

## ĐẶT VẤN ĐỀ

U não xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào trong não như vùng thái dương, đỉnh, chẩm, hố sau cũng như ở thân não. U thân não bao gồm: u cuống não, u cầu não và u hành tủy; đây là vị trí quan trọng ảnh hưởng trực tiếp tới chức năng vận động, hô hấp, tuần hoàn của cơ thể. Chiếm tỷ lệ lớn ở thân não là u thân kinh đệm, u máu thể hang, một số ít có thể gặp là u lymphoma, ung thư di căn thân não. U thân kinh đệm thân não bao gồm u thân kinh đệm bậc thấp và u thân kinh đệm bậc cao.

Hiện nay tỷ lệ bệnh nhân mắc u thân kinh đệm thân não ngày càng gia tăng, bệnh tiến triển nhanh, tiên lượng thường rất xấu, điều trị khó khăn, thời gian sống ngắn và tỉ lệ tử vong cao.

Điều trị u thân kinh đệm thân não chủ yếu vẫn là xạ trị chiếu ngoài, xạ phẫu bằng dao gamma, điều trị nội khoa và phẫu thuật. Tuy nhiên điều trị nội khoa chỉ mang tính chất tạm thời, xạ trị chiếu ngoài không nâng được liều tối đa cho u do trường chiếu rộng gây biến chứng tổn thương thân kinh trầm trọng. Phẫu thuật ít được đặt ra mặc dù những năm gần đây kỹ thuật sinh thiết định vị dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh như stériotaxique, hệ thống định vị thân kinh Neuronavigation với mục đích loại bỏ khối u và xét nghiệm mô bệnh học nhưng tỷ lệ biến chứng rất cao. Do đó xạ phẫu bằng dao gamma là lựa chọn tối ưu cho điều trị u thân kinh đệm thân não, đặc biệt có hiệu quả với u thân kinh đệm bậc thấp.

Xạ phẫu bằng dao gamma, hay còn được gọi là dao gamma cô điển được ứng dụng từ năm 1968 để điều trị u não và một số bệnh lý sọ não. Dựa trên nguyên lý hoạt động dao gamma cô điển, năm 2004 các nhà khoa học Hoa Kỳ đã chế tạo ra hệ thống xạ phẫu bằng dao gamma quay (Rotating Gamma Knife). Tháng 7 năm 2007 Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai bắt đầu ứng dụng phương pháp điều trị này cho những bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não đã mang lại kết quả tốt trong đó có u thân kinh đệm bậc thấp thân não.

Trên thế giới và trong nước chưa có báo cáo nào nghiên cứu về kết quả điều trị u thân kinh đệm bậc thấp thân não bằng phương pháp xạ phẫu dao Gamma quay.

Với mong muốn cải thiện chất lượng, kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân u thân kinh đệm bậc thấp thân não chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu hiệu quả điều trị u thân não bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma quay (Rotating Gamma Knife) tại Bệnh viện Bạch Mai”**.

Nhằm mục đích:

1. Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh u thân kinh đệm bậc thấp thân não
2. Đánh giá kết quả điều trị u thân kinh đệm bậc thấp thân não bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma quay

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Điểm mới và đóng góp lớn nhất của luận án là nêu được đặc điểm hình ảnh CT, MRI, MRS của u thân kinh đệm bậc thấp thân não. Ứng dụng phương pháp xạ phẫu bằng dao gamma quay điều trị u thân kinh đệm bậc thấp ở vị trí thân não đã cải thiện được triệu chứng lâm sàng theo thang điểm Karnofski (80-100 điểm) là nhóm điểm tốt có tỷ lệ tăng dần theo thời gian sau điều trị 6,12,24,36 tháng. Kích thước trung bình khối u giảm dần sau xạ phẫu theo thời gian. Kéo dài thời gian sống thêm trung bình cho người bệnh. Phân tích được ảnh hưởng một số yếu tố đến thời gian sống thêm sau xạ phẫu.

### BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Đặt vấn đề	2 trang
Tổng quan tài liệu	32 trang
Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	18 trang
Kết quả nghiên cứu	32 trang
Bàn luận	33 trang
Kết luận	2 trang

### Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Một số u thân kinh đệm bậc thấp

U thân kinh đệm bậc thấp thân não là những u xuất hiện ở vị trí cuống não, cầu não và hành tủy. U thân kinh đệm bậc thấp bao gồm u tế bào hình sao (Astrocytoma), u tế bào thân kinh đệm ít nhánh (Oligodendroglioma), u hỗn hợp giữa sao bào và thân kinh đệm ít nhánh (Mixed Oligodendroglioma-astrocytoma). U tế bào hình sao bao gồm u sao bào lông (Pilocytic Astrocytome), u sao bào thể lan tỏa (Diffuse Astrocytoma). U sao bào lan tỏa lại chia ra làm 3 loại: u sao bào sợi (Fibrillary Astrocytoma), u sao bào nguyên sinh (Protoplasmic Astrocytoma), u sao bào phòng (Gemistocytic Astrocytoma). U hỗn hợp giữa sao bào và tế bào thân kinh đệm ít nhánh có 2 loại là u tế bào thân kinh đệm dưới ống nội tủy (Subependimoma), u biểu mô ống nội tủy (Ependimoma).

#### 1.2. Một số nghiên cứu trên thế giới về xạ phẫu dao Gamma u thân não

Theo Kotaro Nakaya và cs: những khối u ở vị trí nguy hiểm như thân não nếu không điều trị bệnh sẽ tiến triển rất nhanh, bệnh nhân sớm rơi vào tình trạng liệt bó thấp, suy hô hấp, suy tuần hoàn và hôn mê. Thời gian sống thêm trung bình 6,4 tháng cho tất cả các loại u não kể từ khi phát hiện bệnh.

Nghiên cứu của Fuchs I và cs (2002) trên 21 trường hợp glioma thân não. Kết quả nghiên cứu cho thấy: 10 bệnh nhân kiểm soát được bệnh, tái phát 2

bệnh nhân. Nghiên cứu này kết luận Gamma Knife là phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả; đặc biệt khối u càng nhỏ thì hiệu quả điều trị càng cao.

Năm 2000, Kida Y và cs nghiên cứu trên 51 bệnh nhân u tế bào hình sao bậc thấp được điều trị với Gamma Knife và theo dõi hơn 24 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị với Astrocytoma Grade I là 50%, tỷ lệ kiểm soát khối u là 91,7%; đối với Astrocytoma Grade II: tỷ lệ đáp ứng điều trị là 46,2% và tỷ lệ kiểm soát khối u là 87,2%. Các tác giả kết luận: xạ phẫu đóng một vai trò quan trọng trong việc điều trị các Astrocytoma bậc thấp, thậm chí một số trường hợp có thể khỏi hoàn toàn. Tác giả Squire và cs xạ phẫu cho 12 bệnh nhân u trung não, thời gian sống trung bình hơn 50 tháng.

Tổng kết 119 bệnh nhân u thần kinh đệm thân não được xạ phẫu bằng dao gamma của Kaplan và cs cho thấy tỷ lệ sống thêm 1 năm là 37% , 2 năm là 20% và 3 năm là 13%; có 9/119 bệnh nhân sống trên 3 năm; thời gian sống trung bình là 10 tháng.

Landolfi và cs nghiên cứu 19 bệnh nhân lớn tuổi có u thần kinh đệm thân não; trong đó 13 bệnh nhân có u ở cầu não, 4 ở hành não, 2 ở trung não được xạ phẫu bằng dao Gamma. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm trung bình 54 tháng, thời gian sống thêm sau 5 năm là 45%.

Kết quả của Hamilton và cs nghiên cứu 16 bệnh nhân lớn tuổi có u thần kinh đệm ở vị trí trung não được xạ phẫu bằng dao Gamma, kết quả thời gian sống trung bình 84 tháng.

Nghiên cứu của Kesari et al trên 101 bệnh nhân u thần kinh đệm thân não được xạ phẫu bằng dao Gamma, kết quả thời gian sống sau 5 năm là 58%, sau 10 năm là 41%.

### 1.3. Một số nghiên cứu về xạ phẫu dao gamma trong nước

Năm 2013, Mai Trọng Khoa và cs tiến hành tổng kết trên 2200 bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não, trong đó có 50 bệnh nhân u thân não được xạ phẫu bằng dao Gamma quay, kết quả cho thấy: triệu chứng cơ năng cải thiện ngay ở tháng thứ nhất sau xạ phẫu và cải thiện tốt hơn ở tháng thứ 6 trở đi; kích thước trung bình của khối u giảm dần theo thời gian, không có trường hợp nào có biến chứng nặng hoặc tử vong ngay sau xạ phẫu.

Tóm lại, nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước chưa đưa ra được cái nhìn tổng quan về kết quả điều trị u thần kinh đệm bậc thấp thân não bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này góp phần làm sáng tỏ giá trị của phương pháp xạ phẫu dao Gamma Quay trong điều trị u thần kinh đệm bậc thấp thân não.

## Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

37 bệnh nhân được chẩn đoán u thần kinh đệm bậc thấp thân não có chỉ định xạ phẫu bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2007 đến tháng 12/2013

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Tất cả những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ do tổn thương thân não được chụp CT và MRI thường quy phát hiện khối u ở vị trí thân não có các đặc điểm hình ảnh chẩn đoán là u thần kinh đệm thân não. Những bệnh nhân này được tiếp tục tiến hành làm xung MRS, phân tích đặc điểm chuyển hóa các chất trên đồ thị phổ đảm bảo thỏa mãn: Cho/NAA: 1,5-2,2; Cho/Cr: 1,5-2,5; NAA/Cr: 2,5-1,5. Thì chẩn đoán xác định là u thần kinh đệm bậc thấp thân não và được đưa vào đối tượng nghiên cứu.
- Khối u đơn độc có kích thước  $\leq 3$ cm
- Độ tuổi nghiên cứu từ 5-90 tuổi
- Chưa có biểu hiện rối loạn hô hấp, tuần hoàn
- Không mắc các bệnh cấp, mạn tính trầm trọng đe dọa tính mạng
- Được hội đồng hội chẩn có chỉ định điều trị
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những khối u ngoài thân não
- Kích thước khối u  $> 3$ cm, có  $> 1$  khối u
- Những tổn thương không phải u thần kinh đệm bậc thấp thân não
- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh khác
- Bệnh nhân u thân não đang có thai
- Bệnh nhân không chấp thuận tham gia nghiên cứu

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng

#### 2.2.2. Trình tự nghiên cứu

- Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu
- Khai thác lý do vào viện, quá trình diễn biến bệnh, ngày vào viện, ra viện, tiền sử, các triệu chứng cơ năng. Thăm khám phát hiện các dấu hiệu lâm sàng. Đánh giá tình trạng bệnh nhân theo thang điểm

Karnofski. Tiến hành chụp CT và MRI có tiêm thuốc, xác định một số đặc điểm hình ảnh về vị trí, kích thước, tỷ trọng u, mức độ ngấm thuốc của khối u, cấu trúc u, ranh giới u, chèn ép tổ chức xung quanh, chảy máu, phù não, vôi hóa, hoại tử trong u, tín hiệu T1W, T2W. Chụp xung MRS đo tỷ lệ Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr

- Tiêu chuẩn đánh giá một số đặc điểm hình ảnh UTKĐ bậc thấp trên CT, MRI. Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn của Nguyễn Quốc Dũng (1995), Bahary J.P (1996), Kazner E (1981) với tính chất sau: *Vôi hóa trong u*: Trên phim CT đo trị số HU (Housfield)= 80-250; *Chảy máu trong u* (HU= 55-75); *Phù nề* (HU=10-20); *Mức độ ngấm thuốc* (không ngấm tăng 2-4 HU, độ I: <5HU, độ II: 5-10HU, độ III: >10HU. Kiểu ngấm thuốc: dạng nốt (<1cm), dạng khối (>1cm), ngấm thuốc dạng viền); *Phù não quanh u* (Không phù, phù độ I: khoảng cách viền phù quanh u với ranh giới khối u <2 cm, phù độ II: khoảng cách viền phù quanh u với ranh giới khối u >2 cm, phù độ III: xâm lấn vào tổ chức lân cận); *Hoại tử trong u* là vùng có tín hiệu dịch không đồng nhất trong khối u, tăng tín hiệu không đồng nhất trên ảnh T2W, giảm tín hiệu không đồng nhất trên ảnh T1W, sau tiêm không ngấm thuốc.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán UTKĐ bậc thấp trên MRI, MRS  
Chẩn đoán u thần kinh đệm bậc thấp thân não dựa vào chụp cộng hưởng từ thường quy, xung cộng hưởng từ phổ: Sử dụng giá trị của cộng hưởng từ để chẩn đoán u thần kinh đệm vị trí thân não theo Yin L, Zhang L [30]. Sử dụng giá trị của cộng hưởng từ phổ để chẩn đoán phân biệt UTKĐ bậc cao và UTKĐ bậc thấp thân não theo Hansan Yerli [105].
- Tiến hành điều trị bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma quay theo một quy trình thống nhất.
- Theo dõi đánh giá bệnh nhân sau xạ phẫu 6, 12, 24, 36 tháng, ghi nhận sự cải thiện triệu chứng lâm sàng, toàn trạng bệnh nhân theo thang điểm Karnofski (tăng tỷ lệ % điểm tốt, giảm tỷ lệ % điểm xấu theo thời gian), thay đổi kích thước khối u (cm) theo tiêu chuẩn RECIST. Đánh giá thời gian sống thêm trung bình theo Kaplan-Meier, tính tỷ lệ % tử vong sau 3 năm theo dõi, tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.

- Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phương pháp xạ phẫu.
- Phương pháp thu thập số liệu: Bệnh nhân nghiên cứu được thu thập thông tin bằng bộ câu hỏi, thăm khám lâm sàng ghi nhận các triệu chứng cơ năng, đánh giá toàn trạng bệnh nhân theo thang điểm Karnofski. Chụp CT và MRI ghi nhận các đặc điểm hình ảnh, đo kích thước khối u. Tiến hành xạ phẫu và theo dõi ghi nhận, đánh giá đặc điểm lâm sàng, hình ảnh, kích thước u sau 6, 12, 24, 36 tháng theo mẫu bệnh án thống nhất in sẵn. Đánh giá thời gian sống thêm theo Kaplan-meier.
- Phân tích và xử lý số liệu: Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng chương trình phần mềm STATA SE 10. Sử dụng các thuật toán thống kê. Mô tả: giá trị min, max, trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn. Kiểm định so sánh mối tương quan: Đối với biến định tính sử dụng test so sánh  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng Fisher's exact test. Đối với biến định lượng so sánh các giá trị trước sau bằng test ghép cặp với kiểm định Paired Sample T-Test; trường hợp biến không chuẩn ta dùng test phi tham số (Kruskal Wallis test). Đối với biến liên tục so sánh ghép cặp dùng Test Mc Nemar. Đánh giá thời gian sống thêm sử dụng Kaplan-Meier, kiểm định Log-rank test.

### Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

- 37 bệnh nhân u thần kinh đệm bậc thấp thân não được xạ phẫu bằng dao gamma quay trong đó 27% u ở vị trí cuống não, 56,8% u ở cầu não, 16,2% u ở hành tủy.
- Tuổi trung bình của bệnh nhân là  $30,1 \pm 16,2$  tuổi, tuổi thấp nhất là 5, cao nhất là 63. Nữ chiếm 45,9%, nam 54,1%. Nhóm tuổi 20-50 chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,8%.
- Tỷ lệ phân bố nhóm tuổi: <20 tuổi, 20-50 tuổi, >50 tuổi theo vị trí u ở cuống não, cầu não, hành tủy không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$
- Tỷ lệ phân bố nam, nữ theo các vị trí cuống não, cầu não, hành tủy không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$
- Lý do vào viện chủ yếu là đau đầu chiếm 32,4%, yếu nửa người chiếm 27%, lác mắt chiếm 18,9%, các dấu hiệu khác chiếm tỷ lệ ít hơn.
- Thời gian diễn biến bệnh trung vị là 30 ngày, ngắn nhất 3 ngày, lâu nhất 4 tháng.

**Bảng 3.1: Triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đau đầu	27	73
Nôn	17	46
Phù gai thị	7	18,9
Động kinh	3	8,1
Lác mắt	15	40,5
Sụp mí	3	8,1
Giảm thị lực	16	43,2
Nhìn đôi	10	27
Hẹp thị trường thái dương	15	40,5
Khó nói	10	27
Liệt nửa mặt	13	35,1
Nuốt khó	8	21,6
Rối loạn cảm giác	6	16,2
Rối loạn thăng bằng	26	70,3
Yếu nửa người	23	62,2

**Nhận xét:** Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đau đầu chiếm 73%, rối loạn thăng bằng chiếm 70,3%, yếu nửa người chiếm 62,2%, nôn chiếm 46%, giảm thị lực chiếm 43,2%, các triệu chứng khác ít gặp hơn.

**Bảng 3.2: Thang điểm Karnofski trước xạ phẫu**

Thang điểm Karnofski	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
80- 100 điểm	9	24,3
60- 70 điểm	9	24,3
40- 50 điểm	19	51,4
Tổng	37	100

**Nhận xét:** Bệnh nhân vào viện trong tình trạng thang điểm Karnofski 40-50 chiếm tỷ lệ cao nhất là 51,4%. Không có trường hợp nào ở nhóm điểm Karnofski 10-30 điểm.

**3.2. Đặc điểm hình ảnh u thần kinh đệm bậc thấp thân não****Bảng 3.3: Đặc điểm hình ảnh khối u trên CT, MRI**

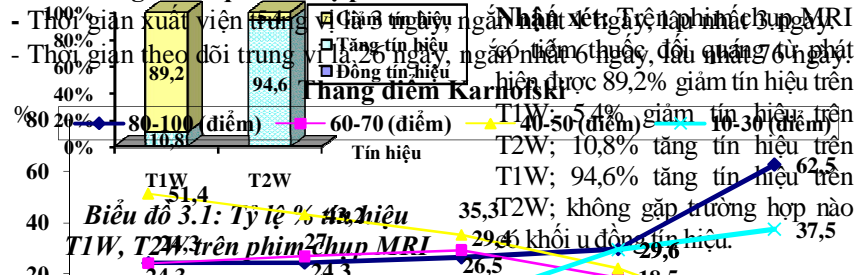
Kết quả		Chụp CT				Chụp MRI			
		Trước tiêm		Sau tiêm		Trước tiêm		Sau tiêm	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Ranh giới u</b>	Rõ	26	70,3	30	81,1	30	81,1	32	86,5
	Không rõ	11	29,7	7	18,9	7	18,9	5	13,5
<b>Tỷ trọng</b>	Thấp	35	94,6	33	89,2				
	ĐỒNG NHẤT	1	2,7	4	10,8				
	TĂNG	1	2,7	0	0				
<b>Hoại tử</b>	Có	0	0	2	5,4	1	2,7	2	5,4
	Không	37	100	35	94,6	36	97,3	35	94,6
<b>Chảy máu trong u</b>	Có	0	0	0	0	1	2,7	1	2,7
	Không	37	100	37	100	36	97,3	36	97,3
<b>Vôi hóa</b>	Có	0	0	0	0	0	0	0	0
	Không	37	100	37	100	37	100	37	100
<b>Phù não quanh u</b>	Có	3	8,1	4	10,8	2	5,4	5	13,5
	Không	34	91,9	33	89,2	35	94,6	32	86,5
<b>Chèn ép xung quanh</b>	Có	6	16,2	6	16,2	6	16,2	6	16,2
	Không	31	83,8	31	83,8	31	83,8	31	83,8
<b>Cấu trúc u</b>	Nang	3	8,1	4	10,8	4	10,8	3	8,1
	Đặc	31	83,8	29	78,4	29	78,4	29	78,4
	Hỗn hợp	3	8,1	4	10,8	4	10,8	5	13,5
<b>Ngấm thuốc</b>	Nốt			5	13,5			5	13,5
	Khối			2	5,4			1	2,7
	Viền			0	0			1	2,7

**Nhận xét:**

Trên phim chụp CT u thần kinh đệm bậc thấp thân não có tiêm thuốc cản quang cho thấy: Trước tiêm 70,3% u có ranh giới rõ, 94,6% u có tỷ trọng thấp, 83,8% u ở thể đặc, các đặc điểm khác chiếm tỷ lệ ít hơn. Sau tiêm 81,1% u có ranh giới rõ, 89,2% u có tỷ trọng thấp, 78,4% u ở thể đặc, các đặc điểm khác chiếm tỷ lệ ít hơn; 16,2% phát hiện được có dấu hiệu chèn ép tổ chức xung quanh trước và sau tiêm thuốc cản quang. 18,9% khối u có dấu hiệu ngấm thuốc sau tiêm trong đó 13,5% khối u ngấm thuốc dạng

nốt, 5,4% khối u ngấm thuốc dạng khối, không có trường hợp nào ngấm thuốc dạng viên.  
 Trên 81,1% u có tăng tín hiệu trên phim chụp MRI trước và sau điều trị. Trong đó, 86,5% u có tăng tín hiệu trên phim chụp MRI ở thể đặc, 16,2% u ở thể đặc phát hiện được chức xung quanh u trước và sau tiêm thuốc đối quang nhóm 1, 1,0% khối u ngấm thuốc dạng khối, 2,7% khối u ngấm thuốc dạng viên.

**3.4. Đánh giá kết quả sau xạ phẫu**



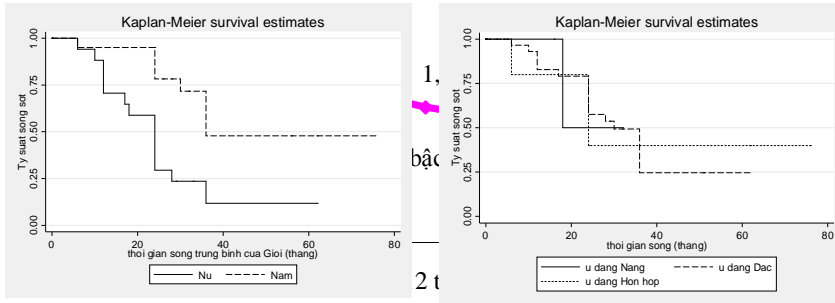
**Bảng 3.4: Đặc điểm chuyển hóa các chất trong xung cộng hưởng từ phổ, MRS**

Chất chuyển hóa	Vận chuyển (n=37)	Cho/NAA (n=37)	Cho/Cr (n=34)	NAA/Cr (n=27)	36 tháng (n=8)
Trung bình	1,85	1,85	1,77	1,82	1,82
Độ lệch	0,21	0,21	0,25	0,21	0,21
Min	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Max	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2

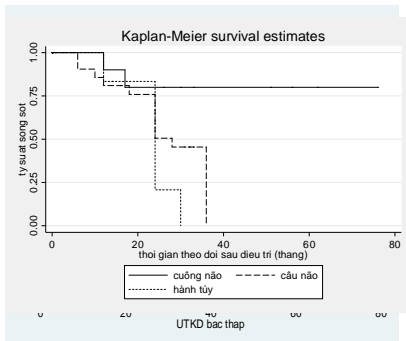
**Bảng 3.6: Khung nước tăng và giảm tín hiệu trước và sau điều trị**

Liều xạ phẫu (Gy)	Thời gian theo dõi	Trung bình	Độ lệch	Sau	Thấp nhất	24	Cao nhất
Vị trí u		12,7	1,4	12,7	1,4	12,7	1,4
Cuồng não (n=10)		13,3	0,9	13,3	0,9	13,3	0,9
Cầu não (n=2)		12,7	0,9	12,7	0,9	12,7	0,9
KH (n=6)		11,3	0,6	11,3	0,6	11,3	0,6
Min		0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Max		1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4

Nhận xét: Liều xạ phẫu trung bình 12,7 ± 1,4 (8-16Gy), cuồng não: 13,6 ± 1,3Gy, cầu não: 12,7 ± 1,2Gy, Hành tủy: 11,3 ± 1,6Gy.

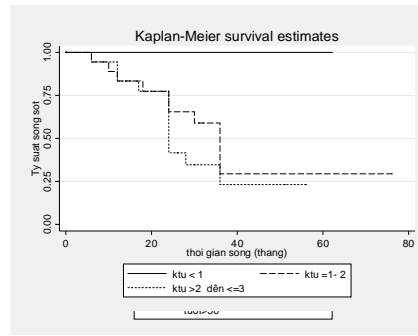


**Biểu đồ 3.4: Kích thước trung bình của khối u trước và sau điều trị**  
**Nhận xét:** Kích thước trung bình (KTTB) của khối u giảm dần theo thời gian, KTTB của khối u trước điều trị là  $1,87 \pm 0,51$ cm, sau xạ phẫu 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng là  $1,99 \pm 0,5$ cm;  $1,6 \pm 0,47$ cm;  $1,33 \pm 0,59$ cm;  $1,15 \pm 0,48$ cm tương ứng.



**Biểu đồ 3.5: Thời gian sống thêm trung bình theo Kaplan-Meier**

**Nhận xét:** Thời gian sống trung bình là 39,53 tháng với độ tin cậy 95% trong khoảng 29,9-49,2.



**Biểu đồ 3.6: Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm tuổi**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm tuổi <20 tính theo trung vị là 24 tháng, nhóm tuổi 20-50 là 36 tháng, nhóm tuổi >50 là 30 tháng.

**Biểu đồ 3.7: Thời gian sống thêm trung bình theo giới**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm trung bình của nam là 51,22 tháng, nữ là 25,35 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với kiểm định log-rank test  $p < 0,05$ .

**Biểu đồ 3.8: Thời gian sống thêm trung bình theo cấu trúc u**

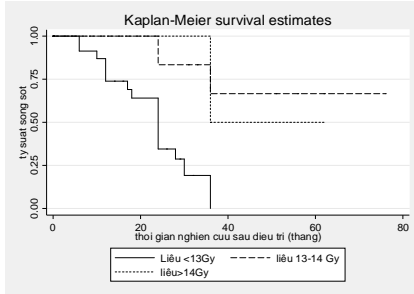
**Nhận xét:** Thời gian sống thêm trung bình của nhóm u có cấu trúc dạng nang là 25 tháng, u có cấu trúc dạng đặc là 34,14 tháng, u có cấu trúc dạng hỗn hợp là 41,2 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Biểu đồ 3.9: Thời gian sống thêm trung bình theo vị trí khối u**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm trung bình của nhóm u ở cuong nao là 63,7 tháng (95% CI 48,4-78,9); của nhóm cau nao là 26,4 tháng (95% CI 21,9-30,9); của nhóm hanh tuy là 23,3 tháng (95% CI 18,7-27,8).

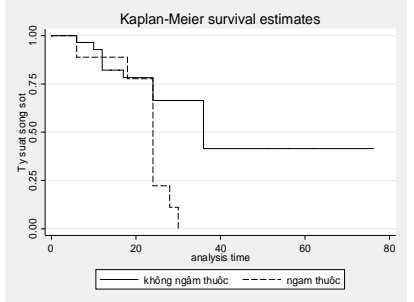
**Biểu đồ 3.10: Thời gian sống thêm trung bình theo kích thước u**

**Nhận xét:** Nhóm u có kích thước <1cm: không có trường hợp nào tử vong sau xạ phẫu, nhóm kích thước từ 1- 2cm: thời gian sống theo trung vị là 36 tháng, nhóm >2-3cm: thời gian sống theo trung vị là 24 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $P > 0,05$



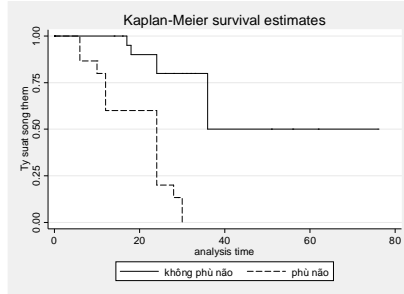
**Biểu đồ 3.11: Thời gian sống thêm trung bình theo liều xạ phẫu**

**Nhận xét:** Thời gian sống trung bình ở nhóm bệnh nhân có chỉ định liều <13Gy là 22,72 tháng, nhóm 13-14Gy là 66,67 tháng, nhóm >14Gy là 49 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



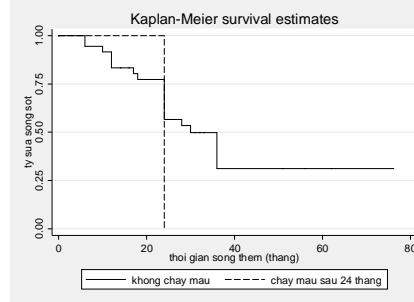
**Biểu đồ 3.13: Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm u có ngưng thuốc và không ngưng thuốc**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm trung bình của nhóm u không ngưng thuốc sau tiêm là 45,90 tháng, nhóm u ngưng thuốc sau tiêm là 22,44 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $\chi^2 = 8,32$ ,  $p = 0,0039 < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.12: Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm u có phù não và không có phù não**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm trung bình của nhóm u không có phù não là 52,95 tháng, nhóm u có phù não là 19,33 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $\chi^2 = 20,65$ ,  $p = 0,000 < 0,05$



**Biểu đồ 3.14: Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm u có chảy máu và không chảy máu**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm u không chảy máu là 30 tháng. Có 1 trường hợp u thần kinh đệm bậc thấp có chảy máu trong u và theo dõi đến tháng thứ 24 thì tử vong. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**3.5. Tỷ lệ tử vong theo thời gian**

**Bảng 3.7: Tỷ lệ bệnh nhân tử vong sau xạ phẫu theo thời gian**

Tỷ lệ TV	Năm thứ 1	Năm thứ 2	Năm thứ 3	Tổng
Số bệnh nhân (n)	3	5	13	21
Tỷ lệ (%)	8,1	13,5	35,1	56,8%

**Nhận xét:** Tỷ lệ % bệnh nhân tử vong cao nhất ở thời điểm năm thứ 3 theo dõi sau xạ phẫu chiếm 35,1%. Tổng số sau 3 năm theo dõi có 21 trường hợp tử vong chiếm 56,8%.

**3.6. Biến chứng**

**Bảng 3.8: Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng sau xạ phẫu**

Biến chứng		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Mất ngủ		12	32,4
Khô miệng		7	18,9
Chán ăn		17	46
Rụng tóc		5	13,5
Viêm da		2	5,4
Phù não	Tăng mức độ phù não so với trước	5	21,6
	Phù não mới	3	
Đau đầu	Tăng cường độ đau đầu so với trước	8	27
	Đau đầu mới	2	

**Nhận xét:** Sau xạ phẫu tỷ lệ biến chứng chán ăn chiếm 46%; mất ngủ chiếm 32,4%; đau đầu chiếm 27%; khô miệng 18,9%; phù não chiếm 21,6%, các dấu hiệu khác chiếm tỷ lệ ít hơn.

**3.7. Liên quan giữa biến chứng đau đầu, mất ngủ, phù não với liều xạ phẫu**

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

**Chương 4: BÀN LUẬN**

U thân não bao gồm u thuộc cuống não, cầu não, hành tủy. Đây là những vị trí có nhiều chức năng quan trọng của não bộ, chứa nhiều nhân, lưới và bó sợi thần kinh đi qua. Bệnh nhân có u thân não tiên lượng thường xấu, diễn biến nhanh, rầm rộ ảnh hưởng trực tiếp tới các dấu hiệu sinh tồn, để lại hậu quả nghiêm trọng với những di chứng nặng nề.

Chẩn đoán mô bệnh học xác định bản chất u thân não là tiêu chuẩn vàng giúp tiên lượng bệnh và lựa chọn phác đồ điều trị. Tuy nhiên, khả năng sinh thiết hoặc phẫu thuật lấy mẫu bệnh phẩm khó thực hiện, nguy cơ

chảy máu và tử vong cao do u thân não nằm trong sâu, tập trung, chi phối nhiều chức năng thần kinh.

Ở nước ta, mặc dù những năm gần đây các phương tiện chẩn đoán hình ảnh cùng với sự phát triển mạnh mẽ của ngành phẫu thuật ngoại khoa thần kinh, nhiều trang thiết bị, kỹ thuật được ứng dụng. Tuy nhiên, đối với u thân não chỉ định phẫu thuật hay sinh thiết lấy u còn gặp phải không ít những khó khăn do sự không chấp thuận biến chứng từ phía bệnh nhân và gia đình người bệnh.

Vì vậy, chẩn đoán u thân kinh đệm bậc thấp thân não chúng tôi dựa vào biểu hiện lâm sàng, phương pháp chẩn đoán hình ảnh đặc biệt là chụp CT, MRI, xung MRS.

Từ tháng 7/2007 đến tháng 12/2013 chúng tôi tiến hành xạ phẫu bằng dao Gamma Quay cho 37 bệnh nhân u thân kinh đệm bậc thấp thân não tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu, trong đó 10 bệnh nhân có u ở cuống não chiếm 27%, 21 trường hợp u ở cầu não (56,8%), 6 trường hợp u ở hành tủy (16,2%); 37 bệnh nhân được chẩn đoán dựa vào chụp CT, MRI có tiêm thuốc và xung MRS là u thân kinh đệm (UTKD) bậc thấp. Để thuận lợi cho việc phân tích đánh giá kết quả và bàn luận, chúng tôi chấp nhận kết quả chẩn đoán xác định dựa trên MRI có tiêm thuốc và xung MRS theo Yin L, Zhang L [17] và Hansan Yerli [18], sử dụng những đặc điểm hình ảnh có giá trị nhất của từng phương pháp chẩn đoán hình ảnh làm dữ liệu để phân tích kết quả điều trị. (ví dụ: đo kích thước khối u chúng tôi sử dụng kết quả cuối cùng của chụp MRI, xác định chảy máu cũ hay chảy máu mới trong u chúng tôi dựa vào cả 2 phương pháp chụp CT và MRI, đánh giá vôi hóa trong u chúng tôi sử dụng kết quả cuối cùng của phim chụp CT...)

#### **4.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

##### **4.1.1. Tuổi và giới**

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình  $30,1 \pm 16,2$  tuổi, thấp nhất là 5 tuổi, cao nhất 63 tuổi, nam chiếm 54,1%, nữ chiếm 45,9%, nhóm tuổi 20-50 chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Jean- sébastien Guillois và cs.

Chúng tôi tiến hành phân tích từng nhóm tuổi theo vị trí u ở thân não cho thấy nhóm tuổi 20-50 gặp chủ yếu ở cuống não và cầu não chiếm (80% và 52,4%), nhóm tuổi < 20 chủ yếu gặp ở cầu não chiếm 47,6%, nhóm tuổi > 50 tuổi không gặp một trường hợp nào có u ở cầu não. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của Fuchs I. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự phân bố nam và nữ tương đối đồng nhất ở từng vị trí u, ở cuống não nữ chiếm 30%, nam chiếm 70%; ở cầu não nữ 52,4%, nam 47,6%; ở hành tủy nữ chiếm 50% và nam chiếm 50%. Tìm hiểu sự

phân bố nhóm tuổi, giới theo vị trí u, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

##### **4.1.2. Lý do vào viện**

Lý do vào viện chủ yếu là đau đầu chiếm 32,4%, đây cũng là dấu hiệu phát hiện ra bệnh. Đau đầu thường đến sớm hơn các dấu hiệu khác, đau đầu dai dẳng dùng thuốc giảm đau đỡ ít, đau tăng về đêm và gần sáng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của Mai Trọng Khoa, Kiều Đình Hùng. Lý do vào viện đứng thứ 2 sau đau đầu là yếu nửa người chiếm 27%, đây cũng là lý do chính khiến người bệnh phải đến viện. Ngoài ra, lác mắt (18,9%), nhìn đôi (5,4%), tê nửa mặt (8,1%) là những lý do đôi khi nhầm lẫn về bệnh lý của mắt. Trong nghiên cứu của chúng tôi có không ít bệnh nhân đi khám mắt và phát hiện ra u thân não. Vấn đề này nói lên tính đa dạng và phức tạp của bệnh nhân bị bệnh u thân não.

##### **4.1.3. Thời gian diễn biến bệnh**

Thời gian diễn biến bệnh được tính từ lúc bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu đầu tiên cho đến khi nhập viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian diễn biến bệnh trung vị 30 ngày, lâu nhất 120 ngày, ngắn nhất 3 ngày. Kết quả thời gian diễn biến bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn nhiều so với tác giả Kiều Đình Hùng, Muller P.J có lẽ do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là u ở vị trí thân não. Điều này một lần nữa lại khẳng định vai trò, chức năng và tính trầm trọng của bệnh nhân u thân não.

##### **4.1.4. Triệu chứng lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng đau đầu hay gặp nhất chiếm 73% số các bệnh nhân nhập viện, đây cũng là triệu chứng chung của u não. Đau đầu làm cho bệnh nhân hoang mang, sợ hãi mất kiểm soát, tinh thần u uất. Kết quả này phù hợp với kết quả của Đồng Văn Hệ là 72-80%, Trần Đức Thái là 83,9%. Nôn xuất hiện muộn hơn đau đầu. Theo kinh điển thì nôn trong u não là nôn vọt, xảy ra vào buổi sáng khi đói, không liên quan đến bữa ăn. Nôn xuất hiện khi thay đổi tư thế nhanh, đột ngột. Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng nôn chiếm 46% cũng tương tự như nghiên cứu của Trần Chiến dấu hiệu nôn chiếm 42%. Oğuz Çataltepe nôn chiếm 41,9%. Các dấu hiệu về mắt: giảm thị lực 43,2%, lác mắt 40,5%, hẹp thị trường thái dương 40,5%, liệt nửa mặt 35,1%, nói khó 27%, nuốt khó 21,6%, nhìn đôi 27%, phù gai thị 18,9%, sụp mi 8,1%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có u ở cầu não chiếm cao nhất 56,8% nhưng biểu hiện nhìn đôi chỉ có 27%, có lẽ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân u thân kinh đệm bậc thấp có kích thước khối u  $\leq 3$ cm trong chỉ định xạ phẫu dao gamma nên có thể ít gây tổn thương các dây thần kinh chi phối về mắt hơn.



Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy triệu chứng yếu nửa người chiếm 62,2% do khối u chèn ép trực tiếp vào bó thần kinh chi phối vận động. Yếu nửa người diễn biến tăng dần dẫn đến liệt, lâu ngày teo cơ gây tàn tật, ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng sống. Kết quả tỷ lệ bệnh nhân yếu nửa người khi đến viện trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Jean- Sébastien Guillois là 42%, Mai Trọng Khoa 52% và S. Selvapandian nghiên cứu ở trẻ em chiếm 54,9%, ở người lớn là 50%. Triệu chứng rối loạn thăng bằng, trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 70,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Jean- Sébastien Guillois là 61%, Selvapandian là 76,7%.

#### **4.2. Đặc điểm hình ảnh u thần kinh đệm bậc thấp thân não trên CT và MRI**

##### **4.2.1. Đặc điểm về vị trí u**

37 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành chụp CT và MRI cho thấy 27% bệnh nhân có u ở cầu não, 56,8% có u ở cuống não, 16,2% có u ở hành tủy. Theo Fuchs I và cs (2002) u ở cầu não chiếm 57,14%, cuống não 33,33%, hành tủy 9,5%. Kết quả của S. Selvapandian cho thấy 80-85% các u thần kinh đệm xuất phát từ cầu não. Nghiên cứu của Landolfi và cs u ở cầu não 68,42%, cuống não 10,53%, hành tủy 21,05%. Nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả đều cho thấy với u thân não đa số gặp ở cầu não, sau đến cuống não, hành tủy ít gặp hơn.

##### **4.2.2. Đặc điểm về cấu trúc u**

Về cấu trúc u trên hình ảnh Ct và MRI có phần nào gợi ý được bản chất của u hay không? Để tìm hiểu vấn đề này chúng tôi lập bảng 3.3 kết quả cho thấy trên phim chụp CT trước tiêm u có cấu trúc đặc gặp nhiều nhất chiếm 83,8%, sau tiêm tỷ lệ này còn là 78,4%; đứng thứ 2 là u có cấu trúc hỗn hợp chiếm 8,1% và cấu trúc nang chiếm 8,1% trước tiêm, sau tiêm thuốc cản quang tỷ lệ lần lượt là 18,8% và 18,8%. Đối chiếu với kết quả chụp MRI phát hiện được u có cấu trúc dạng đặc chiếm tỷ lệ cao nhất là 78,4% trước tiêm thuốc và sau tiêm thuốc đối quang từ, u có cấu trúc dạng nang, dạng hỗn hợp trước tiêm chiếm 10,8%, 10,8% tương ứng; sau tiêm tỷ lệ này là 8,1% và 13,5% tương ứng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Jean- Sébastien Guillois, Trần Chiến.

##### **4.2.3. Đặc điểm về ranh giới u**

Ranh giới u là yếu tố quan trọng quyết định phương pháp điều trị cũng như tiên lượng u lành tính hay ác tính. Kết quả nghiên cứu cho thấy trên phim chụp CT trước tiêm thuốc cản quang phát hiện được 70,3% u có ranh giới rõ, sau tiêm phát hiện được 81,1% u rõ ranh giới. Trên phim chụp MRI trước tiêm phát hiện được 81,1% u có ranh giới rõ, sau tiêm phát hiện được 86,5% u rõ ranh giới (bảng 3.3). Như vậy với u thân não MRI thực sự có giá trị hơn hẳn CT để phát hiện ranh giới của u.

#### **4.2.4. Đặc điểm về mức độ xâm lấn chèn ép xung quanh**

Hình ảnh xâm lấn chèn ép xung quanh của những khối u thân não thể hiện trên phim CT và chụp MRI là hình ảnh thay đổi cấu trúc giải phẫu của thân não, hình phình to như củ hành ở cuống não, cầu não, hành tủy. Thay đổi trực của thân não gây cong, vẹo mắt cấu trúc, đôi khi xóa hoàn toàn các mốc giải phẫu. Theo Anne G. Osborn dấu hiệu chèn ép xung quanh thể hiện mức độ ác tính của khối u. Theo Trần Chiến hiện tượng choán chỗ, chèn ép tổ chức xung quanh gặp trong tất cả các nhóm u nhưng trong nhóm u ác tính cao có sự khác biệt rõ rệt: u sao bào kém biệt hoá (độ III) chèn ép choán chỗ gặp 94,5%, còn u nguyên bào thần kinh đệm (độ IV) 100% có hiện tượng chèn ép. Như vậy u tiến triển càng nhanh thì mức độ ác tính càng cao và càng gây chèn ép tổ chức xung quanh nhiều. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.3 cho thấy 6/37 bệnh nhân u thân não có dấu hiệu chèn ép xung quanh chiếm 16,2% trên phim chụp CT và MRI trước tiêm và sau tiêm thuốc thể hiện mức độ ác tính trên lâm sàng. Tuy nhiên 6 bệnh nhân này đều được khẳng định trên xung MRS là u thần kinh đệm bậc thấp. Phải chăng đó là những bệnh nhân có khối u thân não đang trong giai đoạn chuyển dạng thành u thần kinh đệm bậc cao. Điều này minh chứng cho sự khác biệt với kết quả nghiên cứu của Trần chiến, Kiều Đình Hùng.

##### **4.2.5. Đặc điểm về mức độ ngấm thuốc**

Ngấm thuốc trong u là hiện tượng khối u tiến triển tăng sinh mạch, mức độ ngấm thuốc thể hiện độ ác tính của khối u. Ngấm thuốc có 3 mức độ ngấm nhiều, ngấm vừa, ngấm ít. Mỗi loại u có tính chất ngấm thuốc khác nhau như ngấm thuốc dạng nốt, ngấm thuốc dạng khối và ngấm thuốc dạng viền. Tuy nhiên có một số ít loại u lành tính vẫn thể hiện mức độ ngấm thuốc do giàu mạch máu nuôi dưỡng. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ ngấm thuốc sau tiêm trên phim chụp CT chiếm 18,9% trong đó 13,5% khối u ngấm thuốc dạng nốt, 5,4% u ngấm thuốc dạng khối, không có trường hợp nào ngấm thuốc dạng viền (bảng 3.3). Đối chiếu với kết quả chụp MRI tỷ lệ ngấm thuốc cũng chiếm 18,9% trong đó ngấm thuốc dạng nốt chiếm 13,5%, ngấm thuốc dạng khối chiếm 2,7%, ngấm thuốc dạng viền chiếm 2,7% (bảng 3.3). Theo Marcos Dellaretti và cs glioma bậc thấp tỷ lệ không ngấm thuốc chiếm 56,3%, ngấm thuốc chiếm 9,7% thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Điều này cũng lý giải rằng tỷ lệ bệnh nhân u thần kinh đệm bậc thấp đang trong giai đoạn chuyển dạng thành u thần kinh đệm bậc cao của chúng tôi cao hơn so với tác giả.

##### **4.2.6. Đặc điểm về phù não xung quanh u**

Các nghiên cứu gần đây cho thấy nếu u phát triển đạt tới khoảng 100 gam mới bắt đầu gây ra các triệu chứng lâm sàng, nếu u phát triển với tốc độ cao các triệu chứng sẽ xuất hiện sớm. Các u thần kinh đệm ác tính phát

triển rất nhanh thường gây phù não và chèn ép sớm nên dấu hiệu tăng áp lực nội sọ xuất hiện sớm. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên phim chụp CT phát hiện được 3 trường hợp có phù não quanh u chiếm 8,1% trước tiêm thuốc cản quang, sau tiêm phát hiện 4 trường hợp chiếm 10,8% (bảng 3.3). Trong khi đó trên phim chụp MRI trước tiêm thuốc đối quang từ chỉ phát hiện được 2 trường hợp chiếm 5,4% có phù não quanh u và sau tiêm tỷ lệ này là 5/37 trường hợp chiếm 13,5% có phù não xung quanh (bảng 3.3). Tuy nhiên những bệnh nhân này chỉ gặp phù não ở độ I (bán kính phù quanh u <2cm).

#### 4.2.7. Đặc điểm hoại tử trong u

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên phim CT trước khi tiêm thuốc cản quang không phát hiện được trường hợp có hoại tử trong u, trong khi đó MRI phát hiện được 1 trường hợp chiếm 2,7%. Sau tiêm thuốc trên phim chụp CT và MRI phát hiện được 2 trường hợp chiếm 5,4% có hoại tử trong u (bảng 3.3). Theo Trần Chiến tỷ lệ hoại tử trong u tăng dần theo độ ác tính của u, Độ I không gặp trường hợp nào, còn gặp nhiều nhất ở độ IV là 57,6%. Nghiên cứu của Kiều Đình Hùng hoại tử trong u chiếm 27,9% trong tổng số 43 u thần kinh đệm ác tính. Kết quả nghiên cứu của các tác giả cao hơn kết quả của chúng tôi. Có thể đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân u thần kinh đệm, kích thước  $\leq 3$ cm, nhỏ hơn kích thước khối u của Kiều Đình Hùng và Trần Chiến.

#### 4.2.8. Đặc điểm vôi hóa trong u

Bảng 3.8 cho thấy không có trường hợp nào vôi hóa trên CT và MRI. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của Trần Chiến, Marcos Dellaretti và cs.

#### 4.2.9. Đặc điểm chảy máu trong u

Chảy máu trong u là hiện tượng khối u xâm lấn phá hủy thành mạch gây chảy máu, cũng có thể là hiện tượng bất thường mạch máu làm tăng áp lực thành mạch tại chỗ gây vỡ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên phim chụp CT trước tiêm và sau tiêm thuốc cản quang không phát hiện được trường hợp nào chảy máu trong u. Trên phim chụp MRI trước tiêm và sau tiêm thuốc phát hiện được 1 trường hợp chảy máu trong u chiếm 2,7% (bảng 3.3).

#### 4.2.10. Đặc điểm tỷ trọng u

Trên phim chụp CT tỷ trọng u được so sánh với tỷ trọng của mô não lành xung quanh, hiện tượng tỷ trọng u thấp hơn mô não lành là do u có thành phần nước và lipid cao hơn, tỷ trọng cao hơn mô não lành là do bản thân cấu trúc u dày đặc hơn, hay do quá trình thâm calci, hoặc do chảy máu trong u. Trong nghiên cứu của chúng tôi: 94,6% u có tỷ trọng thấp, 2,7% u có tỷ trọng cao, 2,7% u đồng tỷ trọng (bảng 3.3). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của Trần Chiến.

#### 4.2.11. Đặc điểm tín hiệu trên xung T1W, T2W

Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy trên phim chụp MRI có tiêm thuốc đối quang từ phát hiện được 89,2% khối u giảm tín hiệu trên T1W tương tự kết quả của Trần Chiến đối với nhóm u sao bào độ I, II; tuy nhiên tăng tín hiệu chỉ chiếm 10,81%. Trong khi đó trên T2W phát hiện được 94,59% khối u tăng tín hiệu và 5,41% khối u giảm tín hiệu; không gặp trường hợp nào có khối u đồng tín hiệu. Kết quả này phù hợp với nhận xét của Berger và Osborn.

#### 4.2.12. Đặc điểm chuyển hóa của khối u trên xung cộng hưởng từ phổ

37 bệnh nhân có u thần kinh đệm được chụp thêm xung MRS để đánh giá bậc của khối u. Kết quả bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ chuyển hóa trung bình Cho/NAA:  $1,85 \pm 0,21$ ; Cho/Cr:  $1,77 \pm 0,25$ ; NAA/Cr:  $1,82 \pm 0,21$  tương tự như kết quả nghiên cứu của Kumar A, Hasan Yerli.

#### 4.3. Liều xạ phẫu

Hiệu quả điều trị bằng dao gamma u thần kinh đệm dựa vào việc cung cấp đủ liều cho khối u và giảm thiểu tối đa liều tới các mô não lành xung quanh. Kết quả này phụ thuộc chủ yếu vào vị trí, kích thước và bản chất khối u. Nguyên tắc chọn liều là phải đủ để tác dụng lên khối u đồng thời ít ảnh hưởng nhất tới mô não lành. Vì vậy, chỉ định đối tượng xạ phẫu là rất quan trọng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy liều xạ phẫu trung bình là  $12,73 \pm 1,43$ Gy, thấp nhất là 8Gy, cao nhất là 16Gy; liều xạ phẫu trung bình ở cuống não:  $13,6 \pm 1,26$ Gy; cầu não:  $12,7 \pm 1,15$ Gy; Hành tủy:  $11,33 \pm 1,63$ Gy (bảng 3.5). Theo Chun Po Yen xạ phẫu bằng dao gamma cho 20 bệnh nhân u thần kinh đệm thân não liều trung bình 12,4Gy (4-18Gy), tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy, đưa một liều xạ trị nhằm mục đích tiêu diệt tổ chức u nhưng vẫn đảm bảo an toàn cho mô não lành xung quanh là rất quan trọng.

#### 4.4. Kết quả điều trị

##### 4.4.1. Thời gian xuất viện và thời gian theo dõi sau xạ phẫu

Thời gian xuất viện tính từ lúc xạ phẫu cho đến khi xuất viện trung vị 3 ngày, ngắn hơn nhiều so với thời gian xuất viện trong phẫu thuật mở mổ. Phương pháp xạ phẫu dao Gamma là phương pháp điều trị ít xâm nhập, bệnh nhân không phải gây mê, tác dụng của bức xạ lên tổ chức khối u tạo ra phản ứng oxy hóa khử gây chết tế bào, xơ hóa và nghẽn mạch khối u.

Vì vậy, xạ phẫu bằng dao Gamma quay cho những khối u thần kinh đệm là một phương pháp an toàn, ít biến chứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian theo dõi trung vị 26 tháng trong đó thời gian theo dõi ngắn nhất là 6 tháng, lâu nhất là 76 tháng.

##### 4.4.2. Thang điểm Karnofski trước và sau xạ phẫu

Theo dõi thang điểm Karnofski là đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân trước và sau xạ phẫu. Trong nghiên cứu của chúng tôi trước điều trị

nhóm có thang điểm Karnofski 40-50 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất là 51,4%, sau điều trị 6 tháng còn 43,3%; sau 12 tháng còn 35,3%; sau 24 tháng còn 22,2%; sau 36 tháng là 0%. Điểm Karnofski 40-50 là thang điểm thuộc nhóm III, cần sự giúp đỡ trong sinh hoạt. Nhưng sau điều trị theo thời gian thang điểm này chiếm tỷ lệ ít dần biểu thị bằng biểu đồ 3.3, chứng tỏ chất lượng sống của bệnh nhân đã được cải thiện. Thang điểm 80-100 thuộc nhóm I chiếm 24,3% trước điều trị và tỷ lệ này tăng dần theo thời gian đến thời điểm 6 tháng là 24,3%; 12 tháng là 26,5%; 24 tháng là 29,6%; 36 tháng là 62,5%.

Như vậy với nhóm điểm Karnofski có chất lượng sống tốt thì sau thời gian điều trị tỷ lệ này tăng dần. Tuy nhiên thang điểm 10-30 thuộc nhóm IV của Karnofski tiên lượng rất xấu, chất lượng sống giảm nặng nề, trước điều trị chúng tôi không có trường hợp nào thuộc nhóm này. Theo thời gian nhóm điểm này có tỷ lệ tăng dần và chỉ xuất hiện ở thời điểm tháng thứ 6 sau xạ phẫu có 2/37 bệnh nhân chiếm 5,4%; 12 tháng có 3/34 bệnh nhân chiếm 8,8%; 24 tháng có 8/27 bệnh nhân chiếm 29,6% và 36 tháng có 3/8 bệnh nhân chiếm 37,5%. Tìm hiểu những bệnh nhân thuộc nhóm IV trong thang điểm Karnofski chúng tôi nhận thấy tất cả những bệnh nhân này đều tử vong, không có trường hợp nào sống sót sau 36 tháng.

#### 4.4.3. Kích thước khối u trước và sau xạ phẫu

Kết quả ở bảng 3.6 và biểu đồ 3.4 cho thấy kích thước trung bình khối u giảm dần theo thời gian. Trước điều trị kích thước trung bình của khối u là  $1,87 \pm 0,51$ cm, sau xạ phẫu 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng là  $1,99 \pm 0,5$ cm;  $1,6 \pm 0,47$ cm;  $1,33 \pm 0,59$ cm;  $1,15 \pm 0,48$ cm tương ứng. Chúng tôi tiến hành so sánh ghép cặp kích thước khối u sau xạ phẫu 6, 12, 24, 36 tháng với trước xạ phẫu cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tuy nhiên, tại thời điểm 12 tháng chúng tôi chỉ ghi nhận được kết quả đo kích thước khối u trên phim chụp MRI ở 34 bệnh nhân, 24 tháng là 27 bệnh nhân và 36 tháng được 8 bệnh nhân.

#### 4.4.4. Thời gian sống thêm trung bình sau xạ phẫu

37 trường hợp u thần kinh đệm bậc thấp được xạ phẫu bằng dao gamma quay và theo dõi sau 6, 12, 24, 36 tháng. Phân tích tỷ lệ sống thêm trung bình theo Kaplan-meier cho thấy: thời gian sống thêm trung bình là 39,53 tháng với độ tin cậy 95% trong khoảng 29,9-49,2 (biểu đồ 3.5).

Nghiên cứu của Thomas Reithmeier và cs trên 104 bệnh nhân glioma thân não thời gian sống thêm trung bình cho tất cả các giai đoạn là 18,8 tháng sau xạ phẫu, đối với glioma grade II thời gian sống thêm là 26,4 tháng, glioma grade III thời gian sống thêm là 12,9 tháng, glioma grade IV thời gian sống thêm là 9,8 tháng thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

#### 4.4.6. Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm tuổi

37 bệnh nhân u thần kinh đệm bậc thấp được chia làm các nhóm tuổi < 20 tuổi, 20-50 tuổi, > 50 tuổi, thỏa mãn so sánh chuẩn  $\chi^2$  theo từng nhóm. Nhóm tuổi <20 thời gian sống tính theo trung vị là 24 tháng còn khoảng 20% sống sót, đến thời điểm khoảng 36 tháng không còn trường hợp nào sống sót. Nhóm tuổi 20-50 thời gian sống tính theo trung vị là 36 tháng ước khoảng 40% sống sót sau xạ phẫu. Nhóm tuổi >50 thời gian sống tính theo trung vị là 30 tháng và tỷ lệ sống sót 50% (biểu đồ 3.6).

#### 4.4.7. Thời gian sống thêm trung bình theo giới

Thời gian sống trung bình của nam là 51,22 tháng, độ tin cậy 95% trong khoảng 37,4-65,1. Thời gian sống trung bình của nữ là 25,35 tháng, độ tin cậy 95% trong khoảng 17,3-33,4. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kiểm định Log-rank test (biểu đồ 3.7). Trong các nghiên cứu khác các tác giả không đề cập đến thời gian sống thêm trung bình của nam và nữ.

#### 4.4.8. Thời gian sống thêm trung bình theo cấu trúc u

Thời gian sống trung bình của nhóm u có cấu trúc dạng nang: 25 tháng, u có cấu trúc dạng đặc: 34,14 tháng, u có cấu trúc dạng hỗn hợp: 41,2 tháng (biểu đồ 3.8). Kiểm định sự khác biệt bằng test Log-rank, không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 4.4.9. Thời gian sống thêm trung bình theo từng vị trí u

Thời gian sống trung bình của nhóm u ở cuống não là 63,7 tháng, độ tin cậy 95% trong khoảng 48,4-78,9; ở nhóm cầu não là 26,4 tháng, độ tin cậy 95% trong khoảng 18,7-27,8. Ước tính đến thời điểm 18 tháng sau xạ phẫu với nhóm u ở cuống não không có trường hợp nào tử vong trong suốt thời gian theo dõi. Với u ở vị trí cầu não không còn bệnh nhân nào sống sót tại thời điểm 36 tháng và ở hành tủy là 30 tháng (biểu đồ 3.9).

#### 4.4.10. Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm kích thước u

Nhóm u có kích thước <1cm: không có trường hợp nào tử vong sau xạ phẫu, nhóm kích thước từ 1-2cm: thời gian sống theo trung vị là 36 tháng, nhóm 2-3cm: thời gian sống theo trung vị là 24 tháng (biểu đồ 3.10). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $P > 0,05$  (kiểm định Log-rank test)

#### 4.4.11. Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm liều xạ phẫu

Thời gian sống trung bình ở nhóm bệnh nhân có chỉ định liều <13Gy là 22,72 tháng với độ tin cậy 95% trong khoảng 18,7-26,7. Nhóm 13-14Gy thời gian sống trung bình là 66,67 tháng với độ tin cậy 95% trong khoảng 45,7-75,6. Nhóm >14Gy thời gian sống trung bình là 49 tháng với độ tin cậy 95% trong khoảng 31-67 (biểu đồ 3.11). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (kiểm định Log-rank test).

#### 4.4.12. Thời gian sống thêm trung bình theo nhóm u có phù não và không có phù não

Thời gian sống trung bình của nhóm u thần kinh đệm bậc thấp không có phù não: 52,95 tháng (95%CI 40,1- 65,8). Thời gian sống trung bình của

nhóm u thần kinh đệm bậc thấp có phù não: 19,33 tháng (95%CI 15,1-23,5) (biểu đồ 3.12). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $\chi^2=20,65$ ,  $p=0,000<0,05$ .

#### 4.4.13. Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm u có ngấm thuốc và không ngấm thuốc

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.13): 18,92% khối u có dấu hiệu ngấm thuốc sau tiêm trong đó 8,11% ngấm thuốc mức độ ít, 10,81% khối u ngấm thuốc vừa. Khảo sát thời gian sống theo Kaplan-meier của nhóm u thần kinh đệm bậc thấp ngấm thuốc và u thần kinh đệm bậc thấp không ngấm thuốc cho thấy thời gian sống trung bình ở nhóm u thần kinh đệm bậc thấp có ngấm thuốc 22,44 tháng thấp hơn so với nhóm u thần kinh đệm bậc thấp không ngấm thuốc là 45,90 tháng.

#### 4.4.14. Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm u có chảy máu và không chảy máu trong u

Biểu đồ 3.14 cho thấy thời gian sống trung bình ở nhóm u thần kinh đệm bậc thấp không chảy máu sau xạ phẫu là 30 tháng. Một bệnh nhân tử vong sau khi xuất hiện chảy máu trong u ở tháng thứ 24. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$  (kiểm định Log-rank test).

#### 4.5. Tỷ lệ tử vong sau xạ phẫu

Bảng 3.7 cho thấy tỷ lệ % bệnh nhân tử vong cao nhất ở thời điểm năm thứ 3 theo dõi sau xạ phẫu chiếm 35,1%. Tổng số sau 3 năm theo dõi có 21 trường hợp tử vong chiếm 56,8%. Khảo sát tỷ lệ chết tích lũy theo thời gian, ước tính đến thời điểm 39,5 tháng tỷ lệ tử vong chiếm khoảng 70%.

#### 4.6. Biến chứng sau xạ phẫu

Trong nghiên cứu của chúng tôi biến chứng thường gặp nhất là chán ăn chiếm 46%, mất ngủ 32,4%, đau đầu 27%, phù não 21,6%, khô miệng 18,9%, các dấu hiệu khác chiếm tỷ lệ ít hơn (bảng 3.8). Tìm hiểu mối liên quan giữa biến chứng đau đầu, phù não, chán ăn, mất ngủ với liều xạ phẫu, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ . Dấu hiệu như khô miệng, rụng tóc, viêm da chiếm tỷ lệ ít, những triệu chứng này đáp ứng tốt sau điều trị thuốc nội khoa.

### KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 37 bệnh nhân u thần kinh đệm bậc thấp thân não được xạ phẫu bằng dao Gamma Quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ 7/2007 đến 12/2013 chúng tôi thu được kết quả sau:

#### 1. Một số đặc điểm lâm sàng u thần kinh đệm bậc thấp thân não

Tuổi trung bình là  $30,1\pm 16,2$  tuổi, thấp nhất là 5 tuổi, cao nhất 63 tuổi, nam chiếm 54,1%, nữ chiếm 45,9%. Nhóm tuổi thường gặp 20-50 tuổi chiếm 56,8%. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đau đầu chiếm 73%; rối loạn thăng bằng chiếm 70,3%; yếu nửa người là 62,2%; nôn chiếm 46%;

giảm thị lực 43,2%, lác mắt 40,5%, hẹp thị trường thái dương 40,5%, các dấu hiệu khác chiếm tỷ lệ ít hơn.

#### 2. Một số hình ảnh đặc hiệu cho phép chẩn đoán xác định UTKĐ bậc thấp thân não trên phim CT, MRI, xung MRS

Dấu hiệu	Tỷ lệ %	Chuyển hóa	
U có ranh giới rõ	86,49%	Cho/NAA	1,85±0,21
Tỷ trọng u thấp	89,19%	Cho/Cr	1,77±0,25
Cấu trúc u dạng đặc	78,38%	NAA/Cr	1,82±0,21
Ít ngấm thuốc trong u	18,92%		
U giảm tín hiệu trên T1	89,19%		
U tăng tín hiệu trên T2	94,59%		

#### 3. Kết quả điều trị

##### 3.1. Đáp ứng lâm sàng

Cải thiện triệu chứng lâm sàng theo thang điểm Karnofski sau xạ phẫu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm I trong thang điểm Karnofski (80-100 điểm) là nhóm điểm tốt tăng dần theo thời gian, trước điều trị là 24,3% sau xạ phẫu 6,12,24,36 tháng lần lượt là 24,3%; 26,5%; 29,6% và 62,5%. Kích thước trung bình (KTTB) của khối u giảm dần theo thời gian, trước điều trị KTTB là  $1,87\pm 0,51$ cm, sau xạ phẫu 6,12,24,36 tháng là  $1,99\pm 0,5$ cm;  $1,6\pm 0,47$ cm;  $1,33\pm 0,59$ cm;  $1,15\pm 0,48$ cm tương ứng.

##### 3.2. Thời gian sống thêm trung bình theo Kaplan-Meier: 39,53 tháng.

- Thời gian sống thêm trung bình ở nữ là 25,35 tháng; nam là 51,22 tháng.
- Thời gian sống thêm theo trung vị ở nhóm tuổi <20 là 24 tháng; nhóm tuổi 20-50 là 36 tháng; nhóm tuổi >50 là 30 tháng.
- Thời gian sống thêm trung bình của u dạng nang là 25 tháng, u dạng đặc là 34,14 tháng, u dạng hỗn hợp là 41,2 tháng; nhóm u ở vị trí cuống não là 63,7 tháng, cầu não là 26,4 tháng, hành tủy là 23,3 tháng; nhóm u có kích thước 1-2cm là 36 tháng, >2-3cm là 24 tháng, nhóm u có kích thước <1cm không bệnh nhân nào tử vong; nhóm u có phù não là 19,33 tháng, không có phù não là 52,95 tháng; nhóm u ngấm thuốc là 22,44 tháng, không ngấm thuốc là 45,9 tháng; nhóm u có chảy máu trong u là 24 tháng, không chảy máu trong u là 30 tháng.
- Thời gian sống thêm trung bình của nhóm u được chỉ định liều <13Gy là 22,72 tháng, nhóm liều 13-14Gy là 66,67 tháng, nhóm liều >14Gy là 49 tháng.

**3.3. Biến chứng sau xạ phẫu:** Biến chứng sau xạ phẫu chủ yếu là chán ăn chiếm 46%; mất ngủ chiếm 32,4%; đau đầu chiếm 27%; khô miệng 18,9%; phù não chiếm 21,6%, các dấu hiệu khác chiếm tỷ lệ ít hơn.

**3.4. Tỷ lệ bệnh nhân tử vong:** Tỷ lệ % bệnh nhân tử vong ở thời điểm năm thứ 1 là 8,1%; năm thứ 2 là 13,5%; năm thứ 3 là 35,1%. Tổng số sau 3 năm theo dõi có 21 trường hợp tử vong chiếm 56,8%.

## INTRODUCTION

Tumors appear in any position of brain, such as in brainstem, are all considered as malignant. Brainstem tumors include tumors of cerebral peduncle, pons and medulla oblongata; this is the extremely important location as it regulates the motion function, respiratory and circulatory function of body. The major brainstem tumors are gliomas, carcinomas, less common are brainstem lymphoma and metastases. Brainstem gliomas include low-grade and high-grade.

Recently the incidence of brainstem gliomas is increasing over time with rapid progression, poor prognosis, difficult treatment, short OS and high mortality rate.

The treatment options for brainstem gliomas are mainly external beam radiation therapy (EBRT), Gamma knife radiosurgery (GKR), Internal medicine and Surgery. However, Internal medicine is only a temporary method for palliative, external radiation therapy could not achieve max dose for tumor because the larger the field of beam is, the more severe the neurodeficits are. Surgery is rare despite the development of new techniques recently like CT-guided stereotactic biopsy (stériotaxique), neurological navigation system (Neuronavigation) even for minimim tumor resection to do histopathological examination due to their high risks of complications. Therefore, GKR is the optimal option for brainstem gliomas treatment, especially for low-grade gliomas.

GKR or traditional gamma knife (GK) has been used since 1968 to treat brain tumors and certain intracranial diseases. Based on the principle of traditional GK, the American scientists have developed and created the Rotating Gamma Knife radiosurgery (RGKR) in 2004. The Nuclear Medicine and Oncology Center of Bach Mai hospital have started to use this treatment method for patients (pts) with brain tumor and some intracranial diseases since July 2007 and resulted to positive outcomes including brainstem low-grade gliomas.

There is not any report in treatment outcomes of brainstem low-grade gliomas (LGBGs) pts treated by RGKR worldwide and in Viet Nam.

In order to improve the QoL, prolong the OS for brainstem low-grade gliomas pts, we conducted the study “*Study the efficacy of Rotating Gamma Knife Radiosurgery (RGKR) in the treatment of brainstem tumors at Bach Mai hospital*”.

aims to:

3. Evaluate certain clinical and image characteristics for LGBGs.
4. Evaluate the efficacy of RGKR in the treatment of LGBGs.

## ADVANCES CONTRIBUTIONS OF THESIS

The novelty and the greatest contribution of this thesis is to summarize the characteristics of CT, MRI, MRS images in LGBGs. Application of RGKR for brainstem LGBGs treatment has improved the clinical symptoms in pts with 80-100KPS score, whose group has increased the score gradually over time at 6,12,24,36 months after treatment. Median tumor size (sz) decreased after GKR gradually over time. Prolong mean OS. Certain factors have been analyzed as prognostic factors for OS after GKR.

## THESIS CONTENTS

Introduction	2 pages
Review of medical literatures	33 pages
Patients and Method	18 pages
Results	32 pages
Discussion	33 pages
Conclusion	2 pages

## Chapter 1: REVIEW OF MEDICAL LITERATURES

### 1.1. Low-grade brainstem gliomas

Low-grade brainstem gliomas could locate in cerebral peduncle, pons and medulla oblongata. Low-grade gliomas include Astrocytomas, Oligodendroglioma, Mixed Oligodendroglioma-astrocytomas. Astrocytomas include Pilocytic Astrocytoma, Diffuse Astrocytomas. Diffuse Astrocytomas divide to three types: Fibrillary Astrocytoma, Protoplasmic Astrocytoma, Gemistocytic Astrocytoma. Mixed Oligodendroglioma-astrocytomas have two types: Subependymoma and Ependymoma.

### 1.2. Worldwide studies of GKR in the treatment of brainstem tumors

Kotaro Nakaya et al: Tumors in danger location such as brainstem will progress rapidly if untreated, and soon lead to pyramidal insufficiency, respiratory and/or cardiac failure, and then coma. Mean OS was 6,4 months for all kind of brain tumors since diagnosis.

Fuchs I et al (2002) studied 21 brainstem glioma pts. Their results showed: control

disease in 10 pts, recurrence in 2 pts. The authors concluded that Gamma Knife was an effective and safe method, especially smaller tumor had higher responses.

Kida Y et al (2000) studied 51 low grade astrocytomas treated with Gamma Knife and followed for more than 24 months. Grade I astrocytomas had a response rate of 50% and a control rate of 91.7%. Grade II astrocytomas had a 46.2% response rate and an 87.2% control rate. The authors concluded that: Radiosurgery can play an important role in the treatment of low-grade astrocytomas, and complete cure of these tumors is expected in at least some of the cases. Squire et al studied on 12 children with midbrain tectal tumors treated by radiation showed median total survival is beyond 50 months.

Review on data of 119 brainstem gliomas treated with GKR, Kaplan et al showed 1 year survival rate was 37% , 2 year survival rate was 20% and 2 year survival rate was 13%; 9/119 pts lived beyond 3 years; median OS was 10 months.

Landolfi et al studied 19 adult brainstem gliomas; included 13 tumors in pons, 4 in medulla oblongata, 2 in mid brain who were treated with GKR. The results showed mean OS was 54 months, OS after 5 years was 45%.

Study of Hamilton et al on 16 midbrain gliomas treated with GKR, and the median OS was 84 months.

Kesari et al reported on 101 adult patients with brainstem glioma. The overall survival for all patients at 5 and 10 years was 58% and 41%, respectively.

### 1.3. Research of Gamma Knife Radiosurgery in Viet Nam

In 2013, Mai Trong Khoa et al conducted a review on 2200 brain tumors and intracranial diseases, among these was data of 50 brainstem tumors treated with RGKR, the results showed: clinical symptoms improved from 1<sup>st</sup> month after GKR and even better after 6 months; average size of tumors reduced gradually over time, no severe complications or death occurred right after GKR.

In summary, international and local studies are not able to provide a conclusion or overview of efficacy of RGK in the treatment of brainstem low-grade gliomas. Therefore we conducted this study in order to clarify the value of RGKR for brainstem low-grade gliomas more clearly.

## Chapter 2: PATIENTS AND METHOD

### 2.1. Patients

37 pts diagnosed brainstem low-grade gliomas treated with RGKR at The Nuclear Medicine and Oncology Center Bach Mai hospital from July 2007 to December 2013

#### 2.1.1. Inclusion criteria

- All pts who had suspected clinical symptoms for brainstem lesions and then be recognized as brainstem tumors with typical image characteristics of gliomas on routine CT and MRI scanner. These pts were performed MRS to analyse the metabolic characteristics on spectral: Cho/NAA: 1,5-2,2; Cho/Cr: 1,5-2,5; NAA/Cr: 2,5-1,5. Thì chẩn đoán xác định was brainstem low-grade and được đưa vào đối tượng nghiên cứu.
- Single tumor with size  $\leq 3$ cm
- Age from 5-90 years old
- No symptoms of respiratory and cardiac failures.
- No other severe chronic or acute threaten life diseases
- Already decided to treat by RGKR by the hospital medical council.
- Volunteer to be participated in the study.

#### 2.1.2. Exclusion criteria

- Tumor locate outside brainstem
- Size of tumor  $> 3$ cm, more than  $> 1$  tumor
- Lesions are not brainstem low-grade gliomas
- Other severe medical conditions or terminal ill
- Pregnant brainstem tumors
- Do not want to participate in the study

### 2.2. Method

2.2.1. Study design: clinical intervention without control group

#### 2.2.2. Study protocol

- Subjects who satisfied the inclusion criteria were enrolled to the study
- Complete medical profile of subject including reason for visit, disease processes, date of admission, date of discharge, medical history, clinical symptoms. Fully clinical examination. Perform status by KPS score. Patients

were undergone CT scanner and MRI with contrast to determine certain image characteristics, such as location, size in diameter, density of tumor, grading of contrast absorption within tumor, structure of tumor, tumor borders, surround edema, bleeding, cerebral edema, calcification, necrosis within tumor, T1W, T2W signals. MRS were done for Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr ratio

- The criteria to evaluate certain image characteristics of low-grade gliomas on CT, MRI in this study were from criteria of Nguyen Quoc Dũng (1995), Bahary J.P (1996), Kazner E (1981) as follow: *Calcification within tumor*: measured HU (Hounsfield) on CT = 80-250; *Bleeding within tumor* (HU= 55-75); *Edema* (HU=10-20); *Contrast enhancement* (No enhance: increase 2-4 HU, Grade I: <5HU, Grade II: 5-10HU, Grade III: >10HU. Type of contrast enhancement: nodular-like (<1cm), mass (>1cm), peripherally); *Surrounding edema* (No edema, Grade I edema: distance from peripherally surround edema to tumor border <2 cm, Grade II edema: distance from peripherally surround edema to tumor border >2 cm, Grade III edema: invasive to surrounding tissues); *Necrosis within tumor*: heterogeneous fluid signal intensity area within tumor, heterogeneous hyperintense on T2W, heterogeneous hypointense on T1W, non enhancing post contrast injection.
- Diagnostic criteria for Low-grade glioma on MRI, MRS  
To diagnose brainstem low-grade gliomas based on routine MRI scanner, MRS: To define brainstem gliomas by MRI characteristics according to Yin L, Zhang L [30], To differentiate High-grade and Low-grade gliomas at brainstem by MRS according to Hansan Yerli [105].
- Consistent Rotating Gamma Knife Radiosurgery treatment protocol.
- Follow-up and evaluate after GKR 6, 12, 24, 36 months, recorded the improvement of clinical symptoms, performance status by KPS score (percentage of worse or better over time), changes in tumor size (cm) to evaluate response according to RECIST criteria. Estimated mean OS by Kaplan-Meier, mortality rate after 3 years of follow up, survey prognostic factors for OS.
- To evaluate adverse events of Radiosurgery

- Data acquired by: questionnaires for pts, clinical examination to record clinical symptoms, performance status by KPS score. CT scanner and MRI were done to record the characteristics of images, measure tumor size. Radiosurgery were performed and followed up to record, evaluate the characteristics in clinical setting and images, as well as tumor size after 6, 12, 24, 36 months in a consistent case report form. OS were estimated by Kaplan-meier.
- Statistical method: Data were coded and analysed by STATA SE 10 using statistical logarithm. Description: min, max, mean, median, standard deviation. Correlation test:  $\chi^2$  test are used for qualify variable, other comparison are statistically in case  $p < 0,05$ . In case the sample < 5, we use Fisher's exact test. A switch to quantify, when we consider values among this, we will use Paired Sample T-Test test; in case the variable is not standard, Kruskal Wallis test will be used. McNemar test for continuous paired variables. Estimated OS by Kaplan-Meier, Log-rank test.

### Chapter 3: STUDY RESULTS

#### 3.1. Clinical characteristics of subjects

- 37 pts with brainstem low-grade gliomas underwent RGKR including cerebral peduncle (27%), pontine (56,8%), medulla oblongata (16,2%).
- The mean age was  $30,1 \pm 16,2$  years old, the youngest was 5, the highest was 63. Females accounted for 45,9%, males for 54,1%. 20-50 years old group was the most popular (56,8%).
- Distribution of subjects according to age groups (<20 years old, 20-50 years old, >50 years old) and tumor location (cerebral peduncle, pontine, medulla oblongata) were not statistical means with  $p > 0,05$
- Distribution of subjects according to gender (male, female) and tumor location (cerebral peduncle, pontine, medulla oblongata) were not statistical means with  $p > 0,05$
- Most popular reason of visit was headache (2,4%), hemiparesis (27%), phoria (18,9%), others were less common.

- Median time from first symptoms (disease process time) was 30 days, ranged from 3 days to 4 months.

*Table 3.1: Clinical symptoms*

Symptoms	No. of pts (n)	Percentage (%)
Headache	27	73
Vomitting	17	46
Papilledema	7	18,9
Epilepsy	3	8,1
Phoria	15	40,5
Ptosis	3	8,1
Vision loss	16	43,2
Double vision	10	27
Narrowed field of temple view	15	40,5
Dysarthria	10	27
Bell's palsy	13	35,1
Dysphagia	8	21,6
Sensitive disorders	6	16,2
Balance disorders	26	70,3
Hemiparesis	23	62,2

**Comment:** Major clinical symptoms were headache (73%), balance disorders (70,3%), hemiparesis(62,2%), vomiting(46%), vision loss(43,2%), other symptoms were less common.

*Table 3.2: KPS score before Radiosurgery*

KPS score	No. of pts (n)	Tỷ lệ %
80- 100	9	24,3
60- 70	9	24,3
40- 50	19	51,4
Total	37	100

**Comment:** Major of pts at baseline within 40-50 KPS score group, accounted highest rates with 51,4%. There was none with 10-30 KPS score.

### 3.2. Image characteristics of brainstem low-grade gliomas

*Table 3.3: Image characteristics on CT, MRI*

Results		CT scanner				MRI scanner			
		Before contrast		After contrast		Before contrast		After contrast	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Bound of tumor</b>	ClearUnclear	2	70,	3	81,	3	81,	3	86,
		6	3	0	1	0	1	2	5
		1	29,	7	18,	7	18,	5	13,
		1	7	7	9	7	9	5	5
<b>Density</b>	Hypo Iso Hyper	3	94,	3	89,				
		5	6	3	2				
		1	2,7	4	10,				
		1	2,7	0	0				
<b>Necrosis</b>	Yes	0	0	2	5,4	1	2,7	2	5,4
	No	3	100	3	94,	3	97,	3	94,
<b>Bleeding within tumor</b>	Yes	0	0	0	0	1	2,7	1	2,7
	No	3	100	3	100	3	97,	3	97,
<b>Calcification</b>	Yes	0	0	0	0	0	0	0	0
	No	3	100	3	100	3	100	3	100
<b>Surrounding edema</b>	Yes	3	8,1	4	10,	2	5,4	5	13,
	No	3	91,	3	89,	3	94,	3	86,
	4	9	3	2	5	6	2	5	
<b>Surround suppression</b>	Yes	6	16,	6	16,	6	16,	6	16,
	No	3	2	3	2	3	2	3	2
	1	83,	1	83,	1	83,	1	83,	
<b>Structure of tumor</b>	CystSolidMixed	3	8,1	4	18,	4	10,	3	8,1
		3	83,	2	78,	2	78,	2	78,
		1	8	9	4	9	4	9	4
		3	8,1	4	18,	4	10,	5	13,
<b>Enhanced contrast</b>	NoduleMassPeripherally			5	13,			5	13,
				2	5			1	5
		0	5,4			1	2,7		



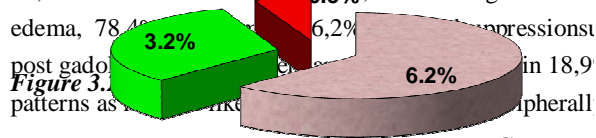
Radiosurgery dose (Gy)	Mean	SD	Min	Max
Comment: Tumor location	12,7	1,4	8	16
Cerebral peduncle	13,6	1,3	12	16
Pontine	12,7	1,2	8	14
Medulla oblongata	11,3	1,6	8	12

On contrast enhanced CT scanner: Before contrast injection: 70,3% of tumors with clear border, 94,6% of tumor with low density, 83,8% was solid tumor, other characteristics were less common. After contrast injection: 81,1% of tumor with clear border, 89,2% of tumor with low density, 78,4% solid tumor, others were less common; 16,2% revealed surrounding suppression pre and post contrast.

**Comment:** Mean radiosurgery dose was  $12,7 \pm 1,4$  (8-16Gy); cerebral peduncle:  $13,6 \pm 1,3$  Gy; pontine:  $12,7 \pm 1,2$  Gy; Medulla oblongata:  $11,3 \pm 1,6$  Gy. mass enhancement (5,4%) and none with peripherally enhancement

On MRI scanner with gadolinium: Before injection: 81,1% of tumor with clear border, 5,4% with surrounding edema, 78,4% solid tumor. After injection: 86,5% of tumor with clear border, 5,2% bleeding within tumor, 78,4% with surrounding edema, 78,4% with surrounding edema, 6,2% with surrounding edema, 6,2% with surrounding edema, 6,2% with surrounding edema.

**Comment:** Radiosurgery doses <13Gy group was most common (62,2%); 13-14Gy group, and >14Gy group were prescribed in 32,4%; 5,4%, respectively



**3.4. Treatment outcomes after GKR**

- Median hospitalization time was 3 days, ranged from 1 to 3 days.
- Median follow-up time was 26 days, min 6 days, max 70 days.

Figure 3.1: Percentage % signal score

TIW, T2W, MRI with isointense tumor. 80-100 (score) 60-70 (score) 40-50 (score) 10-30 (score)

Table 3.4: Metabolic characteristics of metabolites on magnetic resonance spectrum

Metabolite	Choline/NAA	Cho/Cr	NAA/Cr
Mean	1,85	1,77	1,82
Standard deviation	0,21	0,25	0,21
Min	1,5	1,5	1,5
Max	2,2	2,5	2,5

**Comment:** Mean metabolite ratios of Cho/NAA:  $1,85 \pm 0,21$ , Cho/ Cr:  $1,77 \pm 0,25$ ; NAA/Cr:  $1,82 \pm 0,21$ .

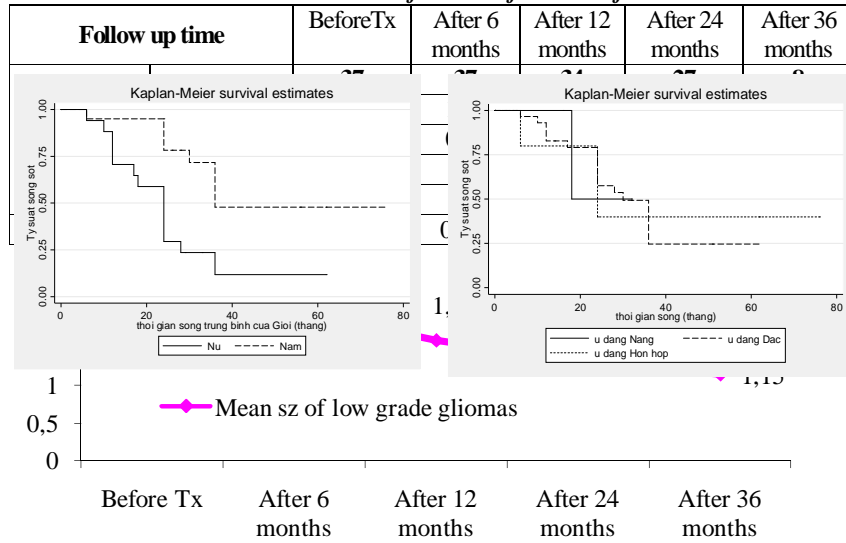
**3.3. Radiosurgery doses**

At variety of tumor locations

Table 3.5: Radiosurgery doses at variety of tumor locations

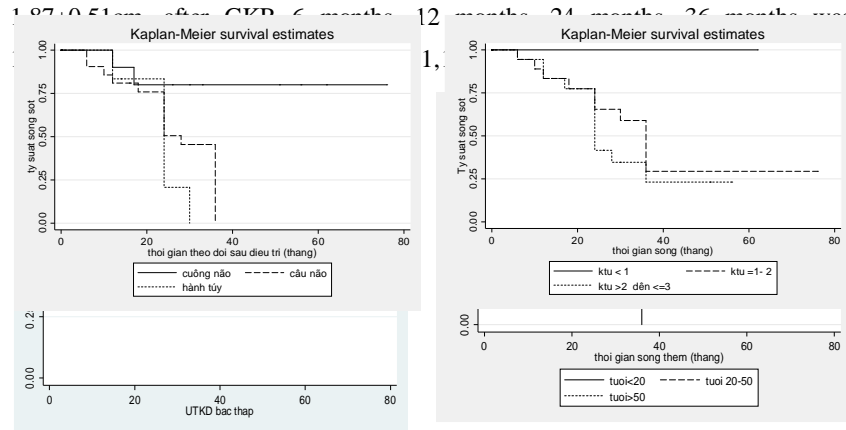
Reports of pts with 10-30 KPS score started at 6<sup>th</sup> month with 5,4% and gradually increased at 12<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup>, 36<sup>th</sup> month with 8,8%; 29,6%; 37,5%, respectively. Groups of 40-50 and 60-70 KPS score reduced gradually over time .

**Table 3.6: Mean size of tumor before and after Tx**



**Figure 3.4: Mean size of tumor before and after Tx**

**Comment:** Mean size of tumor reduced gradually over time: Before Tx: 1,87; 0,51 months after QVP; 6 months; 12 months; 24 months; 36 months was 0,4; 0,3; 0,2 respectively.



**Figure 3.5: Mean OS by Kaplan-Meier**

**Comment:** Mean survival time was 39,53 months, CI 95%: 29,9-49,2.

**Figure 3.6: Mean OS by age group**

**Comment:** Median of mean OS at <20, 20-50, >50 years old groups was 24, 36, 30 months, respectively.

**Figure 3.7: Mean OS by gender**

**Comment:** Mean OS of males was 51,22 months, of female was 25,35 months. The difference was statistically significant with  $p < 0,05$  according to log-rank test.

**Figure 3.8: Mean OS by structure of tumor**

**Comment:** Mean OS of cyst-like, solid and mixed tumors was 25, 34,14 months, 41,2 months, respectively. The difference was not statistically significant with  $p > 0,05$ .

**Figure 3.9: Mean OS theo tumor locations**

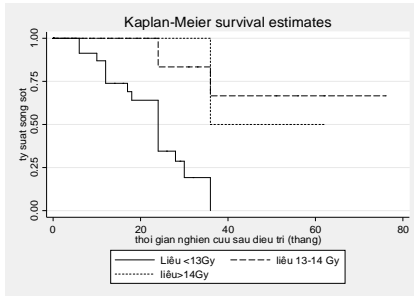
**Comment:** Mean OS of tumors

**Figure 3.10: Mean OS theo tumor size**

**Comment:** Group with tumor sz < 1cm:

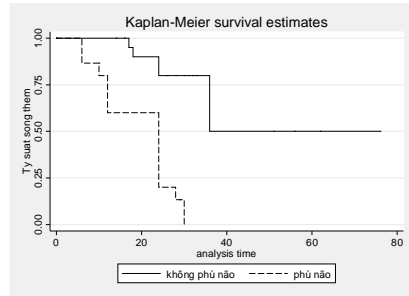
located in cerebral peduncle was 63,7 months (95% CI 48,4-78,9); in pontine was 26,4 months (95% CI 21,9-30,9); in medulla oblongata was 23,3 months (95% CI 18,7-27,8).

no death after GKR, sz of tumor 1- 2cm: median survival time was 36 months, sz of tumor >2-3cm: median survival time was 24 months. The difference was not statistically significant with  $p > 0,05$



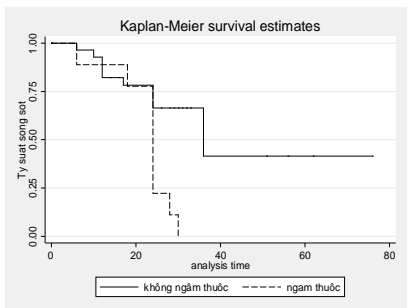
**Figure 3.11: Mean OS at variety of Radiosurgery doses**

**Comment:** Mean survival time at group underwent <13Gy was 22,72 months, 13-14Gy was 66,67 months, >14Gy was 49 months. The difference was statistically significant with  $p < 0,05$ .



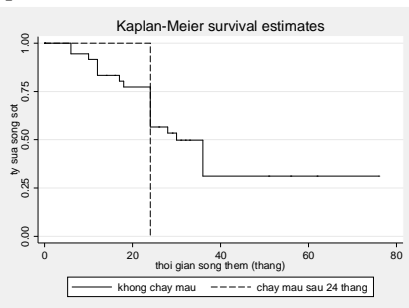
**Figure 3.12: Mean OS by with or without cerebral edema**

**Comment:** Mean OS of group without and with cerebral edema surrounding tumors was 52,95 and 19,33 months, respectively. The difference was statistically significant with  $\chi^2 = 20,65$ ,  $p = 0,000 < 0,05$



**Figure 3.13: Mean OS by with or without contrast enhancement**

**Comment:** Mean OS of groups in



**Figure 3.14: Mean OS by with or without bleeding in tumor**

**Comment:** Mean OS in non-bleeding

which tumor with or without contrast enhancement was 45,90 months, 22,44 months respectively. The difference was statistically significant with  $\chi^2 = 8,32$ ,  $p = 0,0039 < 0,05$ .

tumor group was 30 months. There was 1 pts appeared bleeding within tumor and died at 24<sup>th</sup> month in follow-up time. The difference was not statistically significant with  $p > 0,05$ .

**3.5. Mortality rates over time**

**Table 3.7: Mortality rates after GKR over time**

Mortality	1 <sup>st</sup> year	2 <sup>nd</sup> year	3 <sup>rd</sup>	Total
No of pts (n)	3	5	13	21
Percentage (%)	8,1	13,5	35,1	56,8%

**Comment:** Mortality rate was highest at 3<sup>rd</sup> year after GKR, accounted for 35,1%. Total death after 3 years was 21 (56,8%).

**3.6. Complications/Adverse events**

**Table 3.8: Adverse events after GKR**

Adverse events		No. of pts (n)	Percentage (%)	
Insomnia		12	32,4	
Xerostomia		7	18,9	
Anorexia		17	46	
Hair loss		5	13,5	
Dermatitis		2	5,4	
Cerebral edema	Increased cerebral edema as compared with baseline	5	8	21,6
	Newly edema	3		
Headache	Worsen existed headache	8	10	27
	Newly headache	2		

**Comment:** After GKR, there are certain adverse events such as: anorexia (46%); insomnia (32,4%); headache (27%); xerostomia (18,9%); cerebral edema (21,6%), others were less common.

**3.7. Relation between headache, insomnia, cerebral edema with Radiosurgery dose**

The difference was not statistically significant with  $p > 0,05$

**Chapter 4: DISCUSSION**

Brainstem tumors include tumors in cerebral peduncle, pontine, medulla oblongata. These locations are where important functional part of brain, nucleus, reticular and nerves pass. Pts with brainstem tumors often has poor prognosis, rapidly

growing, aggressive onset and affect directly to vital signs, lead to fatal consequence and severe sequela.

Histopathological confirmation of brainstem tumors nature is key standard for prognosis and treatment option. However, biopsy or surgery face a lots of difficulties and sometimes are impossible because of their high risks of bleeding and fatal due to deep location and important functional role of brainstem tumors.

In our country, despite the strongly development of diagnostic imaging and neurological surgery, the indications of surgery or biopsy for brainstem tumors are still very rare and difficult because the patients and their relatives do not want to risk.

Therefore, we use clinical symptoms and neuroimaging, especially CT, MRI, MRS for the diagnosis of brainstem tumors.

From July 2007 to December 2013, we have performed RGKR for 37 brainstem low-grade gliomas pts at The Nuclear Medicine and Oncology Center Bach Mai hospital, who satisfied inclusion criteria, including 10 pts with tumor in cerebral peduncle (27%), 21 tumor in pons (56,8%), 6 tumor in medulla oblongata (16,2%); 37 pts had been diagnosed as low-grade gliomas by CT scanner, MRI with gadolinium and MRS. For better analysis and discussion, we accepted the diagnosis established by MRI with gadolinium and MRS according to Yin L, Zhang L and Hansan Yerli, we used the most valuable image characteristics of each imaging methods to be collected in database for treatment efficacy analysis. (for example: we used MRI results for measuring tumor size, we used both CT and MRI to define new or old bleeding within tumor and CT was used for evaluating calcifications within tumor)

#### **4.1. Clinical characteristics of subjects**

##### **4.1.1. Age and gender**

In our study, mean age was  $30,1 \pm 16,2$  years old, youngest was 5 years old, oldest was 63 years old at the time of RGK, males accounted for 54,1%, females accounted for 45,9%, age group of 20-50 years old was the most common with 56,8%. Our results were compliant with study of Jean- sésbastien Guillamo et al.

We conducted analysis each age group by locations of tumor in brainstem and revealed age group of 20-50 years old was most common in cerebral peduncle and pons (80% and 52,4%, respectively), age group < 20 years old was most common in pons and accounted for 47,6%, there was no pons tumor in age group > 50 years. Our results were coherent findings of Fuchs I. Our results found there was an relative consistent equal distribution of males and females by tumor locations such as cerebral peduncle (females accounted for 30%, males

accounted for 70%), pons (females 52,4%, males 47,6%), medulla oblongata (females accounted for 50% and males accounted for 50%). When we analysed the distributions of age group, genders by tumor locations, we found that the difference was not statistically significant with  $p > 0,05$ .

#### **4.1.2. Reason for visit**

The first reason for visit was headache (32,4%), this is also the symptoms of disease. Headache often occurs earlier than other symptoms, pts suffers from chronic and relapsed pain, small or no relief with medicine, onset of headache often start in late night to dawn. Our results were complied with findings of Mai Trong Khoa, Kieu Dinh Hung. The second reason for visit after headache was hemiparesis (27%), this is also the main reason that the patient go to the hospital. Otherwise, phoria (18,9%), double vision (5,4%), half facial numbness (8,1%) were reason sometimes be mistaken with eye diseases. There was number of pts in our study who had first visited an ophthalmologist and then revealed brainstem tumors. This emphasized the multiforms and complexity of brainstem tumors.

#### **4.1.3. Disease process time**

Disease process time was identified as the time from the date of first available clinical symptoms to the date of hospitalization. In our study, median disease process time was 30 days, from 3-120 days. Our study results on disease process time was quite shorter than Kieu Dinh Hung, Muller P.J, supposed due to our subjects were brainstem tumors. This results once again confirmed the essential role of brainstem tumors and their severity for pts.

#### **4.1.4. Clinical symptoms**

In our study, headache was the most common symptoms occurred in 73% of pts. This is also common symptom of brain tumors. Headache make the pts became panic, fear and lost of control and depression. This result was coherent with findings of Dong Van He (72-80%), Tran Duc Thai (83,9%). Vomiting occurred after headache. In medical literature, vomiting in brain tumors pts was in the morning when the stomach is empty and without nausea or presymptoms, unrelated with meal. Vomiting is more often as change the position rapidly and suddenly. In our study, vomiting accounted for 46% were similar to study of Tran Chien (42%), Oğuz Çataltepe (41,9%). Eye symptoms: vision loss 43,2%, phoria 40,5%, narrowed field of temple vision 40,5%, Bell's palsy 35,1%, difficult speech 27%, dysphagia 21,6%, double vision 27%, papilledema 18,9%, ptosis 8,1%. In our study, pontine tumor was the highest group with 56,8% but double vision was found only in 27%, perhaps because our subjects was low-grade glioma pts with tumor size  $\leq 3$ cm for indications of Gamm Knife Radiosurgery so the damage of optical nerve were not obvious.

The results in Table 3.1 found hemiparesis accounted for 62,2% because the tumors suppressed directly to motor nerves. Hemiparesis in progression will lead to paralysis, and after long time will be amyotrophic, worsen the quality of life. In our

study the rate of hemiparesis was higher than results of Jean- Sébastien Guillamo was 42%, Mai Trong Khoa 52% and S. Selvapandian (accounted for 54,9% in pediatric pts, 50% in adults). Balance disorders were accounted for 70,3% in our series. Our results were similar to study of Jean- Sébastien Guillamo (61%) and Selvapandian (76,7%).

### **4.2. Image characteristics of brainstem low-grade gliomas on CT and MRI**

#### **4.2.1. Characteristics of tumor locations**

37 pts in our study had been performed CT and MRI scanners, which found 27% of pts with tumor in pontine, 56,8% with tumor in cerebral peduncle, 16,2% with tumor in medulla oblongata. According to Fuchs I et al (2002) tumor in pontine accounted for 57,14%, cerebral peduncle 33,33%, medulla oblongata 9,5%. The results of S. Selvapandian showed 80-85% of gliomas raised from pontine. Study of Landolfi et al: tumor in pontine 68,42%, cerebral peduncle 10,53%, medulla oblongata 21,05%. Our results and other authors all revealed that pontine was the most common location in brainstem tumors, tumors in cerebral peduncle and medulla oblongata were less common.

#### **4.2.2. Characteristics of tumor structure**

To answer the question whether tumoral structure on CT and MRI images could suggest the nature of tumor or not, we created Table 3.3 and found out that on CT scanner before contrast: solid tumor was the highest with 83,8%, after contrast this rate was 78,4%; the second highest was mixed tumor which accounted for 8,1% and cyst-like accounted for 8,1% before contrast, and change to 18,8% and 18,8%, respectively after contrast injection. After confrontation with MRI scanner were revealed that solid tumor was the most common with 78,4% before and after gadolinium contrast injection, tumor with cyst-like, mixed structures accounted for 10,8%, 10,8%, respectively before gadolinium and changed to 8,1% and 13,5%, respectively after injection. Our results were coherent study of Jean- Sébastien Guillamo, Tran Chien.

#### **4.2.3. Characteristics of tumor border**

Tumor border was the most important factors that decide the treatment method as well as the prognosis of tumor nature (benign or malignancy). Our results found that CT scanner revealed 70,3% tumor with clear border before contrast injection, and the rate changed to 81,1% after contrast injection. On MRI scanner were revealed 81,1% and 86,5% tumor with clear border before and after gadolinium injection, respectively (Table 3.3). Therefore, MRI had higher value than CT to define the tumor border in brainstem tumors.

|

#### **4.2.4. Characteristics of invasive surrounding suppression**

Invasive surrounding suppression images of brainstem tumors on CT and MRI scanners are the changes in the anatomical images of brainstem, enlarge of brainstem cerebral peduncle, pontine and medulla oblongata. The axis of brainstem is changed therefore lead to bended, loss of structure, sometimes, all anatomical landmarks disappear. According to Anne G. Osborn the sign of surrounding suppression shows the malignancy of tumor. According to Tran Chien, the displacements, suppression of surrounding tissues are available in all kinds of tumor but significant higher in malignancies: suppression and replacement in low-grade astrocytoma (Grade III) and glioblastoma (Grade IV) were 94,5%, 100%, respectively. Therefore, the more rapidly the progression is, the more malignant the tumor is and the more surrounding tissues are suppressed. Our results in Table 3.3 found out 6/37 brainstem tumors pts with surrounding suppression accounted for 16,2% on CT and MRI scanners before and after contrast injections and showed the malignant characteristics in clinical settings. However, these 6 pts had been confirmed low-grade by MRS. This could be explained because these tumors were in transformation to high grade gliomas. This result proved the difference between our series and results of Trần Chiển, Kieu Dinh Hung.

#### **4.2.5. Characteristics of contrast enhancement**

Contrast enhancement within tumor is the proof of tumor progression with angiogenesis, the grade of contrast enhancement shows the malignant grades of tumors. We have 3 grade of contrast enhancement: intense, medium and mild. Each type of tumor has its own contrast enhancement characteristics and different contrast enhancement pattern such as nodular-like, mass and peripherally. However, there are a little number of benign tumors still have this characteristics because of their abundant of vasculature. In our study, the contrast enhancement rate after injection on CT scanner accounted for 18,9% including patterns such as: nodular-like (13,5%), mass (5,4%), and none of peripherally pattern (Table 3.3). We confront with the MRI scanner, the contrast enhancement was accounted for 18,9% including: nodular-like enhancement (13,5%), mass enhancement (2,7%), peripherally enhancement (2,7%) (table 3.3). According to Marcos Dellaretti et al rate of non contrast enhancement in low-grade gliomas accounted for 56,3%, contrast enhancement accounted for 9,7%, which were lower than our results. This result also explained the number of low-grade gliomas in transformation to high grade gliomas in our study was higher than author.

#### **4.2.6. Characteristics of cerebral edema surrounding tumor**

Recent studies found that when the tumor grow to weight 100 gam, it start to cause clinical symptoms, if the progression of tumor is speedyly, the symptoms will occur earlier. Malignant gliomas grow rapidly therefore they often lead to early cerebral edema and suppression so the intracranial hypertension symptom will raise soon. Before contrast injections, we found 3 cases with surrounding cerebral edema on CT, accounted for 8,1%, and after injections we found 4 cases, accounted for 10,8% (Table 3.3). Meanwhile, only 2 cases with edema were identified with MRI scanner before gadolinium, and after injections, we revealed 5 cases, accounted for 5,4% and 13,5%, respectively (Table 3.3). However, these patients had only Grade I cerebral edema (distance from tumor < 2cm).

#### **4.2.7. Characteristics of necrosis within tumor**

In our study, we did not found any cases with necrosis within tumor by CT, but revealed one case by MRI, which accounted for 2,7%. CT and MRI scanners with contrast revealed 2 case (5,4%) with necrosis (Table 3.3). According to Tran Chien, rate of necrosis increased with malignancies, there was none necrosis in grade I gliomas and necrosis was most common in Grade IV (57,6%). Study of Kieu Dinh Hung showed necrosis within tumor accounted for 27,9% in total 43 malignant gliomas. Results of other authors were higher than ours. This result could be caused by our inclusion criteria with brainstem tumors size  $\leq 3$ cm, smaller than tumor sizes of Kieu Dinh Hung and Trần Chiển.

#### **4.2.8. Characteristics of calcification within tumor**

Table 3.8 showed there was no case with calcification on CT and MRI. Our results were similar to findings of Trần Chiển, Marcos Dellaretti et al.

#### **4.2.9. Characteristics of bleeding within tumor**

Bleeding within tumor is the phenomenon due to the tumor invasive the vascular wall leads to bleeding, or because the abnormal of vascular system increase the pressure on vascular wall leads to rupture. We did not revealed any case with bleeding within tumor on CT even with or without contrast. We revealed one pts (2,7%) with bleeding within tumor by MRI (table 3.3).

#### **4.2.10. Characteristics of tumor density**

Tumor density is compared with normal surrounding brain tissues on CT, if the density of tumor is lower than normal brain tissues, the structure of tumors include liquid and lipid with higher rates, if the density of tumor is higher, the tumoral structure will be more intense, or because the calci absorption, or bleeding within tumor. In our

study: 94,6% tumor had low density, 2,7% tumor had high density, 2,7% isodense (Table 3.3). Our results were compliant with findings of Tran Chien.

#### 4.2.11. Characteristics of signals on T1W, T2W

The results presented in Figure 3.1 showed MRI scanner with gadolinium revealed 89,2% of hypointense tumor on T1W, which is similar with findings of Tran Chien for Grade I, II astrocytoma; however, hyperintense tumors only accounted for 10,81%. Meanwhile we revealed 94,59% of hyperintense tumors and 5,41% hypointense tumors; there is no case with isointense on T2W. These results were coherent with the comments from Berger and Osborn.

#### 4.2.12. Metabolic characteristics of tumor on magnetic resonance spectrum

37 pts with brainstem tumors had been performed MRS to evaluate the grade of tumors. The results in Table 3.4 found mean metabolite ratios of Cho/NAA:  $1,85 \pm 0,21$ ; Cho/ Cr:  $1,77 \pm 0,25$ ; NAA/Cr:  $1,82 \pm 0,21$  which were similar as results of Kumar A, Hasan Yerli.

#### 4.3. Radiosurgery doses

Efficacy of gamma knife in the brainstem tumors treatment is based on the enough dose to destroy tumor and reduce exposure to normal surrounding brain tissue. This result depends on the location, size and nature of tumor. Principle for dose prescription is high enough to kill the tumor but still protect the normal structures. That is why the indications for radiosurgery are very important.

Our results found mean radiosurgery dose was  $12,73 \pm 1,43$  Gy, from 8 to 16 Gy; mean radiosurgery doses in cerebral peduncle:  $13,6 \pm 1,26$  Gy; pontine:  $12,7 \pm 1,15$  Gy; medulla oblongata:  $11,33 \pm 1,63$  Gy (Table 3.5). According to Chun Po Yen, GKR for 20 brainstem gliomas pts with mean dose was 12,4 Gy (4-18 Gy), similar without results. In consequence, choosing the appropriate radiation dose to treat tumor but ensure the safety for surroundings is very important.

#### 4.4. Treatment results

##### 4.4.1. Hospitalization and follow up time after GKR

Hospitalization time was counted from date of Radiosurgery to Recharge date, median was 3 days, which was shorter significantly than open surgery. Rotating Gamma Knife Radiosurgery is a minimally invasive method without necessary of anesthesia, the radiation effects on tumor creates redox reactions lead to cell death, fibrosis, embolism inside tumor vasculature.

In conclusion, RGKR is a safe method with less AEs for brainstem tumors. In our study, median follow-up time was 26 months, ranged from 6 to 76 months.

#### 4.4.2. KPS score before and after GKR

Monitoring KPS score is the evaluation of quality of life for pts before and after GKR. In our study, 40-50 KPS score was the most common before Tx with 51,4%, after 6, 12, 24, 36 months was reduced to 43,3%; 35,3%; 22,2%; 0%, respectively. 40-50 KPS score is the group need helps in daily activities. After Tx, this group was decreased gradually over time presented in Figure 3.3, which proved the quality of life of pts were improved. 80-100 KPS score accounted for 24,3% before Tx and this rate increased gradually over time to 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup>, 36<sup>th</sup> month was 24,3%; 26,5%; 29,6%; 62,5%, respectively.

We can see that the group with higher KPS score and better quality of life increased gradually over time. However, group IV with 10-30 KPS score had very poor prognosis, with low quality of life. Before Tx, we did not have pts in this group. But this group had pts at 6<sup>th</sup> month after GKR with 2/37 pts accounted for 5,4%; and increased gradually over time as 12 months with 3/34 pts accounted for 8,8%; 24 months with 8/27 pts accounted for 29,6% and 36 months with 3/8 pts accounted for 37,5%. Survey on these pts with IV KPS score, we found that all were died and none survive after 36 months.

#### 4.4.3. Size of tumor before and after GKR

The results in Table 3.6 and Figure 3.4 showed the mean tumor size reduced gradually over time. Before Tx, average size of tumors was  $1,87 \pm 0,51$  cm, after GKR 6 months, 12 months, 24 months, 36 months was  $1,99 \pm 0,5$  cm;  $1,6 \pm 0,47$  cm;  $1,33 \pm 0,59$  cm;  $1,15 \pm 0,48$  cm, respectively. We conduct the paired tumor size comparison after GKR 6, 12, 24, 36 months with baseline sizes before Radiosurgery and found that the difference was not statistically significant with  $p > 0,05$ . However, at 12, 24, 36 months we only had tumor measurements of 34, 27, 8 pts by MRI scanner.

#### 4.4.4. Mean OS after GKR

Based on data of 37 low-grade gliomas treated with RGKR and followed up 6, 12, 24, 36 months, we analyse the mean OS by Kaplan-meier and found that: Mean OS was 39,53 months with CI 95%: 29,9-49,2 (Figure 3.5).

Study of Thomas Reithmeier et al on 104 pts brainstem glioma showed mean OS for all stages was 18,8 months after GKR, OS for grade II gliomas was 26,4 months, OS for grade III gliomas was 12,9 months, OS for grade IV gliomas was 9,8 months, lower than our results.

#### 4.4.6. Mean OS by age group

37 pts low-grade gliomas were distributed to age groups: < 20 years old, 20-50 years old, > 50 years old, satisfied standard comparison  $\chi^2$  for each group. Group with age < 20 years old had median OS was 24 months with 20% survival, and no

one survival at 36 months. Group with age 20-50 years old had median OS was 36 months with 40% survival after GKR at that point. Group with age >50 years old had median OS was 30 months with 50% survival at that point (Figure 3.6).

#### **4.4.7. Mean OS by gender**

Mean survival time of males was 51,22 months, CI 95% in range 37,4-65,1. Mean survival time of females was 25,35 months, CI 95%: 17,3-33,4. The difference was statistically significant with  $p < 0,05$  according to Log-rank test (Figure 3.7). In other studies, authors did not mention mean OS of males and females.

#### **4.4.8. Mean OS by structure of tumor**

Mean survival time of cyst-like tumor group: 25 months, solid tumor: 34,14 months, mixed tumor: 41,2 months (Figure 3.8). Difference verified by Log-rank test, non statistical meaning with  $p > 0,05$ .

#### **4.4.9. Mean OS by location of tumor**

Mean survival time of group with tumor in cerebral peduncle was 63,7 months, CI 95% in range 48,4-78,9; in pons was 26,4 months, CI 95% in range 21,9-30,9; in medulla oblongata was 23,3 months, CI 95% in range 18,7-27,8. Estimated survival at 18 months after GKR for group with tumor in cerebral peduncle: No death in follow up time. For group with tumor in pons and in medulla oblongata: no one survive at 36 months and 30 months (figure 3.9).

#### **4.4.10. Mean OS at variety of tumor sizes**

Group with tumor size <1cm: there is no death after GKR, group with size 1-2cm: median OS was 36 months, nhóm 2-3cm: median OS was 24 months (Figure 3.10). The difference was not statistically significant with  $P > 0,05$  (Log-rank test)

#### **4.4.11. Mean OS by Radiosurgery doses**

Mean survival time for groups of patients with dose <13Gy, 13-14Gy, >14Gy was 22,72 months with CI 95%: 18,7-26,7; 66,67 months with CI 95%: 45,7-75,6; 49 months with CI 95%: 31-67, respectively (Figure 3.11). The difference was statistically significant with  $p < 0,05$  (Log-rank test).

#### **4.4.12. Mean OS theo nhóm tumor có cerebral edema and không có cerebral edema**

Mean survival time of low-grade gliomas group without cerebral edema: 52,95 months (95%CI: 40,1- 65,8). Mean survival time of low-grade gliomas group with cerebral edema: 19,33 months (95%CI: 15,1- 23,5) (Figure 3.12). The difference was statistically significant with  $\chi^2 = 20,65$ ,  $p = 0,000 < 0,05$ .

#### **4.4.13. Mean OS by tumors with or without contrast enhancements**

Our results showed (Figure 3.13): 18,92% tumor with contrast enhancement with grade of mild in 8,11%, medium in 10,81%. Survey the survival time by Kaplan-meier of low-grade gliomas with and without contrast enhancement found that mean survival time was 22,44 months and 45,90 months, respectively.

#### **4.4.14. Mean OS in tumors with or without bleeding within tumor**

Figure 3.14 showed mean survival time in low-grade gliomas without bleeding after GKR was 30 months. One patient died after bleeding within tumor after 24 months in follow up time. The difference was not statistically significant with  $p > 0,05$  (Log-rank test).

#### **4.5. Mortality rates after GKR**

Table 3.7 showed mortality rate was highest at 3<sup>rd</sup> in follow-up period after GKR accounted for 35,1%. Total death after 3 followed years was 21 cases, accounted for 56,8%. Survey the accumulated mortality rates according to time, estimated mortality rate at 39,5 months was about 70%.

#### **4.6. Adverse events after GKR**

In our study, the most common AEs were anorexia accounted for 46%, insomnia 32,4%, headache 27%, cerebral edema 21,6%, xerostomia 18,9%, others were less common (Table 3.8). Survey the correlation between AEs such as headache, cerebral edema, anorexia, insomnia with Radiosurgery dose, the difference was not statistically significant with  $p > 0,05$ . Symptoms such as xerostomia, hair loss, dermatitis were low and response well with medicine.

### **CONCLUSION**

After studied on 37 brainstem low-grade gliomas patients treated by Radiosurgery with Rotating Gamma Knife at The Nuclear Medicine and Oncology Center Bach Mai hospital from 7/2007 đến 12/2013 we conducted these results:

#### **1. Clinical characteristics of brainstem gliomas**

Mean age at radiosurgery was 30,1±16,2 years old, from 5 to 63 years old, males accounted for 54,1%, females accounted for 45,9%. The most common age group was 20-50 years old with 56,8%. Major clinical symptoms were headache accounted for 73%; balance disorders accounted for 70,3%; hemiparesis (62,2%); vomiting accounted for 46%; vision loss (43,2%), phoria (40,5%), narrowed field of vision 40,5%, others were less common.



## 2. Typical images to confirm diagnosis of low-grade brainstem glioma on CT, MRI, MRS

Characteristics	Percentage %	Metabolite	
Tumor with clear border	86,49%	Cho/NAA	1,85±0,21
Low density	89,19%	Cho/Cr	1,77±0,25
Solid tumor	78,38%	NAA/Cr	1,82±0,21
Non contrast enhancement within tumor	18,92%		
Tumor hypointense on t1	89,19%		
Tumor hyperintense on t2	94,59%		

## 3. Treatment results

### 3.1. Clinical response

Clinical symptoms were improved according to KPS score after GKR: rates of improvement in group I with good KPS score (80-100 score) were increased gradually over time, before Tx was 24,3% and after GKR 6,12,24,36 months were 24,3%; 26,5%; 29,6% and 62,5%, respectively. Mean size of tumor reduced gradually over time, before Tx mean size of tumor was 1,87±0,51cm, after GKR 6,12,24,36 months were 1,99±0,5cm; 1,6±0,47cm; 1,33±0,59cm; 1,15±0,48cm respectively.

### 3.2. Mean OS by Kaplan-Meier: 39,53 months.

- Mean OS in females was 25,35 months; males was 51,22 months.

- Median OS by age group: <20 years old, 20-50 years old, > 50 years old were 24; 36 and 30 months, respectively.

- Mean OS of cyst-like tumor, solid tumor, mixed tumor were 25 months, 34,14 months, 41,2 months, respectively; Mean OS of group with tumor in cerebral peduncle, pontine, medulla oblongata were 63,7 months, 26,4 months, 23,3 months, respectively; Mean OS of group with tumor size 1-2cm, >2-3cm were 36 months, 24 months respectively, group with tumor size <1cm had no death; Mean OS of group with and without cerebral edema were 19,33 months, 52,95 months, respectively; of group with and without contrast enhancement were 22,44 months, 45,9 months respectively; of group with and without bleeding within tumor were 24 months, 30 months, respectively.

- Mean OS of group with prescribed radiation dose <13Gy was 22,72 months, 13-14Gy: 66,67 months, >14Gy: 49 months.

**3.3. Adverse effects after GKR:** The most common AE after GKR was anorexia, accounted for 46%; insomnia accounted for 32,4%; headache accounted for 27%; xerostomia 18,9%; cerebral edema accounted for 21,6%, others were less common.

**3.4. Mortality rates:** Mortality rate at 1<sup>st</sup> year after RGK was 8,1%; 2<sup>nd</sup> year was 13,5%; 3<sup>rd</sup> year was 35,1%. Total death after 3 years was 21 pts, accounted for 56,8%.