

## KHỐI U CƠ VÂN HỐC MẮT ÁC TÍNH Ở TRẺ EM VIỆT NAM

PHẠM TRỌNG VĂN - Đại học Y Hà Nội

### TÓM TẮT

U cơ vân hốc mắt ác tính nằm trong nhóm các khối u trung bì phôi, rất hay gặp ở trẻ em và là thách thức cho chẩn đoán và điều trị đối với các bác sỹ mắt.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu 7 bệnh nhân bị u cơ vân hốc mắt ác tính đã được điều trị tại bệnh viện mắt trung ương nêu bật các yếu tố liên quan đến bệnh như tuổi, giới, nơi cư trú và hình thái giải phẫu bệnh. **Kết quả:** U hốc mắt hay xuất hiện ở lứa tuổi 1-12, có bệnh cảnh lâm sàng giống các khối u di căn hay viêm tổ chức hốc mắt. Biểu hiện lâm sàng thay đổi theo vị trí và phát triển của khối u. Tổn thương giải phẫu bệnh thường gặp nhất là thể bào thai và thể hốc. CT hay MRI có tác dụng xác định tổn thương xương và u xâm lấn vào các khoang nội sọ hay xoang. Điều trị bao gồm hóa trị liệu, tia xạ sau khi đã sinh thiết u để khẳng định chẩn đoán. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân sống sót đã cải thiện đáng kể nhờ những tiến bộ về hóa trị liệu và tia xạ. Tia xạ có nguy cơ gây u ác tính hốc mắt thứ phát và mất chức năng nhãn cầu.

**Từ khóa:** U cơ vân, hốc mắt

### SUMMARY

Orbital rhabdomyosarcoma is a common malignant mesenchymal tumor in children challenging eye doctors and pediatric oncologists. **Materials and**

**methods:** A retrospective study is done on recent rhabdomyosarcoma in Vietnam National Institute of Ophthalmology to highlight the epidemiological and clinical aspects of the disease. **Results:** Rhabdomyosarcoma occurs in children aged 1-12 with clinical aspects similar to metastasis or inflammatory lesions. Most common pathology is alveolar and embryonic forms. Imaging e.g MRI and CT scan is critical to distinguish and indentify any bone erosion. Treatment includes biopsy, irradiation and/ or chemotherapy. **Conclusion:** Rhabdomyosarcoma has been taken as a specific disorder in Vietnamese children and therapy may help the survival rate. However, irradiation could be a cause of secondary malignancy and loss of vision.

Key words: Orbit, rhabdomyosarcoma

### ĐẶT VẤN ĐỀ

U cơ vân ác tính (rhabdomyosarcoma) là khối u hiếm gặp xuất hiện với tỷ lệ hàng năm là 3/1 triệu trẻ em Mỹ [1]. Hốc mắt là vị trí u thường hay xuất hiện nhất với tỷ lệ 10%. Với các bác sỹ mắt, u cơ vân ác tính là khối u hốc mắt ác tính thường gặp nhất ở trẻ em [2].

Trên thế giới đã có những nghiên cứu đáng chú ý về ung thư cơ vân được thực hiện từ những năm 1970 [8] như sau:

1/ Nghiên cứu ung thư cơ vân I (Rb-I): Tất cả các bệnh nhi đều được sử dụng hóa trị liệu.

-Các bệnh nhân nhóm I (u khu trú được cắt bỏ hoàn toàn) được lựa chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng vincristine, actinomycine I và cyclophosphamide (VAC) có hay không tia xạ.

-Các bệnh nhân nhóm II (Hình ảnh giải phẫu bệnh thấy u chưa được cắt hết và có thể có hạch ngoại vi) được điều trị bằng vincristine và actinomycine D (VA) kết hợp tia xạ, có hay không dùng cyclophosphamide.

-Các bệnh nhân nhóm III (Còn sót rất nhiều u) và nhóm IV (U di căn) được dùng VAC và tia xạ kèm hay không kèm theo doxorubicin. Cyclophosphamide được dùng đường uống.

Kết quả nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân u hạch mắt khu trú đáp ứng tốt bất kể diện cắt u có rộng hay không (Nhóm II và III). Tỷ lệ sống sót cao 6-12 năm ở 15/16 bệnh nhân (94%) ở nhóm I và 33/39 bệnh nhân (85%) ở nhóm III. Tổng tỷ lệ sống sót sau 5 năm lên đến 89%. Quan trọng hơn nữa là 6 trường hợp tử vong đã xảy ra trong 3 năm đầu, 2 là do nhiễm trùng và 1 là do bệnh bạch cầu cấp. Vì kết quả nghiên cứu này mà cắt bỏ khối u đã không được đưa vào phác đồ điều trị bệnh u cơ vân hạch mắt ác tính nữa.

2/ Nghiên cứu ung thư cơ vân II (Rb-II) được thực hiện từ năm 1978 đến 1984:

-Các bệnh nhân nhóm I được điều trị bằng VA hay VAC (Không tia xạ).

-Các bệnh nhân nhóm II được tia xạ và điều trị bằng VA hay VAC liều cao

-Các bệnh nhân nhóm III được tia xạ, VAC liều cao có hay không kèm doxorubicin.

Kết quả cho thấy không có cải thiện trong nhóm dùng thuốc liều cao so với liều cơ bản. Bệnh nhân trong nghiên cứu II đáp ứng tốt hơn so với nghiên cứu I. Nếu phối hợp cả hai nghiên cứu thì tỷ lệ sống sót của bệnh nhân lên đến 93% mà không cần phải nạo vét tổ chức hạch mắt. 11% trong số các bệnh nhân nhóm III trong nghiên cứu II thất bại, u tái phát và phải nạo vét tổ chức hạch mắt hay tia xạ. Nghiên cứu cũng cho thấy bệnh nhân nạo vét tổ chức hạch mắt thì đầu dễ bị nguy cơ nhiễm trùng hơn. Tia xạ gây đục thể thủy tinh và ảnh hưởng đến chức năng nhìn. U ác tính thứ phát có thể xuất hiện sau tia xạ. Chính vì thế có ý kiến đề nghị giảm bớt các phương pháp điều trị đi để làm giảm các nguy cơ thứ phát khác.

3/ Nghiên cứu ung thư cơ vân III (Rb-III) nhằm vào các bệnh nhân nhóm II và III nhưng số lượng bệnh nhân không đủ lớn để lựa chọn ngẫu nhiên do bệnh nhân đáp ứng tốt sau nghiên cứu II. Vì thế tất cả các bệnh nhân nhóm II và III đều được uống VA 1 năm và tia xạ tại chỗ. Sau đó so sánh với kết quả nghiên cứu II thì không thấy khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa các bệnh nhân được điều trị trong nghiên cứu III và II.

4/ Nghiên cứu ung thư cơ vân IV (Rb-IV) được tiến hành từ năm 1991 đến 1997, sử dụng VA cho tất cả các bệnh nhân nhóm I và II. Tia xạ kinh điển được áp dụng với các bệnh nhân nhóm II. Các bệnh nhân nhóm III được xếp ngẫu nhiên để điều trị bằng một trong ba phác đồ: 1/ VAC. 2/ VA và ifosfamide hay 3/

Vincristine, ifosfamide và etoposide. Các bệnh nhân được chia nhóm ngẫu nhiên để tia xạ liều cao hay liều kinh điển. Nghiên cứu cho thấy không có thay đổi so với nghiên cứu III. Và cũng không có khác biệt giữa ba phác đồ điều trị hay giữa hai phương pháp tia xạ.

Tại Việt Nam cho đến nay chưa có báo cáo về căn bệnh này, chúng tôi đã tiến hành hồi cứu một số bệnh nhân một hai năm gần đây nhằm nêu bật các đặt điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và sơ bộ kết quả điều trị.

#### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

Đây là nghiên cứu hồi cứu các bệnh nhi bị lỗi mắt do u cơ vân hạch mắt ác tính đã được nhập viện tại Bệnh viện mắt trung ương từ năm 2009 đến năm 2010. Nghiên cứu được tiến hành theo các bước sau:

**Bước 1:** Hồi cứu các kết quả phân tích giải phẫu bệnh. Dựa theo kết quả giải phẫu bệnh (sinh thiết u hay lấy u toàn bộ), chúng tôi xếp loại bệnh nhân theo từng nhóm theo phân loại khối u.

**Bước 2:** Bệnh nhân trong từng nhóm sẽ được đánh giá:

1/ Về tuổi, giới, nơi ở và các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện u ác tính.

2/ Về các triệu chứng lâm sàng bao gồm thời gian diễn biến của bệnh, và các hình thái lâm sàng (như lồi mắt, song thị, rối loạn vận nhãn hay đau nhức, giảm thị lực).

3/ Về các dấu hiệu toàn thân.

4/ Về chẩn đoán lúc ban đầu

5/ Về các dấu hiệu chụp cắt lớp, cộng hưởng từ hay siêu âm.

6/ Về cách thức điều trị (ngoại khoa đơn thuần, nội khoa đơn thuần hay phối hợp).

7/ Về kết quả điều trị như thị lực, vận nhãn và độ lồi.

**Bước 3:** Các bệnh nhân được mời đến khám hay liên lạc qua điện thoại để xác định:

1/ Tái phát sau mổ hay điều trị nội khoa

2/ Thời gian sống sót sau điều trị nếu là khối u ác tính

Các số liệu được tập hợp và ghi chép vào bệnh án nghiên cứu sau đó được nhập và xử lý.

#### **KẾT QUẢ**

Bảy (7) bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình  $4,7 \pm 3,6$  (1-12 tuổi) với tỷ lệ nam/ nữ là 3/4, đến từ Thanh hóa (3 bệnh nhân), Thái bình (1), Vĩnh phúc (1), Điện biên (1) và Hà tĩnh (1). Thời gian mắc bệnh từ 1 đến 5 năm, với 3 bệnh nhân xuất hiện bệnh ngay sau sinh và 1 bệnh nhân bệnh xuất hiện lúc 8 tháng tuổi. 2 bệnh nhân mắc bệnh mắt phải và 5 bệnh nhân bệnh ở mắt trái. Khối u ở thể khu trú ở đỉnh hạch mắt, thành trên, thành dưới hay thành trong không theo quy luật rõ rệt. 2 bệnh nhân xét nghiệm giải phẫu bệnh xác định u thể bào thai, 1 bệnh nhân thể hốc và 4 bệnh nhân không rõ thể loại (Bảng 1).

Các bệnh nhân đến khám vì lý do lồi mắt và kích thích mắt (đỏ mắt, chảy nước mắt). Chẩn đoán ban đầu là u hạch mắt hay viêm tổ chức hạch mắt và không có bệnh nào được nghĩ đến u cơ vân ngay từ lần khám đầu tiên.

**Bảng 1. Mô tả các bệnh nhân**  
(Bệnh nhân thứ tự số 5 đã tử vong)

TT	1	2	3	4	5	6	7
Giới	Nữ	Nữ	Nam	Nam	Nữ	Nữ	Nam
Tuổi	5	2	1	12	4	6	3
Nơi ở	Vĩnh Lộc Thanh Hóa	Điện Biên	Cần Lộc Hà Tĩnh	Vũ Thư Thái Bình	Tam Dương Vĩnh Phúc	Thạch Thành Thanh Hóa	Thiệu Tóa Thanh Hóa
Năm mắc bệnh	2006	2009	2010	2005	2010	2006	2009
Mắt bị bệnh	Trái	Trái	Phải	Trái	Phải	Trái	Trái
Thời gian mắc bệnh trước khi nhập viện	Sau sinh	Sau sinh	Sau sinh	Không rõ	2 tuần	Không rõ	8 tháng tuổi
Vị trí u	Dưới ngoài	Đỉnh	Không rõ	Thái dương trên	Trong	Đỉnh	Trong
Điều trị		Viện nhi	Đông y	Lấy u, hóa chất		Lấy u, hóa chất	Hóa chất
Giải phẫu bệnh	Bào thai	Bào thai	Không rõ	Không rõ	Không rõ	Không rõ	Thể hốc

### BÀN LUẬN

U cơ vân ác tính có nguồn gốc từ các tế bào trung bì thai có khả năng biệt hóa thành cơ vân. Chính vì thế u cơ vân cũng có thể xuất hiện ở bất kỳ một tổ chức nào như xoang, mũi họng mặc dù không có cơ bám xương ở đó.

#### Đặc điểm dịch tễ học

U cơ vân hốc mắt thường hay xuất hiện trong 10 năm tuổi đầu tiên của trẻ nhưng đã có báo cáo u xuất hiện ở bệnh nhân 68 tuổi. 7 bệnh nhân của chúng tôi đều dưới 12 tuổi. Không rõ khác biệt nam nữ mặc dù y văn báo cáo u thường xảy ra ở nam giới hơn với tỷ lệ 5:3. 3 bệnh nhân đến từ tỉnh Thanh hóa và chỉ có 1 bệnh nhân đến từ các tỉnh như Vĩnh phúc, Thái bình, Điện biên và Hà tĩnh. Đây là điểm cần lưu tâm trong đánh giá dịch tễ bệnh học theo vùng sinh thái (Bảng 1).

#### Đặc điểm lâm sàng

U cơ vân hốc mắt ác tính xuất hiện âm thầm và có biểu hiện lâm sàng giống các tổn thương chướn chỗ hốc mắt khác. Dấu hiệu lâm sàng điển hình và thường gặp nhất là lồi mắt nhanh và cấp tính. Khối u thường xuất hiện ở góc trên trong nhưng cũng có thể ở kết mạc, mi với đặc điểm là mi và kết mạc rất phù nề. Nếu u ở sau nhãn cầu sẽ có thể gây phù đĩa thị, nếp gấp hắc mạc hay liệt vận nhãn. Bệnh nhân ít khi đến ở giai đoạn u thâm nhiễm nội sọ hay xâm lấn xoang nhưng hiện tượng u xâm lấn xương có thể thấy trên

phim chụp cắt lớp. Chẩn đoán phân biệt cần đặt ra với xuất huyết dưới màng xương, viêm tổ chức hốc mắt, nang dạng bì, u mạch máu, u bạch mạch, u tổ chức bào Langerhans, bệnh bạch cầu và u nguyên bào thần kinh ác tính [3].

#### Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh

CT và MRI là những chẩn đoán hình ảnh cơ bản được dùng để xác định vị trí và kích thước u cũng như để xác định u tái phát. Trên phim chụp cần chú ý hiện tượng u xâm lấn xương và nội sọ. Trên phim CT, u có độ tương phản giống như tổ chức cơ và tăng sáng khi tiêm thuốc cản quang [4].

Trên phim MRI T1, u cản quang như cơ hay kém cản quang hơn cơ. Trên phim T2 hình ảnh u thay đổi từ kém cản quang hơn cho đến tăng sáng hơn so với tổ chức cơ và mỡ hốc mắt. Trên phim T1 sau tiêm thuốc cản quang thấy u có cấu trúc mạch bên trong tương tự với u mạch [5].

#### Đặc điểm giải phẫu bệnh

Phân loại giải phẫu bệnh bao gồm u bào thai, dạng hốc và biến hình. Dạng u bào thai thường gặp nhất. Dạng hốc ít gặp hơn nhưng có tiên lượng xấu nhất. Dạng u biến hình ít khi xuất hiện ở hốc mắt. U cơ vân dạng bào thai gồm chủ yếu là các tế bào u dài có hình dạng thay đổi nhân xám màu và bào tương bắt màu ưa axit. Trong thể bào thai, các tế bào u biệt hóa dọc theo các vết nguyên bào cơ vân hình thành các tế bào hình thoi dài (Hình 2). Nhuộm axit hematoxylin phosphotunsten cho thấy các các vết ngang và dọc rất rõ nét. Các vết này là các sợi actin và myosin có trong bào tương. Khi nhuộm hóa miễn dịch các vết sợi càng trở nên rõ nét. Trong thể hốc, các tế bào u rất kém liên kết với cân xơ mạch trong nhu mô và ở nhiều vùng các tế bào nằm lơ lửng trong lòng hốc. Vị trí khối u có liên quan đến mức độ biệt hóa tế bào. Loại phôi thai và biệt hóa thường xuất hiện ở góc mũi trên trong khi loại phế nang thường xuất hiện ở thành dưới hốc mắt. Số lượng bệnh nhân của chúng tôi nhỏ nên không rõ đặc điểm này. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ xác định được 2 bệnh phẩm thể bào thai, 1 bệnh nhân thể hốc còn lại 4 bệnh phẩm không xác định được. Thiếu các phương pháp nhuộm để tìm sợi cơ cũng là lý do làm cho chẩn đoán khó khăn [6].

#### ĐIỀU TRỊ

U cơ vân hốc mắt ác tính được điều trị phối hợp hóa trị liệu, tia xạ từ ngoài và phẫu thuật. Tại nhiều nơi điều trị u bao gồm sinh thiết để chẩn đoán, nhưng có nơi thì lại phẫu thuật cắt bỏ u rộng. Nhưng quan điểm chung đều cho rằng: Chỉ nên cắt bỏ u nếu không ảnh hưởng đến cấu trúc của nhãn cầu. Tia xạ đường ngoài với liều cao 40G có tác dụng kiểm soát u tốt [7].

Trong nửa đầu của thế kỷ 20, phác đồ điều trị chung với u cơ vân ác tính là cắt bỏ toàn bộ khối u và nạo vét tổ chức hốc mắt được áp dụng một cách hệ thống với loại u hốc mắt này. Nhưng cho đến những năm 1970, đánh giá những bệnh nhân nạo vét tổ chức hốc mắt thấy kết quả không tốt với tỷ lệ sống sót >5 năm chỉ khoảng 25-35%. Và tia xạ đã được đưa vào điều trị. Hóa trị liệu chỉ áp dụng với những u tái phát hay di căn. Nhưng kết quả vẫn không tốt với nhiều

bệnh nhân u tái phát hay di căn. Bắt đầu giữa những năm 1960, tia xạ tại chỗ liều cao cùng với hóa trị liệu được áp dụng và cho đến nay nạn vết tổ chức hốc mắt chỉ áp dụng với những trường hợp bệnh tái phát [8].

Tóm lại các nghiên cứu đều thống nhất một điểm là điều trị bằng vincristine và actinomycine D là đủ để kiểm soát u cơ vân ác tính thể bào thai chưa di căn và tia xạ chỉ nên được áp dụng với những trường hợp u không hết hoàn toàn. Tia xạ có thể gây bệnh lý võng mạc, đục thể thủy tinh, hạn chế phát triển xương mặt và bệnh lý thị thần kinh. Dùng hóa chất có thể gây ngộ độc tim như các anthracycline, nhiễm độc thận và vô sinh như các chất alkyl, bệnh bạch cầu cấp do thuốc ức chế men topoisomerase. Chính vì thế việc thống nhất một phác đồ điều trị ít thuốc nhất mang một ý nghĩa rất quan trọng. Tia xạ liều cao có định vị hiện nay đã được áp dụng để là giảm bớt các tác dụng phụ [9].

#### **KẾT LUẬN**

Đây là báo cáo đầu tiên về khối u cơ vân hốc mắt ác tính ở bệnh nhân Việt Nam cho thấy một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của căn bệnh. Hóa trị liệu và phẫu thuật đã được áp dụng nhưng thời gian chưa đủ dài và bệnh nhân chưa nhiều để đánh giá hiệu quả.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Andrade CR, Takahama Junior A, Nishimoto IN, Kowalski LP, Lopes MA. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Braz Dent J.* 2010 Jan;21(1):68-73.
2. Atique-Tacla M, Paves L, Pereira MD, Manso PG. Exenteration: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol.* 2006 Sep-Oct;69(5):679-82.
3. Chung EM, Smirniotopoulos JG, Specht CS, Schroeder JW, Cube R. From the archives of the AFIP: Pediatric orbit tumors and tumorlike lesions: nonosseous lesions of the extraocular orbit. *Radiographics.* 2007 Nov-Dec;27(6):1777-99.
4. Fonseca Junior NL, Paves L, Nakanami DM, Seixas MT, Manso PG. Orbital granulocytic sarcoma: case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2005 Jul-Aug;68(4):557-60. Epub 2005 Nov 22.
5. Lezrek M, Skiker H, Tachfouti S, Karim A, Karmane A, Bencherif Z, Cherkaoui W, Mohcine Z. Orbital primitive neuroectodermal tumor with intracranial extension. A case report. *J Fr Ophtalmol.* 2005 Nov;28(9):982.
6. Moon HS, Kwon SW, Lee JH. A case of alveolar rhabdomyosarcoma of the ethmoid sinus invading the orbit in an adult. *Korean J Ophthalmol.* 2006 Mar; 20(1):70-5.