

## KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ U TẾ BÀO HÌNH SAO Ở NGƯỜI LỚN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 175

Vũ Hồng Nam<sup>1</sup>, Đào Tiến Mạnh<sup>1</sup>, Đặng Quang Huy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Nghiên cứu thực hiện theo dõi, đánh giá kết quả điều trị của 36 bệnh nhân u tế bào hình sao của não trong thời gian từ 01/9/2012 đến 30/9/2013. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều đã được phẫu thuật tại các Khoa Ngoại Thần kinh của một số bệnh viện tại Tp Hồ Chí Minh. Mức độ phẫu thuật bao gồm sinh thiết bướu (6 bệnh nhân), lấy phần lớn bướu (30 bệnh nhân), sau đó tiếp tục được xạ trị tại Bệnh viện Quân y 175. Kết quả nghiên cứu cho thấy: 17 bệnh nhân nam và 19 bệnh nhân nữ, với tuổi trung bình là 38, nhỏ nhất là 17 tuổi và lớn nhất là 72 tuổi; 91,70% bệnh nhân dưới 60 tuổi. 97% bệnh nhân có triệu chứng nhức đầu, 77% có nôn ói. 47% có yếu liệt chi. Kích thước bướu trên CT hoặc MRI trung bình là 4,3 cm (nhỏ nhất 1,8 cm; lớn nhất 6,5cm). Giải phẫu bệnh 83,33% (30/36 BN) bệnh nhân ở grad 3, 16,67% bệnh nhân grad 4. Tất cả các bệnh nhân được xạ trị ngoài kết hợp temozolomide 75mg/m<sup>2</sup>/ngày (42 ngày) sau phẫu thuật, liều xạ trị vào vùng bướu 60 Gy phân liều 2 Gy, 5 lần/tuần. 60% bệnh nhân có cải thiện các triệu chứng thần kinh ngay sau khi xạ trị. Thời gian theo dõi trung bình trong nghiên cứu là 14 tháng (thấp nhất là 4 tháng, cao nhất là 24 tháng). Sống còn 1 năm và 2 năm là 88,9%. Trong các yếu tố được xét đến như: mức độ phẫu thuật, tuổi, kích thước bướu, vị trí bướu, kích thước bướu và mức độ phẫu thuật là hai yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống còn của bệnh nhân.

**Từ khóa:** u tế bào hình sao, điều trị

### ABSTRACT

#### FIRST RESULT IN THE MANAGEMENT OF ADULT CEREBRAL ASTROCYTOMAS

Vu Hong Nam<sup>1</sup>, Dao Tien Manh<sup>1</sup>, Dang Quang Huy<sup>1</sup>

From september 2012 to September 2013, 36 adult patients were admitted into the Radiation Therapy Department of 175 Hospital for a cerebral astrocytoma not totally removed. Our series consisted of 17 males and 19 females. The mean age was 38 (range from 17 to 72) with 91.70% under the age of 60. Ninety-seven percent of cases presented with headache, 77% with vomiting. 47% had limb disability. The average tumor size determined by CT scan was 4.3 cm (ranging from 1.8 to 6.5 cm). Eighty three percent of cases were grad 3 and 17% were grad 4. All patients received external radiation therapy with a tumor dose 60 Gy, 2 Gy per fraction, 5 days per week plus continuous daily temozolomide (75 mg per square meter of body-surface area per day, 7 days per week from the first to the last day of radiotherapy). Neurologic symptoms were controlled in 60% of the patients after radiation therapy. The mean follow-up was 14 months (4 - 24 months). The two-year survival rate was 88.9%. Among the factors such as surgery extention (subtotal resection, stereotactic biopsy), age, tumor size and tumor location, only the tumor size and the surgery extention were significant prognostic factors.

**Key words:** cerebral astrocytoma, management

1. Bệnh viện Quân y 175

- Ngày nhận bài (received): 24/7/2015; Ngày phản biện (revised): 4/8/2015;

- Ngày đăng bài (Accepted): 24/8/2015

- Người phản biện: Ngô Văn Quang Anh

- Người phản hồi (Corresponding author): Đào Tiến Mạnh

- Email: dtmanh175@yahoo.com; ĐT:

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, tỉ lệ mắc u não gia tăng khá nhiều, theo Tổ chức Y tế thế giới gặp 3-5 trường hợp/100.000 dân và con số này ngày càng tăng. Hiện nay, ở nước ta, đa số bệnh nhân ít có hiểu biết về bệnh lý u não nên họ không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, hoặc điều trị ở các cơ sở không có đủ trang thiết bị cần thiết (phẫu thuật, xạ trị, hóa trị,...), dẫn đến tỉ lệ tử vong cao.

Sự xuất hiện của các thiết bị hiện đại phục vụ chẩn đoán như: máy CT scan 64, 128 dãy, máy MRI 3.5 tesla, chụp DSA não, hệ thống PET-CT đã giúp chẩn đoán chính xác các khối u não, giúp cho các bác sĩ lâm sàng có được phương án điều trị tối ưu nhất. Đặc biệt sự ra đời của các hệ thống máy xạ trị gia tốc, dao Gamma,.. các hệ thống vi phẫu, các hóa chất mới, đã góp phần làm cho kết quả điều trị các loại u não nói chung và u sao bào não nói riêng ngày càng khả quan, nâng cao tỉ lệ sống còn toàn bộ, cũng như cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Thông thường, đối với bướu ác tính của hệ thần kinh trung ương, động tác phẫu thuật ít khi lấy được trọn hết khối bướu và càng không thể áp dụng nguyên tắc cắt đủ rộng đến mức rìa an toàn tức là phẫu thuật lấy cả bờ mô lành quanh bướu như đối với các ung thư ở vị trí khác. Do đó xạ trị thường được dùng sau phẫu thuật bướu não nhằm tiêu diệt nốt các tế bào bướu còn sót trong trường phẫu thuật, thậm chí còn được dùng để điều trị khối bướu trong trường hợp phẫu thuật lấy bướu quá khó khăn, phẫu thuật viên chỉ thực hiện được động tác sinh thiết bướu.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá bước đầu kết quả điều trị bệnh nhân u tế bào hình sao*

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hồi cứu hồ sơ 36 bệnh nhân được chẩn đoán giải phẫu bệnh là bướu sao bào nhập viện tại Bệnh viện Quân y 175 - Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ 1/9/2012 đến 30/9/2013. Thời điểm tổng kết

đề tài vào 30/9/2014.

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều đã được phẫu thuật tại các bệnh viện có Khoa Ngoại Thần kinh tại Tp Hồ Chí Minh sau đó tiếp tục xạ trị tại Bệnh viện Quân y 175 và theo dõi kết quả điều trị.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế: Hồi cứu hồ sơ bệnh án, theo dõi dọc ngắn 24 tháng.

##### \* Các bước tiến hành:

Phẫu thuật đã được thực hiện tại các Khoa Ngoại Thần kinh. Mức độ phẫu thuật bao gồm sinh thiết bướu hoặc lấy phần lớn bướu. Khi hậu phẫu ổn định, bệnh nhân được chuyển đến Bệnh viện 175 để xạ trị. Phương tiện xạ trị bướu não tại Bệnh viện 175 là các máy xạ trị gia tốc (Linac) có ống chỉnh trục đa lá (MLC).

Bước 1: Khi tiếp nhận bệnh nhân đã được mổ bướu não, chúng tôi đánh giá tình trạng bệnh nhân về các mặt sau đây: Tri giác (thang điểm Glasgow), dấu hiệu tăng áp nội sọ (nhức đầu, ói mửa, phù gai thị, vết mổ sọ phồng), các dấu hiệu thần kinh định vị (ví dụ: động kinh, liệt các dây sọ, rối loạn vận động cảm giác ...), chức năng hoạt động thần kinh cao cấp (ví dụ: rối loạn trí nhớ, định hướng, suy luận...), thể trạng bệnh nhân (thang điểm Karnofsky).

Bước 2: Hội chẩn xét chỉ định xạ trị:

- Không xạ trị đối với các trường hợp bệnh nhân có bướu sao bào độ I đã được lấy trọn bướu.

- Chưa xét xạ trị ngay đối với các trường hợp có tri giác lơ mơ, hôn mê hoặc đang có tăng áp lực nội sọ mạnh.

- Xạ trị mang tính chất tạm bợ khi khối bướu chiếm trên 50% thể tích não bộ, hoặc bệnh nhân có thể trạng kém với KPS < 60. Xạ trị mang tính triệt để đối với các trường hợp còn lại

Bước 3: Thực hiện kế hoạch xạ trị:

- Tiến hành mô phỏng bằng máy CT mô phỏng.  
- Xác định thể tích xạ trị: bướu, phần phù não rộng quanh bướu, thể tích di căn vi thể trên lâm sàng (CTV), thể tích bia lập kế hoạch (PTV). Chỉ định liều xạ trị.

- Kiểm tra trường chiếu xạ thực tế với kế hoạch đã thiết lập

## Kết quả bước đầu điều trị u tế bào hình sao ở người lớn tại Bệnh viện Quân y 175

- Tiến hành xạ trị.

- MRI được chụp kiểm tra cho tất cả các bệnh nhân 1-3 tháng sau xạ trị

\* **Xử lý số liệu:** bằng các thuật toán thống kê, có sử dụng phần mềm SPSS 13.0. Thời gian sống còn toàn bộ được tính từ ngày phẫu thuật và có chẩn đoán xác định đến ngày có tin tức cuối cùng của bệnh nhân hoặc ngày bệnh nhân tử vong. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển được tính từ thời điểm kết thúc điều trị.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu gồm 36 bệnh nhân với 17 nam (47,22%) và 19 nữ (52,78%), tuổi từ 17 – 72 tuổi, trung bình  $38 \pm 2,6$ , 91,70% dưới 60 tuổi.

Thời gian khởi bệnh lâu nhất 60 tháng, ngắn nhất 1 tháng, trung bình  $9,5 \pm 1,99$  tháng.

Triệu chứng nhức đầu là thường gặp nhất với 35 bệnh nhân (97,22%), 28 bệnh nhân (77,77%) có nôn ói, 31 bệnh nhân (86,11 %) yếu chi, rối loạn thần kinh cao cấp ở 15 bệnh nhân (41,67%). Tất cả các bệnh nhân đều có trên 2 triệu chứng lúc khởi bệnh.

Tất cả bệnh nhân đều được CT và MRI não trước phẫu thuật. 15 bệnh nhân (41,67%) có bướu kích thước 3,5 - 5 cm, 21 bệnh nhân (58,33%) 5,1 - 10 cm. Kích thước bướu trung bình  $5,7 \pm 0,31$  cm. Có 33 bệnh nhân (91,67%) được phẫu thuật lấy bướu gần trọn, 3 bệnh nhân được sinh thiết bướu bằng kim dưới định vị tọa độ.

Sau phẫu thuật bệnh nhân được chuyển đến bệnh viện 175 để xạ trị. Bệnh nhân đến với các triệu chứng như nhức đầu 35 trường hợp, ói 28 trường hợp, yếu chi 31 trường hợp, rối loạn thần kinh cao cấp 8 trường hợp.

Tất cả các bệnh nhân đều được xạ trị kết hợp temolozomide 75mg/m<sup>2</sup> da/ngày x 42 ngày

Liều xạ trị 60 Gy, bao trùm vùng bướu. Phân liều 2 Gy/ngày, liên tục 5 ngày trong tuần. 1/36 bệnh nhân phải ngừng xạ trị nữa chừng vì tăng áp lực nội sọ, phải dùng corticoid liều cao.

Corticoid được sử dụng trong thời gian xạ trị cho 22 (61,11%) bệnh nhân

*Bảng 1: Phân bố triệu chứng thần kinh trước và ngay sau khi xạ trị*

| Triệu chứng | Trước xạ trị | Theo dõi sau xạ trị |
|-------------|--------------|---------------------|
| Nhức đầu    | 35 (97,22%)  | 14 (38,89%)         |
| Ói          | 28 (77,78%)  | 5 (13,89%)          |
| Yếu chi     | 17 (47,22%)  | 11 (30,56%)         |
| RLTKCC      | 6 (16,67%)   | 3 (8,33%)           |

Xạ trị làm cải thiện đáng kể các triệu chứng thần kinh.

*Bảng 2: Mức độ phẫu thuật*

| Loại phẫu thuật   | n  | %     |
|-------------------|----|-------|
| Lấy gần trọn bướu | 7  | 19,44 |
| Sinh thiết bướu   | 29 | 80,56 |
| Tổng số           | 36 | 100   |

Đa số các bệnh nhân được phẫu thuật lấy gần trọn bướu

*Bảng 3: Kích thước bướu*

| Kích thước bướu (cm) | n  | %     |
|----------------------|----|-------|
| <5                   | 24 | 66,67 |
| ≥5                   | 12 | 33,33 |
| Tổng số              | 36 | 100   |

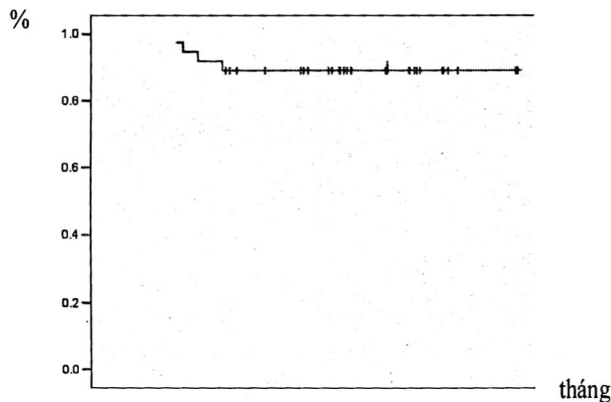
Đa số các bệnh nhân bướu < 5 cm, trung bình 4,3 cm, nhỏ nhất là 1,8cm, lớn nhất là 6,5cm

*Bảng 4. Thời gian sống còn toàn bộ*

| Thời gian sống còn (OS) | 1 năm | 2 năm |
|-------------------------|-------|-------|
| Số BN còn sống          | 32    | 32    |
| Số BN tử vong           | 4     | 4     |

Xác suất sống còn 1 và 2 năm là 88,9%, sai số chuẩn = 0,052.

## Bệnh viện Trung ương Huế

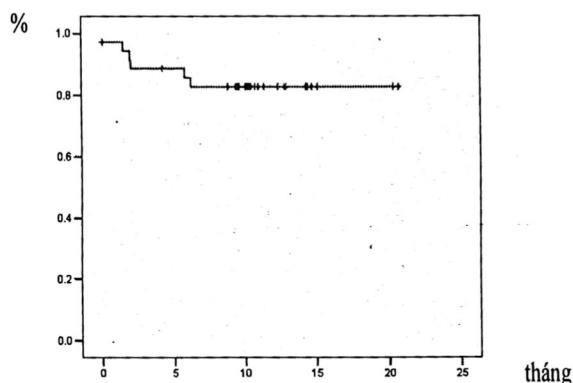


Biểu đồ 1: Thời gian sống còn không bệnh tiến triển

### Thời gian sống còn không bệnh tiến triển

Xác suất sống còn không bệnh tiến triển 1 và 2 năm là 83,3%, sai số chuẩn = 0,064.

| Sống còn không bệnh(DFS)    | 1 năm | 2 năm |
|-----------------------------|-------|-------|
| Số ca không bệnh            | 30    | 30    |
| Số ca tái phát hoặc tử vong | 6     | 6     |



Biểu đồ 2: Thời gian sống còn

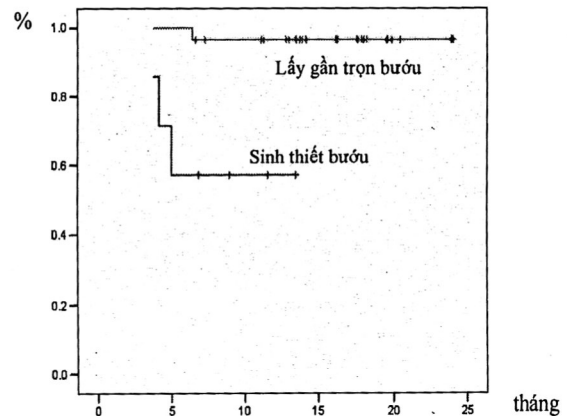
### Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn của các bệnh nhân

- Thời gian sống còn và mức độ phẫu thuật: sinh thiết bướu (7 bệnh nhân) so với lấy gần trọn bướu (29 bệnh nhân)

Test log rank = 10,548,  $p=0.001$ . Mức độ phẫu thuật giúp cải thiện thời gian sống còn của bệnh nhân.

Xác suất sống còn 1 năm của nhóm bệnh nhân chỉ sinh thiết bướu=57,1%, ssc=0,187

Xác suất sống còn 1 năm của nhóm bệnh nhân lấy gần trọn bướu=96,6%, ssc=0,034



### - Thời gian sống còn và kích thước bướu

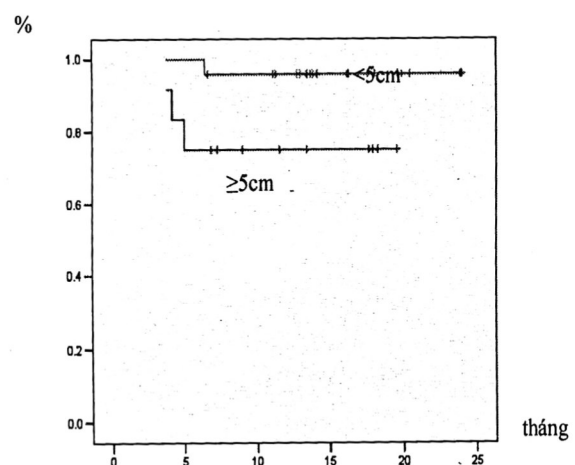
Khảo sát thời gian sống còn của nhóm bệnh nhân bướu kích thước <5 cm và nhóm bệnh nhân kích thước bướu  $\geq 5$ cm.

Test Log Rank = 3,779 với  $p = 0,05$ . Những bệnh nhân bướu nhỏ hơn 5cm có tiên lượng sống còn tốt hơn nhóm bệnh nhân bướu trên 5cm.

| Xác suất sống còn      | 1 năm |
|------------------------|-------|
| Số ca Bướu <5cm        | 23/24 |
| Số ca Bướu $\geq 5$ cm | 9/12  |

Xác suất sống còn 1 năm của nhóm bệnh nhân có bướu < 5cm là 95,58%.

Xác suất sống còn 1 năm của nhóm bệnh nhân có bướu  $\geq 5$ cm là 75,58%.



Biểu đồ 3: Thời gian sống còn theo kích thước

- Không tìm thấy mối liên hệ giữa thời gian sống còn với tuổi của bệnh nhân ( $p=0,36$ ), chỉ số KPS ( $p=0,82$ ), vị trí bướu ( $p=0,08$ )

#### **IV. BÀN LUẬN**

##### **4.1. Tuổi**

Theo thống kê phẫu thuật bướu não của Bệnh viện Chợ Rẫy, tuổi trung bình của bệnh nhân phẫu thuật bướu não là 35.5 tuổi, do tính chung với số bướu não ở trẻ em.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi thường gặp là 20-40 tuổi, trung bình là 38 tuổi do không có bệnh nhân trẻ em trong nghiên cứu.

Nhóm RTOG tổng hợp kết quả 3 nghiên cứu về bướu sao bào ác tính (độ III và IV), trên 1758 người, đã đi đến kết luận tuổi là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng trên sống còn, vì các bệnh nhân dưới 50 tuổi có trung vị thời gian sống còn là 18 tháng trong khi số bệnh nhân lớn tuổi hơn có trung vị thời gian sống còn là 8,8 tháng ( $p < 0.001$ ). Theo các tác giả tuổi là yếu tố tiên lượng quan trọng.

Chúng tôi khảo sát mối liên quan giữa tuổi và thời gian sống còn nhưng không tìm thấy mối liên hệ, có lẽ do bệnh nhân tuổi không chênh lệch nhiều và số lượng bệnh nhân ít nên không phát hiện ra sự khác biệt.

##### **4.2. Kích thước bướu**

Kích thước bướu trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu này là 4,3cm và đa số trường hợp bướu nhỏ hơn 5 cm (66,67%). Do các bệnh nhân trong nghiên cứu đã được các bệnh viện bạn chọn lọc trước khi gửi đến bệnh viện chúng tôi nên các bệnh nhân đa phần là kích thước bướu nhỏ.

Nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân bướu nhỏ hơn 5cm có thời gian sống còn cao hơn nhóm còn lại ( $p = 0,05$ )

Tác giả Cung Thị Tuyết Anh phân tích 242 bệnh nhân được xạ trị, cho thấy trung bình thời gian sống còn của nhóm có bướu nhỏ hơn 5 cm là 48,63 tháng và của nhóm có bướu lớn hơn 5 cm là 50,42 tháng, và sự chênh lệch về thời gian sống còn này không có ý nghĩa thống kê.

##### **4.3. Mức độ lấy bướu**

Mục đích phẫu thuật là để chẩn đoán mô học, giảm các triệu chứng liên quan đến tình trạng tăng áp nội sọ, cải thiện sống còn và giảm sử dụng corticoid. Một số nhà phẫu thuật thần kinh nhận định rằng phẫu thuật lấy bướu có thể không cải thiện thời gian

sống còn nhưng cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Trong loạt bệnh nhân của chúng tôi, đa số các bệnh nhân được lấy phần lớn bướu hoặc lấy trọn bướu.

Nếu chỉ phẫu thuật đơn thuần, trung vị thời gian sống còn của bệnh nhân bướu sao bào độ ác tính cao vào khoảng 4 tháng. Tác giả Laws nghiên cứu trên các bệnh nhân bướu sao bào độ ác tính cao cho thấy phẫu thuật lấy trọn bướu cho thời gian sống còn dài hơn nhiều so với phẫu thuật sinh thiết.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự khác biệt về thời gian sống còn giữa nhóm bệnh nhân được phẫu thuật lấy trọn và xạ trị so với nhóm lấy bướu không trọn và xạ trị ( $p < 0,001$ )

Theo tác giả Lê Xuân Trung năm 1977, từ 1/1970 đến 1/1977, Bệnh viện Việt-Đức đã phẫu thuật 35 trường hợp Glioblastoma (bướu sao bào độ III-IV) và 17 trường hợp Astrocytoma (bướu sao bào độ I-II). Trong số này có 15 trường hợp có xạ trị sau phẫu thuật. Tác giả đã tính được thời gian sống thêm trung bình sau phẫu thuật của các bệnh nhân Glioblastoma không xạ trị sau phẫu thuật là 8,7 tháng và của các bệnh nhân Glioblastoma có xạ trị sau phẫu thuật là 34,5 tháng. Theo tác giả, sự khác biệt đó là có ý nghĩa rõ ràng.

Trong nghiên cứu của tác giả Cung Thị Tuyết Anh, thời gian sống còn trung bình của nhóm bệnh nhân bướu sao bào Grad 3 là 46 tháng, xác suất sống còn 1 năm là 69%, 2 năm là 57,77%. Với nhóm bệnh nhân Grad 4, trung bình là 33 tháng, xác suất sống 1 năm là 64%, 2 năm là 46,7%.

Trong phần nghiên cứu của chúng tôi, xác suất sống còn 1 và 2 năm là 88,9%, sai số chuẩn = 0,052. Thời gian sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả trong nước là do bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần là bệnh nhân chọn lọc từ bệnh viện bạn, các chỉ số KPS cao, trẻ tuổi, các triệu chứng đã phục hồi và còn dùng thêm Temolozomide trong lúc xạ.

Theo tác giả Stupp và cộng sự, kết hợp Temolozomide trong lúc xạ giúp cải thiện thời gian sống còn và thời gian sống còn không bệnh tiến triển ( $p < 0.001$ ).



**V. KẾT LUẬN**

Xạ trị giúp cải thiện đáng kể các triệu chứng thần kinh. Tỷ lệ bệnh nhân sống còn 2 năm khá

cao (88,9%) nên chất lượng cuộc sống là một vấn đề cần được sự quan tâm đặc biệt của các nhà lâm sàng.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Cung Thị Tuyết Anh, (2003), “Các yếu tố tiên lượng trong bệnh bướu sao bào của NO” – *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Chuyên đề Giải phẫu bệnh, Phụ bản của tập 7, số 3, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, tr. 169-176.
2. Cung Thị Tuyết Anh (2006), “Nghiên cứu xạ trị bướu sao bào của NO” – *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 4, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, tr. 582-588.
3. Nguyễn Phong, Nguyễn Quang Hiền, Phạm Ngọc Châu, Trần Ngọc Trân, và cs, (1999), “Điều trị bướu não. Hồi cứu trên 1158 trường hợp”, *Tài liệu tóm tắt Hội nghị Việt-Úc về Ngoại-Thần kinh, Bệnh viện Chợ Rẫy, Tp Hồ Chí Minh*, 25, tr. 26.
4. Lê Xuân Trung, Đỗ Thị Yên, (1977), “Nhận xét về diễn biến sau mổ của các u não glioblastom và astrocytom trong 7 năm vừa qua”, *Ngoại khoa*, 5(6), tr. 161-167.
5. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J et al, (1993), “Recursive partitioning analysis in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials”, *J Natl Cancer Inst*, (85), pp. 704-710.
6. Stupp R, et al, (2005), “Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastom” *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):pp. 987-96.
7. Stupp R, et al, (2009), “Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial”, *Lancet oncol*, pp. 459-466.
8. Laws ER, Pamey IF, Huang W, et al, (2003), “Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project”, *J Neurosurg* (99), pp. 467-473.