

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN U SAO BÀO ĐỘ CAO ĐƯỢC HÓA XẠ ĐỒNG THỜI VỚI TEMOZOLOMIDE SAU PHẪU THUẬT

Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng¹, Nguyễn Vượng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không đối chứng, thực hiện trên 125 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật không hoàn toàn tại trung tâm ung bướu Chợ Rẫy từ ngày 01.09.2014 tới ngày 15.07.2016.

Kết quả: Trong số 125 bệnh nhân nghiên cứu, có 53.6% là nam, 46.4% là nữ, trung vị tuổi 40. Trung vị kích thước u trước điều trị là 5cm, sau điều trị là 4,1cm Tỷ lệ bệnh kiểm soát bệnh (97.8%), tiến triển (2,2%), chỉ số ECOG trước điều trị đa phần là độ 0,1 (72,1%), độ 2,3 (27,9%), sau điều trị là độ 0,1 (71,6%), độ 2, 3 (28,4%). Trung vị thời gian PFS là 10,7 tháng, thời gian OS là 20,8 tháng.

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời sau mổ u sao bào độ cao với Temozolomide giúp giảm kích thước u sau điều trị. Tỷ lệ kiểm soát bệnh khá cao, Tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị thấp. Đây là phác đồ có hiệu quả trong điều trị.

Từ khóa: U sao bào độ cao, hóa xạ trị đồng thời.

ABSTRACT

TREATMENT RESULTS OF POSTOPERATIVE CHEMORADIATION WITH TEMOZOLOMIDE FOR HIGH GRADE ASTROCYTOMA PATIENTS

Nguyen Ngoc Bao Hoang¹, Nguyen Vuong²

Objectives: Evaluate treatment results of post-operative chemoradiation with Temozolomide for high grade astrocytoma patients at Cho Ray Cancer Center

Methods: Prospective Intervention of 125 postoperative chemoradiation with Temozolomide for high grade astrocytoma patients at Cho Ray Cancer Center from 01.09.2014 to 15.07.2016.

Results: Of the 125 patients, there were 53.6% male, 46.4% female, median age was 40. The median tumor diameter of pre-chemoradiation group was 5cm, of post-chemoradiation group was 4.1cm. The disease control rate (DCR) was 97.8%, progression of 2.2% In pre-chemoradiation group: ECOG index at 0;1 grade was 72.1%, at 2; 3 grade was 27.9%. In post-chemoradiation group: ECOG index at 0;1 grade was 71.6%, at 2; 3 grade was 28.4%. Median time of PFS was 10.7 months, OS time was 20.8 months. Median OS in the grade 3 group was 22.2 months, grade 4 was 16.5 months ($P < 0.001$).

Conclusions: Post-operative chemoradiation with Temozolomide for high grade astrocytoma help to decrease tumor diameter after treatment. Disease control rate is high. The progression rate is low. This regimen is effective in treatment.

Key words: High grade astrocytoma, chemoradiation, Temozolomide.

1. Bệnh viện Chợ Rẫy
2. Trường Đại học Y Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 20/7/2016; Ngày phản biện (revised): 25/11/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016
- Người phản biện: Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng
- Email: nnbmd@yahoo.com

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U sao bào là bệnh lý thường gặp nhưng khó điều trị và có tỷ lệ tử vong cao. Tại Hoa Kỳ, u hệ thống thần kinh trung ương nguyên phát chiếm 21.810 trường hợp mới mắc trong năm 2008 và 13.810 ca tử vong ước tính cho năm đó [4]. Tỷ lệ u sao bào độ cao chiếm tới 35% đến 45% trong các khối u não nguyên phát [7]. Tỷ lệ mắc u sao bào độ cao tăng dần với tốc độ trung bình 1,1% mỗi năm [2]. Các kiến thức về sinh học phân tử và di truyền đã phát hiện được nguyên nhân của sự hình thành u sao bào độ cao [5],[6],[11],[12],[15],[16],[17]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong và tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm vẫn còn thấp là 24% trong những năm 1975-1977 và 35% trong những năm 1996-2003 [4].

Hiện nay, trên thế giới đang có những thay đổi và tiến bộ lớn trong điều trị u sao bào độ cao nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Một trong những hướng nghiên cứu hiện nay là điều trị kết hợp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Hiện đã có nhiều nghiên cứu cho thấy kết quả điều trị khả quan: giúp tăng thời gian tới khi bệnh tiến triển, tăng thời gian sống còn, ít biến chứng...

Ở Việt Nam hiện nay chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này, chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này, nhằm mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu :

Các bệnh nhân u sao bào độ cao sau phẫu thuật được điều trị xạ trị kết hợp đồng thời Temozolomide sau mổ tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy từ 01/09/14-15/07/16

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán là u sao bào vùng

đại não được phẫu thuật không hoàn toàn tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

- Có chẩn đoán mô bệnh học là u sao bào độ cao (độ 3, 4)

- Thể trạng chung còn tốt: Chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG

- Tuổi ≤ 65

- Chức năng tủy xương còn tốt, chức năng gan thận còn tốt

- Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp tính và mãn tính trầm trọng

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán là u sao bào độ cao đã được điều trị trước đó

- Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3-4 theo thang điểm ECOG

- Tuổi > 65

- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu là nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

Quy trình thực hiện điều trị.

Bệnh nhân được thông qua hội đồng hội chẩn để chẩn đoán xác định, chỉ định điều trị, lập kế hoạch điều trị và hẹn ngày nhập viện điều trị cụ thể.

Đánh giá tổng trạng theo tiêu chuẩn ECOG.

Đánh giá biến chứng theo tiêu chuẩn CTCAE.

Đánh giá đáp ứng (OR) theo tiêu chuẩn RECIST bằng CT, MRI mỗi 3 tháng.

Đánh giá sức khỏe tổng quát theo thang điểm của bảng EQ-5D-5L. Đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang điểm của bảng EORTC QLQ-C30.

Thời gian sống còn toàn bộ (OS): tính từ ngày nhập viện điều trị cho tới ngày có tin tức cuối cùng, ngày bệnh nhân tử vong hoặc ngày tổng kết nghiên cứu. Thời gian sống còn tới khi bệnh tiến triển (PFS): Tính từ ngày điều trị tới ngày tái phát, tiến triển, di căn, tử vong hoặc ngày tổng kết nghiên cứu.

Thời gian sống còn được thể hiện qua các chỉ

Kết quả điều trị bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ...

số: Trung vị thời gian sống còn, xác suất sống còn toàn bộ sau 1 năm, 2 năm theo phương pháp Kaplan Meier. Thời gian theo dõi: Tính từ ngày điều trị tới ngày tổng kết nghiên cứu, ngày mất dấu theo dõi hay ngày ghi nhận tử vong. So sánh các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống còn bằng

phép kiểm Log-rank. So sánh các tỷ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương, so sánh 2 trị số trung bình bằng phép kiểm Student. Ngưỡng giá trị có ý nghĩa thống kê là $P < 0,05$.

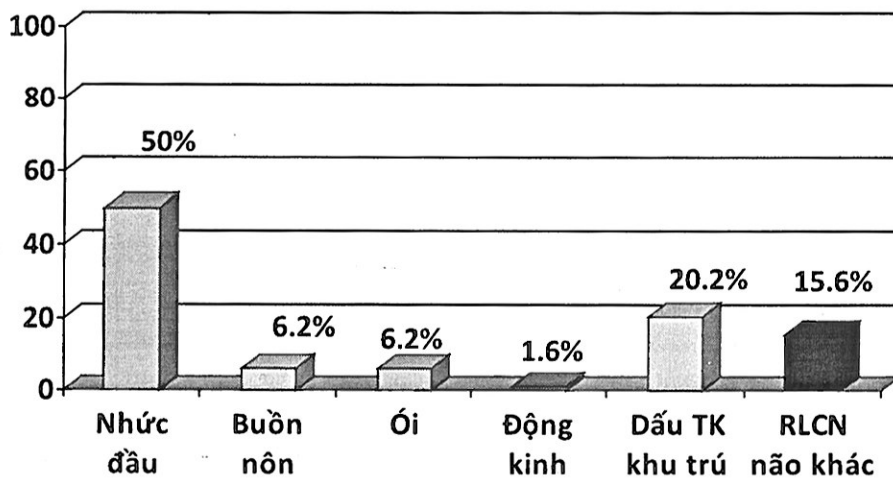
Ngày tổng kết nghiên cứu: 15.07.2016

Xử lý số liệu: SPSS 19.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

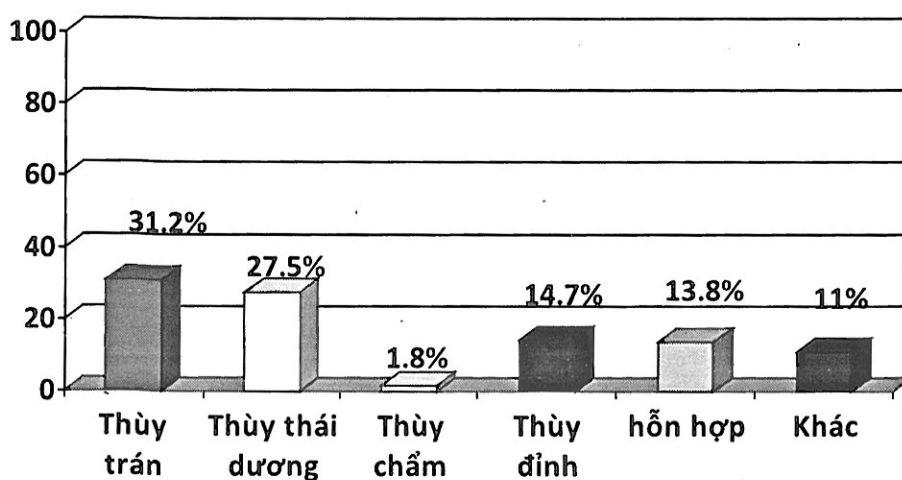
Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Số lượng	125
Trung vị tuổi	40 (7 - 65)
Nam	41 (7 - 65)
Nữ	39 (11 - 65)
Gới	
Nam	67 (53,6%)
Nữ	58 (46,4%)
Chỉ số BSA	1,59 (1,18 – 1,93)
Nam	1,64 (1,18 – 1,93)
Nữ	1,53 (1,28 - 1,81)
Chỉ số ECOG	
1	80 (72,1%)
2	31 (27,9%)



Biểu đồ 1: Lý do nhập viện :

Triệu chứng chủ yếu khiến bệnh nhân nhập viện phần lớn là đau đầu, nôn ói, động kinh và dấu hiệu thần kinh khu trú



Biểu đồ 2: Vị trí u:

Phần lớn u nằm ở thùy trán, thùy thái dương, đỉnh. ít gặp ở thùy chẩm

Bảng 2: Một số đặc điểm điều trị

Đặc điểm		n	%
Độ mô học	III	61	48,8
	IV	48	38,4
	Hỗn hợp	16	12,8
	Tổng cộng	125	100
Mức độ phẫu thuật	Lấy một phần u	59	47,2
	Lấy phần lớn u	66	52,8
Đặc điểm Hóa Xạ trị (Số trường chiếu xạ)	2 trường chiếu	2	1,6
	3 trường chiếu	74	59,2
	4 trường chiếu	25	20
	5 trường chiếu	16	12,8
	6 trường chiếu	8	6,4
Hồi phục sau hóa xạ (Tình trạng sinh hoạt)	Sinh hoạt và làm việc bình thường	14	17,5
	Sinh hoạt bình thường	61	76,2
	Sinh hoạt cần sự trợ giúp	5	6,2
Đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn Recist	Hoàn toàn	0	0
	Một phần	5	5,6
	Ổn định	83	92,2
	Tiến triển	2	2,2

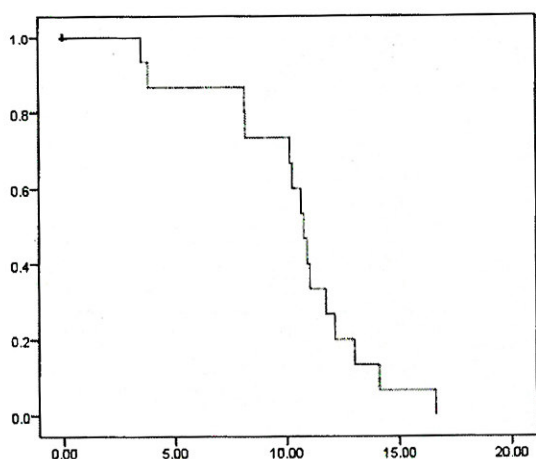
Kết quả điều trị bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ...

Bảng 3: Đáp ứng tổng trạng sau điều trị

Tác dụng phụ	Mức độ	Trước điều trị		Sau điều trị	
		Số ca	%	Số ca	%
ECOG	0,1	80	72,1	73	71,6
	2,3	31	27,9	29	28,4

Bảng 4: Đáp ứng điều trị theo CT/MRI

Kích thước khối u	Trước điều trị n (%)	Sau điều trị n (%)
Trung vị (cm)	5	4,1
Khoảng kích thước (cm)	2,5-10	2 – 8,6

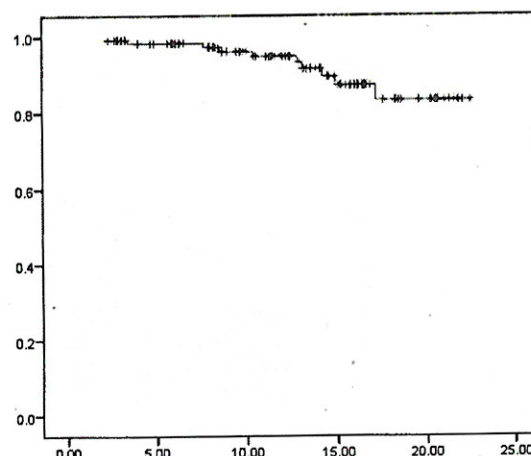


Biểu đồ 3: Thời gian tới khi bệnh tiến triển sau điều trị

Trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển : 10,7 tháng

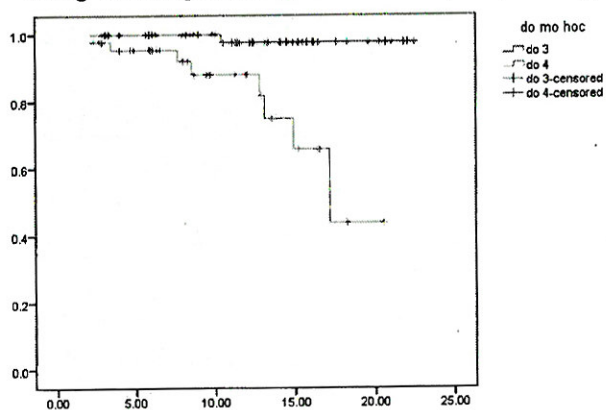
Bảng 5: Đặc điểm bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

Đặc điểm		%
Tỷ lệ bệnh tiến triển	6 tháng	80
	12 tháng	20
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ	6 tháng	97,2
	12 tháng	93,1
	18 tháng	83,2



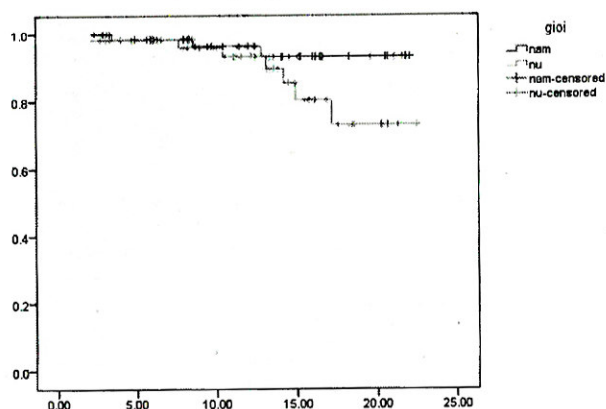
Biểu đồ 4: Thời gian sống thêm toàn bộ :

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ: 20,8 tháng



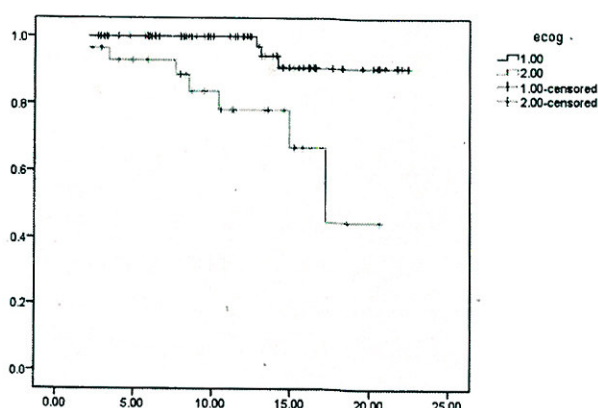
Biểu đồ 5: Thời gian sống thêm và độ mô học

Trung vị thời gian sống thêm ở bệnh nhân độ 3: 22,2 tháng còn bệnh nhân độ 4 là 16m5 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.



Biểu đồ 6: Thời gian sống thêm và giới

Trung vị thời gian sống thêm ở nam giới: 21,1 tháng còn bệnh nhân nữ giới là 19,9 tháng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p = 0,130$.



Biểu đồ 7: Thời gian sống thêm và ECOG

Trung vị thời gian sống thêm ở bệnh nhân có ECOG 01: 21,6 tháng còn bệnh nhân có ECOG 02 là 16,2 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,001$.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 125 trường hợp u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ không hoàn toàn với Temozolomide, chúng tôi ghi nhận thấy trung vị tuổi là 40, trong đó thấp nhất là 7 tuổi và cao nhất là 65 tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Trong đó trung vị tuổi của u sao bào độ cao thường là 40 tuổi [7], [9], [18]. Tỷ lệ u sao bào độ cao hiếm gặp trước tuổi 20 trong khi đó tỷ lệ này tăng đáng kể sau tuổi 40. Theo nghiên cứu của Lê Tuấn Anh, tuổi trung vị của u sao bào là 40, còn theo nghiên cứu của Fisher, tuổi trung vị của u sao bào độ cao cũng là 40 [8], [21].

Lý do nhập viện của đa phần bệnh nhân là nhức đầu (50%), buồn nôn (6,2%), ói (6,2%), động kinh (1,6%). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác về u sao bào độ cao. Khoảng 2/3 bệnh nhân người lớn có bướu sao bào thường có biểu hiện triệu chứng thần kinh từ từ bao gồm nhức đầu, buồn nôn, ói, động kinh, giảm vận động, mất thị giác hay cảm giác, rối loạn ngôn ngữ, hoặc thay đổi tính cách. Các triệu chứng có thể xuất hiện trong nhiều tháng hoặc nhiều năm trước khi chẩn đoán được thực hiện [7].

Vị trí u sao bào độ cao thường gặp nhất là ở thùy trán (31,2%), thùy thái dương (27,5%), thùy đỉnh

(14,7%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Tuấn Anh về u sao bào với vị trí u thường gặp nhất là thùy thái dương (29,7%), thùy trán (20,8%), thùy đỉnh (17,8%) [1].

Tỷ lệ phẫu thuật lấy một phần u trong nghiên cứu này là 47,2%, lấy phần lớn u 52,8%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Stupp, Tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật lấy một phần u là 61%, lấy phần lớn u là 39% [20].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy chỉ số tổng trạng của bệnh nhân trước điều trị đa phần là độ 0,1 (72,1%), độ 2,3 (27,9%). Sau điều trị là độ 0,1 (71,6%), độ 2,3 (28,4%). Chỉ số này không thay đổi sau khi điều trị hóa xạ trị đồng thời sau mổ mới Temozolomide. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của RTOG 0525 về tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị đồng thời sau mổ u sao bào độ cao, chỉ số tổng trạng cũng không thay đổi sau khi điều trị. Với độ 0,1 và 2,3 trước điều trị là 62% và 38%, tương ứng sau điều trị là 67% và 33%. Qua kết quả các nghiên cứu trên cho thấy, bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ với Temozolomide có chỉ số tổng trạng không thay đổi sau điều trị.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh (hoàn toàn+ một phần+ ổn định) là 97,8%. Tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị hóa xạ trị đồng thời sau mổ mới Temozolomide thấp (2,2%). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Antonio về kết quả hóa xạ trị đồng thời sau mổ u sao bào độ cao, tỷ lệ kiểm soát bệnh cũng khá cao (93%), tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị thấp (7%) [3]. Qua kết quả các nghiên cứu trên cho thấy, bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ với Temozolomide có tỷ lệ kiểm soát bệnh khá cao, tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị thấp.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị sau 6 tháng là 80%, sau 12 tháng 20%. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Stupp, tỷ lệ bệnh tiến triển sau 6 tháng 53,9%, sau 12 tháng 26,9%. Qua kết quả các

ngghiên cứu trên cho thấy, bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ với Temozolomide đa phần thường tiến triển sau 1 năm [20].

Trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển là 10,7 tháng, kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, theo nghiên cứu của Sijben (2008), trung vị tới khi bệnh tiến triển là 6 tháng, nghiên cứu của Niyazi là 6,4 tháng, nghiên cứu của Jeon là 6,7 tháng [14].

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 20,8 tháng, kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, theo nghiên cứu của Stummer (2008), trung

vị thời gian sống còn toàn bộ là 16,3 tháng, nghiên cứu của Lovey là 17 tháng, nghiên cứu của Jennifer là 17,9 tháng [19], [13], [10].

V KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời sau mổ không hoàn toàn u sao bào độ cao với Temozolomide giúp giảm kích thước u sau điều trị. Thời gian PFS và OS khả quan. Tỷ lệ kiểm soát bệnh khá cao, tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị thấp. Đây là phác đồ có hiệu quả trong điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Tuấn Anh, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng (2012), *Kết quả xạ trị bướu sao bào sau phẫu thuật bằng máy gia tốc tại Trung Tâm Ung Bướu Chợ Rẫy*, Hội nghị sinh hoạt khoa học kỹ thuật Bệnh Viện Chợ Rẫy 2012. TP HCM.
2. Ann B, Jane D, Stephen M, et al (2009), *Practical Radiotherapy Planning*. 4 ed. 2009, London: Hodder Arnold.
3. Antonio O, Kathryn B, Philip G, et al (2014), "Phase II Study of Bevacizumab, Temozolomide and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma", *Clin Cancer Res*, 20(19), pp. 5023–5031.
4. Bauman G, Lote K, Larson D, et al (1999), "Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45, pp. 923.
5. Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, et al (2005), "A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County", *Cancer*, 104, pp. 2798–2806.
6. Chojnacka M, Skowronska-Gardas A, Pedziwiatr K, et al (2012), "Reirradiation of relapsed brain tumors in children", *Rep Pract Oncol Radiother*, 17, pp. 32–37.
7. DeVita Jr VT, Hellman S, Steven A (2005), *Principles and practice of oncology*. 7 ed. 2005, Philadelphia: JB Lippincott.
8. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al (2007), "Epidemiology of brain tumors", *Neurol Clin*, 25, pp. 867–890.
9. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ (2006), "Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States 1985–1999", *Neuro Oncol*, 8, pp. 27–37.
10. Jennifer H, John O, Holly N, et al (2013), "Chemoradiation for Glioblastoma Multiforme: The National Cancer Institute Experience", *Plos One*, 8 (8), pp. 11–18.
11. Kachanov DY, Dobrenkov KV, Shamanskaya TV, et al (2008), "Solid tumors in young children in Moscow Region of Russian Federation", *Radiol Oncol*, 42, pp. 39–44.
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al (2007), "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system", *Acta Neuropathol*, 114, pp. 97–109.
13. Lovey J, Fedorcsak I, Bajcsay A, et al (2013), "Results of postoperative radiochemotherapy of glioblastoma multiforme", *Magy Onkol*, 57(4), pp. 232–239.
14. Niyazi M, Schwarz SB, Suchorska B, et al (2012), "Radiotherapy with and without temozolomide in elderly patients with glioblastoma", *Strahlenther Onkol*, 188, pp. 154–159.
15. Ohgaki H (2009), "Epidemiology of brain tumors", *Methods Mol Biol*, 472, pp. 323–342.
16. Ohgaki H (2005), "Genetic pathways to glioblastomas", *Neuropathology*, 25, 1–7.

17. Ohgaki H, Kleihues P (2005), "Epidemiology and etiology of gliomas", *Acta Neuropathol*, 109, pp. 93–108.
18. Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, et al (2010), "Gliomas in adults", *Dtsch Arztebl Int*, 107, pp. 799–807.
19. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al (2008), "ALA-Glioma Study Group Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias", *Neurosurgery*, 62, pp. 564–576.
20. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al (2005), "Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma", *N Engl J Med*, 352, pp. 987-996.
21. Tezcan Y, Koc M, et al (2011), "3-D conformal radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma multiforme and evaluation of prognostic factors", *Radiol Oncol*, 45, pp. 213–219.