

ĐẶT VẤN ĐỀ

U sao bào là bệnh lý thường gặp nhưng khó điều trị và có tỷ lệ tử vong cao. 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. Tỷ lệ u sao bào độ cao chiếm 35% đến 45% trong các khối u não nguyên phát. Tỷ lệ mắc u sao bào độ cao tăng dần với tốc độ trung bình 1,1% mỗi năm.

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 mở 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 hai mục tiêu :

Mục tiêu nghiên cứu:

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.***

Đóng góp mới của luận án:

+ Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về hiệu quả điều trị của hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật u sao bào độ cao.

+ Việc đánh giá cải thiện triệu chứng được lượng hoá. Đáp ứng chủ quan của bệnh nhân được khai thác trên bộ câu hỏi, đánh giá bằng các thông tin mới: Đáp ứng cơ năng: $\geq 50\%$ (96,8%), $<50\%$ (3,2%). 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%. Với tỉ lệ hồi phục sau hóa xạ đồng thời cao, kết quả này là điểm mới đáng khích lệ trong việc nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân sau điều trị.

+ 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%). 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%. Với tỷ lệ kiểm soát bệnh sau hóa xạ đồng thời cao, đây là điểm nổi bật và khác biệt so với các phương pháp phẫu thuật đơn thuần kinh điển.

+ Trung vị 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%. Kết quả này là những bức phá so với các phương pháp xạ trị đơn thuần trước đây.

+ Tác dụng không mong muốn khi điều trị ít gặp, các chỉ số huyết học, chức năng gan thận của bệnh nhân thường không thay đổi so với trước điều trị, phần lớn bệnh nhân tuân thủ phác đồ điều trị. Kết quả này đã giải quyết được các khó khăn mà điều trị bằng hóa chất thường gặp phải.

Cấu trúc của luận án

Luận án dài 114 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (36 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (12 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (24 trang); Chương 4: Bàn luận (37 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang). Trong luận án có 62 bảng, 16 biểu đồ và 17 hình. Tài liệu tham khảo có 228 tài liệu (3 tài liệu tiếng Việt và 225 tài liệu tiếng Anh). Phần phụ lục bao gồm danh sách bệnh nhân, hình ảnh minh họa, một số chỉ tiêu, tiêu chuẩn trong nghiên cứu, mẫu bệnh án nghiên cứu, bộ câu hỏi đánh giá bệnh nhân trong nghiên cứu.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Chẩn đoán u sao bào độ cao

- Chẩn đoán xác định: Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán cận lâm sàng
- Chẩn đoán giai đoạn theo hệ thống phân loại của WHO 2007
- Chẩn đoán mô bệnh học theo phân loại của WHO 2007

Áp dụng phân loại độ mô học theo WHO 2007. 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 u 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.

1.2. Điều trị u sao bào độ cao

1.2.1. Các phương pháp

- Phẫu thuật: đóng vai trò điều trị chủ đạo
- Tia xạ: đóng vai trò điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật.
- Hoá trị: kém hiệu quả

* **Điều trị hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide** là tiến bộ trong điều trị u sao bào độ cao sau phẫu thuật.

1.2.2. Điều trị u sao bào độ cao sau phẫu thuật

1.2.2.1. Hóa trị

Cho đến gần đây, vai trò của hóa trị liệu hỗ trợ trong u sao bào độ cao sau phẫu thuật vẫn còn gây tranh cãi. Trong lịch sử, các thuốc Nitrosoureas như Carmustine là thuốc có hiệu quả thực sự và trước đây không có thuốc nào hay phác đồ nào khác hiệu quả hơn ngoại trừ thuốc procarbazine và vincristine. Tuy nhiên ngày nay, các nghiên cứu của RTOG (Nhóm xạ trị ung thư) cho thấy không có lợi ích về thời gian sống thêm của thuốc procarbazine và vincristine khi hóa trị hỗ trợ. Tương tự vậy, không có lợi ích về thời gian sống thêm của các thuốc hóa trị như Tirapazamine, Topotecan, Paclitaxel, Interferon- β , Thalidomide được ghi nhận trong hóa trị hỗ trợ u sao bào độ cao sau phẫu thuật theo các nghiên cứu của RTOG.

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 thêm 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, 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.

1.2.2.2. Xạ trị

Ngày nay, các thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên được thực hiện bởi các hiệp hội xạ trị đã chứng minh được hiệu quả mà xạ trị ngoài đem lại cho bệnh nhân u sao bào độ cao sau phẫu thuật. Thử nghiệm BTMG 6901 và 7201 (nhóm nghiên cứu u não) đã chứng minh sự tăng tỉ lệ sống thêm đáng kể cho các bệnh nhân được xạ trị đơn thuần sau phẫu thuật, bệnh nhân được xạ trị 50-60 Gy (phân liều 1,7-2,0 Gy/ngày, 5 ngày mỗi tuần) có thời gian sống thêm cao hơn so với các bệnh nhân chỉ được chăm sóc triệu chứng ($P=0,001$) hoặc hóa trị đơn thuần ($P<0,01$). Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân nhận được xạ liều 60 Gy cao gấp 2,3 lần so với những bệnh nhân trong nhóm được quan sát mà không xạ trị. Gần 30% bệnh nhân được xạ trị đơn thuần có thể duy trì khả năng lao động đầy đủ hoặc một phần trong khi các bệnh nhân không được xạ trị thì ngày càng xấu đi

Ngày nay, người ta kết hợp nhiều phương pháp điều trị nhằm tăng thời gian sống thêm của bệnh nhân u sao bào độ cao sau phẫu thuật. Trong đó, việc kết hợp xạ trị đồng thời với thuốc hóa trị như Temozolomide bước đầu cho thấy kết quả khả quan: giúp tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị, tăng chất lượng sống sau hóa xạ, tăng thời gian tới khi bệnh tiến triển, tăng thời gian sống thêm sau điều trị.

1.2.2.2 Hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide

Trước kia, Temozolomide 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, nhiều thử nghiệm lâm sàng đã ghi nhận được lợi ích của thuốc trong điều trị bước một, do đó Temozolomide đã được sử dụng ngay trong điều trị ban đầu như là phác đồ điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn sau phẫu thuật. Hiện tại người ta đã định nghĩa lại vai trò của hóa xạ trị trong điều trị hỗ trợ u sao bào độ cao sau phẫu thuật và thiết lập lại các tiêu chuẩn mới về điều trị bệnh lý này, trong đó hóa xạ đồng thời với Temozolomide là phương pháp điều trị được nhiều hiệp hội ung thư khuyến cáo điều trị.

Hiệu quả hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide đã được chứng minh qua hàng loạt các thử nghiệm lâm sàng khác nhau. 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, trung vị thời gian sống thêm của nhóm được hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide 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.

Các nghiên cứu gần đây cũng cho kết quả tương tự, nghiên cứu của Genugten và cộng sự (báo cáo năm 2010) 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 cải thiện hơn đáng kể so với nhóm xạ trị đơn thuần chỉ là 4 tháng và 8 tháng (khác biệt có ý nghĩa thống kê $P=0,001$). Nghiên cứu khác của Niewald (2011) cũng cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân được hóa xạ đồng thời sau mổ với Temozolomide cũng được cải thiện là 13,6 tháng, tỉ lệ sống thêm sau 1 năm và 2 năm lần lượt là 48% và 8%.

Hơn nữa, khi EORTC (Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu) 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 trên 573 bệnh nhân u sao bào độ cao tại 85 trung tâm ung thư ở Châu Âu, kết quả một lần nữa cho thấy bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời với Temozolomide có thời gian sống thêm tốt hơn so với nhóm xạ trị đơn thuần tiêu chuẩn trước đây. Trong đó 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 cải thiện hơn so với nhóm xạ trị đơn thuần là 12,1 tháng (khác biệt có ý nghĩa thống kê $P<0,001$). Tỉ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm cũng được cải thiện từ 10,4% lên 26,5% trong nhóm có dùng Temozolomide.

Hiện tại, theo ghi nhận của nhiều nghiên cứu, thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân u sao bào độ cao sau hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật thường cao hơn một năm. Thời gian tới khi bệnh tiến triển trung bình dần được cải thiện. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau xạ trị kết hợp đồng thời với Temozolomide sau 1 năm khoảng 61%-72%, trong khi đó tỷ lệ sống thêm sau 2 năm là 10% đến 29%.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân u sao bào độ cao sau phẫu thuật được điều trị xạ trị kết hợp đồng thời Temozolomide sau mổ tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy từ 09/2014-04/2017

* Tiêu chuẩn lựa chọn

- 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.
- Tuổi ≤ 75
- Chức năng tủy xương còn tốt, chức năng gan thận còn tốt.
- Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp tính và mãn tính trầm trọng
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

* Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân được chẩn đoán là u sao bào độ cao đã được điều trị trước đó
- Thể trạng chung yếu : Chỉ số toàn trạng từ 3-4 theo thang điểm ECOG
- Tuổi > 75
- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác

2.2. Phương pháp và nội dung nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z^2_{(1-\frac{\alpha}{2})} \frac{p(1-p)}{\epsilon^2}$$

Áp dụng công thức trên, cỡ mẫu tính toán được là 85.

Trong nghiên cứu này chúng tôi có 126 bệnh nhân.

2.2.3. 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

- Các thông tin trước điều trị: đặc điểm chung (tuổi, giới, tổng trạng..), đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.

- Điều trị : Hóa xạ trị đồng thời

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

+ **Xạ trị** : Sử dụng máy gia tốc tuyến tính với kỹ thuật xạ trị theo không gian 3 chiều. 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.

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: Elekta Synergy Platform có MLC.

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

- Xử lý tác dụng phụ và điều trị phối hợp

2.2.4. Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn

- Đáp ứng chủ quan: 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.

- Đáp ứng khách quan: tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, liên quan đáp ứng với một số yếu tố. Đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ.

- Phân tích đơn biến đa biến, để tìm ra các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến sống thêm.

- Một số tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính CTCEA của NCI phiên bản 4.0

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu, bộ câu hỏi đã thiết kế sẵn. Phương pháp thu thập thông tin: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng; viết thư tìm hiểu kết quả điều trị; gọi điện. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 19.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm. Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% (p=0,05)

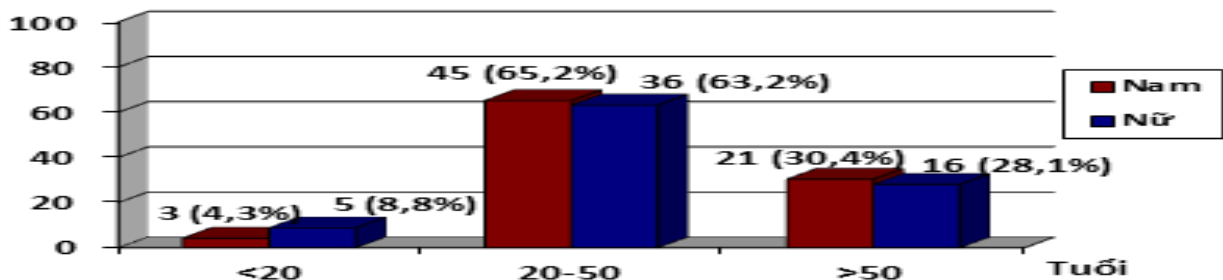
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

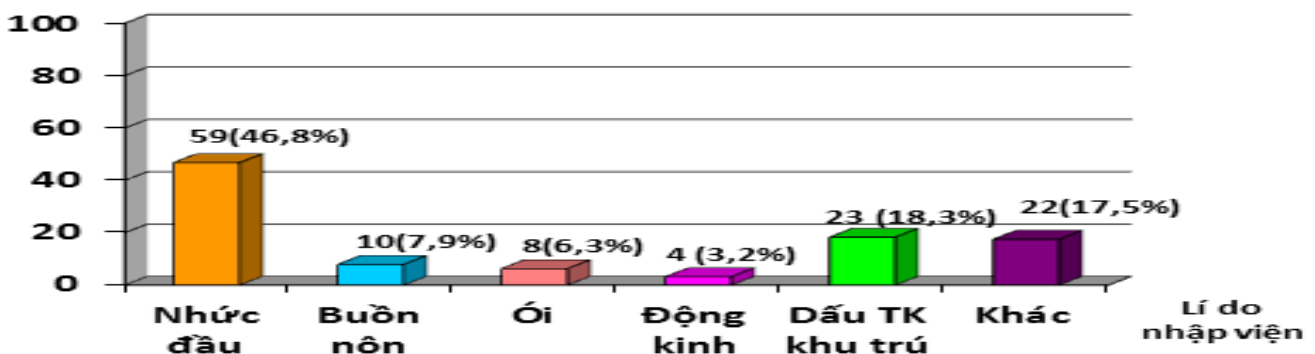
Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	
Tổng số	126
Trung vị tuổi	42 (9 - 71)
Nam	42 (9 - 71)
Nữ	42 (11 - 70)
Giới	
Nam	69 (54,8%)
Nữ	57 (45,2%)
Chỉ số BSA	1,5 (1,1 – 1,9)
Nam	1,6 (1,1 – 1,9)
Nữ	1,5 (1,3 – 1,8)
Chỉ số ECOG	
01	84 (66,7%)
02	42 (33,3%)

Nhận xét: Số bệnh nhân nam giới: 69 (54,8%). Số bệnh nhân nữ giới: 57 (45,2%). Tỷ lệ nam/ nữ: 1,21/1. Tuổi nhỏ nhất là 9, tuổi lớn nhất là 71, tuổi trung vị là 42 tuổi.



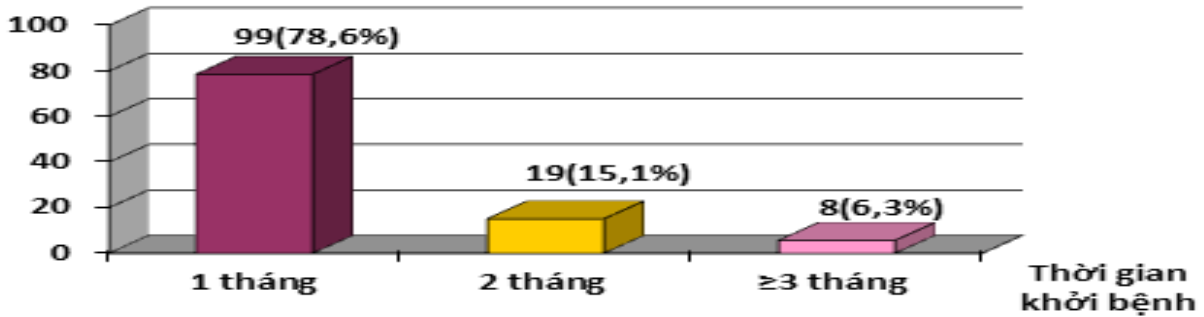
Biểu đồ 3.1: Khoảng tuổi

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%.



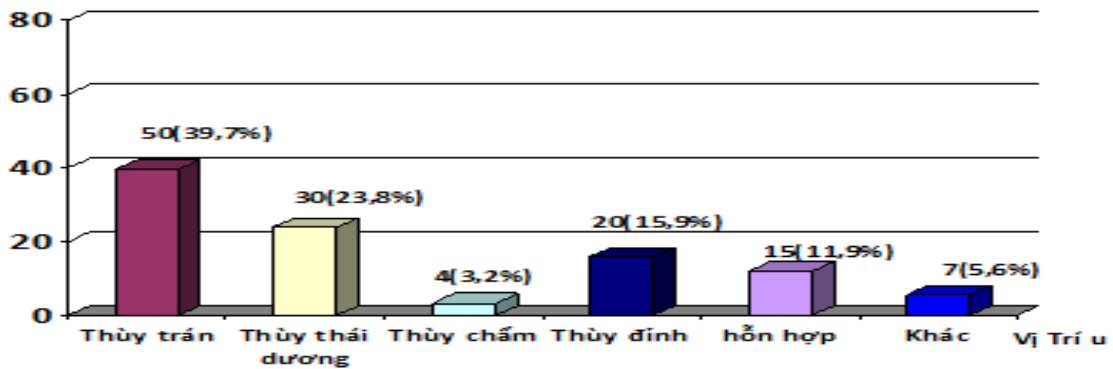
Biểu đồ 3.2 Lý do nhập viện

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%)

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1 Đáp ứng điều trị

Bảng 3.3 : 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 3.4: Phù não và xuất huyết trong u trước và sau điều trị

Đặc điểm	Phù não		Xuất huyết trong u	
	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị Số ca (%)	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị 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 : Tỷ 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%). Tỷ 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 3.5: 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 : Tỷ 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 3.6: 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 : Tỷ 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 3.7: 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 : Tỷ 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 3.8 : 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 : Tỷ 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 3.9: 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 3.10: 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 3.11: 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%).

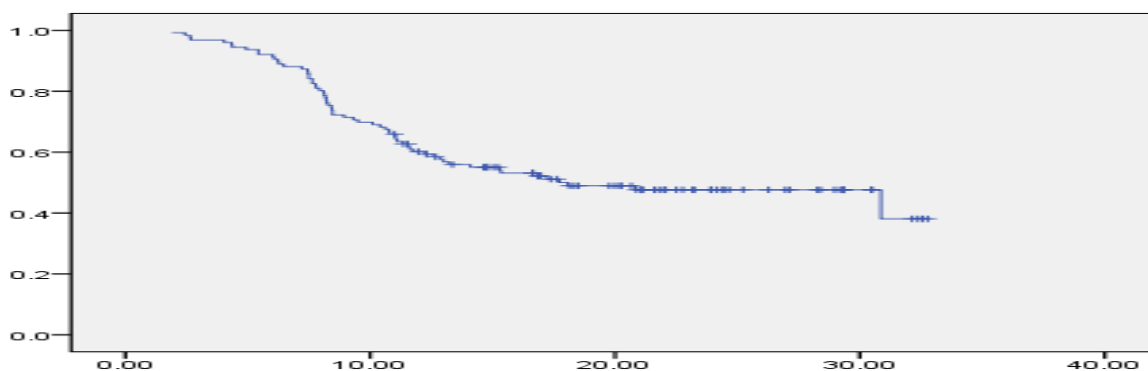
Bảng 3.12: Đáp ứng tổng trạng theo ECOG sau điều trị

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.

3.2.2. Thời gian sống thêm sau điều trị

Tỉ lệ

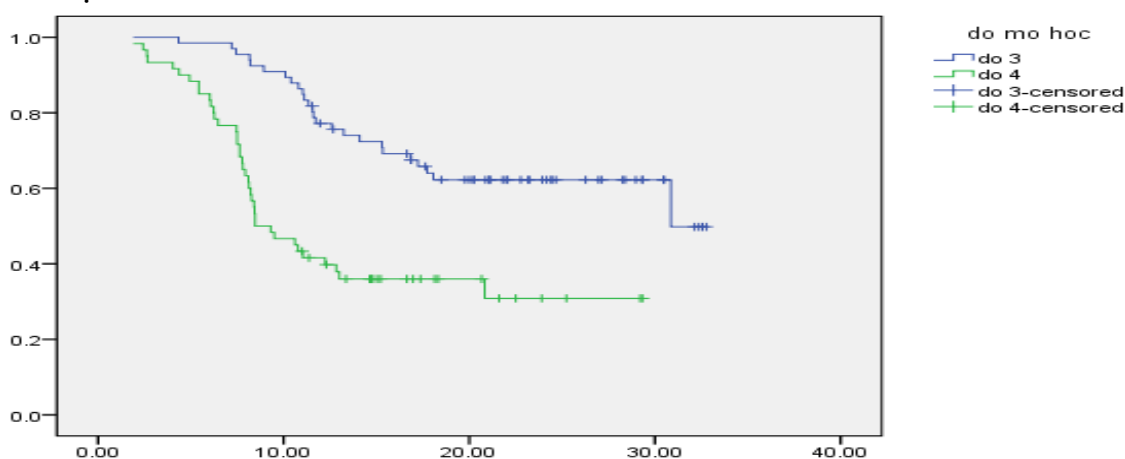


Thời gian tới khi bệnh tiến triển (tháng)

Biểu đồ 3.5 : 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.

Tỉ lệ



Thời gian tới khi bệnh tiến triển (tháng)

Biểu đồ 3.6 : 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 3.13: Tỷ lệ bệnh không tiến triển sau điều trị

Tỷ 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 tỷ lệ bệnh không tiến triển chỉ còn 47,6%.

Bảng 3.14 : 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)

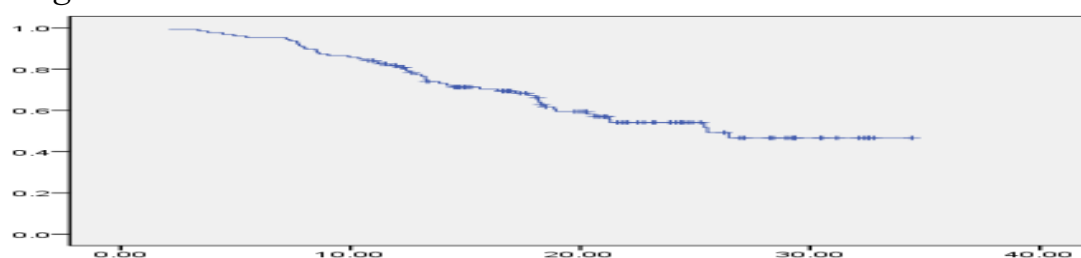
Nhận xét : Sau hóa xạ đồng thời, tỷ lệ không tiến triển bệnh sau 6 tháng ở nhóm bệnh nhân độ 3 là 64 ca (97%) cao hơn nhóm bệnh nhân độ 4 (83,3%). Khác biệt này tăng lên đáng kể sau 18 tháng. Tỷ lệ này ở nhóm độ 3 là 35 ca (62,2%) cao hơn gấp đôi so với nhóm bệnh nhân độ 4 : 6 ca(30,9%)

Bảng 3.15 : 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%).

Tỷ lệ sống thêm



Thời gian sống thêm (tháng)

Biểu đồ 3.7 : Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét : Sau hóa xạ đồng thời, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân là 25,5 tháng.

Bảng 3.16: Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ

Tỷ 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, Tỷ lệ sống thêm toàn bộ giảm nhiều chỉ còn 66,1%.

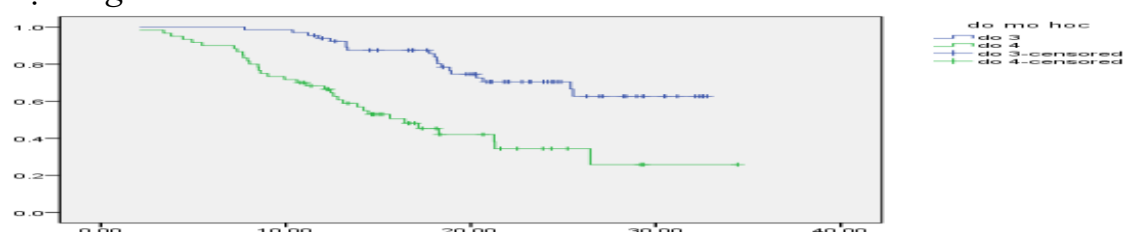
Bảng 3.17 : Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ và độ mô học

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, tỉ 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%)

3.2.3 Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm

Tỷ lệ sống thêm

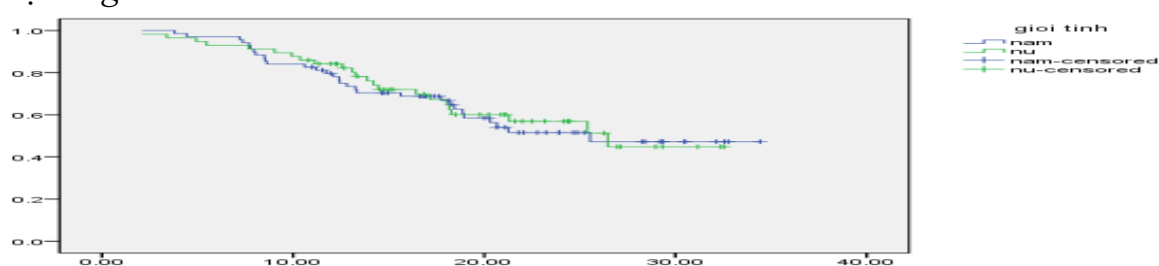


Thời gian sống thêm (tháng)

Biểu đồ 3.8 : 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 $p < 0,001$.

Tỷ lệ sống thêm

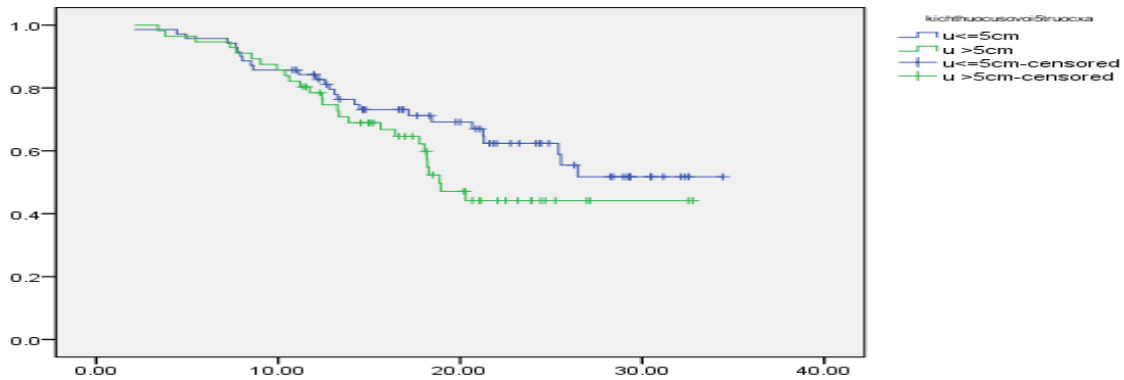


Thời gian sống thêm (tháng)

Biểu đồ 3.9 : 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

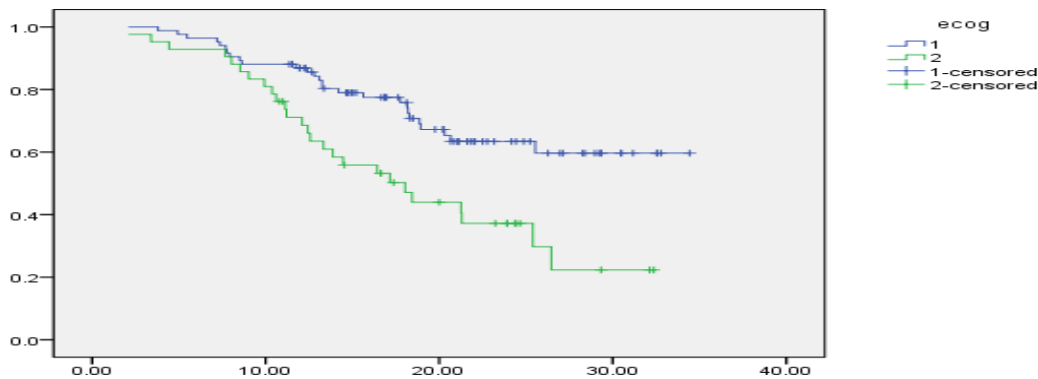


Thời gian sống thêm (tháng)

Biểu đồ 3.10 : 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 $p=0,135$.

Tỉ lệ sống thêm



Thời gian sống thêm (tháng)

Biểu đồ 3. 11 : 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 $p=0,001$.

3.3 Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.18 : 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 3.19 : 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 3.20 : 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 3.21 : 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. 22 :Thay đổi chỉ số huyết học trước và sau điều trị

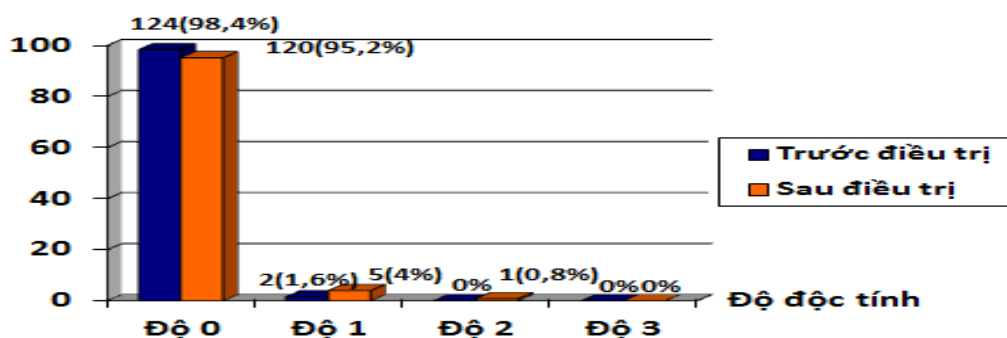
Độc tính huyết học	Trước điều trị (Trung vị)	Sau điều trị (Trung vị)
Bạch cầu (G/L)	7,9	6,7
Bạch cầu hạt (G/L)	4,6	3,9
Huyết sắc tố (G/L)	132	134
Tiểu cầu (G/L)	285	249

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

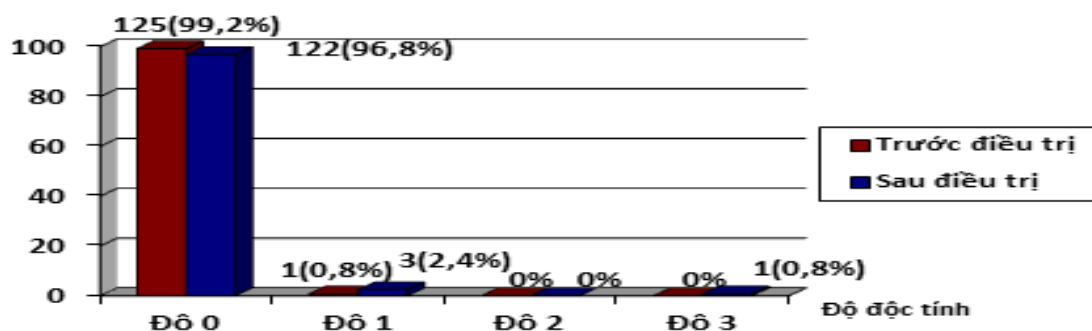
Bảng 3.23 :Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết sau điều trị

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

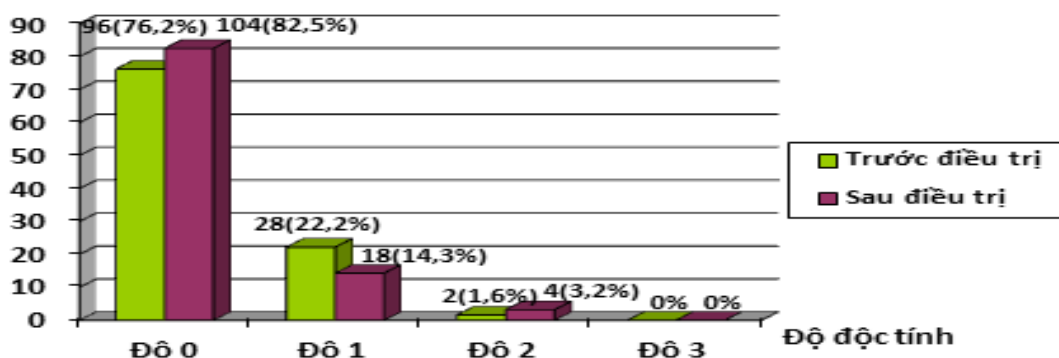
Nhận xét: Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết thường không cao, trong đó tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là giảm tiểu cầu có 25ca (19,8%), giảm huyết sắc tố có 22 ca (17,5%).

**Biểu đồ 3.12 : 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%)

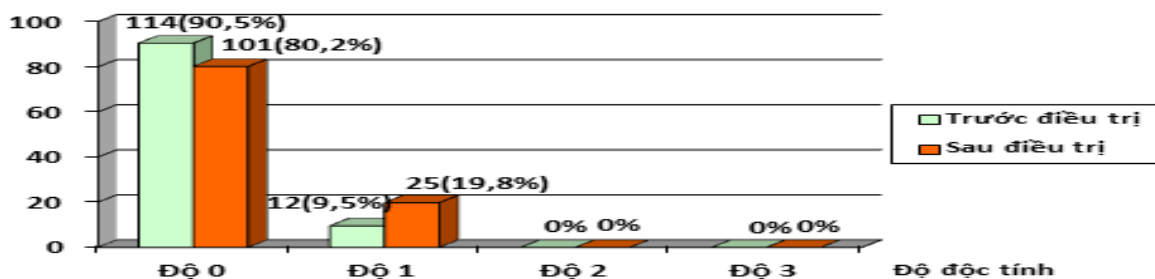
**Biểu đồ 3.13 : Thay đổi độ độc tính của bạch cầu hạt trước và sau điều trị**

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 3.14 : 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 3.15 : 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. 24 :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. 25 :Thay đổi độ độc tính của ALT trước và sau điều trị

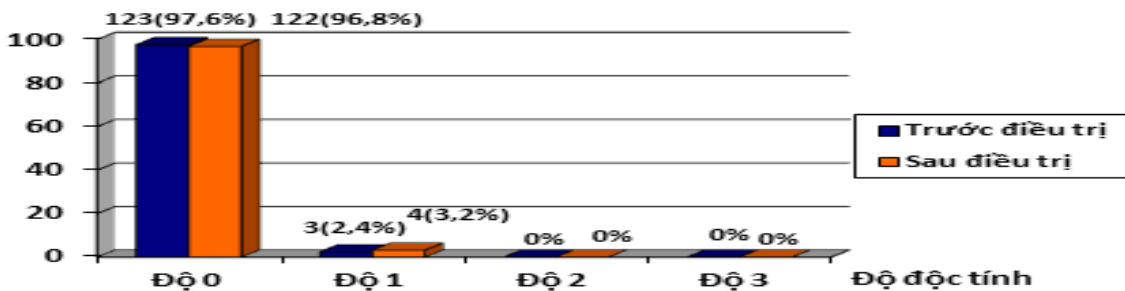
Độ độc tính	Trước điều trị Số ca (%)	Sau điều trị Số ca(%)
0	97 (77)	106 (84,1)
1	29 (23)	19 (15,1)
2	0 (0)	1 (0,8)

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 CTCAE, trong đó thường gặp nhất là độ 1, chiếm 19 ca (15,1%)

Bảng 3. 26 : 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 CTCAE, trong đó thường gặp nhất là độ 1, chiếm 7 ca (5,6%)

**Biểu đồ 3.16 : 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%)

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1 Kết quả điều trị

4.1.1 Đáp ứng điều trị

4.1.1.1 Đáp ứng chủ quan:

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân sau hóa xạ đồng thời có đáp ứng cơ năng $\geq 50\%$ chiếm 122 ca (96,8%), phần lớn bệnh nhân sau điều trị 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. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận thấy chỉ số 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, BTRC, SSG 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 BTRC 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 ($P < 0,01$). Gần 30% bệnh nhân được chiếu xạ trong thử nghiệm SGSF 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. 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.

4.1.1.2 Đáp ứng khách quan:

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1, 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%.

Bảng 4.1: So sánh đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn Recist

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

4.1.2 Thời gian sống thêm

4.1.2.1 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

4.1.2.2 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) cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển của nhóm bệnh nhân u sao bào độ 4 là 6 tháng, nghiên cứu của Niyazi là 6,4 tháng, nghiên cứu của Jeon là 6,7 tháng, nghiên cứu của Combs (2005) là 8 tháng, nghiên cứu của Jennifer (2013) là 7,6 tháng, nghiên cứu mới đây của Noel (2014), cho thấy trung vị thời gian tới khi bệnh tiến triển là 9,1 tháng.

Bảng 4.2 :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

4.1.2.3 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. Nghiên cứu của Kanno (2012) cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ sau thời gian điều trị là 24,3 tháng, nghiên cứu của Aboziada là 25 tháng.

Khi phân tích trong nhóm u sao bào độ 3, chúng tôi ghi nhận thấy trung bình thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh này 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 với Temozolomide sau mổ. Nghiên cứu của Feyzi và cộng sự (báo cáo năm 2012) cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị của nhóm u sao bào độ 3 là 27,1 tháng. 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, nghiên cứu của Gilbert (năm 2002) là nghiên cứu mô tả, đa trung tâm, khảo sát trên 57 bệnh nhân u sao bào độ cao 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.

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, nghiên cứu của Lovey là 17 tháng, nghiên cứu của Jennifer là 17,9 tháng, 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 (năm 2009) là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 79 bệnh nhân u sao bào độ 4 được điều trị tại Hàn Quốc 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.

Bảng 4.3 : 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

4.1.2.4 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%, trong đó 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) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân độ 4 sống thêm sau 1 năm điều trị là 72%, nghiên cứu của Donato(2007) là 71%, nghiên cứu của Stupp (2005) là 61,1%.

Bảng 4. 4: So sánh tỷ lệ sống thêm ở nhóm độ 4

Nghiên cứu	Số ca	Tỷ 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%

4.1.3 Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm

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.

Qua nghiên cứu, 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 (2013) cho thấy chỉ số tổng trạng theo ECOG là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị. 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 (năm 2006) là nghiên cứu mô tả, khảo sát trên 70 bệnh nhân u sao bào độ cao được được hóa xạ đồng thời với Temozolomide sau phẫu thuật nhằm khảo sát các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của các bệnh nhân sau điều trị. Tổng trạng đánh giá theo thang điểm KPS. 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. 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.

4.2 Độ tính của phác đồ

Tác dụng không mong muốn sau hóa xạ trị thường gặp nhất là viêm da vùng xạ, rụng tóc vùng xạ và buồn nôn, các độc tính khác lên huyết học, độc tính lên chức năng gan, thận là ít gặp. Phần lớn bệnh nhân tuân thủ phác đồ điều trị.

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%), kết quả của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu khác, Nghiên cứu của Hainsworth (2010) cho thấy tỉ lệ buồn nôn chiếm 25%, nghiên cứu của Valerie (2009) là 22.8%. Từ các kết quả các nghiên cứu trên cho thấy, tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường ít gặp và thường không nghiêm trọng. Trong đó, tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa thường gặp nhất là buồn nôn. Chính vì thế, các thầy thuốc lâm sàng phải chuẩn bị các thuốc chống nôn cần thiết khi điều trị, nhằm hạn chế các tác dụng không mong muốn này.

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 là thường gặp. Đa phần là không nghiêm trọng, 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%, tỉ lệ viêm da vùng xạ độ 1(95.2%), rụng tóc độ 1(93.7%). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, nghiên cứu của Armstrong (2013) 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 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.

4.2.3 Tác dụng không mong muốn khác

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 chiếm 88.1%, đau đầu có 33 ca chiếm 26.2%. Các tác dụng phụ không mong muốn này ít nghiêm trọng và thường hồi phục sau xạ trị.

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 như nghiên cứu của Stupp (2005), tỉ lệ giảm bạch cầu sau hóa xạ đồng thời với temozolomide không cao, tỉ lệ này chỉ chiếm 2%, tỉ lệ giảm bạch cầu hạt cũng chỉ có 4%.

Các trị số huyết học sau điều trị thường không thay đổi đáng kể so với trước điều trị, trong đó 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. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, nghiên cứu của Nieawald (2011) cho thấy 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. Kết quả các nghiên cứu trên cho thấy, trị số huyết học của bệnh nhân thường không thay đổi sau hóa xạ đồng thời với Temozolomide.

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.

Các trị số của gan thận sau điều trị thường không thay đổi đáng kể so với trước điều trị, trong đó trung vị của ALT trước và sau điều trị là 31 U/L và 24 U/L, của AST là 25 U/L và 23 U/L, của BUN là 10 mg/dL và 11 mg/dL, của Creatinin là 0,81 mg/dL và 0,84 mg/dL. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, nghiên cứu của Niewald(2011) cho thấy 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%. Kết quả các nghiên cứu trên cho thấy, trị số gan thận của bệnh nhân thường không thay đổi sau hóa xạ đồng thời với Temozolomide.

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
- Tỉ lệ kiểm soát bệnh (hoàn toàn+ một phần+ổn định) là 97,6%. Tỉ 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 tỉ 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 tỉ 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 xạ trị kết hợp với Temozolomide sau phẫu thuật 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.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1. Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng, Nguyễn Vượng và cs (2016).** Biện 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.

RESEARCH PROBLEM

Astrocytomas is a common disease but difficult to treat, which has high mortality rate. According to statistic in 2000 in Vietnam, the astrocytomas cases accounted for 1.3/100000 people. In the USA in 2008, the primary central nervous system had 21,810 new cases and 13810 deaths, with the astrocytomas rate of 2/100000 people. The rate of high grade astrocytomas accounted for 35% to 45% in primary brain tumor. The rate of high grade astrocytomas increase by 1.1% per year.

In Vietnam in the previous decade, treatment of high grade astrocytomas was mostly by open surgery. Over the past few years, at some cancer treatment centers, patients with high grade astrocytomas have received supportive radiotherapy. However, treatment outcomes are often poor, life expectancy and post-radiotherapy response rates are not high. Currently, there are major changes and advances in the treatment of high grade astrocytomas. Many medical centers around the world have been adopting new radiotherapy techniques, new medicines, and combination of various methods to improve the quality of treatment as well as the quality of life for patients. One of the current research directions is the combination of radiotherapy and Temozolomide treatment after surgery.

With the development of radiation therapy technology, surgical methods and the advent of Temozolomide, the mortality rate has been gradually reduced and the overall survival rate after treatment has been improved. There have been many formal studies suggesting that Temozolomide treatment combined with radiotherapy at 60Gy for patients with high-grade astrocytomas after surgery produce positive effects such as prolonging the progression time and increasing survival time. In our country, there has not been any studies on this issue, especially to evaluate the effectiveness of radiation as well as post-surgery patients with high grade astrocytomas. Therefore, we conducted the research: "Study the results of radiation therapy after high grade astrocytoma surgery" with two objectives :

The research objectives:

1. *Evaluate the combination of radiotherapy and Temozolomide treatment after high-grade astrocytomas surgery.*
2. *Describe the unwanted effects of the combination of radiotherapy and Temozolomide treatment after high-grade astrocytoma surgery.*

The novel contribution of thesis:

+ This is the first research in Vietnam to study the therapeutic effect of the combination between radiation therapy and Temozolomide after high-grade astrocytoma surgery.

+ Evaluation of symptom improvement is quantified. Patient's subjective response was exploited on questionnaires and evaluated with new information: $\geq 50\%$ (96.8%), $<50\%$ (3.2%). Radiation recovery: those who can enjoy normal life and work account for 11.9%, those who can enjoy normal life account for 83.3% and those who need assistance

make up of 4.8%. With high reconciliation rates, this result is an encouraging new point in enhancing treatment effectiveness and improving the quality of life for patients after treatment.

+ The rate of disease control (overall + partial + stable) is 97.6%. The rate of disease progression after postoperative radiotherapy with low temozolomide (2.4%). The average time of disease progression is 18.1 months, particularly the patients in grade 4 is 8.5 months, grade 3 is 24.7 months. The statistical differences The rate of non-progressive disease after 6 months of post-treatment: 91.3%, 12 months: 59.4%, 18 months: 47.6%. With a high incidence of postmultaneous radioisotope control, this is a striking and distinctive feature compared to conventional monotherapy.

+ The average survival time was 25.5 months, in particular, the third group was 27.2 months and the fourth group was 18.9 months. The overall survival rate after 6 months: 94.4%, 12 months: 80.8%, 18 months: 66.1%. This result is a breakthrough compared to previous radiation therapy.

+ The unwanted results during treatment are rare, hematologic indices, liver and kidney function of patients are usually unchanged compared to pre-treatment, most patients adhere to the treatment regimen. This result has solved the difficulties that chemical treatment often encounters.

The research structure

The thesis includes 119 pages namely: Research problem(2 pages), Chapter 1: Overview (37 pages), Chapter 2: Research subject and methodology (13 pages); Chapter 3: Research findings (25 pages); Chapter 4: Discussion (39 pages); Conclusion (2 pages); Recommendation (1 page). In the thesis, there are 62 tables, 16 diagrams and 17 figures. There are about 228 references (3 Vietnamese references and 225 English references) The appendix includes a list of patients, illustrations, some indicators, research criteria, research samples, and patient assessment questions in the study.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Diagnosis of highly grade astrocytomas

- Diagnosis to determine: clinical symptoms and laboratory diagnosis
- Diagnosis of period according to the 2007 classification system of WHO
- Diagnosis of histopathology according to the 2007 classification system of WHO

Apply the classification of histology according to WHO 2007. Grade I is applied to lesions with low proliferative potential and the ability to recovery after a removal surgery. Tumors that are classified as Grade II are naturally infectious and. Despite low levels of proliferation, tumors often recur. Some type II tumors tend to turn into malignancy. For example low-grade pilocytic astrocytoma can be turned into high-grade pilocytic astrocytoma. Grade III is for lesions with histological evidence of malignancy, including atypical nuclei and fast dividing activity. Grade IV is applied for malignant cells, and fast and easily caseous cell division like glioblastoma.

1.2. Treatment of high grade astrocytoma

1.2.1. Treatment methods

- Surgery: major treatment method
- Radiotherapy: support after-surgery process
- Valence: Insufficient effective

* **Chemotherapy combined with Temozolomide** is an innovation in treating high-grade astrocytoma after surgery.

1.2.2. Treatment of high-grade astrocytoma after surgery

1.2.2.1 Valence

Recently, the role of valence in the treatment of high-grade astrocytoma after surgery has been a controversial topic. In history, Nitrosoureas medicines like Carmustine is especially effective, which no medicine or regimen can compare with except for procarbazine and vincristine. However, nowadays, the studies of the RTOG (Cancer Radiation Therapy Group) show that there's no benefit in terms of the extra life-span of procarbazine and vincristine when chemotherapy is supported. Similarly, there are no additional survival benefits of chemotherapy drugs such as Tirapazamine, Topotecan, Paclitaxel, Interferon- β , and Thalidomide, which have been reported in chemotherapy-grade high-grade adenomas according to studies of RTOG.

Since chemotherapy regimens do not improve the life span time until the disease progresses. The further understanding of molecular pathways involved in signaling, vascular formation and cell growth has led to the development of target therapies. Therefore, the focus of researches has changed toward this method. The drugs that showed initial efficiency were cilengitide, antiangiogenic, tyrosine kinase inhibitors, Ras / MAPK inhibitors, and histone deacetylase inhibitors.

1.2.2.2 Radiotherapy

Today, clinical experiments randomized by radiotherapy associations have demonstrated the efficiency of radiotherapy to patients with high grade astrocytoma after surgery. The 6901 and 7201 (brain tumor marker) TGTC experimentals demonstrated a significant increase in the survival rate for patients receiving postoperative radiotherapy. For those patients who receives radiotherapy of 50-60 Gy (1 st dose 7-2.0 Gy / day, 5 days per week) have a higher survival time compared to patients who received symptomatic care ($P = 0.001$) or pure chemotherapy ($P < 0.01$). The average survival time of patients receiving radiation of 60 Gy was 2.3 times higher than that of patients in the observation group without radiation therapy. Nearly 30% of patients receiving radiation therapy can maintain full or partial working capacity while patients without radiotherapy show worse signals.

Today, more therapies are combined to increase the survival time of patients with high grade astrocytoma after surgery. In particular, the combination of radiotherapy and chemotherapy like Temozolomide showed initial positive results: increase the response rate, enhance the quality of life after radiation, delay the time that disease progresses, increase the life span after treatment.

1.2.2.2 Radiation therapy combined with Temozolomide

Previously, Temozolomide helps to delay the progression of diseases and the overall life span of patients with recurrent astrocytomas. However, many clinical trials have recorded the benefits of the drugs in first-line treatment, so temozolomide has been used in early treatment as standard post-operative regimens. It has now been redefined the role of radiation therapy in the treatment of postmenopausal adenomas for postoperative hepatomegaly and the re-establishment of new therapeutic criteria, in which chemotherapy combined with temozolomide is recommended for treatment by many cancer associations . The efficiency of the combination of radiotherapy and temozolomide has been demonstrated through a series of clinical trials. According to the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), the average survival time of 6673 patients with elevated pyelonephritis who received postoperative radiotherapy alone between 2003 and 2005 was 12 months. Meanwhile, the average lifespan of the cohort treated with temozolomide was 14.2 months. The results shows that patients with high grade astrocytomas were treated with both postoperative radiotherapy and Temozolomide, which had a better overall survival time than that of the radiotherapy group.

The recent studies have also shown similar results. A study by Genugten et al. (2010 report) shows average time of disease progression and the total lifetime of the patient is radiographed and treated by postoperative method with Temozolomide was significantly increased from 7 months and 12 months compared to radiotherapy for 4 months and 8 months (statistically significant difference $P = 0.001$). Other studies by Niewald (2011) also shows that average overall survival time of patients treated with postoperative chemotherapy with Temozolomide was increased to 13.6 months. Particularly, the survival time after 1 year and 2 years is 48% and 8% respectively.

Furthermore, when the EORTC (European Cancer Research and Treatment Organization) conducted a confrontational study to compare the efficiency of the combination of radiotherapy with Temozolomide with that of radiotherapy on 573 high grade ureteric patients at 85 European cancer centers. Again, the results showed that patients receiving radiation therapy with Temozolomide had better survival time than conventional standard radiotherapy. Average total survival time in patients treated with Temozolomide at postoperative time was 14.6 months, which was significantly better than that of radiotherapy(12.1 months). Statistical $P < 0.001$). The overall survival rate after 2 years was also improved from 10.4% to 26.5% in the Temozolomide group.

Currently, according to many studies, the average survival time of patients with high grade astrocytomas after radiation combined with Temozolomide after surgery treatment is usually higher than one year. The time of disease progression is gradually improved. The overall survival rate after radiation with Temozolomide treatment is about 61% -72% after 1 year while the survival rate after 2 years is increased from 10% to 29%.

CHAPTER 2: RESEARCH SUBJECT AND METHODOLOGY

2.1. Research subject

Patients with high grade astrocytomas are treated with radiotherapy and Temozolomide at the Cho Ray Oncological Center from 09 / 2014-04 / 2017.

*Selection criteria

- Those who were diagnosed as a cerebral pituitary tumor undergoing surgery at Cho Ray Hospital.

- Histopathological diagnosis is high grade astrocytoma (grade 3, 4)
- Good general condition: Overall score from 0 to 2 on the ECOG scale.
- Age ≤ 75
- The function of bone, marrow, liver and kidney is still good.
- Patients do not have serious acute and chronic illness.
- Have all records

* Exclusion criteria

- Those who are diagnosed with high grade astrocytoma have been treated before
- Good general condition: Overall score from 3 to 4 on the ECOG scale.
- Age > 75
- Patients are at risk of dying from other serious diseases

2.2. Research methodology and content

2.2.1. *Research methodology*: uncontrolled clinical study.

2.2.2. *Research model size*: formula of measuring size:

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

Applied the above formula, the model size is 85

In this research, we have 126 patients.

2.2.3. *Stages of conduct*

- Those who meet the criteria will be selected for the study. Patients are formulated according to a unified form. Collect the data according to printed research paper

- Pre-treatment information: general characteristics (age, gender, general condition), clinical characteristics, pre-clinical subclinical.

- During treatment: Radiotherapy

+ **Valence**: Temozolomide 75mg /m² per day

+ **Radiation therapy**: Use linear accelerator with 3-dimensional radiotherapy.

Power level: 6 MV

Simulated CT scan for treatment planning with Vsim simulated CT system, LAP Dorado Laser.

Patient posture: Patient lies on his back, his arms folded along his body, his legs stretched out, his head fixed by a flexible plastic fixing tool. Determine the volume of treatment, volume to cover, make plan.

Use lead or MLC to shield the areas without rays to achieve the most proper amount of copper (the maximum amount of radiation in the tumor and the amount of radiation to the healthy tissue is minimal).

Make plan with XiO system v4.80. Network Management Radiation Therapy: MOSAIQ® v 2.00. Radiation system: Elekta Synergy Platform with MLC.

Radiation amount: Total 60Gy, 2 gy / day, 5 days / week

- Treatment of side effects and combination therapy

2.2.4. Evaluate the treatment results and unexpected function

- Subjective response: Based on the patient's functional symptoms, the patient responds to sensory and motor questions before and after treatment, making comparison on each patient.

- Objective response: response rates, disease control rates, related responses to a number of factors. Evaluate the RECIST 1.1 criteria

- The extra life does not progress, the survival time.

- Analyze multivariate and singlevariate analysis to find out the relevant factors affect the extra life.

- Some unexpected effects under NCI's CTCEA CTCEA Version 4.0 Criteria

2.3. Information process

- The information is collected through research papers, pre-designed questionnaires. Information collection method: clinical examination, paraclinical examination; writing letters to find out the treatment results; make phone calls. The data is encoded and processed using the statistical software SPSS 19.0 with statistical algorithms. Calculate additional living values by the Kaplan-Meier method. Single-variable analysis: Use the Log-rank test when comparing survival curves among groups. Multivariate analysis: Use Cox regression model with 95% confidence interval ($p = 0.05$)

CHAPTER 3: RESULTS

3.1. Character of subject for study

Table 3.1: Character of patients

Character of patients	
Total	126
Age median	42 (9 - 71)
Male	42 (9 - 71)
Female	42 (11 - 70)
Sex	
Male	69 (54,8%)
Female	57 (45,2%)
BSA rate	1,5 (1,1 – 1,9)
Male	1,6 (1,1 – 1,9)
Female	1,5 (1,3 – 1,8)
ECOG rate	
01	84 (66,7%)
02	42 (33,3%)

View: Male patients: 69 (54,8%). Female patients : 57 (45,2%). Male/Female ratio: 1,21/1. The lowest age is 9, the highest age is 71, age median is 42.

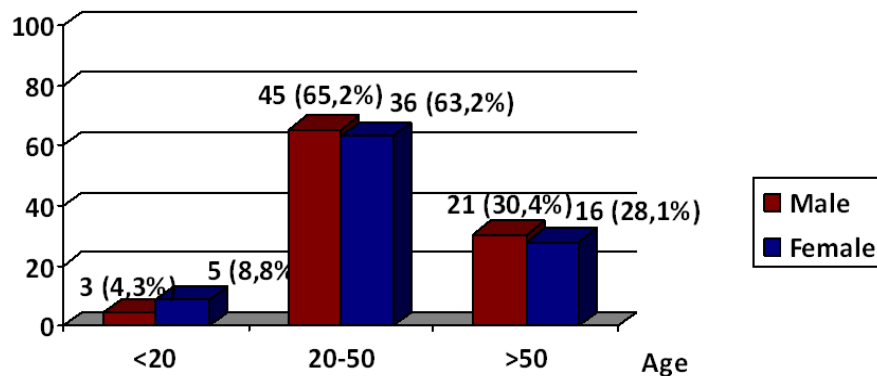


Chart 3.1: Age region

View: Age region of male principal is 20-50 years old, which accounted 45 case (65,2%). Female has 36 case in age region 20-50 accounted 63,2%.

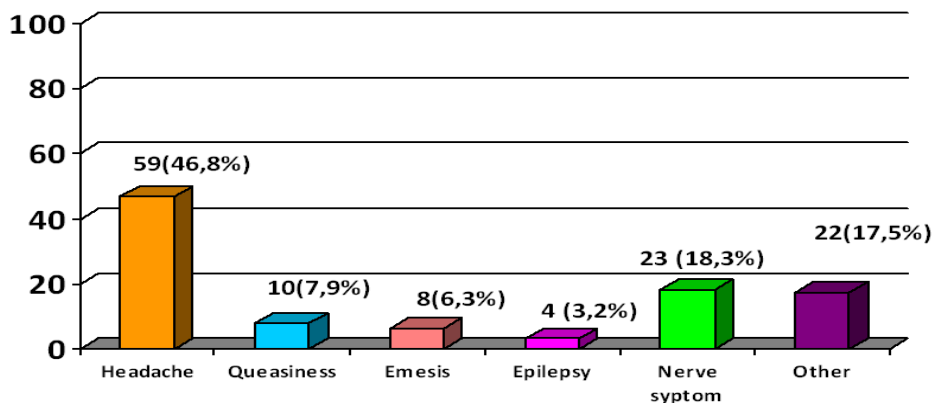


Chart 3. 2 joining hospital cause

View: The major symptom cause patient join hospital almost are headache includes 59 cases account 46,8%, qualmishness includes 10 cases account 7,9%, epileptic includes 4 casess account 3,2% and the other nervous syptom includes 23 cases account 18,3%.

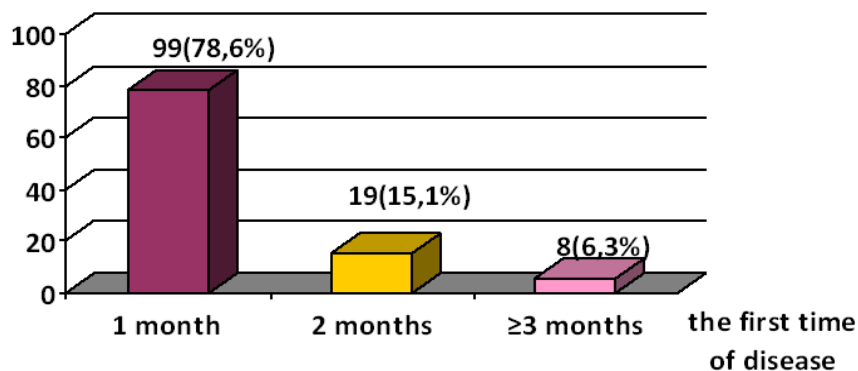


Chart 3. 3 The first time of disease

View: From patients have symptom to joining hospital to treat, that almost under 1 month, includes 99 case account 78,6%.

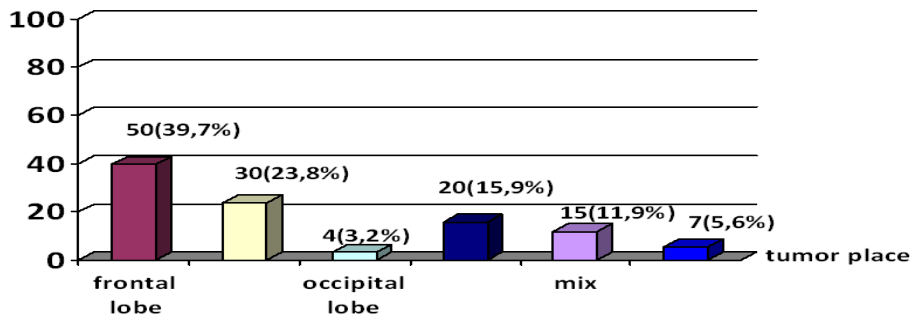


Chart 3.4 Tumor place

View: Almost tumor are in frontal lobe includes 50 cases account 39,7%, in temporal lobe includes 30 cases account 23,8%, in parietal lobe includes 20 cases account 15,9%. Tumor is seldom in occipital lobe includes 4 cases, account 3,2%.

Table 3.2 : Histology level

Histology level	Male Number (%)	Female Number (%)	Total Number (%)
III	38 (55,1)	28 (49,1)	66 (52,4)
IV	31 (44,9)	29 (50,9)	60 (47,6)
Total	69 (100)	57 (100)	126 (100)

View: The number of male patient with level III is 38 cases (55,1%), this figure of female is 28 ca (49,1%). The number of male patient with level IV is 31 case (44,9%), this figure for female is 29 cases (50,9%).

3.2. Treatment outcome

3.2.1 Treatment respond

Table 3.3 : Tumor size before and after treatment

Tumor size	Before treatment	After treatment	P
Tumor \leq 5cm	70 (55,6)	83 (65,9)	<0,001
Tumor >5cm	56 (44,4)	43 (34,1)	
Median (cm)	5	4,5	<0,001
Size region (cm)	2 - 10	1 - 8,6	

View : Tumor size after radiotherapy and chemotherapy together: decrease 4,5cm compare before treatment: 5cm. The different has statistic significant $p < 0,001$

Table 3.4: Hydropic brain and haemorrhage in tumor before and after treatment

Characteristic	Hydropic brain		Haemorrhage	
	Before treatment Number (%)	After treatment Number (%)	Before treatment Number (%)	After treatment Number (%)
Yes	123 (97,6)	122 (96,8)	79 (62,7)	48 (38,1)
No	3 (2,4)	4 (3,2)	47 (37,3)	78 (61,9)
Total	126 (100)	126 (100)	126 (100)	126 (100)

View : The rate of hydroptic brain after radiotherapy and chemotherapy together is 122 cases (96,8%), Not change much compare to before treatment : 123 cases (97,6%). The rate of haemorrhage in tumor after radiotherapy and chemotherapy together is 48 cases (38,1%), improve significantly compare to before treatment: 79 cases (62,7%)

Bảng 3.5: tumor envelopment before and after treatment

Envelope	Before treatment Number (%)	After treatment Number (%)
Yes	60 (47,6)	50 (39,7)
No	66 (52,4)	76 (60,3)
Total	126 (100)	126 (100)

View : The rate of tumor have envelope after radiotherapy and chemotherapy together is 50 cases (39,1%), this figure is lower than before treatment 60 cases (47,6%).

Table 3.6: Division of tumor before and after treatment

Division	Before treatment Number (%)	After treatment Number (%)
Clarity	51 (40,5)	41 (32,5)
Not clarity	75 (59,5)	85 (67,5)
Total	126 (100)	126 (100)

View : The rate of tumor have clarity division after radiotherapy and chemotherapy together is 41 cases (32,5%), that is lower than before treatment 51 cases (40,5%).

Table 3.7: Density tumor before and after treatment

Homogeneous density	Before treatment Number (%)	After treatment Number (%)
Yes	50 (39,7)	52 (41,3)
No	76 (60,3)	54 (58,7)
Total	126 (100)	126 (100)

View : The rate of homogeneous density tumor after radiotherapy and chemotherapy together: 52 cases (41,3%), compare with before treatment 50 cases (39,7 %)

Table 3.8 : Increase light border before and after treatment

Increase light border of tumor	Before treatment Number (%)	After treatment Number (%)
Yes	79 (62,7)	50 (39,7)
No	47 (37,3)	76 (60,3)
Total	126 (100)	126 (100)

View : The rate of increase light border of tumor after radiotherapy and chemotherapy together is 50 cases (39,7%), improve significantly compare with before treatment 79 cases (62,7%).

Table 3.9: The rate of levator respond of symptom after treatment.

Levator respond	Number cases	%
<50%	4	3,2
≥50%	122	96,8
Total	126	100

View : Patients are mainly after radiotherapy and chemotherapy together, have levator respond $\geq 50\%$ accounted for 122 cases (96,8%).

Table 3.10: Renovation after radiotherapy and chemotherapy

Active condition	Number case	%
Living and work normal	15	11,9
Living normal	105	83,3
Living with support	6	4,8
Total	126	100

View : Almost patients after radiotherapy and chemotherapy together can living normal, that account 105 cases (83,3%), in there 15 cases (11,9%) can work normally.

Table 3.11: Respond after treatment follow RECIST canon

Respond	Number case	%
Complete	4	3,2
Part	12	9,5
Stable	107	84,9
Increase	3	2,4
Total	126	100

View : After radiotherapy and chemotherapy together, almost disease often stable, that account 107 cases (84,9%), in there the rate of control DCR (complete respond + part + stable) is quite high (97,6%), the rate of the increase of disease is low (2,4%).

Table 3.12: Respond follow ECOG after treatment

Body	Level	Before treatment		After treatment	
		Number	%	Number	%
ECOG	0,1	84	66,7	84	66,6
	2	42	33,3	37	29,4
	3	0	0	5	4
Total		126	100	126	100

View : After radiotherapy and chemotherapy together, almost body index of patient follow ECOG do not change with before treatment.

3.2.2 . *Extent life time after treatment*

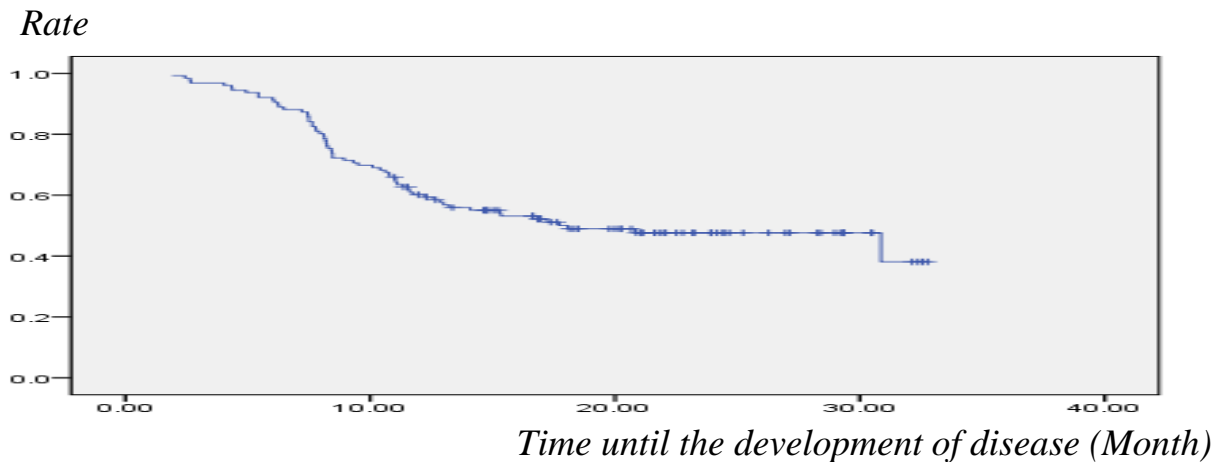


Chart 3. 5 : Time until development of disease after treatment

View : After radiotherapy and chemotherapy together, median of time until development of disease: 18,1 months.

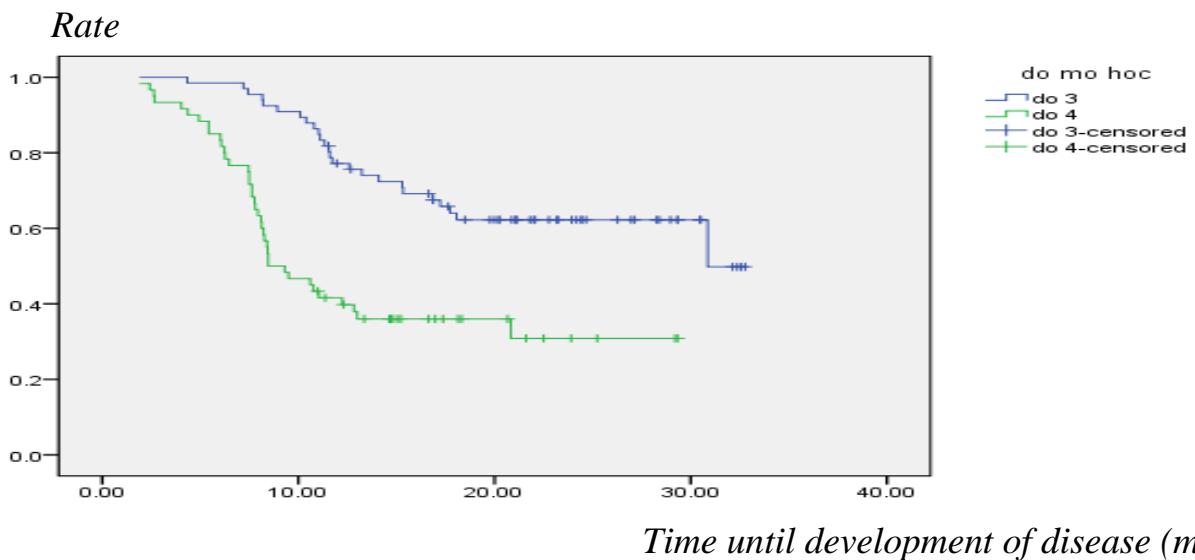


Chart 3.6 : Time until development of disease and histology level

View : Time median until development of group patients with level 4: 8,5 months, level 3 is 24,7 months. The difference have significant statistic $P < 0,001$.

Table 3.13: The rate of disease do not develop after treatment

The rate of disease do not develop after treatment	%
6 months	91,3
12 months	59,4
18 months	47,6

View : After radiotherapy and chemotherapy together, almost patient have disease which do not develop after 6 moths, that account 91,3%. After 18 months, over 50% of patients have development of disease , with the rate of disease with no development is 47,6%.

Table 3.14 : The rate of disease with no development after treatment and histology level

The rate of disease with no development after treatment	Level 3 patients group Number (%)	Level 4 patients group Number (%)
6 months	64 (97)	50 (83,3)
12 months	48 (75,6)	22 (39,8)
18 months	35 (62,2)	6 (30,9)

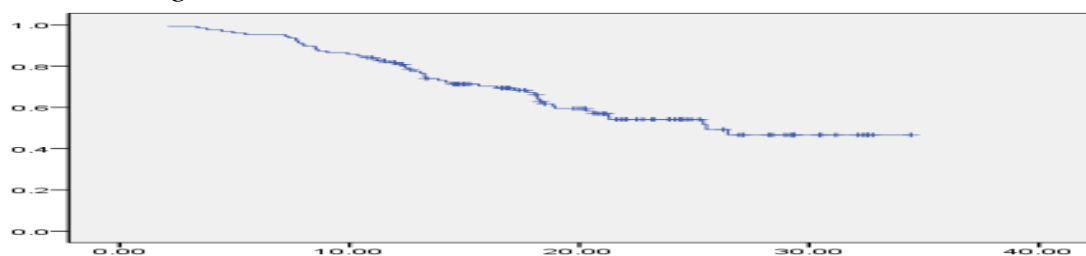
View : After radiotherapy and chemotherapy together, the rate of disease with no development after 6 months in level 3 patients group is 64 cases (97%), that is higher than level 4 patients group (83,2%). This difference increase significantly after 18 months. This rate in level 3 group is 35 cases (62,2%) as twice as level 4 patients group: 6 cases (30,9%)

Table 3.15 : Treatment after disease develop

Treatment after disease develop	Number case	%
Surgery	4	6,2
Radiotherapy	3	4,7
Chemotherapy	34	53,1
Attend for extenuation	23	35,9
Total	64	100

View : After disease develop, almost patients have good cheer were treated again by radiotherapy, that account 34 cases (53,1%), surgery again account 4 cases (6,2%), radiotherapy again account 3 cases (4,7%). Patients with bad cheer were attended for extenuation, that account 23 cases (35,9%).

The rate live longer



Time live longer (month)

Chart 3.7: Total time live longer

View : After radiotherapy and chemotherapy together, median of total time live longer of patient is 25,5 months.

Table 3.16: The rate of patients live longer

The rate of total time live longer	%
6 months	94,4
12 months	80,8
18 months	66,1

View : After radiotherapy and chemotherapy together, almost patients still live after 6 months, that account 94,4%. After 18 months, the rate of longer living decrease much and reach 66,1%.

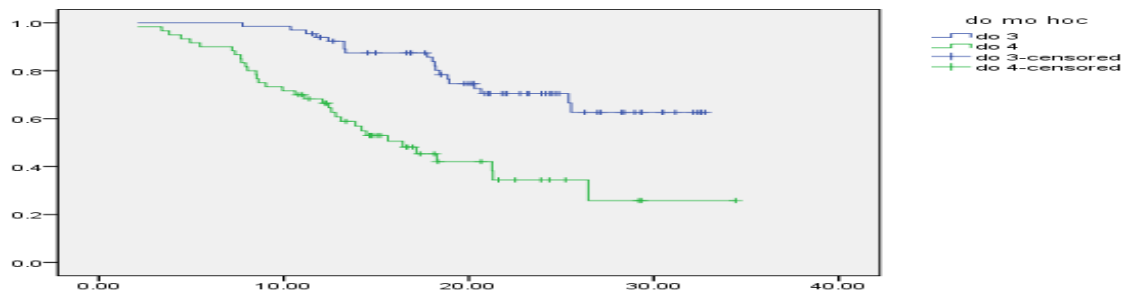
Table 3.17 : The rate of patients live longer and histology level

The rate of longer time living after treatment	Level 3 patients group Number (%)	Level 4 patient group Number (%)
6 months	65 (98,5)	53 (88,3)
12 months	58 (92,3)	37 (66,5)
18 months	46 (83,8)	13 (42,1)

View : After radiotherapy and chemotherapy together, the rate of patient live longer after 6 months in level 3 patients group is 65 cases (98,5%), this figure is higher than level 4 patients group 53 cases (88,3%). This difference increase significantly after 18 months. This rate in level 3 group is 46 cases (83,8%), that is higher as twice as level 4 group: 13 cases (42,1%).

3.2.3 Elements affect longer time living

Rate of living longer

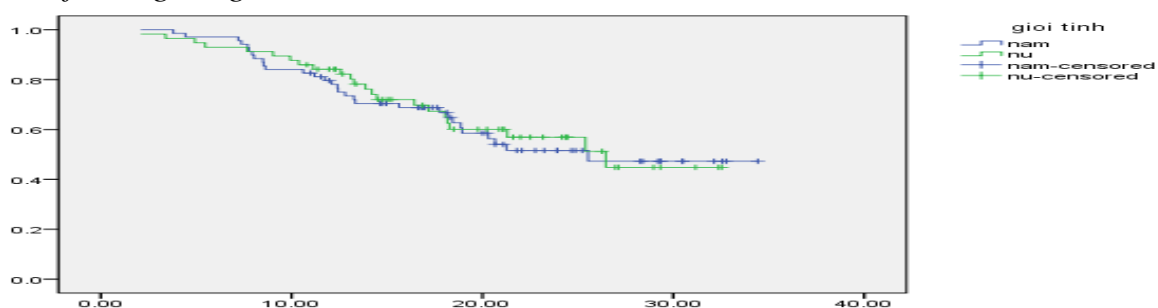


Time longer living (month)

Chart 3.8 : Time longer living and histology level

View : Living longer time mean of level 3 patient: 27,2 months, while this figure of level 4 patient is 18,9 months. The difference has significant statistic $p < 0,001$.

Rate of living longer

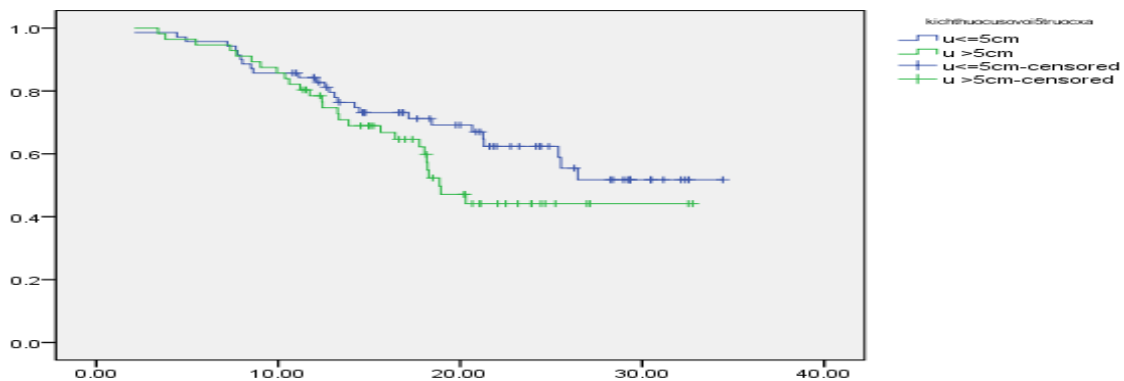


Time longer living (month)

Chart 3. 9 : Time longer living and sex

View : Living longer time median of male: 25,5 months, while this figure of female is 26,4 months. The difference don't have significant statistic $p = 0,792$.

Rate of living longer

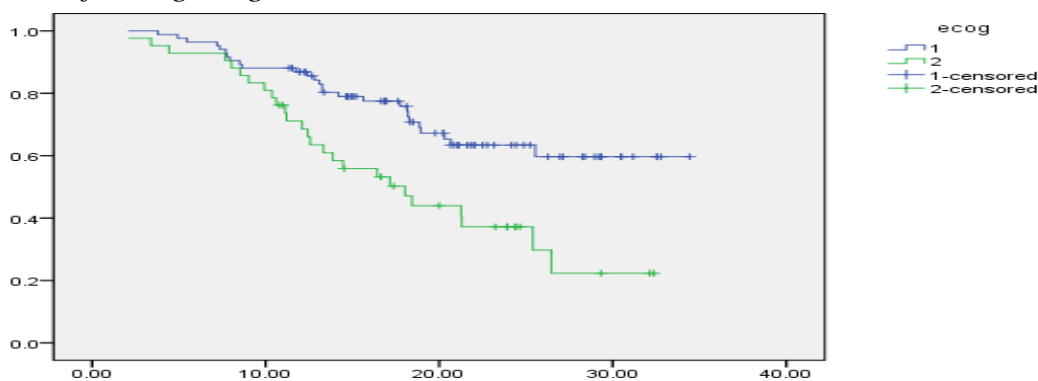


Time longer living (month)

Chart 3.10 : Time longer living and size of tumor before radiotherapy

View : Living longer time median of group of patients with tumor $\leq 5\text{cm}$: 25,3 months, this figure is higher than group of patients with tumor $>5\text{cm}$: 21,9 months. However, the difference don't have significant statistic $p=0,135$

Rate of living longer



Time longer living (month)

Chart 3. 11 : Living longer time and total body

View : Longer living time mean of patients group have ECOG 01 : 24,4 months, while patients group have ECOG 02 is 18,9 months. The difference has significant statistic $p<0,001$.

3.3 Side effects

Table 3.18 : Side effect in enteral

Side effect	Level	Number case (%)
Queasiness	0	98 (77,8)
	1,2	28 (22,2)
Diarrhea	0	125 (99,2)
	1,2	1 (0,8)
Obstipation	0	125 (99,2)
	1,2	1 (0,8)

View: Side effects in enteral is not high. Almost are level 1, level 2 according CTCAE. In there, side effect often is queasiness (22,2%).

Table 3.19 : Side effect in skin

Side effect	Level	Number (%)
Dermatitis in radiotherapy place	0	6 (4,8)
	1	120 (95,2)
Pain skin in radiotherapy place	0	117 (92,9)
	1	9 (7,1)
Crop hair in radiotherapy place	0	6 (4,8)
	1	118 (93,7)
	2	2 (1,5)

View: Side effect in skin often appear. Almost are level 1, level 2 according CTCAE. In there, the most side effect often appear is dermatitis in radiotherapy place, that include 120 cases account 95,2%, level 1 crop hair includes 118 cases, account 93,7%.

Table 3.20 : The other side effects

Side effect	Level	Rate
Anorectic	0	15 (11,9)
	1,2	111 (88,1)
Headache	0	93 (73,8)
	1	33 (26,2)
Sick	0	123 (97,6)
	1	3 (2,4)

View: The other side effects often are anorectic, headache, sick. Almost are level 1, level 2 according CTCAE. In there, the most side effect often appear is anorectic, that include 11 cases (88,1%), headache include 33 cases (26,2%).

Table 3.21 : Change of hepatic and nephric function before and after treatment

hepatic and nephric function	Before treatment (Median)	After treatment (Median)
ALT (U/L)	31	24
AST (U/L)	25	23
BUN (mg/dL)	10	11
Creatinin (mg/dL)	0,81	0,84

View: Hepatic and nephric function almost does not change compare to before treatment.

Table 3. 22 : The change of hematology index before and after treatment

Toxicity of hematology	Before treatment (Median)	After treatment (Median)
Leucocytic (G/L)	7,9	6,7
Granulocyte (G/L)	4,6	3,9
Cruorine (G/L)	132	134
Glomerule (G/L)	285	249

View: Almost hematology index of patients often does not change than before treatment.

Table 3.23 : Side effect for hematopoietic system after treatment

Toxicity of hematology	Number case	%
Decrease of leucocytic	6	4,8
Decrease of neutrophils neutral	3	2,4
Decrease of glomerule	25	19,8
Decrease of cruorine	22	17,5

View: Side effect for hematopoietic system is not often high, in there the most side effect often appear is decrease of glomerule, that include 25 cases (19,8%), decrease of cruorine include 22 cases (17,5%)

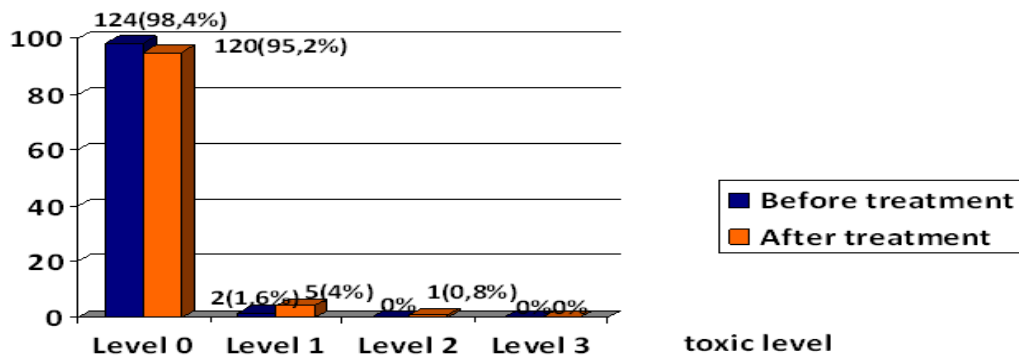


Chart 3.12 : Change of toxicity of leucocytic before and after treatment

View: : Side effect for leucocytic is not high. Almost are level 1, level 2 according CTCAE, in there the most appearance is level 1, account 5 cases (4%).

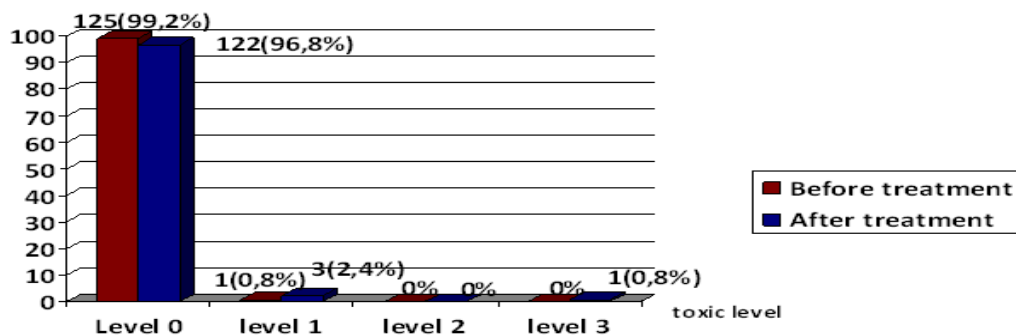


Chart 3.13 : Change of toxicity of neutrophils neutral before and after treatment

View : Side effect for neutrophil neutral is not high. Most are level 1; 2 according CTCAE, in there level 1 account 3 cases (2,4%)

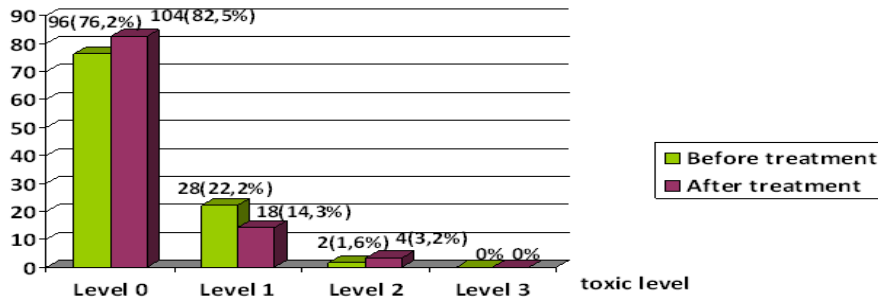


Chart 3.14 : Change of toxicity of cuorine before and after treatment

View : Side effect for cuorine is not high. Most are level 1, level 2 according CTCAE, in there, level 1 appear mostly and include 18 cases (14,3%).

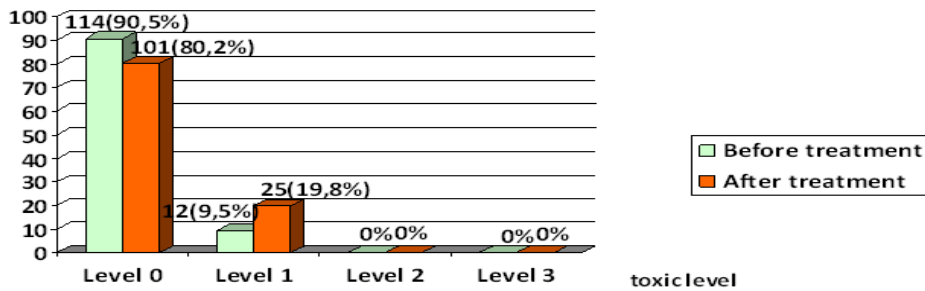


Chart 3.15 : Change of toxicity of glomerule before and after treatment

View : Side effect for glomerule is not high. Most are level 1, level 2 according CTCAE, in there level 1 appear mostly and account 25 cases (19,8%)

Table 3. 24 : Toxicity for hepar and nephritic after treatment

Chemicobiology toxicity	Number case	%
Increase ALT	19	15,1
Increase AST	7	5,6
Increase BUN	4	3,2
Increase Creatinin	0	0

View: Side effect for hepar and nephritic is not high. In there, the most side effect appear is increase of ALT and account 19 cases (15,1%), increase of AST account 19 cases (15,1%), increase of BUN account 4 cases (3,2%).

Table 3. 25 : Change of toxicity of ALT before and after treatment

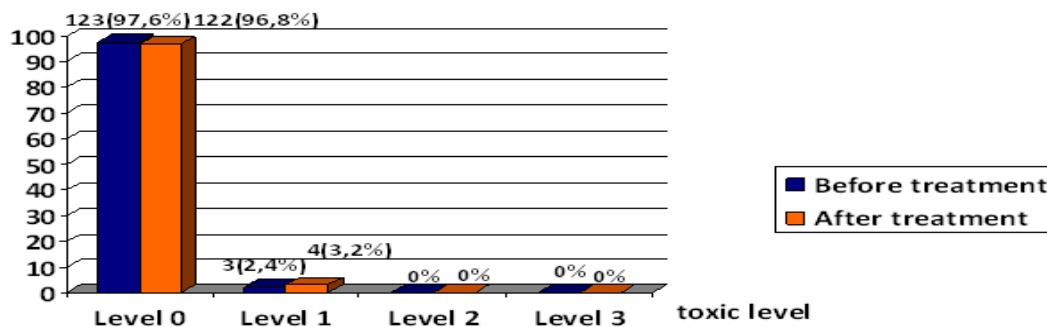
Toxic level	Before treatment Number (%)	After treatment Number (%)
0	97 (77)	106 (84,1)
1	29 (23)	19 (15,1)
2	0 (0)	1 (0,8)

View : After radiotherapy and chemotherapy together, most patients have ALT index do not change much. Most are level 1, level 2 according CTCAE, in there level 1 appear mostly and account 19 cases (15,1%).

Table 3. 26 : Change of toxicity of AST before and after treatment

Toxic level	Before treatment Number (%)	After treatment Number (%)
0	117 (92,9)	119 (94,4)
1	9 (7,1)	7 (5,6)
2	0 (0)	0 (0)

View : After radiotherapy and chemotherapy together, most patients have AST index do not change much. Most are level 1, level 2 according CTCAE, in there level 1 appear mostly and account 7 cases (5,6%).

**Chart 3.16 : Change of toxicity of BUN before and after treatment**

View : Side effect for nephritic is not high. Most are level 1 according CTCAE, in there level 1 appear mostly and account 4 cases (3,2%).

CHAPTER 4 : DISCUSSION

4.1 Treatment results

4.1.1 Treatment response

4.1.1.1. Subjective response

In this research, patients undergoing simultaneous radi-chemotherapy having physical response $\geq 50\%$ makes up for 122 cases (96,8%), most patients after treatment that are able to carry out daily functions make up for 105 cases (83,3%), in which 15 cases can still work normally. Besides, we observed that the overall condition living index of patients prior to treatment is mostly around 0,1 degree (66,7%), 2,3 degree (33,3%) and that of those after treatment are 0,1 degree (66,6%), 2 degree (29,4%), 3 degree (4%). This index remains constant after radi-chemotherapy treatment and also after new Temozolomide surgery. This result also coincides with many other researches. According to clinical experiments with random group distribution conducted by chemotherapy associations including RTOG, BTCG, SGSG, radi-chemotherapy helps improve the overall condition index of patients with high grade astrocytoma after treatment. According to RTOG 0525's researches about unexpected side-effects of simultaneous radi-chemotherapy after high grade astrocytoma surgery, the overall index stayed unchanged after treatment, with 62% and 38% before and 67% and 33% after for 0,1 and 2,3 degree respectively. Moreover, some researches shows that radi-chemotherapy after high grade astrocytoma surgery helps improve overall condition, ability to function normally without support and capacity for work after treatment. BTCG 6901 and 7201's research has proven the improvement in

overall condition index and a considerable increase in survival rate for patients with radi-chemotherapy after high grade astrocytoma surgery, the patient group undergoing radiation therapy 50-60 Gy (assigned dosage of 1,7-2,0 Gy per day, 5 days a week) possesses better overall condition index and has more time to live compared with symptom treatment ($P=0,001$) or mere chemotherapy ($P<0,01$). Nearly 30% of patients who are irradiated in SGSG testing are able to maintain total or partial work capability while those who are not irradiated demonstrate gradually worse overall condition. All above testing results suggests that patients suffering from high grade astrocytoma undergoing radi-chemotherapy after surgery with Temozolomide maintain their overall condition index after treatment.

4.1.1.2 Objective response

In this research, response rate and illness controlling rate are assessed based on RECIST 1.1 standards, after treat we observed that illness controlling rate (including total + partial + stable response rate) is quite high, constituting 97,6%. Meanwhile, improvement rate after simultaneous radi-chemotherapy after surgery with Temozolomide is low, only 2,4%. Our testing results also coincides with other researches. According to Antonio's research about the effectiveness of simultaneous radi-chemotherapy after high grade astrocytoma surgery, illness controlling rate after radi-chemotherapy is relatively high, taking 93%, in which the illness development rate after treatment is low, taking only 7%.

Table 4.1: Comparing responses after treating by Recist standard

Response	Antonio's research Number of cases (%)	This research Number of cases(%)
Total+partial+ stable (DCR)	37 (93)	123 (97,6)
Improvement	3(7%)	3 (2,4)

4.1.2 .Extended surviving time

4.1.2.1 Illness undevelopment rate after treatment

In this research, the illness undevelopment rate 6 months after treatment is 91,3%, 12 months is 59,4% in which the illness undevelopment rate after 6 months in 64 cases of grade 3 patient group is 97%, higher than that of grade 4 patient group, which is 83,3%. This gap is enlarged after 12 months, this rate is 75,6% including 48 cases in grade 3 group and 39,8% including 22 cases in grade 4 group. The difference also increases significantly after 18 months. The rate in grade 3 group is 35 cases, making up for 62,2%, doubling that of grade 4 group, which is 6 cases, taking 30,9%. This result also coincides with many other researches. According to Stupp's research, in the patient group with grade 4 astrocytoma, the illness development rate after 6 months is 53,9%, after 12 months is 26,9%. The above research results show that: high grade astrocytoma chemo-irradiated simultaneously after surgery with Temozolomide mostly developed after 1 year.

4.1.2.2 Time until the development of illness

In this research, the median time until the development of illness is 18,1 months, in which median time until the development of illness of grade 4 patient group is 8,5 months, lower than that of grade 3 patient group, which is 24,7 months. The difference has statistical significance with $P<0,001$. This result also coincides with other researches. Sijben and

partners' researches (report in 2008) showed that the median time until the development of illness of grade 4 astrocytoma patient group was 6 months, Niyazi's research showed 6,4 months, Jeon's is 6,7 months, Combs' (2005) was 8 months, Jennifer's (2013) was 7,6 months, recent researches of Noel (2014), showed 9,1 months.

Table 4.2: Comparing time until the development of illness in grade 4 patients

Research	Cases	Median time until illness develops (month)
Jeon (2009)	79	6,7
Jennifer (2013)	92	7,6
Combs (2005)	53	8
Noel (2014)	54	9,1
This research	126	8,5

4.1.2.3 Total extended surviving time

In this research, we observe that the median total extended surviving time is 25,5 month, in which the average extended surviving time of grade 3 patients is 27,2 months and that of grade 4 patients is 18,9 months. The difference has statistical significance with $p < 0,001$. This result also coincides with many researches in other countries about the effectiveness of simultaneous radi-chemotherapy in high grade astrocytoma patients. Kanno's research (2012) showed that the median total extended surviving time of this group after simultaneous radi-chemotherapy was 24,3 months and Aboziada's was 25 months. When analyzing grade 3 astrocytoma group, we observe that the average total extended surviving time of this group after simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide is 27,2 months in total. This result also coincides with other countries' researches about simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide after surgery. Researches of Feyzi and partners (reported in 2012) showed that total extended surviving time after treatment of grade 3 astrocytoma group was 27,1 months. Besides, when comparing different types of combined treatment support after surgery, our result is better than when compared with radi-chemotherapy regimens sequentially in the past. In this regimen, patients with high grade astrocytoma are chemo-irradiated with Temozolomide first, and after that, are irradiated after surgery, Gilbert's research (2002) is a descriptive research, multi-centered, surveyed on 57 patients with high grade astrocytoma in order to determine the effectiveness of radi-chemo method combined with sequential Temozolomide after surgery. In this research, there are 21 patients with grade 3 astrocytoma and 36 patients with grade 4 astrocytoma. Testing results show that: the median total extended surviving time of grade 3 patient group after supervision is just 23,5 months.

In this research, we observe that the average extended surviving time of grade 4 astrocytoma patient group after simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide is 18,9 months in total. This result also coincides with other countries' researches. According to Stummer and partners' researches (reported in 2008), in order to determine the effectiveness of simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide after surgery. This the result shows that the median total extended surviving time is 16,3 months, other researchers also observed similar results, Lovey's research was 17 months, Jennifer's was 17,9 months, besides, when assessing the effectiveness of simultaneous radi-chemotherapy

with Temozolomide after surgery in grade 4 astrocytoma patients in Asia, the results are encouraging. According to Jeon's descriptive research (2009), surveyed on 79 patients with grade 4 astrocytoma treated in Korea in order to determine the effectiveness of simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide after surgery. This result showed that the median total extended surviving time after treatment was 18,3 months.

Table 4.3: Comparing extended surviving time of grade 4 group

Research	Cases	Median extended surviving time (months)
Stummer (2008)	66	16,3
Lovey (2013)	210	17
Noel (2014)	54	17,4
Jennifer (2013)	92	17,9
Jeon (2009)	79	18,3
This research	126	18,9

4.1.2.4 Total extended surviving time rate

In this research, the rate of patients surviving 1 more year after treatment is 80,8%, in which the total rate of grade 3 patients surviving after 6 months is 65 cases, taking 98,5%, higher than that of grade 4 patients, which is 53 cases, taking 88,3%. This difference increases gradually after 12 months, as this rate at grade 3 group is 92,3% and at grade 4 group is 66,5%. The difference increases considerably after 18 months. The rate at grade 3 is 46 cases (83,8%), doubling that of grade 4: 13 cases (42,1%). This result also coincides with many other researches. Combs and partners' researches (reported in 2005) showed that the rate of grade 4 patients surviving 1 more year after treatment was 72%, Donato's (2007) was 71%, Stupp's (2005) was 61,1%.

Table 4.4: Comparing the rate of surviving at grade 4 group

Research	Cases	Rate of surviving after 1 year
Combs (2005)	53	72%
Donato (2007)	43	71%
Stupp (2005)	573	61,1%
Wolfgang (2012)	584	66,7%
Nghiên cứu này	126	66,5%

4.1.3 Factors affecting surviving time

In this research, we observe that the average surviving time at grade 3 patients is 27,2 months and at grade 4 patients is 18,9 months. The difference provides statistical value with $p < 0.001$. This result also coincides with other researches, many domestic and international researches show that tissue level is the factor affecting surviving time of high grade astrocytoma patients after treatment.

In the research, we observe that the median surviving time at the patient group with ECOG 01 is 24 months and at the ECOG 02 patient group is 18,9 months. The difference provides statistical value with $p=0,001$. Our result also coincides with other researches, according to many domestic and international researches, overall condition by ECOG is affecting surviving time of patients with high grade astrocytoma after treatment. Lovey's research (2013) showed that overall index by ECOG was the factor affecting total surviving time after treatment. When comparing with other researchers using KPS overall index, our result is also similar. Ulutin's descriptive research (2006) surveyed on 70 patients with simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide after surgery in order to determine the factors affecting surviving time of patients after treatment. Overall condition was assessed by KPS standard. This result showed that the overall index by KPS was also a factor affecting surviving time of patient after treatment. Using different scoring system to assess overall condition depends on the practical condition of different cancer centers. However, utilizing Karnofski or ECOG scoring system all reflects objectively the treatment response and these indexes are all affecting the surviving time of patient with simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide after surgery.

4.2 The toxicity of the regimen

The most common unexpected side-effects after radi-chemotherapy are dermatitis in irradiated parts, hair loss in irradiated parts, other toxicity on blood, toxicity on liver functions, and rarely kidney. Most patients completely follow the regimen.

4.2.1 Unexpected side-effects on digestive system

In this research, we observe that the unwanted side-effect on the digestive system is mostly nausea, taking 28 cases (22,2%). Our result is similar to others. Hainsworth's research (2010) showed that the nausea rate took 25%, Valerie's (2009) was 22,8%. Deducing from above researches, unwanted side-effect on digestive system is not commonly seen and not serious. In specific, the most common unwanted side-effect is nausea. Therefore, clinical doctors should prepare necessary anti-vomiting medicine when treating the patients so as to limit this unexpected side-effect.

4.2.2 Unexpected side-effect on skin

In this research, we observe that the unwanted side-effect on skin is common. Most are not serious, and the most common are dermatitis in irradiated parts including 120 cases taking 95,2%, grade 1 hair loss including 118 cases taking 93,7%, grade 1 dermatitis rate is 95,2% and grade 1 hair loss rate is 93,7%. This result also coincides with many other researches. Armstrong's (2013) showed that the effect of simultaneous radi-chemotherapy on skin are primarily dermatitis and hair loss. These unwanted side-effects are not quite serious and often recovered after irradiation. Nevertheless, those are also affecting the life quality of patients after radi-chemotherapy. Hence, clinical doctors should also take notice to treat these unwanted side-effects in order to increase the life quality of patients after treatment.

4.2.3 Other unexpected side-effects

Other side-effects are commonly anorexia, headache, tiredness. Most are at grade 1, grade 2 by CTCAE. In particular, the most commonly seen is anorexia, which is 111 cases taking 88,1%, 33 cases of headache taking 26,2%. These side-effects are not quite serious and often recovered after treatment.

4.2.4 Unexpected side-effects on hematopoietic system

In this research, we observe that the effects on hematopoietic is not high, white bloodcell reduction rate has 6 cases, taking 4,8%, granulocytopenia rate only has 3 cases, taking 2,4%, platelet reduction rate has 25 cases, taking 19,8%, hemoglobin reduction rate has 22 cases, taking 17,5%. This result also coincides with many other researches like Stupp's (2005), white blood cell reduction after simultaneous radi-chemotherapy was not high, only taking 2%, granulocytopenia rate was also just 4%.

Hematology values rarely changes compared to before treatment, in which the medians of white bloodcell before and after treatment were 7,9G/L and 6,7G/L, of granulocyte were 4,6G/L and 3,9G/L, of hemoglobin were 132G/L and 134G/L, of platelet were 285G/L and 249G/L. This result also coincides with other researches, Nieawald's (2011) showed that the medians of white bloodcell before and after treatment were 10,6G/L and 6,2g/L, of hemoglobin were 133 G/L and 129 G/L, of platelet were 227 G/L and 166 G/L. Deducing from above researches, hermatology value of patients is often constant after simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide.

4.2.5 Unexpected side-effects on liver and kidney.

In this research, we observe that the unwanted side-effects on liver and kidney is not high, in specific, the AST increasing rate has 7 cases taking 5,6%, ALT increasing rate has 19 cases, 15,1%, BUN increasing rate has 4 cases taking 3,2%, Creatinin increasing rate 0%. This result also coincides with other researches.

Liver and kidney's values after treatment rarely considerably changes compared with before treatment, in specific, the medians of ALT before and after treatment are 31U/L and 24 U/L, of AST are 25U/L and 23 U/L, of BUN are 10mg/dL and 11mg/dL, of creatini are 0,81 mg/dl and 0,84 mg/dL. Our result also coincides with other researches, Niewald's (2011) showed that AST, ALT increasing rate after simultaneous radi-chemo was not high, in specific, AST increasing rate was only 2%, ALT increasing rate was 4%. Above results suggest that the liver and kidney's values of patients are not commonly changed after simultaneous radi-chemo with Temozolomide.

CONCLUSION

Researching 126 patients with simultaneous radi-chemotherapy with Temozolomide after surgery, we deduce:

1. Treatment effectiveness

Irradiation by accelerator with 60Gy dosage combining with Temozolomide after surgery is the highly responsive treatment method, effective, and helps improve physical symptoms:

- Physical response : $\geq 50\%$ (96,8%), $<50\%$ (3,2%)
- Tumor size decreases compared with before irradiation: 4,5cm compared with 5 cm
- Illness controlling rate (total+partial+stable) is 97,6%. Illness development rate after treatment with simultaneous radi-chemo with Temozolomide is low (2,4%)
- Recovery after irradiation: normal function and work 11,9%, normal function 83,3%, supported function 4,8%

- Median time until the development of illness is 18,1 months, in specific, grade 4 group is 8,5 months, grade 3 is 24,7 months. The difference provides statistical significance. The rate of illness undevelopment after 6 months: 91,3%, 12 months: 59,4%, 18 months: 47,6%.

- Median total surviving time is 25,5 months, in specific, grade 3 patient group : 27,2 months, grade 4: 18,9 months. The difference provides statistical significance. Total surviving time rate 6 months after treatment: 94,45, 12 months: 80,8%, 18 months: 66,1%

- Factors affecting surviving time : overall condition, tissue level.

2.Unexpected side-effects

Irradiation bi accelerator with 60Hy dosage combining with Temozolomide after surgery is a safe and less toxic treatment method:

- Most patients completely follow treatment regimen. Intermittent rate during treatment is low at just 23% with median intermittent days are 5 days

- Hematology indexes of patients rarely changes compared with before treatment. In specific, the most common side-effects are platelet reduction having 25 cases taking 19,8%, hemoglobin reduction having 22 cases taking 17,5%, white bloodcell reduction having 6 cases taking 4,8%

- Most liver and kidney functions normally do not change compared with before treatment. Grade 1 creatini increasing rate after treatment : 0% and grade 1 AST increasing rate : 5,6% and grade 1 ALT increasing rate : 15,15, grade 2 0,8%

- Side-effects on skin are common. Most are not serious. In specific, grade 1 dermatitis rate (95,2%), grade 1 hair loss (93,7%), grade 2 (1,5%), irradiated pain (7,1%).

RECOMMENDATIONS

After researching 126 patients with high grade astrocytoma undergoing radi-chemotherapy after surgery with Temozolomide at Chợ Rẫy Tumor Center, we have some recommendations:

1. Simultaneous radi-chemo regimen with Temozolomide after high grade astrocytoma surgery should be considered as a treatment method that can be popularized in our country because it is safe, easily conducted and effective.
2. It is necessary to implement early steps of combining new medicines into new irradiation techniques in order to improve the result achieved from this research for high grade astrocytoma patients after surgery further.

Structures were showed related with thesis

1. Nguyen Ngoc Bao Hoang, Nguyen Vuong, et al (2016). Hepar and nephritic complication of 92 patients with high astrocytoma tumor after radiotherapy and chemotherapy together with Temozolomide, *Journal of Oncology Vietnam, No1*, 2016, pages 138-143.
2. Nguyen Ngoc Bao Hoang, Nguyen Vuong , et al (2016). Treatment response of 96 patients with high astrocytoma tumor after radiotherapy and chemotherapy together with Temozolomide, *Journal of Oncology Vietnam, No 1*, 2016, pages 151-156.