

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN NGỌC BẢO HOÀNG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ
ĐỒNG THỜI SAU PHẪU THUẬT
U SAO BÀO ĐỘ CAO**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN NGỌC BẢO HOÀNG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ
ĐỒNG THỜI SAU SAU PHẪU THUẬT
U SAO BÀO ĐỘ CAO**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS. TS. Nguyễn Vượng

HÀ NỘI – 2017

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng, nghiên cứu sinh khóa 33, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS Nguyễn Vượng
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 12 tháng 04 năm 2017

Người viết cam đoan

Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1 Dịch tễ.....	3
1.2 Giải phẫu.....	3
1.3 Giải phẫu bệnh học	4
1.4 Triệu chứng.....	7
1.5 Cận lâm sàng.....	8
1.5.1 Chụp cắt lớp vi tính.....	8
1.5.2 Cộng hưởng từ	9
1.5.3 SPECT.....	11
1.6 Giai đoạn.....	11
1.7 Yếu tố tiên lượng	12
1.8 Điều trị	12
1.8.1 Phẫu thuật.....	12
1.8.2 Hóa trị.....	13
1.8.3 Xạ Trị	16
1.9. Hóa xạ trị đồng thời sau mổ	25
1.9.1 Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ với Nitrosoureas	25
1.9.2 Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ ở bệnh nhân có ức chế MGMT	27
1.9.3 Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ với Carmustine	29
1.9.4 Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp Interferon.....	30
1.9.5 Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp xạ trị áp sát	31
1.9.6 Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp xạ phẫu có định vị	33
1.9.7 Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide	36
1.9.8 Ảnh hưởng của hóa xạ trị tới mô não bình thường.....	38
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1 Đối tượng nghiên cứu	39
2.2 Tiêu chuẩn chọn bệnh.....	39
2.3 Tiêu chuẩn loại trừ bệnh	39
2.4 Phương pháp nghiên cứu	39

2.5 Các bước tiến hành	40
2.6 Xử lý số liệu.....	47
2.7 Địa điểm nghiên cứu.....	48
2.8 Thời gian nghiên cứu	48
2.9 Đạo đức trong nghiên cứu	48
2.10 Sơ đồ nghiên cứu	50
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	51
3.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu	51
3.2 Đặc điểm điều trị	55
3.3 Tác dụng không mong muốn	57
3.4 Đáp ứng điều trị.....	64
3.5 Thời gian sống thêm sau điều trị	68
3.6 Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm.....	72
Chương 4: BÀN LUẬN.....	75
4.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu	75
4.2 Tác dụng không mong muốn	82
4.3 Đáp ứng sau điều trị.....	88
4.4 Thời gian sống thêm	94
4.5 Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm.....	108
KẾT LUẬN	112
KIẾN NGHỊ.....	114
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

BẢNG CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Chữ viết tắt
2D	2-Dimensional (2 Chiều)
3D	3-Dimensional (3 Chiều)
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ)
ASCO	American Society of Clinical Oncology (Hiệp hội Ung Thư Hoa Kỳ)
BTSG	Brain Tumor Study Group (Nhóm nghiên cứu u não)
CLVT	Chụp Cắt Lớp Vi Tính
CHT	Cộng Hưởng Từ
CT	Computerized Tomography (Chụp cắt lớp)
CTC	Common Toxicity Criteria (Tiêu chuẩn độc tính thông thường)
CTV	Clinical Tumor Volume (Thể tích khối u lâm sàng)
CR	Complete Response (Đáp ứng Hoàn toàn)
DCR	Disease Control Rate (Tỷ lệ kiểm soát bệnh)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Nhóm hợp tác ung thư Phương Đông)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì)
IFRT	Involved Field Radiation Therapy (Liệu pháp xạ trị trường chiếu liên quan)
GTV	Gross Tumor Volume (Thể tích khối u thô)
Gy	Gray (Đơn vị đo liều hấp thụ bức xạ)
GĐ	Giai Đoạn
FMR	Functional Magnetic Resonance (Cộng hưởng từ chức năng)
KPS	Karnofski Performance Status (Tình trạng tổng trạng theo Karnofski)
MeV	Mega electron Volt (Đơn vị bức xạ)
MGMT	Methyl guanine methyl transferase (Chuyển đổi Methyl guanine methyl)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Cộng hưởng từ)

MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy (Cộng hưởng từ phổ)
MV	Megavolt (Đơn vị bức xạ)
N	Node (Hạch)
NCBTSG	Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (Nhóm nghiên cứu khối u não lâm sàng ở Bắc Âu)
NCCN	National Cancer Comprehensive Network (Hệ thống toàn diện ung thư quốc gia)
NCI	National Cancer Institute (Viện Ung thư Quốc gia)
OS	Overall survival (Sống thêm toàn bộ)
PCT	Perfusion Computed Tomography (Chụp cắt lớp vi tính tưới máu)
PET	Positron Emission Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ positron)
PD	Progressive disease (Bệnh tiến triển)
PFS	Progression Free Survival (Sống thêm không bệnh tiến triển)
PTV	Planning Tumor Volume (Thể tích khối u lập kế hoạch)
PR	Partial Response (Đáp ứng một phần)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng ở khối u rắn)
RTOG	Radiotherapy Oncology Group (Nhóm Xạ trị Ung thư)
SD	Stable Disease (Bệnh ổn định)
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results (Kiểm soát Dịch tễ và kết quả cuối cùng)
SGSG	Scandinavian Glioblastoma Study Group (Nhóm nghiên cứu u nguyên bào thần kinh đệm Scandinavia)
T	Tumor (U)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu)
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy (Liệu pháp xạ trị toàn bộ não)
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Hội Liên hiệp Quốc tế Chống Ung thư)

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1. 1	Phân độ mô học u sao bào theo WHO 2016.....	7
Bảng 1. 2	Thời gian sống thêm của hóa xạ trị sau mổ với Nimustine	27
Bảng 1. 3	Vai trò của gen MGMT trong hóa xạ trị đồng thời sau mổ.....	28
Bảng 1. 4	Thời gian sống thêm của hóa xạ trị sau mổ với carmustine	30
Bảng 1. 5	Hóa xạ đồng thời sau mổ kết hợp xạ trị áp sát	33
Bảng 2. 1	Tổng trạng theo ECOG	41
Bảng 2. 2	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST	44
Bảng 2. 3	Phân độ độc tính của thuốc trên hệ tạo máu theo CTCAE 4.0... ..	45
Bảng 2. 4	Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận theo CTCAE 4.0.....	45
Bảng 2. 5	Phân độ tác dụng của xạ trị trên da theo CTCAE 4.0.....	45
Bảng 2. 6	Phân độ tác dụng không mong muốn khác theo CTCAE 4.0.....	46
Bảng 3. 1	Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	51
Bảng 3. 2	Độ mô học.....	54
Bảng 3. 3	Mức độ phẫu thuật	54
Bảng 3. 4	Đặc điểm Hóa Xạ trị	55
Bảng 3. 5	Liều Temozolomide so với liều chuẩn	55
Bảng 3. 6	Liều Xạ trị so với liều chuẩn	56
Bảng 3. 7	Gián đoạn xạ trị.....	56
Bảng 3. 8	Các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa	57
Bảng 3. 9	Tác dụng không mong muốn trên da	57
Bảng 3.10	Tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh	58
Bảng 3.11	Tác dụng không mong muốn khác.....	58
Bảng 3. 12	Thay đổi chức năng gan thận trước và sau điều trị	59
Bảng 3. 13	Thay đổi chỉ số huyết học trước và sau điều trị.....	59
Bảng 3. 14	Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết sau điều trị	60
Bảng 3. 15	Độc tính trên Gan, Thận sau điều trị	62
Bảng 3. 16	Thay đổi độ độc tính của ALT trước và sau điều trị	63
Bảng 3. 17	Thay đổi độ độc tính của AST trước và sau điều trị	63
Bảng 3. 18	Kích thước u trước và sau điều trị	64
Bảng 3. 19	Phù não và xuất huyết trong u trước và sau điều trị.....	65
Bảng 3. 20	Vỏ bao u trước và sau điều trị	65
Bảng 3. 21	Ranh giới u trước và sau điều trị	66

Bảng 3. 22	Mật độ u trước và sau điều trị.....	66
Bảng 3. 23	Tăng quang viên u trước và sau điều trị.....	66
Bảng 3. 24	Tỉ lệ đáp ứng cơ năng các triệu chứng sau điều trị.....	67
Bảng 3. 25	Hồi phục sau hóa xạ.....	67
Bảng 3. 26	Đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn RECIST	67
Bảng 3. 27	Đáp ứng tổng trạng theo ECOG sau điều trị	68
Bảng 3. 28	Tỉ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị.....	69
Bảng 3. 29	Tỉ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị và độ mô học	70
Bảng 3. 30	Điều trị sau khi bệnh tiến triển	70
Bảng 3. 31	Tỉ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ.....	71
Bảng 3. 32	Tỉ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ và độ mô học	72
Bảng 4. 1	So sánh vị trí u	77
Bảng 4. 2	Mức độ phẫu thuật	82
Bảng 4. 3	So sánh tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa.....	84
Bảng 4. 4	So sánh thay đổi tổng trạng sau điều trị	86
Bảng 4. 5	So sánh tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết.....	86
Bảng 4. 6	So sánh độc tính trên hệ tạo huyết sau điều trị	87
Bảng 4. 7	So sánh tác dụng không mong muốn trên Gan, Thận.....	88
Bảng 4. 8	So sánh thay đổi kích thước u trước và sau điều trị	88
Bảng 4. 9	So sánh ranh giới u	89
Bảng 4. 10	So sánh phù não quanh u	90
Bảng 4. 11	So sánh xuất huyết trong u.....	91
Bảng 4. 12	So sánh đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn Recist	94
Bảng 4. 13	So sánh tỉ lệ bệnh tiến triển ở nhóm độ 4	95
Bảng 4. 14	So sánh thời gian tới khi bệnh tiến triển ở nhóm độ 4.....	96
Bảng 4. 15	So sánh thời gian sống thêm toàn bộ	99
Bảng 4. 16	So sánh thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm độ 3.....	100
Bảng 4. 17	So sánh thời gian sống thêm ở nhóm độ 4.....	101
Bảng 4. 18	So sánh tỉ lệ sống thêm sau 1 năm.....	102
Bảng 4. 19	So sánh tỉ lệ sống thêm ở nhóm độ 4.....	104

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3. 1	Khoảng tuổi	52
Biểu đồ 3. 2	Lí do nhập viện.....	52
Biểu đồ 3. 3	Thời gian khởi bệnh.....	53
Biểu đồ 3. 4	Vị trí u.....	53
Biểu đồ 3. 5	Thay đổi độ độc tính của bạch cầu trước và sau điều trị.....	60
Biểu đồ 3. 6	Thay đổi độ độc tính của bạch cầu hạt trước và sau điều trị....	61
Biểu đồ 3. 7	Thay đổi độ độc tính của huyết sắc tố trước và sau điều trị.....	61
Biểu đồ 3. 8	Thay đổi độ độc tính của tiểu cầu trước và sau điều trị	62
Biểu đồ 3. 9	Thay đổi độ độc tính của BUN trước và sau điều trị	64
Biểu đồ 3. 10	Thời gian tới khi bệnh tiến triển sau điều trị	68
Biểu đồ 3. 11	Thời gian tới khi bệnh tiến triển và độ mô học	69
Biểu đồ 3. 12	Thời gian sống thêm toàn bộ	71
Biểu đồ 3. 13	Thời gian sống thêm và độ mô học	72
Biểu đồ 3. 14	Thời gian sống thêm và giới.....	73
Biểu đồ 3. 15	Thời gian sống thêm và kích thước u trước xạ trị	73
Biểu đồ 3. 16	Thời gian sống thêm và tổng trạng.....	74

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1	Sơ đồ phát triển u sao bào.....	4
Hình 1.2	Chụp cắt lớp vi tính u sao bào độ cao.....	9
Hình 1.3	U sao bào độ cao trước phẫu thuật	10
Hình 1.4	U sao bào độ cao sau phẫu thuật.....	10
Hình 1.5	SPECT u sao bào độ cao.....	11
Hình 1.6	Cấu trúc hóa học của thuốc Temozolomie	14
Hình 1.7	Dụng cụ cố định.....	18
Hình 1.8	Lập kế hoạch xạ trị.....	18
Hình 2.1	Thuốc Temozolomide	42
Hình 2.2	Máy CT mô phỏng 3D.....	42
Hình 2.3	Lập kế hoạch xạ trị.....	43
Hình 2.4	Trường chiếu xạ trị	43
Hình 2.5	Bản đồ đường đồng liều.....	43
Hình 2.6	Bệnh nhân chuẩn bị xạ.....	43

ĐẶT VẤN ĐỀ

U sao bào là bệnh lý thường gặp nhưng khó điều trị và có tỷ lệ tử vong cao. Đây là loại u não nguyên phát, khối u phát triển từ các tế bào thần kinh đệm hình sao của hệ thống thần kinh trung ương. Ở Việt Nam thống kê năm 2000 cho thấy, tỷ lệ mắc u sao bào chiếm 1,3/100000 dân. Tại Hoa Kỳ trong năm 2008, u hệ thần kinh trung ương nguyên phát có 21810 trường hợp mới mắc và 13810 trường hợp tử vong, trong đó tỷ lệ mắc u sao bào chiếm 2/100000 dân [1]. Tỷ lệ u sao bào độ cao chiếm 35% đến 45% trong các khối u não nguyên phát [2]. Tỷ lệ mắc u sao bào độ cao tăng dần với tốc độ trung bình 1,1% mỗi năm [3].

Tại Việt Nam nói chung ở những năm của thập kỷ trước, điều trị u sao bào độ cao chủ yếu chỉ bằng phẫu thuật mổ mở qui ước. Trong vài năm trở lại đây, tại một số cơ sở điều trị ung thư, những bệnh nhân u sao bào độ cao sau phẫu thuật đã được xạ trị hỗ trợ. Tuy nhiên, kết quả điều trị thường kém, thời gian sống thêm và tỉ lệ đáp ứng sau xạ trị không cao. Hiện nay, trên thế giới đang có những thay đổi và tiến bộ lớn trong điều trị u sao bào độ cao. Nhiều trung tâm trên thế giới đang ứng dụng kỹ thuật xạ trị mới, các thuốc điều trị mới, phối hợp nhiều phương pháp để 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.

Với sự phát triển kỹ thuật xạ trị, các phương pháp phẫu thuật và sự ra đời của thuốc Temozolomide, tỷ lệ tử vong đã được giảm dần theo thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau điều trị ngày càng được cải thiện. Đã có nhiều nghiên cứu bước đầu cho thấy, điều trị Temozolomide đồng thời với xạ trị với liều 60Gy cho bệnh nhân có u sao bào độ cao sau phẫu thuật có kết quả khả quan: giúp kéo dài thời gian tới khi bệnh tiến triển, tăng thời gian sống thêm...

Ở nước ta hiện nay, chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này, đặc biệt đánh giá hiệu quả của hóa xạ đồng thời sau phẫu thuật cho bệnh nhân u sao bào độ cao. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **”Nghiên cứu kết quả hóa xạ trị đồng thời sau phẫu thuật u sao bào độ cao”** nhằm mục tiêu:

- 1. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật u sao bào độ cao.*
- 2. Mô tả một số tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật u sao bào độ cao.*

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ

U hệ thống thần kinh trung ương nguyên phát chiếm khoảng 21810 trường hợp mới mắc trong năm 2008 tại Hoa Kỳ và 13810 ca tử vong ước tính cho năm đó. Tỷ lệ mắc các khối u não tăng dần với tốc độ trung bình 1,1% mỗi năm. Tuy nhiên, với sự tiến bộ của các phương pháp điều trị, tỷ lệ tử vong đã được giảm dần theo thời gian và tỷ lệ sống thêm 5 năm cho các khối u não nguyên phát đã được cải thiện từ 24% trong những năm 1975 – 1977 lên 35% trong những năm 1996 – 2003. U thần kinh đệm ác tính chiếm tới 35% đến 45% các khối u não nguyên phát, trong số này, gần 85% là u sao bào độ cao [2],[4],[5]. U sao bào độ cao hiếm gặp trước tuổi 20 trong khi đó tỷ lệ này tăng đáng kể sau tuổi 40 [6],[7].

1.2. Giải phẫu

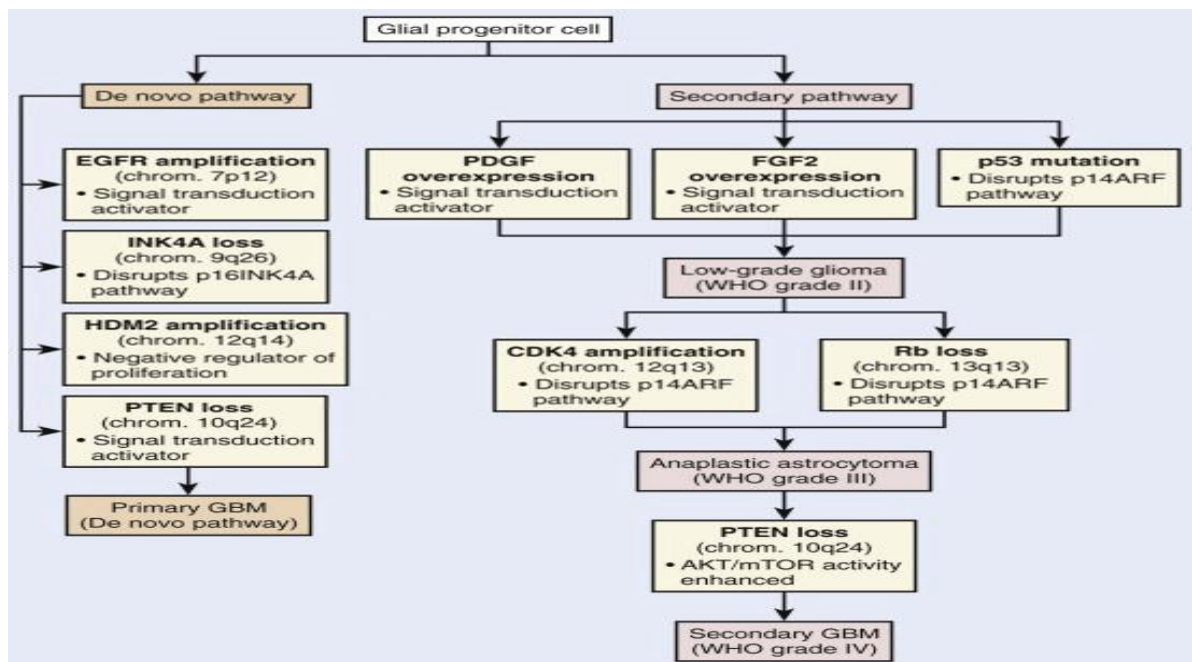
Bộ não được chia thành các phần trên lều và dưới lều của tiểu não. Phần trên lều bao gồm các bán cầu đại não và vùng tuyến yên, tuyến tùng, trong khi phần dưới lều bao gồm não giữa, cầu não, tủy và tiểu não. Các bán cầu não được kết nối với nhau bởi thể chai và được chia thành thùy trán, đỉnh, chẩm và thùy thái dương.

Thùy trán có chức năng tổ chức, lập kế hoạch và lời nói; thùy đỉnh có chức năng liên quan đến cảm giác và các chức năng trí tuệ phức tạp, thùy chẩm liên quan thị giác và thùy thái dương liên quan tới hành vi, bộ nhớ, lời nói, cảm xúc thính giác và con đường dẫn truyền hình ảnh [8].

Hầu hết các u thần kinh đệm ác tính phát sinh trong các bán cầu não và sự phân bố trong các thùy liên quan trực tiếp đến lượng chất trắng hiện diện trong từng thùy [9].

1.3. Giải phẫu bệnh học

Kiến thức về sinh học phân tử và di truyền của các khối u thần kinh đệm hiện nay cũng đã được hiểu rõ. Hai con đường di truyền đã được phát hiện: con đường tiến triển và con đường bắt đầu lại (de novo pathway). Kết quả của 2 quá trình này là sự phát triển của u sao bào độ cao [10],[11],[12],[13],[14],[15],[16].



Hình 1.1 Sơ đồ phát triển u sao bào

“Nguồn : *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*” [17]

Khuếch đại các thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) được cho là nguyên nhân quan trọng trong sự hình thành u sao bào độ cao nguyên phát [18],[19]. u sao bào độ cao thứ phát được cho là kết quả của sự chuyển dạng ác tính từ u sao bào độ thấp với sự khuếch đại các yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, đột biến gen p53 và mất Rb [17],[20],[21]. Mất PTEN có liên quan đến cả hai con đường, mặc dù nó là phổ biến hơn nhiều hơn trong u sao bào độ cao nguyên phát [22],[23],[24],[15],[25],[26],[27].

Hiện nay, các nhà giải phẫu bệnh vẫn chưa đồng thuận với nhau về một hệ thống phân loại thống nhất cho các khối u não. Tuy nhiên, phân loại các khối u thần kinh trung ương bản thứ tư của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), xuất bản năm 2007, dựa trên sự đồng thuận quốc tế của các nhà bệnh lý học và di truyền học [13]. Đây là tiêu chuẩn để định nghĩa các khối u não trong ung thư học lâm sàng và các hiệp hội nghiên cứu ung thư trên toàn thế giới. Theo phân loại này, các u hệ thần kinh trung ương được phân loại như sau: (1) u của biểu mô thần kinh (neuroepithelial), (2) u tế bào mầm, (3) u dây thần kinh sọ và đoạn cận tủy (paraspinal), (4) u của khu vực yên bướm (sellar), (5) u màng não, (6) u lympho và các ung thư thuộc hệ tạo huyết, và (7) các u di căn. U sao bào thường có những đặc điểm mô học tương tự nhau, tuy nhiên các yếu tố sinh bệnh học của nó có thể thay đổi đáng kể. Trong một nghiên cứu, chỉ số Ki-67 (LI) hơn 10% liên quan đến độ mô học cao hơn và thời gian sống thêm ít hơn và giá trị này là có ý nghĩa tiên lượng đáng kể hơn so với phân loại mô học [28]. Những dữ liệu này cho thấy rằng các bệnh nhân với một LI cao có thể được xem xét điều trị tích cực hơn.

U sao bào (astrocytoma) là u có hạt nhân thay đổi đa dạng từ mức độ nhẹ đến trung bình. Vi nang thường xuyên hiện diện, đây là một đặc điểm phân biệt u sao bào với bệnh mô thần kinh đệm phản ứng. Đa số các u sao bào độ thấp được phân loại là độ II trong việc phân loại của WHO (2016). U sao bào lông được phân loại là độ 1 trong hệ thống của WHO. Các phân nhóm của u sao bào cũng rất khác nhau, thông thường bao gồm 4 loại là u sao bào sợi nhỏ (fibrillary), u sao bào nguyên sinh (protoplasmic), u sao bào phình to (gemistocytic), và u sao bào lông (pilocytic). U sao bào tơ (sợi nhỏ) là kiểu phổ biến nhất và u sao bào nguyên sinh (protoplasmic) được gọi là u sao bào "nguyên thủy" và có cùng một tiên lượng với nhóm u sao bào sợi nhỏ [29].

Theo thời gian, ít nhất 50% các u này biến đổi thành nhiều tổn thương không biệt hoá. U sao bào hình to bao gồm các tế bào hình sao lớn, phong phú tế bào chất ưa eosin. Các tế bào này thường biến đổi thành các tế bào không biệt hoá. Sự phân loại độ biệt hóa của u não là một điều kiện tiên quyết để điều trị. Thật vậy, kết quả bệnh học quan trọng hơn so với hình ảnh học trong việc xác định các phương pháp điều trị và tiên lượng của những u này. Phân loại u thông thường dựa trên các bằng chứng mô học của sự biệt hóa, tuy nhiên, biểu hiện của tính năng mô học có thể thay đổi ở những vùng khác nhau trong toàn bộ thể tích khối u, đặc biệt u thần kinh đệm đa dạng. Tính không đồng nhất này gây rất nhiều khó khăn cho các nhà giải phẫu bệnh học, nhất là các mẫu sinh thiết nhỏ, điều này đặc biệt đúng cho u sao bào. Và thật không may, những khó khăn này có ý nghĩa quan trọng để thay đổi chẩn đoán và phân loại các u này [30],[31]. Phân loại mô học là một phương tiện để dự đoán diễn tiến tự nhiên của một u não. Trong các thử nghiệm lâm sàng, phân độ mô học khối u là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự lựa chọn của phương pháp điều trị đặc biệt là xác định việc sử dụng các liệu xạ và các phác đồ hóa trị hỗ trợ. Việc phân độ mô học của WHO về các u của hệ thống thần kinh được chấp nhận rộng rãi hơn các bảng phân loại khác [13]. Độ I áp dụng đối với các tổn thương có tiềm năng tăng sinh thấp và khả năng chữa bệnh sau phẫu thuật cắt bỏ đơn thuần. Khối ung thư được phân loại độ II thường có xâm nhiễm tự nhiên và mặc dù hoạt động tăng sinh ở mức độ thấp, u vẫn thường xuyên tái phát. Một số khối u loại II có xu hướng chuyển thành bệnh ác tính độ cao hơn ví dụ u sao bào lông độ thấp biến đổi thành u sao bào độ cao. Độ III thì dành cho các tổn thương với bằng chứng mô học của bệnh ác tính, bao gồm hạt nhân không điển hình và hoạt động phân bào nhanh. Độ IV được dành cho cho tế bào ác tính, phân bào hoạt động nhanh, dễ hoại tử. Ví dụ: u nguyên bào thần kinh đệm.

Bảng 1.1 Phân độ mô học u sao bào theo WHO 2016

Loại u	Độ mô học			
	I	II	III	IV
U tế bào hình sao (Astrocytoma)				
U tế bào hình sao khổng lồ dưới màng não thất (Subependymal giant cell astrocytoma)	x			
U sao bào lông (Pilocytic astrocytoma)	x			
U sao bào lông nhầy (Pilomyxoid astrocytoma)		x		
U sao bào lan tỏa (Diffuse astrocytoma)		x		
U tế bào hình sao đa hình thái màu vàng (Pleomorphic xanthoastrocytoma)		x		
U sao bào không biệt hóa (Anaplastic astrocytoma)			x	
U nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma)				x
U nguyên bào thần kinh đệm tế bào khổng lồ (Giant cell glioblastoma)				x
U sarcoma thần kinh đệm (Gliosarcoma)				x
Các u tế bào thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglial tumours)				
U thần kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglioma)		x		
U thần kinh đệm ít nhánh không biệt hóa (Anaplastic oligodendroglioma)			x	
Các U tế bào sao ít nhánh (Oligoastrocytic tumours)				
U tế bào sao ít nhánh (Oligoastrocytoma)		x		
U sao bào ít nhánh không biệt hóa (Anaplastic oligoastrocytoma)			x	

1.4. Triệu chứng

Khoảng 2/3 số bệnh nhân người lớn có u sao bào độ cao thường đau đầu hay có những cơn động kinh [2]. Những người khác có biểu hiện triệu chứng thần kinh từ từ bao gồm nôn mửa, 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. Co

giật có liên quan đến thời gian sống thêm tốt hơn trong khi sự hiện diện của suy giảm chức năng thần kinh có liên quan tới thời gian sống thêm xấu hơn.

Phân loại triệu chứng theo vị trí khối u bao gồm: Thùy trán là thay đổi tính cách, làm chậm chuyển động của tay bên đối diện, liệt cứng nửa người đối bên, khó khăn trong việc thích nghi với tình huống mới, mất sáng kiến, khó nuốt, khó chuyển động môi, lưỡi và tay. Thùy thái dương: Giảm trí nhớ gần, thính giác ảo, hành vi hung hăng. Thùy đỉnh: Liệt nhẹ nửa người, mất cảm giác. Thùy chẩm: Rối loạn thị giác.

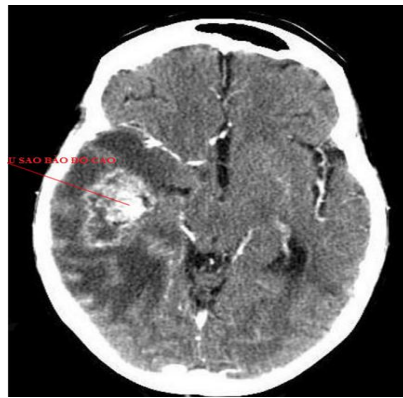
1.5. Cận lâm sàng

Chụp CLVT và CHT là những tiêu chuẩn chẩn đoán bước đầu nhằm phát hiện các khối u não và hướng dẫn xác định vị trí, số lượng và kích thước của u. Những đặc điểm của u sao bào độ cao trên CLVT hay CHT là sự hiện diện của phù não quanh u, xuất huyết, hoại tử và vôi hóa. Ngoài ra, với CLVT hay CHT, người ta cũng có thể xác định được mức độ xâm lấn các cấu trúc xung quanh u như thân não, giao thoa thị... Tuy nhiên, các đặc điểm thường thấy trên CLVT trong u sao bào độ cao là sự tăng quang và xâm lấn xung quanh. Việc phá vỡ hàng rào máu não cũng góp phần nâng cao độ tương phản. Các hình ảnh khác của u sao bào độ cao thường là u có hoại tử bên trong, vỏ bao dày bất thường (thường $>1\text{cm}$), mật độ không đồng nhất. Khác với u sao bào độ thấp, hình ảnh thường là u có mật độ tương đối đồng nhất, vỏ bao mỏng ($<2\text{mm}$) và không tăng quang.

1.5.1. Chụp cắt lớp vi tính

Chụp cắt lớp vi tính (Computed tomography): Ngày nay, phần lớn CLVT đã được thay thế bằng CHT trong chẩn đoán u sao bào. Tuy nhiên, hiệu quả của CLVT trong chẩn đoán vẫn có những giá trị riêng như: CLVT có thể phát hiện tổn thương xương hoặc mạch máu, CLVT có thể phát hiện di căn nền sọ. Trong một số tình huống khẩn cấp (ví dụ, một bệnh nhân lơ mơ, không hợp tác

để giữ sự ổn định khi chụp chiếu...) thì CLVT hữu ích hơn do chụp CLVT có thể thực hiện nhanh nhiều so với CHT, ngoài ra CLVT còn được sử dụng ở những bệnh nhân mà CHT có chống chỉ định như có dị vật hay dụng cụ cấy ghép có sắt hay kim loại... Với những cải tiến trong kỹ thuật, sự phát triển của kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính, hiện nay, việc khảo sát tình trạng tưới máu, sự tăng sinh mạch máu cũng đã được thực hiện dựa vào ghi nhận sự di chuyển của các chất cản quang trong quá trình chụp cắt lớp vi tính. Các kỹ thuật này giúp cung cấp thông tin tình trạng tưới máu, tăng sinh mạch từ đó giúp dự đoán độ mô học của u sao bào cũng như theo dõi đáp ứng điều trị.

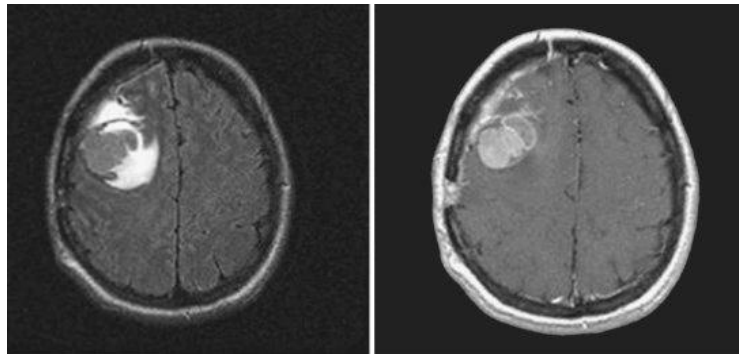


Hình 1. 2 Chụp cắt lớp vi tính u sao bào độ cao

Nguồn: “Imaging in Oncology (2008)”[32]

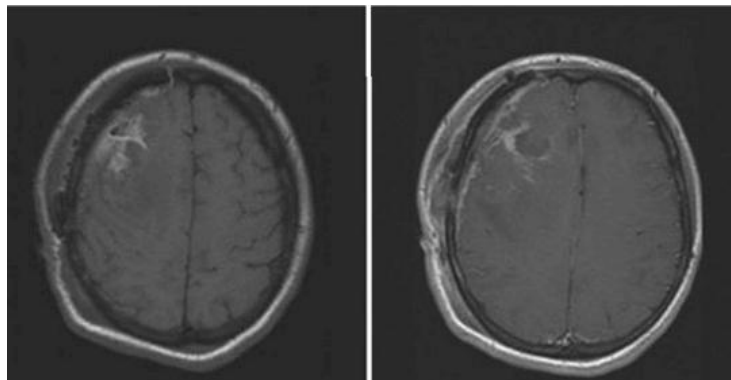
1.5.2. Cộng hưởng từ

Hình ảnh cộng hưởng từ (CHT) là phương thức được lựa chọn cho chẩn đoán và đánh giá các khối ung thư nội sọ. Đây là phương thức lý tưởng cho việc chẩn đoán ban đầu trước khi phẫu thuật, hình ảnh CHT giúp xác định mức độ xâm lấn của khối u và lên kế hoạch điều trị. Ngoài ra, hình ảnh này có thể giúp hướng dẫn các phương pháp xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật vì khả năng cho hình ảnh giải phẫu chi tiết với độ phân giải cao. Hơn nữa, CHT còn có khả năng đánh giá mô mỡ, thành phần xuất huyết, nang, hoại tử và mạch máu.



Hình 1.3 U sao bào độ cao trước phẫu thuật

“Nguồn: *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology* ” [17]



Hình 1.4 U sao bào độ cao sau phẫu thuật

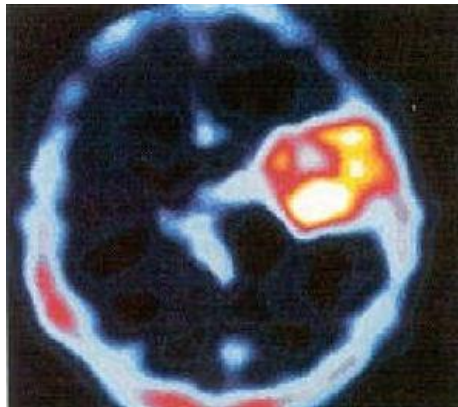
“Nguồn: *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology* ” [17]

Hình ảnh CHT nên được thực hiện trong vòng 48 giờ đầu tiên sau khi phẫu thuật để xác định sự hiện diện của khối u còn sót lại và cũng để cung cấp cơ sở hình ảnh cho xạ trị tiếp theo. Hình ảnh tăng quang do phẫu thuật có thể không phân biệt được khối u còn lại ngay cả sau khi phẫu thuật cắt bỏ u hoàn toàn. Hình tăng quang phát triển sớm nhất là ngày hậu phẫu thứ năm, đạt đỉnh sau 2 tuần và có thể kéo dài trong nhiều tháng [33]. U sao bào độ cao thường là tổn thương tăng quang trên CHT. Khoảng 40% u sao bào thường có tăng quang và vô hóa được tìm thấy trong 10% trường hợp [34]. CHT thường cho thấy cường độ tín hiệu T1 thấp, tín hiệu cao trên T2. Hình ảnh CHT thông thường có thể thiếu thông tin khi đánh giá sinh lý và chức năng của khối u. Ví dụ như hình ảnh T1, phản ánh các khu vực nơi có sự phá vỡ về hàng rào máu-não. Tuy nhiên điều này có thể không đáng tin cậy đối với u sao bào độ cao vì

sự hiện diện của khối u không tăng quang hoặc có kèm hoại tử [35]. Các kỹ thuật CHT mới chẳng hạn như CHT tưới máu, CHT khuếch tán, CHT phổ (MRS) và CHT chức năng (fMRI), có thể cung cấp chính xác đặc tính sinh lý của khối u và có thể được sử dụng để đánh giá đáp ứng với điều trị [36].

1.5.3. SPECT

SPECT (Single photon emission CT) kỹ thuật này sử dụng các đồng vị khác nhau để phát hiện những bất thường trong hàng rào máu não. SPECT trước phẫu thuật bằng Thallium-201 giúp phân biệt mô não lành xung quanh u, dự báo độ mô học, xác định vị trí nhằm hướng dẫn sinh thiết có định vị. Sự hấp thụ của ^{201}Tl không bị ảnh hưởng bởi điều trị steroid nhằm giảm phù não trong u sao bào độ cao [37], [38]. Hiện có nhiều bằng chứng cho thấy, có sự liên quan giữa sự hấp thụ sớm và trễ của u sao bào với độ mô học. Điều này giúp ích cho phẫu thuật khi phân biệt được độ mô học cao hay thấp trước khi quyết định biên phẫu thuật [38], [39], [40], [41].



Hình 1.5 SPECT u sao bào độ cao

Nguồn: "Imaging in Oncology (2008)" [32]

1.6. Giai đoạn

Hiện tại không có hệ thống phân loại được chấp nhận cho u thần kinh đệm. Hiệp hội ung thư Mỹ (AJCC) đã đề xuất một hệ thống phân loại cho các khối u não nguyên phát dựa trên khối u (T) và di căn (M) (phổ biến bên trong và hiếm khi bên ngoài hệ thần kinh trung ương) cũng như độ mô học (G). Tuy

nhien hệ thống này lại không phù hợp với các tình huống lâm sàng và cuối cùng nó đã được loại bỏ khỏi hướng dẫn điều trị của NCCN và AJCC năm 1997 và kể từ đó tới nay phân loại này đã không còn được sử dụng.

1.7. Yếu tố tiên lượng

Hiện nay các nghiên cứu về u não đã xác định được các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sống thêm ở những bệnh nhân bị u thần kinh đệm ác tính. Theo nghiên cứu của RTOG: tuổi, độ mô học, tổng trạng theo Karnofsky (KPS), tình trạng tinh thần, thời gian của các triệu chứng, chức năng hệ thần kinh, mức độ phẫu thuật và liều xạ được xác định là các biến số có ảnh hưởng tới sống còn [1],[42],[43],[44],[45],[46],[20].

1.8. Điều trị

1.8.1. Phẫu thuật

Sự kết hợp giữa phẫu thuật, xạ trị và hóa trị hiện nay được cho là các phương pháp tiêu chuẩn để điều trị u thần kinh đệm ác tính. Nói chung, phẫu thuật được thực hiện qua phẫu thuật mở hở qui ước. Các mục tiêu của phẫu thuật là để cung cấp một chẩn đoán mô học, giảm tăng áp nội sọ và giảm kích thước khối u, giảm các cơn động kinh mà không làm giảm chức năng thần kinh [47]. U sao bào có giới hạn rõ, 60% đến 80% số u có thể phẫu thuật lấy u triệt để. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u sao bào lan tỏa thông thường gặp nhiều khó khăn do thiếu ranh giới rõ ràng giữa các khối u và các mô não bình thường. Các kỹ thuật phẫu thuật hiện nay đã cố gắng cắt bỏ an toàn hơn, hoàn thiện hơn và có nhiều khả năng để kiểm soát cơn động kinh hơn. Biên giới hạn của phẫu thuật được tranh cãi rất nhiều. Tuy nhiên, hiện nay người ta đã có bằng chứng cho thấy các bệnh nhân được phẫu thuật lấy u đầy đủ có thời gian sống thêm cao hơn và cải thiện chức năng tốt hơn so với những bệnh nhân chỉ trải qua sinh thiết hoặc phẫu thuật lấy u một phần [48],[49], [50], [51]. Nghiên cứu của Hội xạ trị ung thư (RTOG) trên 645 bệnh nhân bị u sao

bào độ cao đã cho thấy thời gian sống thêm trung bình 11,3 tháng với nhóm lấy u hoàn toàn, 10,4 tháng với nhóm lấy một phần và 6,6 tháng với nhóm chỉ sinh thiết u đơn thuần [52].

1.8.2. Hóa trị

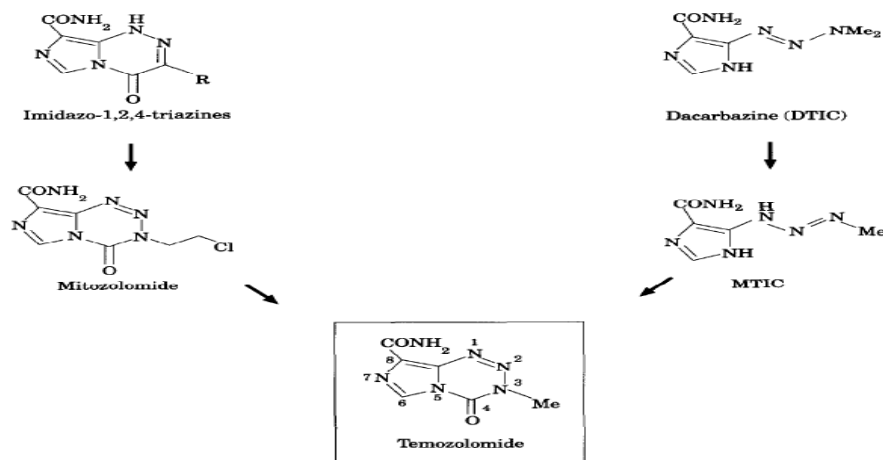
Cho đến gần đây, vai trò của hóa trị liệu hỗ trợ trong u sao bào độ cao vẫn còn gây tranh cãi. Trong lịch sử, các thuốc nitrosoureas, đặc biệt là Carmustine (bis-chloroethyl-nitrosourea: BCNU), là có hiệu quả thực sự và trước đây không có thuốc nào hay phác đồ nào khác hiệu quả hơn ngoại trừ phác đồ procarbazine lomustine (CCNU), (PCV) vincristine [53],[54],[55]. Tuy nhiên, ngày nay theo RTOG và thử nghiệm phase III của MRC cho thấy không có lợi ích về thời gian sống thêm với phác đồ PCV. Tương tự như vậy, không có lợi ích của các thuốc hóa trị liệu như tirapazamine, topotecan, paclitaxel, interferon- β , thalidomide đã được ghi nhận khi được sử dụng hóa trị liệu hỗ trợ u sao bào độ cao trong nghiên cứu phase II của RTOG [54].

1.8.2.1. Thuốc hóa trị Temozolomide

Ngày nay, với Temozolomide, người ta đã định nghĩa lại vai trò của hóa xạ trị trong điều trị u sao bào độ cao và thiết lập các tiêu chuẩn mới về điều trị bệnh này [56],[57],[58],[59],[60],[61]. Temozolomide là một dẫn xuất của dacarbazine, đây là một tiền chất không hoạt động, trải qua thủy phân chất chuyển hóa monomethyl triazeno imidazole carboximide trước khi được hấp thụ và methyl hóa guanine O6 và vị trí acid deoxyribonucleic N7 trên ADN của tế bào u. Việc methyl hóa ADN dẫn đến ức chế quá trình phát triển của tế bào u. Ngoài ra, Temozolomide còn có nhiều lợi thế hơn các tác nhân hóa trị liệu thông thường. Thuốc dễ uống và hấp thu nhanh chóng, khả dụng sinh học 100% khả năng vượt qua hàng rào máu-não [62].

Theo các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trước kia, Temozolomide đã được chứng minh giúp cải thiện thời gian sống thêm sau khi bệnh tiến triển.

Tuy nhiên ngày nay, sau nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng khác nhau, Thuốc Temozolomide đã được sử dụng trong điều trị ban đầu như là một phác đồ điều trị tiêu chuẩn. Một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm phase II được thực hiện trong các u thần kinh đệm tái phát không đáp ứng với PCV hóa trị liệu bằng Temozolomide cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau điều trị là 35% và tỉ lệ thời gian sống thêm không bệnh (PFS) là 46%, ngay sau đó Temozolomide đã được FDA chấp thuận cho điều trị u sao bào độ cao [63],[64].



Hình 1.6 Cấu trúc hóa học của thuốc Temozolomie

Nguồn: “Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials (1997)”[65]

Cho tới nay, không có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào so sánh Temozolomide với Nitrosourea trong hóa trị u sao bào độ cao. Tuy nhiên, Brada đã nghiên cứu trên 447 bệnh nhân u sao bào độ cao về tiến triển sau điều trị, nhằm đánh giá hiệu quả của temozolomide so sánh với phác đồ PCV (procarbazine, lomustine (CCNU), vincristine). Kết quả nghiên cứu cho thấy, không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 phác đồ [66].

Hiện nay, trong các thuốc hóa trị u sao bào độ cao thì Temozolomide là thuốc được ưu tiên và được nhiều hiệp hội ung thư khuyến cáo sử dụng. Đặc biệt đối với bệnh nhân lớn tuổi, Temozolomide bằng đường uống là thuận tiện

trong việc sử dụng và có hiệu quả trong việc cải thiện thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ [67], [68]. Tuy nhiên, do lo ngại về độc tính liên quan đến xạ trị ở bệnh nhân lớn tuổi, hóa trị liệu với temozolomide đã được nghiên cứu như là một liệu pháp thay thế cho xạ trị. Một số nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả của Temozolomide trong việc cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân lớn tuổi. Tuy nhiên để giảm độc tính so với người trẻ tuổi thì liều lượng, phác đồ điều trị và thời gian điều trị Temozolomide tối ưu nhất hiện vẫn còn nhiều tranh cãi và được nghiên cứu [69], [70], [71], [72], [73].

1.8.2.2. Liệu pháp nhắm trúng đích

Hiện tại một số thuốc hóa trị gây độc tế bào đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị u sao bào độ cao qua nhiều thử nghiệm lâm sàng, hiệu quả điều trị thường được biểu hiện bằng thời gian tới khi bệnh tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ, tỉ lệ đáp ứng điều trị khi dựa vào lâm sàng, hình ảnh học trước và sau điều trị. Các thuốc hóa trị đem lại lợi ích trong điều trị bao gồm: procarbazin [74], etoposide [75], tamoxifen [76], [77], pegylated liposomal doxorubicin [78], carboplatin [79], [80], [81], cyclophosphamide [82], [83], paclitaxel [84], [85], [86], [87], irinotecan và topotecan [88], [89], [90], [91], [92]. Nhìn chung, tỷ lệ đáp ứng (trong đó bao gồm tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và ổn định) của hóa trị đơn chất trung bình khoảng 40%, với thời gian đáp ứng trung bình từ 26-30 tuần. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân u sao bào độ 3 cao hơn độ 4 (50-60% so với 25-35%), thời gian đáp ứng trung bình của nhóm độ 3 cũng dài hơn độ 4 (30-40 tuần so với 20-24 tuần). Việc sử dụng các kết hợp các loại thuốc khác nhau có thể làm tăng tỷ lệ đáp ứng nhưng không tăng thời gian sống thêm toàn bộ.

Do những phác đồ hóa trị liệu độc tế bào không thể cải thiện thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ. Với sự hiểu biết rộng

về các con đường sinh học phân tử tham gia vào việc truyền tín hiệu, hình thành mạch máu và tăng trưởng tế bào đã dẫn đến sự phát triển của một số liệu pháp nhắm trúng đích. Do đó, ngày nay, trọng tâm của các nghiên cứu đã chuyển sang các liệu pháp này. Các thuốc bước đầu cho thấy có hiệu quả là các thuốc cilengitide, antiangiogenic, thuốc ức chế tyrosine kinase, thuốc ức chế Ras/ MAPK, và các thuốc ức chế histone deacetylase [93],[94],[95].

1.8.3. Xạ Trị

Lựa chọn bệnh nhân, thời gian và liều lượng chiếu xạ sau mổ là những vấn đề gây tranh cãi [47],[96]. Một câu hỏi lớn liên quan đến xạ trị là nên xạ trị ngay sau khi phẫu thuật hoặc trì hoãn cho đến khi tái phát hoặc tiến triển. Bệnh nhân động kinh khó chữa hoặc có khối u lớn, tiến triển, có triệu chứng, không thể phẫu thuật hoặc phẫu thuật cắt bỏ không đầy đủ nên được xem xét để xạ trị ngay. Chiếu xạ sau phẫu thuật ngay lập tức đã được khuyến cáo cho bệnh nhân tuổi >40, đây là những người hưởng lợi nhiều nhất từ phương pháp điều trị này [97],[98].

Ngày nay, người ta kết hợp nhiều phương pháp điều trị nhằm tăng thời gian sống thêm, trong đó, việc xạ trị phù hợp mô đích (3D) giúp tăng liều xạ vào mô bướu và giảm liều vào mô lành. Điều này giúp tăng hiệu quả điều trị và giảm độc tính đến mô não xung quanh [99],[100],[101],[7],[102].

1.8.3.1. Kỹ thuật xạ trị

Hầu hết các u sao bào đờ cao thường không đồng nhất và sau khi điều trị phần lớn tái phát hoặc tiến triển trong vòng 1 đến 2 cm quanh vị trí ban đầu [103]. Do đó, thể tích xạ trị có giới hạn được sử dụng cho các u sao bào đờ cao. Di căn nội sọ xuất hiện sau khi chiếu xạ một phần não không ảnh hưởng đến kết quả cuối cùng bởi vì những u này gần như luôn luôn đi kèm với tái phát tại vị trí của các u chính. Xạ trị toàn bộ não (WBRT) thường được khuyến cáo cho bệnh nhân có u đa ổ, nhưng ngay cả đối với những tổn thương này, sự

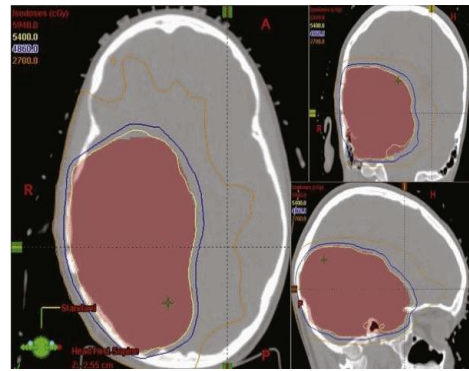
tái phát lại xảy ra thường xuyên nhất tại các vị trí u ban đầu đã được biết đến [103]. Liều xạ trị thông thường là 59,4 đến 60 Gy, được chia thành 1,8 đến 2,0 Gy/phân liều/ ngày và 5 ngày mỗi tuần. Với phác đồ này, khoảng 25% bệnh nhân với u sao bào độ 4 và 50% số người có u sao bào độ 3 đáp ứng có ý nghĩa với xạ trị. Phác đồ phân liều nhanh chóng (chẳng hạn như 30-40Gy trong 10-15 phân liều) có thể thích hợp cho bệnh nhân lớn tuổi, có toàn trạng kém hoặc thời gian sống thêm dự đoán ngắn. Thể tích khối u thô (GTV) là thể tích khối u xác định được bằng CLVT hay CHT ban đầu. Hiện ít có sự thống nhất trong xác định thể tích u lâm sàng (CTV) hoặc thể tích u lập kế hoạch (PTV). Theo RTOG thì PTV ban đầu (PTV1) bao gồm GTV và vùng phù nề (CTV) cộng biên độ 2cm. Sau khi liệu xạ đạt 46 Gy, PTV (PTV2) được giảm xuống chỉ bao gồm các GTV cộng biên độ 2,5 cm. Sử dụng mức độ phù não để xác định các CTV có một số hạn chế, vì việc xác định phù não là chủ quan và khối lượng của nó có thể khác nhau với liều lượng corticosteroid được điều trị. Tuy nhiên, một nghiên cứu sau đó phân tích về các mô hình của sự thất bại bằng cách sử dụng các PTV của RTOG đã chứng minh rằng gần như tất cả tái phát xảy ra trong khu vực PTV2 [104]. Dựa trên những dữ liệu này, hiện nay người ta xác định CTV bằng cách cộng thêm một biên độ khoảng 2,5 cm xung quanh tương phản T1 hoặc chênh lệch 1,5 cm xung quanh T2 FLAIR. PTV được xác định bằng cách cộng thêm bổ sung từ 0,3 đến 0,5 cm từ CTV [3]. Bệnh nhân được cố định trong mặt nạ hay trong một thiết bị cố định đầu tùy thuộc vào hệ thống xạ trị sau đó được mô phỏng và xạ trị trong tư thế nằm ngửa hoặc sấp phụ thuộc vào vị trí khối u. Sắp xếp trường chiếu và năng lượng chùm tia được lựa chọn sau khi xem xét vị trí của khối u trong não và hình ảnh học của PTV. Lập kế hoạch trong không gian ba chiều (3D-CRT) là lý tưởng để điều trị các khối u não. Kế hoạch điều trị ba chiều được thiết kế trực tiếp từ hình CLVT và thể tích điều trị thường được hiển thị trên máy tính trong phần

mềm lập kế hoạch. Việc sử dụng các trường chiếu, Collimator, Gantry và góc bàn phù hợp có thể giảm liều vào mô lành xung quanh và tối ưu liều vào u [17]. Xạ trị có điều biến cường độ chùm tia (IMRT) là một kỹ thuật phát triển hơn của 3D-CRT. Việc sử dụng lập kế hoạch “ngược” và tối ưu liều xạ bằng máy tính có thể cung cấp độ chính xác trong phân bố liều lượng tại u và giảm tối đa liều chiếu xạ trên mô lành.



Hình 1.7 Dụng cụ cố định

Nguồn : *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology* [17]



Hình 1.8 Lập kế hoạch xạ trị

“Nguồn : *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*” [17]

1.8.3.2. Thử tích xạ trị

Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên BTCG 8001, bệnh nhân được nhận WBRT 6000cGy hoặc 4300 cGy WBRT sau đó tăng cường thêm (boost) 1720 cGy. Kết quả là không có sự khác biệt về thời gian sống thêm hay tỉ lệ tái phát [5]. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tại Nhật Bản, bệnh nhân được xạ 4000 WBRT cGy sau đó “boost” 1800 cGy hoặc xạ khu trú vào u 5600 cGy [105]. Một lần nữa, tỷ lệ sống thêm sau 2 năm là không khác nhau trong nghiên cứu này (43% so với 39%). Những bằng chứng này cho thấy xạ trị toàn bộ não là không cần thiết trong các u sao bào độ cao.

1.8.3.3. Liều xạ trị

Liều xạ trị là một yếu tố quan trọng. Tuy nhiên liều tối ưu của xạ trị vẫn còn nhiều tranh cãi. Khác với u sao bào độ thấp, xạ trị liều thấp có hiệu quả tương đương với liều cao [106]. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên phase

III của MRC thì 444 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 45Gy/20Fx hoặc 60 Gy/30Fx (phân bố ngẫu nhiên với tỉ lệ 1:2). Kết quả là nhóm 60 Gy, đã cải thiện tốt hơn thời gian sống thêm 1 năm (29% so với 39%) cũng như thời gian sống thêm trung bình (9 tháng so với 11 tháng) [105]. Trong thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên của RTOG, bệnh nhân được nhận hoặc 60 Gy WBRT hoặc 60 Gy WBRT sau đó tăng cường thêm 10 Gy. Kết quả không có khác biệt về thời gian sống thêm trung bình (9,3 so với 8,2 tháng) [107]. Các nhà nghiên cứu tại Đại học Michigan khi nghiên cứu liều xạ tăng dần đến 80Gy và 90Gy với 3D-CRT đã cho thấy không có sự khác biệt trong tỉ lệ tái phát hay sống thêm. Từ những bằng chứng trên, người ta đã kết luận rằng không có lợi ích nếu xạ trị liều >60 Gy trong u sao bào độ cao [108],[55].

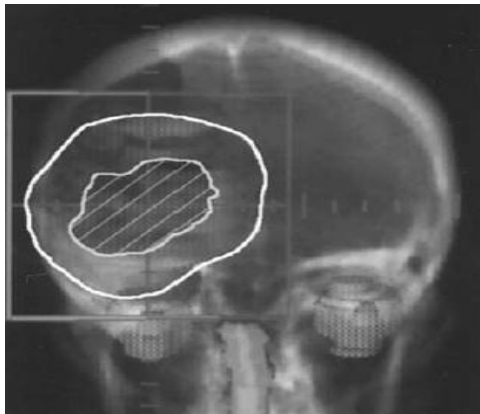
1.8.3.4. Xạ trị áp sát

Theo thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên của BTSG trên bệnh nhân u sao bào độ cao được xạ trị ngoài 50Gy (có hoặc không xạ trị áp sát bằng I-125 để đưa liều xạ lên đến đến 60 Gy) cho thấy có cải thiện lợi ích sống thêm với việc bổ sung xạ trị áp sát bằng I-125 (thời gian sống thêm trung bình 16 tháng so với 13 tháng). Tuy nhiên, kể từ khi thông tin trên được xuất hiện cho tới nay, nghiên cứu này vẫn là bản tóm tắt và cũng chưa bao giờ được công bố bản toàn văn. Do đó, người ta rất khó để xác định phương pháp này thực sự có cải thiện sự sống thêm hay không. Tuy nhiên, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được thực hiện tại Bệnh viện Princess Margaret của Laperriere với xạ trị ngoài 50Gy có hoặc không có xạ trị áp sát bằng I-125 lên 60 Gy thì không cho thấy bất kỳ lợi ích sống thêm nào (thời gian sống thêm trung bình 13,2 so với 13,8 tháng) [109].

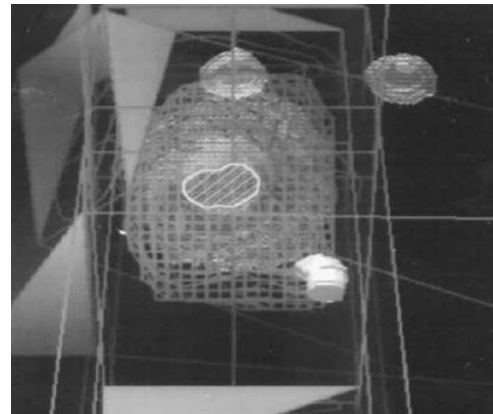
1.8.3.5. Xạ phẫu định vị

Trước đây, một vài nghiên cứu hồi cứu đã chỉ ra rằng có cải thiện thời gian sống thêm khi bổ sung xạ phẫu định vị (stereotactic radiosurgery: SRS)

để điều trị các u sao bào độ cao. Tuy nhiên, khi RTOG tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với việc xạ trị thông thường 60 Gy và hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp với xạ phẫu định vị từ liều 15 đến 24 Gy ở bệnh nhân u sao bào độ cao có đường kính ≤ 4 cm [51], các kết quả lại đáng thất vọng. Thời gian sống thêm trung bình (14 tháng so với 13,7 tháng), sống thêm 2 năm (22% so với 18%), và sống thêm 3 năm (16% so với 8%), không có sự khác biệt với nhóm có hoặc không có xạ phẫu. Đây là bằng chứng thuyết phục nhất về thất bại khi kết hợp xạ phẫu sau xạ trị ngoài đơn thuần [110].



Hình 1.11 Thẻ tích xạ trị



Hình 1.12 Trường chiếu xạ trị

‘Nguồn: Radiation Oncology Management Decision’ [111]

1.8.3.6. Xạ trị khu trú

Trước đây, khi xạ trị hỗ trợ sau mổ u sao bào độ cao, người ta có khinh hướng xạ trị toàn bộ não. Tuy nhiên, với sự tiến bộ của các phương pháp và kỹ thuật xạ trị khác nhau, ngày nay liệu pháp xạ trị trường chiếu liên quan hay xạ trị trường chiếu khu trú (IFRT) đã trở thành phương pháp xạ trị tiêu chuẩn cho các u sao bào độ cao sau phẫu thuật. Lý giải cho việc xạ trị khu trú dựa theo nhiều nghiên cứu quan sát các kiểu cách tái phát của u sao bào độ cao sau xạ trị. Kết quả các nghiên cứu cho thấy: hầu hết các u sao bào độ cao tái phát sau xạ trị thường có vị trí tái phát tập trung 2cm quanh khối u ban đầu.

Vị trí tái phát này có thể lên đến 80% - 90% các trường hợp tái phát sau xạ, trong đó <10% là tái phát đa ổ [112], [113], [114]. Thông thường, thể tích xạ trị phải bao gồm u và vùng xâm lấn vi thể xung quanh u. Nếu khối u được xác định dựa trên độ vùng tăng quang trên CLVT thì biên cộng thêm quanh u thường là 2-3cm. Trong trường hợp có kết hợp CHT, nếu khối u được xác định dựa trên vùng tăng quang của T2, thì biên cộng thêm quanh u thường là 1,0-2,0 cm. Sự thay đổi thể tích điều trị từ xạ trị toàn bộ não sang xạ trị khu trú vào u đã được nhiều nghiên cứu chứng minh không thay đổi tỉ lệ tái phát tại chỗ hoặc tỷ lệ bệnh nhân tái phát đa ổ sau xạ trị. Theo nghiên cứu của Liang, trên 42 bệnh nhân u sao bào độ cao tái phát sau xạ trị khu trú, kết quả nghiên cứu này cho thấy, hầu hết vị trí tái phát xảy ra trong vòng 2cm quanh thể tích u ban đầu, có 2 bệnh nhân có tổn thương thứ 2 trong và ngoài vùng cộng biên 2cm quanh u và 2 bệnh nhân có di căn xa [115].

1.8.3.7. Xạ trị phù hợp mô đích

Kỹ thuật xạ trị phù hợp mô đích (3D conformal RT: 3D-CRT) dựa trên việc sử dụng không gian ba chiều (3D) để lập kế hoạch điều trị; kỹ thuật này giúp tối ưu thể tích xạ trị vào u và giảm thiểu thể tích xạ trị vào mô lành quanh u [116], [117]. Kỹ thuật xạ trị phù hợp mô đích hiện nay sử dụng công cụ lập kế hoạch điều trị dựa trên chụp cắt lớp vi tính (CT-based) với phần mềm lập kế hoạch, tính liều để tạo ra kế hoạch điều trị tối ưu nhất. Việc kết hợp giữa CT mô phỏng và hình ảnh CHT là rất hữu ích trong việc xác định chính xác thể tích cần xạ trị [116], [117], [118]. Sự kết hợp của PET/CT hoặc MR phổ biến vẫn đang còn nghiên cứu, chủ yếu để xác định thể tích u cần xạ tăng cường (boost) hơn là xác định thể tích u xạ trị ban đầu [119], [120], [121]. Các mức năng lượng thường được sử dụng là 6-8 megavol (MV) trong 3 hay 4 trường chiếu xạ với các góc chiếu xạ khác nhau.

Các bác sĩ xạ trị ung thư kết hợp với các kỹ sư vật lý y khoa và các người lập kế hoạch nhằm thiết kế các kế hoạch điều trị tối ưu nhất. Những cân

nhắc trong kế hoạch điều trị bao gồm năng lượng chùm tia, kích thước và hình dạng trường chiếu xạ, điểm chiếu xạ, mật độ mô được chiếu xạ và thể tích mô lành xung quanh u nhận liều xạ. Hiện chưa có nghiên cứu nào chứng minh được lợi ích về thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ của các kỹ thuật này, mặc dù các kỹ thuật này giúp giảm thiểu liều xạ trị vào mô lành xung quanh [119], [120].

1.8.3.8. Xạ trị điều biến cường độ chùm tia

Kỹ thuật xạ trị điều biến cường độ chùm tia (Intensity modulated RT: IMRT) là một kỹ thuật xạ trị dựa vào phần mềm giúp sửa đổi các tiêu chuẩn đầu ra của máy gia tốc tuyến tính nhằm thay đổi cường độ chùm tia trong các khu vực khác nhau của trường chiếu xạ. Kỹ thuật IMRT cung cấp những lợi thế đặc biệt như là giảm thiểu liều xạ trị vào các thể tích, cấu trúc quan trọng quanh u như thân não, thần kinh thị, giao thoa thị....

Trong lâm sàng, các mô lành quanh u luôn có liều xạ trị giới hạn. Với kỹ thuật 3D thông thường, việc tăng liều xạ vào u cũng đồng nghĩa tăng liều xạ vào mô lành. Do đó, với kỹ thuật 3D việc tăng liều xạ trị vào u thường bị hạn chế bởi liều giới hạn mô lành. Tuy nhiên, kỹ thuật xạ trị IMRT có thể thay đổi cường độ chùm tia trong các khu vực khác nhau của trường chiếu xạ có thể giúp tăng liều xạ trị vào mô u, đồng thời có thể giảm liều tối đa vào mô lành, do đó giúp giảm tác dụng phụ liên quan đến xạ trị [122].

Khi xạ trị các u sao bào độ cao, các khối u này thường phát triển to, xâm lấn xung quanh, ảnh hưởng tới thị giác, chức năng vận động, cảm giác. Những khối u xâm lấn như trên, với kỹ thuật 3D hiện tại khó có thể tăng liều xạ vào u mà không ảnh hưởng tới mô lành. Kỹ thuật xạ trị có điều biến cường độ chùm tia với phương pháp “tính liều ngược” các bác sỹ xạ trị có thể tăng liều xạ trị vào u và giảm liều vào thân não, thần kinh thị, giao thoa thị, võng mạc, ốc tai... Với những ưu thế nêu trên, việc ứng dụng kỹ thuật xạ trị điều

biến cường độ chùm tia trong điều trị u sao bào độ cao hiện nay đã trở nên ngày càng phổ biến [122], tuy nhiên, cho tới nay, vẫn chưa có nghiên cứu nào chứng minh được lợi ích về thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ khi liều xạ vượt quá 60 Gy [122], [123].

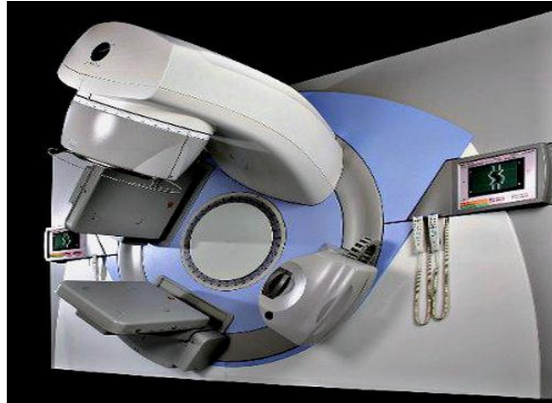
Hơn nữa, nhược điểm của xạ trị điều biến cường độ chùm tia bao gồm tăng tán xạ cho các mô xung quanh u và sự phức tạp của việc lập kế hoạch xạ trị đòi hỏi sự tương thích của phần cứng máy gia tốc tuyến tính, sự hỗ trợ của các kỹ sư vật lý nhằm đảm bảo độ chính xác của kế hoạch, sự tăng thời gian lập kế hoạch, thời gian cần thiết để kiểm tra kế hoạch cũng như thời gian để thực hiện kế hoạch điều trị. Kỹ thuật IMRT có thể được phân chia thành nhiều kỹ thuật xạ trị khác nhau. Trong lập kế hoạch thực hiện IMRT, mỗi trường chiếu được phân chia thành nhiều trường chiếu khác nhỏ hơn để xạ trị. Việc biến đổi cường độ bức xạ trong mỗi chùm tia có thể được thực hiện bằng nhiều cách tùy vào mỗi hệ thống của máy gia tốc. Do đó việc kiểm soát sự chính xác của quá trình thực hiện IMRT là rất quan trọng.

Hệ thống IMRT đa lá (Collimator Multileaf IMRT: MLC IMRT) là phương pháp phổ biến nhất để kiểm soát cường độ chùm tia. Bằng việc sử dụng các lá che chắn, các trường chiếu xạ được chia thành nhiều trường chiếu nhỏ, trong các trường chiếu nhỏ thì cường độ của các chùm tia sẽ được điều chỉnh để đạt được liều xạ tối ưu nhất. Hệ thống MLCs bao gồm các hệ thống và kỹ thuật thực hiện IMRT khác nhau.

Hệ thống MLC động (Dynamic MLCs): Trong hệ thống này, máy tính điều khiển MLCs được gắn trên máy gia tốc tuyến tính. Đối với mỗi trường chiếu, khi được phân chia thành nhiều trường chiếu nhỏ, các lá che chắn này sẽ được tính toán để máy gia tốc phát tia liên tục trong quá trình chuyển động của lá nhằm thay đổi cường độ chùm tia theo mong muốn và đạt được kết hoạch tối ưu nhất. Kỹ thuật này thường được gọi là IMRT "cửa sổ trượt".

Hệ thống MLC tĩnh (Step and Shoot MLCs): Trong hệ thống này, mỗi trường chiếu được chia thành nhiều trường chiếu nhỏ trong cùng một vị trí, cùng một góc chiếu của máy gia tốc. Tại mỗi trường chiếu nhỏ, các lá che chắn sẽ được di chuyển để thay đổi cường độ chùm tia và tạo ra các trường chiếu theo ý muốn đã được máy vi tính thiết lập khi lập kế hoạch IMRT. Trong thời gian di chuyển của các lá che chắn, máy gia tốc không phát tia, chỉ khi các lá che chắn tạo đúng vị trí của các trường chiếu thì máy gia tốc mới phát tia. Phương pháp IMRT này cũng được gọi là stop-and-shoot (dừng và phát tia) hay segmental MLC (SMLC: phân đoạn MLC).

Hệ thống MLC vòng cung thể tích điều chỉnh cường độ (Intensity Modulated Arc Therapy: IMAT). Trong hệ thống này, các trường chiếu được chia thành nhiều góc chiếu thay đổi từ 5-10 độ, Trong các góc chiếu, các lá che chắn sẽ di chuyển trong khi máy gia tốc vẫn phát tia để biến đổi cường độ chùm tia nhằm tạo ra kế hoạch tối ưu nhất. Hệ thống vòng cung thể tích điều chỉnh cường độ (Intensity Modulated Arc Therapy: VMAT). Trong kỹ thuật này, bệnh nhân có thể được điều trị bằng một hay nhiều vòng cung xạ trị. Trong mỗi vòng cung điều trị, các lá chắn thay đổi liên tục trong khi máy gia tốc vẫn phát tia, nhằm tối ưu hóa kế hoạch điều trị theo các thông số đã được tính toán trước [124]. Kỹ thuật này cũng hiệu quả hơn IMRT thông thường do kỹ thuật IMRT chỉ được xạ trị tại các vị trí, góc chiếu cố định, trong khi đó, kỹ thuật VMAT lại được thực hiện tại mọi góc chiếu, do đó thuận lợi hơn trong việc biến đổi cường độ chùm tia và tối ưu hóa kế hoạch xạ trị [125], [126].



Hình 1.13 Xạ IMRT

‘Nguồn: Radiation Oncology Management Decision’ [111]

Hệ thống IMRT cắt lớp (Tomotherapy IMRT). Trong kỹ thuật này, máy gia tốc được đặt trên máy chụp cắt lớp vi tính, máy gia tốc sẽ quay vòng và phát tia trong khi bệnh nhân đang được di chuyển trên bàn của máy chụp cắt lớp vi tính. Hệ thống này còn có thể kết hợp thêm hệ thống IGRT (Image Guided Radiotherapy: IGRT) nhằm hướng dẫn hình ảnh trong xạ trị và đảm bảo tính chính xác của quá trình xạ trị đặc biệt đối với các khối u hay di chuyển như u phổi di chuyển theo nhịp thở [127]. Ngoài ra, bằng việc di chuyển vị trí bệnh nhân kết hợp với khả năng xoay quanh bệnh nhân của máy gia tốc đặt trên máy CT, kỹ thuật này đã tăng khả năng biến đổi chùm tia và tối ưu hóa kế hoạch xạ trị so với các kỹ thuật IMRT thông thường [128].

1.9. Hóa xạ trị đồng thời sau mổ

1.9.1. Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ với Nitrosoureas

Các nhóm nghiên cứu u não đã tiến hành nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để đánh giá hiệu quả của Carmustine trong hóa xạ trị đồng thời sau mổ u sao bào độ cao. Mặc dù kết quả rất khác nhau giữa các nghiên cứu, một số nghiên cứu cho thấy sự cải thiện thời gian sống thêm từ việc thêm hóa trị carmustine trong điều trị. Trong khi đó, hầu hết các nghiên cứu đều không có sự cải thiện về thời gian sống thêm. Theo nghiên cứu của Hunchareck và cộng

sự báo cáo năm 1998, đây là phân tích được tổng hợp từ 9 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 2100 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời đối với bệnh nhân u sao bào độ cao, kết quả nghiên cứu cho thấy không có lợi ích từ các phác đồ kết hợp hóa trị [129]. Các thuốc thuộc nhóm Nitrosourea khác như Nimustine. Hiệu quả của thuốc này đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng khác nhau.

Theo nghiên cứu của Shibui và cộng sự báo cáo năm 2013, đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên pha III, khảo sát trên 111 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời tại 19 Trung tâm ung thư. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời với Nimustine đơn thuần với Nimustine kết hợp Procarbazine ở bệnh nhân u sao bào độ cao sau phẫu thuật. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm dùng Nimustine đơn thuần là 8,6 tháng và 27,4 tháng so với nhóm kết hợp là 6,9 tháng và 22,4 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P= 0,75$), trong đó trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân u sao bào độ IV dùng Nimustine đơn thuần là 6,2 tháng và 19 tháng so với nhóm kết hợp là 6,3 tháng và 19,5 tháng. Biến chứng huyết học độ 3,4 xảy ra ở hơn 40% bệnh nhân và 27% bệnh nhân đã không thể hoàn tất quá trình điều trị. Khi so sánh với thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc Temozolomide thì tương đương (17 tháng của Temozolomide) [130]. Các phác đồ kết hợp Nimustine với các thuốc khác hiện vẫn chưa được sử dụng thường qui trên lâm sàng và hiện cần được nghiên cứu thêm do những độc tính của thuốc nitrosourea gây ra.

Bảng 1.2 Thời gian sống thêm của hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Nimustine

Giải phẫu bệnh	Trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển (tháng)	Trung vị thời gian sống thêm (tháng)
U sao bào độ cao	8,6	27,4
U sao bào độ IV	6,3	19,5

1.9.2. Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ ở bệnh nhân có ức chế MGMT

MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) là một gen liên quan tới sự sửa chữa ADN. Một số nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh được rằng ức chế MGMT có liên quan đến cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời sau mổ, bao gồm cả các chất hóa trị hỗ trợ như temozolomide trong các thử nghiệm lâm sàng lớn [131], [132].

Theo nghiên cứu của Hegi và cộng sự báo cáo năm 2005: Đây là thử nghiệm lâm sàng pha III, khảo sát trên 206 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomie tại 66 trung tâm ung thư ở Châu Âu. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau mổ với Temozolomide cho các bệnh nhân u sao bào độ cao có gen MGMT (so với nhóm không có). Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có ức chế gen MGMT là 10,3 tháng và 18,2 tháng so với nhóm không có ức chế gen MGMT là 5,3 tháng và 12,2 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,007$). Nghiên cứu này cho thấy, nhóm bệnh nhân u sao bào độ cao có ức chế gen MGMT có thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm

toàn bộ tốt hơn nhóm không có gen MGMT khi được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide. Vai trò tiên lượng thời gian sống thêm của MGMT ở bệnh nhân u sao bào độ cao cũng đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu ở người cao tuổi [72], [133]. Theo nghiên cứu của Gerstner và cộng sự báo cáo năm 2009, đây là thử nghiệm lâm sàng pha III, khảo sát trên 64 bệnh nhân lớn tuổi (>70) bị u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide tại bệnh viện Massachusetts và bệnh viện Harvard ở Hoa Kỳ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide ở bệnh nhân lớn tuổi bị u sao bào độ cao có ức chế gen MGMT (so với nhóm không có). Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có ức chế gen MGMT là 10,9 tháng và 16,3 tháng so với nhóm không có ức chế gen MGMT là 8,2 tháng và 13,5 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P= 0,028$). Nghiên cứu này cho thấy, nhóm bệnh nhân lớn tuổi bị u sao bào độ cao có ức chế gen MGMT có thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn nhóm không có gen MGMT khi được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide.

Bảng 1.3 Vai trò của gen MGMT trong hóa xạ trị đồng thời sau mổ

Giải phẫu bệnh	Trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển (tháng)	Trung vị thời gian sống thêm (tháng)
U sao bào độ cao có gen MGMT	10,3	18,2
U sao bào độ cao không có gen MGMT	5,3	12,2

Sự ức chế MGMT cũng có thể ảnh hưởng đến các mô hình tái phát bệnh. Điều này đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu của Brandes trên 95 bệnh nhân được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời sau mổ với temozolomide [134], sau thời gian theo dõi trung bình 19 tháng, bệnh nhân có ức chế MGMT có một thời gian tới khi bệnh tiến triển dài hơn nhóm bệnh nhân không có ức chế MGMT. Hơn nữa, nhóm có ức chế MGMT thường tái phát ngoài trường chiếu xạ [134].

1.9.3. Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ với Carmustine

Trước đây, Carmustine được chỉ định điều trị cho bệnh nhân u sao bào độ cao tái phát. Tuy nhiên, gần đây các nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả của thuốc trong điều trị hỗ trợ kết hợp với hóa xạ trị đồng thời sau phẫu thuật [135]. Theo Westphal và cộng sự báo cáo năm 2004, đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên pha III, khảo sát trên 240 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ với Carmustine tại Bệnh viện đại học Eppendorf ở Đức. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau mổ với Carmustine bệnh nhân u sao bào độ cao so với nhóm giả dược. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm dùng Carmustine là 5,9 tháng và 13,9 tháng so với nhóm dùng giả dược là 5,9 tháng và 11,6 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P= 0,003$). Nghiên cứu này cho thấy nhóm bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ với Carmustine có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn nhóm xạ trị đơn thuần [135]. Tuy vậy, độc tính phù não và tăng áp lực nội sọ trong nhóm dùng Carmustine cũng tăng so với nhóm giả dược. Do đó, khi sử dụng Carmustine, cần quan tâm và điều trị tác dụng gây phù não của thuốc.

Bảng 1.4 Thời gian sống thêm của hóa xạ trị đồng thời sau mổ với carmustine

Phương pháp điều trị	Trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển (tháng)	Trung vị thời gian sống thêm (tháng)
Hóa xạ đồng thời với Carmustine	5,9	13,9
Hóa xạ đồng thời với Giả dược	5,9	11,6

1.9.4. Hóa xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp Interferon

Đây là thuốc điều biến hệ miễn dịch, thuốc kích thích hoạt tính kháng virus và độc tế bào bằng cách gây cảm ứng tăng hoạt tính của một số gen trong tế bào, một trong số gen đó tham gia vào điều hòa sự tăng trưởng tế bào và chết theo lập trình (apoptosis) [136], [137].

Cả hai interferon alpha (IFNa) và interferon beta (IFNb) đã được đánh giá hiệu quả trong điều trị u sao bào độ cao qua các nghiên cứu pha I và pha II [138], [139], [140], [141], [142], [143]. Kết quả các nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ rất đáng khích lệ, đặc biệt khi interferon được kết hợp với hóa xạ trị sau mổ trong điều trị u sao bào độ cao [141], [144], [145].

Theo nghiên cứu của Rajkumar và cộng sự (báo cáo năm 1998), một nghiên cứu tiền cứu mô tả, khảo sát trên 15 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Interferon alpha (IFNa) tại Bệnh viện Mayo Clinic ở Hoa Kỳ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau mổ với IFNa ở bệnh nhân u sao bào độ cao. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 64,8 Gy. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng với điều trị là 56%, trung vị thời gian đáp ứng là 33 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 44 tháng.

Tuy nhiên, khi IFNa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên thì kết quả lại không như mong đợi. Theo nghiên cứu của Buckner và cộng sự (báo cáo năm 2001), một thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên khảo sát trên 275 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ với Carmustine và IFNa tại Bệnh viện Mayo Clinic ở Hoa Kỳ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau mổ với Carmustine và IFNa ở bệnh nhân u sao bào độ cao có gen MGMT so với nhóm hóa xạ với Carmustine đơn thuần. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào 2 nhánh hóa xạ trị đồng thời với carmustine có hoặc không có IFNa (12 mU / m² vào ngày 1-3, trong tuần 1, 3 và 5, mỗi bảy tuần) sau xạ [146]. Kết quả nghiên cứu cho thấy IFNa không cải thiện thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ, hơn nữa, tác dụng không mong muốn liên quan điều trị lại tăng lên [146].

1.9.5. Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp xạ trị áp sát

Xạ trị áp sát (brachytherapy) là kỹ thuật xạ trị sử dụng các hạt đồng vị phóng xạ (thường dùng nhất ¹²⁵I) đặt vào khối u hoặc hốc của u sau phẫu thuật. Những hạt đồng vị phóng xạ này thường có suất liều thấp trong suốt thời gian phân rã (Low Dose Rate: LDR) [147], [148]. Kỹ thuật xạ trị này cho phép cung cấp một liều xạ trị lớn vào thể tích khối u và hạn chế tối thiểu liều xạ vào các mô lành xung quanh. Việc xạ trị liên tục của các hạt đồng vị này làm giảm khả năng sửa chữa tế bào, tăng khả năng tiêu diệt tế bào u. Các ứng dụng của các đồng vị phóng xạ suất liều cao như Iridium-192 cũng đã được nghiên cứu và thử nghiệm. Mặc dù lý thuyết về tính liều và cơ sở sinh học của xạ áp sát cho thấy có lợi ích trong điều trị, tuy nhiên, hầu hết các thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên đã không cho thấy lợi ích đáng kể nào về thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ của kỹ thuật

này trong điều trị u sao bào độ cao [148], [149], [150],[151]. Nghiên cứu của Sneed và cộng sự (báo cáo năm 1998), một thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên khảo sát trên 112 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ với Hydroxyurea và xạ trị áp sát tại bệnh viện đại học California ở Hoa Kỳ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau mổ tăng cường xạ trị áp sát bệnh nhân u sao bào độ cao so với nhóm hóa xạ trị đơn thuần. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 59.4Gy.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm xạ trị áp sát tăng cường là 21,3 tháng so với nhóm không có xạ trị áp sát là 19 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,04$). Nghiên cứu này cho thấy, nhóm bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ tăng cường xạ trị áp sát có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn nhóm hóa xạ trị đơn thuần. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lớn khác để xác định vai trò của xạ trị áp sát trong điều trị u sao bào độ cao thì kết quả lại không đem lại lợi ích về thời gian sống thêm.

Nghiên cứu của Selker và cộng sự (báo cáo năm 2002) là thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên, khảo sát trên 299 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Carmustine và xạ trị áp sát từ năm 1987 - 1994. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ tăng cường xạ trị áp sát bệnh nhân u sao bào độ cao so với nhóm hóa xạ trị đơn thuần. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị áp sát tăng cường với I125 [150]. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm xạ trị áp sát tăng cường là 17 tháng so với nhóm không có xạ trị áp sát là 14,8 tháng (khác biệt không có ý nghĩa thống kê $P = 0,1$). Nghiên cứu này cho thấy, nhóm bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ

tăng cường xạ trị áp sát có thời gian sống thêm toàn bộ không tốt hơn nhóm hóa xạ trị đơn thuần.

Hơn nữa, phương pháp thực hiện kỹ thuật xạ trị áp sát rất phức tạp, nên ứng dụng của kỹ thuật này thường được giới hạn ở những bệnh nhân có khối u lớn không thể tiếp cận phẫu thuật hoặc ở vị trí u có ảnh hưởng tới chức năng thần kinh cảm giác hay vận động sau phẫu thuật. Những hạn chế trên đã loại tới 75% bệnh nhân u sao bào độ cao có chỉ định xạ trị áp sát [152]. Hơn nữa, ngày nay với sự tiến bộ của các kỹ thuật xạ trị ngoài, chỉ định điều trị xạ áp sát cũng đã được giới hạn lại.

Bảng 1.5 Hóa xạ đồng thời sau mổ kết hợp xạ trị áp sát

Phương pháp điều trị	Thời gian sống thêm toàn bộ theo NC Sneed (tháng)	Thời gian sống thêm toàn bộ theo NC Selker (tháng)
Hóa xạ đồng thời kết hợp xạ trị áp sát	21,3	17
Hóa xạ đồng thời	19	14,8

1.9.6. Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp xạ phẫu có định vị

Xạ phẫu có định vị (Stereotactic radiosurgery: SRS) là kỹ thuật xạ sử dụng khung định vị nhằm xác định chính xác vị trí u, lập kế hoạch trong không gian ba chiều nhằm tối ưu hóa liều vào u và giảm liều vào mô lành; liều xạ thường cao trong một phân liều duy nhất hay trong một số phân liều (Stereotactic radiotherapy: SRT). Xạ trị tiêu chuẩn thông thường chia nhỏ liều xạ thành nhiều phân liều để xạ trị, mục tiêu xạ trị có thể toàn bộ não hay xạ trị khu trú. Việc chia nhỏ thành nhiều phân liều giúp giảm thiểu thiệt hại cho các mô bình thường do có thời gian để sửa chữa những ADN bị tổn thương và tối đa hóa việc tiêu diệt các tế bào khối u. Các phân liều xạ thông thường cho các

u sao bào thường là 1,8-2,0 Gy/ ngày với tổng liều xạ từ 30 đến 60 Gy. Trên lâm sàng, xạ phẫu thường xạ một liều xạ trị tương đối lớn vào một mục tiêu nhỏ trong một hay một vài phân liều (tối đa là 5 phân liều). Để đạt được liều tối ưu vào u và giảm thiểu tác dụng không mong muốn vào mô lành, kỹ thuật xạ phẫu thường dùng nhiều trường chiếu khác nhau để đạt được đường đồng liều tối ưu. Do đó, khi thực hiện kỹ thuật xạ phẫu người ta cần phải đảm bảo chính xác vị trí bệnh nhân cũng như vị trí u cần điều trị.

Kỹ thuật xạ phẫu trước đây thường được sử dụng để xạ tăng cường u trong xạ trị u sao bào độ cao sau sinh thiết có định vị hay phẫu thuật. Tuy nhiên, lợi ích về thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ của kỹ thuật này hiện chưa rõ ràng và còn nhiều tranh cãi [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159]. Nghiên cứu của Shrieve và cộng sự (báo cáo năm 1999) là một nghiên cứu tiền cứu mô tả, khảo sát trên 78 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp xạ phẫu tăng cường tại bệnh viện đại học Harvard ở Mỹ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau mổ kết hợp xạ phẫu có định vị ở bệnh nhân u sao bào độ cao. Trung vị thời gian theo dõi là 40,8 tháng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 19,9 tháng Tỷ lệ sống thêm sau 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 88,5% và 35,9%. Biến chứng cấp như đau đầu, phù não không nhiều và đa phần tự lành. Không có bệnh lý hệ thần kinh thứ phát nào sau xạ, 50% bệnh nhân phải mổ lại do hoại tử não hay bệnh tái phát. Từ nghiên cứu này cho thấy, xạ phẫu có định vị kết hợp hóa xạ trị có đem lại lợi ích về thời gian sống thêm toàn bộ.

Nghiên cứu khác của Prisco và cộng sự (báo cáo năm 2002) là thử nghiệm lâm sàng, khảo sát trên 32 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp xạ phẫu tăng cường tại bệnh viện Israelita ở Brazil từ năm 1993-1998. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của

phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp xạ phẫu tăng cường ở bệnh nhân u sao bào độ cao so với nhóm hóa xạ trị đơn thuần. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ phẫu có định vị với trung vị liều xạ 10Gy. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân có kết hợp xạ phẫu tăng cường là 21,4 tháng so với nhóm hóa xạ trị đơn thuần là 11,6 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P = 0,02$). Nghiên cứu này cho thấy: nhóm bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ kết hợp xạ phẫu tăng cường có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn hóa xạ trị đơn thuần. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên để xác định hiệu quả của xạ phẫu có định vị tăng cường sau hóa xạ trị đồng thời, kết quả thời gian sống thêm lại không cải thiện hơn so với hóa xạ đơn thuần. Nghiên cứu của Souhami và cộng sự (báo cáo năm 2004) là thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên, khảo sát trên 203 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với BCNU có kết hợp xạ phẫu tăng cường tại bệnh viện đại học McGill ở Canada. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ với BCNU có kết hợp xạ phẫu tăng cường ở bệnh nhân u sao bào độ cao so với nhóm hóa xạ trị đơn thuần. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Liều BCNU: 80mg/m² ngày 1-3, chu kỳ lặp lại mỗi 8 tuần cho 6 chu kỳ. Liều xạ phẫu từ 15Gy-24Gy. Trung vị thời gian theo dõi 61 tháng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với BCNU có kết hợp xạ phẫu tăng cường là 13,5 tháng so với nhóm hóa xạ đơn thuần là 13,6 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P = 0.57$). Tỷ lệ sống thêm sau 2 năm và 3 năm cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (21% so với 19% và 9% so với 13%) [160]. Từ nghiên cứu này cho thấy, nhóm bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với BCNU có kết hợp xạ phẫu

tăng cường có thời gian sống thêm toàn bộ không tốt hơn so với nhóm hóa xạ trị đơn thuần.

1.9.7. Hóa Xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide

Trước kia, Temozolomide đã được nhiều nghiên cứu chứng minh, giúp cải thiện thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở các bệnh nhân u sao bào độ cao tái phát. Tuy nhiên, sau nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng khác nhau, thuốc Temozolomide đã được sử dụng trong điều trị ban đầu như là một phác đồ điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật tiêu chuẩn. Do đó, ngày nay người ta đã định nghĩa lại vai trò của hóa xạ trị đồng thời trong điều trị hỗ trợ u sao bào độ cao sau phẫu thuật và thiết lập các tiêu chuẩn mới về điều trị bệnh lý này [56],[57],[58],[59],[60],[61].

Hiện nay, hiệu quả điều trị của Temozolomide đã được chứng minh qua hàng loạt các thử nghiệm lâm sàng khác nhau [161],[162],[163],[164],[58],[165]. Theo tổ chức ghi nhận dịch tễ của Hoa Kỳ (SEER), trung vị thời gian sống thêm của 6673 bệnh nhân u sao bào độ cao được xạ trị đơn thuần sau phẫu thuật từ năm 2003-2005 là 12 tháng. Trong khi đó, nhóm được hóa xạ trị đồng thời với temozolomide có trung vị thời gian sống thêm được cải thiện hơn. Cũng theo SEER, trung vị thời gian sống thêm của 7259 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời với temozolomide sau phẫu thuật từ năm 2005-2008 là 14,2 tháng. Kết quả này cho thấy, nhóm bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn nhóm xạ trị đơn thuần. Nghiên cứu của Genugten và cộng sự (báo cáo năm 2010) là thử nghiệm lâm sàng, khảo sát trên 125 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide tại bệnh viện đại học Maastricht ở Hà Lan từ năm 2005 - 2008. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide bệnh nhân u sao bào độ cao so với nhóm xạ trị đơn thuần.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Liều Temozolomide là 75mg/m² mỗi ngày trong quá trình xạ trị. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân được hóa xạ đồng thời sau mổ với Temozolomide là 7 tháng và 12 tháng so với nhóm xạ trị đơn thuần là 4 tháng và 8 tháng, (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê P= 0,001). Nghiên cứu này cho thấy, nhóm bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide có thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn nhóm xạ trị đơn thuần, một nghiên cứu khác của Niewald và cộng sự (báo cáo năm 2011) là nghiên cứu hồi cứu mô tả, khảo sát trên 44 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide tại bệnh viện đại học Saarland ở Đức. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định độ an toàn và hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide bệnh nhân u sao bào độ cao. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy và liều Temozolomide là 75mg/m² mỗi ngày trong quá trình xạ trị. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 13,6 tháng, tỉ lệ sống thêm sau 1 năm và 2 năm sau điều trị lần lượt là 48% và 8%. Các nghiên cứu này cho thấy bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau phẫu thuật với Temozolomide có thời gian sống thêm toàn bộ cải thiện tốt hơn so với nhóm bệnh nhân chỉ được xạ trị đơn thuần trước đây.

Hơn nữa, khi EORTC tiến hành nghiên cứu đối đầu để so sánh hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide so với nhóm xạ trị đơn thuần, kết quả một lần nữa cho thấy bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời có thời gian sống thêm tốt hơn so với nhóm xạ trị đơn thuần. Nghiên cứu của EORTC báo cáo năm 2005 là thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên, khảo sát trên 573 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với

Temozolomie tại 85 trung tâm ung thư. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide cho các bệnh nhân u sao bào độ cao so với nhóm xạ trị đơn thuần. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Liều Temozolomide: 75mg/m² mỗi ngày trong quá trình xạ trị và tiếp theo là sáu chu kỳ điều trị hỗ trợ với Temozolomide 200 mg/ m² trong 5 ngày mỗi tháng. Trung vị thời gian theo dõi là 28 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide là 14,6 tháng so với nhóm xạ trị đơn thuần là 12,1 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (P< 0,001). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm cũng được cải thiện từ 10,4% lên 26,5% trong nhóm có dùng Temozolomide [67]. Nghiên cứu này cho thấy, bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomie có thời gian sống thêm toàn bộ được cải thiện tốt hơn so với nhóm xạ trị đơn thuần. Hiện tại, theo nhiều nghiên cứu, thời gian sống thêm trung bình sau xạ trị kết hợp với Temozolomide ở bệnh nhân u sao bào độ cao sau phẫu thuật là từ 10 đến 14 tháng. Thời gian tới khi bệnh tiến triển trung bình là 7 đến 9 tháng [166], [167],[168]. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau xạ trị kết hợp đồng thời với Temozolomide sau 1 năm khoảng 67%-72% [166],[4], trong khi đó tỷ lệ sống thêm sau 2 năm là 10% đến 29% [166],[111],[169],[67]

1.9.8. Ảnh hưởng của hóa xạ trị tới mô não bình thường

Một số phản ứng bất lợi về thần kinh có thể thấy ở những bệnh nhân được chiếu xạ vào não. Các tác dụng không mong muốn này được phân loại thành các biến chứng cấp, biến chứng cấp trì hoãn và muộn. Với những phân liều xạ hằng ngày từ 1,8 đến 2,0 Gy, biến chứng cấp tính thường được thể hiện như là nhức đầu nhẹ và buồn nôn, bắt đầu trong vòng một vài giờ sau khi xạ trị phân liều đầu tiên và dần dần ít nghiêm trọng hơn với mỗi phân liều tiếp theo [170].

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 126 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 09/2014-04/2017.

2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán là u sao bào vùng đại não được phẫu thuật 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, hoặc chỉ số Karnofsky >60% (xin xem phụ lục)
- Tuổi ≤ 75
- Chức năng tủy xương còn tốt, chức năng gan thận còn tốt (xin xem phụ lục)
- Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp tính và mãn tính trầm trọng
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

2.3. 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, hay chỉ số Karnofsky <60%
- Tuổi > 75
- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

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

2.4.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu tính theo công thức:

$$n = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \frac{p(1-p)}{\varepsilon^2}$$

Trong đó:

n : Cỡ mẫu

α : Mức ý nghĩa thống kê : 0,05 (ứng với độ tin cậy là 95%)

Z : Giá trị thu được từ bảng Z tương ứng với giá trị $\alpha = 0,05$ ($Z_{1-\alpha/2}=1,96$)

P : Tỷ lệ sống còn 1 năm sau điều trị theo phương pháp hóa đồng thời sau mổ của các nghiên cứu trước ($P=0,67$) (theo Jalali và cs) [4].

ε độ chính xác tương đối (giá trị này từ 0,05- 0,1, chúng tôi lấy giá trị này là 0,1)

$$N = 1,96^2 \frac{0,67 \cdot (1-0,67)}{0,1^2} = 84,9$$

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên, chúng tôi tính toán được cỡ mẫu lý thuyết là 85 bệnh nhân.

2.5. Các bước tiến hành

Những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sẽ được chọn vào nghiên cứu. bệnh nhân được làm bệnh án theo mẫu thống nhất. Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu in sẵn

2.5.1. Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

2.5.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Tuổi, giới, thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện

Các triệu chứng cơ năng : đau đầu, buồn nôn, triệu chứng thần kinh định vị, triệu chứng rối loạn chức năng cao cấp của não...

Tình trạng toàn thân theo ECOG

Bảng 2.1 Tổng trạng theo ECOG

Mức độ	Mô tả
0	Hoàn toàn chủ động, có thể thực hiện được tất cả các thao tác trước khi bệnh mà không có hạn chế
1	Hạn chế hoạt động thể chất nặng nhưng có thể đi lại được và thực hiện công việc nhẹ nhàng hoặc ít vận động (ví dụ như công việc nhà nhẹ nhàng, công việc văn phòng)
2	Có thể đi lại được và có thể tự chăm sóc mình nhưng không thể thực hiện được bất kỳ công việc nào. Khoảng hơn 50% thời gian thức
3	Hạn chế khả năng tự chăm sóc, nằm nghỉ tại giường hoặc ghế hơn 50% thời gian thức
4	Mất khả năng hoàn toàn. Không thể tự chăm sóc. Nằm nghỉ hoàn toàn tại giường hoặc ghế
5	Tử vong

2.5.1.2. Cận lâm sàng

Giải phẫu bệnh: U sao bào độ cao

Chụp CT trước xạ trị

Xét nghiệm công thức máu: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu...

Xét nghiệm sinh hóa máu: chức năng gan, thận, ion đồ

2.5.2. Tiến hành điều trị

Các bệnh nhân sau khi được chẩn đoán là u sao bào độ cao sau phẫu thuật, được điều trị bằng hóa xạ đồng thời

Hóa trị: Temozolomide 75mg /m² mỗi ngày xạ trị

Xạ trị:

Kỹ thuật xạ trị: Sử dụng máy gia tốc tuyến tính với kỹ thuật xạ trị theo không gian 3 chiều (3D conformal). Mức năng lượng : 6 MV

Chụp CT mô phỏng để lập kế hoạch điều trị với hệ thống CT mô phỏng Vsim, LAP Dorado Laser.

Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm ngửa, 2 tay xuôi dọc theo thân mình, 2 chân duỗi thẳng, đầu cổ được cố định bằng dụng cụ cố định chuyên biệt bằng nhựa dẻo

Xác định thể tích điều trị, thể tích cần che chắn, lập kế hoạch:

+ GTV: U + khuỷet hồng sau phẫu thuật + vùng phù não

+ CTV: GTV + 2 cm (CTV có thể giảm thành 0.5 cm xung quanh các giới hạn tự nhiên của u như xương sọ, não thất, liềm não...CTV có thể giảm xuống để tránh các cơ quan quan trọng như thân não....)

+ PTV: CTV+0.3-0,5 cm

Dùng chì hay MLC để che chắn các vùng không cần tia nhằm đạt được đường đồng liều thích hợp nhất (liều xạ trị vào u là tối đa và liều xạ trị vào mô lành là tối thiểu). Lập kế hoạch với hệ thống XiO v4.80. Quản lý mạng xạ trị: MOSAIQ® v 2.00. Hệ thống máy xạ trị gia tốc: Elekta Synergy Platform có MLC do Hãng Elekta sản xuất tại Thụy Điển năm 2013. Hệ thống kiểm chuẩn QA,QA kế hoạch xạ trị bằng dụng cụ của IBA DOSIMETRY :Thiết bị ghi nhận phân bố liều IBA Matrixx Evolution Phần mềm xử lý iba OmniPro I'mRT version 1.7. Bộ phantom rắn RW3. Đánh giá sai số hệ thống mỗi ngày bằng EPID, với phần mềm xử lý iViewGT v3.4

Liều xạ trị : Tổng liều 60Gy, phân liều 2Gy/ ngày, 5 ngày/tuần



Hình 2.1 Thuốc Temozolomide
 Nguồn: Hình chụp tại Trung Tâm Ung
 Bướu Chợ Rẫy



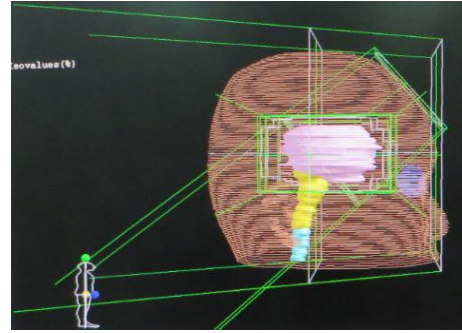
Hình 2.2 Máy CT mô phỏng 3D
 Nguồn: Hình chụp tại Trung Tâm Ung
 Bướu Chợ Rẫy



Hình 2.3 Lập kế hoạch xạ trị

Nguồn: Hình chụp tại Trung Tâm Ung

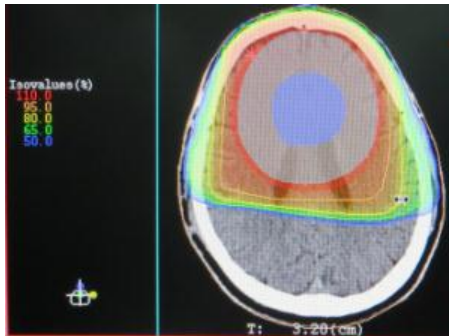
Bướu Chợt Rẫy



Hình 2.4 Trường chiếu xạ trị

Nguồn: Hình chụp tại Trung Tâm Ung

Bướu Chợt Rẫy



Hình 2.5 Bản đồ đường đồng liều

Nguồn: Hình chụp tại Trung Tâm Ung

Bướu Chợt Rẫy



Hình 2.6 Bệnh nhân chuẩn bị xạ

Nguồn: Hình chụp tại Trung Tâm Ung

Bướu Chợt Rẫy

2.5.3. Đánh giá hiệu quả của phác đồ nghiên cứu

2.5.3.1. Đáp ứng chủ quan: Đánh giá đáp ứng dựa vào các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân, bệnh nhân trả lời các câu hỏi về cảm giác, vận động.. trước và sau khi điều trị, so sánh trên từng bệnh nhân.

2.5.3.2. Đáp ứng khách quan: theo tiêu chuẩn RECIST

Tổn thương đo được: Các tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất có một đường kính lớn hơn 10mm. Tất cả các tổn thương đo được với tối đa 5 tổn thương mỗi cơ quan và tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể. Các tổn thương này được ghi nhận là tổn thương đích và ghi lại trước lúc điều trị.

Bảng 2.2 Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST

Đáp ứng	Mô tả
Đáp ứng hoàn toàn	Bướu biến mất hoàn toàn
Đáp ứng một phần	Giảm $\geq 30\%$ tổng khối lượng bướu và không xuất hiện bướu mới
Bệnh ổn định	Bướu giảm kích thước $< 30\%$ hoặc tăng kích thước $< 20\%$ tổng khối bướu
Bệnh tiến triển	Bướu tăng kích thước $\geq 20\%$ tổng khối bướu

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng tại u

Đánh giá đáp ứng dựa trên so sánh cộng hưởng từ trước và sau điều trị một tháng trên từng bệnh nhân.

Đánh giá đáp ứng dựa trên so sánh kích thước khối u trước và sau điều trị trên từng bệnh nhân.

Đánh giá tỉ lệ tái phát, di căn, tử vong : qua theo dõi bệnh nhân tiếp tục được điều trị sau hóa xạ trị, bằng điện thoại và mời bệnh nhân đến khám lại nhằm mục đích thu thập thông tin về tình trạng tái phát, di căn, tử vong

Thời điểm bắt đầu chọn bệnh vào nghiên cứu : thống nhất lấy ngày nhập viện điều trị bệnh nhân. Sau khi kết thúc hóa xạ trị, chúng tôi tiến hành tái khám định kỳ 3 tháng/lần cho bệnh nhân. Những bệnh nhân không đến khám lại sẽ được theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại để xác định ngày xuất hiện tái phát, di căn hoặc ngày tử vong do u sao bào.

2.5.3.3. Đánh giá tác dụng không mong muốn (độc tính) của hóa xạ trị sau mổ

Đánh giá tác dụng không mong muốn điều trị trên hệ tiêu hóa, huyết học, hệ thần kinh, da... trước điều trị và sau điều trị một tháng, dựa vào tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE)) của viện ung thư quốc gia của Mỹ năm 2009 (National Cancer Institute)

Bảng 2.3 Phân độ độc tính của thuốc trên hệ tạo máu theo CTCAE 4.0

Tế bào máu	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu ($10^9/l$)	≥ 4	3- 3,9	2- 2,9	1-1,9	<1
Bạch cầu hạt($10^9/l$)	≥ 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	<0,5
Huyết sắc tố (g/l)	BT	100-BT	80-100	65-79	<65
Tiểu cầu($10^9/l$)	BT	75-BT	50-74	25-49	<25

Bảng 2.4 Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận theo CTCAE 4.0

Cơ quan	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Gan : AST và/ hoặc ALT (UI/ml)	BT	<2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	>20 lần BT
Thận : Creatinine	BT	<1,5 lần BT	1,5 lần BT	3,1-6 lần BT	>6 lần BT
Thận : BUN	BT	<2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-10 lần BT	>10 lần BT

Bảng 2.5 Phân độ tác dụng của xạ trị trên da theo CTCAE 4.0

Tác dụng phụ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm da	Hơi đỏ da, tróc vảy khô	Đỏ da trung bình-nhiều, tróc vảy ẩm ướt nhất là ở các nếp gấp, phù nề nhiều vùng da xung quanh	Tróc vảy ướt vùng da ngoài nếp gấp, dễ chảy máu do chấn thương nhẹ	Hoại tử da hoặc loét sâu hết lớp bì, chảy máu chấn thương tự nhiên
Đau trên da	Đau nhẹ	Đau vừa, hạn chế hoạt động sống	Đau nặng, cần chăm sóc	
Loét da	Diện tích loét dưới 1cm, da vùng xung quanh phù nề	Diện tích loét từ 1-2cm, bong một phần da hoặc mô dưới da	Loét trên 2cm, tổn thương da nhiều, hoại tử mô dưới da đến tận lớp cân	Loét mọi kích thước mà hoại tử sau đến tận lớp cơ, xương

Bảng 2.6 Phân độ tác dụng không mong muốn khác theo CTCAE 4.0

Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	Không thể ăn được	
Nôn	Không	1 lần/24 giờ	2-5 lần/ 24 giờ	6-10 lần/ 24 giờ	>10 lần/ 24 giờ
Viêm miệng	Không	Nổi ban, trợt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề, hoặc loét, còn ăn được	Nổi ban phù nề, hoặc không ăn được	Cần nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ ngày	≥ 10 lần/ngày
Rụng tóc	Không rụng	Rụng nhẹ	Rụng gần hết hoặc toàn bộ	Như độ 2	Như độ 2
Sụt ký		Giảm 5-10% cân nặng	Giảm 10-20% cân nặng, cần hỗ trợ dinh dưỡng	Giảm > 20% cân nặng, cần hỗ trợ dinh dưỡng qua ống nuôi ăn hoặc qua đường tĩnh mạch	

2.5.4. Xử trí các tình huống gặp trong quá trình điều trị

Trong quá trình điều trị, ghi nhận mọi tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị. Bệnh nhân được xét nghiệm công thức máu và sinh hóa máu nếu số lượng bạch cầu <4 G/l hoặc số lượng bạch cầu đa nhân trung tính $<1,5$ G/l, BN sẽ được sử dụng thuốc kích thích tăng bạch cầu hoặc chờ cho tới khi bạch cầu >4 G/L hoặc bạch cầu đa nhân trung tính $>1,5$ G/l mới tiếp tục điều trị.

Nếu tỉ lệ huyết sắc tố <80 g/l sẽ được truyền hồng cầu cho tới khi lên >100 g/l mới tiếp tục điều trị.

Nếu số lượng tiểu cầu <80 G/l, bệnh nhân sẽ được truyền khối tiểu cầu hoặc nghỉ cho tới khi tiểu cầu ≥ 100 G/l mới tiếp tục điều trị.

Nếu xét nghiệm chức năng gan, thận $>2,5$ mức bình thường, sẽ được điều trị nội khoa cho tới khi xuống $<2,5$ mức bình thường mới tiếp tục điều trị.

Trong quá trình điều trị, có sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng phụ như thuốc chống nôn, chống tiêu chảy (nếu cần), thuốc bôi da, thuốc xịt điều trị loét do xạ trị (nếu bệnh nhân bị viêm da do xạ độ 3 thì được ngưng xạ và điều trị cho tới khi hồi phục xuống độ 1 mới được tiếp tục điều trị), thuốc kích thích tủy xương tạo bạch cầu-hồng cầu, máu và các sản phẩm từ máu.

Sau khi bệnh tiến triển, bệnh nhân được thông qua hội đồng hội chẩn để quyết định các phương pháp điều trị kế tiếp như phẫu thuật lại, hóa xạ trị lại hay chăm sóc giảm nhẹ.

2.6. Xử lý số liệu

Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 19.0

Thời gian sống thêm toàn bộ: 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 thêm tới khi bệnh tiến triển: tính từ ngày nhập viện điều trị ngày tái phát, tiến triển, tử vong hoặc ngày tổng kết nghiên cứu.

Bệnh nhân phải được theo dõi liên tục trong quá trình điều trị và tái khám định kỳ sau khi ra viện. Trong trường hợp bệnh nhân không tái khám định kỳ do các nguyên nhân khác nhau thì chúng tôi điện thoại, gửi thư thăm hỏi theo mẫu thư nghiên cứu in sẵn hoặc trực tiếp mời bệnh nhân lên khám lại để thu thập dữ liệu.

Các thuật toán thống kê:

Mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị tối đa, tối thiểu, trung vị, khoảng giá trị bách phân

Kiểm định so sánh: Đối với biến định tính sử dụng phép kiểm χ^2 , so sánh các trung bình bằng phép kiểm T, so sánh các giá trị trước và sau bằng test T ghép cặp. các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Thời gian sống thêm được thể hiện qua các chỉ số trung vị thời gian sống thêm, tỉ lệ sống thêm theo phương pháp Kaplan Meier.

Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến đối với các biến cần xác định các yếu tố liên quan.

2.7. Địa điểm nghiên cứu

Đề tài được thực hiện tại Khoa Hóa Xạ Trị, Trung Tâm Ung Bướu Chợ Rẫy, Bệnh Viện Chợ Rẫy

2.8. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 9/2014 đến tháng 4/2017

Thời gian tuyển bệnh: 09/2014 – 04/2016

Ngày kết thúc theo dõi: 01-04-2017

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích chi tiết về nghiên cứu, những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được yêu cầu ký tên vào phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hóa và bảo mật kỹ.

Lợi ích mà nghiên cứu này mang lại: Hiện nay các bệnh nhân bướu sao bào sau ở nước ta vẫn đang áp dụng điều trị xạ trị sau mổ. Việc nghiên cứu áp dụng hóa xạ đồng thời sau mổ với mong muốn: nếu bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị hóa xạ sẽ tăng thời gian tới khi bệnh tiến triển, thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Công việc chăm sóc và bảo vệ đối tượng nghiên cứu.

Các quy trình trong đề cương nghiên cứu này, liên quan đến việc thực hiện, đánh giá và ghi nhận hồ sơ được thiết kế để đảm bảo rằng các nghiên cứu viên và những người liên quan đến nghiên cứu này tuân thủ hướng dẫn GCP và các nguyên tắc hướng dẫn nêu chi tiết trong Tuyên bố Helsinki. Nghiên cứu này cũng phù hợp với pháp luật và qui định hiện hành của Việt Nam.

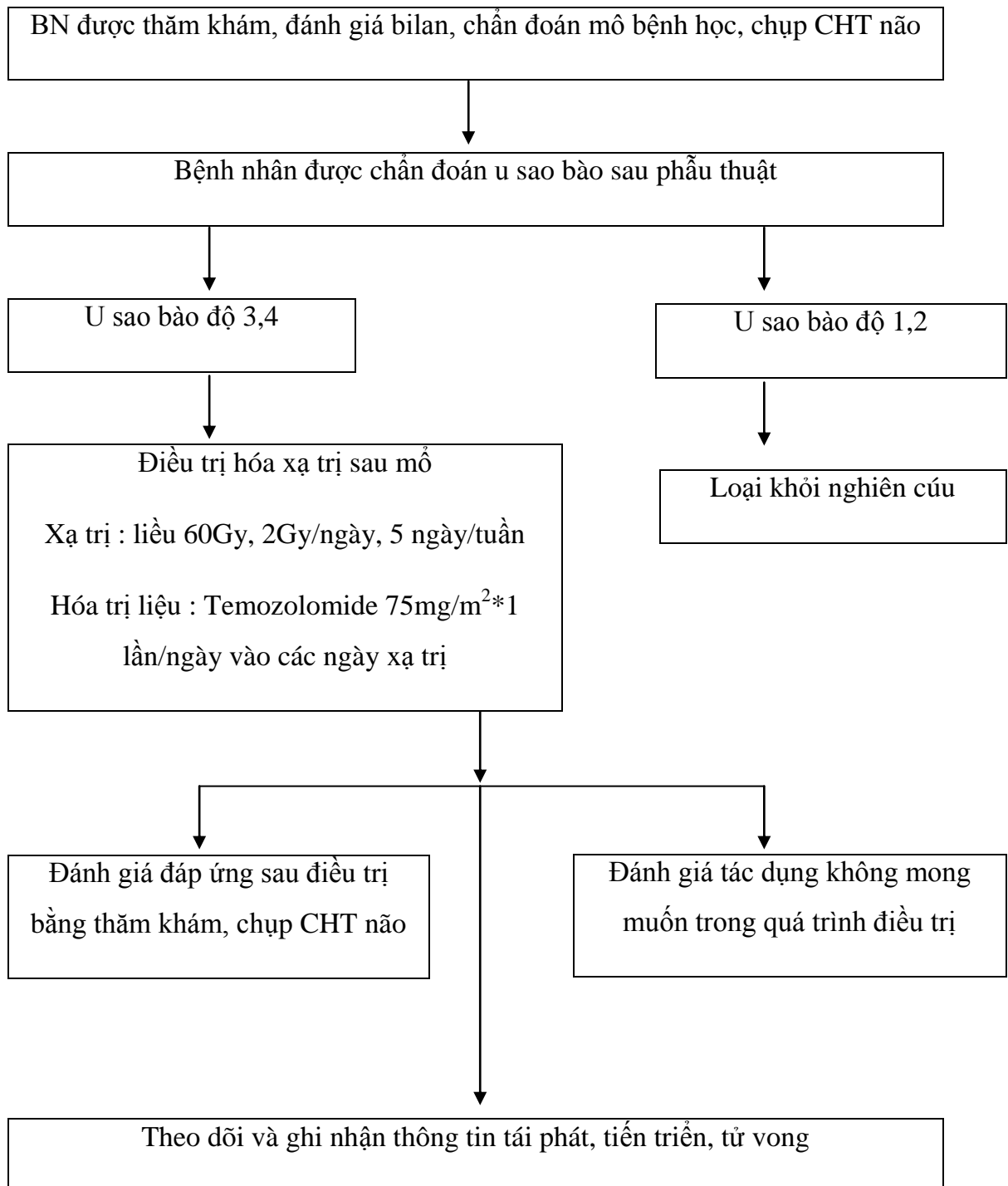
Phương thức bảo vệ bí mật cho những người tham gia nghiên cứu, bảo vệ bí mật của số liệu nghiên cứu.

Tất cả các hồ sơ nhận diện bệnh nhân sẽ được giữ gìn bảo mật và trong giới hạn cho phép của pháp luật và qui định hiện hành. Tất cả thông tin này sẽ không được công khai rộng rãi.

Tên bệnh nhân sẽ được mã hóa. Chỉ có mã số bệnh nhân mới được ghi trong CRF, nếu tên bệnh nhân xuất hiện trong các tài liệu nào sẽ được xóa sạch trước khi lưu giữ và bảo mật theo qui định bảo vệ thông tin của Việt Nam.

Nếu kết quả nghiên cứu được công bố thì sự nhận diện bệnh nhân vẫn sẽ được bảo mật

2.10. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1 Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	
Tổng số	126
Trung vị tuổi	42 (9 - 71)
Nam	42 (9 - 71)
Nữ	42 (11 - 70)
Giới	
Nam	69 (54,8%)
Nữ	57 (45,2%)
Chỉ số BSA	1,5 (1,1 – 1,9)
Nam	1,6 (1,1 – 1,9)
Nữ	1,5 (1,3 – 1,8)
Chỉ số ECOG	
01	84 (66,7%)
02	42 (33,3%)

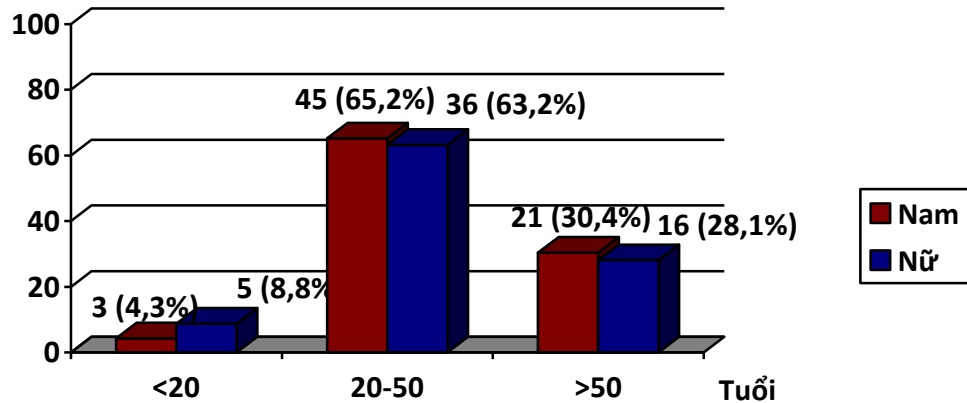
Nhận xét:

Số bệnh nhân nam giới: 69 (54,8%), nữ giới: 57(45,2%). Tỷ lệ nam/nữ: 1,21/1

Tuổi nhỏ nhất là 9, Tuổi lớn nhất là 71. Tuổi trung bình là 42 tuổi.

Tuổi trung vị ở nam giới là 42 (thấp nhất 9 tuổi, cao nhất là 71 tuổi).

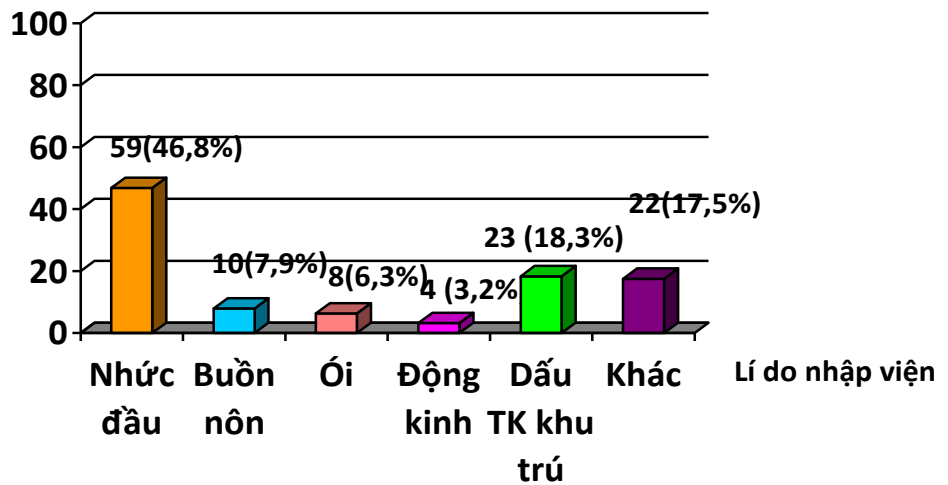
Tuổi trung vị ở nữ giới là 42 (thấp nhất 11 tuổi, cao nhất là 70 tuổi).



Biểu đồ 3.1: Khoảng tuổi

Nhận xét:

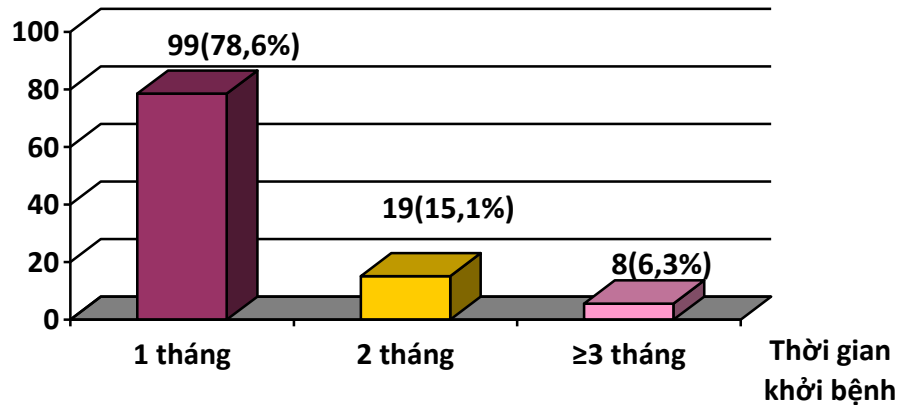
Phần lớn khoảng tuổi của nam giới là 20-50 tuổi chiếm 45 ca (65,2%). Tương tự ở nữ giới có 36 ca trong nhóm 20-50 tuổi chiếm 63,2%.



Biểu đồ 3.2: Lí do nhập viện

Nhận xét:

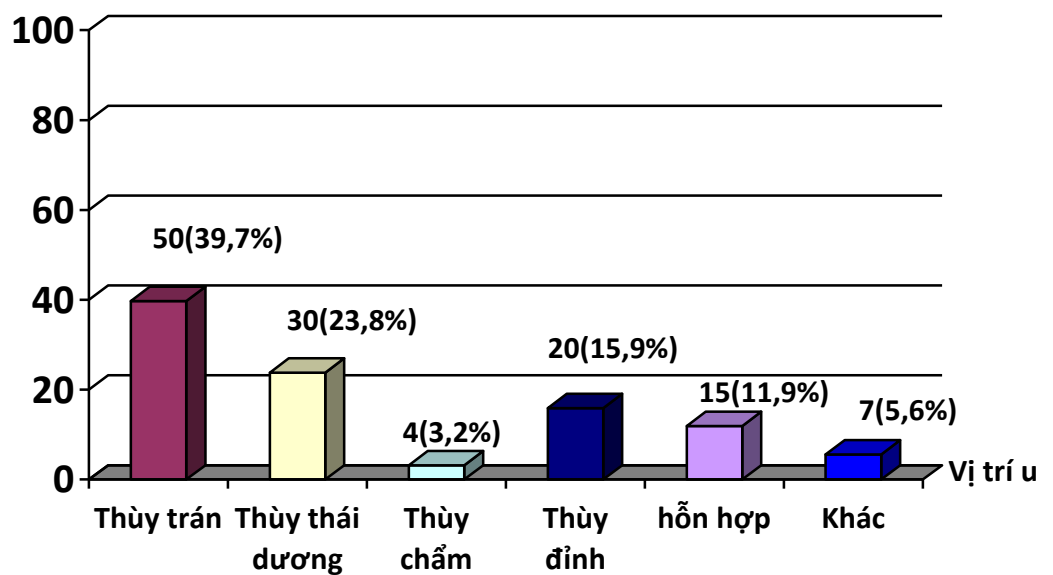
Triệu chứng chủ yếu khiến bệnh nhân nhập viện phần lớn là nhức đầu gồm 59 ca chiếm 46,8%, buồn nôn gồm 10 ca chiếm 7,9%, động kinh gồm 4 ca chiếm 3,2% và dấu hiệu thần kinh khu trú gồm 23 ca chiếm 18,3%.



Biểu đồ 3.3: Thời gian khởi bệnh

Nhận xét:

Thời gian từ khi có triệu chứng tới khi bệnh nhân nhập viện điều trị phần lớn là dưới 1 tháng gồm 99 ca chiếm 78,6%.



Biểu đồ 3.4: Vị trí u

Nhận xét:

Phần lớn u nằm ở thùy trán gồm 50 ca, chiếm 39,7%, ở thùy thái dương gồm 30 ca, chiếm 23,8%, ở thùy đỉnh gồm 20 ca, chiếm 15,9%. Ít gặp ở thùy chẩm gồm 4 ca, chỉ chiếm 3,2%.

Bảng 3.2: Độ mô học

Độ mô học	Nam Số ca(%)	Nữ Số ca(%)	Tổng cộng Số ca(%)
III	38 (55,1)	28 (49,1)	66 (52,4)
IV	31 (44,9)	29 (50,9)	60 (47,6)
Tổng cộng	69 (100)	57 (100)	126 (100)

Nhận xét:

Số bệnh nhân độ 3 ở nam là 38 ca(55,1%), ở nữ là 28 ca (49,1%)

Số bệnh nhân độ 4 ở nam là 31 ca(44,9%), ở nữ là 29 ca (50,9%)

Bảng 3. 3: Mức độ phẫu thuật

Mức độ phẫu thuật	Số ca	%
Lấy một phần u	62	49,2
Lấy phần lớn u	64	50,8
Tổng cộng	126	100

Nhận xét:

Tỉ lệ bệnh nhân được lấy phần lớn u gồm 64 ca (50,8%) tương tự như nhóm bệnh nhân được lấy một phần u gồm 62 ca (49,2%), trong đó nhóm bệnh nhân nữ giới có 28 ca được lấy một phần u, chiếm 49,1%, 29 ca được lấy phần lớn u chiếm 50,9%. Ở nhóm bệnh nhân nam giới có 34 ca được lấy một phần u, chiếm 49,3% và 35 ca được lấy phần lớn u, chiếm 50,7%.

3.2. Đặc điểm điều trị

Bảng 3.4: Đặc điểm Hóa Xạ trị

Số trường chiếu xạ	Số ca	%
2 trường chiếu	1	0,8
3 trường chiếu	79	62,7
4 trường chiếu	23	18,3
5 trường chiếu	15	11,9
>6 trường chiếu	8	6,3
Tổng cộng	126	100

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân được xạ trị bằng Máy Gia Tốc Elekta với 3 trường chiếu, chiếm 79 (62,7%) và 4 trường chiếu 23(18,3%).

Bảng 3.5 Liều Temozolomide so với liều chuẩn

Liều Temozolomide	Số ca	%
$\geq 85\%$ liều chuẩn	118	93,7
$< 85\%$ liều chuẩn	8	6,3
Tổng cộng	126	100

Nhận xét:

Với liều chuẩn Temozolomide là $75\text{mg}/\text{m}^2$. Phần lớn bệnh nhân được nhận liều hóa trị $\geq 85\%$ liều chuẩn, chiếm 118 ca (93,7%).

Bảng 3.6: Liều Xạ trị so với liều chuẩn

Liều Xạ trị	Số ca	%
≥ 95% liều chuẩn	124	98,4
< 95% liều chuẩn	2	1,6
Tổng cộng	126	100

Nhận xét:

Với liều Xạ trị chuẩn là 60Gy/30Fx. Phần lớn bệnh nhân được nhận liều xạ trị ≥95% liều chuẩn, chiếm 124 ca (98,4%).

Bảng 3.7 Gián đoạn xạ trị

Gián đoạn Xạ Trị	Số ca	%
Có	29	23
Không	97	77
Trung vị ngày gián đoạn(Khoảng ngày)	5 (1-18)	
Tổng cộng	126	100

Nhận xét:

Với phân liều Xạ trị chuẩn là 5 ngày/1 tuần. Phần lớn bệnh nhân thường không có gián đoạn điều trị, chiếm 97 ca (77%). Có 29 ca có gián đoạn xạ trị, chiếm 23%. Với trung vị thời gian gián đoạn xạ trị là 5 ngày.

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.8: Các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa

Tác dụng không mong muốn	Mức độ	Số ca (%)
Buồn nôn	0	98 (77,8)
	1,2	28 (22,2)
Tiêu chảy	0	125 (99,2)
	1,2	1 (0,8)
Táo bón	0	125 (99,2)
	1,2	1 (0,8)

Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa không cao. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTCAE. Trong đó tác dụng không mong muốn thường là buồn nôn (22,2%).

Bảng 3. 9: Tác dụng không mong muốn trên da

Tác dụng không mong muốn	Mức độ	Số ca (%)
Viêm da vùng xạ	0	6 (4,8)
	1	120 (95,2)
Đau da vùng xạ	0	117 (92,9)
	1	9 (7,1)
Rụng tóc vùng xạ	0	6 (4,8)
	1	118 (93,7)
	2	2 (1,5)

Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn trên da là thường gặp. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTCAE. Trong đó tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là viêm da vùng xạ gồm 120 ca, chiếm 95,2%, rụng tóc độ 1 gồm 118 ca, chiếm 93,7%.

Bảng 3.10: Tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh

Tác dụng không mong muốn	Mức độ	Tỉ lệ
Thần kinh định vị	0	100 (79,4)
	1	22 (17,5)
	2	4 (3,2)
Rối loạn chức năng cao cấp	0	105 (83,3)
	1	18 (14,3)
	2	3 (2,4)

Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh thường không cao. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTCAE. Trong đó tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là triệu chứng thần kinh định vị gồm 26 ca (20,7%).

Bảng 3.11: Tác dụng không mong muốn khác

Tác dụng không mong muốn	Mức độ	Tỉ lệ
Chán ăn	0	15 (11,9)
	1,2	111 (88,1)
Đau đầu	0	93 (73,8)
	1	33 (26,2)
Mệt mỏi	0	123 (97,6)
	1	3 (2,4)

Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn khác thường là chán ăn, đau đầu, mệt mỏi. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTCAE. Trong đó tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là chán ăn, có 111 ca (88,1%), đau đầu có 33 ca (26,2%).

Bảng 3.12: Thay đổi chức năng gan thận trước và sau điều trị

Chức năng Gan Thận	Trước điều trị (Trung vị)	Sau điều trị (Trung vị)
ALT (U/L)	31	24
AST (U/L)	25	23
BUN (mg/dL)	10	11
Creatinin (mg/dL)	0,81	0,84

Nhận xét:

Đa phần chức năng gan thận của bệnh nhân thường không thay đổi so với trước điều trị.

Bảng 3.13: Thay đổi chỉ số huyết học trước và sau điều trị

Độc tính	Trước điều trị (Trung vị)	Sau điều trị (Trung vị)
Bạch cầu (G/L)	7,9	6,7
Bạch cầu hạt (G/L)	4,6	3,9
Huyết sắc tố (G/L)	132	134
Tiểu cầu (G/L)	285	249

Nhận xét:

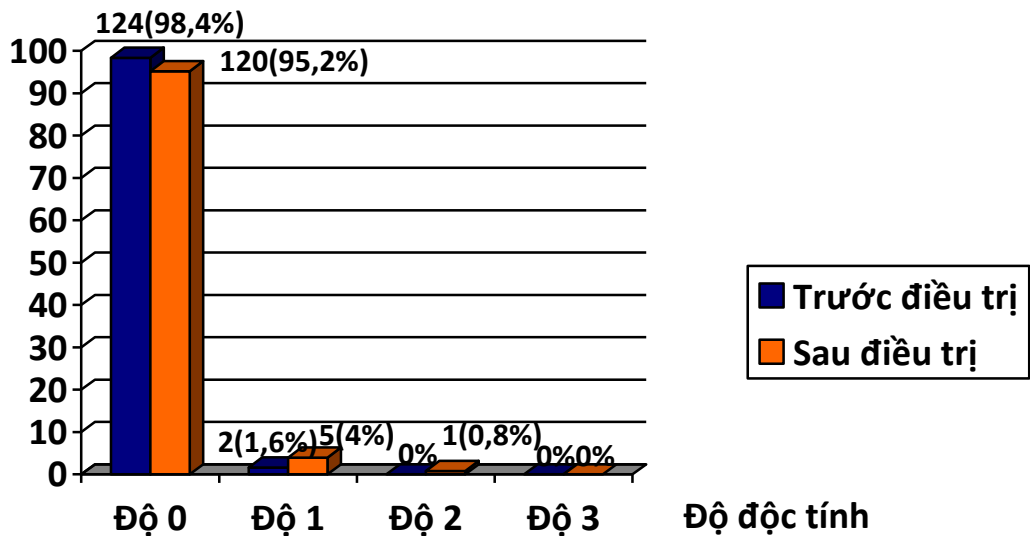
Đa phần các chỉ số huyết học của bệnh nhân thường không thay đổi so với trước điều trị

Bảng 3.14. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết sau điều trị

Độc tính huyết học	Số ca	%
Giảm bạch cầu	6	4,8
Giảm bạch cầu đa nhân trung tính	3	2,4
Giảm tiểu cầu	25	19,8
Giảm huyết sắc tố	22	17,5

Nhận xét:

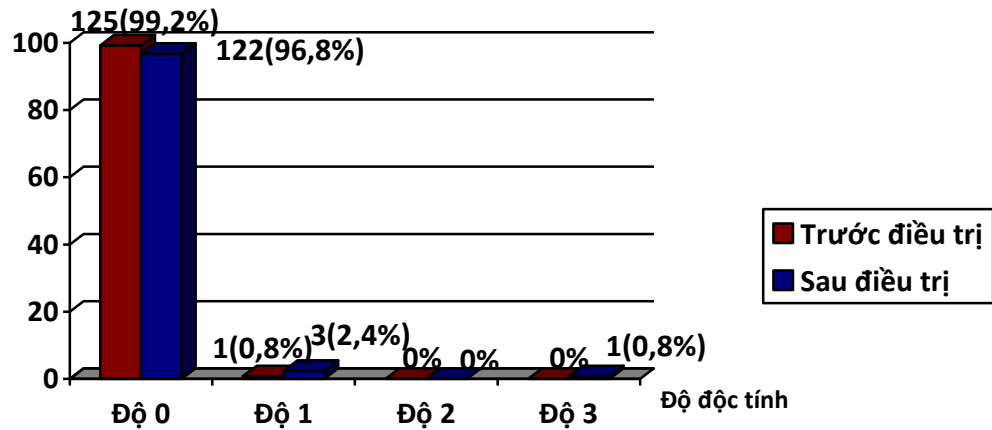
Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết thường không cao, trong đó tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là giảm tiểu cầu có 25ca (19,8%), giảm huyết sắc tố có 22 ca (17,5%).



Biểu đồ 3.5. Thay đổi độ độc tính của bạch cầu trước và sau điều trị

Nhận xét:

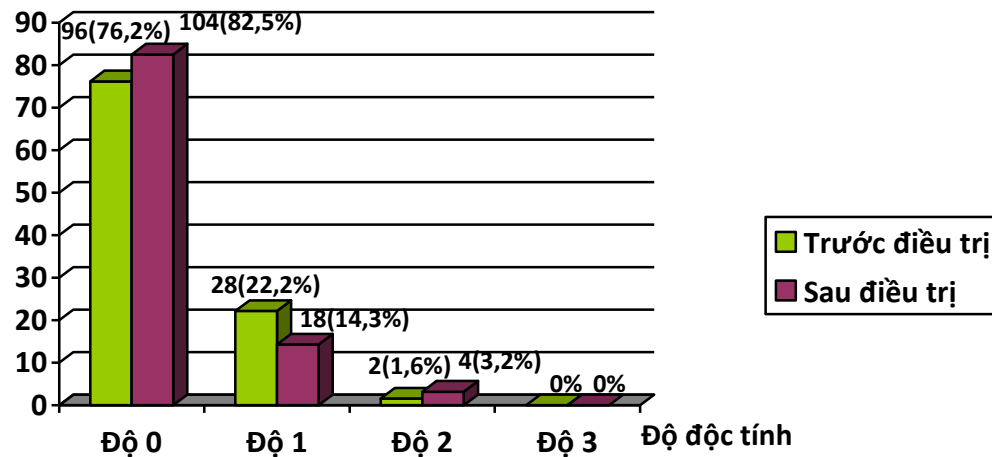
Tác dụng không mong muốn trên bạch cầu thường không cao. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTCAE, trong đó thường gặp nhất là độ 1, chiếm 5 ca (4%)



Biểu đồ 3.6. Thay đổi độ độc tính của bạch cầu hạt trước và sau điều trị

Nhận xét:

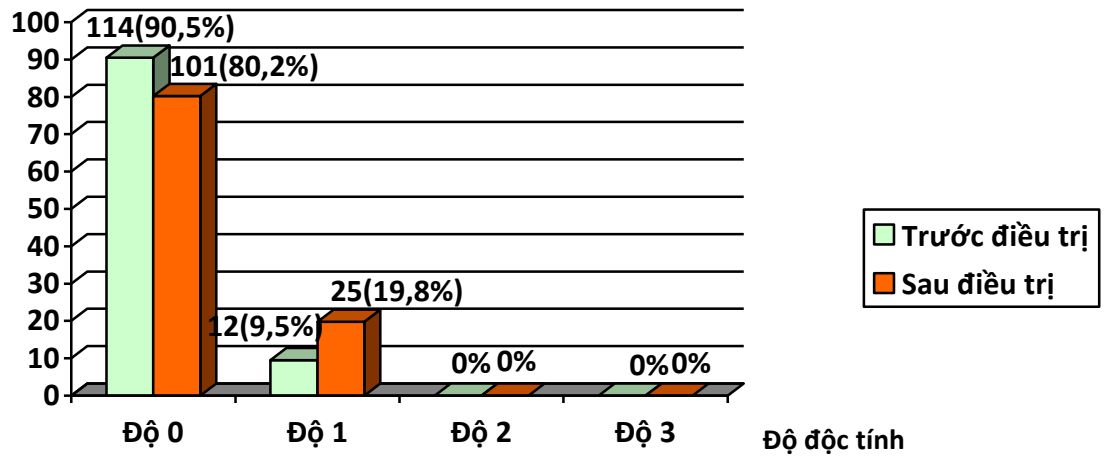
Tác dụng không mong muốn trên bạch cầu hạt thường không cao. Đa phần là độ 1; 2 theo CTCAE, trong đó thường là độ 1, chiếm 3 ca (2,4%)



Biểu đồ 3.7. Thay đổi độ độc tính của huyết sắc tố trước và sau điều trị

Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn trên huyết sắc tố thường không cao. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTCAE, trong đó thường gặp nhất là độ 1, chiếm 18 ca (14,3%).



Biểu đồ 3.8. Thay đổi độ độc tính của tiểu cầu trước và sau điều trị

Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn trên tiểu cầu thường không cao. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTCAE, trong đó thường gặp nhất là độ 1, chiếm 25 ca (19,8%)

Bảng 3.15: Độc tính trên Gan, Thận sau điều trị

Độc tính Sinh hóa	Số ca	%
Tăng ALT	19	15,1
Tăng AST	7	5,6
Tăng BUN	4	3,2
Tăng Creatinin	0	0

Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn trên gan, thận thường không cao. Trong đó tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tăng ALT, chiếm 19 ca (15,1%), tăng AST chiếm 7 ca (5,6%), tăng BUN chiếm 4 ca (3,2%).

Bảng 3.16: Thay đổi độ độc tính của ALT trước và sau điều trị

Độ độc tính	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị Số ca(%)
0	97 (77)	106 (84,1)
1	29 (23)	19 (15,1)
2	0 (0)	1 (0,8)

Nhận xét:

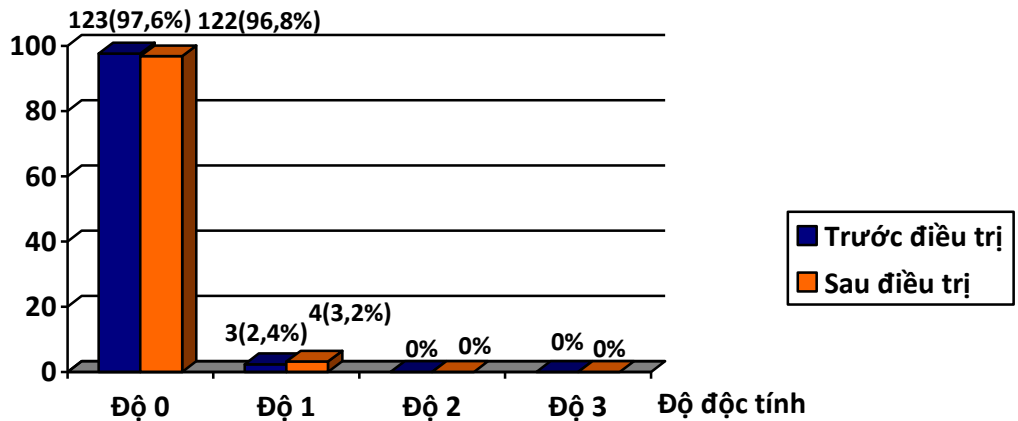
Phần lớn bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời chỉ số ALT không thay đổi nhiều. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTC AE, trong đó thường gặp nhất là độ 1, chiếm 19 ca (15,1%)

Bảng 3.17: Thay đổi độ độc tính của AST trước và sau điều trị

Độ độc tính	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị Số ca(%)
0	117 (92,9)	119 (94,4)
1	9 (7,1)	7 (5,6)
2	0 (0)	0 (0)

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời chỉ số AST không thay đổi nhiều. Đa phần là độ 1, độ 2 theo CTC AE, trong đó thường gặp nhất là độ 1, chiếm 7 ca (5,6%)



Biểu đồ 3.9: Thay đổi độ độc tính của BUN trước và sau điều trị

Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn ở thận thường không cao. Đa phần là độ 1 theo CTCAE, trong đó thường gặp nhất là độ 1, chiếm 4 ca (3,2%)

3.4. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.18: Kích thước u trước và sau điều trị

Kích thước khối u	Trước điều trị	Sau điều trị	Giá trị P
$U \leq 5\text{cm}$	70 (55,6)	83 (65,9)	<0,001
$U > 5\text{cm}$	56 (44,4)	43 (34,1)	
Trung vị (cm)	5	4,5	<0,001
Khoảng kích thước (cm)	2 - 10	1 - 8,6	

Nhận xét:

Kích thước u sau hóa xạ đồng thời: 4,5cm giảm hơn so với trước khi điều trị: 5cm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$

Bảng 3. 19 : Phù não và xuất huyết trong u trước và sau điều trị

Đặc điểm	Phù não		Xuất huyết trong u	
	Trước điều trị	Sau điều trị	Trước điều trị	Sau điều trị
	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)
Có	123 (97,6)	122 (96,8)	79 (62,7)	48 (38,1)
Không	3 (2,4)	4 (3,2)	47 (37,3)	78 (61,9)
Tổng cộng	126 (100)	126 (100)	126 (100)	126 (100)

Nhận xét:

Tỉ lệ phù não sau hóa xạ đồng thời là 122 ca (96,8%), không thay đổi nhiều so với trước điều trị: 123 ca (97,6%).

Tỉ lệ xuất huyết trong u sau hóa xạ đồng thời là 48 ca (38,1%), cải thiện đáng kể so trước điều trị: 79 ca (62,7%).

Bảng 3.20: Vỏ bao u trước và sau điều trị

Vỏ bao	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị Số ca (%)
Có	60 (47,6)	50 (39,7)
Không	66 (52,4)	76 (60,3)
Tổng cộng	126 (100)	126 (100)

Nhận xét:

Tỉ lệ u còn vỏ bao rõ sau hóa xạ đồng thời là 50 ca (39,1%), thấp hơn so trước điều trị 60 ca (47,6%).

Bảng 3.21: Ranh giới u trước và sau điều trị

Ranh giới	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị Số ca (%)
Rõ ràng	51 (40,5)	41 (32,5)
Không rõ	75 (59,5)	85 (67,5)
Tổng cộng	126 (100)	126 (100)

Nhận xét:

Tỉ lệ u có ranh giới rõ sau hóa xạ đồng thời là 41 ca (32,5%), thấp hơn so trước điều trị 51 ca (40,5%).

Bảng 3.22: Mật độ u trước và sau điều trị

Mật độ đồng nhất	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị Số ca (%)
Có	50 (39,7)	52 (41,3)
Không	76 (60,3)	54 (58,7)
Tổng cộng	126 (100)	126 (100)

Nhận xét:

Tỉ lệ mật độ u đồng nhất sau hóa xạ đồng thời : 52 ca (41,3%), tương tự so trước điều trị: 50 ca (39,7%).

Bảng 3. 23 Tăng quang viên u trước và sau điều trị

Tăng quang viên u	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị Số ca (%)
Có	79 (62,7)	50 (39,7)
Không	47 (37,3)	76 (60,3)
Tổng cộng	126 (100)	126 (100)

Nhận xét:

Tỉ lệ tăng quang viên u sau hóa xạ đồng thời là 50 ca (39,7%), cải thiện đáng kể so trước điều trị 79 ca (62,7%).

Bảng 3.24: Tỷ lệ đáp ứng cơ năng các triệu chứng sau điều trị

Đáp ứng cơ năng	Số ca	%
<50%	4	3,2
≥50%	122	96,8
Tổng số	126	100

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời có đáp ứng cơ năng ≥50% chiếm 122 ca (96,8%).

Bảng 3.25: Hồi phục sau hóa xạ

Tình trạng sinh hoạt	Số ca	%
Sinh hoạt và làm việc bình thường	15	11,9
Sinh hoạt bình thường	105	83,3
Sinh hoạt cần sự trợ giúp	6	4,8
Tổng cộng	126	100

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời có thể sinh hoạt bình thường chiếm 105 ca (83,3%), trong đó có 15 ca (11,9%) vẫn có thể làm việc bình thường.

Bảng 3.26: Đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn RECIST

Đáp ứng	Số ca	%
Hoàn toàn	4	3,2
Một phần	12	9,5
Ổn định	107	84,9
Tiến triển	3	2,4
Tổng cộng	126	100

Nhận xét:

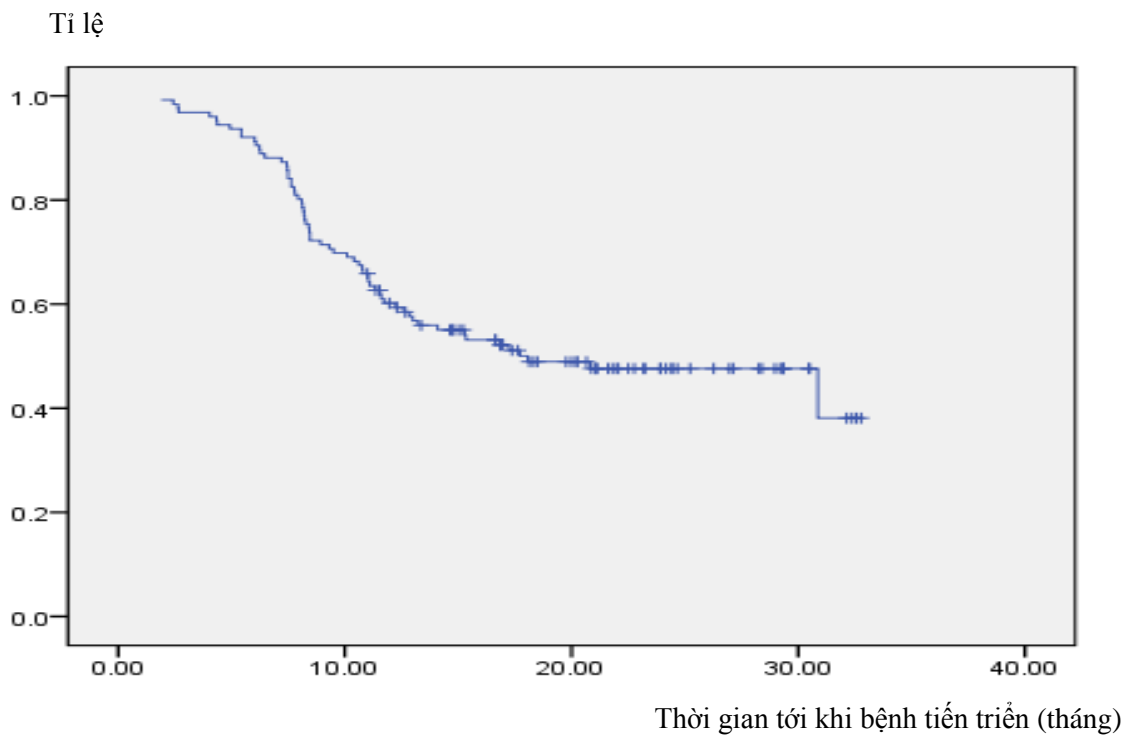
Sau hóa xạ đồng thời, phần lớn bệnh nhân thường ổn định chiếm 107 ca (84,9%), trong đó tỷ lệ kiểm soát bệnh DCR (đáp ứng hoàn toàn+một phần+ổn định) khá cao (97,6%), tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị thấp (2,4%).

Bảng 3.27: Đáp ứng tổng trạng theo ECOG sau điều trị

Tổng trạng	Mức độ	Trước điều trị		Sau điều trị	
		Số ca	%	Số ca	%
ECOG	0,1	84	66,7	84	66,6
	2	42	33,3	37	29,4
	3	0	0	5	4
Tổng cộng		126	100	126	100

Nhận xét:

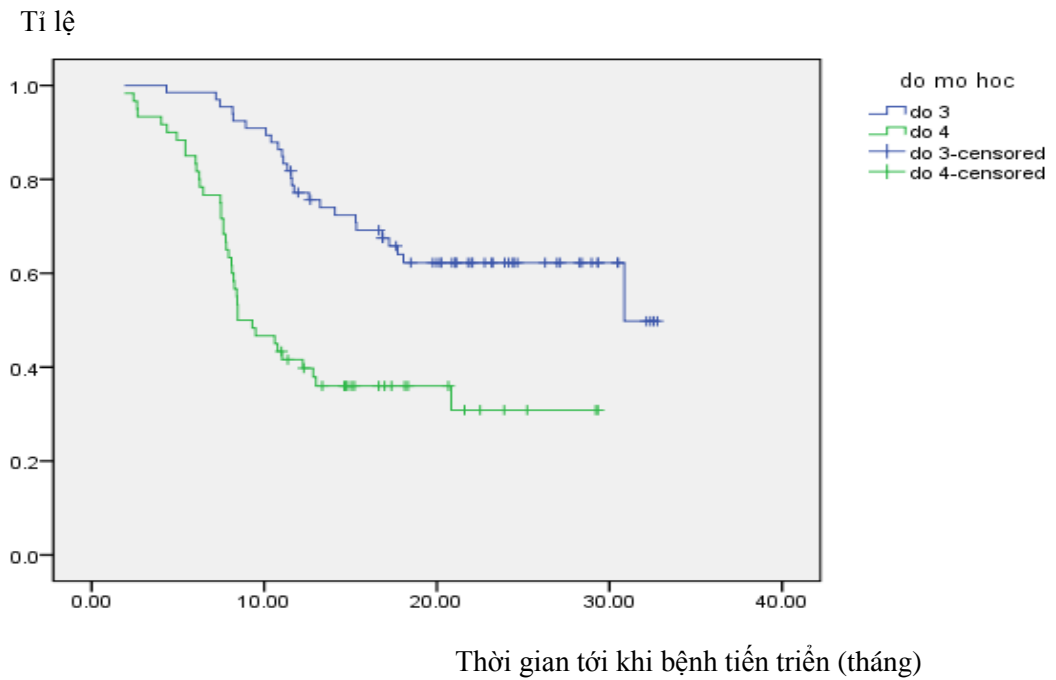
Sau hóa xạ đồng thời, phần lớn chỉ số tổng trạng của bệnh nhân theo ECOG không thay đổi so với trước điều trị.

3.5. Thời gian sống thêm sau điều trị

Biểu đồ 3.10: Thời gian tới khi bệnh tiến triển sau điều trị

Nhận xét:

Sau hóa xạ đồng thời, trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển : 18,1 tháng.



Biểu đồ 3.11. Thời gian tới khi bệnh tiến triển và độ mô học

Nhận xét:

Trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển của nhóm bệnh nhân độ 4 : 8,5 tháng, độ 3 là 24,7 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $P < 0,001$.

Bảng 3.28: Tỉ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị

Tỉ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị		%
6 tháng		91,3
12 tháng		59,4
18 tháng		47,6

Nhận xét:

Sau hóa xạ đồng thời, phần lớn bệnh nhân, bệnh không tiến triển sau 6 tháng chiếm 91,3%. Sau 18 tháng, hơn 50% số bệnh nhân có bệnh tiến triển, với tỉ lệ bệnh không tiến triển chỉ còn 47,6%.

Bảng 3.29 Tỷ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị và độ mô học

Tỷ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị	Nhóm bệnh nhân độ 3 Số ca (%)	Nhóm bệnh nhân độ 4 Số ca (%)
6 tháng	64 (97)	50 (83,3)
12 tháng	48 (75,6)	22 (39,8)
18 tháng	35 (62,2)	6 (30,9)

Nhận xét:

Sau hóa xạ đồng thời, tỷ lệ không tiến triển bệnh sau 6 tháng ở nhóm bệnh nhân độ 3 là 64 ca (97%) cao hơn nhóm bệnh nhân độ 4 (83,3%). Khác biệt này tăng lên đáng kể sau 18 tháng. Tỷ lệ này ở nhóm độ 3 là 35 ca (62,2%) cao hơn gấp đôi so với nhóm bệnh nhân độ 4 : 6 ca(30,9%)

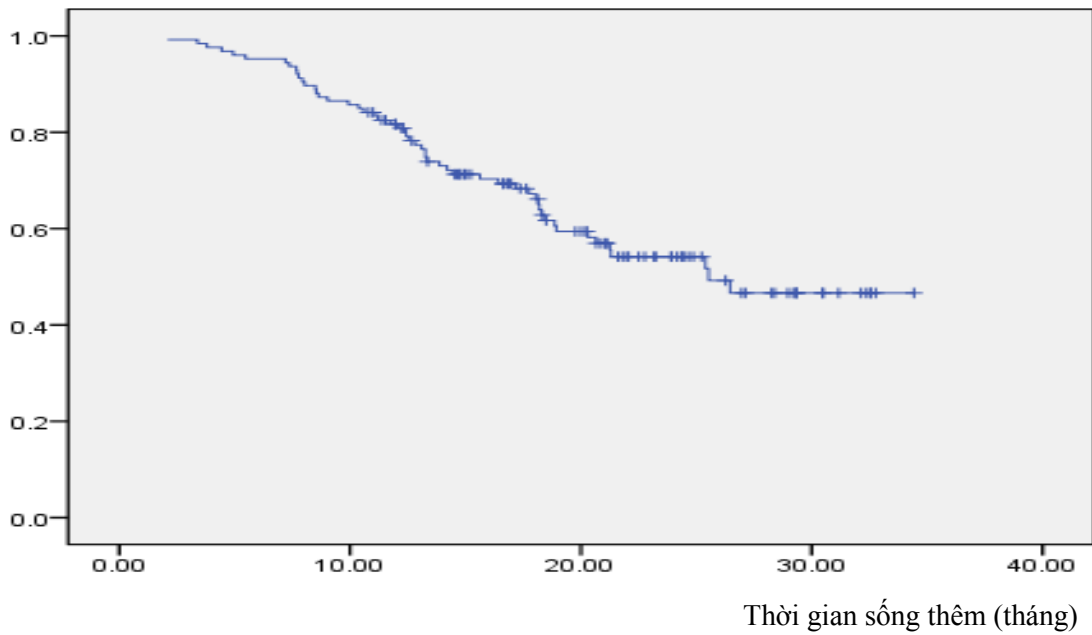
Bảng 3.30. Điều trị sau khi bệnh tiến triển

Điều trị sau khi bệnh tiến triển	Số ca	%
Phẫu thuật	4	6,2
Xạ trị	3	4,7
Hóa trị	34	53,1
Chăm sóc giảm nhẹ	23	35,9
Tổng cộng	64	100

Nhận xét:

Sau khi bệnh tiến triển, phần lớn số bệnh nhân thể trạng tốt được hóa trị lại chiếm 34 ca (53,1%), phẫu thuật lại, 4 ca (6,2%), xạ trị lại, 3 ca (4,7%). Những bệnh nhân thể trạng yếu được chăm sóc giảm nhẹ chiếm 23 ca (35,9%).

Tỉ lệ sống thêm



Biểu đồ 3.12: Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét:

Sau hóa xạ đồng thời, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của 126 bệnh nhân theo phương pháp Kaplan-Meier là : 25,5 tháng.

Bảng 3. 31: Tỉ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ

Tỉ lệ thời gian sống thêm toàn bộ	%
6 tháng	94,4
12 tháng	80,8
18 tháng	66,1

Nhận xét:

Sau hóa xạ đồng thời, phần lớn bệnh nhân còn sống sau 6 tháng chiếm 94,4%. Sau 18 tháng, Tỉ lệ sống thêm toàn bộ giảm nhiều chỉ còn 66,1%.

Bảng 3.32 : Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ và độ mô học

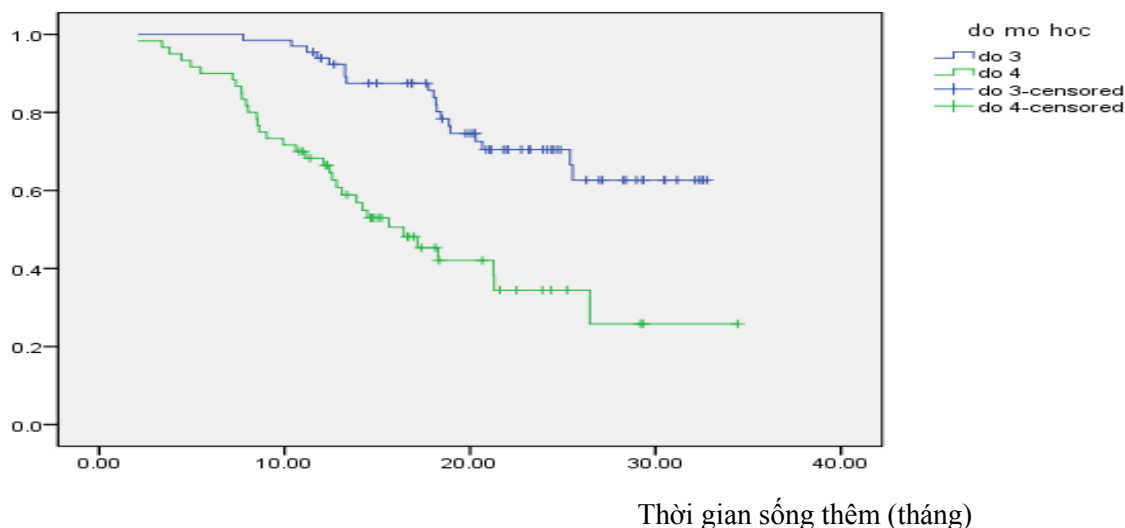
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị	Nhóm bệnh nhân độ 3 Số ca (%)	Nhóm bệnh nhân độ 4 Số ca (%)
6 tháng	65 (98,5)	53 (88,3)
12 tháng	58 (92,3)	37 (66,5)
18 tháng	46 (83,8)	13 (42,1)

Nhận xét:

Sau hóa xạ đồng thời, tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 6 tháng ở nhóm bệnh nhân độ 3 là 65 ca (98,5%) cao hơn nhóm bệnh nhân độ 4 53 ca (88,3%). Khác biệt này tăng lên đáng kể sau 18 tháng. Tỷ lệ này ở nhóm độ 3 là 46 ca (83,8%) cao hơn gấp đôi so với nhóm bệnh nhân độ 4 : 13 ca (42,1%)

3.6. Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm

Tỷ lệ sống thêm

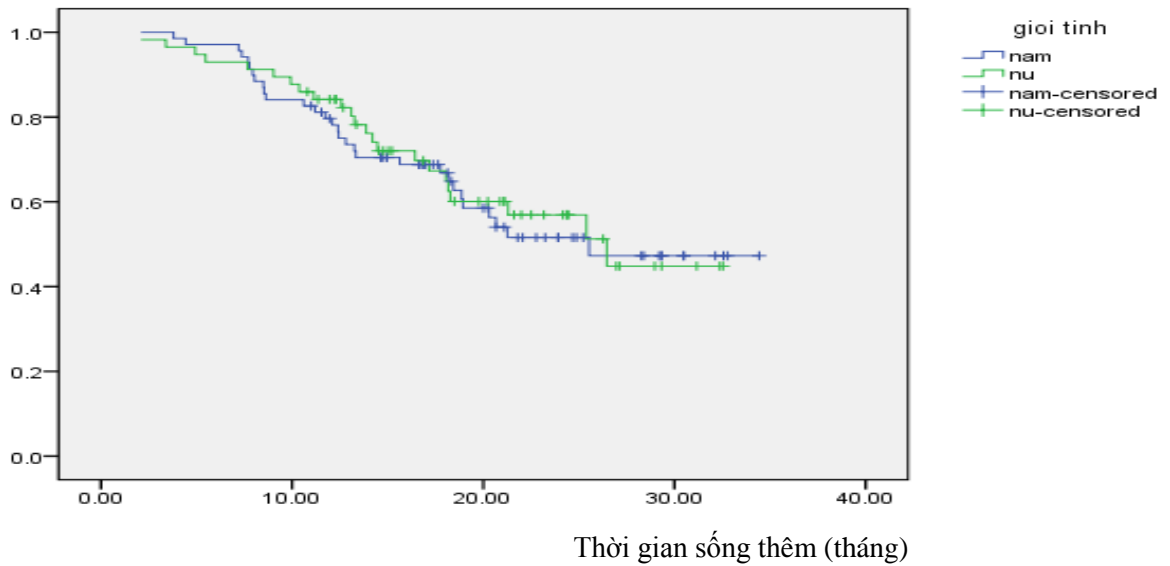


Biểu đồ 3.13: Thời gian sống thêm và độ mô học

Nhận xét:

Trung bình thời gian sống thêm ở bệnh nhân độ 3 : 27,2 tháng còn bệnh nhân độ 4 là 18,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Tỉ lệ sống thêm

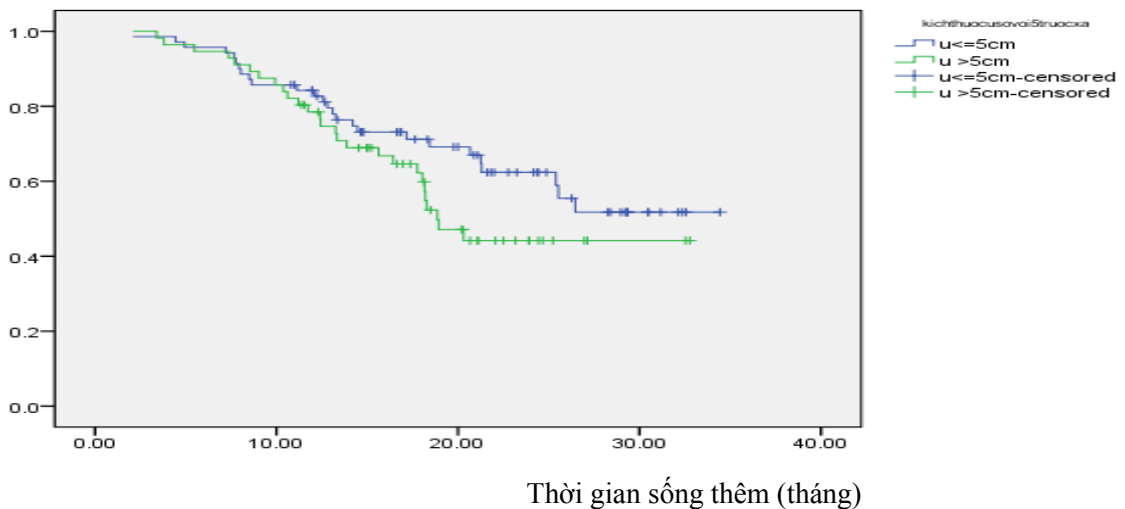


Biểu đồ 3.14: Thời gian sống thêm và giới

Nhận xét:

Trung vị thời gian sống thêm ở nam giới : 25,5 tháng còn bệnh nhân nữ giới là 26,4 tháng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0,792$.

Tỉ lệ sống thêm

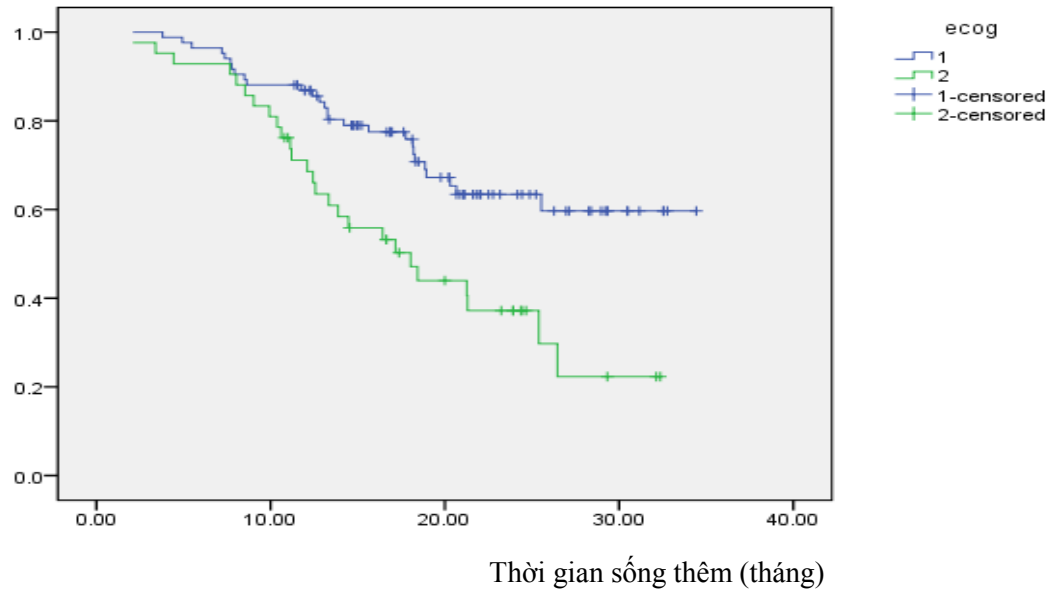


Biểu đồ 3.15 : Thời gian sống thêm và kích thước u trước xạ trị

Nhận xét:

Trung vị thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân $u \leq 5\text{cm}$: 25,3 tháng cao hơn nhóm bệnh nhân $u > 5\text{cm}$: 21,9 tháng. Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0,135$.

Ti lệ sống thêm



Biểu đồ 3.16: Thời gian sống thêm và tổng trạng

Nhận xét:

Trung bình thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân có ECOG 01 : 24,4 tháng còn nhóm bệnh nhân ECOG 02 là 18,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

Chương 4: BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 126 trường hợp u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau phẫu thuật với Temozolomide, chúng tôi rút ra được các kết quả như sau

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy trung vị tuổi là 42, trong đó thấp nhất là 9 tuổi và cao nhất là 71 tuổi., trong đó tuổi trung vị ở nam giới là 42 (thấp nhất 9 tuổi, cao nhất là 71 tuổi), Tương ứng, tuổi trung vị ở nữ giới cũng là 42 (thấp nhất 11 tuổi, cao nhất là 70). Như vậy, trung vị tuổi nằm trong khoảng 40-50. Theo nhiều nghiên cứu về dịch tễ thì đây là khoảng tuổi thường gặp của u sao bào độ cao. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, trong đó trung vị tuổi u sao bào độ cao thường là 40 tuổi [2] [171], [172]. 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 [6] [7].

Từ các kết quả trong và ngoài nước cho thấy u sao bào độ cao thường gặp ở người lớn tuổi. Đây cũng là đặc điểm bệnh học của u sao bào độ cao nói riêng và u hệ thần kinh trung ương nói chung.

4.1.2. Giới

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy giới nam gặp nhiều hơn nữ (54,8% so với 45,2%). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của đa số các tác giả khác trong và ngoài nước. Tuy nhiên, tỉ lệ nam/nữ có khác nhau, trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thấy tỉ lệ nam/nữ: 1,21/1.

Việc so sánh với các tác giả Âu Mỹ khác cũng cho thấy u sao bào độ cao thường gặp ở nam nhiều hơn nữ. Theo nghiên cứu của Stupp và cộng sự trên

573 bệnh nhân u sao bào độ cao thì nam cũng nhiều hơn nữ, với tỉ lệ nam và nữ trong nhóm được xạ trị đơn thuần tương ứng là 61% và 39% ,trong đó ở nhóm được hóa xạ đồng thời thì tỉ lệ này tương ứng là nam chiếm 64%, nữ chiếm 36% [67].

Theo nghiên cứu của Jennifer và cộng sự trên 92 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời tại Mỹ, giới nam cũng nhiều hơn nữ, với tỉ lệ nam và nữ tương ứng là 66% và 34% [167].

Các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy, mặc dù tỉ lệ nam/nữ có khác nhau giữa các nghiên cứu nhưng các tỉ lệ này đều cho thấy u sao bào độ cao thường gặp ở nam nhiều hơn nữ.

4.1.3. Lí do nhập viện

Lý do vào viện là triệu chứng xuất hiện khiến bệnh nhân lo lắng phải vào viện. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy lí do nhập viện của đa phần bệnh nhân là nhức đầu (46,8%), buồn nôn (7,9%), nôn (6,3%), động kinh (3,2%). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác về u sao bào độ cao. Khoảng 2/3 bệnh nhân u sao bào ở người lớn 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 chức năng cao cấp: mất trí nhớ, 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 xác định [2].

Nhức đầu thường là triệu chứng phát hiện ra bệnh. Nhức đầu thường đến sớm hơn các triệu chứng khác. Đây là triệu chứng tồn tại trong thời gian dài, dùng thuốc giảm đau thường giúp giảm đau ít tác dụng.. Nguyên nhân nhức đầu thường do khối u chèn ép gây tăng áp lực nội sọ. Kết quả các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy, bệnh nhân u sao bào độ cao thường có lí do nhập viện đa số là đau đầu, buồn nôn, ói, động kinh... Do đó, trước một trường hợp bệnh nhân đau đầu kéo dài kèm buồn nôn, ói hay động kinh thì

người thầy thuốc nên tiến hành kiểm tra kỹ lưỡng vùng đầu nhằm tìm nguyên nhân hay phát hiện sớm các u hệ thần kinh trung ương đặc biệt với các u sao bào độ cao.

4.1.4. Vị trí u

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy vị trí u sao bào độ cao thường gặp nhất theo trình tự là ở thùy trán (39,7%), thùy thái dương (23,8%), thùy đỉnh (15,9%). 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%) [173].

Kết quả các nghiên cứu trên cho thấy, vị trí u ở thùy trán và thùy thái dương chiếm phần lớn trong u sao bào độ cao

Bảng 4.1: So sánh vị trí u

Vị trí	Nghiên cứu của Lê Tuấn Anh Số ca (%)	Nghiên cứu này Số ca (%)
Thùy trán	21(20,8)	50 (39,7)
Thùy đỉnh	18(17,8)	20 (15,9)
Thùy chẩm	6(5,9)	4 (3,2)
Thùy thái dương	30(29,7)	30 (23,8)
Hỗn hợp	8(7,9)	15 (11,9)
Vị trí khác	18(17,8)	7 (5,6)
Tổng cộng	101 (100)	126 (100)

4.1.5. Ranh giới u

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy các u không có ranh giới rõ (75 ca), chiếm tỉ lệ cao 59,5%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước là đa số u sao bào độ cao thường không có ranh giới rõ, trong khi đó tỉ lệ này thường thấp hơn ở u sao bào độ thấp. Theo nhiều nghiên cứu, đặc điểm ranh giới u là một trong những yếu tố quan trọng nhằm quyết định phương pháp điều trị cũng như tiên lượng u lành tính hay ác tính. Theo Wen và các cộng sự, khi nghiên cứu về hình ảnh học và các tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng sau điều trị của u sao bào độ cao cho thấy, những khối u ranh giới không rõ thường là những u có độ ác tính cao, thể hiện sự xâm lấn, chèn ép tổ chức não lành xung quanh. Do đó trên lâm sàng, để phát hiện kịp thời và xác định mức độ xâm lấn của u sao bào độ cao thì cộng hưởng từ có nhiều giá trị chẩn đoán hơn so với chụp cắt lớp vi tính [174].

Các kết quả các nghiên cứu trong và ngoài nước trên cho thấy, bệnh nhân u sao bào độ cao thường có ranh giới u không rõ. Do đó trước một trường hợp bệnh nhân u sao bào độ cao, người thầy thuốc nên tiến hành chụp cộng hưởng từ để xác định chính xác vị trí và mức độ xâm lấn của u trước khi tiến hành hóa xạ trị.

4.1.6. Phù não quanh u

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ phù não quanh u khá cao, chiếm 123 ca (97,6%). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác về u sao bào độ cao và cao hơn khi so sánh với u sao bào độ thấp.

Theo diễn tiến tự nhiên của bệnh, u sao bào độ cao thường phát triển rất nhanh, gây phù não và chèn ép các tổ chức mô não xung quanh nên dấu hiệu tăng áp lực nội sọ thường xuất hiện sớm. Do đó, dấu hiệu phù não quanh u chủ yếu phụ thuộc vào từng loại u. Theo Wen và các cộng sự, u có tính chất xâm lấn cao như u sao bào độ cao thì tỷ lệ phù não cũng chiếm tỷ lệ cao [174]. Do đó, trước một trường hợp bệnh nhân u sao bào độ cao, người thầy

thuốc nên tiến hành chụp cộng hưởng từ hay chụp cắt lớp vi tính nhằm xác định chính xác ranh giới u, mức độ xâm lấn và phân biệt vùng phù não quanh u trước khi tiến hành hóa xạ trị.

4.1.7. Xuất huyết trong u

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ xuất huyết trong u khá cao (79 ca), chiếm 62,7%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, Theo diễn tiến tự nhiên của bệnh, u sao bào độ cao phát triển nhanh, thường gây chèn ép cấu trúc mô não xung quanh, gây phù não quanh u, hoại tử trong u và thường có xuất huyết trong u. Dấu hiệu xuất huyết trong u là hiện tượng khối u xâm lấn, phá hủy mạch máu gây chảy máu, cũng có thể là hiện tượng bất thường mạch máu làm tăng áp lực thành mạch tại chỗ gây vỡ. Theo nhiều nghiên cứu, dấu hiệu xuất huyết trong u thường gặp ở những trường hợp khối u não có kích thước lớn, mức độ ác tính cao. Theo nghiên cứu của Sanei và cs báo cáo năm 2008. Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, khảo sát trên 96 bệnh nhân u sao bào được điều trị tại bệnh viện Loghmane-Hakim ở Iran từ năm 2001 tới 2006. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định đặc điểm của u sao bào trên cộng hưởng từ và chụp cắt lớp vi tính. Kết quả nghiên cứu này cho thấy dấu hiệu phù não, hóa nang, mật độ hỗn hợp và xuất huyết trong u là các dấu hiệu thường gặp ở các bệnh nhân u sao bào độ cao [175].

Các kết quả các nghiên cứu trên cho thấy: bệnh nhân u sao bào độ cao thường có xuất huyết trong u, cùng với các dấu hiệu khác như ranh giới u không rõ, thường hoại tử trong u hay phù não quanh u. Đây cũng là các dấu hiệu giúp các nhà lâm sàng tiên lượng độ mô học của u sao bào, từ đó xác định chính xác chiến lược hóa xạ trị phù hợp cho từng bệnh nhân.

4.1.8. Mức độ lấy u

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được: tỉ lệ phẫu thuật lấy một phần u là 62 ca (49,2%), lấy phần lớn u là 64 ca (50,8%). Kết quả này cũng

phù hợp với các nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Stupp, tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật viên ghi nhận lấy một phần u (lấy $\leq 50\%$ thể tích u) là 61%, lấy phần lớn u (lấy $> 50\%$ thể tích u) là 39% [67], nghiên cứu của Senft thì tỉ lệ bệnh nhân được lấy phần lớn u là 68% [176].

Cho tới nay, tuy đã có sự tiến bộ của các phương thức điều trị hóa, xạ trị nhưng điều trị ban đầu cho u sao bào độ cao vẫn là phẫu thuật mở sọ hở để cắt u. Vì các mục tiêu của phẫu thuật là để cung cấp một chẩn đoán mô học, giảm tăng áp nội sọ và giảm kích thước khối u mà không làm giảm chức năng thần kinh [47]. U sao bào có giới hạn rõ, 60% - 80% có thể phẫu thuật lấy u triệt để. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u sao bào độ cao thông thường gặp rất nhiều khó khăn do thiếu ranh giới rõ ràng giữa các khối u và các mô não bình thường. Các kỹ thuật phẫu thuật hiện nay đã cố gắng cắt bỏ an toàn hơn, hoàn thiện hơn và có nhiều khả năng để bảo tồn chức năng thần kinh hơn. Biên giới hạn của phẫu thuật được tranh cãi rất nhiều. Trước đây, mức độ lấy u trong phẫu thuật cũng phải được tính toán trước mổ nhằm cân bằng với chức năng thần kinh của bệnh nhân sau phẫu thuật [177], [178], [179], [180], [5]. Tuy nhiên, hiện nay các nghiên cứu đã chứng minh được rằng, việc phẫu thuật lấy phần lớn u giúp cải thiện tình trạng chức năng thần kinh hơn sau phẫu thuật. Hơn nữa, những tiến bộ trong việc chuẩn bị bệnh nhân trước mổ và những cải tiến trong kỹ thuật mổ đã góp phần cải thiện mục tiêu này.

Hiện nay, một số kỹ thuật mổ đã được cải tiến nhằm cải thiện mức độ phẫu thuật cắt bỏ u và giảm thiểu ảnh hưởng tới mô não lành xung quanh u. Đối với các khối u nằm trong khu vực có thể ảnh hưởng tới chức năng thần kinh như thùy thái dương, thùy trán... các phẫu thuật viên thần kinh sẽ phẫu thuật kết hợp với khung định vị dựa trên hình ảnh mô phỏng não trên máy tính, bệnh nhân sẽ có ý thức và được đánh giá nhiều lần các chức năng thần kinh nhằm xác định chính xác vị trí u có thể gây ảnh hưởng chức năng thần

kinh. Phẫu thuật viên sẽ ngưng cắt u tại nơi đầu tiên có bằng chứng tổn thương chức năng thần kinh. Với kỹ thuật này, phẫu thuật viên thần kinh có thể tăng khả năng lấy u và giảm thiểu tổn thương mô não lành xung quanh [181], [182].

Ngoài ra, kỹ thuật mở sọ hở kết hợp CCLVT hay CHT trong mổ cũng có thể tăng khả năng lấy u tối đa trong mổ. Với kỹ thuật này, phòng mổ được thiết kế đặc biệt với máy chụp cắt lớp vi tính (CCLVT) hay máy cộng hưởng từ (CHT). Với việc kết hợp máy CCLVT hay CHT trong thời gian mổ thực tế, các phẫu thuật viên thần kinh có thể xác định chính xác thực tế vị trí u cũng như đánh giá thể tích u còn sót trong quá trình mổ để hướng dẫn cho quá trình mổ tiếp theo. Khác với kỹ thuật mổ trước đây, tiến bộ này cho phép phẫu thuật viên đánh giá thực trạng của khối lượng u ở vị trí giải phẫu hiện tại, không phải dựa vào hình ảnh trước phẫu thuật [44]. Bằng việc kết hợp hình ảnh CCLVT hay CHT trong mổ, các phẫu thuật viên có thể tăng khả năng lấy u tối đa và xác định chính xác thể tích u còn sót lại sau phẫu thuật [183]. Hiệu quả của kỹ thuật mở sọ hở lấy u kết hợp CCLVT hay CHT trong mổ đã được nhiều nghiên cứu chứng minh, theo nghiên cứu của Senft trên 58 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên phẫu thuật có hoặc không có CHT trong mổ. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ bệnh nhân được lấy phần lớn u trong nhóm có CHT trong mổ cao hơn nhóm phẫu thuật đơn thuần [96% so với 68%], $p = 0,02$) [176]. Ngoài ra, nhằm tăng tỉ lệ phẫu thuật lấy u hoàn toàn, ngày nay người ta kết hợp phẫu thuật với đèn huỳnh quang trong mổ. Kỹ thuật này bước đầu đã cho thấy hiệu quả. Bằng chứng thuyết phục nhất của phương pháp này đến từ nghiên cứu của Châu Âu : theo nghiên cứu của Stummer trên 270 bệnh nhân được phẫu thuật với hướng dẫn của đèn huỳnh quang hay đèn phòng mổ thông thường. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, nhóm bệnh nhân

được phẫu thuật với hướng dẫn của đèn huỳnh quang cho tỉ lệ lấy u hoàn toàn tốt hơn so với nhóm không có đèn huỳnh quang [184], [185].

Mặc dù có những tiến bộ trong kỹ thuật phẫu thuật nhưng tỉ lệ tái phát tại chỗ vẫn thường xuyên xảy ra ngay cả ở những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật lấy phần lớn u.. U sao bào độ cao có đặc điểm là giới hạn không rõ, dễ xâm lấn các sợi thần kinh hay mạch máu. Do đó việc mở rộng biên phẫu thuật hiện vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi [186], [187], [188].

Việc phẫu thuật cắt u tối đa có giúp tăng thời gian sống thêm hay không, hiện vẫn chưa có nhiều bằng chứng rõ ràng về vấn đề này, mặc dù một số nghiên cứu không cho thấy lợi ích của phẫu thuật cắt rộng u so với phẫu thuật sinh thiết hay lấy u một phần [189], [190], [191], [192], [193]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho thấy rằng phẫu thuật cắt rộng u tối đa giúp tăng thời gian sống thêm hơn so với sinh thiết hay phẫu thuật lấy u một phần [194], [195], [176], [184], [185], [52], [196], [197], [198].

Bảng 4.2: Mức độ phẫu thuật

Mức độ phẫu thuật	Nghiên cứu của Stupp Số ca (%)	Nghiên cứu này Số ca (%)
Lấy một phần u	174(61)	62 (49,2)
Lấy phần lớn u	113 (39)	64 (50,8)
Tổng cộng	287 (100)	126 (100)

4.2. Tác dụng không mong muốn

4.2.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường là buồn nôn, chiếm 28 ca (22,2%), các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa khác thường ít gặp như táo bón (0,8%),

tiêu chảy (0,8%). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Kuniaki trên các bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời sau mổ với Temozolomide, kết quả nghiên cứu này cho thấy, tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên hệ tiêu hóa như táo bón chỉ chiếm 2% [199]. Các nghiên cứu ngoài nước khác cũng có kết quả tương tự, tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường ít gặp và không nghiêm trọng.

Theo nghiên cứu của Hainsworth và cs báo cáo năm 2010: đây là nghiên cứu tiền cứu mô tả, khảo sát trên 47 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại viện nghiên cứu Sarah Cannon ở Hoa Kỳ từ năm 2007 tới 2008 Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Liều xạ trị là 60Gy với phân liều 2Gy mỗi ngày, mỗi tuần xạ trị 5 ngày. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường ít gặp với tỉ lệ buồn nôn chiếm 25% và tiêu chảy chiếm 7% [200].

Hoặc nghiên cứu của Valerie và cs, báo cáo năm 2009, là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 35 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại bệnh viện đại học McGill ở Canada từ năm 2004 tới 2006, nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Liều xạ trị là 60Gy với phân liều 2Gy mỗi ngày, tuần xạ 5 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường gặp nhất là buồn nôn, chiếm 22,8% [201].

Các kết quả các nghiên cứu trên cho thấy tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường ít gặp và không nghiêm trọng, chủ yếu là buồn nôn. Chính vì thế, các nhà lâm sàng phải chuẩn bị các thuốc chống nôn cần thiết khi điều trị, nhằm hạn chế tác dụng không mong muốn này.

Bảng 4.3. So sánh tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa

Buôn nôn	Số ca/ tổng số	Tỉ lệ
Nghiên cứu của Hainsworth (2010)	7 / 28	25 %
Nghiên cứu của Valerie (2009)	8 / 35	22,8 %
Nghiên cứu này (2017)	28 / 126	22,2 %

4.2.2. Tác dụng không mong muốn trên da

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy tác dụng không mong muốn trên da thường gặp là viêm da vùng xạ trị 120 ca (95,2%), đau da vùng xạ trị chiếm 9 ca (7,1%). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu như nghiên cứu của Armstrong và cộng sự báo cáo năm 2013, một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên, khảo sát trên 182 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại Hoa Kỳ từ năm 2006 tới 2008 Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của các phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu cho thấy tác dụng của hóa xạ trị đồng thời trên da chủ yếu là viêm da vùng xạ và rụng tóc. Các tác dụng phụ không mong muốn này thường ít nghiêm trọng và thường hồi phục sau xạ trị. Mặc dù vậy, đây cũng là các yếu tố góp phần ảnh hưởng tới chất lượng sống của bệnh nhân sau hóa xạ. Do đó, các nhà thực hành lâm sàng cũng cần lưu ý điều trị các tác dụng không mong muốn này nhằm tăng chất lượng sống của bệnh nhân sau điều trị [202].

4.2.3. Tác dụng không mong muốn trên tổng trạng

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy chỉ sống tổng trạng của bệnh nhân trước điều trị đa phần là độ 0,1 (66,7%), độ 2,3 (33,3%). Sau điều trị là độ 0,1 (66,6%), độ 2 (29,4%), độ 3(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 các thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên được thực hiện bởi các hiệp hội xạ trị như RTOG, BTCG, SGSG thì hóa xạ trị giúp cải thiện các chỉ số tổng trạng của các bệnh nhân u sao bào độ cao sau điều trị.

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%. Ngoài ra, một số nghiên cứu còn cho thấy hóa xạ trị sau phẫu thuật u sao bào độ cao giúp cải thiện tổng trạng, khả năng sinh hoạt không cần trợ giúp và khả năng lao động bình thường sau điều trị. Nghiên cứu của BTCG 6901 và 7201 đã chứng minh sự cải thiện chỉ số tổng trạng và tăng tỉ lệ sống thêm đáng kể cho các bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ sau phẫu thuật, nhóm bệnh nhân được xạ trị 50-60 Gy (phân liều 1,7-2,0 Gy/ngày, 5 ngày mỗi tuần) có chỉ số tổng trạng tốt hơn và thời gian sống thêm cao hơn so với chăm sóc triệu chứng ($P=0,001$) hoặc hóa trị đơn thuần ($P<0,01$) [203],[204]. Gần 30% bệnh nhân được chiếu xạ trong thử nghiệm SGSG có thể duy trì khả năng lao động đầy đủ hoặc một phần, trong khi các bệnh nhân không được hóa xạ trị sau phẫu thuật thì tổng trạng ngày càng xấu đi [205].

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.

Bảng 4.4: So sánh thay đổi tổng trạng sau điều trị

Chỉ số tổng trạng	Mức độ	Trước điều trị		Sau điều trị	
		Số ca	%	Số ca	%
RTOG 0525	0,1	710	62	274	67
	2,3	440	38	138	33
Nghiên cứu này	0,1	84	66,7	84	66,6
	2	42	33,3	37	29,4
	3	0	0	5	4

4.2.4. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết không cao, tỉ lệ giảm bạch cầu có 6 trường hợp, chiếm tỉ lệ 4,8%, tỉ lệ giảm bạch cầu hạt chỉ có 3 trường hợp, chiếm tỉ lệ 2,4%, giảm tiểu cầu có 25 trường hợp, chiếm tỉ lệ 19,8%, giảm huyết sắc tố có 22 trường hợp, chiếm tỉ lệ 17,5%. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Stupp, tỉ lệ giảm bạch cầu sau hóa xạ đồng thời với temozolomide cũng không cao, tỉ lệ này chỉ chiếm 2%, tỉ lệ giảm bạch cầu hạt cũng chỉ có 4% [67].

Bảng 4.5: So sánh tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Độc tính huyết học	Nghiên cứu của Stupp Số ca (%)	Nghiên cứu này Số ca (%)
Giảm bạch cầu	7 (2)	6 (4,8)
Giảm bạch cầu hạt	12 (4)	3 (2,4)
Giảm tiểu cầu	9(3)	25 (19,8)
Giảm huyết sắc tố	1(1)	22 (17,5)

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy, trung vị của bạch cầu trước và sau điều trị là 7,9G/L và 6,7G/L, của bạch cầu hạt là 4,6 G/L và 3,9G/L, của huyết sắc tố là 132 G/L và 134G/L, của tiểu cầu là 285 G/L và 249 G/L. Các trị số này sau điều trị thường không thay đổi đáng kể so với trước điều trị. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Nieawald và cs báo cáo năm 2011, một nghiên cứu hồi cứu mô tả, khảo sát trên 46 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại bệnh viện đại học Saarland ở Đức từ năm 2000 - 2009. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Liều xạ trị là 60Gy với phân liều 2Gy mỗi ngày, mỗi tuần xạ trị 5 ngày. Kết quả nghiên cứu này cho thấy các trị số huyết học cũng không thay đổi nhiều sau hóa xạ đồng thời với Temozolomide, trong đó trung vị của bạch cầu trước và sau điều trị là 10,6 G/L và 6,2 G/L, của huyết sắc tố 133 G/L và 129 G/L, của tiểu cầu là 227 G/L và 166 G/L [164].

Cũng trong nghiên cứu này, biến chứng huyết học độ 2,3 theo CTCAE cũng không cao, trong đó tỉ lệ giảm bạch cầu độ 2 chỉ chiếm 0,8%, giảm huyết sắc tố độ 2 cũng chỉ có 3,2%, Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Niewald, tỉ lệ giảm bạch cầu độ 2 thấp, tỉ lệ này chỉ chiếm 3%, tỉ lệ giảm huyết sắc tố độ 2 cũng chỉ có 7%, giảm tiểu cầu độ 2 là 9% [164].

Bảng 4.6: So sánh độc tính trên hệ tạo huyết sau điều trị

Độc tính độ 2	Nghiên cứu của Niewald (%)	Nghiên cứu này (%)
Bạch cầu (G/L)	3	0,8
Huyết sắc tố (G/L)	7	3,2
Tiểu cầu (G/L)	9	0

4.2.5. Tác dụng không mong muốn trên gan thận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy tác dụng không mong muốn trên gan, thận không cao, trong đó tỉ lệ tăng AST có 7 trường hợp chiếm 5,6%, tỉ lệ tăng ALT có 19 trường hợp 15,1%, tăng BUN có 4 trường hợp chiếm 3,2%, tăng Creatinin (0%). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Niewald, tỉ lệ tăng AST,ALT sau hóa xạ đồng thời cũng không cao, trong đó tỉ lệ tăng AST chỉ có 2%, tăng ALT là 4% [164].

Bảng 4.7: So sánh tác dụng không mong muốn trên Gan, Thận

Độc tính Gan, Thận	Nghiên cứu của Niewald Số ca (%)	Nghiên cứu này Số ca (%)
Tăng ALT	2(4%)	17 (18,5)
Tăng AST	1(2%)	3 (3,3)

4.3. Đáp ứng sau điều trị

4.3.1. Kích thước u sau điều trị

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy trung vị đường kính u trước điều trị là 5cm, sau điều trị kích thước u giảm còn 4,5cm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, theo nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, u thường giảm kích thước sau xạ trị. Theo nghiên cứu của Nguyễn Quang Hùng về hiệu quả của hóa xạ trị đối với u não, trung bình kích thước u trước điều trị là 1,87cm, sau điều trị 6 tháng là 1,99cm, sau 12 tháng là 1,6cm [206].

Bảng 4.8: So sánh thay đổi kích thước u trước và sau điều trị

Nghiên cứu	Kích thước khối u Trước điều trị (cm)	Kích thước khối u Sau điều trị (cm)
Nguyễn Quang Hùng	1,87	1,6
Nghiên cứu này	5	4,5

4.3.2. Ranh giới u sau điều trị

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ u có ranh giới không rõ trước điều trị là 59,5%, sau điều trị là 67,5%. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy, đa số u sao bào độ cao thường u không có ranh giới rõ, tỉ lệ này có thể cao hơn ngay sau điều trị do tình trạng phù não quanh u sau xạ và thường giảm dần sau khi hết tác dụng của xạ trị [174]. Tỉ lệ này cũng thường thấp hơn khi so sánh với u sao bào độ thấp, do đặc điểm tự nhiên của bệnh u sao bào độ cao là diễn tiến nhanh, u thường xâm lấn và chèn ép sớm các mô não lành xung quanh nên ranh giới u thường không rõ. Theo nghiên cứu của Nguyễn Quang Hùng về hiệu quả của hóa xạ trị đối với u sao bào độ thấp, tỉ lệ u có ranh giới không rõ là 18,9% [206].

Bảng 4.9: So sánh ranh giới u

Nghiên cứu	Ranh giới khối u Rõ	Ranh giới khối u Không rõ
	Số ca (%)	Số ca (%)
Nguyễn Quang Hùng	30 (81,1)	7 (18,9)
Nghiên cứu này	51 (40,5)	75 (59,5)

4.3.3. Phù não quanh u sau điều trị

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ phù não quanh u trước điều trị là 97,5% sau điều trị là 96,8%, Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác về u sao bào độ cao. do phần lớn u sao bào độ cao trước điều trị thường có phù não, u cũng thường không có ranh giới rõ, tỉ lệ này có thể cao hơn ngay sau điều trị do các tác dụng không mong muốn của xạ và thường giảm dần sau khi hết tác dụng của xạ trị [174]. Tỉ lệ này cũng thường cao hơn khi so sánh với u sao bào độ thấp. Theo nghiên cứu của Nguyễn Quang Hùng về hiệu quả của hóa, xạ trị đối với u sao bào độ thấp. tỉ lệ phù não quanh u thấp, tỉ lệ này chỉ có 5,4% [206].

Về sinh bệnh học, hóa xạ trị có thể gây tăng áp lực nội sọ dẫn tới phù não mà nguyên nhân là do những thay đổi tính thấm trong hàng rào máu-não. Corticosteroid có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm hầu hết triệu chứng phù. Vì vậy, nếu các triệu chứng của tăng áp lực nội sọ xảy ra, bệnh nhân trải qua chiếu xạ sọ não nên được điều trị phòng ngừa trước với corticosteroid (như là dexamethasone 8-16 mg cho mỗi 24 giờ), chỉ định ít nhất 48- 72 giờ trước khi bắt đầu điều trị. Các kết quả các nghiên cứu trong và ngoài nước trên cho thấy: do bệnh nhân u sao bào độ cao thường có phù não quanh u trước điều trị. Do đó, trước một trường hợp bệnh nhân u sao bào độ cao, người thầy thuốc nên tiến hành khảo sát tình trạng phù não của bệnh nhân và phối hợp với các chuyên khoa khác nhau nhằm điều trị tình trạng phù não một cách có hiệu quả, đặc biệt trong quá trình hóa xạ trị.

Bảng 4.10: So sánh phù não quanh u

Nghiên cứu	Có Phù não quanh u Số ca (%)	Không Phù não quanh u Số ca (%)
Nguyễn Quang Hùng	2 (5,4)	35 (94,6)
Nghiên cứu này	123 (97,6)	3 (2,4)

4.3.4. Xuất huyết trong u sau điều trị

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ xuất huyết trong u trước điều trị là 62,7%, tỉ lệ này giảm sau điều trị là 38,1%. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Do diễn tiến tự nhiên của bệnh, u sao bào độ cao thường phát triển nhanh, xâm lấn các mô não xung quanh, phá hủy các mạch máu gây chảy máu. Theo nghiên cứu của Sanei, xuất huyết trong u là dấu hiệu thường gặp ở các bệnh nhân u sao bào độ cao [175]. Tỉ lệ này cũng cao hơn khi so sánh với tỉ lệ xuất huyết trong u sao bào độ thấp. Theo nghiên cứu của Nguyễn Quang Hùng về hiệu quả của xạ trị đối với u sao bào độ thấp, tỉ lệ xuất huyết trong u chỉ có 2,7% [206].

Bảng 4.11: So sánh xuất huyết trong u

Nghiên cứu	Có Xuất huyết trong u	Không Xuất huyết trong u
	Số ca (%)	Số ca (%)
Nguyễn Quang Hùng	1 (2,7)	36 (97,3)
Nghiên cứu này	79 (62,7)	47 (37,3)

4.3.5. Đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn Recist

Trong nghiên cứu này, thể tích xạ trị của chúng tôi tuân theo các kỹ thuật xạ trị tiêu chuẩn hiện nay, chỉ bao gồm u và vùng xâm lấn vi thể xung quanh u. Sau điều trị, chúng tôi ghi nhận thấy tỉ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn+ một phần+ ổn định) khá cao, tỉ lệ này chiếm 97,6%. Trong khi đó, tỉ lệ bệnh tiến triển sau điều trị hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide thấp, tỉ lệ này chỉ có 2,4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Antonio về hiệu quả hóa xạ trị đồng thời sau mổ u sao bào độ cao, kết quả nghiên cứu này cho thấy, tỉ lệ kiểm soát bệnh sau hóa xạ trị khá cao chiếm 93%, trong khi đó tỉ lệ bệnh tiến triển sau điều trị thấp, chỉ chiếm 7% [207].

Trước đây, khi tiến hành hóa xạ trị hỗ trợ sau mổ u sao bào độ cao, người ta có khuynh hướng xạ trị toàn bộ não. Tuy nhiên, với sự tiến bộ của các phương pháp và kỹ thuật xạ trị khác nhau, ngày nay, xạ trị khu trú (IFRT) đã trở thành phương pháp xạ trị tiêu chuẩn cho các u sao bào độ cao sau phẫu thuật. Lý giải cho việc xạ trị khu trú dựa theo nhiều nghiên cứu quan sát các loại tái phát của u sao bào độ cao sau xạ trị. Kết quả các nghiên cứu cho thấy, hầu hết các u sao bào độ cao tái phát sau xạ thường có vị trí tái phát tập trung 2cm quanh khối u ban đầu.

Vị trí tái phát này có thể lên đến 80% - 90% các trường hợp tái phát sau xạ, trong đó <10 % là tái phát đa ổ [112], [113], [114]. Thông thường, thể tích

xạ trị phải bao gồm u và vùng xâm lấn vi thể xung quanh u (với liều xạ trị tiêu chuẩn là 60 Gy), do đó thể tích xạ trị thường gồm u và vùng cộng biên quanh u. Nếu khối u được xác định dựa trên độ vùng tăng quang trên CCLVT thì biên cộng thêm quanh u thường là 2-3cm. Trong trường hợp có kết hợp CHT, nếu khối u được xác định dựa trên vùng tăng quang của phim CHT, thì biên cộng thêm quanh u thường là 1,0-2,0 cm.

Sự thay đổi thể tích điều trị từ xạ trị toàn bộ não sang xạ trị khu trú vào u đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là không thay đổi mô hình thất bại điều trị hoặc thay đổi tỷ lệ bệnh nhân tái phát đa ổ. Theo nghiên cứu của Liang, trên 42 bệnh nhân u sao bào độ cao tái phát sau xạ trị khu trú cho thấy: hầu hết vị trí tái phát xảy ra trong vòng 2cm quanh thể tích u ban đầu, có 2 bệnh nhân có tổn thương thứ 2 trong và ngoài vùng cộng biên 2cm quanh u và 2 bệnh nhân có di căn xa [115].

Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên BTCG 8001, bệnh nhân được nhận WBRT 6000cGy hoặc 4300 cGy WBRT sau đó tăng cường thêm (boost) 1720 cGy. Kết quả là không có sự khác biệt về thời gian sống thêm hay tỉ lệ tái phát [5]. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tại Nhật Bản, bệnh nhân được xạ 4000 WBRT cGy sau đó boost 1800 cGy hoặc xạ khu trú vào u 5600 cGy [105]. Một lần nữa, tỷ lệ sống thêm sau 2 năm cũng không khác nhau trong nghiên cứu này (43% so với 39%).

Ngoài ra, liều xạ trị là một yếu tố quan trọng trong xạ trị. Trong nghiên cứu này, liều xạ trị của chúng tôi tuân theo liều xạ trị tiêu chuẩn được nhiều hiệp hội xạ trị khuyến cáo hiện nay là 60 Gy. Trước đây, liều tối ưu của xạ trị vẫn còn nhiều tranh cãi. Khác với u sao bào độ thấp, xạ trị liều thấp có hiệu quả tương đương với liều cao [106]. Trong thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên của MRC thì 444 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 45Gy/20Fx hoặc 60 Gy/30Fx (phân bố ngẫu nhiên với tỉ lệ 1:2). Kết quả là

nhóm 60 Gy đã cải thiện tốt hơn thời gian sống thêm 1 năm (29% so với 39%) và sống thêm trung bình (9 tháng so với 11 tháng) [105]. Trong thử nghiệm lâm sàng của RTOG, bệnh nhân được nhận hoặc 60 Gy WBRT hoặc 60 Gy WBRT sau đó xạ tăng cường thêm 10 Gy. Kết quả không có khác biệt về sự sống thêm trung bình (9,3 tháng so với 8,2 tháng) [107]. Các nhà nghiên cứu tại Đại học Michigan thì nghiên cứu liều xạ tăng dần đến 80 Gy và 90 Gy với 3D-CRT đã cho thấy không có sự khác biệt trong tỉ lệ tái phát hay sống còn [108],[55].

Hơn nữa, phân liều xạ trị cũng là một yếu tố quan trọng trong quá trình điều trị. Trong nghiên cứu này, phân liều xạ trị của chúng tôi tuân theo phân liều xạ trị tiêu chuẩn được nhiều hiệp hội xạ trị khuyến cáo hiện nay là 2Gy/ngày, một tuần xạ trị 5 ngày. Một lần nữa, nhiều thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên được thực hiện bởi nhiều hiệp hội xạ trị như RTOG, EORTC đã không cho thấy bất kỳ lợi ích sống thêm nào khi thực hiện xạ trị phân liều cao (hyperfractionation) khi so sánh với phân liều xạ trị thông thường [104]. Tương tự như vậy, một số thử nghiệm lâm sàng bằng cách sử dụng nhiều phác đồ phân liều cao khác nhau đã được báo cáo. Tuy nhiên, cũng không có nghiên cứu nào cho thấy lợi ích sống còn hơn phác đồ chiếu xạ thông thường. Theo EORTC, khi xạ trị 60 Gy trong phân liều 2Gy/1Fx/ngày thông thường hoặc với 2Gy/3Fx/ngày, mỗi phân liều cách nhau 4 giờ, trong 340 bệnh nhân, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm hay độc tính. Theo RTOG khi so sánh liều 64 và 70,4 Gy trong mỗi 1,6 Gy/Fx và dùng 2Fx/ngày với BCNU cho thấy không có lợi ích nào [208]. Một nghiên cứu khác của Johns Hopkins thử nghiệm phác đồ xạ 30Gy/10Fx sau đó nghỉ 2 tuần và xạ trị thêm 21Gy trong 7Fx trong 219 bệnh nhân cho thấy thời gian sống thêm tương tự như phân tích của nhóm RTOG. Theo Brada, rút ngắn thời gian điều trị một lần nữa lại không cho thấy bất cứ cải thiện nào [209].

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 tỉ lệ kiểm soát bệnh khá cao và tỉ lệ bệnh tiến triển sau điều trị thường thấp.

Bảng 4.12: So sánh đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn Recist

Đáp ứng	Nghiên cứu của Antonio	Nghiên cứu này
	Số ca (%)	Số ca (%)
Hoàn toàn+một phần+ ổn định (DCR)	37 (93)	123 (97,6)
Tiến triển	3(7%)	3 (2,4)

4.4. Thời gian sống thêm

4.4.1. Tỉ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị sau 6 tháng là 91,3%, sau 12 tháng 59,4%, trong đó, tỉ lệ không tiến triển bệnh sau 6 tháng ở nhóm bệnh nhân độ 3 là 64 ca chiếm 97% cao hơn nhóm bệnh nhân độ 4 là 83,3%. Khác biệt này tăng lên sau 12 tháng, tỉ lệ này là 75,6% gồm 48 ca ở nhóm độ 3 và 39,8% gồm 22 ca ở nhóm độ 4. Khác biệt này cũng tăng đáng kể sau 18 tháng. Tỉ lệ này ở nhóm độ 3 là 35 ca, chiếm 62,2% cao hơn gấp đôi so với nhóm bệnh nhân độ 4 là 6 ca chiếm 30,9%. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Stupp. Ở nhóm bệnh nhân u sao bào độ 4, tỉ lệ bệnh tiến triển sau 6 tháng là 53,9%, sau 12 tháng là 26,9%. Kết quả các nghiên 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 [67]. Hoặc theo nghiên cứu của tác giả Donato và cs (báo cáo năm 2007) trên 43 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại bệnh viện Rome

La Sapienza ở Ý từ năm 2002 – 2004, nhằm xác định hiệu quả điều trị và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân u sao bào độ 4 được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ bệnh nhân không bệnh tiến triển sau 1 năm điều trị là 44% [210].

Bảng 4.13: So sánh tỉ lệ bệnh tiến triển ở nhóm độ 4

Tỉ lệ bệnh không tiến triển	Nghiên cứu của Stupp	Nghiên cứu của Donato	Nghiên cứu này
12 tháng	26,9%	44%	39,8%

4.4.2. Thời gian tới khi bệnh tiến triển

Trong nghiên cứu này, trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển là 18,1 tháng, trong đó trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển của nhóm bệnh nhân độ 4 là 8,5 tháng, thấp hơn khi so sánh với trung bình thời gian tới khi bệnh tiến triển của nhóm bệnh nhân độ 3 là 24,7 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của Sijben và cs (báo cáo năm 2008) nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị tới khi bệnh tiến triển là 6 tháng, hay theo nghiên cứu của Niyazi là 6,4 tháng, nghiên cứu của Jeon là 6,7 tháng [58].

Hoặc theo nghiên cứu của Combs và cs (báo cáo năm 2005), một nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 53 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại bệnh viện đại học Heidelberg ở Đức, mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển là 8 tháng [166].

Hay theo nghiên cứu của Jennifer và cs (báo cáo năm 2013), một nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 92 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại Viện y tế Maryland ở Mỹ từ năm 1998 tới năm 2012. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Trung vị thời gian theo dõi là 18,7 tháng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển là 7,6 tháng [167].

Một nghiên cứu mới đây của Noel và cs (báo cáo năm 2014), một nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 54 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại Úc. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật có sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT). Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển là 9,1 tháng [168].

Bảng 4.14: So sánh thời gian tới khi bệnh tiến triển ở nhóm độ 4

Nghiên cứu	Số ca	Trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển (tháng)
Jeon (2009)	79	6,7
Jennifer (2013)	92	7,6
Combs (2005)	53	8
Noel (2014)	54	9,1
Nghiên cứu này	126	8,5

Trong nghiên cứu này, phần lớn khoảng tuổi của nam giới là 20-50 tuổi, chiếm 45 ca (65,2%). Tương tự, ở nữ giới, có 36 ca trong nhóm 20-50 tuổi chiếm tỉ lệ 63,2%. Nhóm bệnh nhân lớn tuổi (>50 tuổi) ở nam có 21 ca (30,4%), ở nữ có 16 ca (28,1%). Hiện nay, một số nghiên cứu cho thấy, hóa xạ đồng thời với Temozolomide cũng có vai trò trong cải thiện thời gian tới

khi bệnh tiến triển ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi này. Theo nghiên cứu của Niyazi và cộng sự (báo cáo năm 2012), một nghiên cứu hồi cứu mô tả, khảo sát trên 43 bệnh nhân lớn tuổi (>70 tuổi) có u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomie tại bệnh viện đại học Ludwig-Maximilians ở Đức. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide ở bệnh nhân lớn tuổi có u sao bào độ cao. Những bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Liều temozolomide: 75mg/m² mỗi ngày trong quá trình xạ trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ là 6,4 tháng và 8,8 tháng. Nghiên cứu này cho thấy bệnh nhân u sao bào độ cao ở người lớn tuổi được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomie có thời gian sống thêm toàn bộ được cải thiện hơn so với nhóm xạ trị đơn thuần trước đây [58].

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được điều trị liều Temozolomide tiêu chuẩn 75mg/m²/ngày. Kết quả thời gian tới khi bệnh tiến triển của chúng tôi tương tự như các tác giả ngoài nước. Với ưu thế thuận tiện, bệnh nhân dễ dàng sử dụng bằng Temozolomide đường uống, hiệu quả này đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Ngày nay, nhiều phương pháp và phác đồ sử dụng Temozolomide cũng đã được nghiên cứu. Tuy nhiên, cho tới nay, vẫn chưa có phác đồ hay phương pháp sử dụng nào vượt trội hơn so với liều tiêu chuẩn 75mg/m²/ngày trong quá trình xạ trị và 150-200mg/m²/ngày, mỗi 5 ngày trong chu kỳ 28 ngày nếu được điều trị hỗ trợ nối tiếp sau xạ.

Theo nghiên cứu của Gilbert và cộng sự (báo cáo năm 2011), một thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên pha III, khảo sát trên 833 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomie. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ nối tiếp Temozolomide liều tiêu chuẩn 150-200 mg/m²/ngày

trong 5 ngày, chu kỳ 28 ngày so với liều liên tục hằng ngày 75-100 mg/m²/ngày từ ngày 1 đến ngày 21, chu kỳ 28 ngày. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy.

Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide liều tiêu chuẩn 150-200 mg/m²/ngày là 5,5 tháng và 16,6 tháng so với nhóm không có ức chế gen MGMT là 6,7 tháng và 14,9 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P=0,63$). Kết quả nghiên cứu này cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ [211].

4.4.3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Ở nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 25,5 tháng, trong đó, trung bình thời gian sống thêm ở bệnh nhân độ 3 là 27,2 tháng còn bệnh nhân độ 4 là 18,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu nước ngoài khác về hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời ở các bệnh nhân u sao bào độ cao. Theo nghiên cứu của Kanno và cộng sự (báo cáo năm 2012), một nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 111 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại bệnh viện đại học Hokkaido ở Nhật từ năm 2006 tới 2009. Trong đó có 42 bệnh nhân u sao bào độ 3 và 69 bệnh nhân u sao bào độ 4. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau phẫu thuật và các yếu tố tiên lượng của mô bệnh học. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ sau thời gian theo dõi là 24,3 tháng [212].

Theo nghiên cứu của Aboziada và cộng sự (báo cáo năm 2012), một nghiên cứu tiền cứu mô tả, khảo sát trên 54 bệnh nhân u sao bào được điều trị tại Viện ung thư phía Nam Ai Cập từ năm 1996 – 1999. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật,

trong đó có 12 bệnh nhân u sao bào độ thấp, 24 bệnh nhân u sao bào độ 3, và 18 bệnh nhân u sao bào độ 4. Kết quả nghiên cứu này cho thấy: trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân độ 3 và 4 sau thời gian theo dõi là 25 tháng [213].

Bảng 4.15: So sánh thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ	Nghiên cứu của Kanno	Nghiên cứu của Aboziada	Nghiên cứu này
OS (tháng)	24,3	25	25,5

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy trung bình thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân u sao bào độ 3 sau hóa xạ đồng thời với Temozolomide toàn bộ là 27,2 tháng. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu nước ngoài khác về hóa xạ đồng thời.

Nghiên cứu của Feyzi và cộng sự (báo cáo năm 2012), một nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 20 bệnh nhân u sao bào độ 3 được điều trị tại bệnh viện đại học Baskent ở Thổ Nhĩ Kỳ từ năm 2005 tới 2009. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị là 27,1 tháng [214]. Kết quả này gần tương đồng với thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân độ 3 của chúng tôi.

Ngoài ra, khi so sánh với các kiểu cách phối hợp điều trị hỗ trợ sau mổ. Kết quả của chúng tôi cải thiện hơn khi so sánh với phác đồ hóa xạ tuần tự trước đây. Theo phác đồ này, bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa trị với Temozolomide trước, sau đó mới kết hợp với xạ trị đơn thuần sau mổ. Theo nghiên cứu của Gilbert và cộng sự (báo cáo năm 2002), một nghiên cứu mô tả, đa trung tâm, khảo sát trên 57 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị

tại Hoa Kỳ từ năm 1996 - 1999 Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp xạ trị kết hợp thêm với Temozolomide tuần tự sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu này có 21 bệnh nhân u sao bào độ 3 và 36 bệnh nhân u sao bào độ 4. Kết quả nghiên cứu này cho thấy: trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân độ 3 sau thời gian theo dõi chỉ là 23,5 tháng [215].

Bảng 4.16: So sánh thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm độ 3

Thời gian sống thêm toàn bộ	Nghiên cứu của Gilbert	Nghiên cứu của Feyzi	Nghiên cứu này
OS (tháng)	23,5	27,1	27,2

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy trung bình thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân u sao bào độ 4 sau hóa xạ đồng thời với Temozolomide toàn bộ là 18,9 tháng. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu nước ngoài khác. Theo nghiên cứu của Stummer và cs(báo cáo năm 2008), nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 16,3 tháng, các tác giả khác cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu của Lovey là 17 tháng, nghiên cứu của Jennifer là 17,9 tháng [51], [216], [167].

Theo nghiên cứu của Lovey và cs (báo cáo năm 2013), một nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 210 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại bệnh viện ung thư Budapest ở Hungary từ năm 2005 - 2013. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị là 17 tháng [216].

Nghiên cứu của Jennifer và cộng sự báo cáo năm 2013 là nghiên cứu hồi cứu mô tả, khảo sát trên 90 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại Hoa Kỳ từ năm 1998 tới 2012. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị là 17,9 tháng [167].

Nghiên cứu của Noel và cộng sự báo cáo năm 2014 cũng là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 54 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại Úc. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị là 17,4 tháng [168].

Ngoài ra, khi đánh giá hiệu quả của hóa xạ đồng thời sau mổ với Temozolomide ở các bệnh nhân u sao bào độ 4 tại các nước Châu Á. Kết quả cũng đáng khích lệ, theo nghiên cứu của Jeon và cộng sự báo cáo năm 2009 là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 79 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại Hàn Quốc. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị là 18,3 tháng [217].

Bảng 4.17: So sánh thời gian sống thêm ở nhóm độ 4

Nghiên cứu	Số ca	Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)
Stummer (2008)	66	16,3
Lovey (2013)	210	17
Noel (2014)	54	17,4
Jennifer (2013)	92	17,9
Jeon (2009)	79	18,3
Nghiên cứu này	126	18,9

4.4.4. Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 1 năm sau điều trị là 80,8%. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu nước ngoài khác về tỷ lệ sống thêm sau hóa xạ trị đồng thời ở các bệnh nhân u sao bào độ cao.

Nghiên cứu của Corsa và cộng sự (báo cáo năm 2006) là nghiên cứu hồi cứu mô tả, khảo sát trên 128 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại bệnh viện đại học Bari ở Ý từ năm 1994 tới 2001. Trong số 64 bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật, có 21 bệnh nhân u sao bào độ 3 và 43 bệnh nhân u sao bào độ 4. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ sống thêm sau 1 năm điều trị của nhóm bệnh nhân độ 3 và 4 là 73% [218].

Bảng 4.18: So sánh tỷ lệ sống thêm sau 1 năm

Nghiên cứu	Nghiên cứu của Corsa	Nghiên cứu này
Tỷ lệ sống thêm sau 1 năm	73%	80,8 %

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 6 tháng ở nhóm bệnh nhân độ 3 là 65 ca, chiếm 98,5%, cao hơn nhóm bệnh nhân độ 4 là 53 ca, chiếm 88,3%. Khác biệt này tăng dần sau 12 tháng, theo đó tỷ lệ này ở nhóm độ 3 là 92,3% còn nhóm độ 4 là 66,5%. Khác biệt này tăng lên đáng kể sau 18 tháng. Tỷ lệ này ở nhóm độ 3 là 46 ca (83,8%) cao hơn gấp đôi so với nhóm bệnh nhân độ 4 : 13 ca (42,1%). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Combs và cs (báo cáo năm 2005) là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 53 bệnh nhân u sao bào độ 4 được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật tại bệnh viện đại học Heidelberg ở Đức. Kết

quả nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ bệnh nhân độ 4 sống thêm sau 1 năm điều trị là 72% [166].

Hoặc nghiên cứu của Donato và cs (báo cáo năm 2007) là nghiên cứu tiền cứu mô tả, khảo sát trên 43 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại bệnh viện Rome La Sapienza ở Ý từ năm 2002 - 2004. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả điều trị và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ bệnh nhân độ 4 sống thêm sau 1 năm điều trị là 71% [210].

Ngoài ra, nghiên cứu của Stupp và cs (báo cáo năm 2005) là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên, khảo sát trên 573 bệnh nhân u sao bào độ cao tại 85 trung tâm ung thư khác nhau. Trong đó bệnh nhân chia làm 2 nhóm xạ trị đơn thuần sau phẫu thuật và hóa xạ đồng thời sau phẫu thuật với Temozomide. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả điều trị và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Trung vị thời gian theo dõi 28 tháng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ bệnh nhân độ 4 sống thêm sau 1 năm điều trị hóa xạ đồng thời với Temozolomide là 61,1% [67]. Hoặc theo nghiên cứu của Wolfgang và cs (báo cáo năm 2012) là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có chia nhóm ngẫu nhiên, khảo sát trên 584 bệnh nhân u sao bào độ cao ở người lớn tuổi từ năm 2005 tới 2009. Trong đó bệnh nhân chia làm 2 nhóm xạ trị đơn thuần sau phẫu thuật và hóa xạ đồng thời sau phẫu thuật với Temozomide. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả điều trị và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Trung vị thời gian theo dõi 25,2 tháng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ bệnh nhân độ 4 sống thêm sau 1 năm điều trị hóa xạ đồng thời với Temozolomide là 66,7%.

Bảng 4.19: So sánh tỉ lệ sống thêm ở nhóm độ 4

Nghiên cứu	Số ca	Tỉ lệ thời gian sống thêm sau 1 năm
Combs (2005)	53	72%
Donato (2007)	43	71%
Stupp (2005)	573	61,1%
Wolfgang (2012)	584	66,7%
Nghiên cứu này	126	66,5%

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được điều trị liều Temozolomide tiêu chuẩn là $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Kết quả điều trị của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả ngoài nước. Với ưu thế thuận tiện, bệnh nhân dễ dàng sử dụng bằng Temozolomide đường uống, hiệu quả này đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng. Một số phác đồ khác của Temozolomide cũng đã được nghiên cứu, tuy nhiên không có phác đồ nào hiệu quả hơn phác đồ $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Theo nghiên cứu pha III của RTOG 0525 so sánh phác đồ tiêu chuẩn so với liều liên tục hằng ngày $75\text{-}100\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ từ ngày 1 đến ngày 21, chu kỳ 28 ngày. Kết quả nghiên cứu này cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ [211].

Cho tới nay, để hóa trị u sao bào độ cao thì Temozolomide là thuốc được ưu tiên và được nhiều hiệp hội ung thư khuyến cáo sử dụng. Đặc biệt đối với bệnh nhân lớn tuổi, temozolomide bằng đường uống là thuận tiện trong việc sử dụng và có hiệu quả trong việc cải thiện thời gian tới khi bệnh tiến triển hay thời gian sống thêm toàn bộ [67], [68]. Do lo ngại về độc tính liên quan đến xạ trị ở bệnh nhân lớn tuổi, hóa trị liệu với temozolomide đã được nghiên

cứu như là một liệu pháp thay thế cho xạ trị. Một số nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả của Temozolomide trong việc cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân lớn tuổi. Tuy nhiên, để giảm độc tính so với người trẻ tuổi thì liều lượng, phác đồ điều trị và thời gian điều trị Temozolomide tối ưu nhất hiện vẫn còn nhiều tranh cãi và được nghiên cứu tiếp [69], [70], [71], [72], [73]. Theo 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên dân số lớn là nghiên cứu Methusalem (NOA-08) và nghiên cứu EORTC-NCIC. Mục tiêu của 2 thử nghiệm lâm sàng này là so sánh đánh giá hiệu quả của hóa trị liệu Temozolomide so với xạ trị đơn thuần. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của 2 thử nghiệm lâm sàng này lại mâu thuẫn với nhau.

Theo nghiên cứu Methusalem (NOA-08), 373 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên để điều trị đơn thuần hoặc xạ trị hoặc hóa trị. Xạ trị với tổng liều 54-60Gy trong 27-30 phân liều (1,8-2Gy mỗi phân liều). Hóa trị gồm Temozolomide (100 mg/m²/ngày trong bảy ngày, lặp lại chu kỳ mỗi 14 ngày) [219]. Nghiên cứu được báo cáo tại ASCO 2010. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân được xạ trị đơn thuần có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn so với nhóm hóa trị đơn thuần (293 ngày so với 245 ngày của nhóm hóa trị, tỉ lệ sống thêm sau 1 năm 38% so với 31% của nhóm hóa trị. HR= 1,24). Hơn nữa, nhóm hóa trị có độc tính nghiêm trọng hơn nhóm được xạ trị đơn thuần [219]. Trái lại theo nghiên cứu của NCBTSG, 342 bệnh nhân cũng được phân nhóm ngẫu nhiên vào một trong hai nhánh điều trị: xạ trị đơn thuần hay hóa trị đơn thuần, trong đó tổng liều xạ trị là 60 Gy trong 30 phân liều hoặc 34 Gy trong 10 phân liều, hóa trị liệu với Temozolomide (200 mg/m²/ngày trong năm ngày với chu kỳ lặp lại mỗi 28 ngày) [220]. Nghiên cứu này cũng được báo cáo tại ASCO 2010. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, trung vị thời gian sống thêm của các nhóm xạ 60Gy, 34Gy, Temozolomide tương ứng là 6 tháng, 7,5 tháng, 8,3 tháng, Khác biệt giữa nhóm dùng Temozolomide và

nhóm xạ trị đơn thuần 60Gy là có ý nghĩa thống kê [220]. Ngoài ra theo nghiên cứu của EORTC-NCIC trên 573 bệnh nhân trong đó có 30% bệnh nhân có độ tuổi từ 61-70 tuổi. Kết quả nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi cho thấy, không có sự cải thiện thời gian sống thêm trong các phương thức điều trị khác nhau so với xạ trị đơn thuần (10,9 tháng so với 10,8 tháng). Tuy nhiên có sự cải thiện tỉ lệ sống thêm sau 2 năm ở những nhóm có điều trị Temozolomide so với nhóm xạ trị đơn thuần (22% so với 6%, HR: 0,7, 95%: 0,5-0,97) [221].

Trong nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân độ 4 được hóa xạ đồng thời với Temozolomide có trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 18,9 tháng. Kết quả của chúng tôi thấp hơn khi so sánh với các tác giả có điều trị kết hợp thêm thuốc Bevacizumab hay thuốc Cilengitide vào phác đồ hóa xạ đồng thời với Temozolomide.

Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng gắn kết yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), thuốc giúp ức chế sự phát triển của các mạch máu bất thường trong u. Hiệu quả của Bevacizumab đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Theo nghiên cứu của Lai và cộng sự báo cáo năm 2011, đây là thử nghiệm lâm sàng pha II, khảo sát trên 70 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide kết hợp Bevacizumab tại 66 trung tâm thần kinh Reed ở Hoa Kỳ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide kết hợp Bevacizumab ở bệnh nhân u sao bào độ cao. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Liều temozolomide: 75mg/m² mỗi ngày trong quá trình xạ, liều bevacizumab: 10 mg/kg mỗi hai tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ là 13,6 tháng và 19,6 tháng [222]. Nghiên cứu này cho thấy, bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ

với Temozolomide kết hợp bevacizumab có thời gian sống thêm toàn bộ cải thiện tốt hơn so với nhóm hóa xạ trị trước đây. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu đối đầu để chứng minh được hiệu quả của phác đồ kết hợp này

Một thuốc khác kết hợp vào hóa xạ trị đồng thời là các thuốc đối kháng integrin. Integrins có liên quan đến sự tăng sinh tế bào nội mô và sự xâm nhập xung quanh u. Cilengitide là một Pentapeptide hoạt động như một chất đối kháng integrin có chọn lọc, nó có hoạt tính chống sự tăng sinh u trực tiếp và ức chế luôn sự hình thành mạch máu quanh u. Cilengitide đã được đánh giá hiệu quả trong điều trị u sao bào độ cao qua các thử nghiệm lâm sàng pha I, pha II [223], [224], [225]. Các nghiên cứu này đã chứng minh được thuốc Cilengitide có độ dung nạp tốt và có cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân u sao bào độ cao khi hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide có kết hợp thêm Cilengitide. Theo nghiên cứu của Stupp và cộng sự, báo cáo năm 2010, đây là nghiên cứu tiền cứu mô tả, khảo sát trên 52 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide kết hợp Cilengitide tại bệnh viện đại học Lausanne ở Thụy Sĩ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide kết hợp Cilengitide ở bệnh nhân u sao bào độ cao. Bệnh nhân trong nghiên cứu này được xạ trị với liều xạ 60Gy. Liều temozolomide: 75mg/m² mỗi ngày trong quá trình xạ, liều Cilengitide: 500 mg, truyền ngày 1 và 4 mỗi tuần.

Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ là 8 tháng và 16,1 tháng, tỉ lệ bệnh không tiến triển sau 6 tháng và 12 tháng là 69% và 54%; tỉ lệ sống thêm toàn bộ sau 12 tháng và 24 tháng là 68% và 35%. Nghiên cứu này cho thấy, bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ trị đồng thời sau mổ với Temozolomide kết hợp Cilengitide có thời gian sống thêm toàn bộ cải thiện tốt hơn so với nhóm hóa

xạ trị trước đây. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu đối đầu để chứng minh được hiệu quả của phác đồ kết hợp này. Hiện nay người ta đang thử nghiệm lâm sàng pha III (nghiên cứu NCT00689221) để so sánh đối đầu hiệu quả điều trị của Cilengitide so với Temozolomide trong hóa xạ trị đồng thời sau mổ u sao bào độ cao và cho tới nay, nghiên cứu này vẫn đang còn tiếp tục. Một tiến bộ khác trong kết hợp thuốc vào phác đồ hóa xạ đồng thời với Temozolomide là các vắc xin, đây là các biến thể đột biến trong các thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) được thể hiện trong khoảng một phần ba các u sao bào độ cao. Một chuỗi peptide từ biến thể này được đưa vào một loại vắc-xin để điều trị cho bệnh nhân u sao bào độ cao sau hóa xạ trị. Theo nghiên cứu pha II của Blayney trên các bệnh nhân sau phẫu thuật được hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide. Bệnh nhân được điều trị với vắc xin này hàng tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân được điều trị với vắc xin này có cải thiện thời gian tới khi bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ so với điều trị tiêu chuẩn [226].

4.5. Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm

4.5.1. Thời gian sống thêm và giới

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy trung vị thời gian sống thêm ở nam giới: 25,5 tháng còn ở bệnh nhân nữ giới là 26,4 tháng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p=0,792$. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác: theo nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, giới không là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân u sao bào độ cao sau điều trị.

Theo nghiên cứu của Corsa và cộng sự báo cáo năm 2006. Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, Trong số 64 bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật, có 35 bệnh nhân là nam và 29 bệnh nhân là nữ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ

đồng thời sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, giới tính không là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị [218].

Hay theo nghiên cứu của Narendra và cs (báo cáo năm 2013), một nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 439 bệnh nhân u sao bào độ 4 được được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hoá xạ đồng thời sau phẫu thuật, qua đó xác định các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân sau điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy giới không là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị [227].

Tuy nhiên, khi so sánh với các nghiên cứu khác về u sao bào độ thấp thì giới tính là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm. Theo Nguyễn Quang Hùng, thời gian sống trung bình của nam là 51,22 tháng, độ tin cậy 95% trong khoảng 37,4-65,1. Thời gian sống trung bình của nữ là 25,35 tháng, độ tin cậy 95% trong khoảng 17,3-33,4. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [206].

Các nghiên cứu trên cho thấy, giới tính có thể là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm sau điều trị ở các bệnh nhân u sao bào độ thấp. Tuy nhiên, ở các bệnh nhân u sao bào độ cao, giới tính thường không là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân sau điều trị.

4.5.2. Thời gian sống thêm và độ mô học

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy trung bình thời gian sống thêm ở bệnh nhân độ 3 là 27,2 tháng còn ở bệnh nhân độ 4 là 18,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy độ mô học là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân u sao bào độ cao sau điều trị.

Nghiên cứu của Curran và cs (báo cáo năm 1993) là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 1578 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại Trung Tâm

ung thư Fox Chase tại Mỹ. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân sau điều trị. Với thời gian theo dõi từ 4,7-58,6 tháng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy độ mô học là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị [158].

Hoặc theo nghiên cứu của Hiromi và cs báo cáo năm 2012. Đây là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 111 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại bệnh viện đại học Hokkaido ở Nhật từ năm 2000 tới – 2009, trong đó có 42 bệnh nhân là độ 3 và 69 bệnh nhân là độ 4. Mục tiêu nghiên cứu này nhằm xác định các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân sau điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ mô học là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị [212].

Nghiên cứu của Corsa và cộng sự (báo cáo năm 2006) là nghiên cứu hồi cứu mô tả, Trong số 64 bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật, có 21 bệnh nhân u sao bào độ 3 và 43 bệnh nhân u sao bào độ 4. Mục tiêu nghiên cứu nhằm xác định hiệu quả của phương pháp hóa xạ đồng thời sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ mô học là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị [218].

Các nghiên cứu trên cho thấy, mặc dù cùng một phác đồ điều trị, tuy nhiên ở các bệnh nhân u sao bào độ cao, độ mô học thường là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân. Trong đó, những bệnh nhân u sao bào độ 4 thường có thời gian sống thêm thấp hơn so với nhóm bệnh nhân u sao bào độ 3.

4.5.3. Thời gian sống thêm và tổng trạng

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thấy trung vị thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân có ECOG 01 là 24,4 tháng còn ở nhóm bệnh nhân ECOG 02 là 18,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, theo nhiều nghiên cứu

trong và ngoài nước cho thấy tổng trạng theo ECOG là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân u sao bào độ cao sau điều trị.

Nghiên cứu của Lovey và cs (báo cáo năm 2013) là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 210 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu này có 199 bệnh nhân có chỉ số tổng trạng theo ECOG 0,1 (95%), 11 bệnh nhân có ECOG 2 (5%). Kết quả nghiên cứu này cho thấy chỉ số tổng trạng theo ECOG là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị [216].

Khi so sánh với các tác giả khác dùng chỉ số tổng trạng KPS thì kết quả của chúng tôi cũng tương tự. Nghiên cứu của Ulutin và cs (báo cáo năm 2006) là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 70 bệnh nhân u sao bào độ cao được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật tại bệnh viện Gata ở Thổ Nhĩ Kỳ từ năm 1996 - 2004. Mục tiêu nghiên cứu nhằm xác định hiệu quả điều trị của phương pháp hóa xạ đồng thời sau phẫu thuật và các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân sau điều trị. Với trung vị thời gian theo dõi là 10,3 tháng. Tổng trạng đánh giá theo thang điểm KPS. Thời gian sống thêm tính theo phương pháp Kaplan Meier. Kết quả nghiên cứu này cho thấy chỉ số tổng trạng theo KPS cũng là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị [228].

Các nghiên cứu trên cho thấy tổng trạng là yếu tố quan trọng, ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Việc sử dụng các thang điểm khác nhau để đánh giá tổng trạng còn tùy vào điều kiện thực tế của các trung tâm ung thư khác nhau. Tuy nhiên, việc sử dụng thang điểm Karnofski hay ECOG đều phản ánh khách quan đáp ứng điều trị và chỉ số này đều là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm ở bệnh nhân u sao bào độ cao sau hóa xạ trị.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 126 bệnh nhân u sao bào độ cao được xạ trị kết hợp với Temozolomide sau phẫu thuật, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Hiệu quả điều trị :

Xạ trị bằng máy gia tốc liều 60Gy kết hợp Temozolomide sau phẫu thuật là phương pháp điều trị đáp ứng cao, có hiệu quả, giúp cải thiện triệu chứng cơ năng:

- Đáp ứng cơ năng: $\geq 50\%$ (96,8%), $<50\%$ (3,2%)
- Kích thước u sau xạ nhỏ hơn so với trước xạ : 4,5cm so với 5cm
- Tỷ lệ kiểm soát bệnh (hoàn toàn + một phần + ổn định) là 97,6%. Tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị hóa xạ trị đồng thời sau mổ với temozolomide thấp (2,4%).
- Hồi phục sau xạ: sinh hoạt và làm việc bình thường 11,9%, sinh hoạt bình thường 83,3% và sinh hoạt cần sự trợ giúp 4,8%.
- Trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển là 18,1 tháng, trong đó nhóm bệnh nhân độ 4 là 8,5 tháng, độ 3 là 24,7 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị sau 6 tháng: 91,3%, 12 tháng : 59,4%, 18 tháng : 47,6%.
- Trung vị thời gian thời gian sống thêm toàn bộ 25,5 tháng, trong đó nhóm bệnh nhân độ 3 : 27,2 tháng còn bệnh nhân độ 4 là 18,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị 6 tháng : 94,4%, 12 tháng : 80,8%, 18 tháng : 66,1%.
- Yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm: tổng trạng, độ mô học.

2. Tác dụng không mong muốn

Xạ trị bằng máy gia tốc liều 60Gy kết hợp Temozolomide sau phẫu thuật là phương pháp điều trị an toàn, ít độc tính:

- Phần lớn bệnh nhân tuân thủ phác đồ điều trị. Tỷ lệ gián đoạn điều trị thấp chỉ 23%. Với trung vị ngày gián đoạn là 5 ngày.

- Các chỉ số huyết học của bệnh nhân thường không thay đổi so với trước điều trị. Trong đó tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là giảm tiểu cầu có 25 ca chiếm 19,8%, giảm huyết sắc tố có 22 ca chiếm 17,5%, giảm bạch cầu có 6 ca chiếm 4,8%.

- Đa phần chức năng gan thận của bệnh nhân cũng thường không thay đổi so với trước điều trị. Tỷ lệ sau điều trị tăng creatinin độ 1: 0% và tỷ lệ tăng AST độ 1 : 5,6% và tăng ALT độ 1 : 15,1%, độ 2 0,8%

- Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa không cao. Trong đó thường là buồn nôn (22,2%), tiêu chảy (0,8%), táo bón(0,8%),

- Tác dụng không mong muốn trên da là thường gặp. Đa phần là không nghiêm trọng. Trong đó tỷ lệ viêm da vùng xạ độ 1(95,2%), rụng tóc độ 1(93,7%), độ 2(1,5%), đau vùng xạ (7,1%).

KIẾN NGHỊ

Sau nghiên cứu 126 bệnh nhân u sao bào độ cao được điều trị tại Trung Tâm Ung Bướu Chợ Rẫy chúng tôi kiến nghị như sau:

1. Phác đồ hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật u sao bào độ cao nên được xem là phương pháp điều trị có thể nhân rộng ở nước ta vì an toàn, dễ thực hiện và có hiệu quả.
2. Cần thực hiện các nghiên cứu bước đầu về phối hợp thêm các thuốc mới vào kỹ thuật xạ trị mới nhằm cải thiện hơn nữa kết quả điều trị đã đạt được từ nghiên cứu này cho các bệnh nhân u sao bào độ cao sau phẫu thuật.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng, Nguyễn Vượng và cs (2016). Biến chứng gan thận của 92 bệnh nhân u sao bào độ cao sau hóa xạ đồng thời với Temozolomide, *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*, số 1, năm 2016, trang 138-143
2. Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng, Nguyễn Vượng và cs (2016). Đáp ứng điều trị của 96 bệnh nhân u sao bào độ cao sau hóa xạ đồng thời với Temozolomide, *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*, số 1, năm 2016, trang 151-156

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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, 923.
2. DeVita Jr VT, Hellman S, Steven A (2005). *Principles and practice of oncology*, 7 ed, JB Lippincott, Philadelphia.
3. Ann B, Jane D, Stephen M , et al (2009). *Practical Radiotherapy Planning*, Hodder Arnold, London.
4. Jalali R , Basu A, Gupta T, et al (2007). Encouraging experience of concomitant Temozolomide with radiotherapy followed by adjuvant Temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme: single institution experience. *J Neurosurg*, 21(6), 583-587.
5. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al (1989). Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma, Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg*, 71(1), 1-9.
6. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al (2007). Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*, 25, 867-890.
7. 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, 213–219.
8. Martin JH, Leonard ME, Radzyner HJ (2002). *Neuroanatomy: text and atlas*, McGraw-Hill,
9. Perez CA, Brady LW, Halperin EC (2008). *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
10. Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, et al (2005). A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County. *Cancer*, 104, 2798–2806.

11. Chojnacka M, Skowronska-Gardas A, Pedziwiatr K, et al (2012). Reirradiation of relapsed brain tumors in children. *Rep Pract Oncol Radiother*, 17, 32-37.
12. Kachanov DY, Dobrenkov KV, Shamanskaya TV, et al (2008). Solid tumors in young children in Moscow Region of Russian Federation. *Radiol Oncol*, 42, 39–44.
13. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114, 97-109.
14. Ohgaki H (2009). Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol*, 472, 323–342.
15. Ohgaki H (2005). Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathology*, 25, 1–7.
16. Ohgaki H, Kleihues P (2005). Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*, 109, 93–108.
17. Phillips TL, Hoppe R, Roach M (2010). *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*, Elsevier Saunder, Philadelphia.
18. Ardebili SY, Zajc I, Gole B, et al (2011). CD133/prominin1 is prognostic for GBM patient's survival, but inversely correlated with cysteine cathepsins' expression in glioblastoma derived spheroids. *Radiol Oncol*, 45, 102–115.
19. Velnar T, Smrde U, Popovic M, et al (2010). Genetic markers in oligodendroglial tumours. *Radiol Oncol*, 44, 13–18.
20. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, et al (2009). Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol*, 27, 5743–5750.
21. Wen PY, Kasari S (2008). Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*, 359, 492–507.
22. Brennan C (2011). Genomic profiles of glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 11, 291–297.

23. Connelly JM, Malkin MG (2007). Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7, 208–214.
24. Kim R, Kesari S, Carter B, et al (2012). Genomic profiling of glioblastoma: convergence of fundamental biologic tenets and novel insights. *J Neurooncol*, 107, 1–12.
25. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, et al (2011). Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol*, 28, 13–24.
26. Purow BW, Schiff D (2010). Glioblastoma genetics: in rapid flux. *Discov Med*, 9(45), 125–131.
27. Sulman EP, Guerrero M, Aldape K, (2009). Beyond grade: molecular pathology of malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol*, 19, 142–149.
28. Calvar JA, Meli FJ, Romero C, et al (2005). Characterization of brain tumors by MRS, DWI and Ki-67 labeling index. *J Neurooncol*, 72, 273-280.
29. David NL, Arie P, Guido R, et al (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 131(6), 803-820.
30. Hentschel SJ, Lang FF (2003). Current surgical management of glioblastoma. *Cancer*, 9, 113–125.
31. Oszvald A, Güresir E, Setzer M, et al (2012). Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age. *J Neurosurg*, 116, 357–364.
32. Michael AB , Mannudeep KK (2008). *Imaging in Oncology*, Springer, New York.
33. Albayrak B, Samdani AF, Black PM (2004). Intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Acta Neurochir*, 146, 543-556.
34. Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG (2005). MRI in treatment of adult gliomas. *Lancet Oncol*, 3, 167-175.
35. Cha S (2006). Update on brain tumor imaging: From anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol*, 3, 475-487.

36. Poussaint TY, Rodriguez D (2006). Advanced neuroimaging of pediatric brain tumors: MR diffusion, MR perfusion, and MR spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am*, 16, 169-192.
37. Sun D, Liu Q, Liu W, Hu W (2000). Clinical application of 201Tl SPECT imaging of brain tumors. *J Nucl Med*, 41, 5.
38. Black KL, Hawkins RA, Kim KT, et al (1989). Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg*, 71, 342.
39. Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, et al (1987). Thallium-201 brain tumor imaging: a comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med*, 28, 47.
40. Slizofski WJ, Krishna L, Katsetos CD, et al (1994). Thallium imaging for brain tumors with results measured by a semiquantitative index and correlated with histopathology. *Cancer*, 74, 3190.
41. Vertosick FT Jr, Selker RG, Grossman SJ, Joyce JM (1994). Correlation of thallium-201 single photon emission computed tomography and survival after treatment failure in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 34, 396.
42. Burton EC, Prados MD (2000). Malignant gliomas. *Curr Treat Options Oncol*, 1, 459-468.
43. Colman H, Aldape K (2008). Molecular predictors in glioblastoma: toward personalized therapy. *Arch Neurol*, 65, 877-883.
44. Curran Jr WJ, Scott CB, Horton J, et al (1993). Does extent of surgery influence outcome for astrocytoma with atypical or anaplastic foci (AAF)? A report from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26, 239.
45. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, et al (2011). Radiochemotherapy with temozolomide for patients with glioblastoma. Prognostic factors and long-term outcome of unselected patients from a single institution. *Strahlenther Onkol*, 187, 722-728.
46. Mangiola A, Anile C, Pompucci A, et al (2010). Glioblastoma therapy: going beyond Hercules Columns. *Expert Rev Neurother*, 10, 507-514.

47. Pouratian N, Asthagiri A, Jagannathan J, et al (2007). Surgery insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas (Review). *Nat Clin Pract Neurol*, 3, 628-639.
48. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al (2008). Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*, 67, 139–152.
49. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al (2001). A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Neurosurgery*, 95, 190–198.
50. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al (2002). Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Practice Radiother Oncol*, 64, 259–273.
51. 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, 564–576.
52. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al (1993). Influence on location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26, 239-244.
53. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, et al (1993). A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg*, 78, 909.
54. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, et al (2006). Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. *J Clin Oncol*, 24, 1253-1265.
55. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al (2002). Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 20, 2267-2276.
56. Dresemann G (2010). Temozolomide in malignant glioma. *Onco Targets Ther*, 3 139–146.

57. Kaloshi G, Benuaich-Amiel A, Diakite F, et al (2007). Temozolomide for low grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology*, 68, 1831-1836.
58. Niyazi M, Schwarz SB, Suchorska B, et al, (2012). Radiotherapy with and without temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol*, 188, 154–159.
59. Ramakrishna R, Kim L, Rostomily R (2011). Glioblastoma: the importance of not being ageist. *World Neurosurg*, 76, 369–370.
60. Scott JG, Suh JH, Elson P, et al (2011). Aggressive treatment is appropriate for glioblastoma multiforme patients 70 years old or older: a retrospective review of 206 cases. *Neuro Oncol*, 13, 428–436.
61. Ziobro M, Rolski J, Grela-Wojewoda A, et al (2008). Effects of palliative treatment with temozolomide in patients with highgrade gliomas. *Neurol Neurochir Pol*, 42, 210–205.
62. Trinh VA, Patel SP (2009). The safety of temozolomide in the treatment of malignancies. *Expert Opin Drug Saf*, 8, 493–499.
63. McDonald MW, Shu HK, Curran WJ, et al (2011). Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79, 130–136.
64. Yung WK, Albright RE, Olsen J, et al (2000). A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*, 83, 588.
65. Newlands ES, Stevenst MF, Wedge SR, et al (1997). Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treatment Reviews*, 23, 35-61.
66. Brada M, Stenning S, Gabe R, et al (2010). Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*, 28, 4601.
67. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352, 987-996.

68. Stupp R, Hegi ME, Mason WP (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC–NCIC trial. *Lancet Oncol*, 10, 459–466.
69. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, et al (2003). Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer*, 97, 2262.
70. Chinot OL, Barrie M, Frauger E, et al (2004). Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer*, 100, 2208.
71. Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, et al (2011). Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol*, 29, 3050.
72. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al (2009). Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer*, 115, 3512.
73. Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al (2003). A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer*, 97, 657.
74. Rodriguez LA, Prados M, Silver P, et al (1989). Reevaluation of procarbazine for the treatment of recurrent malignant central nervous system tumors. *Cancer*, 64, 2420.
75. Fulton D, Urtasun R, Forsyth P (1996). Phase II study of prolonged oral therapy with etoposide (VP16) for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol*, 27, 149.
76. Chamberlain MC, Kormanik PA (1999). Salvage chemotherapy with tamoxifen for recurrent anaplastic astrocytomas. *Arch Neurol*, 56, 703.
77. Couldwell WT, Hinton DR, Surnock AA, et al (1996). Treatment of recurrent malignant gliomas with chronic oral high-dose tamoxifen. *Clin Cancer Res*, 2, 619.

78. Hau P, Fabel K, Baumgart U, et al (2004). Pegylated liposomal doxorubicin-efficacy in patients with recurrent high-grade glioma. *Cancer*, 100, 1199.
79. Warnick RE, Prados MD, Mack EE, et al (1994). A phase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurooncol*, 19, 69.
80. Poisson M, Péréon Y, Chiras J, et al (1991). Treatment of recurrent malignant supratentorial gliomas with carboplatin (CBDCA). *J Neurooncol*, 10, 139.
81. Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ (1991). Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*, 9, 860.
82. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD (2004). Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent, temozolomide-refractory glioblastoma multiforme. *Cancer*, 100, 1213.
83. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S (2006). Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent temozolomide-refractory anaplastic astrocytoma. *Cancer*, 106, 172.
84. Chamberlain MC, Kormanik P (1999). Salvage chemotherapy with taxol for recurrent anaplastic astrocytomas. *J Neurooncol*, 43, 71.
85. Postma TJ, Heimans JJ, Luykx SA, et al (2000). A phase II study of paclitaxel in chemo-naïve patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol*, 11, 409.
86. Chamberlain MC, Kormanik P (1995). Salvage chemotherapy with paclitaxel for recurrent primary brain tumors. *J Clin Oncol*, 13, 2066.
87. Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, et al (2001). A Phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma using different doses depending upon the concomitant use of anticonvulsants: a North American Brain Tumor Consortium report. *Cancer*, 91, 417.
88. Cloughesy TF, Filka E, Kuhn J, et al (2003). Two studies evaluating irinotecan treatment for recurrent malignant glioma using an every-3-week regimen. *Cancer*, 97, 2381.

89. Batchelor TT, Gilbert MR, Supko JG, et al (2004). Phase 2 study of weekly irinotecan in adults with recurrent malignant glioma: final report of NABTT 97-11. *Neuro Oncol*, 6, 21.
90. Friedman HS, Petros WP (1999). Friedman AH, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol*, 17, 1516.
91. Chamberlain MC (2002). Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 56, 183.
92. Macdonald D, Cairncross G, Stewart D, et al (1996). Phase II study of topotecan in patients with recurrent malignant glioma. National Clinical Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*, 7, 205.
93. Fine HA (2007). Promising new therapies for malignant gliomas. *J Cancer*, 13, 349-354.
94. Gilbert MR, Kuhn J, Lamborn KR, et al (2012). Cilengitide in patients with recurrent glioblastoma: the results of NABTC 03-02, a phase II trial with measures of treatment delivery. *J Neurooncol*, 106, 147–153.
95. Narayana A, Gruber D, Kunnakkat S, et al (2012). A clinical trial of bevacizumab, temozolomide, and radiation for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg*, 116, 341–345.
96. Wisoff JH, Abbott R, Epstein F (1990). Surgical management of exophytic chiasmatic-hypothalamic tumors of childhood. *J Neurosurg*, 73, 661-667.
97. Karim AB, Afra D, Cornu P (2002). Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for central low-grade glioma in the adult: EORTC Study 22845 with the MRC Study BR04: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52, 316.
98. MacDonald DR (1994). Low grade gliomas, mixed gliomas, and oligodendrogliomas. *Semin Oncol*, 21, 236.
99. Baur M, Preusser M, Piribauer M, et al (2010). Frequent MGMT (06-methylguanine-DNA methyltransferase) hypermethylation in long-term survivors of glioblastoma: a single institution experience. *Radiol Oncol*, 44, 113–120.

100. Catt S, Chalmers A, Fallowfield L, et al (2008). Psychosocial and supportive-care needs in high-grade glioma. *Lancet Oncol*, 9, 884–891.
101. Nieder C, Astner ST, Mehta MP, et al (2008). Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol*, 31, 300-305.
102. Zada G, Bond AE, Wang YP, et al (2012). Incidence trends in the anatomic location of primary malignant brain tumors in the United States: 1992–2006. *World Neurosurg*, 77, 518–524.
103. Qi XS, Schultz CJ, Li XA (2006). An estimation of radiobiologic parameters from clinical outcomes for radiation treatment planning of brain tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64, 1570-1580.
104. Nelson DF, Curran Jr WJ, Scott C, et al (1993). Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma—possible advantage observed at 72 Gy on 1.2 Gy b.i.d. fractions: Report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25, 193.
105. Bleehen NM, Stenning SP (1991). A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The medical research council brain tumor Working Party. *Br J Cancer*, 64, 769.
106. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al (1996). A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36, 549-556.
107. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, et al (1988). Combined modality approach to treatment of malignant gliomas—Re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr*, 6, 279.
108. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, et al (1999). Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43, 79.

109. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al (1998). Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41, 1005-1011.
110. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al (1983). Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 52, 997.
111. Luther WB (2011). *Radiation Oncology Management Decision*, Lippincott Williams & Wilkins, New York.
112. Hochberg FH, Pruitt A (1980). Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*, 30, 907.
113. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al (1989). Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16, 1405.
114. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, et al (1986). Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg*, 65, 654.
115. Liang BC, Thornton AF JR, Sandler HM, et al (1991). Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg*, 75, 559.
116. TenHaken RK, Thornton AF Jr, Sandler HM, et al (1992). A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol*, 25, 121.
117. Thornton AF Jr, Hegarty TJ, TenHaken RK, et al (1991). Three-dimensional treatment planning of astrocytomas: a dosimetric study of cerebral irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20, 1309.
118. Glatstein E, Lichter AS, Fraass BA, et al (1985). The imaging revolution and radiation oncology: use of CT, ultrasound, and NMR for localization, treatment planning and treatment delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 11, 299.

119. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, et al (1998). The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41, 989.
120. Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, et al (2006). [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for targeting radiation dose escalation for patients with glioblastoma multiforme: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64, 886.
121. Chang J, Thakur S, Perera G, et al (2006). Image-fusion of MR spectroscopic images for treatment planning of gliomas. *Med Phys*, 33, 32.
122. Narayana A, Yamada J, Berry S, et al (2006). Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64, 892.
123. Coughlin C, Scott C, Langer C, et al (2000). Phase II, two-arm RTOG trial (94-11) of bischloroethyl-nitrosourea plus accelerated hyperfractionated radiotherapy (64.0 or 70.4 Gy) based on tumor volume (> 20 or ≤ 20 cm², respectively) in the treatment of newly-diagnosed radiosurgery-ineligible glioblastoma multiforme patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48, 1351.
124. Palma DA, Verbakel WF, Otto K, et al (2010). New developments in arc radiation therapy: a review. *Cancer Treat Rev*, 36, 393.
125. Bedford JL, Warrington AP (2009). Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73, 537.
126. Matuszak MM, Yan D, Grills I, et al (2010). Clinical applications of volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77, 608.
127. Lu W, Olivera GH, Chen Q, et al (2006). Automatic re-contouring in 4D radiotherapy. *Phys Med Biol*, 51, 1077.
128. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, et al (1993). Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*, 20, 1709.

129. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF (1998). Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 18, 4693.
130. Weller M, Müller B, Koch R, et al (2003). Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol*, 21, 3276.
131. Hegi ME, Liu L, Herman JG, et al (2008). Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol*, 26, 4189.
132. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al (2005). MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352, 997.
133. Gerstner ER, Yip S, Wang DL, et al (2009). Mgmt methylation is a prognostic biomarker in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neurology*, 73, 1509.
134. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al (2009). Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol*, 27, 1275.
135. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al (2003). A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*, 5, 79.
136. John WJ, Foon KA (1998). Interferon use in solid tumors. *Cancer Treat Res*, 94, 23.
137. Kalvakolanu DV (2000). Interferons and cell growth control. *Histol Histopathol*, 15, 523.
138. Yung WK, Prados M, Levin VA, et al (1991). Intravenous recombinant interferon beta in patients with recurrent malignant gliomas: a phase I/II study. *J Clin Oncol*, 9, 1945.

139. Yung WK, Castellanos AM, Van Tassel P, et al (1990). A pilot study of recombinant interferon beta (IFN-beta ser) in patients with recurrent glioma. *J Neurooncol*, 9, 29.
140. Allen J, Packer R, Bleyer A, et al (1991). Recombinant interferon beta: a phase I-II trial in children with recurrent brain tumors. *J Clin Oncol*, 9, 783.
141. Fine HA, Wen PY, Robertson M, et al (1997). A phase I trial of a new recombinant human beta-interferon (BG9015) for the treatment of patients with recurrent gliomas. *Clin Cancer Res*, 3, 381.
142. Fetell MR, Housepian EM, Oster MW, et al (1990). Intratumor administration of beta-interferon in recurrent malignant gliomas. A phase I clinical and laboratory study. *Cancer*, 65, 78.
143. Colman H, Berkey BA, Maor MH, et al (2006). Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferon-beta for supratentorial glioblastoma: results of RTOG 9710. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66, 818.
144. Rajkumar SV, Buckner JC, Schomberg PJ, et al (1998). Phase I evaluation of radiation combined with recombinant interferon alpha-2a and BCNU for patients with high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40, 297.
145. Brandes AA, Scelzi E, Zampieri P, et al (1997). Phase II trial with BCNU plus alpha-interferon in patients with recurrent high-grade gliomas. *Am J Clin Oncol*, 20, 364.
146. Buckner JC, Schomberg PJ, McGinnis WL, et al (2001). A phase III study of radiation therapy plus carmustine with or without recombinant interferon-alpha in the treatment of patients with newly diagnosed high-grade glioma. *Cancer*, 92, 420.
147. Marin LA, Smith CE, Langston MY, et al (1991). Response of glioblastoma cell lines to low dose rate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21, 397.

148. Sneed PK, Lamborn KR, Larson DA, et al (1996). Demonstration of brachytherapy boost dose-response relationships in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35, 37.
149. Koot RW, Maarouf M, Hulshof MC, et al (2000). Brachytherapy: Results of two different therapy strategies for patients with primary glioblastoma multiforme. *Cancer*, 88, 2796.
150. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al (2002). The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery*, 51, 343.
151. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al (1998). Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41, 1005.
152. Wilson CB, Larson DA, Gutin PH (1992). Radiosurgery: a new application?. *J Clin Oncol*, 10, 1373.
153. Shrieve DC, Alexander E 3rd, Black PM, et al (1999). Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome. *J Neurosurg*, 90, 72.
154. Prisco FE, Weltman E, de Hanriot RM, et al (2002). Radiosurgical boost for primary high-grade gliomas. *J Neurooncol*, 57, 151.
155. Masciopinto JE, Levin AB, Mehta MP, et al (1995). Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: a final report of 31 patients. *J Neurosurg*, 82, 530.
156. Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, et al (2002). Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 50, 41.
157. Cardinale R, Won M, Choucair A, et al (2006). A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65, 1422.

158. Curran WJ Jr, Scott CB, Weinstein AS, et al (1993). Survival comparison of radiosurgery-eligible and -ineligible malignant glioma patients treated with hyperfractionated radiation therapy and carmustine: a report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. *J Clin Oncol*, 11, 857.
159. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, et al (2005). The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63, 47.
160. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al (2004). Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60, 853.
161. Genugten JA, Leffers P, Baumert BG, et al (2010). Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practice. *J Neurooncol*, 96, 249–257.
162. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, et al (2010). Postoperative radiotherapy and concomitant temozolomide for elderly patients with glioblastoma. *Radiother Oncol*, 97, 382–386.
163. Johnson DR, O'Neill BP (2012). Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*, 107, 359–364.
164. Niewald M, Christian B, Jochen F, et al (2011). Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide - a retrospective evaluation. *Radiation Oncology*, 6, 141-147.
165. Smrdel U (2010). Salvage therapy after failure of first line treatment for glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 12, 44–45.
166. Combs SE, Gutwein S, Schulz-Ertner D, et al (2005). Temozolomide combined with irradiation as postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme. Phase I/II study. *Strahlenther Onkol*, 181(6), 372-377.

167. Jennifer H, John O, Holly N, et al (2013). Chemoirradiation for Glioblastoma Multiforme: The National Cancer Institute Experience. *Plos One*, 8 (8), 11-18.
168. Noel J, Linus C, Patrick J, et al (2014). Clinical Study Improved Outcomes with Intensity Modulated Radiation Therapy Combined with Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Neurology Research International*, 2014, 11-15.
169. Smrdel U, Viljem K, Popovic M, et al (2014). Glioblastoma patients in Slovenia from 1997 to 2008. *Radiol Oncol*, 48(1), 72–79.
170. Shaw EG, Robbins ME (2006). The management of radiation-induced brain injury. *Cancer Treat Res*, 128, 7-22.
171. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ (2006). Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States 1985–1999. *Neuro Oncol*, 8, 27-37.
172. Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, et al (2010). Gliomas in adults. *Dtsch Arztebl Int*, 107, 799–807.
173. 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 2012, TP HCM: Bệnh Viện Chợ Rẫy.
174. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al (2010). Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*, 28, 1963–1972.
175. Sanei TM, Samadian M, Aghaei M , et al (2008). Evaluation of CTScan and MRI Findings of Pathologically proved Gliomas in an Iranian Population. *International Journal of Clinical Practice*, 4, 179-182.
176. Senft C, Bink A, Franz K, et al (2011). Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*,

177. Dinapoli RP, Brown LD, Arusell RM, et al (1993). Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma. *J Clin Oncol*, 11, 1316.
178. Berger MS (1994). Malignant astrocytomas: surgical aspects. *Semin Oncol*, 21, 172.
179. Fadul C, Wood J, Thaler H, et al (1988). Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology*, 38, 1374.
180. Frankel SA, German WJ (1958). Glioblastoma multiforme; review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. *J Neurosurg*, 15, 489.
181. Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, et al (2001). Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin Proc*, 76, 677.
182. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS (2008). Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med*, 358, 18.
183. Kubben FL, ter Meulen KJ, Schijns EM, et al (2011). Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol*, 12(11), 1062-1070.
184. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al (2006). Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*, 7, 392.
185. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, et al (2008). Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol*, 10, 1025.
186. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, et al (2003). Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol*, 21, 1624.
187. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, et al (1987). Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc*, 62, 450.

188. Albert FK, Forsting M, Sartor K, et al (1994). Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*, 34, 45.
189. Quigley MR, Maroon JC (1991). The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery*, 29, 385.
190. Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH (1988). Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 22, 465.
191. Duncan GG, Goodman GB, Ludgate CM, et al (1992). The treatment of adult supratentorial high grade astrocytomas. *J Neurooncol*, 13, 63.
192. Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, et al (1993). Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*, 78, 762.
193. Sandberg-Wollheim M, Malmström P, et al (1991). A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. *Cancer*, 68, 22.
194. Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ (1993). Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg*, 78, 767.
195. Laws ER, Parney 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, 467.
196. Wood JR, Green SB, Shapiro WR (1988). The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 6, 338.
197. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al (2001). A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 95, 190.

198. Bucci MK, Maity A, Janss AJ, et al (2004). Near complete surgical resection predicts a favorable outcome in pediatric patients with nonbrainstem, malignant gliomas: results from a single center in the magnetic resonance imaging era. *Cancer*, 101, 817.
199. Kuniaki S, Akitake M, Yoshitaka N, et al (2014). Toxicity and Outcome of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma: A Retrospective Study. *Neurol Med Chir*, 54, 272–279.
200. Hainsworth JD, Ervin T, Friedman E, et al (2010). Concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and sorafenib in the first-line treatment of patients with glioblastoma multiforme. *Cancer*, 116, 3663-3669.
201. Valerie PR, Luis S, David R, et al (2009). Accelerated Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy With Concurrent And Adjuvant Temozolomide For Patients With Glioblastoma Multiforme: A Safety And Efficacy Analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 73, 473–478.
202. Armstrong TS, Wefel JS, Wang M, et al (2013). Net clinical benefit analysis of radiation therapy oncology group 0525: a phase III trial comparing conventional adjuvant temozolomide with dose-intensive temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*, 31, 4076-4084.
203. Walker MD, Alexander Jr E, Hunt WE, et al (1978). Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg*, 49, 333.
204. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al (1980). Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*, 303, 1323.
205. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al (1981). Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*, 47, 649.

206. Nguyễn Quang Hùng (2015). *Nghiên cứu hiệu quả điều trị u thân não bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma quay (Rotating Gamma Knife) tại Bệnh viện Bạch Mai*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
207. 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), 5023–5031.
208. Coughlin C, Scott C, Langer C, et al (2000). Phase II, two-arm RTOG trial (94–11) of bischloroethyl-nitrosourea plus accelerated hyperfractionated radiotherapy (64.0 or 70.4 Gy) based on tumor volume (>20 or <20 cm², respectively) in the treatment of newly-diagnosed radiosurgery-ineligible glioblastoma multiforme patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48, 1351.
209. Brada M, Sharpe G, Rajan B, et al (1999). Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas: shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43, 287.
210. Donato V, Papaleo A, Castrichino A, et al (2007). Prognostic implication of clinical and pathologic features in patients with glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide. *Tumori*, 93(3), 248-256.
211. Gilbert MR, et al (2011). RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide with a dose-dense schedule in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*, 141.
212. Kanno H, Nishihara H, Narita T, et al (2012). Prognostic implication of histological oligodendroglial tumor component: clinicopathological analysis of 111 cases of malignant gliomas. *PLoS One*, 7(7), e41669.
213. Aboziada MA, Abo-Kresha AE (2012). Hypofractionated conformal irradiation of patients with malignant glioma. *J Egypt Natl Canc Inst*, 24(3), 139-143.
214. Feyzi BS, Melih C, Kadir T, et al (2012). Five-year follow-up results for patients diagnosed with anaplastic astrocytoma and effectiveness of concomitant therapy with temozolomide for recurrent anaplastic astrocytoma. *Asian J Neurosurg*, 7(4), 181–190.

215. Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, et al (2002). A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro Oncol*, 4(4), 261-267.
216. Lovey J, Fedorcsak I, Bajcsay A, et al (2013). Results of postoperative radiochemotherapy of glioblastoma multiforme. *Magy Onkol*, 57(4), 232-239.
217. Jeon HJ, Kong DS, Park KB, et al (2009). Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas: single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg*, 111(8), 679-682.
218. Corsa P, Parisi S, Raguso A, et al (2006). Temozolomide and radiotherapy as first-line treatment of high-grade gliomas. *Tumori*, 92(4), 299-305.
219. Wick W, Engel C, Combs SE, et al (2010). NOA-08 randomized phase III trial of 1 week on/1 week off temozolomide versus involved-field radiotherapy in elderly (older than age 65) patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma or glioblastoma (Methusalem) *J Clin Oncol*, 28, 949s.
220. Malmstrom A, Gronberg BH, Stupp R, et al (2010). Glioblastoma (GBM) in Elderly Patients: A Randomized Phase III Trial Comparing Survival in Patients Treated with 6-week Radiotherapy (RT) versus hypofractionated RT over 2 weeks versus Temozolomide single agent Chemotherapy (TMZ) for Glioblastoma (GBM) in the Elderly. *J Clin Oncol*, 28, 949s.
221. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, 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*, 10, 459.
222. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, et al (2011). Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 29, 142.

223. Nabors LB, Mikkelsen T, Rosenfeld SS, et al (2007). Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol*, 25, 1651.
224. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, et al (2008). Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 26, 5610.
225. Stupp R, Hegi ME, Neyns B, et al (2010). Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*, 28, 2712.
226. Blayney DW (2010). Enhancing quality through innovation: american society of clinical oncology presidential address 2010. *J Clin Oncol*, 28, 4283.
227. Narendra K, Pankaj K, Shabab LA, et al (2013). Evaluation of outcome and prognostic factors in patients of glioblastoma multiforme: A single institution experience. *J Neurosci Rural Pract*, 4, 46–55.
228. Ulutin C, Fayda M, Aksu G, et al (2006). Primary glioblastoma multiforme in younger patients: a single-institution experience. *Tumori*, 92(5), 407-411.

Phụ lục

BẢNG THANG ĐIỂM KARNOFSKY

Thang điểm	Tình trạng bệnh nhân
100	Bình thường, không có dấu hiệu bệnh lý
90	Triệu chứng kín đáo, mọi hoạt động sinh hoạt bình thường
80	Xuất hiện vài triệu chứng nhưng vẫn cố gắng làm được việc
70	Không làm được việc nhưng còn khả năng tự sinh hoạt bản thân
60	Tự lo cho bản thân trong một số nhu cầu
50	Cần giúp đỡ trong sinh hoạt
40	Tàn phế
30	Tàn phế nghiêm trọng
20	Bệnh nặng, cần hỗ trợ tích cực
10	Hấp hối

Co giât:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Dấu tk định vị:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
RL chức năng tk cao cấp:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng tk khác1:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng tk khác2:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Viêm da:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Đau da:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Rụng tóc:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Chán ăn:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Mệt mỏi	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Táo bón	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Tiêu chảy	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Sụt ký	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng khác1:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng khác2:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng bạch cầu (G/L):	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng bạch cầu hạt (G/L):	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng huyết sắc tố (T/L):	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng tiểu cầu (G/L):	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Creatinin (mg/L):	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
BUN (mg/L):	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
AST (UI/L):	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
ALT (UI/L):	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
XN khác1 :	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
XN khác1	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4: Độ4
Ghi chú	

Tổng kết điều trị	
Liều temozolomide (thuốc):	1: $\geq 95\%$; 2: 85-95% 3: $\leq 85\%$
Đặc điểm xạ trị Số trường chiếu xạ: Nhận $\leq 95\%$ liều xạ Đặc điểm khác	3:3 trường chiếu;4:4 trường chiếu;5:5 trường chiếu;6 : khác 1: có; 2 không
Gián đoạn xạ trị: Số ngày gián đoạn Nguyên nhân gián đoạn xạ	1: có; 2 không 1: Bệnh tiến triển , 2: Do độc tính 3: Nguyên nhân khác
Gián đoạn hóa trị: Số ngày gián đoạn Nguyên nhân gián đoạn xạ Đặc điểm khác	1: có; 2 không 1: Bệnh tiến triển , 2: Do độc tính 3: Nguyên nhân khác
Ghi chú	

Đặc điểm hình ảnh học sau điều trị Kích thước u (thể tích): Phù não: Xuất huyết trong u: Vỏ bao: Ranh giới: Mật độ: Tăng quang: Khác:	Ngày chụp: 1: Có; 2 Không 1: Có; 2 Không 1: Có; 2 Không 1: Rõ; 2 Không 1: Đồng nhất; 2 Không đồng nhất 1: Có; 2 Không
Đáp ứng theo Recist:	1: Hoàn toàn;2:Một phần;3 Ổn định;4Tiến triển
Hồi phục sau xạ	1: Sinh hoạt và làm việc bình thường 2: Sinh hoạt bình thường 3: Sinh hoạt cần sự trợ giúp
Biến chứng huyết học Giảm bạch cầu: Giảm bạch cầu hạt: Giảm huyết sắc tố: Giảm tiểu cầu:	1 :Có ; 2: Không
Đáp ứng cơ năng trên 50%	1: Có; 2 Không
Ghi chú	

<p>Thời gian sống còn</p> <p>Tình trạng hiện tại :</p> <p>Nếu bệnh nhân chết thì ngày chết :</p> <p>Nguyên nhân chết:</p> <p>Thời gian sống còn (tháng):</p> <p>Tình trạng bệnh tiến triển</p> <p>Ngày tiến triển nếu có</p> <p>Thời gian tới khi bệnh tiến triển (tháng):</p> <p>Điều trị sau bệnh tiến triển</p>	<p>0: sống ; 1: chết</p> <p>Ngày..... Tháng..... Năm.....</p> <p>1: bệnh u não tiến triển; 2 bệnh lý khác; 3: không biết</p> <p>1 :Có ; 2: Không</p> <p>Ngày..... Tháng..... Năm.....</p> <p>1:Phẫu thuật; 2 Xạ trị; 3: Hóa trị; 4 Chăm sóc giảm nhẹ</p>
<p>Ghi chú</p>	

BỆNH ÁN MINH HỌA

Phần hành chánh:

Họ và tên : Phạm Tấn T

Tuổi : 21

Số hồ sơ : 314003929

Giới : 1 1: Nam ; 2: Nữ

Chiều cao: 156 Cm Cân nặng: 50Kg BSA:1,49

Địa chỉ liên lạc: Đồng Nai

Ngày phẫu thuật: 16/09/2014

Ngày nhập viện xạ trị: 24/10/2014

Tiền căn : 1 :Có ; 2: Không

Tiền căn gia đình: Chưa ghi nhận

+ Hút thuốc : 2

bất thường

+ Uống rượu : 2

+ Bệnh nội khoa: 2

Lâm sàng :	
Thời gian khởi phát bệnh (tháng): 1 tháng	
Lí do nhập viện: 1 1: Nhức đầu 2: Buồn nôn: 3 Nôn ói;4:Động kinh; 5:Dấu TK định vị;6 RL chức năng cao cấp của não; 7 ;Khác	
Chỉ số KPS: 03	1: <70; 2:70-80; 3: 90-100; 4: Không đánh giá
Chỉ số ECOG: 01	
Vị trí u: 02	1: Thùy trán; 2:Thùy thái dương; 3:Thùy đỉnh; 4:Thùy chẩm;5 Hố hợ; 6:Khác
Giải phẫu bệnh: U sao bào thoái sản (Anaplastic Astrocytoma)	Độ mô học: 3 3 Độ 3; 4: Độ 4
Đặc điểm hình ảnh học Kích thước u (cm): 3.2 cm Phù não: 1 Xuất huyết trong u: 1 Vỏ bao:2 Ranh giới: 2 Mật độ:2 Tăng quang:1 Khác:	Ngày chụp: 27/10/2014 1: Có; 2 Không 1: Có; 2 Không 1: Có; 2 Không 1: Rõ; 2 Không 1: Đồng nhất; 2 Không đồng nhất 1: Có; 2 Không
Mức độ phẫu thuật : 1	1:Lấy một phần u; 3: Lấy gần trọn u
Khám trước điều trị	
ECOG: 01 KPS:03	Chiều cao: 156 Cm Cân nặng: 50Kg BSA:1,49
Đau đầu: 1	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4

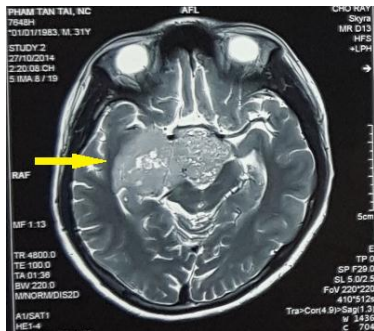
Buồn nôn: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Nôn ói:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Co giật:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Dấu tk định vị:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
RL chức năng tk cao cấp:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng tk khác1:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng tk khác2:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Viêm da: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Đau da:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Rụng tóc:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Chán ăn: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Mệt mỏi : 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Táo bón: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Tiêu chảy: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Sụt ký: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng khác1:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng khác2:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng bạch cầu (G/L): 10,6	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng bạch cầu hạt (G/L): 6,2	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng huyết sắc tố (T/L): 118	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng tiểu cầu (G/L): 360	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Creatinin (mg/L): 0,66	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
BUN (mg/L): 6	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
AST (UI/L): 39	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
ALT (UI/L):52	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
XN khác1 :	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
XN khác1	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4: Độ4
Khám sau điều trị	
ECOG: 01 KPS: 03	Chiều cao: 156 Cân nặng: 50 Kg BSA: 1.49
Đau đầu: 1	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Buồn nôn: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Nôn ói:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Co giật:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Dấu tk định vị:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
RL chức năng tk cao cấp: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4

Triệu chứng tk khác1:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng tk khác2:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Viêm da:1	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Đau da:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Rụng tóc: 1	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Chán ăn: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Mệt mỏi: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Táo bón: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Tiêu chảy: 0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Sụt ký:0	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng khác1:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Triệu chứng khác2:	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng bạch cầu (G/L): 7,51	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng bạch cầu hạt (G/L): 4,92	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng huyết sắc tố (T/L): 137	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Số lượng tiểu cầu (G/L): 248	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
Creatinin (mg/L): 0,65	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
BUN (mg/L): 10	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
AST (UI/L): 84	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
ALT (UI/L): 118	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
XN khác1 :	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4:Độ 4
XN khác1	Mức độ: 0: Độ 0; 1: Độ 1; 2: Độ 2; 3: Độ 3; 4: Độ4

Tổng kết điều trị	
Liều temozolomide (thuốc): 1	1: ≥95%; 2: 85-95% 3≤85%
Đặc điểm xạ trị Số trường chiếu xạ: 6 Nhận≤95% liều xạ: 1 Đặc điểm khác	3:3 trường chiếu;4:4 trường chiếu;5:5 trường chiếu;6 : khác 1: có; 2 không
Gián đoạn xạ trị: 2 Số ngày gián đoạn: 0 Nguyên nhân gián đoạn xạ	1: có; 2 không 1: Bệnh tiến triển , 2: Do độc tính 3: Nguyên nhân khác
Gián đoạn hóa trị: 2 Số ngày gián đoạn: 0 Nguyên nhân gián đoạn xạ Đặc điểm khác	1: có; 2 không 1: Bệnh tiến triển , 2: Do độc tính 3: Nguyên nhân khác

<p align="center">Đặc điểm hình ảnh học sau điều trị</p> <p>Kích thước u (cm): 3 Phù não:1 Xuất huyết trong u:2 Vỏ bao:1 Ranh giới:1 Mật độ:1 Tăng quang: 2 Khác:</p>	<p>1: Có; 2 Không 1: Có; 2 Không 1: Có; 2 Không 1: Rõ; 2 Không 1: Đồng nhất; 2 Không đồng nhất 1: Có; 2 Không</p>
<p>Đáp ứng theo Recist: 3</p>	<p>1:Hoàn toàn;2:Một phần;3 Ổn định;4Tiến triển</p>
<p>Hồi phục sau xạ: 2</p>	<p>1: Sinh hoạt và làm việc bình thường 2: Sinh hoạt bình thường 3: Sinh hoạt cần sự trợ giúp</p>
<p>Biên chứng huyết học: 2 Giảm bạch cầu: 2 Giảm bạch cầu hạt: 2 Giảm huyết sắc tố: 2 Giảm tiểu cầu: 2</p>	<p>1 :Có ; 2: Không</p>
<p>Đáp ứng cơ năng trên 50% : 1</p>	<p>1: Có; 2 Không</p>
<p>Thời gian sống còn Tình trạng hiện tại : 0 Nếu bệnh nhân chết thì ngày chết : Nguyên nhân chết: Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng): 29,3 Tình trạng bệnh tiến triển: 2 Ngày tiến triển (nếu có) Thời gian tới khi bệnh tiến triển (tháng): 29,3 Điều trị sau bệnh tiến triển (nếu có)</p>	<p>0: sống ; 1: chết Ngày..... Tháng..... Năm..... 1: bệnh u não tiến triển; 2 bệnh lý khác; 3: không biết 1 :Có ; 2: Không Ngày..... Tháng..... Năm..... 1:Phẫu thuật; 2 Xạ trị; 3: Hóa trị; 4 Chăm sóc giảm nhẹ</p>

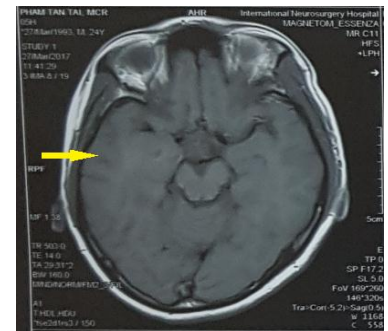
Hình ảnh chụp cộng hưởng từ trước và sau khi hóa xạ đồng thời với Temozolomide



Trước Hóa Xạ



Sau Hóa Xạ 1 năm



Sau Hóa Xạ 2 năm

Người lập bệnh án

Bs Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng