

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SARCOM EWING Ở TRẺ EM

Cung Thị Tuyết Anh¹, Lương Thị Tường An¹, Ngô Thị Thanh Thủy¹,
Quách Vinh Phúc¹, Nguyễn Hoàng Quý¹ và cs

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh sarcom Ewing tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM. Đánh giá kết quả, tác dụng phụ của các phương pháp điều trị và kết quả sống còn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 19 bệnh nhi ≤ 16 tuổi được chẩn đoán xác định dựa trên kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch là sarcom Ewing điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu từ 1/2009 đến 12/2013.

Kết quả: Độ tuổi mắc bệnh từ 4 tháng tuổi đến 15 tuổi. Tuổi trung bình là 7,5 tuổi. Nam có nguy cơ mắc bệnh cao hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ = 5,3/1. Thời gian khởi bệnh dài, trung bình 3,5 tháng. Vị trí bướu ở xương chiếm 42,1%, ngoài xương là 57,9%, trong đó đa số bướu ở các chi (47,4%), đầu cổ (21%), cột sống (15,8%), khác (15,9%). Loại mô học sarcom Ewing (57,9%) 78,9% có đáp ứng sau hóa trị với đáp ứng hoàn toàn là 26,3%. Bệnh tiến triển/di căn sau hóa trị còn khá cao (21,1%). Tỷ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ sau 2,3 năm lần lượt là 33,1% và 56,3%.

Kết luận: Phẫu thuật cắt bướu nguyên phát ngay từ đầu là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị (hóa trị và xạ trị). Không có sự khác biệt về mức độ đáp ứng hóa trị với các yếu tố như: loại phác đồ hóa trị, phương pháp phẫu thuật lần đầu, nhóm tuổi. Xạ trị là phương tiện hỗ trợ kiểm soát tại chỗ tại vùng sau phẫu thuật và hóa trị. Một số yếu tố ảnh hưởng xấu có ý nghĩa đến thời gian sống còn gồm: tình trạng di căn, mức độ đáp ứng với hóa trị và xạ trị.

Từ khóa: sarcom Ewing.

ABSTRACT

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EWING'S SARCOMA IN CHILDREN

Cung Thi Tuyet Anh¹, Luong Thi Tuong An¹, Ngo Thi Thanh Thuy¹,
Quach Vinh Phuc¹, Nguyen Hoang Quy¹ et al

Objective: To survey on the clinical and paraclinical characteristics of Ewing's sarcoma at Oncology Hospital HCMC. Evaluate the outcome, side effects of the treatment regimen and the overall survival.

Patients and methods: 19 patients ≤ 16 years-old were diagnosed with Ewing's Sarcoma based on anapathology and immunohistochemistry. All of patients were treated at Oncology Hospital HCMC from 1/2009 to 12/2013.

Results: The median age was 7.5 years (range 4 months old to 15 years old). Boy have a higher risk than girl, the proportion of male/female was 5.3/1. After initial symptoms, time to clinical diagnosis was 3.5

1. Bệnh viện Ung Bướu Tp Hồ Chí Minh

- Ngày nhận bài (received): 7/7/2015 ; Ngày phản biện (revised): 24/7/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 15/8/2015
- Người phản biện: Trần Kiên Hào
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Hoàng Quý
- Email: nguyenhoangquy2009@gmail.com ĐT:

months. Primary tumors of bone accounted for 42.1%, 57.9% outside the bone, in which the majority of tumors in the limbs (47.4%), head and neck (21%), spinal cord (15.8%), other (15.9%). Ewing's sarcoma histological type (57.9%). 78.9% response chemotherapy in which complete response was 26,3 %. Progression diseases or metastases after chemotherapy were relatively high (21.1%). The proportion of 2-year overall survival and 3-year overall survival were 33.1% and 56.3%.

Conclusion: Primary tumors resection is an important factor to affect the outcome of treatment adjuvant (chemotherapy and radiotherapy). There is no difference in the level of response to chemotherapy factors such as: type of chemotherapy regimen, initial surgical approach, age group. Adjuvant radiation therapy improves local control after resection and chemotherapy. Several factors could adversely affect the outcome of survival, including: metastasis condition, the level of response to chemotherapy and radiotherapy.

Key words: Ewing's sarcoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm Ewing là bướu ác tính đứng hàng thứ hai của xương, thường gặp ở trẻ em và trẻ vị thành niên. Về kinh điển, chúng được xem là có nguồn gốc từ xương mặc dù các bướu này cũng có thể xuất hiện ở mô mềm. Các bướu thuộc gia đình sarcôm Ewing đặc trưng cho một loạt bướu từ loại sarcôm Ewing không biệt hóa đến sarcôm Ewing không điển hình biệt hóa kém, pPNET biệt hóa. Sự biệt hóa trong gia đình các bướu này được xác định dựa vào hình thái học, hóa mô miễn dịch, siêu cấu trúc và các đặc điểm thần kinh ở mức độ phân tử.

Ngoài tuổi bệnh nhân, một số yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng gồm : tình trạng di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, vị trí bướu nguyên phát, kích thước bướu, mức LDH máu,... Bệnh viện Ung Bướu TPHCM đã thực hiện điều trị các bệnh lý ung thư trẻ em, trong đó bao gồm sarcôm Ewing từ hơn 10 năm nay và đạt được nhiều kết quả khả quan. Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy cho đến nay vẫn chưa có một công trình nghiên cứu nào ghi nhận về kết quả điều trị đối với loại bệnh lý này tại Bệnh viện Ung Bướu. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu:

Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh sarcôm Ewing tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM.

Đánh giá kết quả, tác dụng phụ của các phương pháp điều trị và kết quả sống còn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 19 bệnh nhi < 16 tuổi được chẩn đoán xác định là sarcôm Ewing được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Tp HCM từ tháng 1/2009 đến tháng 12/2013

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, cắt ngang và theo dõi dọc

- Chẩn đoán xác định bệnh dựa trên kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch

- Đánh giá mức độ lan rộng tại chỗ của bướu dựa trên MRI hoặc CT scan

- Đánh giá tình trạng di căn xa gồm: CT ngực, MRI cột sống, xạ hình xương.

- Đối với bệnh nhân chưa có di căn xa, một số yếu tố tiên lượng tốt được đánh giá gồm: vị trí bướu không phải ở các xương trục của cơ thể, bệnh nhi ≤ 15 tuổi, kích thước bướu ≤ 8cm [3]

- Đối với sarcôm Ewing của xương, đánh giá giai đoạn bệnh theo phân loại TNM của sarcôm xương. Đối với sarcôm Ewing ngoài xương, đánh giá giai đoạn bệnh theo phân loại TNM của sarcôm phần mềm (TNM phiên bản 7 th, 2010).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 1/2009 đến tháng 12/2013, chúng tôi ghi nhận được 19 trường hợp bệnh nhi dưới 16 tuổi mắc bệnh sarcôm Ewing thỏa các điều kiện nghiên cứu. Trong đó thời gian theo dõi ngắn nhất là 6,5

Bệnh viện Trung ương Huế

tháng, dài nhất là 50,35 tháng và thời gian theo dõi trung bình là 17 tháng.

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Lâm sàng	Nhóm nghiên cứu (n=19)
Độ tuổi	4 tháng – 15 tuổi
Nam / Nữ	5,3 / 1
Thời gian khởi bệnh	1 – 8 tháng
Khối bướu sờ thấy kèm đau	73,7%
Kích thước bướu	2 – 14cm
Xương / Ngoài xương	42,1% / 57,9%
Giai đoạn III - IV	84,2%
Nam / Nữ	5,3 / 1
Thời gian khởi bệnh	1 – 8 tháng
Khối bướu sờ thấy kèm đau	73,7%
Kích thước bướu	2 – 14cm
Xương / Ngoài xương	42,1% / 57,9%
Giai đoạn III - IV	84,2%

3.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh

Do chưa có hệ thống xếp giai đoạn riêng cho sarcôm Ewing được chấp nhận nên theo khuyến cáo của AJCC, chúng tôi xếp giai đoạn sarcôm Ewing của xương theo hệ thống giai đoạn của sarcôm xương, và sarcôm Ewing ngoài xương theo hệ thống giai đoạn của sarcôm phần mềm.

Đối với bướu nguyên phát:

- Trong 9 trường hợp bướu sarcôm Ewing của xương, 6 ca (66,7%) có bướu lan rộng gây hủy xương và xâm lấn mô xung quanh, 4 ca (44,4%) có bướu lớn > 8cm

- Trong 10 trường hợp bướu sarcôm Ewing ngoài xương, 7 ca (70%) có bướu nằm sâu dưới lớp cân hoặc xâm lấn mô xung quanh, trong đó 5 ca có bướu lớn > 5cm

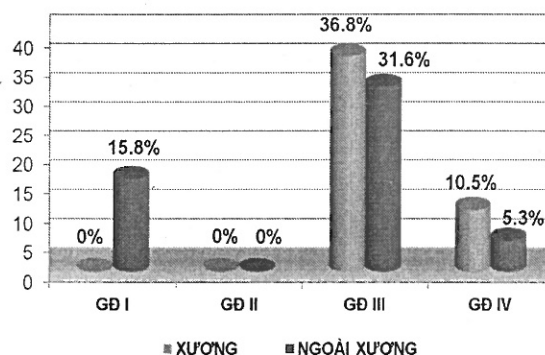
Đối với di căn hạch :

- Có 2 trường hợp có di căn hạch vùng tại thời điểm chẩn đoán, 1 trường hợp bướu ngoài xương ở trung thất di căn hạch trung thất (trường hợp này cũng cho di căn phổi kèm theo) và 1 trường

hợp sarcôm Ewing của xương ở cánh tay di căn hạch nách

Đối với di căn xa : Có 2 trường hợp di căn xa ngay khi chẩn đoán, cả 2 trường hợp này đều di căn phổi - màng phổi.

Giai đoạn bệnh theo TNM:



Biểu đồ 1: Phân bố theo giai đoạn bệnh

Nhận xét: Trong cả 2 loại sarcôm Ewing của xương và ngoài xương, phần lớn các trường hợp (16/19 ca, 84,2%) trong nhóm khảo sát đều ở giai đoạn bệnh lan rộng (giai đoạn III- IV), trong đó:

- Giai đoạn I: chiếm tỷ lệ 15,8% (3/19 ca), tất cả là sarcôm Ewing ngoài xương
- Giai đoạn III: chiếm tỷ lệ 68,4% (13/19 ca)
- Giai đoạn IV: chiếm tỷ lệ 15,8% (3/19 ca)

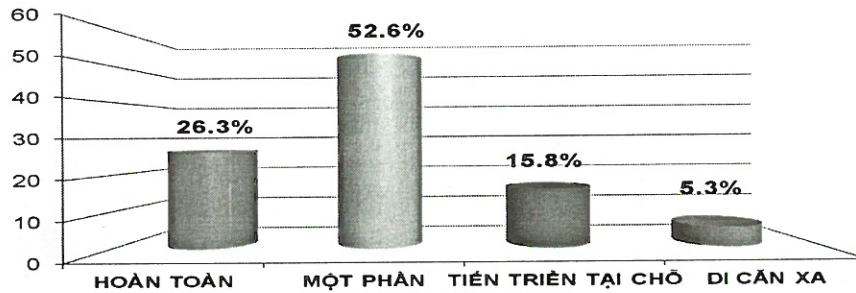
3.3. Đặc điểm phẫu trị

Tất cả 19 trường hợp sarcôm Ewing trong nhóm khảo sát đều được phẫu thuật như là điều trị đầu tiên với các mức độ phẫu thuật khác nhau. 12/19 ca (63,2%) chỉ sinh thiết bướu để có kết quả giải phẫu bệnh, 2 ca (10,5%) bướu trung thất và bướu vùng chậu được mổ cắt một phần bướu. 5/19 ca (26,3%) được phẫu thuật lấy trọn bướu. Tuy nhiên 2 trường hợp bướu ổ bụng và mắt tái phát tại chỗ sau phẫu thuật. 2 ca này sau đó được chuyển tới BVUB điều trị tiếp.

3.4. Đặc điểm hóa trị: Tất cả 19 trường hợp sarcôm Ewing được nhập viện đều được tiếp tục hóa trị.

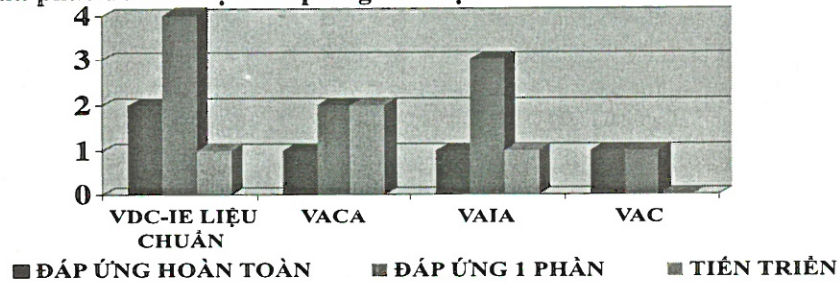
Đáp ứng sau hóa trị dẫn đầu: 79% có đáp ứng, với đáp ứng hoàn toàn : 26%, 21% tiếp tục tiến triển hoặc di căn xa sau hóa trị. Không có khác biệt về mức độ đáp ứng giữa các phác đồ hóa trị.

Chẩn đoán và điều trị sarcôm ewing ở trẻ em



Biểu đồ 2 : Đáp ứng hóa trị

Liên quan giữa phác đồ hóa trị và đáp ứng hóa trị :



Biểu đồ 3: Đáp ứng theo phác đồ hóa trị

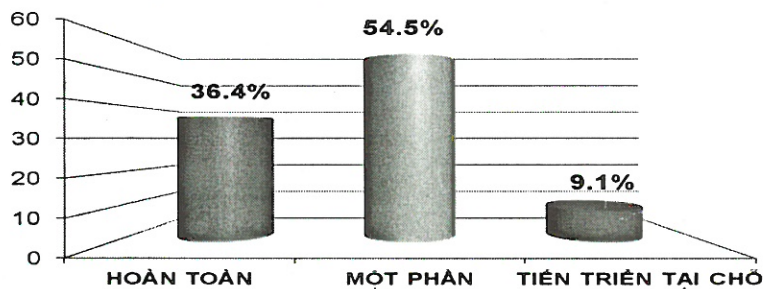
Độc tính huyết học sau hóa trị: Phác đồ VDC-IE gây biến chứng giảm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu vượt trội hơn và ở mức độ nặng hơn

Bảng 3: Độc tính huyết học sau hóa trị

		VDC-IE	VACA	VAIA	VAC	p
Giảm hồng cầu	Độ 1 - 2	-	21%	5,2%	10,5%	0,03
	Độ 3 - 4	36,8%	5,2%	21%	-	
Giảm bạch cầu	Độ 1 - 2	-	-	-	10,5%	0,07
	Độ 3 - 4	36,8%	26,3%	26,3%	-	
Giảm tiểu cầu	Độ 1 - 2	-	5,2%	-	5,2%	0,16
	Độ 3 - 4	36,8%	21%	26,3%	5,2%	

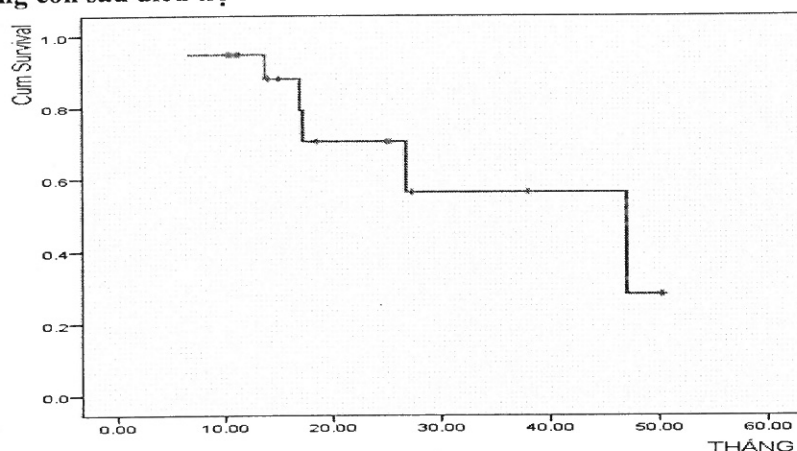
Đáp ứng xạ trị :

Sau hóa trị, có 12 ca được tiến hành xạ trị. Các trường hợp không được xạ trị do nhiều nguyên nhân như: bệnh tiếp tục tiến triển sau hóa trị, tránh biến chứng xạ trị do vị trí bướu,... 36,4% đạt đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị, 63,6% còn bướu sau xạ được tiếp tục hóa trị.



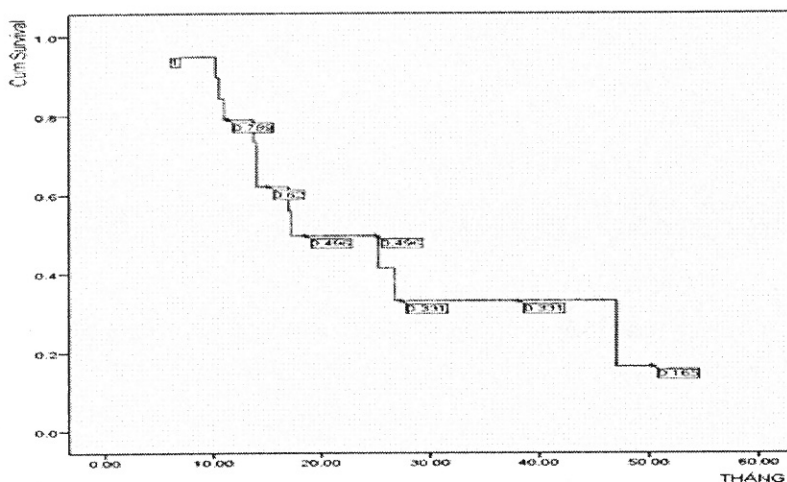
Biểu đồ 4: Phân bố xạ trị theo đáp ứng hóa trị

3.5. Theo dõi sống còn sau điều trị



Sống còn toàn bộ 3 năm : 56,3%

Biểu đồ 5 : Sống còn toàn bộ



Sống còn không bệnh 3 năm : 33,1%

Biểu đồ 6 : Sống còn không bệnh

Tại thời điểm tổng kết nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được tin tức sống còn của tất cả 19 bệnh nhân trong nhóm khảo sát. Chúng tôi xác định thời điểm bắt đầu tính thời gian sống còn là thời điểm bắt đầu điều trị cho bệnh nhân và thời điểm kết thúc theo dõi sống còn là thời điểm kết thúc nghiên cứu (ngày

31/5/2014). Chúng tôi thu thập được tin tức sống còn của tất cả 19 trường hợp bệnh nhi trong nhóm khảo sát, với :

- Thời gian theo dõi ngắn nhất là: 6,5 tháng,
- Thời gian theo dõi dài nhất là: 50,25 tháng
- Trung vị thời gian theo dõi là: 17 tháng

Bảng 4: Tình trạng di căn và thời gian sống còn

	Không di căn	Di căn	p
Sống còn không bệnh 2 năm	55,5%	0%	< 0,001
Sống còn toàn bộ 2 năm	74,3%	50%	0,004

Bảng 5: Đáp ứng hóa trị và thời gian sống còn

	Hoàn toàn	Một phần	Tiến triển	p
Sống còn không bệnh 2 năm	100%	50%	20%	0.06
Sống còn toàn bộ 2 năm	100%	75%	20%	0,004

Bảng 6: Thời gian sống còn và một số yếu tố khác

		Sống còn không bệnh 2 năm	Sống còn toàn bộ 2 năm
Nhóm tuổi	< 10 tuổi	50%	70%
	10-15 tuổi	49,1%	70%
	p	0,47	0,64
Kích thước bướu	< 8cm	57,1%	68,6%
	≥ 8cm	43%	66,7%
	p	0,77	0,87
Vị trí bướu	Trong xương	25,9%	55,6%
	Ngoài xương	68,6%	77,1%
	p	0,37	0,95

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, giai đoạn bệnh

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng:

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân mắc sarcom Ewing là 7,5 tuổi, tương tự với kết quả của tác giả Pan C [4] trong một nghiên cứu ở Trung Quốc từ năm 1997 - 2006. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ em nam mắc bệnh chiếm tỷ lệ cao (84,2%) với tỷ lệ nam/nữ = 5,3/1. Tỷ lệ này khá cao so với các nghiên cứu của tác giả Joe Lee ở Đại học California [5] và tác giả Pan C [4]. Thời gian khởi bệnh trong nhóm khảo sát của chúng tôi kéo dài từ 1 – 8 tháng, với thời gian khởi bệnh trung bình là 3,5 tháng. Bệnh nhân thường đến khám bệnh khi các triệu chứng đã xuất hiện khá lâu hoặc do mất thời gian trong việc điều trị bằng các phương pháp cổ truyền khiến bệnh thường ở giai đoạn muộn. Tuy nhiên y văn cũng ghi nhận thường có sự chậm trễ từ lúc xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi được chẩn đoán trong sarcom Ewing. Nghiên cứu kinh điển về sarcom Ewing (IESS - 1) nhận thấy đến 48,1% bệnh nhân trong nhóm khảo sát có thời gian khởi bệnh > 3 tháng trước khi được chẩn đoán [7]. Biểu hiện bệnh đầu tiên thường gặp nhất trong nghiên

cứu của chúng tôi là khối bướu sờ thấy với tỷ lệ cao (73,7%). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu tại Mayo Clinic khi ghi nhận có 61 - 75% các trường hợp có bướu sờ thấy trong cả sarcom Ewing của xương và ngoài xương.

4.1.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh:

Theo y văn, khoảng 25% trường hợp sarcom Ewing có biểu hiện di căn tại thời điểm chẩn đoán với di căn phổi là vị trí thường gặp nhất (38%), di căn hạch trong sarcom Ewing ít gặp (7%). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả tương tự với y văn và một số các tác giả khác, trong đó tỷ lệ di căn tại thời điểm chẩn đoán là 21%, và di căn xa đến phổi chiếm 10,5%. Ngoài ra chúng tôi nhận thấy với kích thước bướu ≥ 8cm, tỷ lệ bệnh nhân có di căn cao hơn so với tỷ lệ bệnh nhân không có di căn tại thời điểm chẩn đoán, với tỷ lệ tương ứng là 100% và 25%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,013$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Joe Lee [5] khi phân tích yếu tố kích thước bướu và tình trạng di căn tại thời điểm chẩn đoán. Chúng tôi ghi nhận chỉ có 15,8% trường hợp bệnh đến ở giai đoạn I, ngược lại đến 84,2% trường hợp bệnh ở giai đoạn III - IV, lan rộng tại chỗ tại vùng tại thời điểm chẩn đoán.

4.2. Đặc điểm điều trị

4.2.1. Đặc điểm phẫu thuật: 100% trường hợp bệnh nhân sarcom Ewing khi đến nhập viện tại Bệnh viện Ung Bướu đều đã được can thiệp phẫu thuật trước đó tại các cơ sở có chuyên khoa phẫu nhi như Bệnh viện Nhi đồng I và Nhi đồng II, hoặc tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Sự can thiệp phẫu thuật gồm nhiều mức độ như: phẫu thuật triệt để cắt rộng bướu / đoạn chi, cắt trọn bướu, cắt 1 phần bướu hoặc chỉ sinh thiết bướu để có giải phẫu bệnh. Trong loạt khảo sát của chúng tôi, có đến 68,2% trường hợp chỉ được sinh thiết bướu và 26,3% trường hợp được cắt trọn bướu. Chúng tôi ghi nhận với giai đoạn III - IV, tỷ lệ chỉ phẫu thuật sinh thiết bướu cao hơn so với các phương pháp phẫu thuật khác với tỷ lệ tương ứng là 81,2% so với 18,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).

4.2.2. Đặc điểm hóa trị - độc tính hóa trị: Chúng tôi phân tích tỷ lệ đáp ứng hóa trị với loại phác đồ hóa trị. Tỷ lệ đáp ứng thay đổi tùy theo từng phác đồ hóa trị, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,67$). Ba nghiên cứu kinh điển của nhóm Intergroup Ewing's Sarcoma Study trong trường hợp sarcom Ewing chưa di căn với các phác đồ VACA (IESS I/II), VDC -IE (IESS III) cho thấy mỗi phác đồ có ưu khuyết điểm riêng biệt:

- Một trong những nghiên cứu đầu tiên về sarcom Ewing của xương được thực hiện tại NCI áp dụng phác đồ VAC (gồm vincristin, actinomycin - D, cyclophosphamide) có hoặc không có doxorubicin. Phác đồ hóa trị này có độ nhạy thấp khi đánh giá bằng các tiêu chuẩn hiện nay. Chỉ 1/3 bệnh nhân có sống còn kéo dài. Kết quả tốt nhất thấy được ở những bệnh nhân có bướu ở chi chưa di căn [8].

- Phác đồ IESS II với doxorubicin liều cao không liên tục và dùng sớm có hiệu quả hơn so với phác đồ IESS I với doxorubicin liều trung bình liên tục

- Phác đồ IESS III với việc kết hợp thêm Ifosfamide và etoposide cho thấy đạt hiệu quả cao hơn so với phác đồ IESS I/II.

Biến chứng huyết học trong quá trình điều trị hóa trị, đặc biệt ở trẻ em luôn là một vấn đề khó

khăn và thách thức đối với các bác sĩ thực hành lâm sàng. Các biến chứng này đe dọa tử vong cho trẻ và do đó làm hạn chế hiệu quả điều trị. Thật vậy, trong khảo sát của chúng tôi, có 63,2% trường hợp giảm hồng cầu độ 3. Đặc biệt với biến chứng giảm bạch cầu và tiểu cầu, tỷ lệ bệnh nhi bị các biến chứng độ 3 -4 này rất cao, tương ứng là 94,7% và 89,5%.

Chúng tôi phân tích tỷ lệ biến chứng huyết học theo các phác đồ hóa trị, nhận thấy rằng phác đồ VDC - IE (IESS 3) gây biến chứng giảm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu vượt trội hơn và ở mức độ nặng hơn so với các phác đồ còn lại. Tuy nhiên sự khác biệt giữa các phác đồ hóa trị đối với các biến chứng huyết học chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong loạt nghiên cứu của tác giả Ferrari S sử dụng phác đồ VDC-IE so sánh kết quả điều trị sarcom Ewing chưa di căn ở nhóm bệnh nhân trưởng thành và nhóm bệnh nhi, tác giả cũng ghi nhận được tỷ lệ giảm bạch cầu độ 4 đối với nhóm trẻ em là 74% [7].

4.2.3. Đặc điểm xạ trị

Sarcom Ewing, khác với sarcom xương, là loại bướu nhạy với xạ trị. Yếu tố nhạy xạ của sarcom Ewing tạo cơ sở, và trong nhiều trường hợp, là lựa chọn thích hợp hơn để kiểm soát bướu nguyên phát. Trong loạt nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận chỉ có 12 ca được tiến hành xạ trị sau khi có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần sau hóa trị. Các trường hợp không được xạ trị do nhiều nguyên nhân như: bệnh tiếp tục tiến triển sau hóa trị, tránh biến chứng xạ trị do vị trí bướu,... Hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng tốt với xạ trị. Trong số 12 trường hợp được xạ trị, 41,7% đạt được đáp ứng hoàn toàn và 50% có đáp ứng một phần sau xạ trị. Có 1 trường hợp bướu vùng mắt trái tiếp tục tiến triển xâm lấn não thái dương trái sau xạ.

4.3. Sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh

Với trung vị thời gian theo dõi là 17 tháng (từ 6,5 - 50,25 tháng), ước tính xác suất sống còn không bệnh 3 năm của chúng tôi là 33,1% và trung vị thời gian sống còn không bệnh là 17,25 tháng. Xác suất sống còn toàn bộ 3 năm của chúng tôi là 56,3% và

thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 47 tháng. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của các tác giả Ladenstein R [6] trong thử nghiệm Euro - EWING 99 và tác giả Hai-Tao Tao [2] ở Trung Quốc. Tuy nhiên kết quả sống còn của chúng tôi khá thấp khi so với kết quả nghiên cứu của tác giả Abha A. Gupta [3] ở Canada. Sự khác biệt này là do mẫu nghiên cứu của tác giả Abha A. Gupta được thu thập từ các trường hợp sarcom Ewing còn giới hạn tại chỗ tại vùng trong khi chúng tôi xem xét tất cả trường hợp sarcom Ewing còn tại chỗ tại vùng và di căn xa. Chúng tôi không có dữ liệu nghiên cứu về sarcom Ewing ở trẻ em cũng như người lớn của các tác giả trong nước để có thể so sánh, do đó chúng tôi hy vọng các số liệu nghiên cứu này sẽ là cơ sở cho những nghiên cứu trong nước sau này về sarcom Ewing. Tuy nhiên có nhiều nghiên cứu từ các tác giả nước ngoài so sánh kết quả điều trị sarcom Ewing giữa trẻ em và người lớn, nhận thấy rằng trẻ em có kết quả điều trị sarcom Ewing tốt hơn hẳn so với người lớn và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

4.4. Một số yếu tố liên quan đến sống còn

4.4.1. Tình trạng di căn xa và thời gian sống còn :

Yếu tố tiên lượng quan trọng nhất của sarcom Ewing mà được sự đồng thuận cao là sự hiện diện hoặc vắng mặt của di căn xa mà có thể phát hiện trên lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán. Mặc dù phần lớn bệnh nhân có khả năng đã có di căn xa vì thể tại thời điểm chẩn đoán nhưng sự hiện diện của bướu di căn có thể phát hiện bằng khảo sát hình ảnh có thể làm cho thời gian sống còn kéo dài từ 50 – 70% giảm xuống còn dưới 30% [1]. Kết quả khảo sát trong nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa tình trạng di căn xa tại thời điểm chẩn đoán và thời gian sống còn cho thấy tương tự với kết quả của các tác giả nước ngoài và phù hợp với ghi nhận của y văn. Tỷ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 2 năm giảm mạnh ở nhóm có di căn xa so với nhóm không di căn xa. Ngoài ra, thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ cũng giảm mạnh từ 29 tháng và 37

tháng còn 8,5 tháng khi có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán

4.4.2. Đáp ứng sau hóa trị và thời gian sống còn

Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm và mức độ đáp ứng với hóa trị. Sau điều trị hóa trị, tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm nếu có đáp ứng hoàn toàn là 100%, đáp ứng một phần là 75%, và bệnh tiến triển/di căn xa là 20%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004$). Thật vậy, y văn cũng ghi nhận yếu tố mức độ đáp ứng với hóa trị sau phẫu thuật cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Tác giả Lee JA và cs[8] trong khảo sát kết quả điều trị sarcom Ewing tại Bệnh viện Ung thư Hàn Quốc cũng ghi nhận được mức độ đáp ứng kém với hóa trị trước mổ có liên quan có ý nghĩa với tỷ lệ sống còn không biến cố ($p = 0,01$). Nghiên cứu của tác giả Ferrari S. và cs. [7] trong khảo sát bệnh nhân sarcom Ewing chưa di căn sử dụng hóa trị kết hợp giữa Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Actinomycin D, Ifosfamide và Etoposide, nhận thấy tỷ lệ sống còn 5 năm không xảy ra biến cố đối với các mức độ đáp ứng hóa trị hoàn toàn, một phần và không đáp ứng lần lượt là 90%, 83% và 42%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$. Ngoài ra, hóa trị kết hợp với các tác nhân đã được xác định có hiệu quả đối với sarcom Ewing là Vincristin, Doxorubicin, Actinomycin - D, Cyclophosphamide, Ifosfamide và Etoposide. Cho đến nay vẫn chưa tìm thấy được thuốc mới nào cho thấy có tác dụng trên sarcom Ewing mặc dù đã có nhiều nghiên cứu thử nghiệm dùng các thuốc trong liệu pháp nhắm trúng đích như Cixutumumab hoặc hóa trị liều cao kết hợp ghép tủy.

V. KẾT LUẬN

1. Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu :

- Tuổi mắc bệnh trung bình là 7,5 tuổi, bệnh có thể xuất hiện ngay trong năm đầu sau sanh. Nam có nguy cơ mắc bệnh cao hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ = 5,3/1. Thời gian khởi bệnh dài, trung bình 3,5 tháng
- 73,7% trường hợp có triệu chứng đầu tiên là bướu sờ thấy. Vị trí bướu ở xương chiếm 42,1%,

Bệnh viện Trung ương Huế

ngoài xương là 57,9%, trong đó đa số bướu ở các chi (47,4%), đầu cổ (21%), cột sống (15,8%), khác (15,9%). Bướu $\geq 8\text{cm}$ chiếm 36,8%.

- 10,5% có di căn tại thời điểm chẩn đoán và 84,2% trường hợp ở giai đoạn IIIIV. Loại mô học sarcôm Ewing (57,9%) trội hơn PNET (42,1%)

2. Kết quả điều trị:

- Phẫu thuật cắt bướu nguyên phát ngay từ đầu là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị (hóa trị và xạ trị).

- 78,9% có đáp ứng sau hóa trị với đáp ứng hoàn toàn là 26,3%. Bệnh tiến triển/di căn sau hóa trị còn khá cao (21,1%).

- Xạ trị là phương tiện hỗ trợ kiểm soát tại chỗ tại vùng sau phẫu thuật và hóa trị.

3. Đối với thời gian sống còn :

- Tỷ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 3 năm lần lượt là 33,1% và 56,3%.

- Một số yếu tố ảnh hưởng xấu có ý nghĩa đến thời gian sống còn gồm: tình trạng di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, mức độ đáp ứng với hóa trị và xạ trị.

- Chưa ghi nhận được sự khác biệt về thời gian sống còn với một số yếu tố tiên lượng khác mà y văn nói đến như : tuổi mắc bệnh, kích thước bướu, vị trí bướu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aparicio J., Munarizz B., Pastor M. (1998), Long – term follow up and prognostic factors in Ewing's sarcoma: a multivariate analysis of 116 patients from a single institution, *Oncology*, 55: 20 – 26.
2. Hai-Tao Tao, Yi Hu, Jin-Liang Wang, et al (2005), Extraskelatal Ewing Sarcomas in Late Adolescence and Adults: A Study of 37 Patients., *Asian Pacific J Cancer Prev*, 14(5): 2967- 2971.
3. Abha A. Gupta, Alberto Pappo, Natasha Saunders, et al. (2010), Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma, *Cancer*, 10: 3189- 3194.
4. Pan C., Tang JY., Xue HL., et al. (2009), Clinical report on diagnosis and treatment of 14 cases with pediatric Ewing's sarcoma family tumors, *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 47(3): 179- 182.
5. Joe Lee, Bang H. Hoang, Argyrios Ziogas, et al. (2010), Analysis of Prognostic Factors in Ewing Sarcoma Using a Population-Based Cancer Registry, *Cancer*, 15: 1964- 1973.
6. Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley MC., et al. (2010), Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial, *J Clin Oncol*, 28(20): 3284- 3291.
7. Ferrari S., Palmerini E., Alberghini M., et al. (2010), Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, actinomycin D, ifosfamide, and etoposide in adult and pediatric patients with nonmetastatic Ewing sarcoma. Final results of a monoinstitutional study, *Tumori*, 96(2): 213- 218.
8. Lee JA., Kim DH., Cho J., et al. (2011), Treatment outcome of Korean patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: a single institution experience, *Jpn J Clin Oncol*, 41(6): 776 – 782.