ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚU NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH TỪ NĂM 2018-2020

Nguyễn Phương Nguyên, Ngô Thị Thanh Thủy
Khoa Nội 3 Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Xác định các đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bệnh lý bướu nguyên bào võng mạc tại khoa Nội 3 Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh từ năm 2018-2020.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Hồi cứu 43 bệnh nhân bướu nguyên bào võng mạc được chẩn đoán và điều trị tại khoa Nội 3 từ 6/2018-1/2020.*

Kết quả: *Độ tuổi trung bình mắc bệnh là 33,58 ± 21,26 tháng. Tỷ lệ Nam/Nữ là 1:1. Triệu chứng lâm sàng vẫn nổi bật là đốm trắng đồng tử và lé mắt. Đa số các bệnh nhân đến điều trị tại khoa ở giai đoạn trễ, hầu hết đều đã được can thiệp phẫu thuật múc bỏ nhãn cầu, có thể kết hợp với điều trị tại chỗ hay không. Trong nghiên cứu ghi nhận các trường hợp bướu nguyên bào võng mạc một bên mắt, 2 bên mắt và đặc biệt ghi nhận một trường hợp tổn thương 3 vị trí với 2 bên mắt và ở tuyến tùng. Đồng thời ghi nhận 4 trường hợp có yếu tố liên quan di truyền và trong quá trình điều trị đã được vấn về vấn đề di truyền cho thân nhân bệnh nhân. Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp tử vong trong khoảng thời gian theo dõi, tỷ lệ tiến triển thấp, chủ yếu ở những bệnh nhân ở giai đoạn trễ, đồng thời cho thấy được hiệu quả cao của hoá trị và cần thêm sự phối hợp giữa các chuyên khoa để cho kết quả điều trị tốt hơn.*

Từ khoá: *Bướu nguyên bào võng mạc, đặc điểm lâm sàng, điều trị.*

ABSTRACT

CLINICAL FEATURES AND RESULTS OF RETINOBLASTOMA TUMOR TREATMENT AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL FROM 2018-2020

Purpose: Determine the clinical characteristics of retinoblastoma patients and Identify the treatment results of retinoblastoma tumor in Department of Internal Medicine 3, Ho Chi Minh City's Oncology Hospital.

Materials and methodes: A retrospective research with 43 retinoblastoma patients treated at Department of Internal Medicine 3, Ho Chi Minh City Oncology Hospital from 6/2018 to 1/2020.

Result: The average age of infection is 33.58 ± 21.26 months. Male / Female ratio is 1: 1. Clinical symptoms are still prominent as white pupil spots and strabismus. The majority of patients who come to the department for treatment at a later stage, most of whom have had surgery to remove the eyeball, can be combined with topical treatment or not. In the study, we recorded cases of single,

Nhận bài: 15-3-2022; Chấp nhận: 20-4-2022
Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Nguyên
Địa chỉ: SĐT: 0932689916; Email: Nguyennguyen211093@gmail.com

bilateral, and unilateral retinoblastoma tumors and a special case of 3 location lesions with 2 eyes and pineal gland. Also recorded 4 cases with genetic factors and during the treatment were genetic problems for relatives of patients. The study did not record deaths during the follow-up period, the rate of progression was low, mainly in patients with late stage, and showed the effectiveness of chemotherapy and the coordination between specialists, which would contribute to the increase in the ability of the patient to live.

Keywords: Retinoblastoma, clinical characteristics, treatment.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu nguyên bào võng mạc là bệnh lý ác tính của mắt hay gặp nhất ở trẻ, là một trong 10 loại ung thư trẻ em phổ biến, bệnh thường được phát hiện ở trẻ dưới 2 tuổi và hiếm khi được chẩn đoán vơi bệnh nhi từ 6 tuổi trở lên. Tại Việt Nam hiện vẫn chưa có số liệu thống kê đầy đủ về tỷ lệ mắc bệnh hàng năm của bệnh lý này. Theo giáo sư Nguyễn Chấn Hùng, tỷ lệ các loại ung thư trẻ em tại TP. HCM trong giai đoạn 1995-1997 thì bướu nguyên bào võng mạc xếp thứ 4 trong các loại ung thư thường gặp, đứng sau các bệnh lý bạch cầu cấp, các khối u não và bệnh lý lymphoma. Theo một ghi nhận mới đây, mỗi năm tại BV Mắt tiếp nhận điều trị khoảng 60-70 ca bệnh mới mắc bướu nguyên bào võng mạc, phần lớn đều ở giai đoạn rất muộn, và số lượng bệnh có xu hướng ngày càng gia tăng. Ở Việt Nam hiện nay, do bướu nguyên bào võng mạc các triệu chứng khó nhận biết sớm, và sự hiểu biết của người dân cũng như hệ thống y tế cấp cơ sở còn nhiều hạn chế, đa phần chỉ phát hiện khi khối u đã vượt ra ngoài nên đa số trường hợp bệnh nhi nhập viện trong tình trạng trễ, khiến cho việc điều trị gặp nhiều khó khăn. Bên cạnh đó, ở nước ta hiện chưa có nhiều các công trình nghiên cứu về bướu nguyên bào võng mạc, do đó việc nghiên cứu xác định tình hình bệnh lý này lại đặc biệt có ý nghĩa trong việc đề ra các biện pháp nhằm cải thiện hơn tỷ lệ sống, cũng như nâng cao khả năng bảo tồn thị lực của bệnh nhân. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh để phục vụ cho các mục tiêu sau:

1. Xác định một số đặc điểm lâm sàng của bệnh lý bướu nguyên bào võng mạc.

2. Xác định kết quả điều trị của bệnh lý này tại khoa Nội 3 Bệnh viện Ung bướu TP. HCM từ 6/2018-1/2020.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 43 bệnh nhân bướu nguyên bào võng mạc được chẩn đoán và điều trị tại khoa Nội 3 từ 6/2018-1/2020.

Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh lý bướu nguyên bào võng mạc

3.1.1. Độ tuổi

Bảng 1. Độ tuổi bệnh nhân bướu nguyên bào võng mạc

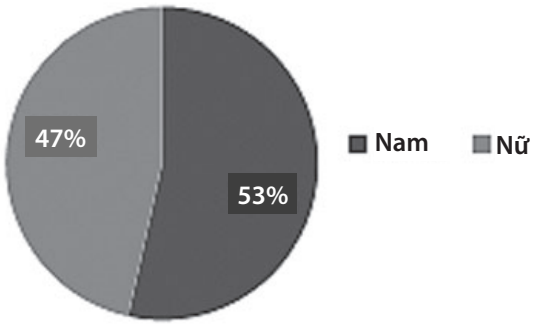
Tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
Dưới 6 tháng	0	0
Từ 6 đến 12 tháng	3	7
Từ 12 đến 24 tháng	8	18,5
Từ 24 đến 36 tháng	21	48.8
Từ trên 36 tháng	11	25.7

Nhận xét: Độ tuổi trung bình mắc bệnh của các bệnh nhân tại khoa trong nhóm từ 24 đến 36 tháng, trung bình 33,58± 21,261 tháng, chiếm tỷ lệ 48.8%, đồng thời trong khoảng thời gian khảo sát, không ghi nhận một trường hợp nào dưới 6 tháng tuổi mắc bệnh. Trong đó, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 7 tháng tuổi, và lớn nhất là 11 tuổi, đây là một trường hợp hiếm gặp đối với bệnh lý này.

3.1.2. Tỷ lệ nam nữ của các bệnh nhân

Bảng 2. Tỷ lệ nam nữ theo tuổi

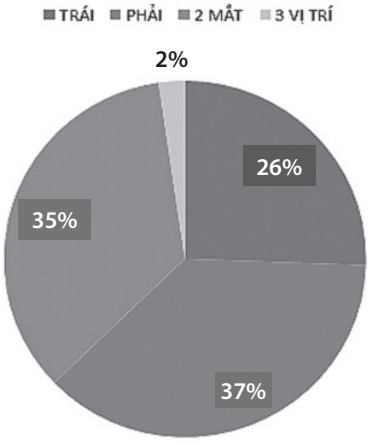
Giới / Tuổi	Nam	Tỷ lệ %	Nữ	Tỷ lệ %	Tổng
6 -12 tháng	0	0	3	15	3
12-24 tháng	6	26.1	2	10	8
24-36 tháng	11	47.8	10	50	21
Trên 36 tháng	6	26.1	5	25	11
	23		20		43



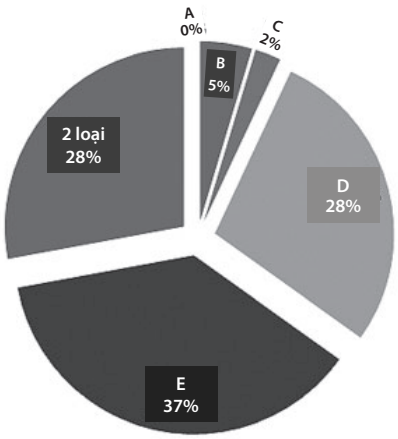
Biểu đồ 1. Tỷ lệ nam nữ

Nhận xét: Qua bảng và biểu đồ trên, ta có thể thấy trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ nam nữ là gần như tương đương 1: 1. Điều này được thể hiện đối với tất cả các trường hợp được nghiên cứu, cũng như trong từng nhóm tuổi cụ thể, sự khác biệt là không đáng kể về mặt giới tính.

3.1.3. Các dạng lâm sàng và giai đoạn bệnh của bệnh nhân



Biểu đồ 2. Tỷ lệ các dạng lâm sàng



Biểu đồ 3. Tỷ lệ giai đoạn bệnh

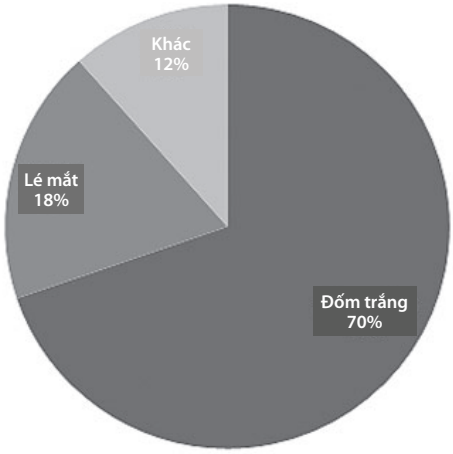
Nhận xét:

Qua hai biểu đồ trên, ta nhận thấy, đa phần các trường hợp đến khám và điều trị đều thuộc trong nhóm D, E kể cả trong các trường hợp với dạng lâm sàng kết hợp của cả 2 bên mắt thì số lượng các bệnh nhi có một mắt trong nhóm D hoặc E cũng chiếm tỷ lệ cao, cá biệt có 1 trường hợp nằm trong cả 2 nhóm D và E, hoàn toàn không còn khả năng bảo tồn thị lực. Từ đó có thể thấy, các bệnh nhi hầu như được phát hiện ở giai đoạn trễ, nên khả năng điều trị cũng như bảo toàn thị lực không cao.

Thêm vào đó, ta cũng thấy được đa phần các bệnh nhi biểu hiện ở một bên mắt, và tỷ lệ trái phải cũng gần tương đương nhau. Tuy nhiên tỷ lệ các bệnh nhi mắc bệnh ở cả 2 mắt cũng chiếm tỷ lệ tương đối 35%, nhưng đa phần là có sự phối hợp giữa 2 nhóm lâm sàng khác nhau, nên khả năng bảo tồn thị lực ở mắt có dạng lâm sàng tốt hơn vẫn còn. Đồng thời có 1 trường hợp bé có dạng lâm sàng bướu nguyên bào võng mạc 3 bên, chiếm tỷ lệ 2%, và cũng là dạng lâm sàng hiếm gặp nhất.

Một phần quan trọng khác cũng được khảo sát trong số 43 trường hợp bệnh nhân được theo dõi thì số trường hợp bệnh nhân có ghi nhận tiền căn gia đình chiếm tỷ lệ khoảng 10%, và có 1 trường hợp ghi nhận có nhiều người trong cùng 1 gia đình mắc chung bệnh lý bướu nguyên bào võng mạc.

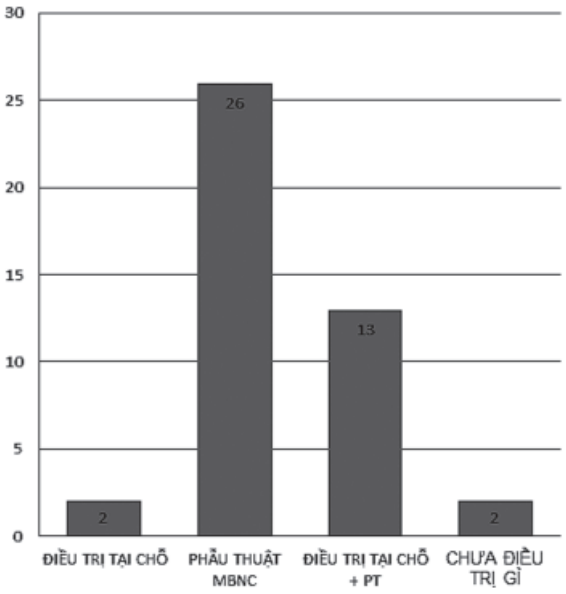
3.1.4. Triệu chứng mắc bệnh

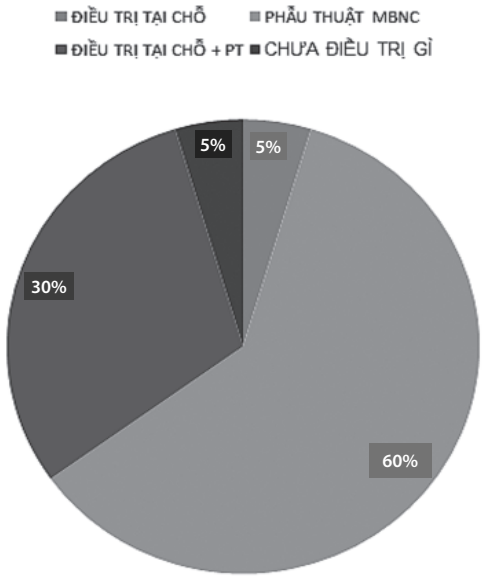


Nhận xét:

Đa phần những bệnh nhân đều đến khám vì vô tình được cha mẹ phát hiện có đốm trắng ở đồng tử, tỷ lệ chiếm 70%. Số trường hợp đến khám vì triệu chứng lác mắt là 18% và mối liên quan giữa triệu chứng này và sự xâm lấn vào thần kinh thị là không rõ ràng. Còn lại 12% bệnh nhân đến khám vì các triệu chứng khác như đau nhức mắt, chảy nước mắt sống, giảm thị lực,...

3.1.5. Tình trạng điều trị trước khi nhập BV Ung bướu

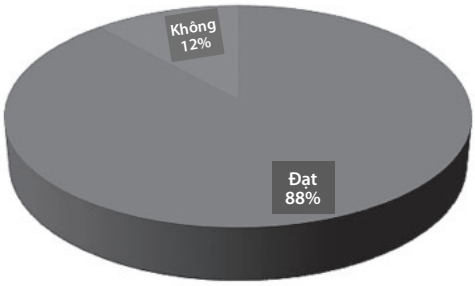


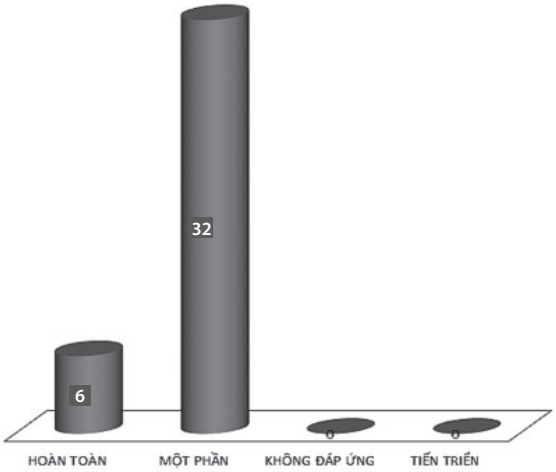


Nhận xét: **Ta có thể thấy, đa phần tất cả bệnh nhân trước khi nhập viện đều đã được phẫu thuật múc bỏ nhãn cầu, do như đã nói ở trên, hầu như các bệnh nhi khi phát hiện đều ở nhóm lâm sàng trễ, nên khả năng bảo tồn thị lực không cao. Và qua biểu đồ cũng có thể thấy, số bệnh nhân được tiếp nhận cả 2 phương thức điều trị cũng chiếm ưu thế, và hầu như đều rơi các trường hợp bệnh biểu hiện ở cả 2 bên mắt.**

3.2. Kết quả điều trị của các bệnh nhân tại khoa Nội 3 Bệnh viện Ung bướu trong thời gian theo dõi

3.2.1. Tỷ lệ bệnh nhân hoàn thành một nửa phác đồ, tình trạng đáp ứng và điều trị sau khi hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị VEC





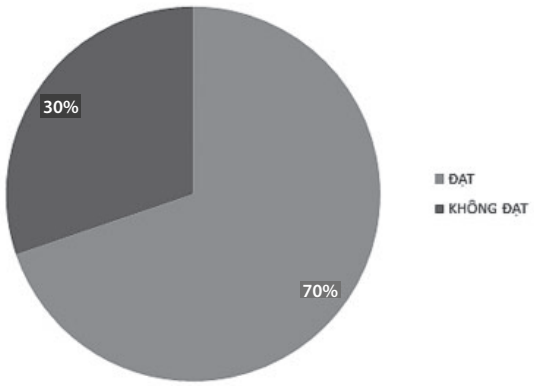
Nhận xét:

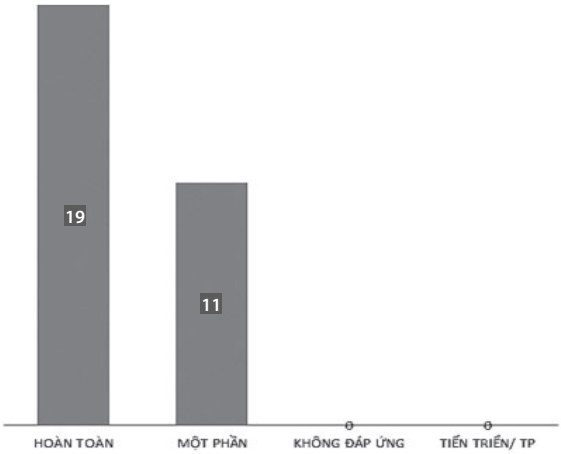
Qua 2 biểu đồ trên, ta có thể thấy, đa phần các bệnh nhân đều hoàn thành được nửa chu kỳ đầu của liệu trình hóa trị, lý do có những trường hợp chưa hoàn thành là do bệnh nhi mới nhập viện thời gian theo dõi chưa đủ để hoàn thành nửa chu kỳ.

Tuy nhiên, khi xét tới tỷ lệ đáp ứng sau nửa chu kỳ ta có thể thấy là đa số các trường hợp chỉ đáp ứng một phần khi đánh giá lại bằng lâm sàng, hoặc khám đồng tử mê hoặc qua hình ảnh học, thay vào đó, tín hiệu khả quan là không ghi nhận tình trạng bệnh tiến triển hay không đáp ứng nào.

Và cũng chính vì lý do đó, nên 100% bệnh nhi đều được tiếp tục điều trị hướng hoàn thành toàn bộ phác đồ.

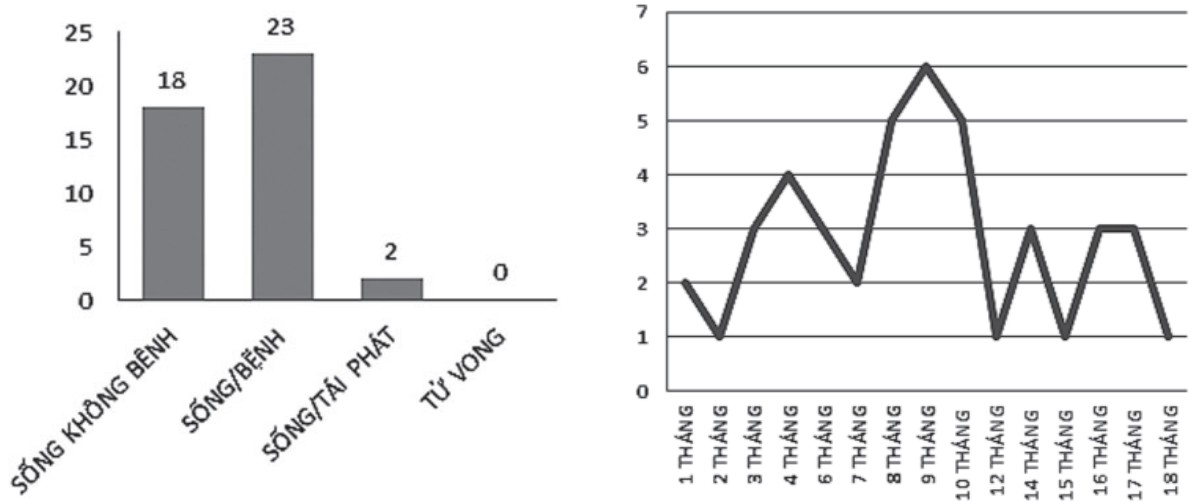
3.2.2. Tỷ lệ bệnh nhân hoàn thành toàn bộ phác đồ, tình trạng đáp ứng sau, điều trị sau khi hoàn thành toàn bộ phác đồ





Nhận xét: **Ta thấy qua biểu đồ có một sự biến chuyển rõ tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần sau khi bệnh nhân hoàn thành toàn bộ phác đồ điều trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn vượt trội và gần đạt gấp đôi số lượng đáp ứng hoàn toàn trong số các trường hợp hoàn thành toàn bộ phác đồ. Và đa số trong các trường hợp đáp ứng một phần đều nằm trong nhóm các bệnh nhi lúc đầu nhập viện với nhóm lâm sàng giai đoạn muộn, do đó khả năng điều trị cho đáp ứng hoàn toàn là không cao. Tuy nhiên, vẫn không ghi nhận trường hợp bệnh tiến triển hoặc không đáp ứng sau khi bệnh nhân đã hoàn thành toàn bộ phác đồ.**

Tình trạng đáp ứng cuối cùng và thời gian theo dõi trong nghiên cứu



Nhận xét:

Qua biểu đồ ta có thể thấy không ghi nhận bất kỳ trường hợp nào tử vong, và tỷ lệ sống không bệnh của các bệnh nhân cũng tương đối cao, tuy nhiên, do thời gian theo dõi ngắn nên tỷ lệ số bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn không cao do vẫn chưa hoàn thành phác đồ, và tình trạng lâm sàng nặng. Tuy nhiên, ghi nhận 2 trường hợp tái phát, và cả 2 trường hợp sau khi hoàn thành đủ phác đồ vẫn không đạt được đáp ứng hoàn toàn.

Ta thấy thời gian theo dõi của các bệnh nhân trung bình khoảng được 9 tháng, do không có trường hợp nào tử vong. Tuy nhiên do các bệnh nhân thời gian nghiên cứu ngắn nên không thể rút ra kết luận về sống còn đối với các bệnh nhân này.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh lý bướu nguyên bào võng mạc

*** Độ tuổi trung bình**

Tại Việt Nam nói riêng và các nước đang phát triển nói chung thì tỷ lệ các bệnh nhân được phát hiện và điều trị sớm tương đối thấp, và đa phần đều đến trong tình trạng muộn, làm cho việc điều trị gặp nhiều khó khăn.

Nghiên cứu của Nguyễn Ngân Hà và cộng sự tại BV Mắt Trung ương trong 10 năm từ 2004-2013 thì độ tuổi trung bình phát hiện bệnh là 25.44 tháng.[8]

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Chung về đột biến gen RB1 và đặc điểm lâm sàng 2019 thì ghi nhận độ tuổi trung bình phát hiện bệnh là 13 tháng. Điều này cho thấy sau khoảng 10 năm thì khả năng phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm của nước ta cũng có cải thiện tốt. [10]

Trong nghiên cứu này thì độ tuổi trung bình phát hiện bệnh nằm trong nhóm từ 24-36 tháng tuổi, mà trung bình là 33,58 tháng. Trong một nghiên cứu của tác giả Quách Vĩnh Phúc thực hiện với nội dung tương tự vào năm 2003 cho độ tuổi trung bình của các bệnh nhân tại BV Ung Bướu là 35,6 tháng [6]. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Sau hơn một thập kỉ ta có thể thấy độ tuổi phát hiện bệnh đã được cải thiện nhiều, tuy nhiên vẫn còn khá cao nếu so với các nghiên cứu được thực hiện ở các bệnh viện chuyên khoa kể trên. Điều này được lý giải do địa điểm nghiên cứu đặc thù ở BV chuyên khoa ung thư, nên trước đến với BV Ung bướu TP. HCM thì đa phần các bệnh nhân đều đã được can thiệp điều trị trước đó, hoặc là điều trị tại chỗ hoặc là đã phẫu thuật múc bỏ

nhãn cầu, và tỷ lệ bệnh nhân chưa điều trị gì chỉ đạt được 4,6% trong tổng số ca được theo dõi.

* So sánh độ tuổi của các nghiên cứu

- Tỷ lệ giới tính

Nói về tỷ lệ giới tính đối với bệnh lý này, với đặc điểm liên quan đến đột biến trên nhiễm sắc thể thường nên tỷ lệ mắc bệnh về giới tính không có nhiều gợi ý, và nghiên cứu này tỷ lệ giới tính nam/ nữ đạt 53/47. Tỷ lệ này cũng tương đương với các nghiên cứu khác trong nước và các nghiên cứu trên thế giới. Cụ thể:

Nghiên cứu của Nguyên Ngân Hà, tỷ lệ nam/ nữ là 1.2/1. Nghiên cứu của Abidi và cộng sự ở Maroc thì có 20 bệnh nhân nam và 21 bệnh nhân nữ. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chung và cộng sự thì tỷ lệ nam/ nữ là 23/20.

- Giai đoạn bệnh

So sánh giai đoạn bệnh:

Nghiên cứu	Tuổi trung bình phát hiện
Nguyễn Ngân Hà và cộng sự (2004-2013)	25.44 tháng
Nguyễn Ngọc Chung (2019)	13 tháng
Quách Vĩnh Phúc 2003	35.6 tháng
Nghiên cứu này (2020)	33,58 tháng

Ngoài ra, như đã đề cập, do vấn đề chẩn đoán và điều trị sau, cộng thêm các bệnh nhân được phát hiện trễ nên nhóm lấm sàng phổ biến là nhóm D và E, đồng thời, tỷ lệ liên quan đến di truyền cũng chiếm thiểu số, chỉ đạt 10% trong tổng số bệnh nhân theo dõi, và chỉ có một trường hợp di truyền qua nhiều thế hệ, điều này phần nào gợi ý đến tính chất di truyền trên tế bào thân thể nhiều hơn từ đột biến từ trong bụng mẹ hay không, điều này vẫn cần thêm nhiều thời gian và nhiều công trình hơn nữa để trả lời cho câu hỏi này.

4.2. Đặc điểm điều trị của bệnh lý u nguyên bào võng mạc tại khoa Nội 3 BV Ung Bướu

Như đã đề cập ở trên, do đặc điểm chẩn đoán và điều trị thường đi sau so với các bệnh viện khác nên việc điều trị chỉ ra ở nghiên cứu này có nhiều nét đặc thù riêng.

Với tỷ lệ bệnh nhân chưa điều trị gì đến với khoa thấp, chỉ có 2 trường hợp chưa điều trị gì (4,6%) trên tổng số bệnh nhân được khảo sát. Còn lại, hầu như đa số các trường hợp đều đã được can thiệp tại chỗ hoặc múc bỏ nhãn cầu rồi, do đó toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu đều được thông qua hóa trị theo phác đồ VEC, đồng thời có sự phối hợp thêm với bệnh viện Mắt trong việc tái khám theo dõi tình trạng đáp ứng, cũng như tiếp tục điều trị bảo tồn thị lực cho các bệnh nhân trong trường hợp bướu nguyên bào võng mạc 2 bên mắt mà vẫn còn khả năng giữ được thị lực. Điều này thể hiện sự nỗ lực của tất cả các chuyên khoa trong việc điều trị cho bệnh nhân.

Nói về tỷ lệ đáp ứng đối với điều trị, thông qua các kết quả nghiên cứu đã trình bày ở trên, ta thấy được tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kỳ so với khi hoàn thành toàn bộ phác đồ có sự thay đổi tương quan tương đối rõ nét. Theo đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kì là 18,75%, còn tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau khi hoàn thành toàn bộ phác đồ đạt được 63,33%. Qua đó cho thấy được hiệu quả khả quan của quá trình điều trị, cũng như hứa hẹn sẽ đem lại kết quả cuối cùng thuận lợi hơn, nếu bệnh nhân tuân thủ điều trị và sự phát triển hơn trong việc chẩn đoán sớm, cải tiến kỹ thuật điều trị cũng như sự tăng cường phối hợp giữa các chuyên khoa với nhau.

Một điểm sáng là tỷ lệ tử vong bằng 0 và tỷ lệ tái phát rất thấp, đây là tín hiệu khả quan. Tuy nhiên, do thời gian nghiên cứu ngắn, hạn chế về kỹ thuật nghiên cứu, thời gian theo dõi trung bình chỉ đạt khoảng 9 tháng nên các bệnh nhân này vẫn cần được theo dõi sát để đưa ra kết luận

cuối cùng về tỷ lệ sống còn toàn bộ ở một nghiên cứu khác sau này.

5. KẾT LUẬN

Độ tuổi trung bình mắc bệnh là 33,58 ± 21,26 tháng.

Tỷ lệ Nam/Nữ là 1:1.

Triệu chứng lâm sàng vẫn nổi bật là đốm trắng đồng tử và lé mắt.

Đa số các bệnh nhân đến điều trị tại khoa ở giai đoạn trễ, hầu hết đều đã được can thiệp phẫu thuật múc bỏ nhãn cầu, có thể kết hợp với điều trị tại chỗ hay không.

Trong nghiên cứu ghi nhận các trường hợp bướu nguyên bào võng mạc một bên mắt, 2 bên mắt và đặc biệt ghi nhận một trường hợp tổn thương 3 vị trí với 2 bên mắt và ở tuyến tùng. Đồng thời ghi nhận 4 trường hợp có yếu tố liên quan di truyền và trong quá trình điều trị đã được vấn về di truyền cho thân nhân bệnh nhân.

Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp tử vong trong khoảng thời gian theo dõi, tỷ lệ tiến triển thấp, chủ yếu ở những bệnh nhân ở giai đoạn trễ, đồng thời cho thấy được hiệu quả của việc phối hợp giữa các chuyên khoa sẽ góp phần tăng khả năng sống cho bệnh nhân.

Thời gian nghiên cứu ngắn, tuy nhiên mẫu nghiên cứu vẫn được tiếp tục theo dõi để phục vụ cho các nghiên cứu sau này về sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh của các bệnh nhân mắc bệnh lý bướu nguyên bào võng mạc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Việt Hương. Kết quả điều trị u nguyên bào võng mạc trẻ em tại Bệnh viện K từ 6/2005 đến 6/2007. 2007: trang 1-3.

2. Nguyễn Ngọc Chung. Nghiên cứu đột biến gen rb1 và mối liên quan đến đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân u nguyên bào võng mạc. 2019.

3. Ries LAG SM, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD, 1999: p.73.

4. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. The Lancet Oncology. 2017;18(6):719-31.

5. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. The British journal of ophthalmology. 1999;83(12):1320-3.

6. LJ B. Delayed diagnosis of the retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potentialconsequences. pediatrics. 2002:199.

7. Sivakumaran TA G. Parental age in Indian patients with sporadic hereditary retinoblastoma. Ophthalmic Epidemiol 2000: 7: p. 285- 91.

8. Yip BH PY. Czene K Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. Int J Epidemiol, 2006:35: p. 1495-503.

9. Bunin GR MA, Emanuel BS, Bucly JD, Woods WG, and H. GD. Pre- and post-conception factors associated with heritable and non-heritable retinoblastoma. . Cancer Res 1989:49: p. 5730-5.

10. Palazzi MA YJ, Cardinalli IA, Stangehaus GP, Brandalise and F.S. SR, Sobrinho JSP, Villa LL. Detection of oncogenic human papillomavirus in sporadic retinoblastoma. Acta Ophthalmol Scand 2003: 81: p. 396-8.