

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN VĂN HỌC

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC
VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U TIỂU NÃO
Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2016

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Văn Thắng

2. GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

Phản biện 1: GS. TS. Mai Trọng Khoa

Phản biện 2: PGS. TS. Phạm Nhật An

Phản biện 3: PGS. TS. Đông Văn Hệ

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến Sĩ cấp trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi giờ, ngày tháng năm 2016

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện thông tin Y học trung ương

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

U não chiếm xấp xỉ 20% các khối tăng sinh ở trẻ em dưới 15 tuổi. Các u não ở trẻ em thường gặp nhất ở vùng hố sau, trong đó u tiểu não chiếm hàng đầu về tỷ lệ mắc và tử vong. U tiểu não gồm các khối u phát sinh từ thùy nhộng, bán cầu tiểu não và não thất IV. Về mô bệnh học, u tiểu não gồm u nguyên tủy bào (medulloblastoma), u tế bào hình sao (astrocytoma), u màng não thất (ependymoma), ngoài ra còn một số loại u ít gặp khác. U nguyên tủy bào là khối u ác tính phổ biến, chiếm khoảng 15-20%, u tế bào hình sao đứng sau u nguyên tủy bào, nhưng ngược lại, khối u phần lớn có độ ác tính thấp nhất chiếm 10-20%, u màng não thất chiếm tỷ lệ thấp nhất là 10% các khối u của hệ thần kinh trung ương. Nguyên nhân của các loại u tiểu não nói chung chưa biết rõ, nhưng một số trường hợp liên quan đến yếu tố di truyền. Ở trẻ em u tiểu não xảy ra chủ yếu ở trẻ dưới 10 tuổi, có trường hợp xuất hiện trong những tháng đầu sau sinh.

Ngày nay nhờ các tiến bộ về chẩn đoán sớm, kết hợp các liệu pháp điều trị như phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, trên 60% các trẻ bị ung thư tiểu não đã sống trên 5 năm, riêng trẻ bị u tế bào hình sao độ ác tính thấp có thể sống đến trên 10 năm.

Ở Việt Nam, Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2008 đến nay, chẩn đoán, điều trị đã có nhiều tiến bộ. Kỹ thuật xét nghiệm mô bệnh học, phẫu thuật ung thư, xạ trị, hóa chất trị liệu đã tốt hơn nhiều so với các năm trước đây. Vì lý do đó, chúng tôi thực hiện đề tài: “*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả điều trị u tiểu não ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương*”, với hai mục tiêu:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học u tiểu não trẻ em.**
- 2. Đánh giá kết quả điều trị u tiểu não trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương.**

2. Ý nghĩa quan trọng về khoa học và thực tiễn của đề tài

Xác định những dấu hiệu nổi bật về triệu chứng lâm sàng, tổn thương bệnh lý trên hình ảnh chẩn đoán, đặc điểm mô bệnh học của u tiểu não trẻ em nước ta, kết quả ứng dụng các liệu pháp điều trị theo phác đồ được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương và những nguyên nhân hay các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ sống hoặc tử vong.

Xác định tần số mắc bệnh chung của u tiểu não cũng như u theo mô bệnh học theo các lứa tuổi; các dấu hiệu lâm sàng quan trọng và tổn thương hình ảnh đặc thù theo các loại u mô bệnh học tiểu não.

Mức độ ác tính của các loại u mô bệnh học.

Kết quả sống và tử vong khi áp dụng các liệu pháp điều trị như phẫu thuật, xạ trị, hóa chất theo phác đồ điều trị của Bệnh viện.

Đánh giá tỷ lệ sống thêm sau 5 năm hoặc ước tính tỷ lệ sống sau 5 năm và các nguyên nhân hoặc yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

3. Đóng góp mới của đề tài

Từ trước đến nay hầu như chưa có đề tài nào nghiên cứu đầy đủ về lâm sàng, mô bệnh học, kết quả điều trị ung thư tiểu não ở trẻ em, vì vậy đề tài đã có những đóng góp mới sau:

Xác định được tần số mắc bệnh của u tiểu não nói chung và các thể u mô bệnh học theo nhóm tuổi trẻ em.

Xác định được các triệu chứng lâm sàng, tổn thương bệnh lý nổi bật nói chung của u tiểu não và các loại u theo mô bệnh học.

Đánh giá tỷ lệ sống và tử vong sau 5 năm khi thực hiện các liệu pháp điều trị như phẫu thuật, xạ trị, hóa trị liệu ở trẻ em.

Các yếu tố nguyên nhân hoặc ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Các khuyến nghị cần thiết trong chẩn đoán, điều trị, chăm sóc và nghiên cứu bổ sung nhằm kéo dài đời sống và chất lượng sống cho trẻ em bị ung thư ở nước ta.

4. Bố cục của luận án

Luận án 142 trang gồm: đặt vấn đề (3 trang), chương 1: Tổng quan (46 trang), chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (20 trang), chương 3: Kết quả nghiên cứu (31 trang), chương 4: Bàn luận (38 trang), kết luận (2 trang), kiến nghị (1 trang) và những hạn chế của công trình nghiên cứu (1 trang).

Luận án có 32 bảng, 7 biểu đồ, 13 hình hoặc ảnh.

Tài liệu tham khảo: 117, tiếng Anh: 102, tiếng Việt: 15.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Định nghĩa

U tiểu não là những khối u xuất phát từ vùng tiểu não và não thất IV ở vùng hố sau. Về mô bệnh học, u tiểu não gồm hai loại chính là u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào, u màng não thất có nguồn gốc từ màng não thất của não thất IV gắn liền với tiểu não và có thể xâm lấn vào tiểu não chính thức, biểu hiện lâm sàng như u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao nên được gộp vào các u vùng tiểu não, ngoài ra còn một số loại u ít gặp khác.

1.2. Một số đặc điểm dịch tễ học và tình hình nghiên cứu u tiểu não

1.2.1. Tần số mắc bệnh

Trên thế giới, tỷ lệ mắc ung thư ở hệ thần kinh trung ương chiếm gần 20% tổng số các u tăng sinh ở trẻ em dưới 15 tuổi. Ở Hoa kỳ thấy xấp xỉ 3700 bệnh nhân u não ở trẻ em mỗi năm. Tỷ lệ mắc ở trẻ dưới 20 tuổi là 45/100 000 trẻ/năm, cao nhất ở độ tuổi dưới 5 (xấp xỉ 52/1000 000 trẻ/năm). Ở Canada thống kê từ 2003 - 2007 có 1039 người bị ung thư hệ thần kinh trung ương, trong đó 16% ung thư ở trẻ em; với tỷ lệ 44% u tế bào hình sao, 20% u có nguồn gốc trong sọ và tủy sống, 10% là u màng não thất. Tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ dưới 5 tuổi là 30%, dưới 10 tuổi 75%. Vị trí khối u phổ biến nhất ở vùng hố sau.

U tế bào hình sao chiếm 10 - 20% tất cả các u não trẻ em, phổ biến thứ hai là ở vùng hố sau và chiếm 30 - 40% của tất cả các u hố sau ở trẻ em. Các u tế bào hình sao thường gặp có độ ác tính thấp.

U nguyên tủy bào là khối u ác tính nhất, chiếm 15 - 20% tất cả các u não và 30 - 40% của khối u vùng hố sau, tuổi thường gặp nhất là 3 - 8 tuổi, có ưu thế trẻ trai nhiều hơn trẻ gái (tỷ lệ khoảng 1,5/1). U nguyên tủy bào có thiên hướng rõ ràng di căn theo đường dịch não tủy gây khối u ở tủy từ 11 - 43% các trường hợp được chẩn đoán.

U màng não thất là khối u bắt nguồn từ màng não thất. Ở trẻ em, khu trú thường gặp nhất ở não thất IV, tỷ lệ mắc ở trẻ trai và gái là tương đương, tuổi trung bình được chẩn đoán là 5 tuổi, 25 - 40% trẻ mắc nhỏ hơn 2 tuổi.

Akay K.M (Nhật bản) nhận xét 27 trường hợp u tiểu não được phân loại tế bào học, thấy u sao bào lông (pilocytic astrocytoma) 48,2%, u nguyên tủy bào 22,2%, u màng não thất 18,5%, u sao bào bất thực sản (anaplastic astrocytoma) 3,75%, u tế bào thần kinh đệm ít đuôi gai dạng nang (cystic oligodendroglioma) 3,7%, u nguyên bào mạch máu 3,7%.

Việc điều trị đã có nhiều tiến bộ từ vài thập kỷ gần đây, nhưng u não ở trẻ em vẫn còn là bệnh nặng, chi phí điều trị cao, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm chung cho toàn bộ các loại u não là 64%.

Ở Việt Nam, chưa nghiên cứu nào nêu lên cụ thể về tỷ lệ mắc u tiểu não cộng đồng cũng như các thể bệnh u tiểu não theo mô bệnh học.

1.2.2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ

Hiện nay chưa phát hiện được nguyên nhân thực sự nào gây nên các khối u tiểu não. Vấn đề di truyền trong u não được tập trung nghiên cứu trong vài thập kỷ gần đây, nhưng vẫn còn trong giai đoạn thử nghiệm. Người ta thấy u tiểu não có thể xuất hiện sớm trong những tháng đầu sau sinh và chiếm tỷ lệ cao trong thập kỷ tuổi đầu tiên. Một số yếu tố mắc

phải như ảnh hưởng của tia xạ, độc chất, thuốc lá, một số vi rút có thể có liên quan làm tăng nguy cơ các bệnh lý ung thư nói chung cũng như u tiêu não nói riêng.

1.3. Phân loại u não, tiểu não

Lần đầu tiên phân loại u não dựa trên mô học là năm 1926 bởi Perci Bailey và Harvey Cushing. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) sửa đổi, bổ sung các lần tiếp theo vào các năm 1979, 1993, 2007. Phân loại đang áp dụng rộng rãi hiện nay là phân loại của WHO 2007.

1.3.1. Các u não phổ biến ở trẻ em vị trí u và bản chất mô bệnh học (trích phần liên quan)

Vùng dưới lều – các khối u vùng hố sau:

- U nguyên tủy bào	43-63% tổng số số u não
- U tế bào hình sao bậc thấp	20-25%
- U màng não thất	12-18%
- U thân não	4-8%
- U khác	2-5%

1.3.2. Phân loại độ ác tính theo WHO 2007

Tổ chức thế giới phân 4 độ (độ I, II, III, IV)

Độ I: u chậm phát triển, phẫu thuật u sẽ cho kết quả tiên lượng tốt.

U sao bào không lồ dưới màng não thất, u sao bào lông, u màng não thất không điển hình, u nhú màng não thất hỗn hợp.

Độ II: u phát triển lan tỏa, tỷ lệ tái phát cao, thời gian sống thường trên 5 năm.

U sao bào hỗn hợp, u sao bào lan tỏa, u thần kinh đệm ít đuôi gai, u tế bào hình sao ít nhánh, u màng não thất.

Độ III: u thường ranh giới không rõ, xâm lấn, nhiều tế bào có nhân bất thường.

U sao bào bất thực sản, u thần kinh đệm ít đuôi gai bất thực sản, u màng não thất bất thực sản

Độ IV: u lan tỏa, không rõ ranh giới, tế bào đa dạng, có nhiều nhân bất thường.

U nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên tủy bào

1.4. Đặc điểm bệnh học u tiểu não theo định khu

1.4.1. Biểu hiện lâm sàng u tiểu não theo định khu trong não

Hội chứng tăng áp lực trong sọ:

Hội chứng tăng áp lực nội sọ thường đến sớm và dữ dội. *Đau đầu* là dấu hiệu hay gặp nhất (76-85%). *Nôn* thường kèm với đau đầu, nhưng nôn cũng có thể xuất hiện không cùng với đau đầu. Nôn từng đợt, tái diễn và thường xuất hiện vào buổi sáng. *Phù gai thị* là dấu hiệu cũng

thường gặp. Bệnh nhi trẻ nhỏ: dấu hiệu tăng áp lực nội sọ có thể thấy đầu to, thóp rộng, căng, khớp sọ bị giãn rộng.

Hội chứng tiểu não

Loạng choạng khi vận động, run tay chân, dáng đi thất điều, giảm trương lực cơ, giật nhãn cầu, rối loạn ngôn ngữ. Rối loạn các vận động đơn giản như: rôi tầm, quá tầm. Rối loạn các động tác phức tạp: không còn khả năng đồng vận.

1.4.2. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh trong chẩn đoán u não và u tiểu não

Chẩn đoán hình ảnh cộng hưởng từ (CHT) hoặc chụp cắt lớp vi tính (CLVT) là thăm dò chức năng quan trọng để xác định vị trí và đặc điểm hình thái của u tiểu não, chụp cộng hưởng từ phổ giúp chẩn đoán mức độ ác tính của khối u. Chẩn đoán mô bệnh học giúp phân loại các tế bào ung thư, là cơ sở quan trọng để áp dụng các liệu pháp điều trị.

1.5. Đặc điểm bệnh học u tiểu não theo mô bệnh học

1.5.1. U nguyên tủy bào

Đó là khối u về mô bệnh học là những tế bào tròn nhỏ, đậm sắc bắt màu xanh bất nguồn từ hô sau. Trong phân loại của WHO gần đây nhất, u nguyên tủy bào được chia nhỏ thành u nguyên tủy bào dưới nhóm bao gồm u nguyên tủy bào có nhiều u nhỏ, u nguyên tủy bào với các u nhỏ lan rộng, u nguyên tủy bào bất thực sản và u nguyên tủy bào đa hình thái.

Triệu chứng phổ biến nhất của u nguyên tủy bào là các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ không đặc hiệu và không có liệt khu trú. Phù gai thị, nhức đầu, nôn và thất điều chiếm đến 90% số trường hợp, nhìn đôi có thể thứ phát do liệt dây thần kinh sọ số VI, tăng phản xạ gân xương thứ phát tiến tới giãn não thất là triệu chứng phổ biến.

1.5.2. U tế bào hình sao tiểu não.

Theo WHO 2007, u tế bào hình sao chia 4 độ:

Độ I: u sao bào lông là khối u xâm lấn tối thiểu, phát triển rất chậm gần tương đương tế bào bình thường. Trên hình ảnh CLVT hoặc CHT u thường có hình ảnh nang dịch và có vách kèm nốt ngấm thuốc cản quang.

Độ II: u sao bào lan tỏa phát triển tương đối chậm, khi thấy dấu hiệu thay đổi, chúng coi là tế bào tiền ung thư và bắt đầu di chuyển vào vùng mô lành

Độ III: u tế bào hình sao bất thực sản, các tế bào của khối thiếu cấu trúc và chức năng của tế bào bình thường, phát triển mạnh và xâm lấn vào mô não kế cận.

Độ IV: u nguyên bào thần kinh đậm, tế bào bất thường, phát triển nhanh nhanh, xâm lấn mạnh nhất.

Biểu hiện lâm sàng là đau đầu sáng sớm, kèm theo nôn. Có thể phù gai thị, đáng đi thất điều, mắt điều hòa động tác một hoặc hai bên, tổn thương thần kinh sọ như rung giật nhãn cầu, liệt dây VI.

1.5.3. U màng não thất

U màng não thất là khối u phát sinh từ màng não thất, gồm những nhân tròn hình ô van và có sự thay đổi những vùng tế bào xơ đậm. Các tế bào u có thể hình thành cấu trúc dài hoặc tròn như tuyến và như ống màng màng não thất lúc phôi thai, các tế bào lan vào khoang mạch máu, tạo hình giả hoa hồng quanh mạch máu.

Biểu hiện lâm sàng không có khác biệt đối với các khối u hố sau khác. Một số có thể giả tổn thương thân não và liệt dây thần kinh sọ trước khi có dấu hiệu tăng áp lực nội sọ. U màng não thất lan vào góc cầu tiểu não sẽ là nguyên nhân gây liệt dây VI, VII, VIII một bên và xuất hiện sớm. Cứng cổ và nghiêng đầu là các dấu hiệu khá thường gặp.

1.5.4. Một số khối u khác ít gặp ở tiểu não

U nguyên bào mạch máu, u tế bào mầm, u mô liên kết, u đám rối mạch mạc ở não thất IV, u bì thần kinh hắc tố, thần kinh thính giác.

1.6. Điều trị

1.6.1. Nguyên lý chung điều trị u não

Các phương pháp điều trị cơ bản là phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, phục hồi chức năng, chăm sóc tâm lý và điều trị giảm nhẹ.

Phương pháp điều trị phẫu thuật

Tốt nhất là phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u, nhưng thực tế hầu hết khối u có giới hạn không rõ nên việc cắt bỏ hoàn toàn khối u nhiều khi rất khó khăn. Đôi khi chỉ cắt được một phần u hoặc sinh thiết bằng kim.

Phương pháp xạ trị

Mục đích đạt được của xạ trị là diệt được tế bào u, hạn chế thấp nhất ảnh hưởng đến tế bào não xung quanh. Xạ trị đơn thuần hoặc phối hợp với các phương pháp khác. Liệu xạ thay đổi tùy theo vị trí, kích thước và loại mô bệnh học. Xạ trị quy ước với mục đích điều trị triệt để thường dùng liều 50-55 Gy, mỗi phân liều 1,8-2 Gy, 1 phân liều/ngày.

Phương pháp hóa trị liệu

Hoá trị có vai trò quan trọng trong việc phối hợp điều trị đa phương pháp. Hoá trị ở trẻ nhỏ dưới 3 tuổi giúp trì hoãn được thời gian bắt đầu xạ trị, tránh những biến chứng nghiêm trọng do xạ trị ở trẻ còn quá nhỏ. Điều trị hóa chất theo đợt, giữa các đợt có thời kỳ nghỉ để cơ thể hồi phục.

1.7.2. Điều trị một số loại u

1.7.2.1. Điều trị u nguyên thủy bào

Phẫu thuật cắt bỏ u. Sau phẫu thuật là biện pháp xạ trị vào sọ não và tủy sống (đối với trẻ trên 6 tuổi). Điều trị theo quy ước là 3600 cGy xạ trị nội sọ và tủy sống, tổng liều xạ trị là 5580 cGy. Điều trị tiếp hóa chất sau xạ. Trẻ dưới 6 tuổi sau phẫu thuật điều trị hóa chất theo phác đồ, nếu trẻ sống đến thời điểm trên 6 tuổi có thể tiến hành xạ trị bổ sung.

1.7.2.2. Điều trị u tế bào hình sao tiểu não

Phẫu thuật cắt bỏ được khối u nhiều nhất có thể. Cắt bỏ khối u sẽ làm giảm áp lực trong não, cải thiện triệu chứng, nếu toàn thể khối u không được lấy bỏ, phần còn lại sẽ được điều trị bằng xạ trị. Hóa chất được áp dụng trong một số trường hợp nhất định.

1.7.2.3. Điều trị u màng não thất

Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn là tối ưu nhất, kết hợp xạ trị (nếu trẻ trên 6 tuổi). U màng não thất độ ác tính bậc cao được điều trị giống như u nguyên thủy bào nhưng tiên lượng thì kém hơn nhiều.

1.7.2.4. Điều trị một số u khác

Có các phác đồ cụ thể phù hợp với mỗi loại u.

1.7.3. Hậu quả, biến chứng của phương pháp điều trị

Các phản ứng cấp: thoát mạch, tăng nhạy cảm và shock phản vệ, nôn và buồn nôn. *Một số biến chứng sớm:* viêm loét miệng, rụng tóc, ỉa chảy, táo bón, thay đổi tình trạng dinh dưỡng, suy tuỷ.

1.7.4. Điều trị phục hồi chức năng và giảm nhẹ

Bao gồm: vật lý trị liệu, tập ngôn ngữ, điều trị bằng công việc, chăm sóc về tâm lý, chăm sóc giảm bệnh tạm thời, điều trị giảm nhẹ.

1.7.5. Tiên lượng điều trị các khối u tiểu não

Tiên lượng phụ thuộc vào vị trí khối u, đặc tính mô bệnh học, tuổi BN, mức độ đáp ứng điều trị... Điều trị sớm và nhanh chóng, đúng phác đồ là quan trọng nhất đến tiên lượng.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 124 bệnh nhi được chẩn đoán u tiểu não nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương, được phẫu thuật và phân loại mô bệnh học thời gian từ 1/1/2009 - 31/12/2013. Theo dõi đến 31/12/2014.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu theo dõi dọc một loạt các ca bệnh.

2.2.2. Cơ mẫu nghiên cứu

Lấy cơ mẫu theo phương pháp thuận tiện. Trong 5 năm có 124 bệnh nhân u tiểu não được phẫu thuật và có xác định mô bệnh học.

2.2.3. Tổ chức nghiên cứu

Bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán và điều trị tại khoa Thần kinh được: Hội chẩn để chỉ định phẫu thuật. Điều trị tại khoa Hồi sức sau phẫu thuật, Sau phẫu thuật 14 ngày chụp cộng hưởng từ sọ não kiểm tra. Lập kế hoạch điều trị hóa chất hay xạ trị hoặc cả hai, hoặc chỉ cần theo dõi định kỳ và đánh giá kết quả mỗi liệu pháp. Bệnh nhân được điều trị xạ tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, bệnh viện Bạch Mai. Theo dõi định kỳ thời gian 3 tháng/ 1 lần trong năm thứ nhất, 6 tháng/ 1 lần trong năm thứ 2, hàng năm trong năm thứ 3 trở đi.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán u tiểu não.

Thống nhất trong cách hỏi bệnh, khám lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và qui trình theo dõi được ghi chép theo bệnh án thống nhất.

Khám lại theo định kỳ do nghiên cứu sinh và chuyên gia thần kinh.

2.2.5. Nội dung nghiên cứu và cách đánh giá

2.2.5.1. Mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học u tiểu não ở trẻ em.

Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng: tuổi và giới, địa dư, tần suất mắc bệnh theo tháng và năm, phân bố u tiểu não theo mô bệnh học (u nguyên tủy bào, u tế bào hình sao, u màng não thất, các loại u khác), tính chất thường gặp các loại mô bệnh học khối u theo tuổi và giới.

Đặc điểm lâm sàng: các triệu chứng khởi phát của bệnh, thời gian xuất hiện triệu chứng khởi phát đến khi nhập viện, đặc điểm lâm sàng tại thời điểm nhập viện, đặc điểm lâm sàng của loại u theo mô bệnh học

Một số đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ: nhận định hình ảnh khối u về: vị trí, ranh giới, kích thước, mật độ, nang dịch, mức độ ngấm thuốc, mức độ xâm lấn, phù não khu trú quanh u, giãn não thất, di căn tủy.

Đặc điểm mô bệnh học và phân loại u theo mô bệnh học: chẩn đoán loại mô bệnh học được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Nhi Trung ương. Phân loại mô bệnh học dựa vào phân loại của WHO 2007.

Đánh giá tổn thương trên hình ảnh cộng hưởng từ theo mô bệnh học: Phân tích tìm sự khác biệt giữa các thể về vị trí trong tiểu não, kích thước khối u, ranh giới, mức độ đồng nhất, sự ngấm thuốc đối quang từ, tạo nang dịch, phù não quanh u, giãn não thất, xâm lấn thân não, di căn tủy.

2.2.5.2. Mục tiêu 2: Đánh giá kết quả điều trị u tiểu não ở trẻ em

- Phác đồ điều trị tại BV. Nhi Trung ương

+ **Phẫu thuật:** cho tất cả các loại u thực hiện ngay sau khi chẩn đoán và tình trạng bệnh nhân cho phép. Cắt bỏ u một thì hoặc cắt u sau dẫn lưu não thất-ô bụng.

+ **Xạ trị** tại Trung tâm khoa y học hạt nhân BV Bạch Mai cho trẻ từ 6 tuổi trở lên có kết quả mô bệnh học là u nguyên tủy bào, u màng não thất và u tế bào sao bậc cao. Sau đó: đối với u nguyên tủy bào sẽ kết hợp hóa trị liệu các thuốc vincristin+cisplastin+cyclophosphamid trong 3 tuần/ đợt, tổng cộng 6 đợt.

+ **Hóa trị liệu:** đối trẻ dưới 6 tuổi: cho trẻ không xạ trị hoặc được xạ trị sau phẫu thuật: 4 đợt, tuần 1: vincristin và cyclophosphamid, tuần 3 và tuần 5: vincristin và metrotrexat, tuần 7: vincristin và epotosid Nghi 2 tuần sau đó lại nhắc thêm 2 đợt như trên. Hóa trị liệu cho u nguyên tủy bào và u màng não thất. U tế bào hình sao độ thấp không điều trị tia xạ và hóa chất.

- *Kết quả điều trị u tiểu não nói chung*

+ Tình hình trẻ sống và tử vong theo từng năm trong 5 năm. Đường Kaplan – Meier ước đoán bệnh nhân sống.

+ Đánh giá kết quả điều trị u tiểu não theo phẫu thuật đơn thuần, phẫu thuật kết hợp xạ trị, phẫu thuật kết hợp hóa chất, phẫu thuật kết hợp xạ trị kết hợp hóa chất.

- *Kết quả điều trị theo phác đồ và theo từng thể u mô bệnh học*

U nguyên tủy bào: kết quả số trẻ sống đối với phẫu thuật cắt u, cắt hết khối u và cắt không hết được khối u, kết quả đánh giá các phương pháp điều trị kết hợp.

U tế bào hình sao: kết quả điều trị ở các bệnh nhi chỉ áp dụng phẫu thuật đối với u tế bào hình sao độ ác tính bậc thấp.

U màng não thất: kết quả điều trị về tỷ lệ trẻ sống và tử vong áp dụng các liệu pháp điều trị.

Các chỉ số khác: số bệnh nhân sống thêm theo từng năm của các thể u mô bệnh, đường cong Kaplan- Meier ước đoán trẻ sống của 3 loại u.

- *Một số yếu tố liên quan đến kết quả sống thêm của từng thể u mô bệnh học*

Trẻ sống và tử vong liên quan đến tuổi, theo từng thể u mô bệnh học, kích thước khối u, độ ác tính, phẫu thuật, các liệu pháp kết hợp, khối u xâm lấn và di căn, tuân thủ điều trị.

- *Các rối loạn thần kinh do bệnh và ảnh hưởng của các liệu pháp:* Các di chứng thần kinh, tâm thần ở BN còn sống, tình trạng phát triển trí tuệ.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập, lập phiếu nghiên cứu, xử lý trên phần mềm Epi - Info 6.04. Với các thuật toán thống kê y học, phân tích giá trị trung bình độ lệch chuẩn. So sánh các chỉ số trong các nhóm nghiên cứu bằng thuật toán χ^2 và t student với độ tin cậy > 95%.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 1/1/2009 đến 31/12/2013 tại Bệnh viện Nhi Trung ương đã điều trị 124 bệnh nhân u tiểu não được phẫu thuật và phân loại mô bệnh học, kết quả thu được như sau:

3.1. Đặc điểm lâm sàng

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

Tuổi trung bình: $6,2 \pm 3,4$. Nam: Nữ = 1,58:1.

U tiểu não trẻ em gặp ở tất cả các lứa tuổi, nhóm từ 2 - 8 tuổi 85 (68,5%) bệnh nhân.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

** Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện*

Thời gian trung bình từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện là $58,1 \pm 7,7$ ngày. Đa số bệnh nhân nhập viện trong tháng đầu 76/124 (61,3%), tiếp theo là hai tháng 20/124 (16,1%), ba tháng 13/124 (10,5%), có một bệnh nhân nhập viện trên một năm từ khi mắc bệnh.

** Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện theo mỗi loại mô bệnh học*

Thời gian trung bình từ khi bộc lộ triệu chứng tới khi nhập viện u tế bào hình sao 86,2 ngày, u nguyên tủy bào 49 ngày, u màng não thất 31,7 ngày, nhóm u khác 13 ngày.

** Triệu chứng khởi phát*

Đau đầu 78/124 (63%) trẻ, nôn 25/124 (20,2%), yếu/liệt chi 10/124 (8,1%), mất thăng bằng 7/124 (5,6%), còn lại các dấu hiệu khác.

*Các triệu chứng lâm sàng biểu hiện ở thời điểm nhập viện: Nôn và đau đầu là thường gặp nhất (với 89,5% và 81,5%). Mất điều hòa động tác và loạng choạng thường gặp (với 89,5% và 87,9%).

Bảng 3.6. Các triệu chứng lâm sàng tại thời điểm nhập viện.

Triệu chứng		n	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng do tăng áp lực nội sọ và triệu chứng thần kinh khác	Đau đầu	101	81,5
	Nôn	111	89,5
	Nhìn mờ	10	8,1
	Nhìn đôi	22	17,7
	Phù gai thị (n=114)	62	54,4
	Rối loạn tri giác	16	12,9
	Đầu to	12	9,7
	Co giật	7	5,7
	Gáy cứng	6	4,8
	Ngheo cô	15	12,1
	Liệt/ yếu chi	36	29,0
	Dấu hiệu bó tháp	16	12,9
	Giảm trương lực cơ	42	33,9
	Liệt dây thần kinh sọ	26	21,0
Triệu chứng do rối loạn chức năng tiểu não	Loạng choạng	109	87,9
	Mất điều hòa	111	89,5
	Giật nhãn cầu	19	15,3
	Run chi	40	32,3
	Rối loạn ngôn ngữ	7	5,7

3.1.3. Một số đặc điểm về hình ảnh bệnh lý trên phim cộng hưởng từ

* Đặc điểm hình ảnh u tiểu não trên phim chụp cộng hưởng từ

U ở thùy nhộng 71,8%, ở bán cầu tiểu não 12,9%. Đường kính trung bình từ 3 - 5 cm, ranh giới rõ, không đồng nhất, 28,2% khối u có hình ảnh dạng nang dịch, 85,5% ngấm thuốc nhiều. Xâm lấn thân não 15,3%, giãn não thất III và bên 85,5%, có di căn tủy sống 7,3%.

3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học

3.1.4.1. Phân bố u tiểu não theo mô bệnh học và tuổi trung bình mắc bệnh

Bảng 3.8. Phân bố u tiểu não theo mô bệnh học và tuổi trung bình

Loại u \ Phân bố	Số bệnh nhân (%)	Tuổi trung bình (năm)
U nguyên tủy bào	61 (49,2)	6,9 ± 3,2
U tế bào hình sao	42 (33,9)	6,9 ± 3,5
U màng não thất	17 (13,7)	3,3 ± 2,4
Các loại u khác	4 (3,2)	4,5 ± 1,9
Tổng	124 (100%)	6,3 ± 3,4

U nguyên tủy bào chiếm tỷ lệ gần 50%, sau đó là u tế bào hình sao, u màng não thất. Tuổi trung bình của nhóm u tế bào hình sao tương đương u nguyên tủy bào và cao hơn u màng não thất.

** Phân bố u tiểu não theo đặc điểm mô bệnh học, giới và nhóm tuổi*

U tế bào hình sao và u nguyên tủy bào có tỷ lệ mắc cao ở nhóm 5 - 9 tuổi (25,8% và 16,2%), tiếp theo u màng não thất chủ yếu gặp ở nhóm tuổi thấp hơn, lứa tuổi 0 - 4 (13/17 bệnh nhân). U nguyên tủy bào có tỷ lệ nam mắc gấp đôi nữ, đặc biệt độ tuổi 5 - 9, nam mắc cao gấp 4 lần nữ.

3.1.4.2. Mức độ ác tính của khối u theo mô bệnh học (WHO)

Có 41,1% bệnh nhân có độ ác tính bậc thấp (độ I và II), 56,5% độ ác tính bậc cao (độ III và IV). Đa số là u tế bào hình sao (83,3%) có độ ác tính độ I, có ít (7,2%) ở độ III và IV. U màng não thất chủ yếu gặp độ 2 là 64,7%. U nguyên tủy bào 100% là độ IV.

3.1.5. Sự thay đổi giữa các u theo mô bệnh học về đặc điểm lâm sàng và hình ảnh bệnh lý trên cộng hưởng từ

3.1.5.1. Sự thay đổi giữa u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào

** Sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng*

Các triệu chứng lâm sàng u tế bào hình sao và u nguyên tủy không có khác biệt ($p > 0,05$).

** Sự thay đổi về đặc điểm hình ảnh trên phim cộng hưởng từ*

Khối u nguyên tủy bào thường ở thùy nhộng, trong khi đó u tế bào hình sao thường ở bán cầu hoặc cả thùy nhộng lan sang một phía bán cầu ($p < 0,01$). U nguyên tủy bào thường có kích thước nhỏ hơn, mật độ đồng nhất hơn, mức độ ngấm thuốc mạnh hơn trong khi u tế bào hình sao có ranh giới rõ ($p < 0,05$). Hình ảnh có dạng u nang chỉ gặp ở u tế bào hình sao, di căn tủy chỉ gặp ở khối u nguyên tủy bào.

3.1.5.2. Sự thay đổi giữa u tế bào hình sao và u màng não thất về lâm sàng và hình ảnh bệnh lý trên phim cộng hưởng từ

** Sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng*

Hầu hết các triệu chứng lâm sàng không khác biệt ($p > 0,05$), duy nhất đau đầu ở bệnh nhân u tế bào hình sao cao hơn rõ rệt ($p < 0,05$).

** Sự thay đổi về các đặc điểm hình ảnh trên phim cộng hưởng.*

U màng não thất gặp nhiều ở vùng thùy nhộng, ranh giới không rõ, có xâm lấn thân não và di căn tủy trong khi u tế bào hình sao gặp nhiều ở vùng bán cầu tiểu não, ranh giới rõ, không xâm lấn thân não và di căn tủy ($p < 0,01$).

3.1.5.3. Sự thay đổi giữa u nguyên tủy bào và u màng não thất về lâm sàng và hình ảnh cộng hưởng từ

** Sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng*

Đau đầu, nôn/buồn nôn gặp nhiều hơn ở u nguyên tủy bào, trong khi triệu chứng giảm trương lực cơ và dấu hiệu cứng gáy lại gặp nhiều hơn ở u màng não thất ($p < 0,05$).

** Sự thay đổi về đặc điểm hình ảnh bệnh lý trên phim cộng hưởng từ*

U màng não thất cũng thường gặp ở thùy nhộng như u nguyên tủy bào. Tuy nhiên, dạng u này không thấy định khu ở bán cầu đại não. Cả hai loại u đều có thể xâm lấn thân não và di căn tủy sống.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả điều trị chung

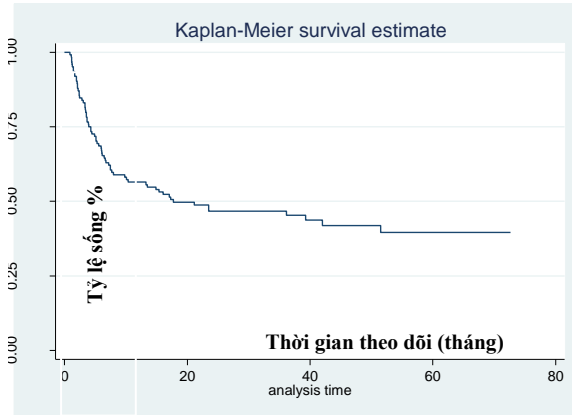
3.2.1.1. Tình hình bệnh nhân sống và tử vong

Bảng 3.17. Tình hình sống và tử vong tại thời điểm các năm theo dõi

Chỉ số Năm	Số BN nhập viện	Số BN theo dõi trong năm (cộng dồn)	Số TV trong năm	Số BN còn sống đến thời điểm cuối năm
2009	28	28	17	11
2010	29	40	15	25
2011	25	50	18	32
2012	16	48	7	41
2013	26	67	8	59
2014	Không lấy	59	4	55
Tổng	124 (100%)		69 (55,6%)	55 (44,4%)

Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu còn 55 BN sống (44,4%).

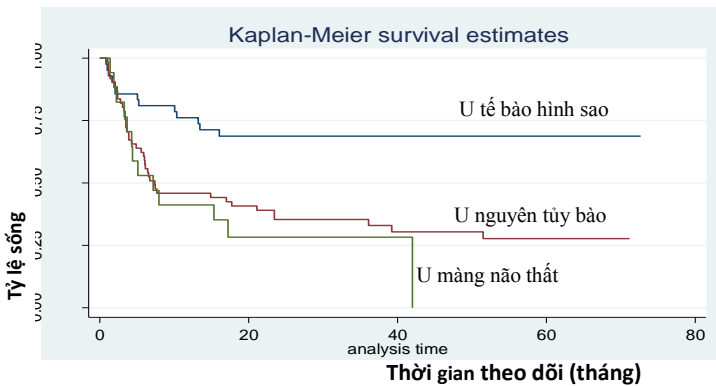
* *Tình hình BN sống và tử vong theo các năm theo dõi*



Biểu đồ 3.3. Đường Kaplan – meier chung

Số bệnh nhân tử vong trong năm đầu so với tổng số bệnh nhi tử vong chung là 54/69 (78,3%), ước đoán khả năng sống sau 5 năm còn khoảng 38%.

3.2.1.2. *Kết quả điều trị theo loại u theo mô bệnh học*



Biểu đồ 3.4: Đường Kaplan - Meier của 3 nhóm u thường gặp theo mô bệnh học

Nhóm u tế bào hình sao có ước đoán sống sót cao nhất sau 5 năm còn 60%, u nguyên tủy bào sau 5 năm còn 30%, u màng não thất bệnh nhân theo dõi lâu nhất chỉ được 41 tháng còn 23,5% sống.

Bảng 3.19. So sánh kết quả sống và tử vong đến thời điểm kết thúc nghiên cứu theo các loại mô bệnh học

Loại	Sống		Tử vong		P
	n	%	n	%	
U tế bào hình sao	29	69,0%	13	31,0%	<0,001
U nguyên tủy bào	19	31,1%	42	68,9%	
U màng não thất	4	23,5%	13	76,5%	
Nhóm khác	3	75,0%	1	25,0%	

U tế bào hình sao có tỷ lệ sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu cao hơn hẳn so với u nguyên tủy bào và u màng não thất ($p < 0,001$).

3.2.1.3. Đánh giá kết quả phẫu thuật qua hình ảnh cộng hưởng từ

** Đánh giá kết quả phẫu thuật qua hình ảnh cộng hưởng từ*

Có 51,6% bệnh nhân u tiêu não được phẫu thuật cắt hoàn toàn u, có 8,1% không xác định được hình ảnh sau phẫu thuật do BN tử vong trong thời gian hậu phẫu chưa kịp chụp CHT hay CLVT.

** Tỷ lệ bệnh nhân theo số lần phẫu thuật*

Số bệnh nhân chỉ phải phẫu thuật 1 lần 89,5%, số phẫu thuật 2 lần 9,7%, có 01 (0,81%) bệnh nhân phải phẫu thuật 3 lần do u tái phát.

3.2.2. Đánh giá kết quả điều trị theo phác đồ và thể bệnh

3.2.2.1 Kết quả điều trị chung của u mô bệnh học theo các phương pháp

** Tổng hợp kết quả điều trị của các phương pháp*

Có 89 (71,8%) trẻ chỉ phẫu thuật đơn thuần mà không áp dụng các biện pháp điều trị khác, kết thúc nghiên cứu còn sống 40%, Trẻ nhóm này chủ yếu là u sao bào lông. Có 10 bệnh nhân phẫu thuật và xạ trị còn sống 50% số này có 4 u nguyên tủy bào và 1 u màng não thất bậc 3. Có 6 bệnh nhân phẫu thuật sau đó điều trị hóa chất còn sống 50% nhóm này gồm u nguyên tủy bào và u màng não thất dưới 6 tuổi. Có 19 bệnh nhân được phẫu thuật, xạ trị và hóa chất còn sống 78,9%, nhóm này đều là u nguyên tủy bào trên 6 tuổi.

** Bệnh nhân sống, tử vong từng năm đến thời điểm kết thúc nghiên cứu*

Thời điểm kết thúc nghiên cứu còn 55 trẻ sống. Trong đó năm 2009 còn sống 7 trẻ, năm 2010: 11, năm 2011: 10, năm 2012: 9, năm 2013: 18.

3.2.2.2. Kết quả điều trị của u nguyên tủy bào

Có 61 bệnh nhân u nguyên tủy bào, trong đó 35 (57,4%) trẻ chỉ được phẫu thuật đơn thuần đã tử vong hết. Còn lại 26 bệnh nhân được kết hợp các liệu pháp điều trị, trong đó kết hợp phẫu thuật+hóa chất+xạ trị có số trẻ sống nhiều nhất (78,9%). Có 19/61 (31,2%) sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

3.2.2.3. Kết quả điều trị của u tế bào hình sao

Có 29/42 bệnh nhân u tế bào hình sao (chiếm 69%) còn sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

3.2.2.4. Kết quả điều trị của u màng não thất

Chỉ có 4/17 bệnh nhân u màng não thất (chiếm 23,5%) sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

3.2.3. Các bất thường thần kinh, tâm thần do bệnh và liệu pháp điều trị

*** Các di chứng của bệnh nhân còn sống**

Rối loạn vận động gặp nhiều nhất (84,2% số bệnh nhân có di chứng), liệt thân kinh sọ chiếm 47,4% trẻ có di chứng.

*** Tình trạng phát triển trí tuệ sau điều trị các loại u tiểu não**

Chỉ số phát triển trí tuệ (IQ) ở trẻ u tiểu não sau điều trị trung bình là 94,8 điểm. Bệnh nhân u sao bào lông có điểm IQ cao hơn u nguyên tủy bào ($p < 0,05$). Nhóm không điều trị xạ điểm IQ cao hơn nhóm điều trị xạ ($p < 0,05$). Nhóm không điều trị hóa chất có IQ cao hơn nhóm điều trị hóa chất ($p < 0,05$). Nhóm không tia xạ và hóa chất cao hơn nhóm có xạ trị và hóa chất ($p < 0,05$).

3.2.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sống và tử vong của từng loại u theo mô bệnh học

*** Liên quan đến tuổi theo mô bệnh học**

Nhóm 0 - 4 tuổi tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân u nguyên tủy bào và u màng não thất (86,7% và 84,6%). Nhóm 5 - 9 tuổi có số bệnh nhân sống nhiều nhất 30 (54,5%). Nhóm tuổi 10 - 15 ở bệnh nhân u tế bào hình sao có tỷ lệ sống cao nhất (88,9%).

*** Liên quan đến kích thước khối u**

Có 54/69 bệnh nhân tử vong trong năm đầu (78,3%), trong đó: nhóm có kích thước < 3 cm là 75,0%, nhóm 3 - 5 cm: 77,4%, nhóm trên 5 cm là 100%.

*** Liên quan đến khối u xâm lấn và di căn**

Số có di căn thân não, tùy tử vong hết trong năm thứ nhất 100%, nhóm có xâm lấn thân não (84,6%) tử vong trong năm thứ nhất, còn lại tử vong trong năm thứ 2.

*** Một số yếu tố liên quan chính đến số sống và tử vong:**

Bệnh nhân sống sau 1 năm điều trị khác biệt khi các nhóm tuổi khác nhau, kích thước u khác nhau, khác nhau về loại mô bệnh học, độ ác tính, phẫu thuật hết u hay không và các nhóm tuân thủ điều trị tốt hay không ($p < 0,05$). Riêng nhóm có thời gian mắc bệnh đến khi vào viện dưới 60 ngày với nhóm trên 60 ngày không có sự khác biệt ($p = 0,054$).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

4.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

Trong 5 năm nghiên cứu, có 124/177 bệnh nhi được chẩn đoán dựa lâm sàng và hình ảnh cộng hưởng từ và phân loại mô bệnh học.

Tuổi và giới

U tiểu não gặp ở các lứa tuổi, trong đó nhóm 2 – 5 tuổi là phổ biến nhất. Tuổi trung bình mắc bệnh là $6,2 \pm 3,4$ tuổi. Trẻ nam mắc bệnh nhiều hơn trẻ nữ (theo tỷ lệ 1,58:1).

Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Torres (1994), tỷ lệ này là 2,07/1 và Shawna (2007) là 2/1.

4.1.2. Chẩn đoán u tiểu não

4.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu cho thấy đau đầu là dấu hiệu khởi phát có tần suất xảy ra nhiều nhất (62,9%), sau đó là nôn (20,2%), mất thăng bằng chỉ ở 4 trường hợp (5,6%). Theo John F. K và cs (2011), cho thấy dấu hiệu sớm của các bệnh nhân u dưới lều tiểu não là tăng áp lực nội sọ do tắc nghẽn lưu thông dịch não tủy kết hợp với thể tích khối u, nên các dấu hiệu sớm là nhức đầu và nôn, sau đến các dấu hiệu của rối loạn chức năng tiểu não, như rối loạn thăng bằng và mất điều hòa động tác.

Về tần suất các triệu chứng lâm sàng ở thời điểm nhập viện cho thấy dấu hiệu tăng áp lực nội sọ nổi bật là hai triệu chứng đau đầu 101 (81,5%) trẻ và nôn 111 (89,5%), sau đó là phù gai thị 62 (54,4%). Các triệu chứng rối loạn chức năng tiểu não nổi bật là loạng choạng (87,9%) và mất điều hòa động tác (89,5%). Guy L. Odom (1956) ở Đại học Duke (Hoa Kỳ) đã nhận xét lâm sàng 164 bệnh nhân u não trẻ em, tác giả thấy u dưới lều tiểu não 84% trường hợp có nôn, 82% đau đầu, rối loạn thăng bằng 72%, rung giật nhãn cầu 46%, nhìn đôi có 29% trường hợp. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng giữa u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào. Các triệu chứng nhức đầu và nôn cũng là hai triệu chứng nổi bật. Dấu hiệu nhức đầu giữa hai loại u chiếm tỷ lệ 85,7% và 85,3% trẻ, nôn (hoặc buồn nôn) là 88,1% và 95,1% trẻ. Triệu chứng phù gai thị của hai loại u gần tương đương 45,9% so với 66,1% trẻ. Về rối loạn chức năng tiểu não, triệu chứng loạng choạng ở u tế bào hình sao gặp 92,9% trẻ so với 93,4% ở u nguyên tủy bào. Mất điều hòa động tác cũng gặp cao và tương đương giữa hai loại u 92,9% so với 91,8% trẻ. Từ những số liệu trên cho thấy không có sự khác biệt giữa các triệu chứng của hai hội chứng tăng áp lực nội sọ và hội chứng tiểu não giữa

hai loại u mô bệnh học này ($p > 0,05$). So sánh triệu chứng lâm sàng giữa u màng não thất so với u tế bào hình sao và với u nguyên tủy bào chúng tôi lại thấy đau đầu trong u màng não thất gặp ít hơn u tế bào hình sao 85,7% ($p = 0,024$). Triệu chứng nôn trong u màng não thất có sự khác biệt với u nguyên tủy bào ($p = 0,024$). Triệu chứng về rối loạn chức năng tiểu não giữa u màng não thất với hai loại u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào lại không có sự khác biệt.

4.1.2.2. Đặc điểm bệnh lý trên hình ảnh cộng hưởng từ

U tiểu não gặp nhiều ở thùy nhộng (71,8%), ở bán cầu tiểu não chỉ có 12,9%. Khối u có thể thấy ở cả thùy nhộng và bán cầu tiểu não là 15,3%. Có 81,5% trường hợp kích thước khối u đường kính từ 3 – 5 cm và 15,5% khối u có kích thước trên 5 cm. Daria Riva (2000) ở nước Ý đã nhận xét 53 trường hợp u tiểu não có đường kính trung bình của khối u là 28mm nhỏ hơn kích thước khối u trong kết quả của chúng tôi (43,4 mm), điều này có thể do bệnh nhân của chúng tôi được phát hiện muộn.

Kết quả của chúng tôi về vị trí khối u có thể xác định u tế bào hình sao có tỷ lệ cao ở bán cầu hoặc thùy nhộng và bán cầu tiểu não (61,9%) trong khi u nguyên tủy bào chủ yếu ở thùy nhộng tiểu não (91,8%) ($p < 0,01$). U tế bào hình sao mật độ đồng nhất hơn u nguyên tủy bào ($p < 0,01$). Nang dịch chỉ thấy ở u tế bào hình sao (78,6%) trong khi u nguyên tủy bào không thấy trường hợp nào. U tế bào hình sao không thấy xâm lấn thân não so với u nguyên tủy bào (4,7% so với 16,4%). U nguyên tủy bào có 9,8% di căn tủy sống, trong khi không thấy ở u tế bào hình sao. William T. O'Brien (2013) nhận xét u tế bào hình sao vùng tiểu não hầu hết ở thùy nhộng hoặc từ thùy nhộng phát triển ra bán cầu, đa số có dạng nang dịch lớn. Kết quả về vị trí u nguyên tủy bào của chúng tôi lại phù hợp với Henry S. Friedmen (2014) hơn là u nguyên tủy bào có 85 - 90% phát triển ở thùy nhộng, cũng thấy 75 – 90% xuất hiện ở đường giữa, 92% ngấm thuốc mạnh sau tiêm chất đối quang từ.

U màng não thất về vị trí thấy chủ yếu vùng thùy nhộng tiểu não (88,2%), ở vị trí thùy nhộng và bán cầu tiểu não có 11,8%, không thấy trường hợp nào ở bán cầu tiểu não đơn độc. U màng não thất không có nang dịch như u tế bào hình sao. U màng não thất có di căn xuống tủy sống 17,6% trường hợp.

Xác định hình ảnh bệnh lý cộng hưởng từ đối với u tiểu não là rất quan trọng, từ đó có thể dự đoán được loại u mô bệnh học.

4.1.2.3. Đặc điểm mô bệnh học của khối u tiểu não

** Tỷ lệ mắc bệnh của u tiểu não theo mô bệnh học*

Nghiên cứu tỷ lệ mắc u tiểu não theo mô bệnh học cho thấy u nguyên tủy bào chiếm tỷ lệ cao nhất (49,2%), sau đến u tế bào hình sao (33,9%), u màng não thất có 13,7%, các loại u khác chỉ có 3,2%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với tỷ lệ mắc trong nghiên cứu của Chang (1993), Gjerri (1998) và Akay K.M (2004).

** Mức độ ác tính của khối u theo mô bệnh học*

Theo phân loại mô bệnh học của WHO nhóm có độ ác tính cao (độ III và độ IV) chiếm tỷ lệ 56,4%. Kết quả tương đương với Christian (2001) thấy u dưới lều 53,2% có độ ác tính cao.

4.2. Nhận xét kết quả điều trị

4.2.1. Nhận xét kết quả điều trị của u tiểu não nói chung

4.2.1.1. Tình hình chung về bệnh nhân sống và tử vong

Nghiên cứu cho thấy số bệnh nhân tử vong cao nhất ở năm 2010 là 15/40 (37,5%) tiếp đến năm 2011 là 18/50 (36%), đến thời điểm kết thúc nghiên cứu tử vong là 69 (55,6%). Số bệnh nhân tử vong trong năm đầu mắc bệnh trên số tử vong trong 5 năm theo dõi là 78,3%. Có 18 bệnh nhân đã sống được sau 5 năm, chiếm 23,1% trong tổng số 78 trường hợp đến thời điểm kết thúc nghiên cứu đã qua 5 năm theo dõi tính từ khi khởi phát bệnh (bệnh nhân nhập viện năm 2009 và 2010).

Đường Kaplan-Meier ước tính khả năng sống chung cho tất cả 124 bệnh nhân u tiểu não sau 5 năm là 38%. So sánh với nghiên cứu của Copeland tại Houston (Hoa Kỳ) khả năng sống sau 5 năm ở những bệnh nhân u tiểu não là 60%, kết quả của chúng tôi còn thấp hơn nhiều. Nghiên cứu cũng cho thấy sự khác biệt về số bệnh nhân tử vong theo các loại u mô bệnh học trong 5 năm theo dõi ($p < 0,001$). Tỷ lệ tử vong đến thời điểm kết thúc nghiên cứu cao nhất ở nhóm u màng não thất (76,5%), tiếp đến là nhóm u nguyên tủy bào (68,9%), u tế bào hình sao (31,0%), thấp nhất là nhóm các u khác (25%).

Nhận xét dựa theo đường Kaplan-Meier dự đoán khả năng sống sau 5 năm của nhóm u tế bào hình sao là 60%, u nguyên tủy bào 30%. Đối với u màng não thất chưa có bệnh nhân nào sống đủ 5 năm theo dõi, ước đoán số sống sau 3 năm là 25%. Theo Jacqueline (1984), bệnh nhân u nguyên tủy bào nếu phẫu thuật hết u, kết hợp với xạ trị và hóa chất sẽ sống sau 1 năm 85,7%, 5 năm là 64,3%. Tỷ lệ sống qua 5 năm của nhóm u tế bào hình sao trong nghiên cứu là 50% tương đương với tác giả Udjian (1989) là 47%.

4.2.1.2. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật

Có 51,6% bệnh nhân được phẫu thuật cắt hoàn toàn u và 38,7% phẫu thuật không hết u. Trong tổng số bệnh nhân được phẫu thuật

có 8,1% bệnh nhân tử vong trong giai đoạn hậu phẫu mà chưa kịp chụp cộng hưởng từ sọ não. Đa số bệnh nhân (89,5%) chỉ phải phẫu thuật 1 lần, 9,7% bệnh nhân phải phẫu thuật 2 lần, chỉ có 01 bệnh nhân phải phẫu thuật 3 lần.

4.2.2. Đánh giá kết quả của các u mô bệnh học theo phác đồ điều trị

4.2.2.1. Đánh giá kết quả điều trị chung các loại u mô bệnh học

Nghiên cứu cho thấy 71,8% chỉ phẫu thuật đơn thuần mà không áp dụng các biện pháp điều trị khác. Các bệnh nhân này gồm một số mắc u tế bào hình sao bậc thấp, một số bệnh nhân đã tử vong sau thời gian phẫu thuật chưa kịp điều trị tia xạ hay hóa chất. Số tử vong ở bệnh nhân phẫu thuật đơn thuần chiếm tỷ lệ cao (64%), xảy ra nhiều trong năm 2009, 2010 và 2011. Số bệnh nhân sau phẫu thuật kết hợp với xạ trị chỉ có 10 bệnh nhân (8%) và 50% trường hợp tử vong trong thời điểm 3 năm. Có 6 bệnh nhân sau phẫu thuật được điều trị hóa chất và đã tử vong 50% trong 5 năm. Nhóm được điều trị đủ 3 liệu pháp kết hợp phẫu thuật + xạ trị + hóa chất chỉ có 19 bệnh nhân (15%). Nhóm này có tỷ lệ tử vong thấp nhất (21% sau 5 năm). Từ kết quả trên chúng tôi nhận thấy bệnh nhân tử vong nhiều và lại xảy ra trong năm thứ nhất như đã phân tích ở trên có thể do các bệnh nhân chưa được áp dụng được đầy đủ 3 liệu pháp điều trị ung thư là phẫu thuật kết hợp với xạ trị phối hợp với hóa chất. Heiskanen và Lehtosalo (Hoa Kỳ) qua nhận xét 118 bệnh nhân u tiểu não được phẫu thuật từ thời kỳ 1968 đến 1982 cho thấy thời kỳ 1976 trở đi khi có chẩn đoán bằng chụp CLVT, bệnh nhân được đặt dẫn lưu não thất ổ bụng và sau đó một tuần được phẫu thuật cắt u, tác giả nhận thấy bệnh nhân không còn tử vong khi phẫu thuật, thời gian sống sót sau 10 năm với u tế bào hình sao là 97%, u nguyên tủy bào là 13%, còn u màng não thất thì rất xấu, số sống sau 5 năm chỉ có 7%.

4.2.2.2. Nhận xét kết quả điều trị u nguyên tủy bào

Trong số 61 bệnh nhân u nguyên tủy bào, có 35 bệnh nhân (57,4%) chỉ được phẫu thuật đơn thuần đã tử vong hết. Số được điều trị phẫu thuật kết hợp với xạ trị có 5 bệnh nhân đã tử vong 2. Nhóm phẫu thuật kết hợp với hóa chất có 2 bệnh nhân đã tử vong 1. Nhóm phẫu thuật kết hợp với xạ trị và hóa chất có 19 (31,1%) bệnh nhân, số này đến thời điểm kết thúc nghiên cứu còn sống 78,9%.

Nghiên cứu có tỷ lệ sống sau năm đầu tương đương với tác giả Jacqueline và có thể còn cao hơn ở liệu pháp phẫu thuật kèm xạ trị. Tuy nhiên tỷ lệ sống sau 5 năm của nghiên cứu thấp hơn Jacqueline ở tất cả các liệu pháp. Chúng tôi nhận thấy có thể nhiều yếu tố liên quan đến các liệu pháp điều trị của chúng tôi chưa tốt.

Đường Kaplan – Meier cho thấy khả năng sống sau 5 năm của u nguyên tủy bào là 30%. Kết quả tương đương với Heiskanen (1985) với 39 bệnh nhân u nguyên tủy bào có thời gian sống sau 5 năm là 27%.

4.2.2.3. Nhận xét kết quả điều trị của u tế bào hình sao

Có 69% bệnh nhân u tế bào hình sao còn sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Đường Kaplan - Meier đối với bệnh u tế bào hình sao cho thấy khả năng sống sau 5 năm của nhóm này đạt 70%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Heiskanen (1985), số bệnh nhân sống sau 5 năm là (83,7%).

4.2.2.4. Nhận xét kết quả điều trị của u màng não thất

Trong 17 bệnh nhân u màng não thất: có 9 được phẫu thuật đơn thuần, đã tử vong 8 trẻ, phẫu thuật kết hợp xạ trị có 5, đã tử vong 3, phẫu thuật kết hợp xạ trị và hóa trị liệu chỉ có 3 trường hợp thì tử vong 2. Như vậy, chúng tôi không có trường hợp nào được điều trị đầy đủ 3 liệu pháp theo nguyên tắc điều trị ung thư ở thể này, chỉ có 8/17 trường hợp được phẫu thuật kết hợp với xạ trị hoặc hóa trị liệu. Các bệnh nhi được chỉ định xạ trị phải trên 6 tuổi như vậy trẻ bị mắc khối u màng não thất được chỉ định xạ trị rất thấp vì 76,5% trẻ dưới 4 tuổi. Sự sống thêm lâu nhất đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 1 bệnh nhi được 41 tháng. Theo Pierre - Kahm (1983), nếu được điều trị đầy đủ, u màng não thất dưới lều sống thêm 5 năm được 39%, tỷ lệ tái phát là 41%, di căn là 20%, điều này cũng hy vọng khả năng sống thêm sẽ cao hơn nếu trẻ được điều trị tốt hơn.

4.2.3. Các bất thường về thần kinh, tâm thần sau điều trị

4.2.3.1. Các di chứng thường gặp ở bệnh nhân còn sống

Nghiên cứu cho thấy có 35,5% bệnh nhân sống có các di chứng ở các mức độ khác nhau. Trong số các bệnh nhân có di chứng, mỗi bệnh nhân có từ 1 đến 3 di chứng khác nhau, rối loạn vận động là di chứng gặp nhiều nhất (84,2% bệnh nhân có di chứng), liệt thần kinh sọ chiếm là 47,4%.

4.2.3.2. Tình trạng phát triển trí tuệ sau điều trị

Chỉ số IQ ở bệnh nhân u tiểu não còn sống sau điều trị khá cao (trung bình trên 90). Mức điểm IQ của bệnh nhân u tế bào hình sao cao hơn của u nguyên tủy bào ($p < 0,05$). Liệu pháp đầy đủ và kết hợp thường có chỉ số IQ kém so với nhóm không xạ trị và điều trị hóa chất. Chỉ số IQ nhóm có điều trị xạ thấp hơn nhóm không điều trị xạ là 5,2 điểm, nếu điều trị xạ kèm theo điều trị hóa chất chỉ số IQ thấp hơn nhóm không điều trị xạ và hóa chất là 6,6 điểm.

4.2.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sống và tử vong của từng loại u mô bệnh học tiểu não

Chúng tôi đã tìm thấy một số yếu tố liên quan đến sự sống thêm hoặc tử vong

**Liên quan đến nhóm tuổi*

Nghiên cứu cho thấy nhóm tuổi 0 - 4 tuổi có tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân u nguyên tủy bào và u màng não thất (86,7% và 84,6%). Nhóm tuổi 10 - 15 ở bệnh nhân u tế bào hình sao có tỷ lệ tử vong thấp nhất (11,1%). So sánh nhóm tuổi ảnh hưởng đến tử vong trong thời điểm năm đầu, các trẻ ở nhóm tuổi 0 - 4 tuổi có tỷ lệ tử vong cao nhất. Kết quả nghiên cứu về tuổi liên quan đến tử vong thấy tương đương với nghiên cứu của Undjian (1989) và Jeffrey (1982), tiên lượng xấu hơn ở nhóm trẻ dưới 4 tuổi, càng nhỏ tuổi tiên lượng sống càng thấp.

**Liên quan kích thước khối u*

Có 69 bệnh nhân tử vong trong đó 54 (78,3%) bệnh tử vong trong năm đầu. Nhóm có kích thước < 3 cm tử vong 4 trường hợp trong 5 năm (3 tử vong trong năm đầu và 1 trong năm thứ 2). Nhóm 3 - 5 cm có 62 bệnh nhân tử vong thì năm đầu 48, năm thứ 2 là 10 và 4 bệnh nhân tử vong trong 3 năm còn lại. Nhóm có kích > 5 cm có 3 bệnh nhân tử vong đều xảy ra trong năm đầu tiên. Rõ ràng kích thước khối u có xu hướng càng lớn thì kết quả điều trị phẫu thuật càng khó khăn. Hơn nữa khối u đã có thể di căn và các mô lành kề cận.

**Liên quan đến sự xâm lấn thân não và di căn tủy sống*

Nghiên cứu cho thấy số trường hợp di căn tủy 100% tử vong trong năm thứ nhất. Nhóm có xâm lấn thân não đơn thuần có 11/13 bệnh nhân tử vong trong năm thứ nhất, còn lại 2 trường hợp tử vong trong năm thứ 2. Nhóm có xâm lấn thân não và di căn xuống tủy sống có 5 trường hợp thì tử vong hết trong năm thứ nhất.

**Liên quan đến các thể u mô bệnh học của tiểu não*

Nghiên cứu cho thấy u màng não thất có tỷ lệ tử vong cao nhất trong năm điều trị đầu tiên (58,8%) sau đến u nguyên tủy bào (54,1%), rồi u tế bào hình sao (31%), cuối cùng là các u khác (25%) với sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,038$). Đồng thời chúng tôi cũng thấy tỷ lệ bệnh nhân sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu u tế bào hình sao cũng cao hơn hẳn u nguyên tủy bào và u màng não thất ($p < 0,001$).

**Liên quan đến mức độ ác tính của khối u*

Đánh giá mức độ ác tính chung của các u mô bệnh học bị tử vong trong năm đầu tiên, bảng 3.29 đã cho thấy phần lớn các bệnh nhi mắc độ ác tính cao độ III có tỷ lệ tử vong đến 80%, sau đến độ IV là 56,9%, độ II 53,3% và độ I là 22,2%. So sánh sự khác biệt tử vong có ý nghĩa thống kê ($p=0,003$).

Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế mức độ ác tính càng cao thì tỷ vong của bệnh nhân sẽ xảy ra sớm hơn.

**Liên quan đến phẫu thuật cắt u*

Chúng tôi thấy phẫu thuật cắt bỏ hết u tỷ lệ tử vong thấp hơn so với không cắt được hết khối u ($p < 0,001$). Tuy nhiên, chúng tôi thấy nếu chỉ phẫu thuật đơn thuần các bệnh nhân đều tử vong trong năm đầu (trừ trường hợp u tế bào hình sao độ thấp) nếu không kết hợp liệu pháp xạ trị hay hóa chất hoặc cả hai liệu pháp này.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 124 trẻ em bị u tiểu não tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2009 đến 2014, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học u tiểu não ở trẻ em

- Tuổi mắc bệnh trung bình: 6,2, nhiều nhất là từ 5 - 9 tuổi đối với u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao, đối u màng não thất gặp ở tuổi thấp hơn là 0 - 4 tuổi. Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ theo tỷ lệ là 1,58/1.

- Bệnh nhi thường nhập viện muộn trung bình là 58,1 ngày.

- Biểu hiện lâm sàng chung là nôn 89,5%, đau đầu 81,5%, phù gai thị 54,4%, mất điều hòa động tác 89,5 %, loạn choạng 87,9%, run chi 32,3%.

Các biểu hiện triệu chứng theo mô bệnh học u nguyên tủy bào, u tế bào hình sao là nhức đầu, nôn, phù gai thị, loạn choạng, mất điều hòa động tác cũng giống như những triệu chứng thường gặp như u tiểu não nói chung, riêng u màng não thất nhức đầu và nôn thấp hơn rõ rệt.

- Hình ảnh khối u theo mô bệnh học:

U nguyên tủy bào chủ yếu gặp ở thùy nhộng 91,8%, u tế bào hình sao gặp ở bán cầu 28,6%, thùy nhộng 38,1%, cả bán cầu và thùy nhộng là 33,3%, duy nhất là khối u có dạng nang dịch (78,6%), u màng não thất chủ yếu gặp ở thùy nhộng (88,2%). U nguyên tủy bào và u màng não thất có di căn tủy và xâm lấn thân não.

- Mô bệnh học: u nguyên tủy bào chiếm 49,2%, u tế bào hình sao 33,9%, u màng não thất chiếm 13,7%, các loại khác chiếm 3,2%.

Về phân độ ác tính: Tất cả u nguyên tủy bào có độ ác tính độ IV. U tế bào hình sao có độ ác tính bậc thấp chiếm 92,9%. U màng não thất có độ ác tính bậc thấp là 64,7%.

2. Đánh giá kết quả điều trị

- Kết quả điều trị chung:

Có 69/124 (55,6%) bệnh nhân bị tử vong, 78,3 số tử vong xảy ra ngay trong năm đầu tiên. 18 bệnh nhân/57 trẻ còn sống theo dõi 5 năm đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Đường cong Kaplan- Meier ước đoán tỷ lệ còn sống sau 5 năm là 38%.

- Kết quả điều trị theo thể mô bệnh học

+ U nguyên tủy bào 35/61 trẻ điều trị phẫu thuật đơn thuần đều tử vong, 26 trẻ còn lại được điều trị phẫu thuật kết hợp với xạ trị/ hóa chất hoặc với cả hai xạ trị + hóa chất sống dài hơn. Các bệnh nhân được cắt hết u sống thêm cao hơn rõ rệt. Sau 1 năm số trẻ còn sống là 45,9%. Đường Kaplan - Meier ước sau 5 năm số còn sống là 27%.

+ U tế bào hình sao: 42 trẻ chỉ điều trị phẫu thuật đơn thuần. Sau năm đầu tiên số trẻ còn sống 72% . Đường Kaplan- Meier ước tính sau 5 năm còn 60%.

+ U màng não thất: 17 trẻ, trong đó 8 trẻ phẫu thuật đơn thuần còn lại 9/17 kết hợp xạ trị hoặc hóa chất. Số trẻ sống thêm đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 4 (23,%) và số được theo dõi 5 năm đều tử vong.

- Một số yếu tố liên quan đến số sống và tử vong ở các bệnh u tiểu não nói chung là tuổi mắc bệnh, thời gian xuất hiện dấu hiệu đầu tiên đến khi được chẩn đoán, kích thước khối u, thể bệnh mô bệnh học, độ ác tính, kết quả cắt khối u, tuân thủ điều trị theo liệu pháp.

- Một số trường hợp có rối loạn vận động không hồi phục, thay đổi tính nết, rối loạn ngôn ngữ, liệt thần kinh sọ sau điều trị. Các chỉ số đánh giá tâm thần thấy bình thường với chỉ số trí tuệ (IQ) trung bình trên 90%.

KIẾN NGHỊ

1. Cần phát hiện sớm, chẩn đoán và điều trị kịp thời bệnh u tiểu não sẽ giảm tử vong và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

2. Điều trị u tiểu não trước tiên cần phải phẫu thuật lấy hết u. Sau đó, phác đồ kết hợp với xạ trị, hóa chất sẽ cho kết quả tốt hơn.

3. Cần nhiều nghiên cứu sâu hơn nữa về các phác đồ điều trị và tiên lượng đối với từng loại u mô bệnh học, bệnh lý gien trong u tiểu não.

Một số hạn chế của nghiên cứu: Nghiên cứu trải rộng và đầu tiên về toàn bộ u tiểu não nhằm làm toát lên tình hình chẩn đoán, các thể mô bệnh học và điều trị trong giai đoạn hiện nay nên chưa đi sâu vào các khía cạnh cụ thể để có kết quả đầy đủ và chi tiết hơn.

CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Văn Học, Nguyễn Văn Thắng, Nguyễn Thanh Liêm (2012). Kết quả điều trị u nguyên tủy bào ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương, *Tap chí nghiên cứu y học*, tập 80, số 3, 52 - 58.
2. Trần Văn Học, Nguyễn Văn Thắng, Nguyễn Thanh Liêm (2014). Đánh giá kết quả bước đầu điều trị bệnh nhân u tế bào hình sao tại vùng tiểu não ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương, *Tap chí Y học Việt Nam*, tập 414, 93 - 97.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HA NOI MEDICAL UNIVERSITY



HOC TRAN VAN

**STUDY OF CLINICAL FEATURES, HISTOPATHOLOGY,
ASSESSMENT OF TREATMENT OUTCOMES OF
CEREBELLAR TUMORS IN CHILDREN AT THE VIETNAM
NATIONAL HOSPITAL OF PEADIATRICS**

Speciality : Pediatrics

Code : 62720135

**SUMMARY OF THESIS OF DOCTOR OF
PHILOSOPHY IN MEDICINE**

HA NOI - 2016

**THE WORK HAS BEEN COMPLETED AT
HA NOI MEDICAL UNIVERSITY**

Supervisors:

1. Assoc. Prof. Nguyen Van Thang

2. Prof. Nguyen Thanh Liem

Opponent 1: Prof. Mai Trong Khoa

Opponent 2: Assoc. Prof. Pham Nhat An

Opponent 3: Assoc. Prof. Dong Van He

The thesis was defended at Board of Examiners of Hanoi Medical
University at

This thesis may be found at:

- National Library
- Library of Ha Noi medical university
- Central Institute of Medical Science Information

INTRODUCTION

1. Research Questions

Brain tumors make up approximately 20% of all cancers in children under the age of 15. Childhood brain tumors are commonly found in the posterior fossa, in which the incidence and mortality rate of cerebellar tumors rank the highest. Cerebellar tumors compose of neoplasm originating from the vermis, cerebellar hemisphere and fourth ventricle. Histopathologically, cerebellar tumors embody medulloblastoma, astrocytoma, ependymoma and some other rare types. Medulloblastoma is a common cancer, making up about 15-20%, the second most prevalent malignant tumor is Astrocytoma (10-12%), but this type mostly has the lowest malignancy rate, the ependymoma makes up solely 10% of central nervous system tumors. The roots of cerebellar tumors generally remains obscure, however some cases relate to hereditary factors. In children, the age of onset of brain tumors in the cerebellum is normally under 10 years old, except some patients suffering from it right in first months after birth.

Nowadays, thanks to the development of early diagnosis and cooperation of distinct interventions like surgery, chemo and radiotherapy, more than 60% of children with brain tumors in the cerebellum have survived for more than 5 years, children with low grade astrocytoma have a chance to live up to 10 years.

The National Hospital of Pediatrics, from 2008 until now, has improved diagnosis and treatment of this disease. Histopathological techniques, cancer surgery, radio and chemotherapy have been better than those in the past. For these reasons, we decided to research a topic: **“Study of clinical features, histopathology and assessment of the outcomes of treatment for childhood cerebellar tumors at the National Hospital of Pediatrics”** with two objectives:

- 1. Describing several clinical features and histopathology of childhood cerebellar tumor.*
- 2. Assessment of the outcomes of treatment for childhood cerebellar tumors at the National Hospital of Pediatrics.*

1. Scientific and practical meaning of the project.

Determining notable signs of clinical symptoms and pathological lesions on diagnosis images, histopathological features of Vietnamese children, the results of therapy applications following medication at the National Hospital of Pediatrics and the causes and factors that affect survival or death rates.

Determining average incidence rate of cerebellar tumors as well as histopathological tumors in different ages; important clinical symptoms and lesion image specific for distinct cerebellar histopathological tumor sorts.

The malignant stages of histopathological neoplasm.

Survival and death outcomes of therapy combinations like surgery, radio and chemotherapy based on hospital's medication.

2. Project 's new role

Until recently, there have not been any projects studying in clinical detail the histopathology and brain tumors in the cerebellum treatment results in children, hence this research plays new roles:

Determining the incidence rate of cerebellar tumors and histological forms according to different age groups of children.

Determining clinical symptoms and significant pathologic lesions of cerebellar tumors, specifically many tumors type in histological manner.

Assessing mortality and survival rate after 5 years of being treated with distinct therapies like surgery, radio and chemotherapy.

The cause and factors impinge on treatment results.

Some necessary recommendations for diagnosis, treatment, caring and supplemental studies that aim to extend the life and living standards of Vietnamese children with cancer.

3. The composition of thesis.

The thesis composes of 142 pages including: 3 pages of research questions, 45 pages of literature review, 21 pages of research subjects and methods, 31 pages of results, 38 pages of discussions, 2 pages for the conclusion, 1 page for recommendations, and 1 page for limitations of the project.

The thesis has 31 tables, 8 charts, and 11 figures.

References: 117 references, which includes 102 and 15 articles written in English and Vietnamese respectively.

Chapter 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Definitions

A Cerebellar tumor is neoplasm stemming from the cerebellum and IV ventricle in the posterior fossa. Histopathologically, there are two main categories of cerebellar tumor, which are medulloblastoma and astrocytoma. Ependymoma that traces in ventricular membrane of IV ventricle connecting with cerebellum can invade cerebellum, clinically

expressed as medulloblastoma and astrocytoma so it is categorized in cerebellum tumors. There are also some rare cancer types.

1.2. Some epidemiological features and cerebellar neoplasm researches.

1.2.1. Incidence rate

In the world, the incidence of central nervous system cancer takes 30% of total tumor prevalence in children under the age of 15. In the USA, there are approximately 3700 pediatric cancer patients each year. The incidence proportion of under 20 year-old-children is 45/100000 individuals/year, and reaches the highest rate in age under five (about 52/100000 juveniles/year). In Canada, statistics from 2003 to 2007 showed that 1039 children were susceptible to central nervous system cancer, in which 16% of childhood cancer with 44% astrocytoma, 20% were tumors originating in the skull and spinal cord and the percentage of ependymoma was 10%. The incidence rate of under age 5 and age 10 children was 30% and 75% respectively. The lodgment of cancer is found commonly in the posterior fossa.

Ten to twenty percent of all total tumors arising in children is astrocytoma, commonly found in posterior fossa and makes up one third to one fourth of all total posterior fossa neoplasm types. Prevalent astrocytomas have low malignancy level.

Medulloblastoma is the most cancerous, which makes up 15-20% of all brain tumors and 30-40% of posterior fossa tumors. Common age of onset is 3-4 years old, boys are likely to suffer more often than girls (ratio: 1.5/1). Medulloblastoma apparently tends to invade by following the cerebrospinal fluid path and triggering cord tumor in 11-43% of diagnosed cases.

Ependymoma stems from the ventricular membrane. In children, prevalent lodgment is in IV ventricle, the incidence proportion in both genders is similar, average diagnosed age is 5 years old, 25-40% of children with cancer is under 2 years old.

Akay K.M evaluates 27 brain tumors in the cerebellum cases cytologically classified, and observes the percentages of pilocytic astrocytoma, medulloblastoma, ependymoma, anaplastic astrocytoma, cystic oligodendroglioma and hemangioblastoma 48.2%, 22.2%, 18.5%, 3.75%, 3.7%, 3.7% respectively.

Eventhough intervention has improved in recent decades, yet childhood tumors are severe diseases with high medical expenses, survival rate for living more than 5 years of all brain cancers is 64%.

In Vietnam, there have not been any researchs reporting the incidence rate of cerebellar tumors and symptoms in histological manner.

1.2.2. Causes and risk factors.

The roots of cerebellar neoplasm now remains elusive. The genetic problems of brain neoplasms are paid more attention in recent decades, however, it is still in the experimental stages. People see that this disease can arise in the first months after birth and have high proportion in first decade of childhood. Several related factors like impacts of radio, toxin, tobacco and some viruses can relate to the increased risk of cancer epidemy, particularly cerebellar tumors.

1.3. Brain and cerebellar tumor classification

The first time brain tumors were histologically categorised was in 1926 by Perci Bailey and Harvey Cushing. World Health Organization (WHO) modified and supplemented, in turn in 1979, 1993, 2007.

The classification are widely used now belong to WHO 2007.

1.3.1. Prevalent brain tumors in children: cancer lodgment and histopathological origin.

Posterior fossa tumors:

- Medulloblastoma 43-63% brain tumor types
- Low-grade astrocytoma 20-25%
- Ependymoma 12-18%
- Glioma 4-8%
- Other cancer types 2-5%

1.3.2. Classification of malignant grade regarding to WHO 2007.

The World Health Organization “grades” on scale from I to IV.

Grade I: Tumor develops slowly, surgery gives good pronogtic results

Giant cell astrocytoma beneath ventricular membrane, pilocytic astrocytoma, rare ependymoma, and myxopapillary ependymoma.

Grade II: Cancer cells spreading growth, high recurrence rate, surviving for more than 5 years

Myxoid astrocytoma, diffuse astrocytoma, oligodendroglioma, oligoastrocytoma, and ependymoma.

Grade III: Irregular border and invasive neoplasm, having abnormal nucleus

Anaplastic Astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma, and anaplastic ependymoma.

Grade IV: Diffused, irregular border tumor, variable cell types and having many abnormal nucleuses

Medulloblastoma and glioblastoma.

1.4. Pathological features of cerebellar tumor regarding to localization.

1.4.1. Clinical presentations of cerebellar regarding to brain localization

Intracranial hypertension syndrome

Intracranial hypertension syndrome can either occur suddenly or may gradually happen over time.

Headaches are the most common symptom (76-85%). Vomiting associated with headache, but vomiting, perhaps, don't occur together with headaches. Vomiting is recurring and tends to occur in the morning. Papilloedema is also a common sign. Small baby patients: Intracranial hypertension syndrome can be seen as big head, fontanel is bulged outward, bony plates spread apart.

Cerebellar syndrome

Motor ataxia, limb tremor, ataxic gait, hypotonia, nystagmus, and language impairments. Basic movement disorders like dysmetria and hypermetria. Complex motion impairments: asynergy.

1.4.2. The roles of diagnostic imaging in brain and cerebellar tumor diagnosis.

Diagnostic magnetic resonance and CT imaging is vital tests in detecting the locations and morphological characteristics of cerebellar cancer. Spectroscopy assists in diagnosing the malignancy level of cancer. Histopathological diagnosis helps classifying sorts of cancer type which are important basement for apply therapies.

1.5. Pathological characteristics according to histopathology

1.5.1. Medulloblastoma

In histopathology, these are small, round blue cells originating from the posterior fossa. In recent WHO classification, medulloblastoma is sub-divided into many groups composing of medulloblastoma with small nodules, medulloblastoma with extensive nodules anaplastic medulloblastoma, and medulloblastoma multiforms.

The most common symptoms of cerebellar cancers were unspecific symptoms of raised intracranial pressure and no local paralysis. Papilloedema, headaches, vomiting and ataxia make up 90% of cases, diplopia secondly arises because of the fourth cranial nerve palsy. In addition, raised tendon reflex leading to ventricular dilatation is a prevalent symptom.

1.5.2. Cerebellar astrocytoma

According to WHO 2007, astrocytoma has 4 grades:

Grade 1: Pilocytic Astrocytoma is tumor growing at similar rates as normal cells and is a less invasive neoplasm. In MRI and CT

imaging, this type presents as cystic component with cancer has cysts with enhancing mural nodule.

Grade II: Diffuse Astrocytoma grows quite slowly, when modified signs appear, it is considered as having potential to transform into cancer and begin moving to benign tissue.

Grade III: Anaplastic astrocytoma, neoplasms lack of structure and function of normal cell, grow rapidly and invade nearby brain tissues.

Grade IV: Glioblastoma, abnormal cells growing steadily and invade aggressively.

Clinical presentations are headache in early morning, vomiting. There can be papilloedema, motor ataxia, ataxic gait, one or both lateral apraxia, cranial nervous lesions like nystagmus, I nervous palsy.

1.5.3. Ependymoma

Ependymoma is cancer stemming from ependyma composing of oval nucleus and have alteration in areas of high fibrillation cells. The neoplasms can form long or round structure like ventricular zone of embryonic neural tube, spread in the blood vessel canals and form a rose like shape surrounding blood vessel.

Clinical presentations are not different from other posterior fossa tumors. Some types can damage brain stems and palsy cranial nerves prior to signs of raised intracranial pressure. Ependymoma spreads in cerebellar sphere will be the root for lateral nerve VI, VII, VIII palsy and appears early. Stiff neck and head are common signs.

1.5.4. Some other rare cerebellar cancers.

Hemangioblastoma, germinoma, sarcoma, melanoma, choroid plexus tumors and phrenic nerve tumors.

1.6. Treatment

1.6.1. General principles of treatment

Basic therapies are surgery, chemo and radio therapy, rehabilitation, psychotherapy and palliative care.

Surgery

Complete removal of the tumor is the best option, but practically almost all tumor borders are so irregular that it is extremely difficult to totally remove nodules. Sometimes, surgery removes only part of the cancer and cooperate with needle biopsy.

Radiotherapy

The purposes of this therapy are killing cancer cells while causing as little harm as possible to surrounding normal cells. Patients can be treated with radiotherapy alone or in combination with other methods. The dose requiring for completely kill cancer is 50-55 Gy, each divided dose is 1.8-2 Gy and 1 divided dose/day.

Chemotherapy

Chemotherapy plays a vital role in the combination of variable treatment therapies. Chemotherapy in children under age 3 helps delay the initiation of radiotherapy; avoiding severe complications of radiotherapy in very young children. This therapy is given in rounds, after each round, there will be break to allow the patient's body time to recover.

1.7.2. Treatment of some tumor types

1.7.2.1. Treatment of medulloblastoma

Surgery removing cancer is followed by radiation to the entire craniospinal axis (for 6 years old children and above). Treatment is followed the standard 3600 cGy for intracranial and spinal cord radiation, total radiation dose is 5580 cGy. The administration of chemo, in turn, is performed. The surgery for children under age 6 is followed by chemo regarding to protocol, if they live more than 6 years, radiation can be additionally given.

1.7.2.2. Cerebellar astrocytoma treatment

Surgery is used to remove as much of the tumor as possible. The removal of cancer will reduce intracranial pressure, improve symptoms, if the entire tumor is not removed, the rest will be treated by radiation. Chemo is used in some certain situations.

1.7.2.3. Ependymoma treatment

Surgery to remove completely cancer is the best option; combine with radiotherapy (for children above age 6). The treatment of high-grade ependymoma is similar to the one of medulloblastoma but the prognosis is worse.

1.7.2.4. Treatment of other cancers.

There are some protocols might be suitable for each specific tumor types .

1.7.3. Consequences, complications of treatment methods.

Acute reactions: Diapedesis, raised sensitivity, defensive shock, vomiting and nausea. *Some early advert effects:* mucositis, alopecia, diarrhea, constipation, altered nutrition, aplastic anemia.

1.7.4. Rehabilitation and palliative care.

Including physiotherapy, language practice, work-related exercises, temporarily relieving disease, psychological care and palliative care.

1.7.5. Prognosis of cerebellar cancers.

Prognosis depends on the tumor location, histopathological characteristics, age and how patients respond to treatment... Early and quick treatment and credible protocol is the most important for prognosis.

Chapter 2: Subject and research methods

2.1. Research subject

124 pediatric patients who are diagnosed with brain tumors in the cerebellum were admitted to the National Hospital of Pediatrics. They were operated and histologically categorized from 1/1/2009 to 31/12/2013. Observations were kept on until 31/12/2014.

2.2. Research methods

2.2.1. Research methods:

Prospective descriptive study observes a series of medical cases.

2.2.2. Sample size

Sample size is chosen according to the convenience sampling method. In 5 years, 124 patients with cerebellar cancers will be operated and histologically categorized.

2.2.3. Study organization

Patients that admitted were diagnosed and treated in Neurology Department. Consultation was hold to decide surgery. They were treated in SICU after surgery. After 14 days, head MRI was performed to check. Chemotherapy, radiation or combination plans or periodic observation plan were set up and evaluate each therapies. Radiotherapy was given to patients at Radio Medical and Oncology Center. Observation was perform in durations: once every three months in the first year, once every 6 months in second year and once every year in the following years.

2.2.4. Sampling method

Having sufficient standards for cerebellar diagnosis.

Being uniform in clinical, sub clinical examination, treatment and observation procedures. Recording in medical reports.

Fellow and neurologist periodically re-checked

2.2.5. Study content and assessment methods:

2.2.5.1. First aim: Description of some clinical and histological features of pediatric cerebellar cancer.

Some epidemiological clinical characteristics: Age and gender, location, incidence in month and year, distribution according to histopathology (medulloblastoma, astrocytoma, ependymoma and other types), common characteristics of histological tumor in age and gender.

Clinical features: Primary symptoms of disease, time from appearance of symptoms to hospitalization, clinical signs at admission time and clinical traits according to histopathology.

Characteristics of Magnetic resonance imaging: Estimate tumor image as: location, margin, size, density, cysts, drug penetration level, invasive level, local cerebral edema, ventricular dilatation, cord metastasis.

Histological features and classification: Histological diagnosis was performed in the anapathological department of the National Hospital of Pediatrics, based on WHO 2007 classification.

2.2.5.2. Second aim: Assessment of childhood cerebellar treatment outcome

- Treatment protocol at the National Hospital of Pediatrics:

+ Surgery: given for all types of cancer, performed right after diagnosis and if the patient's condition allows. The removal of cancer cell mass is performed one time or after placing a shunt between the brain ventricles and abdominal cavity.

+ Radiotherapy at Radio Medical and Oncology Center, Bach Mai Hospital for patients with medulloblastoma, ependymoma, astrocytoma. Subsequently: for children 6 years and above: combine with chemo including vincristine, cisplatin and cyclophosphamid in 6 rounds (except low-grade astrocytoma).

+ Chemotherapy: for children under age 6: cannot take radiation therapy or are given radiotherapy after surgery: 4 rounds, first week: vincristine and cyclophosphamid, week 3 and week 5: vincristine and methotrexate, seventh week: vincristine and etoposide. Resting for two weeks and repeat 2 rounds like above. Low grade astrocytoma does not need chemo and radiotherapy.

- General outcomes of cerebellar treatment

+ Survival and mortality conditions of children in each years of research period. Lapland-Meier graph estimate surviving patients.

+ Assessment of treatment results in merely surgery and cooperating with radiotherapy, chemotherapy or both types of therapy.

-Treatment outcomes following medical protocol and histopathology

Medulloblastoma: Results show the number of surviving children in tumor removal surgery, complete and partial removal, assessment results of adjuvant therapies.

Astrocytoma: Outcomes of patients taking solely surgery for low grade astrocytoma.

Ependymoma: The survival and death rate after applying distinct therapies.

- *Some other factors relate to survival ability of each histological cancer forms.*

Children live or die depending on age, histopathological forms of cancer, size, malignancy level, surgery, adjuvant therapies, invasion and metastasis, compliance.

-Neurological disorders and impacts of therapies:

Neurological and mental sequelae in surviving patients, intellectual development.

2.3. Data processing methods.

Data was collected, surveys were carried out, manipulation using Epi - Info 6.04 software. Using medical statistical algorithm analyzed standard deviation. Comparing the index of study groups by X^2 and student with 95% reliability.

Chapter 3:RESULTS

From 1/1/2009 to 31/12/2013, National Hospital of Pediatrics treated 124 patients with cerebellar tumor: performing surgery and histological classification, the results were recorded below:

3.1. Clinical characteristics

3.1.1. Epidemic clinical features

Average age: 6.2 ± 3.4 . Male: Female = 1.58:1.

Brain tumors in the cerebellum is prevalently found in all ages, 2-8 years old group: 85(68.5%) patients.

3.1.2. Clinical traits

** The period of time from the initial cancer sign appearance to hospital*

This average time is 25.1 ± 7.7 days. The vast majority of patients admitted in the first month was 76/124 (61.3%), next two months was 20/124 (16.1%), and the following 2 months was 13/124 (10.5%), that was admitted more for more than a year because of suffering from the disease.

The period of time from the initial cancer sign appearance to hospital for astrocytoma is 86.2 days, for medulloblastoma is 49 days, for ependymoma is 31.7 days and for other tumor cohorts is 13 days.

** Symptoms*

Headaches 78/124 (63%), vomiting 25/124 (20.2%), limb weakness/ paralysis 10/124(8.1%), balance disorder 7/124 (5.6%), the remain is other symptoms in children.

** Clinical symptoms present in when admission:*

Vomiting and headache are common signs (89.5% and 81.5% respectively). Apraxia and faltering are common (89.5% and 87.9%).

Table 3.6. Clinical symptoms at admission

Symptoms		N	Percentage (%)
Symptom triggered by raised intracranial pressure and other neurological signs.	Headache	101	81,5
	Vomiting	111	89,5
	Blurred vision	10	8,1
	Diplopia	22	17,7
	Papilledema (n=114)	62	54,4
	Visual disorder	16	12,9
	Big head	12	9,7
	Convulsion	7	5,7
	Stiff neck	6	4,8
	Torticollis	15	12,1
	Limb weakness/paralysis	36	29,0
	Pyramidal sign	16	12,9
	Hypotonia	42	33,9
	Cranial nervous paralysis	26	21,0
Symptoms of cerebellar dysfunction	Faltering	109	87,9
	Irregulation	111	89,5
	Nystagmus	19	15,3
	Limb shaking	40	32,3
	Language disorder	7	5,7

3.1.3. Some pathological characteristics on MRI films.

**The imaging features of brain tumors in the cerebellum on MRI films.*

There are 71.8% tumors in vermis and 12.9% in cerebellar hemisphere. They have average diameter 3-5cm, regular margin, non-homogenous, 28.2% of tumors have cysts, markedly enhances after gadolinium administration. Brain stem invasion 15.3%, third and lateral ventricular dilatation 85.5%, spinal cord metastasis 7.2%.

3.1.4. Histopathological characteristics.

3.1.4.1 Brain tumors in the cerebellum distribution.

Table 3.8. Distribution of the cerebellum regarding to histopathology and average age

Distribution Cancer type	Number of patient (%)	Average age (Year)
Medulloblastoma	61 (49,2)	6,9 ± 3,2
Astrocytoma	42 (33,9)	6,9 ± 3,5
Ependymoma	17 (13,7)	3,3 ± 2,4
Other types	4 (3,2)	4,5 ± 1,9
Total	124 (100%)	6,3 ± 3,4

Medulloblastoma took approximately 50%, the latter are astrocytoma, ependymoma. The average age of astrocytoma was similar to medulloblastoma and higher than ependymoma's data.

**The distribution of cerebellar neoplasm according to histopathological features, gender and age groups.*

Astrocytoma and Medulloblastoma had high incidence in the 5-9 years old group (25.8% and 16.2%), thenependymoma was often found in younger children ages, 0-4 years old (13/17 patients). Medulloblastoma had an incidence rate in male two times higher than in female, especially from 5 to 9 years old, incidence of males was 4 time higher than females.

3.1.4.2. Malignant level of tumor regarding to histopathology (WHO)

There were 41.1% of patients having low cancerous level (Grade I and II), 56.5% high malignancy grade (Grade III and IV). The majority of astrocytoma was in grade I (83.3%), fewer in the third and fourth level (7.2%). Ependymoma commonly had malignant grade II (64.7%). One hundred percent of medulloblastoma was in grade IV.

3.1.5. The alteration between tumor types according to histopathological features and pathological images on MRI.

3.1.5.1. The shift between astrocytoma and medulloblastoma

**Changes in clinical presentation:*

The clinical symptoms of astrocytoma and medulloblastoma had no difference ($p > 0.05$).

**The alteration on images of MRI films.*

Medulloblastoma cell mass located commonly in vermis while the latter cancer lodged in hemisphere or in anterior vermis and spreading lateral hemisphere ($p < 0.01$). Medulloblastoma often had small size, more uniformal density, stronger enhances whereas

astrocytoma had regular margin ($p < 0.05$). Cysts were often found in astrocytoma image, cord metastasis found in the latter type.

3.1.5.2. The shift between astrocytoma and ependymoma regarding to clinic and image on MRI films.

**The changes in clinical symptoms:*

Almost symptoms were similar ($p > 0.05$), except headache signs in patients with astrocytoma were clearer ($p < 0.05$).

**The changes in features in MRI films.*

Ependymoma was prevalently found in vermis, irregular margin, had brain stem invasion and cord metastasis. By contrast, astrocytoma often located in cerebellar hemisphere, regular margin, did not invade the brain and had cord metastasis ($p < 0.01$).

3.1.5.3. The alteration between medulloblastoma and ependymoma regarding to clinic and MRI images.

**The changes in clinical presentation,*

Headache, nausea/vomiting were common for medulloblastoma, while hypotonia and stiff neck were found in ependymoma ($p < 0.05$).

**The alterations in features on MRI images.*

Ependymoma often located in vermis like medulloblastoma. Nevertheless, this tumor type did not show lodgment in cerebral hemisphere. Both types can invade the brain stem and metastasize spinal cord.

3.2. Assessment of treatment outcomes

3.2.1. General treatment effects

3.2.1.1. The death/survival situation of patients.

Table 3.17. The condition of survive or death in each years of study period.

Index Year	Number of patients admitted	Number of patients was observed annually (summation)	Annual death	Surviving patients at the end of the year.
2009	28	28	17	11
2010	29	40	15	25
2011	25	50	18	32
2012	16	48	7	41
2013	26	67	8	59
2014	No record	59	4	55
Total	124 (100%)		69 (55,6%)	55 (44,4%)

Until the end point of research, there were 55 surviving patients (44.4%).

**The condition of surviving and death patients in annual observation*

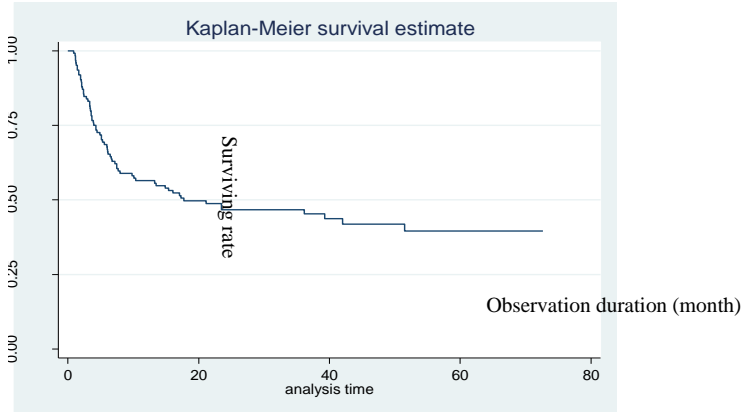
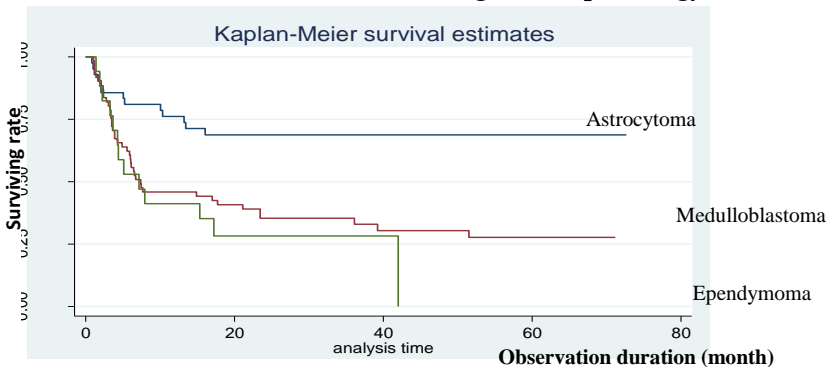


Figure 3.3. General Kaplan-Meier graph

The number of patients died in the first year, comparing with total dead pediatric patients was 54/69 (78.3%), estimation of the survival ability more than 5 years was approximately 38%.

3.2.1.2. Treatment outcomes according to histopathology



Comment: Astrocytoma had the highest surviving estimation, after 5 years, survival expectancy dropped down to 60%, medulloblastoma, after 5 years, decreased to 30%, the longest plausible observation of ependymoma patients was 41 months and exhibited a 23.5% survival rate.

Table 3.19. The comparison of death and survival in the end of study according to histopathology.

Types	Survival		Death		P
	n	%	n	%	
Astrocytoma	29	69,0%	13	31,0%	<0,001
Medulloblastoma	19	31,1%	42	68,9%	
Ependymoma	4	23,5%	13	76,5%	
Others	3	75,0%	1	25,0%	

Astrocytoma has surviving rate, in the end of study, absolutely greater than the latter types ($p < 0.001$).

3.2.1.3. The assessment of surgery outcomes via MRI images.

**The evaluation of surgical results via MRI*

There was 51.6% of patients with brain tumors in the cerebellum which had removed the tumor mass completely, the images after operation in 8.1% of patients cannot be detected since they had died before MRI or CT were performed.

**Patient rate according to the times of surgery.*

The number of patients just required one operation was 89.5%, 97% needed two operations, only one patient needed the third surgery because of tumor reappearance.

3.2.2. Assessment of treatment outcomes according to protocol and disease forms.

3.2.2.1. Basic treatment effects of histopathological tumor regarding to each methods.

**Collection of treatment results of several therapies.*

There were 89 (71.8%) children that took operations without other therapies, 40% of them were alive at the end of study. These groups mainly had astrocytoma. Ten patients were given surgery operating with radiotherapy and 50% of them composing of 4 medulloblastoma and 1 third-grade ependymoma survived. Six patients took surgery and adjuvant chemotherapy and half of them who had medulloblastoma and ependymoma, under the age of 6, had survived. There were 78.9% of 19 patients who took a combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy survived, all of them were more than 6 years old and suffered from medulloblastoma.

**The number of surviving and death patients recorded in each years.*

At the time the study finished, 55 children were alive. In which, 7 patients survived in 2009; 2010: 11, 2011: 10, 2012: 9, 2013: 18.

3.2.2.2. *Treatment outcomes of medulloblastoma*

There were 61 patients with medulloblastoma, in which 35 (57.4%) children took surgery alone and consequently all died. The remained 26 patients were given a therapy combination, particularly, the combination of surgery, radio and chemotherapy has highest number of children (78.9%) alive. 19/61 (31.2%) children lived until the end of study.

3.2.2.3. *Results of astrocytoma treatment.*

There were 29/42 patients with astrocytoma (69%) were alive until the research finished.

3.2.2.4. *Treatment outcomes of ependymoma.*

Solely 4/17 (23.5%) patients with this disease survived until the study ended.

3.2.3. *Metal and neurological abnormalities triggered by disease and therapies.*

** Sequelae of surviving patients*

Movement disorder was mostly seen (84.2%), cranial nervous paralysis took 47.4%.

** Intellectual development after treatment*

An intelligence quotient (IQ) of children with cerebellar cancer, after intervention, was 94.8 points. Papillaryastrocytoma patient had a higher IQ score than patients with medulloblastoma. No radiotherapy group had greater IQ than the one taking that method ($p < 0.05$). No chemotherapy group had higher IQ point than the chemo cohort ($p < 0.05$). No chemo and therapy cohort was higher than chemotherapy and radiotherapy group in IQ score.

3.2.4. *Some factors relate to death and survival of each cancer types according to histopathology.*

** Relationship with age in histopathological manner*

Children in the 0-4 years old group had highest death rate in medulloblastoma and ependymoma (86.7% and 84.6%). The number of surviving patient of 5-9 years old group was greatest: 30 (54.5%). Cohort age 10-15 in patients with astrocytoma had the highest survival rate (88.9%).

**Relating to tumor size*

There were 54/69 patients that died in the first year (78.3%), in which: size < 3 cm group took 75.0%, 3-5cm cohort made up 77.4% and 100% of patients having > 5 cm cancer died.

**Relating to invasive tumor and metastasis.*

All patients who had brain stem and cord metastasis died in the first year 100%, 84.6% of patients of brain stem invasion group passed away in the first year, the latter died in the second year.

**Some factors mainly contribute to death and surviving number:*

Patients who could survive after one year off treatment were variable when differing in age group, tumor size, histopathological types, malignant level, complete removal of cancer or not and how well they followed the medication ($p < 0.05$). Two group had more than and under 60 days of onset before admission were the same ($p = 0.054$).

Chapter 4: DISCUSSION

1.1. Histological and clinical characteristics.

1.1.1. Clinical epidemiological features

In 5 years of study, 124/177 patients were diagnosed based on clinical, MRI imaging and histopathological classifications.

Age and gender

Brain tumors in the cerebellum was found in all ages, particularly the 2-5 years old group was the most prevalent. Average age of onset cancer was 6.2 ± 3.4 years old. Boys suffered more often than girls (ratio 1.58:1).

1.1.2. Brain cancer diagnosis

1.1.2.1. Clinical characteristic

Research illustrated that headaches, which was the primary signs, had the greatest frequency (62.9%), then vomiting 20.2%, balance disorder was merely found in 4 cases (5.6%). Regarding to John F. K et al (2011), the early signs of patients with cerebellar tumor were raised intracranial pressure triggered by disorders of cerebrospinal fluid together with cancerous volume; therefore the early signs were headache and vomiting, the next signs of cerebellar dysfunction were things like balance disorders and apraxia.

In regards to frequency of clinical symptoms at admission, it showed that notable signs of increased intracranial pressure were headache in 101 children (87.9%) and vomiting in 111 children (89.5%), then papilloedema in 62 children (54.4%). The significant symptoms of cerebellar dysfunction was staggering (87.9%) and apraxia (89.5%). Guy L. Odom (1956) from Duke University (USA) evaluated clinically 164 pediatric brain tumors in the cerebellum patients, he found that 84% of brain tumors in the cerebellum had vomiting symptom, headache took 82%, balance disorder 72%, nystagmus 46%, and double vision 29%. The interchange of clinical presentations between astrocytoma and medulloblastoma: Headaches and vomiting were two profound symptoms. Headaches of two tumor types made 85.7% and 85.3% of children, the percentage of vomiting (or nausea) was 88.1% and 95.1% of children, papilloedema of two sorts was approximately 45.9%

comparing with 66.1% children. For cerebellar dysfunction, stagger in astrocytoma were found in 92.9% of patients while this number of medulloblastoma was 93.4%. Apraxia was commonly seen and similar in two tumor types 92.9% and 93.4% relatively. Based on these data, there were no differences between symptoms of intracranial hypertension and cerebellar syndromes of these two histopathological tumors ($p>0.05$). Comparison between clinical presentations of ependyoma, astrocytoma and medulloblastoma show us that headache in ependymoma was less commonly found than astrocytoma 5.7% ($p=0.024$). Vomiting of ependymoma differed from medulloblastoma ($p=0.042$). There was no difference in cerebellar dysfunction symptoms of all three cancer types.

1.1.2.2. Pathological feature on MRI images.

Cerebellar cancers often located in vermis (71.8%) and solely 12.9% in cerebellar hemisphere. Tumor masses can be found in both vermis and cerebellar hemisphere made up 15.3%. In 81.5% of cases, tumor size had 3-5cm diameter and the other (15.5%) were more than 5cm diameter. Daria Riva (2000) from Italy had investigated 53 brain tumors in the cerebellum cases whose average tumor size was 28mm smaller than the tumor size of our study (43.4mm), this may be due to late diagnosis of our patients.

Our detection results of cancer location can determine that astrocytoma was mostly found in the hemisphere, vermis and cerebellar hemisphere (61.9%) while medulloblastoma located mainly in cerebellar vermis (91.8)) ($p<0.01$). The density of astrocytoma was more identical than medulloblastoma ($p<0.01$). Cysts were solely seen in astrocytoma while medulloblastoma had none of them. Astrocytoma could not invade the brain stem, unlike medulloblastoma (4.7% and 16.4% respectively). 9.8% of medulloblastoma cases had spinal cord metastasis, whereas there was no case in astrocytoma. William T. O'Brien (2013) suggested that cerebellar astrocytoma located in vermis or migrated from vermis to hemisphere, most of them were large cysts. Our results about cancer location were similar to Henry S. Friedman's research (2014): 95-90% of medulloblastoma developed in vermis, there were 75-90% of this type found in 92% of markedly enhances after gadolinium administration.

Lodgment of ependymoma was mainly in cerebellar vermis (88.2%), 11.8% of this case located in vermis and hemisphere, none case was detected in cerebellar hemisphere alone. Ependymoma did not have cysts like astrocytoma and metastasized down to spinal cord in 17.6% of cases.

The detection of MRI images was very important for cerebellar cancer, based on that, we can diagnosed histopathological types.

4.1.2.3. Histopathological traits of cerebellar cancer.

**Incidence rate according to histopathology*

Researches of incidence following histopathology demonstrated that medulloblastoma had the highest proportion (49.2%), the second position was spent for astrocytoma (33.9%), ependymoma made up 13.7%, and others took 3.2%. Our outcomes were similar with the data of Chang (1993), Gjerri (1998) and Akay K.M (2004).

**Malignant level according to histopathology.*

Regard to WHO histopathological classification, the high grade group made up 56.4%. This was similar with the outcome of Christian (2001): 53.2% of cerebellar cancers were high-grade.

1.2. Assessment of treatment outcomes

1.2.1. Evaluation of brain tumors in the cerebellum treatment

1.2.1.1. General situation of death and surviving patients

The study showed that the highest number of dead patients, in 2010, was 15/40 (37.5%) then in 2011 was 18/50 (36%), at the end of the research, it was 69 (55.6%). The ratio between dead cases of the first year and total number of death in five years was 78.3%. There were 18 patients which survived after 5 years, which took up 23.1% in total 78 cases at the end of the study – more than 5 years from the initiation of disease (admitted in 2009 and 2010).

Kaplan-Meier graph estimated general survival ability of 124 patients after 5 years was 38%. Compare with the investigation of Copeland in Houston (USA) whose survival ability of cerebellar patients after 5 years was 60%, our results were much lower. The study also illustrates the distinction in the number of patients died regarding to different histopathological types of cancer in 5 years of observation ($p < 0.001$). The greatest death proportion in the end of the study was belong to ependymoma (76.5%), next was medulloblastoma (68.9%), astrocytoma had 31.0%, this number of other types was lowest (25%).

The Kaplan-Meier line chart estimated the survivability after 5 years of astrocytoma, medulloblastoma was 60% and 30% relatively. In the case of ependymoma, none of patients lived to 5 years, estimation of after 3 year surviving cases was 25%. According to Jacqueline (1984), if medulloblastoma patients removed cancer completely, and given adjuvant chemo and radiotherapy will live for 1 year (85.7%), 5 years (64.3%). The survival rate after 5 years of astrocytoma in the research was 50% being similar with data of Udjian (1989) 47%.

1.2.1.2. Assessment of surgery

There were 51.6% of patients that removed cancer completely and the other 38.7% was discarded partially. In the total number of patients under surgery, 8.1% of them passed away while cranial MRI was not performed. The majority of patients (89.5%) just needed 1 operation, whereas 9.7% had 2 operations and only 1 person had to have 3 operations.

1.2.2. Assessment of histopathology according to treatment protocol

1.2.2.1. General evaluation of histopathological types of cancer.

The investigation demonstrated that 71.8% of patients were under surgery alone without adjuvant therapies. They embodied some low grade astrocytoma and people died after surgery (chemo and radiotherapy could not be performed). The death number in patients taking surgery alone was the highest (64%), occurring commonly in 2009, 2010 and 2011. There were 10 individuals taking radiotherapy after surgery and half of them passed away in 3 years. Six patients were given adjuvant chemotherapy and 50% of them have died before 5 years. The group taking combination of three therapies which contained 19 patients (15%) had lowest death rate (21% after 5 years). Based on these results, we found that the high number of deaths was high in the first year because they have not taken all therapies, namely surgery, chemotherapy and radiotherapy. Heiskanen and Lehtosalo (USA) studied 118 cerebellar tumor patients taking surgery from 1968 to 1982 showed that from 1976, when imaging diagnosis using CLVT appeared, a shunt was placed between the ventricle and abdominal cavity and after one week patients were operated to remove the tumor mass, researchers found that patients did not die during operation, more than 10 year survival ability of astrocytoma and medulloblastoma were 97% and 13% respectively, by contrast, unfortunately, the number of patients with ependymoma could live more than 5 years made up only 7%.

1.2.2.2. Assessment of treatment for medulloblastoma

In 61 patients with medulloblastoma, there were 35 (57.4%) given surgery alone had died. Some taking combination of surgery and radiotherapy had 5 death cases. 1 over 2 patients passed away after taking surgery and adjuvant chemotherapy. There were 19 patients (31.1%) taking three therapy sorts and 78.9% of them could survive until the study finished.

This results were similar to Jacqueline, and even took over in the data of combination of surgery and radiotherapy. However, more than 5 year survival rate was lower than Jacqueline's one in all therapies. We realized that there were several factors corresponding with our therapies that were not good.

Kaplan-Meier chart showed that more than 5 year survival ability of medulloblastoma was 30%. This was similar with Heiskanen (1985): 27% of 39 patients with medulloblastoma can live more than 5 years.

1.2.2.3. Assessment of astrocytoma treatment

Of all patients diagnosed with astrocytoma, 69% of the patients could survive by the end of study. Kaplan-Meier chart of this cancer demonstrates 70% of patients could live after 5 years. Our outcome was lower than Heiskanen's (1985): 83.7% of patients had been alive.

1.2.2.4. Assessment of ependymoma treatment

In 17 ependymoma patients: 8/9 children were given surgery alone had died, 3 over 5 children taking combination of surgery and radiotherapy had died and 2 over 3 children taking surgery and chemo passed away. Hence, we did not have any cases taking all three therapies types, only 8/17 cases were given surgery combining with chemo or radiotherapy. Children had to be more than 6 years old to take radiotherapy so this number in ependymoma was very low since 76.5% of patients were under age 4. Only 1 patient survived until the end of the study, which was 41 months.

According to Pierre - Kahm (1983), if all therapies are performed, 39% of ependymoma children can live 5 years more, recurrence rate was 41%, and metastasis took 20%. This means survivability will increase when children are treated well

1.2.3. Metal and neurological abnormality after treatment

1.2.3.1. Sequenlae commonly found in alive patients

Research showed that there were 33% of surviving patients have different level of sequenlae. Particularly, each patients had 1-3 distinct sequenlae, movement disorder was the most prevalent one (84.2% of patients have got this), the percentage of cranial nervous paralysis was 47.4%.

1.2.3.2. Intellectual development after treatment

IQ index of patients who survive after treatment was quite high. IQ score level of astrocytoma patients was greater than medulloblastoma's one ($p < 0.05$). The group taking full therapy combination had lower IQ index than the one did not have radiotherapy and chemotherapy. The IQ score of radiotherapy group was 5.2 points lower than non - radiotherapy one, the cohort given combination of radiotherapy and chemotherapy have IQ index 6.6 points lower than the non-radiotherapy and chemotherapy group.

1.2.4. Some important factors affect the death and survive of each brain tumors in the cerebellum histopathlogical type cases.

We have found out some factors relating to death and survival.

**Age groups*

The investigation showed that children in the age group 0-4 have the highest death rate in medulloblastoma and ependymoma (86.7% and 84.6%). The mortality rate of 10-15 years old cohorts was the lowest in astrocytoma (11.1%). Compared with age group impinging on mortality during first year, children age 0-4 had the greatest mortality rate. This outcome was similar with the research result of Udjian (1989) and Jeffrey (1982), the prognosis was worse in children under age 4. The younger the children, the lower the survival prognosis.

**Tumor size*

There were 69 patients that died, of which 54 (78.3%) cases occurred in the first year. 4 cases of < 3cm tumor size had passed away for 5 years (3 people in the first year, 1 in the second year). 3-5 cm tumor diameter group had 62 mortality cases, particularly, 48-10-4 occurred respectively in the first year, second year and the latter 3 years. In the first years, there were 3 patients belonging to >5 cm tumor size group that died. Obviously, the larger the tumor size, the worse the surgery outcomes. Moreover, cancer cells could metastasize to nearby benign tissue.

**Brain stem invasion and spinal cord metastasis.*

We found that all patients who had spinal cord metastasis died in the first year. Almost all patients, 11/13 patients having brain stem invasion passed away in the first year and 2 of them died in next year. The group suffering from both these events had 5 individuals and all of them died in the initial year.

**Histopathological types of cerebellar cancer.*

The study represented that in the first year the mortality rate of ependymoma was highest (58.5%), the second one was medulloblastoma (54.1%), then astrocytoma (31%) and finally other sorts (25%) with $p = 0.038$. We also found that the survival rate of astrocytoma patients until the end of our study were higher than the one of ependymoma cases ($p < 0.001$).

**Malignancy level of cancer*

The investigation of cancerous grade of histopathological cancer types in the first year, table 3.29 illustrated that the vast majority of children with third grade neoplasm had a mortality rate up to 80%, the second highest was grade IV with 56.9%, this proportion of level II and I was 53.3% and 22.2% relatively. This comparison had statistical meaning ($p = 0.003$). This outcome was also compatible with international studies focusing on the early death of high grade cancer patients.

**Surgery to remove tumor*

We realized that the complete tumor removal had lower mortality rate than partial one ($p < 0.001$). Nevertheless, all patients taking surgery alone passed away in the first year (except low grade astrocytoma), if adjuvant chemo or radiotherapy or both of them were not utilized.

CONCLUSION

Studying 124 children with brain tumors in the cerebellum at the National Hospital of Pediatrics from 2009 to 2014, we conclude that:

1. Clinical and histopathological characteristics of pediatric cerebellar cancer.

- Average age of onset: 6.2, mainly from 5 to 9 years old in medulloblastoma and astrocytoma, 0-4 years old in ependymoma. Boys suffered more often than girls 1.58/1.

- Patients admitted to hospital later than 58.1 days.

- General clinical presentations were vomiting 89.5%, headaches 81.5%, papilloedema 54.4%, apraxia 89.5%, ataxia 87.9%, and shaking limbs 32.2%.

Histopathological signs of medulloblastoma, astrocytoma were headaches, vomiting, papilloedema, apraxia, ataxia like general symptoms of cerebellar cancer, except in ependymoma, headaches and vomiting were less common.

- Tumor images in histological manner:

Medulloblastoma was prevalently found in vermis 91.8%, 28.6% of astrocytoma located in hemisphere, 38.1% in vermis and 33.3% in both two places. This is the unique type had cyst 78.6%. Ependymoma was often found in vermis (88.2%). Medulloblastoma and ependymoma had spinal cord metastasis and brain stem invasion.

- Histopathology: Medulloblastoma took 49.2%, 33.9% were astrocytoma, ependymoma made 13.7%, the latter 3.2% was other types.

- Malignant level: all medulloblastoma cells were in grade IV. 92.9% of astrocytoma had lowest level. The percentage of low grade ependymoma was 64.7%

2. Assessment of treatment outcomes.

- General outcomes:

Most of the patients, 69/124 (55.6%) had died, 78.3% of these cases occurred in the first year. While 18/57 survival children were observed in 5 years until the study finished. Kaplan-Meier graph estimated the survival rate after 5 years was 38%.

- Results in histopathological manner.

+ Most of the 35/61 medulloblastoma children taking surgery alone had died, the latter (26) children were given a combination of surgery and radio/chemotherapy or both radiotherapy and chemotherapy and could survive longer. Complete tumor removal patients lived significantly longer. After 1 year, the number of surviving children made up 45.9%. Kaplan-Meier graph estimated surviving rate after 5 years was 27%.

+ Astrocytoma: 42 children were given operation alone. After one year, 72% of them were alive. Kaplan-Meier graph estimated surviving rate after 5 years was 60%.

+ Ependymoma: 8/17 children taking only surgery while the latter (9) were given adjuvant chemo or radiotherapy. Only 4 children lived until the end of the research (23%) and all people were observed in 5 years died.

- Some factors corresponding to the mortality and survival of patients generally were age of onset, the time from the appearance of initial sign to diagnosis, tumor size, histopathological types, malignant level, removal results, compliance.

- Some cases had unrecoverable movement disorder, characteristic alteration, language disorder, cranial nervous paralysis after treatment. Mental index was normal with average IQ greater than 90%.

RECOMMENDATIONS

1. Early discovery, diagnosis and treatment of brain tumors in the cerebellum will reduce the mortality rate and improve living quality of patients.
2. Cerebellar treatment needs to start with the complete removal of tumors. Then, we cooperate with chemo and radiotherapy to gain a better outcome.
3. More advanced studies should be performed in treatment protocols and prognosis of each histopathological types and genetic disease in cerebellar cancer.

Some limitations of research: Wide spread and first study about the entire brain tumors in the cerebellum aims to show the diagnosis circumstances, histological types and treatment in recent years, have not gone deeply in certain aspects to achieve more completed and clearer outcomes.

LIST OF RESEARCHES PUBLISHED RELATING TO THE THESIS

1. Tran Van Hoc, Nguyen Van Thang, Nguyen Thanh Liem (2012). Result treatment of medulloblastoma in children at the National Hospital of pediatrics, *Journal of Medical Research*, vol 80, No 3, 52-58.
2. Tran Van Hoc, Nguyen Van Thang, Nguyen Thanh Liem (2014). Evaluate the initial results of treatment cerebellar astrocytoma in children at the National Hospital of pediatrics, *Vietnam Medical Journal*, vol 414, 93 - 97.