

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**

Chuyên ngành: nhãn khoa

Mã số: 62 72 01 57

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh – Năm 2020

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. NGUYỄN CÔNG KIỆT
PGS.TS. CUNG THỊ TUYẾT ANH

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
vào lúc giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu: Ung thư nguyên bào võng mạc (UTNBVM) là u ác tính thường gặp ở trẻ em. Đây là một loại ung thư có khả năng chữa khỏi. Tỷ lệ sống còn thay đổi đáng kể trên thế giới. Hiện nay, các phương pháp điều trị tại chỗ phối hợp hóa trị toàn thân không chỉ làm tăng tỷ lệ sống sót mà còn nhằm mục đích giữ lại nhãn cầu và bảo tồn thị lực. Ở nước ta cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu toàn diện về điều trị bảo tồn UTNBVM và trên thế giới cũng chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào đưa ra bằng chứng tiêu chuẩn về hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp LASER diode phối hợp với hóa trị toàn thân trong điều trị bảo tồn UTNBVM. Vì vậy đề tài này được thực hiện nhằm mục tiêu:

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 tỷ 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.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đây là nghiên cứu can thiệp lâm sàng mô tả tiến cứu được thực hiện trên 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.

Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn: 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 đồ. Đây là công trình nghiên cứu toàn diện và lâu dài đầu tiên về về hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp LASER diode phối hợp với hóa trị toàn thân trong điều trị bảo tồn UTNBVM ở Việt Nam. Kết quả thu được từ nghiên cứu 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.

Bố cục của luận án: Luận án có 132 trang, gồm các phần: mở đầu (3 trang), tổng quan (28 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (28 trang), kết quả (29 trang), bàn luận (42 trang), kết luận (2 trang). Luận án có: 27 bảng, 12 biểu đồ, 22 hình, 5 sơ đồ và 114 tài liệu tham khảo bao gồm tài liệu tiếng Việt, tiếng Anh và tiếng Pháp.

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1. UNG THƯ NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC (UTNBVM)

2.1.1. Đại cương: UTNBVM là loại u ác tính của võng mạc thần kinh chưa trưởng thành thường gặp nhất ở trẻ em và là một loại ung thư ở trẻ em được chữa khỏi nhiều nhất.

2.1.2. Đặc điểm di truyền: UTNBVM di truyền chiếm 45% các trường hợp; 80% là bệnh hai mắt, 15% bệnh ở một mắt và 5% có u ở tuyến tùng hoặc đường giữa. Khoảng 55% UTNBVM là thể không di truyền, chỉ xuất hiện ở 1 mắt.

2.1.3. Biểu hiện lâm sàng: Dấu hiệu thường gặp nhất là đồng tử trắng, thường gặp thứ hai là lác mắt. 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.

2.1.4. Giải phẫu bệnh học: 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).

2.1.5. Chẩn đoán: Chẩn đoán UTNBVM thường dựa vào khám đáy mắt dưới gây mê và nhỏ thuốc giãn đồng tử. Dấu hiệu đại thể là khối u màu hồng kem hoặc trắng nhò vào phía trong dịch kính. 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 khảo sát thêm bằng siêu âm, CT scan, hoặc MRI.

2.1.6. Phân loại UTNBVM: 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, phân loại UTNBVM nội nhãn quốc tế (IIRC) đã ra đời. Năm 2006, tác giả Shields C.L. đã đưa ra phân loại UTNBVM nội nhãn (Intraocular Classification of Retinoblastoma - ICRB) để tiên lượng kết quả điều trị bảo tồn

UTNBVM bằng hóa trị toàn thân (phác đồ phối hợp 3 loại thuốc Vincristine, Etoposide và Carboplatin 6 chu kỳ) kết hợp điều trị tại chỗ bằng LASER diode hoặc áp lạnh. Phân loại này khác với phân loại quốc tế IIRC chủ yếu trong định nghĩa của nhóm D và E. Hiện nay, cả hai hệ thống phân loại IIRC và ICRB đều được sử dụng trên lâm sàng và trong các nghiên cứu trên toàn thế giới.

2.1.7. 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.

2.1.8. Xạ trị

Xạ trị ngoài (External beam radiotherapy): dùng trong điều trị UTNBVM hai mắt cho đến những năm 1990. Tuy nhiên, tia xạ làm tăng nguy cơ ung thư thứ phát trên bệnh nhi dưới 1 tuổi mang gen đột biến RB1, đồng thời làm giảm sự phát triển xương hốc mắt, gây bệnh lý thần kinh thị giác do tia xạ, đục thể thủy tinh, khô mắt, rối loạn nội tiết tố tăng trưởng.

Xạ trị áp sát (Brachytherapy): dùng một đĩa kim loại nhỏ (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.

2.1.9. Hóa trị

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. 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 với điều trị tại chỗ tích cực giúp bảo tồn nhãn cầu. Phác đồ phối hợp 3 loại

thuốc Vincristine, Carboplatin và Etoposide (hoặc Teniposide) hiện nay cho kết quả điều trị khá tốt. Hóa trị có thể làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của UTNBVM, đồng thời còn giúp phòng ngừa và điều trị UTNBVM ở tuyến tủy và giúp trì hoãn xạ trị cho đến khi trẻ lớn hơn 1 tuổi khi cần.

Hóa trị tại chỗ: Có 3 phương pháp

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

Vai trò và tác dụng của phương pháp này chưa được xác định rõ.

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

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.

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

***chemotherapy*):** 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.

2.1.10. Liệu pháp áp lạnh (*cryotherapy*): thường dùng cho các u phía trước xích đạo. Áp lạnh đến -90°C làm 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. 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.

2.1.11. Điều trị bằng LASER

Các khái niệm cơ bản: 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.

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.

Ứng dụng LASER trong điều trị UTNBVM

❖ **Liệu pháp quang đông (Photocoagulation therapy):** dùng điều trị các khối u nguyên bào võng mạc nhỏ (đường kính < 3 mm, chiều dày < 2 mm), chiếu tia LASER vào vùng võng mạc xung quanh nhằm cắt đứt sự cung cấp máu đến khối u. LASER argon 532 nm thường được sử dụng với nhiệt độ trên 65°C. Năng lượng cao trên 500 mW có thể làm vỡ khối u. Các biến chứng thường gặp bao gồm: co kéo võng mạc, bong võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc, màng xơ trước võng mạc. Hiện nay đã ngừng phổ biến trong điều trị UTNBVM.

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

TTT): LASER LASER diode 810 nm được hấp thu bởi sắc tố melanin của lớp tế bào biểu mô sắc tố võng mạc, 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). Lượng nhiệt duy trì đi sâu vào khối u gây độc tế bào trực tiếp và chết tế bào. Khi kết hợp với hóa trị còn làm tăng tác dụng của hoạt chất Carboplatin trong việc phá hủy ADN của tế bào u. 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, có thể được kết hợp với hóa trị trong trường hợp u lớn. Các biến chứng khi điều trị các u lớn như teo mỏng mắt và đục thể thủy tinh.

Tác dụng của liệu pháp LASER diode lên võng mạc: Năm 2003, Connolly B.P. đã báo cáo một nghiên cứu cho thấy với kích thước điểm chiếu 2 mm, mắt thỏ không có sắc tố võng mạc cần tăng gấp 12 lần tổng năng lượng nhiệt qua lỗ đồng tử so với mắt thỏ có sắc tố võng mạc. Năm 2004, nghiên cứu của Morimura Y. cho thấy 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, các tổn thương không được nhận biết trên lâm sàng có thể góp phần làm mất thị giác ở mắt được điều trị dưới ngưỡng. Năm 2006, nghiên cứu của Morales A.M. cho thấy máu trong dịch kính ngăn chặn đáng kể việc truyền năng lượng LASER diode 810 nm qua lỗ đồng tử.

2.2. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU

Các nghiên cứu trên thế giới: Theo Friedman D.L. khi thực hiện hóa trị toàn thân kết hợp với điều trị tại chỗ có 74% mắt không phải cắt bỏ nhãn cầu hay xạ trị ngoài bổ sung sau 13 tháng theo dõi. Theo Yang H.K. có 96,6% u thoái triển sau $22,3 \pm 10,7$ tháng với cùng phương pháp điều trị. Theo Shields C.L. cho thấy 86% u không tái phát sau trung bình 1 năm theo dõi. Theo Schueler A.O. tỉ lệ giữ được mắt là 94% sau trung bình 1,6 năm. Một nghiên cứu của Chawla B. năm 2016 ở Ấn Độ theo dõi trung bình 22,6 tháng đã kiểm soát được 93,3% khối u với 100% u nhóm A và 92,4% u nhóm B. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có một đánh giá hệ thống nào về các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để đưa ra bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp LASER diode phối hợp với hóa trị toàn thân trong điều trị UTNBVM.

Các nghiên cứu tại Việt Nam: Bệnh viện mắt TP.HCM đã đưa vào kỹ thuật điều trị bảo tồn mắt bị UTNBVM giai đoạn sớm bằng LASER diode kết hợp hóa trị toàn thân từ khoảng 15 năm nay. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu toàn diện và lâu dài nào được thực hiện đầy đủ ở Việt Nam. Chúng tôi đã thực hiện những nghiên cứu đánh giá ban đầu cho thấy tất cả các mắt bị UTNBVM nhóm A, B đều được bảo tồn trong thời gian theo dõi trung bình $32,39 \pm 16,31$ tháng. 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.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng mô tả tiến cứu.

3.2. Cỡ mẫu: Công thức một mẫu so sánh kết quả thị lực trước và sau điều trị:

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

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

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu ban đầu 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 đều được hóa trị nền 6 chu kỳ và theo dõi tối thiểu 1 năm kể từ lúc nhập viện điều trị. Thị lực LogMAR trung bình trước điều trị: $\mu_1 = 0,76$; sau điều trị: $\mu_2 = 0,82$; phương sai sau điều trị: $\sigma^2 = 0,0216$. Cỡ mẫu ước lượng là: $n = 48$ mắt.

3.3. 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 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. Mẫu 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.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

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

- 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.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắt được điều trị bảo tồn có u ở vùng trước xích đạo không thể tiếp cận bằng tia LASER diode đến toàn bộ bề mặt.
- Khối u nằm ngay hố trung tâm của hoàng điểm hoặc che phủ gai thị và vẫn còn che phủ 1 phần sau 2 chu kỳ hóa trị.
- Kết quả giải phẫu bệnh của mắt đã cắt bỏ có tế bào u ở diện cắt đầu xa thần kinh thị giác hoặc tế bào u xâm lấn củng mạc, mống mắt, thể mi, bán phần trước.
- Chụp phim CT Scan hoặc MRI phát hiện có u xâm lấn hốc mắt, thần kinh thị giác hoặc có u trên não.
- Khám tầm soát ở Bệnh viện Ung bướu TP.HCM có đi căn xa.

3.4. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu

- Máy LASER diode 810 nm, đèn soi đáy mắt đội đầu.
- Bảng thị lực: Bệnh nhi từ 3 tuổi trở lên hoặc hợp tác tốt được đo thị lực bằng bảng thị lực chữ E hoặc Snellen. Bệnh nhi dưới 3 tuổi hoặc không hợp tác được đánh giá khả năng định thị trung tâm một mắt. Nếu có định thị trung tâm thì thị lực tương đương từ 1/10 trở lên.
- Máy chụp hình võng mạc RetCam II, sinh hiển vi cầm tay
- Siêu âm B, CT Scan hoặc MRI

- Hồ sơ điều trị ngoại trú và phiếu thu thập số liệu

3.5. Quy trình nghiên cứu

Chọn các bệnh nhi thoả tiêu chí chọn mẫu, ghi nhận các thông tin hành chính, bệnh sử, tiền căn và các thông tin điều trị.

Điều trị LASER tại chỗ: 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. Tia LASER sẽ được chiếu vào khối u qua đồng tử đã nhỏ dẫn và thấu kính 20D. Kích thước điểm chiếu là 0,35 – 0,40 mm. Công suất khởi đầu là 200 mW chiếu vào một điểm cố định ở vùng trung tâm khối u, giữ nguyên vị trí và tăng dần công suất mỗi 50 mW cho đến khi thấy điểm chiếu chuyển sang màu trắng hoặc xám trên khối u là đạt được cường độ phù hợp. Giữ nguyên mức năng lượng và di chuyển tia LASER đều khắp từ trung tâm 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 đánh giá nếu vẫn còn một phần mô u 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.

Đánh giá diễn biến và đáp ứng điều trị

- **U thoái triển một phần:** khi thăm khám còn 1 phần mô u trên

nền sẹo thoái triển ở lần khám tiếp theo cách 1 tháng. 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:** sẹo thoái triển ổn định không còn mô u hoặc mô u phát triển thêm ở lần khám tiếp theo sau đó 1 tháng. Các hình thái sẹo thoái triển của khối u nguyên bào vông mạc được mô tả và phân loại trong bảng 2.2.

Bảng 2.2: Phân loại hình thái sẹo thoái triển

Loại	Hình thái sẹo thoái triển
0	U biến mất hoàn toàn
1	Sẹo chỉ có canxi toàn bộ u
2	Sẹo hoàn toàn không có canxi
3	Sẹo hỗn hợp có canxi 1 phần
4	Sẹo phẳng teo hắc vông mạc

- **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).

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

Các biến chứng như teo mỏng 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: điều trị nội khoa theo dõi.

Nếu các u mới hoặc u tái phát lan ra võng mạc trước xích đạo không thể tiếp cận toàn bộ bằng tia LASER thì sẽ dùng liệu pháp áp lạnh để hỗ trợ điều trị. Tái khám mỗi tháng cho đến khi u thoái triển hoàn toàn. Nếu u không đáp ứng điều trị thì cắt bỏ mắt.

Hóa trị nền toàn thân: Tất cả bệnh nhân được hóa trị 6 chu kì (cách nhau mỗi 28 ngày) tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM với 3 loại thuốc hóa trị (Vincristine, Etoposide và Carboplatin).

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 < 1 tuổi, mỗi 2 tháng trong năm thứ 2, mỗi 3 tháng trong năm thứ 3, mỗi 4 tháng trong năm thứ 4, mỗi 6 tháng từ sau 5 tuổi. Theo dõi trung bình tối thiểu là 5 năm ngoại trừ cắt bỏ nhãn cầu do không đáp ứng điều trị bảo tồn hoặc bỏ tái khám. Bệnh nhân có hẹn tái khám tầm soát di căn toàn thân theo lịch hẹn định kì của Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Kết thúc theo dõi 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.

3.6. Phương pháp phân tích dữ liệu: phần mềm R

3.7. Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua

Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (Quyết định số 360/ĐHYD-HĐĐĐ).

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

4.1. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư nguyên bào võng mạc hai mắt và thông số kỹ thuật của liệu pháp LASER diode

4.1.1. Các đặc điểm chung

Thời gian theo dõi trung bình: $67,84 \pm 25,82$ tháng (6-120 tháng).

Tỷ lệ nam: nữ xấp xỉ 1,5:1 ($p = 0,1$)

Độ tuổi trung bình lúc nhập viện: $12,0 \pm 9,8$ tháng (1-38 tháng).

Tất cả bệnh nhân đều có một mắt bệnh nặng (nhóm D và E), được cắt bỏ nhãn cầu với kết quả giải phẫu bệnh xác định là UTNBVM và được hóa trị toàn thân 6 chu kì. Không có trường hợp nào 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.

4.1.2. Đặc điểm mắt được điều trị bảo tồn

16 mắt nhóm A (32%) và 34 mắt nhóm B (68%) ($p = 0,0077$).

8 mắt có đồng tử trắng (16%) đều thuộc nhóm B.

12 mắt đơn u (24%) và 38 mắt đa u (76%) ($p < 0,001$).

Số lượng u trung bình trong mắt đa u là 3,34 u (2 - 6 u).

11 trường hợp bỏ sót u trên siêu âm (22%).

4.1.3. Đặc điểm của các khối u được điều trị bảo tồn

139 u được điều trị bảo tồn, gồm 95 u phát hiện ban đầu ở thời điểm nhập viện (68,3%) và 44 u mới xuất hiện sau đó (31,7%). Tỷ lệ mắt xuất hiện u mới tăng dần, đặc biệt tăng nhanh trong 12 tháng

đầu và ổn định sau 48 tháng theo dõi với 23 mắt (46%) có u mới và 27 mắt (54%) không u mới ($p = 0,6718$). Đường kính trung bình của tất cả u: $3,30 \pm 2,17$ mm (0,25-15 mm).

Đường kính trung bình của nhóm u mới ($2,52 \pm 1,26$ mm) nhỏ hơn nhóm u ban đầu ($3,61 \pm 2,38$ mm) ($p = 0,027$; phép kiểm phi tham số bootstrap).

Đường kính trung bình của nhóm mắt đơn u ($2,8 \pm 1,7$ mm) xấp xỉ nhóm mắt đa u ($3,71 \pm 2,44$ mm) ($p = 0,823$; phép kiểm phi tham số bootstrap).

33 u (23,7%) 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%) nằm ở vùng võng mạc chu biên (cách hoàng điểm $> 3,0$ mm và cách gai thị $> 1,5$ mm). 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 ($p = 0,00098$).

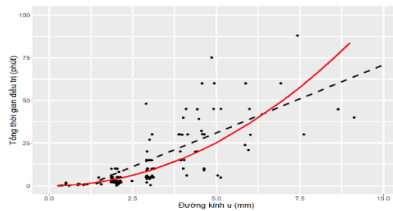
4.1.4. Thông số kỹ thuật của liệu pháp LASER diode

Đối với tất cả các u, công suất LASER trung bình là 614 ± 240 mW (200-1000 mW), thời gian trung bình trong 1 lần chiếu LASER là $6,4 \pm 5,0$ phút (0,1-22 phút), tổng thời gian điều trị trung bình là $15,8 \pm 20,9$ phút (0,1-100 phút), tổng số chu kỳ điều trị trung bình là $1,85 \pm 1,14$ lần (1-6 chu kỳ).

Phép kiểm phi tham số bootstrap khi so sánh các nhóm u, công suất trung bình sử dụng cho nhóm u ban đầu (656 ± 219 mW) cao hơn nhóm u mới (506 ± 252 mW) ($p = 0,031$). Thời gian một lần chiếu tia của u ban đầu ($6,87 \pm 5,08$ phút) không cao hơn nhóm u

mới ($5,07 \pm 4,62$ phút) ($p = 0,140$) nhưng tổng thời gian điều trị của u ban đầu ($18,9 \pm 22,8$ phút) cao hơn của nhóm u mới ($9,4 \pm 13$ phút) ($p = 0,025$). Tổng số chu kỳ điều trị của u ban đầu ($2,07 \pm 1,25$ chu kỳ) cao hơn của nhóm u mới ($1,41 \pm 0,69$ chu kỳ) ($p = 0,004$). Các thông số kỹ thuật LASER của nhóm mắt đơn u và đa u khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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



————— : Phương trình hồi quy tuyến tính logarit

----- : Phương trình hồi quy tuyến tính

Biểu đồ 3.9: Sự liên quan giữa tổng thời gian điều trị và đường kính u

Biểu đồ 3.9 cho thấy phương trình hồi quy tuyến tính (đường đứt quãng) $Y = -8,73 + 7,95X$ 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 ($p < 0,001$). Khi u có đường kính ≤ 1 mm thì Y âm tính nên phương trình hồi quy tuyến tính này không thể biểu diễn được mối tương quan. Do đó, phương trình hồi quy tuyến tính logarit (log – log) (đường liên tục): $\log(Y) = -0,05 + 2,04 \log(X)$ 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 suy ra $Y = |X|^2$ hay tổng thời gian điều trị trung bình của khối u (phút) bằng bình phương giá trị tuyệt đối của đường kính của khối u (mm).

4.2. Tính an toàn và hiệu quả 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

Nghiên cứu này không ghi nhận 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 u thoái triển không có can xi) (6%), 32 sẹo loại 3 (sẹo hỗn hợp có can xi) (24%), và 95 sẹo loại 4 (sẹo teo hắc vông mạc) (70%). Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy khi đường kính $u > 3$ mm, các khối u thoái triển thành sẹo loại 2 và 3 chiếm ưu thế hơn so với sẹo loại 4 (OR = 13,31; $p < 0,001$) và khi u ở vị trí chu biên thì khả năng thoái triển thành sẹo loại 2 và 3 ít hơn sẹo loại 4 (OR = 0,2; $p = 0,004$). 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 ($p > 0,05$).

4.2.2. Sự tái phát u tại chỗ

Đa số u thoái triển tốt không tái phát (123 u, 91,1%). Có 12 u tái phát tại chỗ (8,9%) đều thuộc nhóm mắt đa u. Thời gian tái phát trung bình tính từ thời điểm nhập viện là $27,1 \pm 14,2$ tháng (9-61 tháng). Điều trị u tái phát: Có 8 u tái phát (6 u ban đầu và 2 u mới) được điều trị bổ sung bằng LASER diode thoái triển hoàn toàn và 4 u tái phát (3 u ban đầu và 1 u mới) được điều trị LASER kết hợp áp lạnh trong đó 3 u tái phát (1 u mới và 2 u ban đầu) không đáp

ứng phải cắt bỏ nhãn cầu.

4.2.3. Biến chứng

Có 6 mắt có dải xơ và/hoặc xuất huyết dịch kính tự hồi phục (12%), 4 mắt có xuất huyết kéo dài kèm gieo rắc trong dịch kính phải cắt bỏ mắt (8%). Tất cả 4 mắt cắt bỏ đều là mắt đa u và nhập viện lúc dưới 12 tháng tuổi, trong đó 2 mắt có khối u to 9 – 10 mm không đáp ứng điều trị và 2 mắt có các khối u trung bình, nhưng một mắt có u tái phát lan ra chu biên do tái khám muộn và một mắt có u cạnh gai thị và chu biên tái phát phức tạp.

Không ghi nhận các biến chứng khác tại mắt như: đục thể thủy tinh khu trú, teo mỏng mắt khu trú, mờ đục giác mạc, dính mỏng 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, không ghi nhận 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. Không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong nghiên cứu.

4.2.4. Sự bảo tồn nhãn cầu

Bảng 3.10: Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu theo từng năm

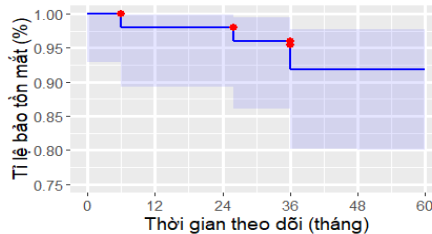
Thời gian theo dõi	Tỷ lệ xác suất có điều kiện	Tỷ lệ bảo tồn mắt	Lý do
1 năm	49/50 (98%)	98 %	1 mắt cắt bỏ
2 năm	48/48 (100%)	98 %	1 mắt mất dấu
3 năm	42/45 (93,3%)	91,4 %	3 mắt cắt bỏ * 3 mắt mất dấu
4 năm	41/41 (100%)	91,4 %	1 mắt mất dấu

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 theo dõi, có 5 bệnh nhân mất dấu sau khi đã hoàn tất điều trị gồm 2 trường hợp đơn u và 3 trường hợp đa u. Tình trạng chung cho đến ngày tái khám sau cùng là các khối u 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 số mắt cắt bỏ nhiều nhất xảy ra vào năm thứ 3 sau khi nhập viện nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (phép kiểm Fisher, $p > 0,05$). Tỷ 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.



- Thời điểm xảy ra cắt bỏ nhãn cầu
- Khoảng tin cậy 95%

Biểu đồ 3.12: Tỷ 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%). Ước lượng được 50% nhãn cầu sẽ bị cắt bỏ sau 40 năm.

4.2.5. Sự bảo tồn thị lực

Có 41 mắt (82%) được điều trị bảo tồn có thị lực $\geq 0,1$ và 9 mắt (18%) có thị lực $< 0,1$ (thị lực thập phân). 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 $< 0,1$ do có u lan vào vùng võng mạc trung tâm cạnh gai thị và / hoặc hoàng điểm.

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

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.

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 1 mắt phải phối hợp 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.

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

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

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy đường kính u, tuổi lúc nhập viện, tình trạng mắt đa u hoặc đơn u, tình trạng mắt có u mới, công suất LASER, phân loại bệnh không ảnh hưởng đến 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 ($p = 0,0092$) có ảnh hưởng đến thị lực bảo tồn. Cụ thể u vùng võng mạc chu biên có số mắt đạt thị lực giao tiếp $\geq 0,1$ cao hơn so với u vùng trung tâm võng mạc (OR = 3,43; $p = 0,0171$). Những khối u có tổng số chu kỳ điều trị LASER lớn hơn 2 làm giảm khả năng bảo tồn thị lực $\geq 0,1$ (OR = 0,20; $p = 0,0092$).

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

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy vị trí u, tuổi của bệnh nhân lúc nhập viện, tình trạng mắt đa u hoặc đơn u, công suất LASER, phân loại bệnh và hình thái sẹo thoái triển không ảnh hưởng đến sự tái phát u tại chỗ (tất cả giá trị $p > 0,05$). Yếu tố đường kính $u > 3$ mm (OR = 7,16; $p = 0,045$) và mắt có u mới (OR = 9,756; $p = 0,0466$) sẽ làm tăng khả năng tái phát. Tất cả u tái phát đều ở mắt đa u và bệnh nhi có độ tuổi dưới 12 tháng khi nhập viện.

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

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy đường kính khối u, vị trí, tuổi bệnh nhân lúc nhập viện, tình trạng mắt đơn u hoặc đa u, tình trạng mắt có u mới không ảnh hưởng đến tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu ($p > 0,05$) ngoại trừ yếu tố phân loại bệnh và hình thái sẹo thoái triển. Cụ thể khi u thoái triển thành sẹo loại 4 có tiên lượng cắt bỏ nhãn cầu thấp hơn so với sẹo loại 2 và 3 (OR = 0,14; $p = 0,0351$). Khi u thuộc mắt có phân loại là nhóm B có khả năng cắt bỏ nhãn cầu thấp hơn nhóm A (OR = 0,13; $p = 0,0154$). Tất cả mắt bị cắt bỏ đều là mắt đa u và nhập viện dưới 12 tháng tuổi.

5. 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:

5.1. 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).

5.2. 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.

5.3. 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 ≤ 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.

6. 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 nền 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 Nhãn 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 Nhãn khoa Việt Nam*, 57: 25-33.