờ u xâm lấn ra khỏi nhãn cầu trên hình ảnh CT scan hoặc MRI. Do đó tất cả những bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu không có yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tỉ lệ sống còn. Đây cũng là lí do chúng tôi không ghi nhận ca tử vong nào cho đến khi kết thúc nghiên cứu hoặc bị mất dấu.

4.2.4. Sự bảo tồn nhãn cầu

Trong nghiên cứu này ghi nhận số mắt cắt bỏ nhiều nhất xảy ra vào năm thứ 3 sau khi điều trị lần đầu tiên (Bảng 3.10). Tất cả các trường hợp cắt bỏ nhãn cầu trong nghiên cứu này do biến chứng gieo rắc dịch kính và u to lên không đáp ứng điều trị bảo tồn đã được mô tả trong phần biến chứng trên. Tuy nhiên phép kiểm Fisher so sánh tỉ lệ xác suất có điều kiện giữa các năm không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỉ lệ bảo tồn mắt theo Kaplan Meier sau 1 năm là 98%, sau 3 năm và sau 5 năm là 91,9% (95% CI: 80,1% - 97,7%). Không giống với các loại ung thư khác, UTNBVM là một bệnh ung thư có thể điều trị được với tỉ lệ mắc bệnh giảm dần theo tuổi, cao nhất trong những năm đầu đời và gần như không xuất hiện khi trẻ trưởng thành. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì bệnh ổn định không có u mới xuất hiện sau 48 tháng theo dõi (Mục 3.1.3.1) và tỉ lệ giữ mắt theo Kaplan Meier ổn định sau

3 năm và 5 năm là 91,9% (Biểu đồ 3.12).

Khi đối chiếu với các nghiên cứu tương tự trên thế giới đánh giá kết quả điều trị bảo tồn mắt bị UTNBVM bằng LASER diode kết hợp với hóa trị toàn thân ghi nhận các kết quả như sau:

Theo nghiên cứu của tác giả Schueler A.O. và cộng sự [87] thực hiện điều trị bảo tồn trên 55 khối u của 26 bệnh nhân bị UTNBVM hai mắt bằng LASER diode và hóa trị toàn thân kết hợp 3 loại thuốc, sau thời gian theo dõi trung bình là 1,6 năm tỉ lệ giữ được nhãn cầu là 94% (33/35, 95%CI: 81,4% - 98,4%). Theo Chawla B. báo cáo năm 2016 [26] tỉ lệ giữ được mắt Kaplan Meier đến thời điểm 3 năm là 91,3% (95% CI: 86,0% - 97,0%). Các tỉ lệ này tương tự như kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.5. Sự bảo tồn thị lực

Trong nghiên cứu này có 41 mắt (82%) giữ được thị lực từ 0,1 trở lên và 9 mắt (18%) có thị lực kém dưới 0,1 (thị lực thập phân) (Bảng 3.11). Trong 9 mắt này có 4 mắt mất hết thị lực do không đáp ứng điều trị bảo tồn đã bị cắt bỏ và 5 mắt còn lại có thị lực kém dưới 0,1 do có u lan vào vùng võng mạc trung tâm cạnh gai thị và / hoặc hoàng điểm. Khi đối chiếu với các nghiên cứu tương tự khác trên thế giới về thị lực sau điều trị bảo tồn UTNBVM, chúng tôi ghi nhận các kết quả sau:

Bảng 4-6: Thị lực bảo tồn trong các nghiên cứu trên thế giới

Tác giả	Năm	Thời gian theo dõi	Thị lực
Desjardins L. [32]	2002	41 tháng	$\geq 20/200$: 76%
Ondracek O. [72]	2003	8,6 năm	$\geq 6/60$: 74%
Demirci H. [31]	2005	68 tháng	$\geq 20/200$: 67%
Chawla B. [26]	2016	22,6 tháng	$\geq 6/25$: 80%

Nghiên cứu này	2019	67,8 tháng	$\geq 1/10$: 82%
----------------	------	------------	-------------------

Theo nghiên cứu của tác giả Desjardins L. và cộng sự [32] thực hiện điều trị bảo tồn trên 37 mắt. Thời gian theo dõi trung bình là 41 tháng. Các kết quả thị lực được đánh giá ở độ tuổi trung bình là 54 tháng có 76% mắt đạt thị lực từ 20/200 trở lên. Kết quả này tương đương trong nghiên cứu của chúng tôi. Một báo cáo khác của cùng tác giả Desjardins L. và cộng sự [33] đánh giá thị lực ở 102 mắt, với thời gian theo dõi trung bình là 5 năm, 60% mắt có thị lực trên 20/40.

Theo nghiên cứu của tác giả Ondracek O. và Uncovska E. [72], đánh giá kết quả chức năng thị lực của các phương pháp khác nhau điều trị bảo tồn UTNBVM trên 54 mắt của 43 bệnh nhân. Thời gian theo dõi trung bình là 8,6 năm (từ 4 đến 15 năm). Kết quả thị lực được đánh giá ở 31 mắt của 27 trẻ em vì 23 mắt giai đoạn IV, V theo phân loại Reese- Ellsworth phải cắt bỏ nhãn cầu. Có 23/31 mắt (74%) có thị lực từ 6/60 trở lên. Chúng tôi nhận thấy rằng kết quả về thị lực hơi thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do dân số chọn mẫu là những bệnh nhân bị UTNBVM giai đoạn nặng hơn.

Theo tác giả Demirci H. và cộng sự báo cáo năm 2005 [31] thực hiện điều trị trên 54 mắt của 40 trẻ với hóa trị và điều trị tại chỗ với phân loại Reese-Ellsworth từ I đến V. Sau 68 tháng theo dõi trung bình, 36 mắt (67%) có thị lực cuối cùng là 20/200 (tương đương 0,1 của thị lực thập phân) hoặc tốt hơn. Kết quả này cũng thấp hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi có lẽ do trong nghiên cứu này tác giả chọn cả những bệnh nhân ở giai đoạn bệnh đã tiến triển nặng.

Theo nghiên cứu của Chawla B. và cộng sự [26] với cùng phương pháp điều trị và chọn mẫu, 80% mắt có thị lực cuối cùng tốt hơn hoặc bằng 6/24

(tương đương thị lực 0,25 theo thị lực thập phân) ở lần theo dõi cuối cùng. Kết quả này tương đương như trong nghiên cứu của chúng tôi với 82% có thị lực từ 1/10 trở lên.

4.2.6. Đánh giá tính an toàn và hiệu quả điều trị

Bảng 3.12 cho thấy phương pháp điều trị UTNBVM giai đoạn sớm bằng LASER diode phối hợp với hóa trị toàn thân làm nền cho tất cả bệnh nhân là một phương pháp điều trị an toàn. Chúng tôi không ghi nhận các trường hợp di căn tại chỗ hoặc di căn xa và các di chứng kéo dài toàn thân do hóa trị như suy thận, điếc tai hoặc ung thư máu. Bảng 3.13 cho thấy phương pháp điều trị UTNBVM giai đoạn sớm bằng LASER diode đạt hiệu quả về chức năng trong việc giữ lại thị lực giao tiếp (thị lực từ 1/10 trở lên) cho 82% trường hợp giúp bệnh nhân có khả năng học tập và hòa nhập vào cộng đồng. Đồng thời liệu pháp này cũng đạt hiệu quả về bảo tồn cấu trúc giải phẫu mắt với 92% mắt không phải cắt bỏ. Đây là một kết quả đáng khích lệ trong việc điều trị bệnh ung thư.

Bên cạnh đó, liệu pháp LASER diode là một liệu pháp điều trị có chi phí điều trị thấp, đồng thời được hệ thống bảo hiểm y tế quốc gia thanh toán gần như 100% do đó giúp làm giảm gánh nặng về kinh tế cho gia đình bệnh nhi bị UTNBVM. Cụ thể, chi phí điều trị tại Bệnh viện Mắt TP.HCM

- Chi phí điều trị LASER: 396 000 đồng / 1 lần
- Chi phí gây mê: 600 000 đồng / 1 lần
- Tổng chi phí 1 lần điều trị LASER có gây mê: 996 000 đồng.
- Tổng chi phí điều trị bệnh nhân phải thanh toán sau khi đã được chi trả bởi hệ thống bảo hiểm y tế: 5 000 đồng.

4.3. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN THỊ LỰC, SỰ TÁI PHÁT U VÀ CẮT BỎ NHÂN CẦU

4.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến thị lực bảo tồn

Từ kết quả của phân tích hồi quy logistic đa biến (Bảng 3.14) nhận thấy không có sự tác động của đường kính u, tuổi lúc nhập viện, tình trạng mắt đa u hoặc đơn u, tình trạng mắt có u mới hoặc không có u mới, năng lượng điều trị LASER, phân loại mắt đến tiên lượng thị lực của mắt điều trị bảo tồn (tất cả giá trị $p > 0,05$). Trong khi đó vị trí u ($p = 0,0171$) và tổng số chu kỳ điều trị LASER của khối u ($p = 0,0092$) được ghi nhận có ảnh hưởng đến thị lực bảo tồn. Cụ thể u vùng võng mạc chu biên có số lượng mắt bảo tồn đạt thị lực giao tiếp $\geq 0,1$ cao hơn so với u vùng trung tâm võng mạc có ý nghĩa thống kê (OR = 3,43; 95%CI: 1,25 - 9,43; $p = 0,0171$).

Một báo cáo tác giả Desjardins L. và cộng sự [33] đánh giá thị lực ở 102 mắt, với thời gian theo dõi trung bình là 5 năm, ghi nhận đường kính khối u ($p < 0,0003$) và vị trí gần với hoàng điểm ($p < 0,0001$) là yếu tố nguy cơ đáng kể nhất dẫn đến mất thị lực. Kết luận này về ảnh hưởng của vị trí khối u đến thị lực tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên chúng tôi không ghi nhận mối tương quan giữa thị lực và đường kính khối u trong phân tích hồi quy logistic đa biến. Điều này có thể được giải thích nếu khối u to nhưng nằm ở vùng võng mạc chu biên cũng không làm ảnh hưởng đến thị lực trầm trọng như trường hợp khối u nhỏ nhưng nằm ngay trung tâm hoàng điểm. Do đó, chúng tôi nhận thấy kích thước của khối u không có ảnh hưởng lớn đến thị lực như vị trí của khối u.

Theo nghiên cứu của tác giả Ondracek O. và Uncovska E. [72], đánh giá kết quả chức năng thị lực của các phương pháp khác nhau điều trị bảo tồn UTNBVM trên 54 mắt của 43 bệnh nhân. Thời gian theo dõi trung bình là 8,6 năm (từ 4 đến 15 năm) ghi nhận vị trí khối u là một yếu tố rất quan trọng có ảnh hưởng đến kết quả thị lực ($p = 0,037$). Đường kính khối u và hóa trị toàn

thân đều không ảnh hưởng đáng kể đến kết quả thị lực. Tác giả kết luận rằng hóa trị toàn thân kết hợp với các phương pháp điều trị tại chỗ cho kết quả tốt với mắt bị UTNBVM giai đoạn I đến III theo phân loại Reese-Ellsworth. Các kết luận này về mối tương quan giữa thị lực bảo tồn và vị trí khối u tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi.

Theo tác giả Demirci H. và cộng sự báo cáo năm 2005 [31] thực hiện điều trị trên 54 mắt của 40 trẻ với hóa trị và điều trị tại chỗ với phân loại Reese-Ellsworth từ I đến V. Sau trung bình 68 tháng theo dõi, Demirci H. cũng dùng phân tích đa biến cho thấy vị trí u ngoài vùng hoàng điểm là một yếu tố dự đoán cho khả năng thị lực đạt được từ 20/200 hoặc tốt hơn. Điều này phù hợp với kết luận của chúng tôi, vị trí của u nằm ở ngoài vùng trung tâm sẽ giúp bảo tồn được thị lực từ 0,1 hoặc tốt hơn có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của Chawla B. và cộng sự [26] với cùng phương pháp điều trị và chọn mẫu, kết quả thị giác cuối cùng kém hơn đáng kể ở mắt với khối u ở hoàng điểm ($P = 0,04$). Kết quả này tương đương như trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận về sự ảnh hưởng của tổng số chu kỳ điều trị đối với thị lực bảo tồn. Cụ thể những khối u có tổng số chu kỳ điều trị LASER nhiều hơn 2 chu kỳ làm giảm khả năng bảo tồn thị lực $\geq 0,1$ (OR = 0,20; 95% CI: 0,06 - 0,67; $p = 0,0092$). Điều này cho thấy những khối u đáp ứng điều trị kém hơn, cần điều trị với LASER diode tại chỗ nhiều lần hơn làm giảm khả năng bảo tồn được thị lực $\geq 0,1$. Trong các nghiên cứu khác trên thế giới về điều trị bảo tồn UTNBVM không ghi nhận được kết luận tương tự về sự ảnh hưởng của tổng số chu kỳ điều trị lên thị lực bảo tồn.

4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tái phát u tại chỗ

Kết quả của phân tích hồi quy logistic đa biến ở bảng 3.15 không ghi

nhận được ảnh hưởng của các yếu tố vị trí u, tuổi của bệnh nhân lúc nhập viện, tình trạng mắt đa u hoặc đơn u, công suất điều trị LASER, phân loại và hình thái sẹo thoái triển đến sự tái phát u tại chỗ (tất cả giá trị $p > 0,05$). Yếu tố đường kính khối u và tình trạng mắt có u mới làm tăng nguy cơ tái phát của khối u. Khi đường kính $u > 3$ mm sẽ làm tăng khả năng tái phát của khối u (OR = 7,16; 95%CI: 1,05 - 49,06; $p = 0,045$). Mắt có tình trạng xuất hiện u mới sẽ làm tăng khả năng tái phát của khối u (OR = 9,756; 95%CI: 1,04 - 91,87; $p = 0,0466$).

Khi đối chiếu với nghiên cứu của Schueler A.O. [87] nguy cơ tái phát khối u có tương quan với chiều cao khối u. Tỷ lệ tái phát là 17% đối với các khối u có chiều cao dưới 2 mm, 37% đối với các khối u có chiều cao từ 2 đến 4 mm và 63% đối với các khối u lớn hơn. Điều này cần được lưu ý đặc biệt khi điều trị bảo tồn các khối u có kích thước càng lớn. Kết luận này tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi, khả năng tái phát càng cao khi khối u càng lớn đặc biệt là khi đường kính > 3 mm.

Trong khi đó nghiên cứu của tác giả Berry L.J. ghi nhận hình thái thoái triển nguyên phát của khối u cũng có thể chỉ ra khả năng tái phát của u trên võng mạc [19]. Hình thái sẹo thoái triển lý tưởng nhất là loại 1 (mô sẹo chỉ có canxi) và loại 4 (sẹo phẳng teo hắc võng mạc), vì cả hai loại này đều cho thấy hình ảnh của các khối u không hoạt động, trong khi sẹo loại 2 (mô thoái triển không có canxi) và loại 3 (là một khối hỗn hợp có canxi) rất khó phân biệt với các mô u đang hoạt động. Do đó sẹo loại 2 và 3 có thể gây nhầm lẫn và khó khăn trong quá trình đánh giá liệu khối u còn hoạt động hay không để điều trị bổ sung hoặc chỉ theo dõi, nhằm tránh các tổn thương võng mạc do điều trị quá liều hoặc ngược lại bỏ sót các tế bào u gây khó khăn cho quá trình điều trị bảo tồn nếu khối u phát triển to hơn và gây gieo rắc, đặc biệt là đối với phẫu

thuật viên mới. Tuy nhiên, nghiên cứu này và các nghiên cứu khác trên thế giới không ghi nhận mối tương quan giữa hình thái sẹo thoái triển và nguy cơ tái phát của khối u [19]. Mặc dù thiếu bằng chứng trong y văn, song hầu hết các bác sĩ lâm sàng tin rằng hình thái sẹo thoái triển có mô nhầy (không phải canxi) liên quan với nguy cơ tái phát khối u võng mạc [19].

Trong nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận khi mắt có u mới xuất hiện sẽ làm tăng khả năng tái phát u, đồng thời tất cả u tái phát xảy ra ở mắt đa u và ở những bệnh nhi có độ tuổi dưới 12 tháng khi nhập viện. Kết luận này chưa được ghi nhận trong các nghiên cứu khác trên thế giới. Do đó cần phải thăm khám thận trọng những trường hợp bệnh nhân dưới 1 tuổi và đặc biệt khi mắt có nhiều u, với thời gian tái khám định kỳ ngắn hơn so với những trường hợp bệnh nhi trên 1 tuổi hoặc mắt đa u nhằm tránh bỏ sót các trường hợp tái phát.

4.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến (Bảng 3.16) không ghi nhận sự ảnh hưởng của đường kính khối u, vị trí khối u, tuổi bệnh nhân lúc nhập viện, tình trạng mắt đơn u hoặc đa u, tình trạng mắt có u mới hoặc không u mới đến tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu ($p > 0,05$) ngoại trừ yếu tố phân loại ($p = 0,0154$) và hình thái sẹo thoái triển ($p = 0,0351$). Cụ thể khi u thoái triển thành sẹo loại 4 có tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu thấp hơn so với khi u thoái triển thành sẹo loại 2 và 3 có ý nghĩa thống kê (OR = 0,14; 95%CI: 0,02 - 0,87; $p = 0,0351$).

Khi đối chiếu với các nghiên cứu trên thế giới, tác giả Chawla B. [26] ghi nhận các yếu tố nguy cơ của thất bại điều trị bảo tồn nhãn cầu bao gồm các khối u có kích thước lớn hơn ($p = 0,001$) và vị trí gần với cực sau ($p = 0,011$). Kết luận này không tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi vì chúng tôi không ghi nhận tác động trực tiếp của đường kính và vị trí khối u đến kết quả điều trị bảo tồn trong phân tích hồi quy logistic đa biến. Tuy nhiên đường kính

khối u trong nghiên cứu của chúng tôi có tác động trực tiếp lên hình thái sẹo thoái triển (Mục 3.2.1). Khi đường kính càng tăng thì khả năng u thoái triển thành sẹo loại 3 càng cao, và hình thái sẹo thoái triển loại này làm tăng nguy cơ cắt bỏ nhãn cầu. Khi khối u có cùng kích thước thì khối u nào thoái triển thành hình thái hỗn hợp (sẹo loại 3) sẽ có khả năng cắt bỏ nhãn cầu cao hơn, nếu thoái triển thành sẹo loại 4 thì khả năng cắt bỏ nhãn cầu sẽ giảm. Bên cạnh đó, theo tác giả Berry L.J. [19], hình thái sẹo loại 4 (sẹo phẳng teo hắc võng mạc) là dạng thoái triển lý tưởng do mô u hoàn toàn tiêu biến. Trong khi đó sẹo loại 2 (mô thoái triển không có canxi) và loại 3 (là một khối hỗn hợp có canxi) rất khó phân biệt với các mô u đang hoạt động có thể gây nhầm lẫn trong quá trình đánh giá điều trị, dễ gây bỏ sót các tế bào u hoặc các tế bào u lẫn trong mô thoái triển hoặc khối canxi không chuyển màu và đáp ứng điều trị kém gây khó khăn cho quá trình điều trị bảo tồn. Do đó hình thái sẹo thoái triển ảnh hưởng đến khả năng cắt bỏ nhãn cầu của mắt theo nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, nghiên cứu này còn ghi nhận khi u thuộc mắt có phân loại là nhóm B có khả năng cắt bỏ nhãn cầu thấp hơn nhóm A (OR = 0,13; 95%CI: 0,03 - 0,68; p = 0,0154). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 mắt bị cắt bỏ gồm 2 mắt nhóm A (7 u) và 2 mắt nhóm B (8 u). Tuy nhiên, số lượng mắt nhóm A (16 mắt; 32%) thấp hơn mắt nhóm B (34 mắt; 68%) có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.1) do đó có thể làm tăng khả năng cắt bỏ mắt tương đối của nhóm A so với nhóm B mặc dù mắt thuộc nhóm B ở giai đoạn bệnh nặng hơn. Một điều cần lưu ý là cả hai mắt nhóm A bị cắt bỏ đều có các khối u nhỏ hơn mắt nhóm B và nằm xa vùng gai thị và hoàng điểm, nhưng u tái phát ra vị trí chu biên không đáp ứng với điều trị LASER diode. Trong nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy tất cả các mắt bị cắt bỏ đều thuộc nhóm mắt đa u với độ tuổi lúc nhập viện dưới 12 tháng (Bảng 3.16). Do đó, khi sử dụng liệu pháp LASER diode trong điều trị bảo tồn UTNBVM cần lưu ý các khối u nằm ở vị trí chu

biên, vì đây là vị trí khó tiếp cận bằng tia LASER, đôi khi không thể chiếu tia hết toàn bộ bề mặt u phải phối hợp với một phương pháp điều trị tại chỗ khác là áp lạnh. Đồng thời cần đặc biệt lưu ý khi bệnh nhi nhập viện ở độ tuổi dưới 1 và mắt có nhiều u.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 50 trường hợp được chẩn đoán bị UTNBVM, đã cắt bỏ nhãn cầu 1 mắt và 1 mắt được điều trị bảo tồn bằng LASER diode và hóa trị nền tại bệnh viện Mắt TP.HCM trong thời gian từ tháng 1 năm 2005 đến tháng 1 năm 2014 chúng tôi rút ra các kết luận như sau:

1. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTNBVM hai mắt và các thông số kỹ thuật của liệu pháp LASER diode

Có 50 mắt được điều trị bảo tồn của 50 bệnh nhân (30 nam và 20 nữ) với độ tuổi trung bình $12,0 \pm 9,8$ tháng (từ 1 đến 38 tháng), gồm 16 mắt nhóm A (32%) và 34 mắt nhóm B (68%). Thời gian theo dõi trung bình là $67,84 \pm 25,82$ tháng (từ 6 đến 120 tháng). Có 139 khối u được điều trị bảo tồn với đường kính u trung bình $3,30 \pm 2,17$ mm trong đó 23,7% nằm ở võng mạc trung tâm và 76,3% nằm ở võng mạc chu biên.

Công suất LASER trung bình là 614 ± 240 mW và thời gian trung bình trong 1 lần chiếu tia là $6,4 \pm 5,0$ phút. Tổng thời gian điều trị LASER cho đến khi khối u thoái triển ổn định trung bình là $15,8 \pm 20,9$ phút và tổng số chu kỳ điều trị LASER trung bình là $1,85 \pm 1,14$ lần. Tổng thời gian điều trị trung bình của 1 khối u (phút) được ước lượng bằng bình phương giá trị tuyệt đối của đường kính khối u (mm).

2. Tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp LASER diode phối hợp hóa trị nền toàn thân

Phương pháp điều trị UTNBVM giai đoạn sớm bằng LASER diode phối hợp với hóa trị nền toàn thân là phương pháp điều trị an toàn có tỉ lệ u tái phát thấp (8,9%) và các biến chứng liên quan đến LASER thấp (20%) bao gồm dải

xơ ± xuất huyết dịch kính tự hồi phục (12%) và 8% xuất huyết kéo dài kèm gieo rắc dịch kính phải cắt bỏ nhãn cầu. Không ghi nhận các trường hợp di căn tại chỗ hoặc di căn xa và các di chứng kéo dài toàn thân do hóa trị như suy thận, điếc tai hoặc ung thư máu. Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu sau 5 năm là 91,9 % với 82% mắt được bảo tồn có thị lực giao tiếp từ 0,1 trở lên.

3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị bảo tồn thị lực, sự tái phát u và cắt bỏ nhãn cầu

Vị trí u ở chu biên và mắt có tổng số chu kỳ điều trị từ ≤ 2 là nhóm có tiên lượng thị lực bảo tồn tốt nhất. Đường kính u > 3 mm và tình trạng mắt xuất hiện u mới làm tăng khả năng tái phát của bệnh. Khi u thoái triển thành sẹo hỗn hợp làm tăng nguy cơ cắt bỏ nhãn cầu. Những bệnh nhi có độ tuổi dưới 12 tháng khi nhập viện và tình trạng mắt đa u cần được lưu ý trong quá trình thăm khám và phải được theo dõi sát để phát hiện u tái phát kịp thời và giảm nguy cơ cắt bỏ nhãn cầu.

KIẾN NGHỊ

Qua công trình nghiên cứu này, chúng tôi kiến nghị trong những trường hợp bệnh nhi bị UTNBVM hai mắt, mà tối thiểu một mắt còn ở giai đoạn sớm của bệnh (nhóm A và B theo Phân loại UTNBVM nội nhãn quốc tế), thì phương pháp điều trị nhiệt bằng LASER diode phối hợp với hóa trị nên là phương pháp điều trị nên được chọn lựa vì các lý do sau:

1. Đây là một phương pháp hiệu quả cao và an toàn nhằm giúp giữ lại được mắt và thị lực.
2. Liệu pháp này được chi trả bởi hệ thống bảo hiểm y tế do đó chi phí điều trị thấp.
3. Trang thiết bị dễ sử dụng và có thể trang bị được ở bệnh viện tuyến thành phố hoặc tuyến tỉnh.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. Phan Thị Anh Thư, Alexis Derumigny, Nguyễn Ngọc Châu Trang, Cung Thị Tuyết Anh, Nguyễn Công Kiệt (2019), “Kết quả điều trị LASER mắt ung thư nguyên bào võng mạc giai đoạn sớm được điều trị bảo tồn”, *Tạp chí Nhân khoa Việt Nam*, 56: 25-33.
2. Phan Thị Anh Thư, Alexis Derumigny, Nguyễn Ngọc Châu Trang, Cung Thị Tuyết Anh, Nguyễn Công Kiệt (2020), “Đánh giá hình thái sẹo thoái triển sau điều trị bảo tồn ung thư nguyên bào võng mạc giai đoạn sớm bằng LASER diode”, *Tạp chí Nhân khoa Việt Nam*, 57: 25-33.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Phạm Thị Minh Châu, Vũ Thị Bích Thủy, Phạm Trọng Văn (2020), "Nghiên cứu kết quả ban đầu điều trị u nguyên bào võng mạc có chỉ định bảo tồn nhãn cầu", *Tạp chí Nhãn khoa Việt Nam*, 57, trang 3 – 10.
2. Phan Dẫn, Phạm Trọng Văn (2003), *Laser ứng dụng trong nhãn khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Nguyễn Ngân Hà, Phạm Trọng Văn, Phạm Thị Minh Châu, và cộng sự (2016), "Dịch tễ học lâm sàng u nguyên bào võng mạc ở miền Bắc Việt Nam (2004 -2013)", *Tạp chí nghiên cứu y học*, 102(4), trang 129-136.
4. Nguyễn Công Kiệt (2007), "Giá trị của siêu âm và CT trong chẩn đoán ung thư nguyên bào võng mạc", *Tạp chí Y học TP HCM*, 11(1), trang 276 - 280.
5. Nguyễn Công Kiệt (2007), "Tình hình ung thư nguyên bào võng mạc ở các tỉnh phía Nam và hướng phát hiện sớm", *Tạp chí Y học TP HCM*, 11(1), trang 265-69.
6. Vũ Công Lập, Trần Công Duyệt, Đỗ Kiên Cường (2008), *Đại cương về laser y học và laser ngoại khoa*, Nhà xuất bản Y học, TP HCM.
7. Nguyễn Hoàng Viễn Thanh, Ngô Thị Thanh Thủy, Võ Thị Phương Mai, Quách Vĩnh Phúc, Nguyễn Ngọc Châu Trang, Cung Thị Tuyết Anh (2011), "Chẩn đoán và điều trị bướu nguyên bào võng mạc ở Thành phố Hồ Chí Minh", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 3, trang 141-148.
8. Phan Thị Anh Thư, Nguyễn Ngọc Châu Trang (2016), "Đánh giá kết quả điều trị bảo tồn ung thư nguyên bào võng mạc bằng laser diode", *Tạp chí Y học TP HCM*, 20(1), trang 89-93.

9. Phan Thị Anh Thư, Nguyễn Ngọc Châu Trang (2017), "Đánh giá các dạng thoái triển và mối tương quan với kích thước u sau điều trị bảo tồn ung thư nguyên bào võng mạc giai đoạn sớm", *Tạp chí Y học TP HCM*, 21(1), trang 77-82.
10. Nguyễn Ngọc Châu Trang (2001), *Đánh giá hiệu quả Carboplatin dưới kết mạc trong điều trị tại chỗ bướu nguyên bào võng mạc*, Luận án chuyên khoa 2, Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh.
11. Nguyễn Hoàng Yên (2011), "Khảo sát sự tương quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh và các marker tính trạng di truyền của ung thư nguyên bào võng mạc", *Tạp chí Y học TP HCM*, 15(1), trang 65-68.

TIẾNG NƯỚC NGOÀI

12. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP (2008), "A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results", *Ophthalmology*, 115(8), pp. 1398-1404.
13. Abramson DH (2014), "Retinoblastoma: saving life with vision", *Annu Rev Med.*, 65, pp. 171-184.
14. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL (2015), "Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement", *JAMA Ophthalmol.*, 133(11), pp. 1341-1347.
15. Akhiwu WO, Igbe AP (2012), *Epidemiology of Retinoblastoma*, IntechOpen.
16. AlAli A, Kletke S, Gallie B, Lam WC (2018), "Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists", *Asia-Pac J Ophthalmol*, 7(3), pp. 160–168.

17. American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force (2014), "Brachytherapy", *The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma*, 13, pp. 1–14.
18. Arupa G, Kim EN (2012), "Genetics of Retinoblastoma: Molecular and Clinical Aspects", *Retinoblastoma*, Jaypee Brothers Medical Publishers, pp. 24-36.
19. Berry JL, Kogachi K, Murphree AL, Jubran R, Kim JW (2019), "A Review of Recurrent Retinoblastoma: Children’s Hospital Los Angeles Classification and Treatment Guidelines", *Int Ophthalmol Clin*, 59(2), pp. 65–75.
20. Bowman RJ, Mafwiri M, Luthert P, Luande J, Wood M (2008), "Outcome of retinoblastoma in east Africa", *Pediatr Blood Cancer*, 50(1), pp. 160-162.
21. Broaddus E, Topham A, Singh AD (2009), "Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004", *Br J Ophthalmol*, 93(1), pp. 21–23.
22. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ (2002), "Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences", *Pediatrics*, 109(3), pp. E45.
23. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, Aerts I, Doz F, Desjardins L (2017), "Retinoblastoma: Update on Current Management", *Asia-Pac J Ophthalmol*, 6(3), pp. 290-295.
24. Chang CY, Chiou TJ, Hwang B, Bai LY, Hsu WM, Hsieh YL (2006), "Retinoblastoma in Taiwan: survival rate and prognostic factors", *Jpn J Ophthalmol*, 50(3), pp. 242-49.
25. Chawla B, Jain A, Azad R (2013), "Conservative treatment modalities in retinoblastoma", *Indian Journal of Ophthalmology*, 61(9), pp. 479-485.

26. Chawla B, Jain A, Seth R, et al. (2016), "Clinical outcome and regression patterns of retinoblastoma treated with systemic chemoreduction and focal therapy: A prospective study", *Indian J Ophthalmol*, 64(7), pp. 524-9.
27. Chawla B (2020), "Retinoblastoma: Diagnosis, Classification and Management", *Intraocular tumors*, Springer Nature Singapore, pp. 1-18.
28. Chévez-Barrios P, Gombos DS (2010), "Retinoblastoma: Clinical Features, Diagnosis, Pathology", *Pediatric Oncology*, Springer, pp. 25-40.
29. Connolly BP, Regillo CD, Eagle CR Jr, Shields CL, Shields JA, Moran H (2003), "The histopathologic effects of transpupillary thermotherapy in human eyes", *Ophthalmology*, 110(2), pp. 415-20.
30. De Jong MC, Kors WA, De Graaf P, Castelijns JA, Kivelä T, Moll AC (2014), "Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis", *Lancet Oncol*, 15(10), pp. 1157–1167.
31. Demirci H, Shields CL, Meadows AT, Shields JA (2005), "Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma", *Arch Ophthalmol*, 123(11), pp. 1525-30.
32. Desjardins L, Chefchaoui MC, Lumbroso L, et al. (2002), "Functional results after treatment of retinoblastoma", *J AAPOS*, 6(2), pp. 108-11.
33. Desjardins L, Chefchaoui MC, Lumbroso L, et al. (2005), "Résultats fonctionnels du traitement du rétinoblastome par les traitements locaux en utilisation isolée ou associés à une chimiothérapie", *J Fr Ophthalmol*, 28(7), pp. 725-31.
34. Eagle RC Jr (2009), "High-Risk Features and Tumor Differentiation in Retinoblastoma: A Retrospective Histopathologic Study", *Arch Pathol Lab Med*, 133(8), pp. 1203-1209.

35. Fabian ID, Johnson KP, Stacey AW, Sagoo MS, Reddy MA, Cochrane Eyes and Vision Group (2017), "Focal laser treatment in addition to chemotherapy for retinoblastoma", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6 (Art. No.: CD012366).
36. Fabian ID, Reddy MA, Sagoo MS (2018), "Classification and staging of retinoblastoma", *Community Eye Health*, 31(101), pp. 11-13.
37. Fabian ID, OnadimZ, Karaa E, et al. (2018), "The management of retinoblastoma", *Oncogene*, 37(12), pp. 1551–1560.
38. Fabian ID, Sagoo MS (2018), "Understanding retinoblastoma: epidemiology and genetics", *Community Eye Health*, 31(101), pp. 7.
39. Ferris III FL, Chew EY (1996), "A New Era for the Treatment of Retinoblastoma", *Arch Ophthalmol*, 114(11), pp. 1412.
40. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. (2000), " Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma", *J Clin Oncol*, 18(1), pp. 12-7.
41. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. (1996), "Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy", *Arch Ophthalmol*, 114(11), pp. 1321-8.
42. Ghassemi F, Rahmanikhah E, Roohipoor R, Karkhaneh R, Faegh A (2013), "Regression Patterns in Treated Retinoblastoma With Chemotherapy Plus Focal Adjuvant Therapy", *Pediatr Blood Cancer*, 60(4), pp. 599-604.
43. Goddard A, Kingston J, Hungerford J (1999), "Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome", *Br J Ophthalmol*, 83(12), pp. 1320-1323.
44. Gombos DS, Kelly A, Coen PG, Kingston JE, Hungerford JL (2002), "Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the

significance of tumour size, location, and age", *Br J Ophthalmol*, 86(1), pp. 80-3

45. Goolam S, Kana H, Welsh N, Wainwright L, Poole J, Mayet I (2018), "A 20-Year Retrospective Review of Retinoblastoma at Two Tertiary Academic Hospitals in Johannesburg, South Africa", *Ocular oncology and pathology*, 4(3), pp. 170-175.
46. Gunduz K, Muftuoglu O, Gunalp I (2006), "Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis", *Ophthalmology*, 113(9), pp. 1558–1566.
47. Heck JE, Lombardi CA, Meyers TJ, Cockburn M, Wilhelm M, Ritz B (2012), "Perinatal characteristics and retinoblastoma", *Cancer causes & control : CCC.*, 23(9), pp. 1567-1575.
48. Herman TS, Teicher BA (1994), "Summary of studies adding systemic chemotherapy to local hyperthermia and radiation", *International Journal of Hyperthermia*, 10(3), pp. 443-9.
49. Hijmans RJ (2019), "Raster: Geographic Data Analysis and Modeling", *R package version 2.8-19*, Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=raster>. Access on 15/12/2019.
50. Houston SK, Wykoff CC, Berrocal AM, Hess DJ, Murray TG (2013), "Lasers for the treatment of intraocular tumors", *Lasers Med Sci*, 28(3), pp. 1025-34.
51. Houston SS, Murray TG (2010), "Emerging Developments in the Understanding and Treatment of Retinoblastoma", *Retina Today*, pp. 47-52.
52. Kim JW, Aziz HA, McGovern K, et al. (2017), "Treatment Outcomes of Focal Laser Consolidation during Chemoreduction for Group B Retinoblastoma", *Ophthalmology Retina*, 1(5), pp. 361–8.

53. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. (2005), "Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up", *J Clin Oncol.*, 23(10), pp. 2272-2279.
54. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sanson A, et al (2004), "A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group", *Br J Ophthalmol*, 88(8), pp. 1074-1077.
55. Lingam G (2015), "Options for management of intraocular tumors", *Indian J Ophthalmol*, 63(3), pp. 204-10.
56. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Hajage D, et al. (2016), "Conservative treatment of retinoblastoma: a prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemothermotherapy", *Eye*, 30(1), pp. 46–52.
57. Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. (2002), "Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma", *Ophthalmology*, 109(6), pp. 1130-6.
58. Lumbroso L, Doz F, Levy C, et al. (2003), "Thermothérapie et thermochimiothérapie au laser diode dans le traitement du rétinoblastome", *J Fr Ophthalmol*, 26(2), pp. 154-9.
59. Maitray A, Khetan V (2017), "Classification of retinoblastoma: Evolution with time and the need for uniformity", *Oman J Ophthalmol*, 10(3), pp. 133–134.
60. Manjandavida FP, Honavar SG, Shields CL, Shields JA (2013), "Retinoblastoma: Recent Update and Management Frontiers", *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 2(6), pp. 351-353.
61. Manjandavida FP, Shields CL (2015), "The role of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma", *Indian J Ophthalmol*, 63(2), pp. 141-145.

62. Morales AM, Lapuente CR, Peyman GA, Kivilcim M (2006), "Absorption of diode 810 nm used for transpupillary thermotherapy by blood. An in vitro study", *Lasers Surg Med*, 38(6), pp. 643-6.
63. Morimura Y, Okada AA, Hayashi A, et al. (2004), "Histological effect and protein expression in subthreshold transpupillary thermotherapy in rabbit eyes", *Arch Ophthalmol*, 122(10), pp. 1510-5.
64. Mouw KW, Sethi RV, Yeap BY, et al. (2014), "Proton Radiotherapy for the Treatment of Retinoblastoma", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90(4), pp. 863-869.
65. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. (2012), "Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: From prohibition to conditional indications", *Br J Ophthalmol*, 96(8), pp. 1078-83.
66. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, et al. (1996), "Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma", *Arch Ophthalmol*, 114(11), pp. 1348-56.
67. Murray TG, Cicciarelli N, McCabe CM, et al. (1997), "In vitro efficacy of carboplatin and hyperthermia in a murine retinoblastoma cell line", *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 38(12), pp. 2516-22.
68. Nabie R, Taheri N, Fard AM, Fouladi RF (2012), "Characteristics and clinical presentations of pediatric retinoblastoma in North-western Iran", *International journal of ophthalmology*, 5(4), pp. 510-512.
69. Naseripour M, Nazari H, Bakhtiari P, Modarres-zadeh M, Vosough P, Ausari M (2009), "Retinoblastoma in Iran: outcomes in terms of patients' survival and globe survival", *Br J Ophthalmol*, 93(1), pp. 28-32.

70. National Cancer Institute (NCI) (2018), *Retinoblastoma Treatment*, Health Professional version PDQ®- USA.
71. Nguyen NC, Le TK, Do DM, et al. (2019), "Spectrum of mutations in the RB1 gene in Vietnamese patients with retinoblastoma", *Molecular vision*, 25, pp. 215-221.
72. Ondracek O, Uncovska E (2003), "Visual acuity results after management of retinoblastoma in children", *Scripta Medica (BRNO)*, 76(2), pp. 103-110.
73. Orjuela M (2010), "Epidemiology", *Retinoblastoma, Pediatric Oncology*, Springer Science+Business Media.
74. Ozdemir H, Tacyildiz N, Unal E, Yavuz G, Ugur H, Gunduz K (2007), "Clinical and epidemiological characteristics of retinoblastoma: correlation with prognosis in a Turkish pediatric oncology center", *Pediatr Hematol Oncol*, 24(3), pp. 221–231.
75. Palamar M, Thangappan A, Shields CL (2011), "Evolution in Regression Patterns Following Chemoreduction for Retinoblastoma", *Arch Ophthalmol*, 129(6), pp. 727-730.
76. aparoditis E, Sapatinas T (2016), "Bootstrap-based testing of equality of mean functions or equality of covariance operators for functional data", *Biometrika*, 103(3), pp. 727-733.
77. Park SJ, Woo SJ, Park KH (2014), "Incidence of retinoblastoma and survival rate of retinoblastoma patients in Korea using the Korean National Cancer Registry database (1993-2010)", *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(5), pp. 2816-21.
78. Peyman GA, Genaidy M, Moshfeghi DM, et al. (2003), "Transpupillary thermotherapy threshold parameters: funduscopy, angiographic, and

histologic findings in pigmented and nonpigmented rabbits", *Retina*, 23(3), pp. 371-7.

79. Pritchard C, Ellis GS Jr (2016), "Approach to visual acuity assessment and strabismus evaluation of the pediatric patient", *Practical Management of Pediatric Ocular Disorders and Strabismus: A Case-based Approach*, Springer Science + Business Media, New York, pp. 3-24.
80. R Core Team (2019), "R: A language and environment for statistical computing", *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. Available from: URL: <https://www.R-project.org/>. Access on 15/12/201.
81. Ramasubramanian A, Shields CL (2012), "Staging and Treatment Strategies", *Retinoblastoma*, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, pp. 70-80
82. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. (2003), "Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin", *J Clin Oncol*, 21(10), pp. 2019-2025
83. Rodriguez-Galindo C (2010), "Chemotherapy in the Management of Retinoblastoma", *Retinoblastoma*, Springer, pp. 67-86.
84. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. (2013), "Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies", *Lancet Oncol*, 14(4), pp. 327–334.
85. Scelfo C, Francis JH, Khetan V, et al. (2017), "An international survey of classification and treatment choices for group D retinoblastoma", *Int J Ophthalmol*, 10(6), pp. 961–967.
86. Scheffler AC, Ciciarelli N, Feuer W, Toledano S, Murray TG (2007), "Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy

and repetitive foveal laser ablation", *Ophthalmology*, 114(1), pp. 162-169

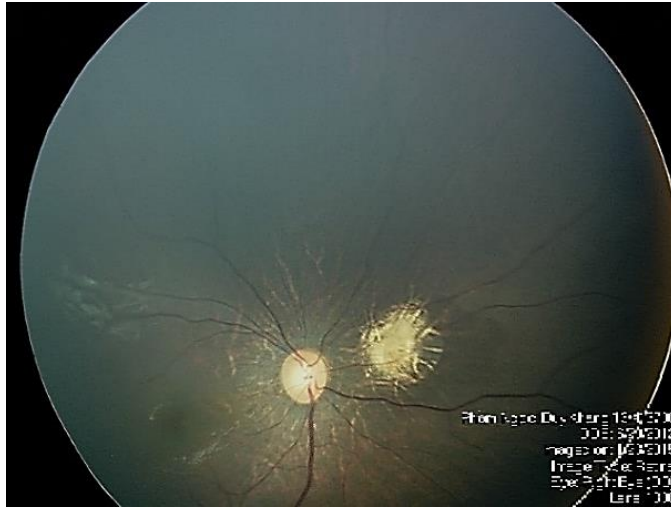
87. Schueler AO, Jurklies C, Heimann H, Wieland R, Havers W, Bornfeld N (2003), "Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma", *Br J Ophthalmol*, 87(1), pp. 90-5.
88. Shah PK, Narendran V, Selvaraj U, et al. (2012), "Episcleral plaque brachytherapy using 'BARC I-125 Ocu-Prosta seeds' in the treatment of intraocular tumors: A single-institution experience in India", *Indian J Ophthalmol*, 60(4), pp. 289-295.
89. Shields CL, De Potter P, Himelstein B (1996), "Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma", *Arch Ophthalmol*, 114(11), pp. 1330-8.
90. Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. (1999), "Thermotherapy for Retinoblastoma", *Arch Ophthalmol*, 117(7), pp. 885-93.
91. Shields CL, Shelil A, Cater J, Meadows AT, Shields JA (2003), "Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients", *Arch Ophthalmol*, 121(11), pp. 1571-6.
92. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Meadows AT, Shields JA (2004), "Chemoreduction for retinoblastoma: analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors", *Trans Am Ophthalmol Soc*, 102, pp. 35-44.
93. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, et al. (2005), "Macular retinoblastoma managed with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors.", *Archives of Ophthalmology*, 123(6), pp. 765-73.

94. Shields CL, Shields JA (2006), "Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma", *Curr Opin Ophthalmol*, 17(3), pp. 228-34.
95. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. (2006), "The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success", *Ophthalmology*, 113(12), pp. 2276- 2280
96. Shields CL, Palamar M, Sharma P, et al. (2009), "Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors", *Arch Ophthalmol*, 127(3), pp. 282-90.
97. Shields CL, Fulco EM, Arias JD (2013), "Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy.", *Eye*, 27(2), pp. 253-264.
98. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, Kaliki S, Lally SE, Shields JA (2014), "Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results", *JAMA Ophthalmol*, 132(3), pp. 319-25.
99. Singh AD (2013), "Ocular phototherapy", *Eye*, 27(2), pp. 190-198.
100. Soliman SE, Racher H, Zhang C, MacDonald H, Gallie BL (2017), "Genetics and molecular diagnostics in retinoblastoma-an update", *Asia Pac J Ophthalmol*, 6(2), pp. 197–207.
101. Stallard HB (1955), "Retinoblastoma treated by radon seeds and radioactive disks", *Ann R Coll Surg Engl*, 16(6), pp. 349-366.
102. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A (2011), "Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis", *Ophthalmology*, 118(10), pp. 2081-2087.

103. Swaminathan R, Rama R, Shanta V (2008), "Childhood cancers in Chennai, India, 1990-2001: incidence and survival", *Int J Cancer* 122(11), pp. 2607-2611.
104. Thaug C, Karaa EK (2018), "Standard reporting of high-risk histopathology features in retinoblastoma", *Community Eye Health Journal*, 31(101), pp. 31-33.
105. United Health Care Services (2019), *Transpupillary Thermotherapy*, United Health care Commercial Medical Policy, Policy Number: 2019T0569H, pp. 1-6.
106. Vijayalakshmi P, Ravilla ST (2019), "Examination of a child with concomitant strabismus", *Peyman's Principles & Practice of Ophthalmology*, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, pp. 1304-1320.
107. Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, Haik BG, Moshfeghi DM, Merchant TE, Pratt CB (2001), "Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma", *Ophthalmology*, 108(11), pp. 2106–14.
108. Wilson MW, Haik BG, Billups CA, Rodriguez-Galindo C (2007), "Incidence of new tumor formation in patients with hereditary retinoblastoma treated with primary systemic chemotherapy: is there a preventive effect?", *Ophthalmology*, 114(11), pp. 2077-82.
109. Wilson MW (2010), "Retinoblastoma: Treatment of Intraocular Retinoblastoma", *Pediatric Oncology*, Springer, pp. 91-99.
110. Wong JR, Tucker MA, Kleinerman RA, Devesa SS (2014), "Retinoblastoma incidence patterns in the US Surveillance, Epidemiology, and End Results program", *JAMA ophthalmology*, 132(4), pp. 478-483.

111. World Health Organization (2019), "ICD-10", *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*, Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>. Access on 15/12/2019.
112. Yang HK, Kim JH, Choung HK, Kim SJ, Yu YS (2008), "Combination of Chemotherapy and Transpupillary Thermotherapy for Retinoblastoma", *J Korean Ophthalmol Soc* 49(10), pp. 1619-1628.
113. Yousef YA, Nazzal RM, Khalil MB, et al. (2017), "Management outcome(s) in eyes with retinoblastoma previously inadequately treated with systemic chemotherapy alone without focal therapy", *Oman J Ophthalmol*, 10(2), pp. 70-75.
114. Zilelioğlu G, Gündüz K (1995), "Ultrasonic findings in intraocular retinoblastoma and correlation with histopathologic diagnosis", *International Ophthalmology*, 19(2), pp. 71-5.

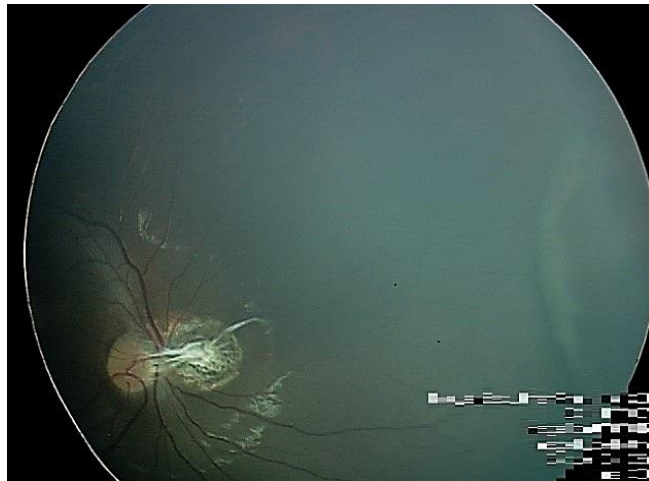
PHỤ LỤC 1: MỘT SỐ HÌNH ẢNH LÂM SÀNG TRONG NGHIÊN CỨU



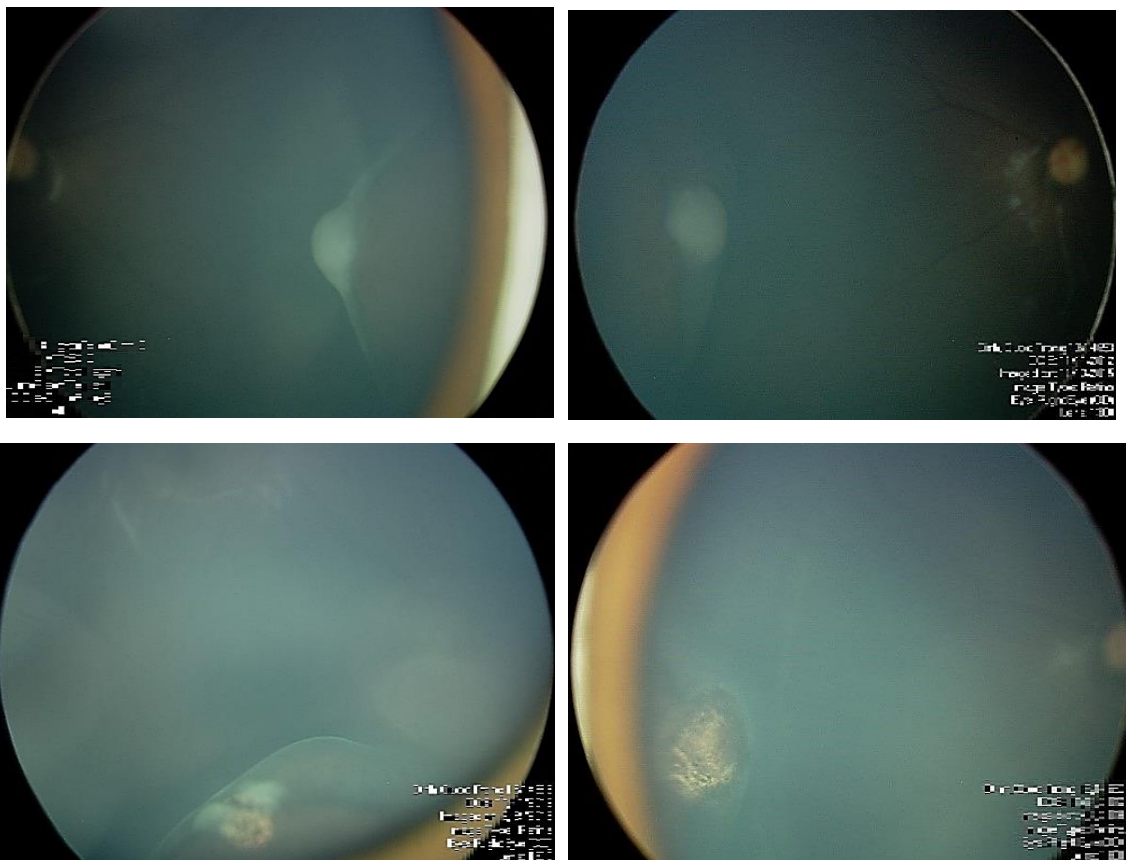
Hình 1: Sẹo thoái triển teo hắc võng mạc (Nguồn: Bệnh nhân mã số 044 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu)



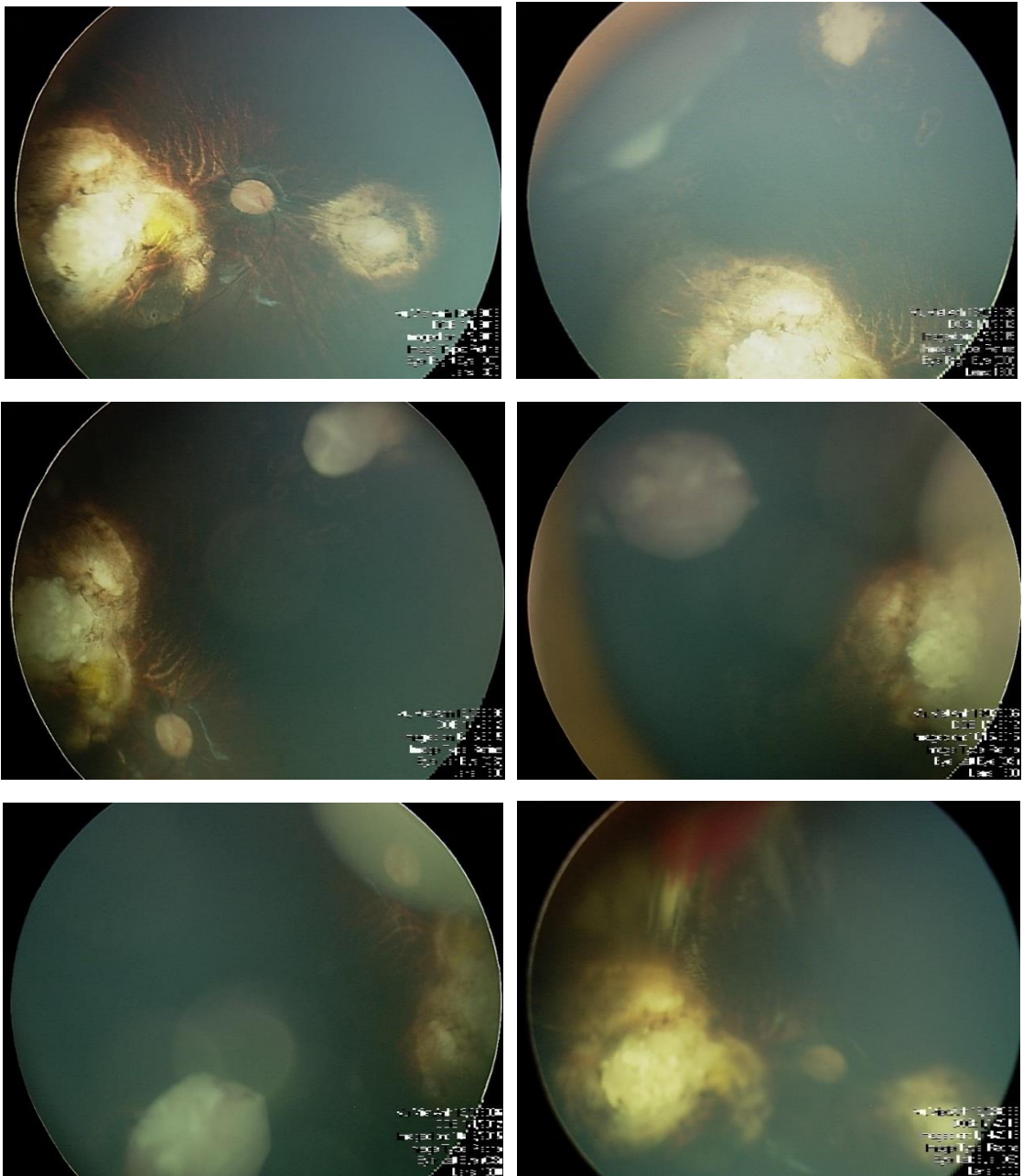
Hình 2: Sẹo thoái triển dạng hỗn hợp có 1 phần canxi (Nguồn: Bệnh nhân mã số 029 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu)



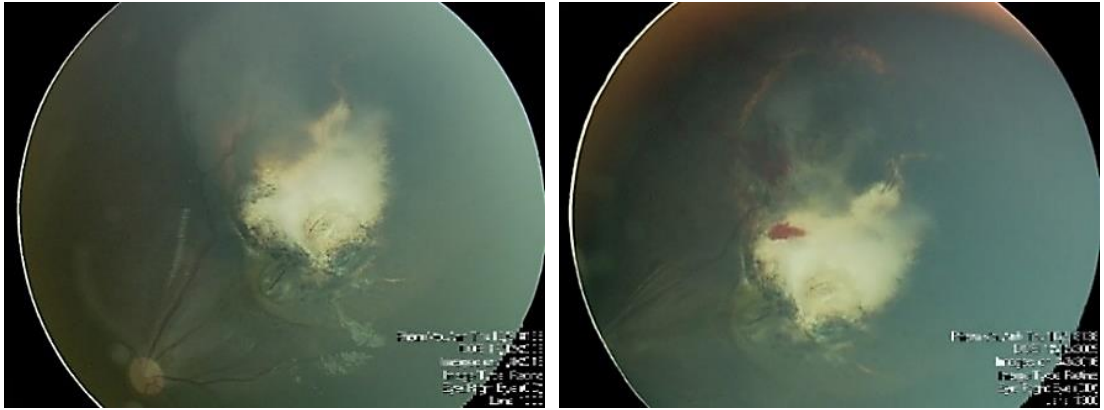
Hình 3: Dải xơ co kéo trên nền sẹo teo hắc võng mạc (Nguồn: Bệnh nhân mã số 008 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu)



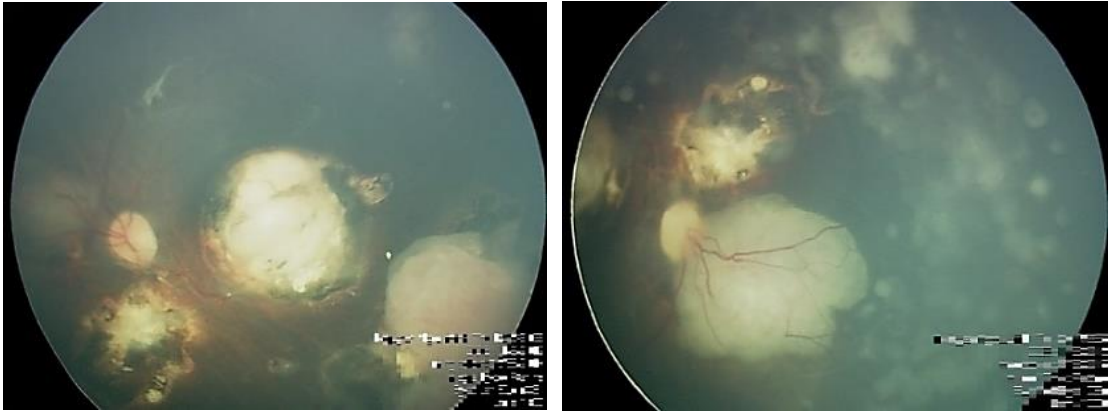
Hình 4: U mới xuất hiện ở vùng ora serrata đáp ứng điều trị với LASER và thoái triển dạng teo hắc võng mạc (Nguồn: Bệnh nhân mã số 034 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu)



Hình 5: U mới và u tái phát xuất hiện ở chu biên, không đáp ứng với điều trị LASER + áp lạnh, xuất huyết dịch kính kéo dài và gieo rắc dịch kính phải cắt bỏ nhân cầu (Nguồn: Bệnh nhân mã số 035 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu)



Hình 6: U tái phát trên nền sẹo thoái triển và đáp ứng điều trị LASER
(Nguồn: Bệnh nhân mã số 017 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu)



Hình 7: U tái phát cạnh gai và chu biên, không đáp ứng điều trị LASER + áp lạnh, xuất huyết dịch kính kéo dài và gieo rắc dịch kính phải cắt bỏ nhãn cầu
(Nguồn: Bệnh nhân mã số 031 – Phụ lục: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu)

PHỤ LỤC 2: PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU

1. Hành chính:

Số hồ sơ:

Ngày nhập viện:

Tên:

Tuổi (tháng): Giới: Nam Nữ

Địa chỉ:

2. Bệnh sử:

- Tiền sử gia đình: có không
- Lý do nhập viện:
 - Đòng tử trắng Lác Đỏ
 - Lòi Mờ Teo nhãn
- Thời gian khởi phát bệnh (tháng):
- Dấu hiệu mất bảo tồn:

3. Lâm sàng và cận lâm sàng:

- Kết quả giải phẫu bệnh lý mắt đã cắt bỏ nhãn cầu, u xâm lấn
 - hắc mạc thần kinh thị chưa
- Điều trị phối hợp: hóa trị xạ trị
- Mắt được bảo tồn: phải trái
- Kết quả siêu âm mắt bảo tồn có u hay không: có không
- Phân loại mắt bảo tồn theo phân loại quốc tế: A B
- Thời gian theo dõi (tháng):

Các ghi chú:

Vị trí:

- 1: Vỡng mạc trung tâm
- 2: Ngoài vùng trung tâm
(cách hoàng điểm > 3,0 mm và cách gai thị > 1,5 mm)

Tái phát:

- 1: có
- 2: không

Điều trị thêm:

- 1: LASER bổ sung
- 2: áp lạnh

Kết quả:

- 1: Yên
- 2: Cắt bỏ mắt

Dạng sẹo thoái triển:

- 0: U biến mất hoàn toàn
- 1: Sẹo canxi hoá toàn bộ u
- 2: Sẹo không có canxi toàn bộ u
- 3: Sẹo 1 phần canxi hoá, 1 phần không có canxi
- 4: Sẹo phẳng teo hắc võng mạc

Biến chứng:

- 1: Teo mỏng mắt khu trú
- 2: Xuất huyết dịch kính võng mạc
- 3: Đục thể thủy tinh
- 4: Co kéo võng mạc
- 5: Bong võng mạc
- 6: Khác:

SỞ Y TẾ TP.HCM



Cộng Hòa Xã Hội Chủ Nghĩa Việt Nam

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

MS:

Số vào viện:

**GIẤY CAM ĐOAN CHẤP NHẬN LASER VỔNG MẠC
TRONG ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN
UNG THƯ NGUYÊN BÀO VỔNG MẠC GIAI ĐOẠN SỚM**

Tôi tên là: Tuổi: Nam/Nữ:

Dân tộc: Ngoại kiều:

Nghề nghiệp: Nơi làm việc:

Địa chỉ:

Là người đại diện gia đình người bệnh họ tên là:

Hiện đang điều trị tại KHOA NHI – BỆNH VIỆN MẮT TP.HCM

Chẩn đoán: Ung thư nguyên bào võng mạc: Mắt Trái Mắt Phải

Sau khi nghe Bác sĩ giải thích về tình trạng bệnh giai đoạn hiện tại cùng những phương pháp điều trị hiện nay tại Việt Nam (Bệnh viện Mắt TP.HCM) đối với bệnh lý UNG THƯ NGUYÊN BÀO VỔNG MẠC GIAI ĐOẠN SỚM. Chúng tôi cam kết cùng hợp tác điều trị với Bác sĩ trên tinh thần “còn nước còn tát”.

Cụ thể:

1. Tuân thủ tái khám theo lịch hẹn của Bác sĩ.
2. Phối hợp cùng với Bác sĩ thực hiện mọi chế độ chăm sóc sức khỏe cũng như điều trị cho con tôi.
3. Trường hợp xấu nhất không giữ được mắt, Bác sĩ sẽ giải thích cụ thể và chấm dứt điều trị.

Chúng tôi đã đọc kỹ và đồng ý.

Ngày..... Tháng..... Năm

NGƯỜI ĐẠI DIỆN GIA ĐÌNH

Họ và tên: