

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN VĂN HỌC

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRẦN VĂN HỌC

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

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Cán bộ hướng dẫn:

1. PGS.TS. Nguyễn Văn Thắng
2. GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

HÀ NỘI - 2016

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả lòng kính trọng và sự biết ơn chân thành, nhân dịp hoàn thành bản luận án này, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

PGS.TS Nguyễn Văn Thắng thuộc Bộ môn Nhi trường Đại học Y Hà Nội, Thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi kiến thức và kinh nghiệm trong quá trình hoàn thiện luận án.

GS.TS Nguyễn Thanh Liêm, Nguyên Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, Thầy đã truyền đạt kinh nghiệm, phương pháp nghiên cứu khoa học và tổ chức nhóm nghiên cứu đa chuyên ngành Thần kinh liên quan Ung thư, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành nghiên cứu đề tài u tiểu não đạt kết quả tốt nhất.

Tôi cũng xin bày tỏ sự cảm ơn sâu sắc tới:

- Ban lãnh đạo khoa, cùng các đồng nghiệp, nhân viên khoa Thần kinh và nhóm nghiên cứu điều trị u não tại Bệnh viện Nhi Trung ương đã cộng tác và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

- Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương và các Khoa, Phòng, Ban liên quan đã tạo mọi điều kiện cho tôi thực hiện đề tài nghiên cứu.

- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng sau Đại học, các Nhà khoa học, các Thầy, Cô thuộc Bộ môn Nhi, Bộ môn chuyên ngành liên quan đề tài nghiên cứu đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi hoàn thiện luận án khoa học.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn những người thân trong gia đình, đồng nghiệp và bạn bè thân thích đã động viên và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu khoa học.

Hà Nội ngày 08 tháng 11 năm 2016

Tác giả

TRẦN VĂN HỌC

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Trần Văn Học**, nghiên cứu sinh khóa 28, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan.

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của các Thầy:
 - Hướng dẫn 1: **PGS.TS. Nguyễn Văn Thắng**
 - Hướng dẫn 2: **GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm**
2. Công trình này không trùng lặp với bất cứ nghiên cứu nào khác đã công bố tại Việt Nam và Thế giới.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 08 tháng 11 năm 2016

Người viết cam đoan

Trần Văn Học

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

ALNS	Áp lực nội sọ
BN	Bệnh nhân
BNPT	Bệnh nhân phẫu thuật
cGy	0,01 đơn vị liều xạ (centigrey)
CHT	Cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging - MRI)
CLVT	Cắt lớp vi tính (Computerized Tomography - CT)
CTA	Chụp cắt lớp điện toán mạch máu (Computerized Tomography Angiography)
Cs	Cộng sự
Gy	Đơn vị liều xạ (grey)
HIV	Human Immuno-deficiency Virus (Vi rút gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người)
IQ	Intelligence Quotient (chỉ số phát triển trí tuệ)
NS	Năm sinh
NT-OB	Não thất - ổ bụng
PT	Phẫu thuật
TN	Tiểu não
TV	Tử vong
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. ĐỊNH NGHĨA.....	4
1.2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VÀ TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU U TIỂU NÃO	5
1.2.1. Tần số mắc bệnh	5
1.2.2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ	8
1.3. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU VÀ CHỨC NĂNG TIỂU NÃO, HỐ SAU. 10	
1.3.1. Một số đặc điểm giải phẫu tiểu não và vùng hố sau.....	10
1.3.2. Chức năng tiểu não	13
1.4. PHÂN LOẠI U NÃO.....	14
1.5. ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC U TIỂU NÃO THEO ĐỊNH KHU	18
1.5.1. Biểu hiện lâm sàng u tiểu não theo định khu trong não	18
1.5.2. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh và chọc dò dịch não tủy trong chẩn đoán u não và u tiểu não	22
1.6. ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC U TIỂU NÃO THEO MÔ BỆNH HỌC	25
1.6.1. U nguyên tủy bào.....	25
1.6.2. U tế bào hình sao tiểu não	27
1.6.3. U màng não thất.....	31
1.6.4. Một số khối u khác ít gặp ở tiểu não	33
1.7. ĐIỀU TRỊ.....	34
1.7.1. Nguyên lý chung điều trị u não	34
1.7.2. Điều trị một số loại u	38
1.7.3. Hậu quả, biến chứng của phương pháp điều trị	41
1.7.4. Điều trị phục hồi chức năng và giảm nhẹ.....	46
1.7.5. Tiên lượng điều trị các khối u tiểu não	48

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	50
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	50
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	50
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhi	50
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ.....	50
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	51
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu	51
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	51
2.2.3. Tổ chức nghiên cứu:	51
2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu	52
2.2.5. Nội dung nghiên cứu và cách đánh giá.....	53
2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU	69
2.4. ĐẠO ĐỨC Y HỌC CỦA ĐỀ TÀI	69
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	70
3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ MÔ BỆNH HỌC	70
3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng.....	70
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng	73
3.1.3. Một số đặc điểm chung về hình ảnh bệnh lý trên phim cộng hưởng từ	76
3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học.....	77
3.1.5. Sự thay đổi giữa các u theo mô bệnh học về đặc điểm lâm sàng và hình ảnh bệnh lý trên cộng hưởng từ	80
3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ	86
3.2.1. Kết quả điều trị chung	86
3.2.2. Đánh giá kết quả điều trị theo phác đồ và thể bệnh.....	91
3.2.3. Các bất thường thần kinh, tâm thần do bệnh và liệu pháp điều trị.....	94
3.2.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sống và tử vong của từng loại u theo mô bệnh học	96

Chương 4: BÀN LUẬN.....	101
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ MÔ BỆNH HỌC	101
4.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng.....	101
4.1.2. Chẩn đoán u tiểu não	104
4.2. NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	116
4.2.1. Nhận xét kết quả điều trị của u tiểu não nói chung.....	116
4.2.2. Đánh giá kết quả của các u mô bệnh học theo phác đồ điều trị	118
4.2.3. Các bất thường về thần kinh, tâm thần sau điều trị	130
4.2.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sống và tử vong của từng loại u mô bệnh học tiểu não	133
KẾT LUẬN	139
KIẾN NGHỊ.....	141
MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	142
CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	143
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Các u não phổ biến ở trẻ em: vị trí khối u và bản chất mô học ^(*) ...	15
Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi và giới.....	71
Bảng 3.2. Phân bố theo vùng dân cư.....	71
Bảng 3.3. Phân bố trẻ mắc bệnh theo tháng, năm.....	72
Bảng 3.4. Thời gian từ khi triệu chứng u đầu tiên đến khi nhập viện	73
Bảng 3.5. Triệu chứng khởi phát.....	74
Bảng 3.6. Các triệu chứng lâm sàng tại thời điểm nhập viện.	75
Bảng 3.7. Đặc điểm hình ảnh u tiểu não trên phim chụp cộng hưởng từ	76
Bảng 3.8. Phân bố u tiểu não theo đặc điểm mô bệnh học và tuổi trung bình mắc bệnh	77
Bảng 3.9. Phân bố u tiểu não theo đặc điểm mô bệnh học, giới và nhóm tuổi... ..	78
Bảng 3.10. Phân loại mô bệnh học theo mức độ ác tính (WHO)	79
Bảng 3.11. Sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng	80
Bảng 3.12. Sự thay đổi về đặc điểm hình ảnh trên phim cộng hưởng từ.....	81
Bảng 3.13. Sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng	82
Bảng 3.14. Sự thay đổi về các đặc điểm hình ảnh trên phim cộng hưởng. ...	83
Bảng 3.15. Sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng	84
Bảng 3.16. Sự thay đổi về đặc điểm hình ảnh bệnh lý trên phim cộng hưởng từ. ..	85
Bảng 3.17. Tình hình bệnh nhân sống và tử vong tại thời điểm các năm theo dõi ..	86
Bảng 3.18. Tình hình bệnh nhân sống và tử vong theo các năm theo dõi	87
Bảng 3.19. So sánh kết quả sống và tử vong đến thời điểm kết thúc nghiên cứu theo các loại mô bệnh học.....	89
Bảng 3.20. Đánh giá kết quả phẫu thuật qua hình ảnh cộng hưởng từ.....	90
Bảng 3.21. Tổng hợp kết quả điều trị của các phương pháp	91
Bảng 3.22. Kết quả điều trị u nguyên tủy bào	92
Bảng 3.23. Kết quả điều trị của u tế bào hình sao	93

Bảng 3.24. Kết quả điều trị của u màng não thất.....	94
Bảng 3.25. Các di chứng của bệnh nhân còn sống	94
Bảng 3.26. Tình trạng phát triển trí tuệ sau điều trị các loại u tiểu não.....	95
Bảng 3.27. Thời điểm tử vong liên quan với kích thước khối u.....	97
Bảng 3.28. Thời gian sống thêm của bệnh nhân tử vong liên quan khối u xâm lấn và di căn	98
Bảng 3.29. Một số yếu tố liên quan chính đến số sống và tử vong ở bệnh nhân u tiểu não nói chung	99
Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ các loại u tiểu não với các tác giả Gjerris, Chang ..	113
Bảng 4.2. So sánh về tỷ lệ sống của bệnh nhân u tiểu não với tác giả Quinn.....	118
Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ sống sau 1 và 5 năm với tác giả Jacqueline R.F	120

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tuổi và giới.....	70
Biểu đồ 3.2. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện theo mỗi loại mô bệnh học.....	74
Biểu đồ 3.3. Đường Kaplan – Meier chung	88
Biểu đồ 3.4: Đường Kaplan - Meier của 3 nhóm u thường gặp theo mô bệnh học	89
Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ bệnh nhân theo số lần phẫu thuật.....	90
Biểu đồ 3.6: Bệnh nhân sống, tử vong của từng năm đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.....	92
Biểu đồ 3.7. Bệnh nhân sống, tử vong đến thời điểm kết thúc nghiên cứu theo nhóm tuổi và mô bệnh học.....	96

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Hình ảnh cộng hưởng từ u tiểu não.....	4
Hình 1.2. Tỷ lệ trung bình u não trẻ em trong 1.000.000 dân tại Hoa Kỳ từ 1997 - 2001	5
Hình 1.3. Vị trí tiểu não trong.....	11
Hình 1.4. Phân chia tiểu não	12
Hình 1.5. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính u tiểu não	22
Hình 1.6. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ u tiểu não.....	22
Hình 1.7. U nguyên tủy bào	25
Hình 1.8. U tế bào hình sao tiểu não	30
Hình 1.9. U màng não thất.....	32
Hình 4.1. Hình ảnh CHT sọ não trước và sau phẫu thuật.....	123
Hình 4.2. Mô bệnh học khối u.....	124
Hình 4.3. Một số hình ảnh liên quan bệnh nhân Tràng Ngọc L	127
Hình 4.4. Một số hình ảnh về bệnh nhân Nguyễn Văn Minh H.....	130

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các u não của hệ thần kinh trung ương chiếm khoảng 20% các khối tăng sinh ở trẻ em dưới 15 tuổi. Số bệnh nhi mắc u não khá phổ biến trong nhóm các bệnh ung thư, chỉ đứng sau bệnh bạch cầu cấp. Các u não ở trẻ em thường gặp nhất ở vùng hố sau, trong đó u tiểu não chiếm hàng đầu về tỷ lệ mắc và tử vong [1].

U tiểu não gồm các khối u phát sinh từ thùy nhộng, bán cầu tiểu não. Đa số các tác giả gộp cả u phát sinh từ màng não thất IV vào các u tiểu não vì u này có thể xâm lấn vào nhu mô tiểu não và cũng như các u tiểu não chính thức, xâm lấn vào não thất IV và thân não gây nên bệnh cảnh lâm sàng tương tự nhau [2],[3]. U tiểu não chiếm 25 – 40% tổng số u não trẻ em, các khối u có thể là tiên phát nếu các tế bào ung thư phát sinh từ tiểu não, có thể là thứ phát nếu các tế bào ung thư di căn từ phổi, thận, đại tràng[1],[3].

Các u tiểu não, về mô bệnh học, chủ yếu gồm ba loại là u nguyên tủy bào (medulloblastoma), u tế bào hình sao (astrocytoma), u màng não thất (ependymoma) và một số loại u khác hiếm gặp, như u đám rối mạch mạc phát triển từ đám rối mạch mạc của não thất IV (choroid plexus), u tế bào mầm (germ cell tumors), u tổ chức biểu bì (dermoid tumor).... [4],[5],[6].

U nguyên tủy bào là một trong các u tiểu não nguyên phát ác tính phổ biến ở trẻ em chiếm xấp xỉ 15 - 20% của tất cả u thuộc hệ thần kinh trung ương và 30 - 40% các u ở vùng hố sau [2]. U tế bào hình sao cũng xảy ra phổ biến ở vùng tiểu não và đứng thứ hai sau u nguyên tủy bào, u này chiếm 10 - 20% của tất cả u não trẻ em và chiếm 30 - 40% u vùng hố sau [7]. Đây là loại u lành tính nhất trong các loại ung thư não. U màng não thất chiếm khoảng 10% khối u của hệ thần kinh trung ương và tỷ lệ mắc cao nhất ở trẻ dưới 5 tuổi.

Nguyên nhân gây nên các u não nói chung cũng như u tiểu não nói riêng vẫn chưa được biết rõ. Ngày nay, người ta thấy nhiều trường hợp có yếu tố bất thường về di truyền (do tổn thương gen hoặc nhiễm sắc thể) xảy ra trong thời kỳ phát triển của thai nhi hoặc sau sinh. Phơi nhiễm với các độc tố môi trường hoặc vi rút còn đang tiếp tục được nghiên cứu để làm sáng tỏ [8].

Tiên lượng nặng nhất và gây tử vong cao thường gặp ở u màng não thất sau đến u nguyên tủy bào, u tế bào hình sao là u lành tính nhất. Những yếu tố tiên lượng chủ yếu phụ thuộc vào chẩn đoán sớm, xác định đúng thể bệnh và điều trị kịp thời, kết hợp giữa các phương pháp phẫu thuật, xạ trị, hóa trị liệu tùy từng loại u. Tỷ lệ sống trên 5 năm đối với u nguyên tủy bào hiện nay có thể đạt được từ 60 - 80%. Các u tế bào hình sao có tỷ lệ sống kéo dài hơn vì phần lớn là các u sao bào lông lành tính, nếu cắt bỏ hết u tỷ lệ sống qua khỏi rất cao và kéo dài đến 95% trường hợp [6].

Hiện nay, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học cũng như các phương pháp điều trị phẫu thuật định vị, phẫu thuật dao gamma (gamma knife), xạ trị và hóa trị liệu ung thư ngày càng tiến bộ, do đó tiên lượng cũng như chất lượng cuộc sống của trẻ mắc bệnh ngày càng được cải thiện rõ rệt [3],[8].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về u tiểu não còn chưa nhiều. Năm 1989, Nguyễn Chương “Góp phần nghiên cứu chẩn đoán u tiểu não ở trẻ em” [9]. Năm 1996, Nguyễn Thị Quỳnh Hương “Đối chiếu lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính u tiểu não ở trẻ em” [10]. Các nghiên cứu này thực hiện trong điều kiện phương tiện chẩn đoán và khả năng điều trị bệnh ung thư ở nước ta những năm trước còn hạn chế, các nghiên cứu về chẩn đoán dựa vào lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (CLVT) sọ não, do đó kết quả điều trị còn nhiều hạn chế. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào về u tiểu não ở trẻ em bổ sung

cho hai nghiên cứu trên. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài: “***Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả điều trị u tiểu não ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương***”. Với hai mục tiêu:

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

Kết quả thu được của đề tài sẽ góp phần làm sáng tỏ về lâm sàng, chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh ung thư nói chung và bệnh u tiểu não nói riêng ở trẻ em hiện nay, đồng thời cũng đưa ra được các khuyến nghị trong công tác quản lý và cứu chữa, chăm sóc trẻ mắc bệnh u não ở nước ta.

Chương 1

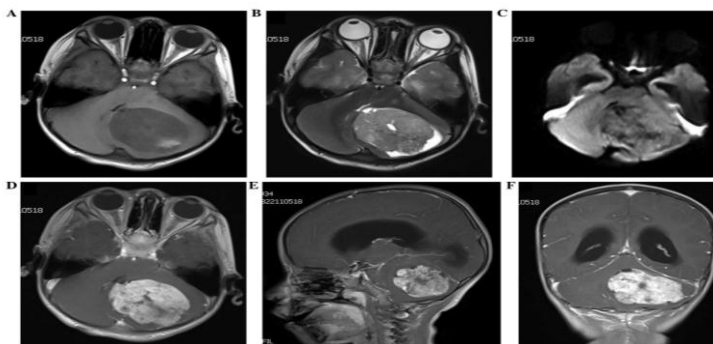
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐỊNH NGHĨA

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới: U não là khối u trong sọ xuất phát từ những nguồn gốc khác nhau, như: nhu mô não, màng não, dây thần kinh sọ, các mạch máu, tuyến yên... và các khối u di căn vào trong sọ. U não có hai loại lành tính và ác tính tùy theo đặc điểm tế bào[11].

U tiểu não là những khối u nằm ở vùng hố sau. Các u này gồm hai loại tiên phát và thứ phát. Các u tiên phát là những khối u có nguồn gốc từ tiểu não. Các u thứ phát là các khối u do di căn từ các phần khác của cơ thể, như đại tràng, phổi, thực quản và một số nơi khác [2].

Về mô bệnh học u tiểu não gồm hai loại chính là u tế bào hình sao (astrocytoma) và u nguyên tủy bào (medulloblastoma). U tế bào hình sao từ nguồn gốc tiểu não có các tế bào lành tính và ác tính. Trái lại u nguyên tủy bào thuộc loại rất ác tính, chiếm 20% toàn bộ các khối u não ở cả trẻ em và người lớn. U màng não thất (ependymoma) có nguồn gốc từ màng não thất của não thất IV gắn liền với tiểu não, những u này có thể xâm lấn vào tiểu não chính thức và có thể xâm lấn vào thân não, biểu hiện lâm sàng như u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao, và được gộp vào các u vùng tiểu não [11],[12].

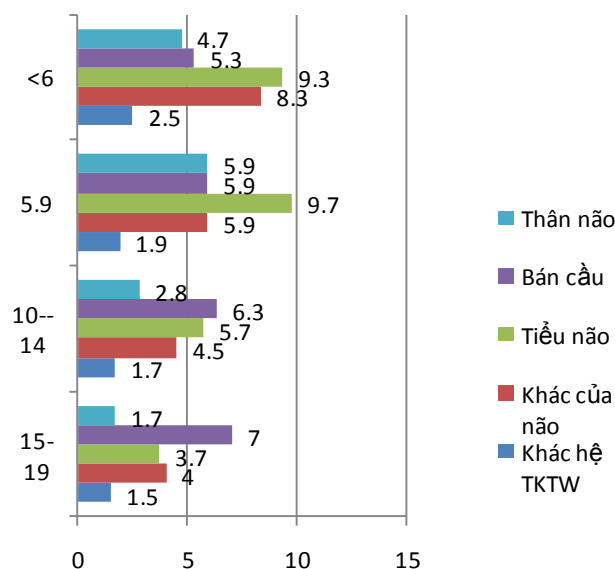


Hình 1.1. Hình ảnh cộng hưởng từ u tiểu não

(Theo Hoàng Đức Kiệt: Phương pháp tạo ảnh cộng hưởng từ [13])

1.2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VÀ TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU U TIỂU NÃO

1.2.1. Tần số mắc bệnh



Hình 1.2. Tỷ lệ trung bình u não trẻ em trong 1.000.000 dân tại Hoa Kỳ từ 1997 - 2001 (theo Michael E. C và Patricia)[2]

Các u của hệ thần kinh trung ương chiếm gần 20% tổng số các u tăng sinh ở trẻ em dưới 15 tuổi, các u này chỉ đứng sau bệnh bạch cầu cấp. Nghiên cứu dịch tễ ở Đức từ 1990 - 1999 với 3268 trẻ dưới 15 tuổi bị u não, người ta thấy tỷ lệ mắc mỗi năm là 2,6/100.000 trẻ, trong đó u tiểu não chiếm tỷ lệ khá cao trong các u não nói chung (27,9% tổng số) [4]. Trên biểu đồ hình 1.2 cho thấy, ở các nhóm < 6 tuổi và 5 - 9 tuổi, u tiểu não chiếm tỷ lệ cao nhất (9,3 - 9,7/ 1.000.000 dân) và giảm hơn ở nhóm 10 - 14 tuổi, 15 - 19 tuổi (5,7 và 3,7/ 1.000.000 dân) [2].

Tỷ lệ mắc ung thư hàng năm nói chung ở Hoa Kỳ là 15 - 20/100.000 người, trong đó u não là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở người dưới 35 tuổi. Xấp xỉ 3700 bệnh nhân u não trẻ em và vị thành niên mỗi năm. Tỷ lệ

mắc trẻ dưới 20 tuổi là 45/1.000.000 trẻ mỗi năm, cao nhất ở độ tuổi dưới 5 (xấp xỉ 52 bệnh nhân/ 1.000.000 trẻ mỗi năm [8],[12].

Thống kê từ 2003 - 2007 ở Canada, có 1039 người bị ung thư hệ thần kinh trung ương, trong đó 16% ung thư ở trẻ em; với tỷ lệ 44% u tế bào hình sao, 20% khối u có nguồn gốc trong sọ và tủy sống, 10% là u màng não thất. Tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ dưới 5 tuổi là 30%, trẻ dưới 10 tuổi là 75%. Vị trí khối u phổ biến nhất ở vùng hố sau [14].

Theo báo cáo của khoa giải phẫu bệnh, bệnh viện Alsabah (Kuwait), trên các tiêu bản của bệnh nhân u não được xem xét mô bệnh học từ 1995 - 2011. Trong thời kỳ này, 75 trẻ trai (49%) và 77 trẻ gái (51%) đã được xác định mô bệnh học là u não nguyên phát. Các trẻ mắc u não bao gồm 122 trẻ từ 0 - 14 tuổi và 30 trẻ từ 15 - 19 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh trẻ trai so với trẻ gái là 1,03 và 0,76 đối với thanh thiếu niên. Tỷ lệ mắc bệnh tính theo tất cả các nhóm tuổi là 11,2/ triệu người/ năm. Trẻ mắc bệnh ở nhóm 1 - 4 tuổi mắc cao nhất (33%). U não phổ biến nhất ở trẻ em là u tế bào hình sao (37%), u có nguồn gốc bào thai (31%), u màng não thất (8%), u tuyến yên (23%) và u nguyên bào thần kinh đệm (15%). Vị trí u phổ biến nhất ở vùng tiểu não (47%) [4].

U tế bào hình sao chiếm 10 - 20% tất cả các u não trẻ em, phổ biến thứ hai ở vùng hố sau, và chiếm 30 - 40% của tất cả các u hố sau ở trẻ em [6]. Các u tế bào hình sao thường gặp là bậc thấp ở trẻ em và hiếm hơn ở người lớn. Khi u tế bào hình sao bậc thấp ở người lớn, thường gặp hơn ở nhóm lan tỏa hoặc không phải u sao bào lông (non – pilocytic astrocytoma). Các u tế bào hình sao lan tỏa (diffuse astrocytoma) cũng thường gặp ở trẻ em. Tỷ lệ mắc cao nhất đối với u tế bào hình sao tiểu não ở nửa sau thập niên tuổi đầu tiên, cao thứ hai là nửa đầu thập niên tiếp theo [6].

U nguyên tủy bào là khối u ác tính nhất, chiếm 15 - 20% tất cả các u não và 30 - 40% của khối u vùng hố sau ở lứa tuổi này và vào khoảng 6 trường

hợp cho 1 triệu dân mỗi năm ở Hoa Kỳ [2], tuổi thường gặp nhất là 3 - 8 tuổi, có ưu thế trẻ trai nhiều hơn trẻ gái (tỷ lệ khoảng 1,5:1). Có một số nghiên cứu cho thấy u nguyên tủy bào có tính chất gia đình ở trẻ sinh đôi. U nguyên tủy bào có thiên hướng di căn theo đường dịch não tủy gây khối u ở tủy từ 11 - 43% các trường hợp được chẩn đoán [2],[15].

U màng não thất là khối u bắt nguồn từ màng não thất, lớp lót các khoang não tủy sống. Ở trẻ em, u màng não thất thường ở trong sọ, khu trú thường gặp nhất ở não thất IV, tỷ lệ mắc ở trẻ trai và gái là tương đương nhau, tuổi trung bình được chẩn đoán là 5 tuổi, 25 - 40% trẻ mắc nhỏ hơn 2 tuổi [2],[4],[8]. Theo báo cáo từ trung tâm ghi nhận bệnh nhân u não Hoa Kỳ (CBTRUS - Central Brain Tumours Registry of the United States), năm 2006 - 2010 đối với tất cả u não nguyên phát ở hệ thần kinh trung ương, tỷ lệ là 6,5 trường hợp trên 100.000 người/ năm, u màng não thất chiếm 1,9% tất cả u não nguyên phát. Xấp xỉ 2100 trường hợp u màng não thất mới được chẩn đoán mỗi năm, trong đó trẻ em 0 - 4 tuổi là 6%, và 15 - 19 tuổi là 5%. Ở người lớn, u màng não thất chiếm 1,9% tất cả các u hệ thần kinh trung ương được chẩn đoán. Tỷ lệ sống sau năm năm đối với u màng não thất trẻ em tại Hoa Kỳ là 73% [16].

Theo Akay K.M (Nhật bản) qua 27 trường hợp u tiểu não được phẫu thuật, tác giả thấy u sao bào lông (pilocytic astrocytoma) 48,2%, u nguyên tủy bào (medulloblastoma) 22,2%, u màng não thất (ependymoma) 18,5%, u sao bào bất thực sản (anaplastic astrocytoma) 3,75%, u tế bào thần kinh đệm ít đuôi gai dạng nang (cystic oligodendroglioma) 3,7%, u nguyên bào mạch máu (hemangioblastoma) 3,7% [17]. Một số u vùng tiểu não hiếm gặp: u đám rối mạch mạc (choroid plexus papilloma), u hạch thần kinh (ganglioma), u nang bì (dermoid cyst), u nang dạng bì (epidermoid cyst), u quái dạng cơ vân không điển hình (atypical teratoid/ rhabdoid tumours)...[17].

Việc điều trị đã có nhiều tiến bộ từ vài thập kỷ gần đây, nhưng u não ở trẻ em vẫn còn là bệnh nặng, chi phí điều trị cao, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm chung cho toàn bộ các loại u não là 64% [2],[16].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về khối u tiểu não chưa nhiều, đặc biệt nghiên cứu về mô bệnh học ung thư. Năm 1989, Nguyễn Chương có đề tài nghiên cứu: “Góp phần nghiên cứu u tiểu não ở trẻ em” [9]. Năm 1996, Nguyễn Thị Quỳnh Hương nghiên cứu: “Đôi chiếu lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính u tiểu não ở trẻ em” [10]. Hai nghiên cứu này chủ yếu mô tả về các dấu hiệu lâm sàng, việc chẩn đoán chủ yếu dựa vào các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não, chưa đề cập về mô bệnh học của khối u tiểu não. Ngoài ra, gần đây có một số nghiên cứu chủ yếu về khối u não nói chung, chưa có chủ đề nào đi sâu nghiên cứu riêng về khối u tiểu não trẻ em.

1.2.2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ

1.2.2.1. Nguyên nhân

Hiện nay, người ta chưa phát hiện được nguyên nhân thực sự nào gây nên các khối u não nói chung và u tiểu não nói riêng ở trẻ em [8],[12]. Tuy vậy, các tác giả đã thấy một số tình trạng bệnh như u xơ thần kinh, hội chứng Li - Fraumeni, một số hội chứng tăng sinh tế bào cục bộ, như hội chứng Turcot, một số hội chứng thiếu hụt miễn dịch như hội chứng Wiskott - Aldrich và thất điều giãn mạch có tỷ lệ u não và bệnh bạch cầu cao hơn nhiều lần so với tỷ lệ mới mắc của các bệnh ác tính khác [2].

Vấn đề di truyền trong u não được tập trung nghiên cứu trong vài thập kỷ gần đây và phát triển nhanh chóng ở các nước tiên tiến nhưng vẫn còn trong giai đoạn thử nghiệm. Thêm nữa, những bệnh nhân có yếu tố gia đình, yếu tố di truyền tế bào, di truyền phân tử tăng lên cùng với tăng sự hiểu biết cơ chế phát triển u [11],[12]. Yếu tố di truyền tế bào có thể liên quan một số loại u. Tổn thương nhiễm sắc thể 22 có thể liên quan tới u bao thần kinh, mất đoạn gen

cánh ngắn nhiễm sắc thể số 10 hoặc nhiễm sắc thể số 11 có liên quan đến u thần kinh đệm ít đuôi gai, hay như mất đoạn gien của cánh ngắn nhiễm sắc thể số 9 hoặc cánh dài nhiễm sắc thể 17 trong 30 – 40% u nguyên tủy bào [12].

Nguyên nhân chính xác của u nguyên tủy bào cũng chưa được biết rõ, tuy nhiên một số tác giả cho rằng loại u này có thể do những thay đổi về gien và nhiễm sắc thể xảy ra trong quá trình phát triển thai và sau sinh. U nguyên tủy bào cũng được thấy trong hội chứng Gorlin cũng như hội chứng Turcot. Sự đột biến tái diễn ở các gen CTNNB1, PTCH1, MLL2, SMARCA4, DDX3X, CTDNEP1, KDM6A và TBR1 đã được nhận biết ở nhiều trường hợp u nguyên tủy bào [2],[8],[12].

U tế bào hình sao: đa số bệnh nhân bị u tế bào hình sao tiểu não không xác định được nguyên nhân. Người ta thấy một tỷ lệ cao khối u này kết hợp với u xơ thần kinh tuýp 1. Đối với các trường hợp u tế bào hình sao bậc thấp, các hiểu biết về sinh học ngày càng rõ hơn. Các nghiên cứu di truyền tế bào đã chỉ ra đa số khối u không có bất thường di truyền tế bào. Các đột biến hoạt hóa ung thư BRAF đã chỉ thấy có liên quan với một số u sao bào lông tiểu não. Đa số trường hợp do sự kết nối các bất thường protein, các liên hợp nhân lên BRAF-KIAA1549 nguyên phát, tuy nhiên các bất thường protein liên hợp hoạt hóa khác đã được đề cập đến, cũng như một số đột biến điểm thường ít gặp [2],[8],[12].

U màng não thất cũng như các loại u não nói chung về nguyên nhân cũng chưa được xác định rõ.

Tìm hiểu cha mẹ những trẻ bị u não có thể có các yếu tố phơi nhiễm hóa chất. Sự chiếu xạ trong tử cung đã liên quan đến tỷ lệ tăng phát triển u. Các yếu tố môi trường, độc chất cũng có những vai trò nhất định như thuốc, phức hợp có ni tơ và sóng từ trường có liên quan đến sự phát sinh u nguyên tủy bào. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu đến vấn đề này mới là bước đầu và chưa thống nhất [8],[18],[19].

1.2.2.2. Các yếu tố nguy cơ

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy u não và u tiểu não có tỷ lệ nam mắc cao hơn nữ, mắc cao nhất ở lứa tuổi 3 - 12. Các nghiên cứu về tổn thương di truyền học phân tử được phát triển tiếp tục phát hiện những bất thường liên quan đến một số loại u não, từ đó có thể hiểu được sinh bệnh học của phát triển khối u. Sinh học phân tử cũng giúp biết được độ ác tính của các khối u. Một số gen có tác dụng kìm chế sự phát triển, trong khi một số gen lại kích thích sự phát triển các khối u [2],[11],[12].

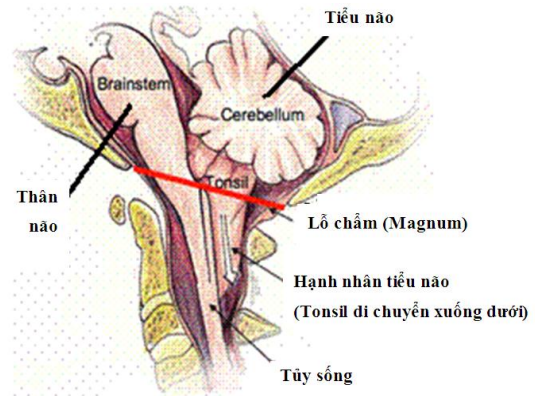
Ngoài ra, một số yếu tố mắc phải như ảnh hưởng của tia xạ, thuốc lá, một số vi rút có liên quan làm tăng nguy cơ phát triển u đám rối mạch mạc và u màng não thất như Herpes, Polyoma. Nhiễm vi rút Epstein - Barr và HIV có ảnh hưởng đến miễn dịch và cấu tạo tế bào. Cấy ghép các tổ chức do sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, nhiễm một số vi rút (thủy đậu, herpes) có liên quan đến u thần kinh đệm bậc thấp. Đến nay chưa có bằng chứng thuyết phục về yếu tố nguy cơ của sử dụng điện thoại di động gây nên u não [2],[12],[19].

1.3. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU VÀ CHỨC NĂNG TIỂU NÃO, HỐ SAU

1.3.1. Một số đặc điểm giải phẫu tiểu não và vùng hố sau

Tiểu não là một cấu trúc quan trọng trong não bộ. Tổ chức này chủ yếu đáp ứng làm cho các vận động phù hợp, và còn đóng góp vai trò quan trọng trong quá trình học tập, kiểm soát trương lực cơ cũng như khởi xướng cho những đáp ứng thích thú, vui mừng hoặc sợ hãi. Chức năng thực sự của tiểu não đã được bàn luận trong những năm gần đây, và đến nay những chức năng tiểu não đã được xác định rõ ràng.

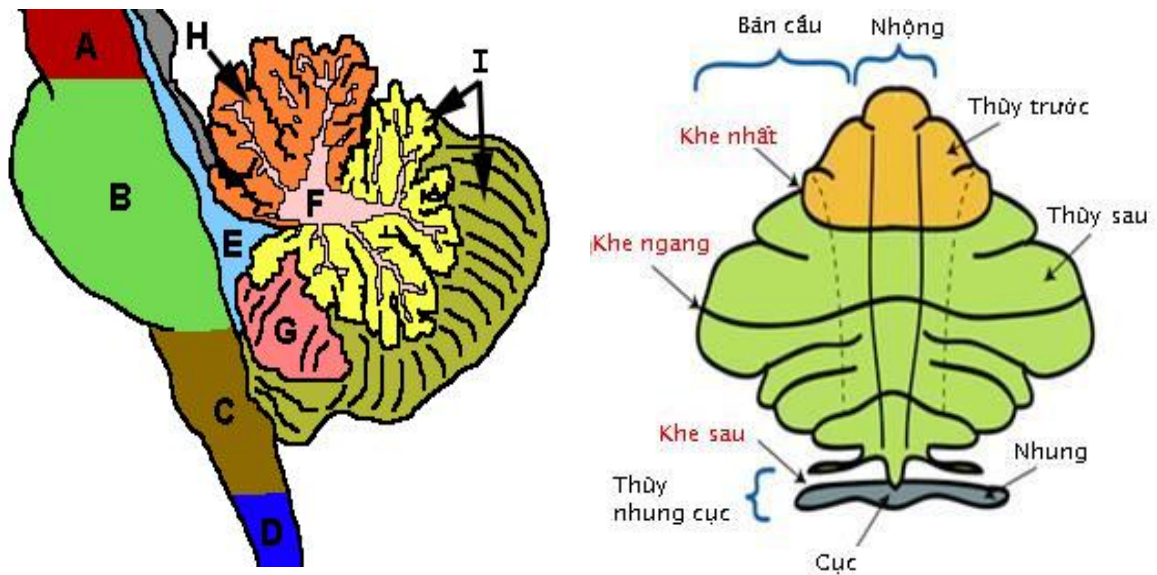
Tiểu não nằm ở phần dưới sau của đại não, ngăn cách với đại não bằng lẽu tiểu não, nối với thân não bởi ba đôi cuống tiểu não. Tiểu não được chia thành hai bán cầu nằm ở hai bên một eo hẹp trên đường giữa gọi là nhộng. Bề mặt của tiểu não có những rãnh song song cách nhau những quãng ngắn, tương phản hẳn với những hõm rộng không đều nhau của đại não (Hình 1.3). Những rãnh song song này làm cho lớp mô mỏng liên tục trên bề mặt tiểu não (vỏ tiểu não) gấp lại theo kiểu một cái đàn ác coóc. Ở bên trong vỏ tiểu não là một số loại noron được sắp xếp một cách rất có trật tự, trong đó những noron quan trọng nhất là các tế bào Purkinje và các tế bào hạt. Mạng lưới noron phức tạp này đảm bảo khả năng xử lý nhiều thông tin đến mà kết quả tổng hợp là thông tin đầu ra gửi đến các nhân sâu [18],[20].



Hình 1.3. Vị trí tiểu não trong vùng hố sau

Theo Nguyễn Quang Quyền: Bài giảng giải phẫu học (1993) [20]

Dựa trên hình dáng bề mặt, từ trên xuống dưới, có thể phân biệt được ba thùy của tiểu não là thùy nhung cục, thùy trước (nằm trên khe chính - primary fissure) và thùy sau (nằm ở dưới khe chính). Nếu bỏ riêng thùy nhung cục ra (có các tiếp nối và chức năng riêng), phần còn lại của tiểu não có thể được phân chia về mặt chức năng thành 2 phần: phần trong là tủy sống - tiểu não (spinocerebellum) và phần ngoài lớn hơn là đại não - tiểu não (cerebrocerebellum).



Hình 1.4. Phân chia tiểu não

Theo Kimber – Gray – Stadpole (1993): *Anatomy and physiology* [18]

A. Tiểu não và các vùng bao quanh; **B. Sơ đồ các phần của tiểu não.**
hướng nhìn dọc tới bán cầu phải.

A: Trung não B: Cầu não.
 C: Hành não. D: Tuỷ sống
 E: Não thất bốn. F: Cây sống.
 G: Hạch nhân. H: Thùy trước.
 I: Thùy sau.

Nhìn từ trên xuống một tiểu não được duỗi phẳng ra, cho thấy thùy nhộng, bán cầu và 3 thùy: thùy trước (vàng), thùy sau (xanh nhạt) và thùy nhung cục (xanh xẫm).

Phía trước tiểu não là thân não và não thất IV

- *Thân não* gồm: hành não, cầu não, trung não. Hành não (medulla oblongata) hay hành tủy do bọng não sau tạo thành, là phần thấp nhất của thân não, là nơi qua lại của thân kinh đi từ sọ não xuống và tuỷ sống lên. Hành não chứa nhiều trung khu thần kinh quan trọng, như: hô hấp, nhịp tim, bài tiết, ho, nôn, hắt hơi, chớp mắt..., là trung tâm vận mạch, chuyên hoá và có cấu trúc phức tạp. Cầu não là phần giữa của thân não và là một phần của bọng não sau phát triển thành. Cầu não nằm ở giữa hành não và trung não. Trung não nối tiếp từ đồi thị xuống cầu não [18],[20].

- *Não thất IV* là chỗ phình ra của ống tâm tuỷ, ở sau hành cầu và cầu não, trước tiểu não, hình trám, có một thành trước gọi là nền (hay sàn), một thành sau (hay mái), bốn bờ, bốn góc: góc trên thông với não thất III qua cống Sylvius, góc dưới thông với ống tâm tuỷ, hai góc bên thông với khoang dưới nhện bởi hai lỗ Luska và lỗ Magendie ở góc dưới màng mái [20].

1.3.2. Chức năng tiểu não

Tiểu não đáp ứng chủ yếu cho tính năng vận động của cơ thể. Mặc dù chức năng tiểu não là vận động theo tự nhiên (tạo hóa). Ngoài ra, tiểu não cũng liên quan đến các chức năng khác, như nhận thức, và cũng giúp cho đáp ứng ban đầu đối với sự sợ hãi hoặc thích thú. Tuy nhiên, chức năng của tiểu não là chủ yếu trong phối hợp các vận động khác nhau, đặc biệt là chức năng làm cho đúng, chính xác và hợp lý. Tiểu não có vai trò điều hòa các hoạt động vận động của cơ thể qua các xung động đi từ não và tủy sống. Do đó, bất kỳ sự tác động nào đến tiểu não, cá thể đó không nhất thiết bị liệt mà biểu hiện là mất thăng bằng, tư thế sai và khó thực hiện [18],[20].

Chức năng vận động

Các nhà sinh lý học cho rằng chức năng chính của tiểu não là liên quan đến vận động. Cho đến những năm 1990, bản chất thực sự chức năng của tiểu não mới được làm rõ dần. Qua thực nghiệm, người ta thấy chức năng chủ yếu của tiểu não là định mức độ và điều hòa vận động được thực hiện và khởi xướng vận động đó. Quyết định các kiểu vận động cũng được ghi nhận là vai trò của tiểu não.

Chức năng về học tập

Chức năng quan trọng khác của tiểu não là làm thuận lợi cho tiếp nhận học tập. Đã nhiều năm, các nhà khoa học đã tranh luận nhiều liệu có hay

không việc học tập liên quan đến tiểu não, hoặc đây chỉ là hành lang qua đó các tín hiệu và các xung động đi ngang qua. Dầu sao vai trò tiểu não trong giới hạn của quá trình nhận thức học tập đã được thiết lập trong luận thuyết kiểm soát ý thức [18],[21],[22].

Duy trì sự thăng bằng

Chức năng thiết yếu khác của tiểu não là duy trì sự thăng bằng. Nếu không có tiểu não, chúng ta có thể bị lão đảo do mất thăng bằng. Tiểu não có thể được coi như có vai trò duy trì sự thăng bằng nhờ tiếp nối với nhánh tiền đình, mà tiền đình là một trong những trung tâm duy trì sự thăng bằng và tư thế [18].

Kiểm soát trương lực cơ

Tiểu não cũng có vai trò duy trì trương lực cơ, giữ tư thế thích hợp [18].

1.4. PHÂN LOẠI U NÃO

Việc phân loại mô bệnh học có khác với lâm sàng, sự phân loại khác nhau dựa vào hình thái u, vị trí, tuổi, đặc điểm sinh học chứ không đơn giản chỉ khác nhau về mô bệnh học. Lần đầu tiên phân loại u não dựa trên mô học là năm 1926 bởi Perci Bailey và Harvey Cushing. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) sửa đổi, bổ sung các lần tiếp theo vào các năm 1979, 1993, 2007. Phân loại đang áp dụng rộng rãi hiện nay là phân loại của WHO 2007 [1],[11].

Cơ sở phân loại dựa trên: *Tính không biệt hoá* (anaplasia), *Tính không rõ loại* (atypia), *Tính tăng sinh* (neoplasia), *Tính hoại tử* (necrosis), *Thiếu máu động tĩnh mạch* (hypoxia) [11]. Bảng 1.1 dưới đây cho thấy tỷ lệ các loại u não thường gặp ở trẻ em.

Bảng 1.1. Các u não phổ biến ở trẻ em: vị trí khối u và bản chất mô học^(*) [1]

<i>Vị trí</i>	<i>Tỷ lệ (%) của tổng số u não</i>
Vùng dưới lều	43-63
U nguyên tủy bào	20-25
U tế bào hình sao bậc thấp	12-18
U màng não thất	4-8
U thân não	5-11
U khác	2-5
Vùng trên lều	22,5-58
U tế bào hình sao bậc thấp	8-20
U tế bào hình sao bậc cao	6-12
U màng não thất	2-5
U thần kinh đệm hỗn hợp	1-5
U thần kinh đệm ít đuôi gai	1-2
U hạch thần kinh đệm	1-5
Các u khác	3,5-9
Vùng đường giữa trên lều	7-13,5
<i>Các khối u trên yên</i>	
U sọ hầu	6-9
U thần kinh đệm chéo thị giác và dưới đồi	4-8
U tuyến yên	0,5-2,5
<i>Các khối u vùng tuyến tùng</i>	
U tế bào mầm	1,5-4
U nhu mô tuyến tùng	0,5-2
U thần kinh đệm bậc thấp	1-2

(*) Theo Pollack (1994)

Phân loại độ ác tính theo WHO 2007 [11], [23].

Dựa trên mức độ ác tính của tế bào u, Tổ chức Y tế Thế giới phân chia u não làm 4 độ (độ I, độ II, độ III, độ IV).

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

U sao bào không lồ dưới màng não thất.

U sao bào lông.

U màng não thất không điển hình.

U nhú màng não thất hỗn hợp.

U nhú đám rối mạch mạc.

U thần kinh đệm trung tâm mạch máu.

U tế bào hạch.

U hạch thần kinh đệm.

U tế bào hình sao và u tế bào hạch thần kinh đệm loạn sản phôi ở trẻ nhỏ

U biểu bì thần kinh đệm loạn sản phôi.

U nhú tế bào thần kinh đệm.

U tế bào tuyến tủy.

U bao thần kinh.

U xơ thần kinh.

U thần kinh ngoại biên.

U màng não.

U sọ hầu.

U hạt thần kinh tuyến yên.

U tế bào kim của biểu mô tuyến yên.

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

U sao bào hỗn hợp.

U sao bào lan tỏa.

U thần kinh đệm ít đuôi gai.

U tế bào hình sao ít nhánh.

U màng não thất.

U thần kinh đệm đám rối mạch mạc não thất III.

U tế bào thần kinh trung ương.

U tế bào thần kinh ngoài não thất.

U tế bào thần kinh dạng mở ở tiểu não.

U nhu mô tuyến tùng.

U nhú của vùng tuyến tùng.

U màng não không điển hình.

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

U sao bào bất thực sản.

U thần kinh đệm ít đuôi gai bất thực sản.

U màng não thất bất thực sản.

Ung thư biểu mô đám rối mạch mạc.

U hạch thần kinh đệm bất thực sản.

U màng não ác tính.

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

U nguyên bào thần kinh đệm.

U nguyên bào tuyến tùng.

U nguyên tuỷ bào.

U bì thần kinh nguyên thuỷ.

U ác tính dạng cơ vân không điển hình.

1.5. ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC U TIỂU NÃO THEO ĐỊNH KHU

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

Các dấu hiệu lâm sàng của u tiểu não do khối choán chỗ làm tăng áp lực nội sọ, và các dấu hiệu của tổn thương tại vùng tiểu não.

Hội chứng tăng áp lực trong sọ:

Các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ là do khối choán chỗ, trong đó khối choán chỗ có thể do sự tăng sinh bất thường của các tế bào nhu mô não hoặc tăng khối lượng dịch não tủy do tắc nghẽn hệ thống lưu thông dịch não tủy, hoặc lượng dịch não tủy được bài tiết quá nhiều. Trong u tiểu não, các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ là do kết hợp cả hai yếu tố: do khối u tăng thể tích kết hợp với ứ đọng dịch não tủy do chèn ép não thất IV cản trở lưu thông dịch não tủy. Hội chứng tăng áp lực nội sọ có đặc điểm chung như trong u não và đặc điểm riêng của u vùng tiểu não. Tuy vậy trong u tiểu não dấu hiệu tăng áp lực nội sọ thường đến sớm và dữ dội hơn do khối u chèn ép não thất IV gây tắc cống não, nhanh chóng đưa đến giãn não thất (não úng thủy) [6],[24].

Đau đầu là dấu hiệu hay gặp nhất (76-85% trường hợp). Đau đầu do tăng áp lực nội sọ thường dữ dội và dữ dội sau khi nôn. Đau nhiều đợt, tái diễn, đặc biệt có kèm theo xuất hiện nôn làm cho chúng ta phải chú ý. Đau đầu từng đợt, có thể giảm bớt khi uống thuốc giảm đau. Đau lúc tỉnh dậy trong đêm hoặc ngủ dậy buổi sáng và những đợt đau thường tái diễn vào buổi sáng. Ngoài ra, trẻ thường giảm hoạt động và toàn trạng xấu đi [2],[24],[25].

Nôn là triệu chứng thường gặp thứ hai của tăng áp lực nội sọ. Nôn thường kèm với đau đầu, nhưng nôn cũng có thể xuất hiện không cùng với đau đầu. Nôn do tăng áp lực nội sọ không có gì đặc trưng ngoại trừ từng đợt, tái diễn và thường xuất hiện vào buổi sáng. Một số trường hợp nôn nhiều và rất dễ nôn, có khi được chẩn đoán bệnh lý tiêu hóa và điều trị nhiều tuần trong

khoa tiêu hóa. Một số trường hợp nôn có thể xuất hiện thứ phát do khối u xâm lấn vào vùng sàn não thất IV, đặc biệt là vùng hành não. Đôi khi bị rối loạn tuần hoàn (mạch chậm) và hô hấp. Khi bệnh nặng, trẻ lơ mơ, bán mê hoặc hôn mê. Bệnh nhi là trẻ nhỏ có đầu to, thóp rộng, căng, khớp sọ bị giãn rộng [1],[8],[26].

Phù gai thị, mặc dù triệu chứng quan trọng này không thấy ở hầu hết bệnh nhân u não đặc biệt với khối u trên lều và những khối u tiến triển nhanh, như u nguyên tủy bào. Phù gai thị là dấu hiệu được tạo ra từ tăng áp lực nội sọ nhưng không có phù gai chưa thể loại trừ tăng áp tực nội sọ. Phù gai thị cần phải phân biệt với giả phù gai do tăng sinh quá nhiều tế bào đệm ở rìa đĩa thị, và từ đầu thần kinh thị, ở trẻ em thường thấy mờ đĩa thị và tăng sinh đầu mút thần kinh. Những bệnh nhân này, không thấy xung huyết và mạch máu ngoằn ngoèo. Những trường hợp khó xác định thì chụp mạch đáy mắt gắn huỳnh quang thấy tăng sinh hệ thống mao mạch và rỉ không liên tục chất huỳnh quang ra khỏi mao mạch nếu phù gai thị, còn dị tật bẩm sinh sẽ không có bất thường trên [6],[24],[27]. Phù gai thị không phải chỉ đặc trưng trong u não mà là biểu hiện tăng áp lực nội sọ do các nguyên nhân khác như viêm nhiều rễ thần kinh và viêm thị thần kinh. Ở một số bệnh nhân sau này có thể bị mù hoặc có ám điểm do teo thị thần kinh. Ít gặp hơn, tăng áp lực nội sọ có thể gây nhìn đôi do liệt dây thần kinh sọ số VI, có thể một bên hoặc hai bên hoặc thay đổi [3],[5],[26],[28].

Tăng áp lực nội sọ do u não hay u tiểu não là rất nguy hiểm, bởi vì dẫn đến giảm tưới máu não khi vị trí đó áp lực tưới máu (độ chênh lệch giữa huyết áp động mạch trung bình và áp lực trong sọ) xuống dưới 40 mmHg. Giảm tưới máu não có thể làm li bì, hôn mê và biểu hiện một số động tác tự động được cho là do tụt kẹt não hay nguy cơ tụt kẹt hạnh nhân tiểu não.

Những biểu hiện có thể xuất hiện chỉ thoáng qua sau đợt tăng áp lực nội sọ và mất đi khi áp lực giảm [3],[26],[29].

Sự chèn ép của khối u trong não như kết quả của giãn ra không cân đối hoặc một bên của một khoang não do biểu hiện khối tổn thương có thể gây tụt kẹt hạnh nhân tiểu não qua lỗ chẩm hoặc móc hải mã qua vị trí mở lều não. Tất cả những loại tụt thoát vị đều có thể tăng nhanh rối loạn thân não thứ phát, bởi vì trực tiếp chèn ép trở lại lều não hoặc mạch máu thân não bị kéo dẫn ra. Rối loạn chức năng thân não có thể xuất hiện do di chuyển toàn bộ não xuống thấp hơn mà không có thoát vị não. Hội chứng tổn thương đầu nhân đuôi thường gặp do khối u trên lều hai bên [24]. Nó cho kết quả suy giảm chức năng tiến triển, liên quan đến tiếp nối từ cuống não, não giữa, trên dưới cầu não, hành tủy và cuối cùng là tử vong. Sự thay đổi vị trí được xác định bằng chụp CHT và mức độ được đưa ra có tương quan tình trạng ý thức của bệnh nhân [2],[30],[31].

Thoát vị não cũng tạo ra triệu chứng cục bộ, đặc biệt chèn ép dây III bởi móc não qua lều não làm giãn đồng tử một bên. Hiếm gặp, chèn ép vào động mạch não sau gây nhồi máu vùng đỉnh. Cổ cứng có thể gặp trong u hố sau, đôi khi đầu nghiêng về một phía có vẻ dáng đầu “trịnh trọng”. Cổ cứng có thể đi cùng cứng toàn thân. Thoát vị mạn tính ít gặp, dấu hiệu cổ cứng có giá trị với u hố sau, là dấu hiệu chính ở u bán cầu tiểu não. Triệu chứng và các dấu hiệu tràn dịch não do tăng áp lực nội sọ và tình trạng thoát vị là dấu hiệu nguy kịch và cần can thiệp cấp cứu [24].

Trong u tiểu não, các biểu hiện của tăng áp lực nội sọ thường xuất hiện sớm và diễn biến nhanh so với u não khác vì do tác động của khối u tiểu não gây tăng sinh và ứ dịch não tủy do tắc nghẽn lưu thông [2].

Biểu hiện triệu chứng nơi khối u khu trú

Trong u não nói chung, dấu hiệu thần kinh khu trú biểu hiện dưới 15% tổng số và phụ thuộc chủ yếu vào vị trí khối u. Một số dấu hiệu cục bộ không có giá trị khi tăng áp lực nội sọ. Liệt thần kinh sọ đơn thuần, có thể gặp là liệt dây VI, liệt dây III đơn độc ít gặp hơn. Trong hầu hết, chèn ép thần kinh vận nhãn do nguy cơ tụt kẹt hạnh nhân tiểu não và liên quan đến giãn đồng tử. Trong một số hiếm bệnh nhân có liệt dây thần kinh số III (sụp mí) kết hợp liệt cơ ngoại biên. Những dấu hiệu khu trú khác bao gồm liên quan tới dây thần kinh sọ số IV, V và VII, chúng bị tổn thương do sợi thần kinh bị kéo căng chỗ đi qua góc xương. Hiếm gặp, thấy có giãn đồng tử bên đối diện với u [2].

Các rối loạn chức năng tiểu não được biểu hiện:

Hội chứng tiểu não

Loạng choạng khi vận động, run tay chân, đi lại chậm chạp, đi theo hình díc dắc như người say rượu, giảm trương lực cơ, giật nhãn cầu, rối loạn ngôn ngữ...

Rối loạn các vận động đơn giản như: rời tầm, quá tầm.

Rối loạn các động tác phức tạp: người bệnh không còn khả năng đồng vận (asynergie), nghĩa là khi làm một động tác phức tạp, người bệnh phân tích thành một loạt động tác đơn giản nên khi tiến hành thường có rối loạn.

Nghiệm pháp nắm tay: bảo người bệnh nắm tay, người bệnh nắm quá mạnh.

Khi nói giữa hai điểm, người bệnh cũng run và thường quá đích.

Người bệnh không thể vẽ hình 5 cánh sao bằng một nét.

Giảm trương lực cơ, như khi đi lại, hai tay ve vẩy quá mạnh, sờ thấy cơ nhẽo hơn bình thường.

Giật nhãn cầu: Tùy theo địa điểm tổn thương mà giật nhãn cầu có thể biểu hiện khác nhau. Giật nhãn cầu theo chiều đứng (nếu tổn thương cuống não). Giật nhãn cầu theo chiều ngang (nếu tổn thương ở cầu não). Giật nhãn cầu vòng tròn (nếu tổn thương phía dưới, sát hành tủy).

Rối loạn phát âm: Người bệnh nói ngập ngừng, nhát gừng. Rối loạn tiếng nói thường gặp khi tổn thương cả hai bên bán cầu tiểu não [18].

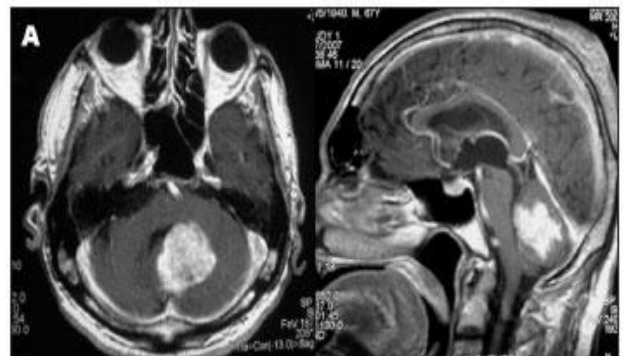
1.5.2. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh và chọc dò dịch não tủy trong chẩn đoán u não và u tiểu não

Chẩn đoán các u về vị trí trong não, trong đó có u tiểu não được dựa trên các triệu chứng lâm sàng, hình ảnh cộng hưởng từ (CHT) hoặc chụp cắt lớp vi tính (CLVT). Chẩn đoán mô bệnh học giúp phân loại các u, là cơ sở quan trọng trong việc áp dụng các liệu pháp điều trị.

Chụp cộng hưởng từ là kỹ thuật không xâm nhập và thông dụng được sử dụng trong lâm sàng từ năm 1977. Cộng hưởng từ cho biết cấu trúc não, nhưng không gây nên bức xạ ion đối với cơ thể. Hình ảnh T1W, nói chung cho hình ảnh tốt hơn về giải phẫu cấu trúc, trái lại hình ảnh T2W phát hiện các bất thường (hình 1.6). Trong việc đánh giá các khối u não, chụp ảnh cộng hưởng



Hình 1.5. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính u tiểu não [31]



Hình 1.6. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ u tiểu não
(Theo Peter C. Burger 2007[32])

từ ưu việt hơn chụp CLVT là phát hiện các đặc tính tổn thương vùng hố sau. Khi các khối u này đồng nhất, với việc được tiêm các chất đối quang từ sẽ phân biệt rõ các tổn thương. Kỹ thuật này cũng giúp mô tả các khối u bậc thấp và cũng cho thấy rõ hơn các hình ảnh chảy máu trong khối u và phù não kết hợp. Trong u thần kinh đệm vùng thân não, các lớp quét dọc phát hiện xâm lấn khối u vào nhân đuôi, cũng như các khối u như tuyến yên hoặc bể chứa dịch não tủy. Hình ảnh trên phim cộng hưởng từ sẽ được mô tả rõ hơn so với hình ảnh chụp CLVT. Chất đối quang được tiêm truyền (ví dụ, gadopentelate dimeglumine) sẽ làm rõ các tổn thương trong sọ, mạch máu bất thường, các khối u ác tính và tình trạng rối loạn hàng rào máu não. Những tổn thương này thường thấy rõ trên hình ảnh T1W. Chụp CHT cũng cho thấy sự di căn khối u màng não mềm, khối u tủy và di căn vào dây tủy, phổ biến là các khối u nguyên tủy bào. Truyền chất đối quang từ gadolinium cũng được sử dụng để xác định các tổn thương u xơ thần kinh. Chất đối quang từ gadolinium đã được xác định là chất an toàn với biến chứng ít hơn 1/10.000 trường hợp so với các loại chất đối quang khác [13],[33].

Hình ảnh cộng hưởng từ phổ (Magnetic resonance spectroscopy: MRS), ngược lại sẽ giúp đo lường về hóa học của não. Hạt nhân phổ biến nhất được dùng trong cộng hưởng từ phổ là của các nguyên tố hóa học: H (proton), Na (sodium), P (phosphorus). Chụp cộng hưởng từ phổ proton (proton MRS) dễ thực hiện và cho nhiều tín hiệu cao hơn cộng hưởng từ phổ sodium hoặc phosphorus. Proton MRS có thể thực hiện trong 10 - 15 phút và cũng được thực hiện theo theo qui trình chụp hình ảnh cộng hưởng từ qui ước. Phương pháp này có thể được dùng trong việc giám sát hàng loạt các thay đổi hóa sinh trong các khối u, đột quỵ não, động kinh, các rối loạn chuyển hóa hoặc các bệnh thoái hóa. Trong u não, cộng hưởng từ phổ có thể đánh giá được mức độ ác tính và thâm nhiễm ở trong và tổ chức xung quanh khối u, đặc biệt trong các trường hợp u thần kinh đệm ở não, mức độ tăng cholin

thường xuyên được phát hiện ở các vùng phù não ngoài khối u đang phát triển. Hình ảnh cộng hưởng từ phổ còn giúp cho các phẫu thuật viên sinh thiết vào chỗ ác tính nhất của khối u. Phương pháp này giúp xác định độ ác tính của khối u và cần có sự kết hợp với hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) trước khi đưa đến chẩn đoán cuối cùng.

Hiện nay còn nhiều kỹ thuật bổ sung như chụp cộng hưởng từ khuếch tán và tưới máu được dùng trong trường hợp đặc biệt, chụp cộng hưởng từ chức năng tuy không cho hình dạng tổn thương chính xác, nhưng được chỉ định trong một số trường hợp đặc biệt cho phẫu thuật động kinh [13],[31],[34].

Thăm dò dịch não tủy.

Thăm dò dịch não tủy không phải cần cho tất cả bệnh nhân u não hay u tiểu não. Trong một số trường hợp, chỉ định chọc dò dịch não tủy để làm mô bệnh học, đặc biệt tìm sự di căn màng não, bạch cầu cấp, u màng não ác tính hoặc u hắc tố ác tính. Các tế bào ác tính trong dịch não tủy không thấy thường xuyên với các khối u ác tính như u nguyên tủy bào và u màng não thất.

Trong một số trường hợp, việc chọc dò dịch não tủy là nguy hiểm hơn so với những thông tin cần thu được từ việc làm đó. Đôi khi chọc dò dịch não tủy gây ra tụt kẹt hạnh nhân tiểu não. Để an toàn hơn cho bệnh nhân, chỉ chọc dò dịch não tủy khi loại trừ viêm màng não và nên chụp CLVT trước khi chọc dò dịch não tủy.

Chẩn đoán phân biệt u não hoặc u tiểu não với các tổn thương chón chỗ khác như não úng thủy, chảy máu trong sọ, nhiễm trùng thần kinh, giả u não, bệnh não do ngộ độc chì và những dạng phù não khác.

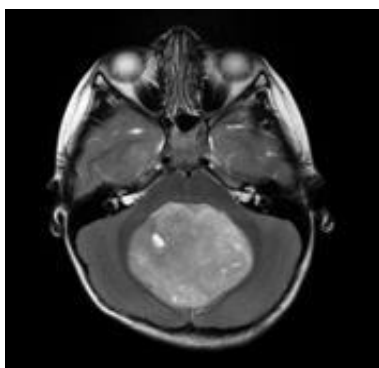
1.6. ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC U TIỂU NÃO THEO MÔ BỆNH HỌC

1.6.1. U nguyên tủy bào (Medulloblastoma)

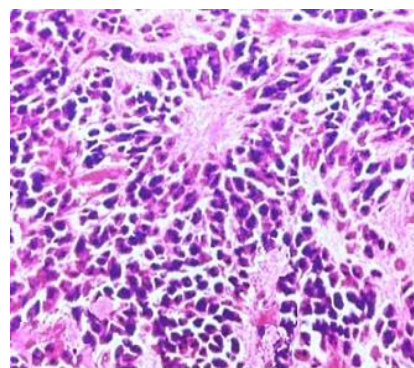
Một số điểm lịch sử và thuật ngữ

U nguyên tủy bào còn gọi là u biểu mô thần kinh nguyên phát ở vùng hố sau của trẻ em, được thông báo như một thể trong phân loại bệnh đặc biệt do Barley và Cushing năm 1925 báo cáo 29 bệnh nhân u não tế bào tròn nhỏ nguyên phát, tế bào đậm sắc. Trong số này 24 bệnh nhân khu trú tại thùy nhộng tiểu não, lúc đầu được coi như nhóm nhỏ của u thần kinh đệm (glioma) được gọi là u nguyên bào bọt tiểu não (cerebellar spongioblastoma). Khối u này sau đó được đặt tên là u nguyên tủy bào (medulloblastoma) [1],[35],[36].

Đã nhiều năm có rất nhiều tranh luận đáng chú ý về phân loại của các u tế bào tròn nhỏ của vùng hố sau. Henry (2014) đã nêu lên rằng, vì các khối u đồng nhất hoặc giống nhau về mô bệnh học có thể tìm thấy tại các vùng khác nhau của não, đặc biệt vùng tuyến yên và vỏ não. Lý do đó phân loại u tế bào tròn nhỏ của hệ thần kinh trung ương như là những khối u biểu mô thần kinh nguyên phát và rồi sau này được phân chia nhóm nhỏ hơn, trên cơ sở dựa theo khu trú tại vị trí nào trong não. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học khác nhau như là bằng chứng cho sự khác biệt của khối u vùng tiểu não [37].



A Hình ảnh chụp CHT



B Hình ảnh mô bệnh học

Hình 1.7. U nguyên tủy bào (U nguyên tủy bào)

Theo Peter C. Burger (2007) [32]

Dựa trên các tư liệu sinh học hiện nay, nhiều báo cáo cho thấy các tế bào xanh, nhỏ, bắt nguồn từ hố sau có sự khác biệt về phân tử với những u bắt nguồn từ nơi khác của não. Vì vậy, u nguyên tủy bào được coi như một thể của u tiểu não chỉ bắt nguồn từ hố sau (Hình 1.7A). Trong phân loại của WHO về các khối u hệ thần kinh trung ương gần đây nhất, u nguyên tủy bào đã được chia nhỏ thành u nguyên tủy bào bao gồm u nguyên tủy bào có nhiều u nhỏ, u nguyên tủy bào với các u nhỏ lan rộng, u nguyên tủy bào bất thực sản và u nguyên tủy bào đa hình thái (Hình 1.7B) [35],[38],[39].

Các khối u tế bào nhỏ vỏ não trong phân loại phôi thai hiện nay. Như u tế bào biểu mô thần kinh nguyên phát của hệ thần kinh trung ương với nhiều loại: u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma), u nguyên tủy bào và u nguyên bào màng não thất (ependymoblastoma)...; các khối u khác như: u ác tính dạng cơ vân không điển hình (atypical teratoid rhabdoid tumours) được coi như là thể riêng biệt. Các u của tuyến yên giống như u nguyên tủy bào về mô bệnh học được đề cập là u nguyên bào tuyến yên được phân loại với các khối u vùng tuyến yên [40].

Các biểu hiện lâm sàng: U nguyên tủy bào phát sinh phổ biến nhất từ vùng thùy nhộng tiểu não, nên các triệu chứng thần kinh do khối u này phát triển lan vào não thất IV gây tắc lưu thông dịch não tủy và sự thâm nhiễm mô tiểu não. Khoảng 2/3 bệnh nhân có dấu hiệu tế bào u lan vào màng não khi được chẩn đoán [41]. Thời gian từ khi biểu hiện triệu chứng đến khi được chẩn đoán thường 3 tháng hay ít hơn. Đôi khi, khối u có biểu hiện chảy máu làm cho dễ dẫn đến tình trạng mất tri giác và hôn mê. Triệu chứng phổ biến nhất của u nguyên tủy bào là các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ không đặc hiệu và không có liệt khu trú. Phù gai thị, nhức đầu, nôn (thường nôn nhiều vào buổi sáng) và thất điều chiếm đến 90% số trường hợp [42]. Thất điều thường biểu hiện sớm của bệnh, thất điều ảnh hưởng tất cả các chi, trẻ đi không vững,

với khuynh hướng ngã về phía sau hoặc phía trước. Song thị có thể thứ phát do liệt dây thần kinh số VI hoặc do khối u di căn vào thân não. Tăng phản xạ gân xương thứ phát tới giãn não thất là triệu chứng phổ biến. Tuy nhiên, rối loạn chức năng đường vỏ não tủy sống là không thường xuyên. Khối u có thể xâm nhập màng não. Sự nghiêng đầu về một phía có thể do thoát vị hạch nhân tiểu não hoặc do kích thích màng não. Rối loạn chức năng thần kinh rờng rọc (thần kinh cảm động) gây nên nghiêng đầu một phía thường không phổ biến. Ở người lớn, bệnh nhân mắc u nguyên tủy bào có thể gây liệt dây VII và VIII sớm hơn trong quá trình mắc bệnh.

Khi khối u xảy ra ở trẻ nhỏ chưa liền thóp, triệu chứng ban đầu ở trẻ nhỏ với các khối u bẩm sinh có thể không đặc hiệu bao gồm: chán ăn, giảm phát triển và hay kích thích. Đầu to, rộng đường nối khớp, thóp phồng và dấu hiệu mặt trời lặn là biểu hiện đặc trưng ở trẻ rất nhỏ tuổi. Mặc dù, tỷ lệ khá thường gặp là sự xâm lấn lan tỏa màng nhện ở lúc chẩn đoán. Hầu hết bệnh nhân này không có triệu chứng đặc hiệu, có thể quy cho tổn thương màng nhện. Đôi khi bệnh nhân có đau lưng, hoặc đau rễ thần kinh do khối u lan đến. Một số triệu chứng xâm lấn màng nhện như co giật, thiếu sót thần kinh cục bộ, yếu vận động và chèn ép dây tủy thường hiếm gặp [43].

1.6.2. U tế bào hình sao tiểu não (Cerebellar astrocytoma).

Lịch sử bệnh và danh pháp

Từ giữa những năm 1920, những khối u thần kinh đệm bậc thấp của tiểu não đã được xác nhận có tiên lượng tốt hơn các u tế bào hình sao khác của hệ thần kinh trung ương [44]. Vào đầu năm 1931, Cushing báo cáo 76 trường hợp u tế bào hình sao tiểu não, đã nhấn mạnh tiên lượng tốt sau phẫu thuật của khối u này và chúng khác biệt như thế nào với các u tế bào hình sao khác [45]. Thực tế sau đó, năm 1951, Ringertz đã cho rằng nhiều u tế bào

hình sao tiểu não là lành tính về mô bệnh học và chúng được coi như là những dị tật bẩm sinh của màng não mềm tiểu não (cerebellar leptomeninges) hơn là u ác tính thực sự. Khái niệm này đã lôi cuốn các nhà giải phẫu bệnh học trong một thời gian dài [46].

Trong phân loại của các u thần kinh đệm bậc thấp của tiểu não trẻ em có một số thay đổi đã được xác nhận. Gilles và cs (1977) đã đưa ra sự khác nhau giữa u sao bào lông tiểu não (pilocytic astrocytoma) với u tế bào hình sao tiểu não thanh thiếu niên và tổn thương thần kinh đệm tít A và tít B (glioma A và glioma B). Đa số các u tế bào hình sao tiểu não trẻ em là u sao bào lông, chính là u thần kinh đệm tít A [47].

Chẩn đoán u tế bào hình sao tiểu não

U tế bào hình sao là một dạng ung thư não, bắt nguồn từ các tế bào thần kinh đệm có dạng hình sao ở trong não (tế bào astrocyte). Dạng khối u này thường phát triển chậm, không lan ra ngoài não và tủy sống, ít khi ảnh hưởng đến tổ chức khác. U tế bào hình sao là một dạng u thần kinh đệm (glioma) phổ biến nhất và có thể xuất hiện tại hầu hết các vị trí của não cũng như tủy sống. U tế bào hình sao tiểu não là dạng u não phát triển trong tiểu não, thường gây nên rối loạn chức năng vận động như phối hợp động tác, thăng bằng.

Đặc điểm lâm sàng u tế bào hình sao

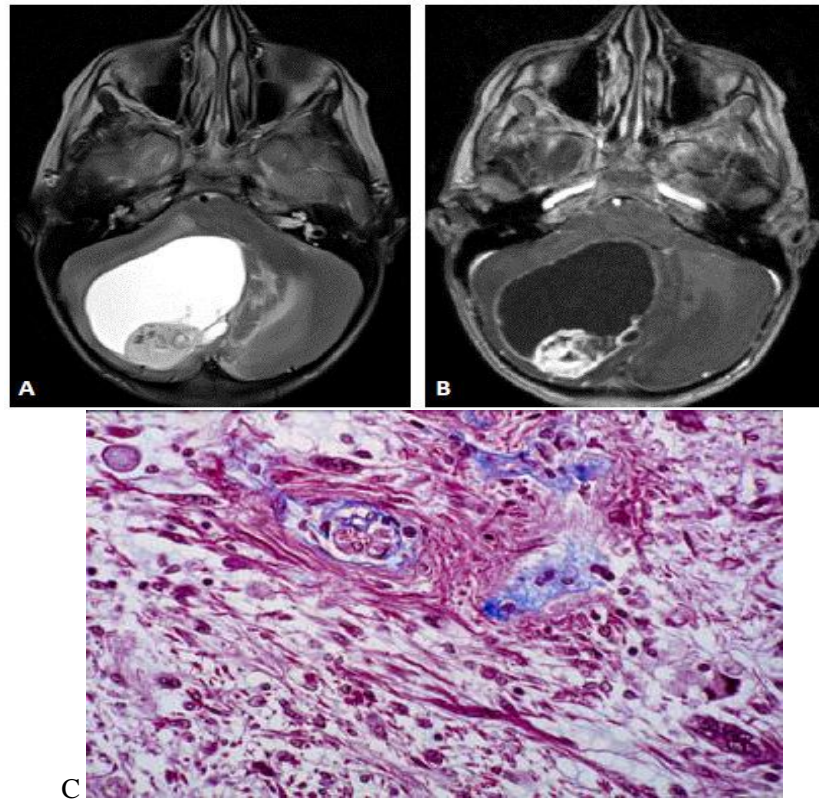
Khối u tương tự như u nguyên tủy bào nhưng thường kéo dài hơn và trẻ ít trầm trọng hơn. Biểu hiện các triệu chứng phụ thuộc vào vị trí u. Khối u ở một bên bán cầu thường dấu hiệu mất điều hòa đến sớm [24]. Thất điều một bên khi khối u ở một bên, sau đó dẫn đến thất điều toàn thân khi khối u lan vào đường giữa. Đầu thường nghiêng về phía xa vùng tổn thương. Muộn hơn, các triệu chứng về tiểu não bị lu mờ bởi dấu hiệu tắc nghẽn não thất IV và não

úng thủy. Dấu hiệu kinh điển là đau đầu sáng sớm, giảm đi khi buồn nôn và nôn, rồi lại xuất hiện. Khi khối u phát triển vào thùy nhộng hoặc cấu trúc khác của đường giữa thì run rẩy toàn thân đến sớm tiếp theo nhiều dấu hiệu cấp tính của tăng áp lực nội sọ. Ở trẻ nhỏ thường kích thích, ăn kém, chậm phát triển tinh thần, và muộn hơn thoái triển về trí tuệ và yếu vận động xảy ra trước khi có các dấu hiệu thần kinh khu trú. Tại thời điểm chẩn đoán thường thấy phù gai thị, dáng đi thất điều (loạng choạng), mất điều hòa động tác một hoặc hai bên, tổn thương thần kinh sọ như rung giật nhãn cầu, liệt dây VI. Đầu nghiêng có thể do hạnh nhân tiểu não bị chèn ép vào lỗ chằm. Tăng phản xạ chi và co cứng xuất hiện thứ phát do tăng áp lực nội sọ, nhưng không là dấu hiệu thường xuyên. Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, dấu hiệu “mặt trời lặn” có thể gặp.

Phân độ của u tế bào hình sao tiểu não

Theo WHO 2007, u tế bào hình sao tiểu não được phân loại 4 mức độ [11]:

Bậc I (u sao bào lông - pilocytic astrocytoma) là khối u có xâm lấn tối thiểu, trong khi bậc IV của u nguyên bào thần kinh đệm là xâm lấn mạnh nhất. Ở trẻ em, các u tế bào hình sao tiểu não phần nhiều là bậc I và rất ít tiến triển, nếu có phát triển thì chúng phát triển rất chậm gần như tương đương với các tế bào não bình thường. Trên hình ảnh chụp CLVT hoặc chụp CHT thấy 46% có dạng nang dịch và có vách kèm nốt ngấm thuốc cản quang (Hình 1.8 A, B) [35],[34],[48]. Hình ảnh mô bệnh học, trên tiêu bản thấy tế bào hai cực có bào tương kéo dài thành sợi mảnh, nhân tế bào có hình thoi tương đối đều nhau, sợi Rosenthal dài mảnh bắt màu hồng. Khi nhuộm hóa mô miễn dịch tế bào u bắt màu dương tính với GFAP (Hình 1.8 C) [11],[49].



Hình 1.8. U tế bào hình sao tiểu não

A và B: Hình ảnh CHT u tế bào hình sao tiểu não. Xung T2W (A), xung T1W (B).

C: Hình ảnh mô bệnh học

Theo Peter C. Burger (2007) [32]

U tế bào hình sao bậc II (u sao bào lan tỏa - diffuse astrocytoma) phát triển tương đối chậm và cho thấy dấu hiệu thay đổi, chúng được coi là tiền ung thư. Khi các tế bào ung thư có thể bắt đầu di chuyển vào các mô não lành. Nếu u phát triển lại sau phẫu thuật sẽ được coi như chuyển sang bậc cao hơn.

U sao bào bậc thấp cũng có ở người lớn nhưng tỷ lệ cao ở trẻ em. Việc chẩn đoán sớm u sao bào lông là quan trọng bởi vì có khả năng chữa khỏi khi được phẫu thuật lấy hết u [50],[51],[52].

U tế bào hình sao bậc III (u tế bào hình sao bất thực sản - anaplastic astrocytoma), các tế bào của khối u thiếu cấu trúc và chức năng của tế bào bình thường. Các tế bào phát triển mạnh vào các mô não bình thường lân cận.

U tế bào hình sao bậc IV (u nguyên bào thần kinh đệm - glioblastoma), khối u có các tế bào bất thường, phát triển nhanh và xâm lấn mạnh nhất, chúng có khả năng hình thành nên các mạch máu mới giúp cho tế bào xâm lấn nhanh và mạnh vào các tổ chức lân cận.

U sao bào bậc thấp cũng có ở người lớn nhưng tỷ lệ cao ở trẻ em. Việc chẩn đoán sớm u sao bào lông là quan trọng bởi vì có khả năng chữa khỏi khi được phẫu thuật lấy hết u [50],[51],[52].

1.6.3. U màng não thất (Ependymoma)

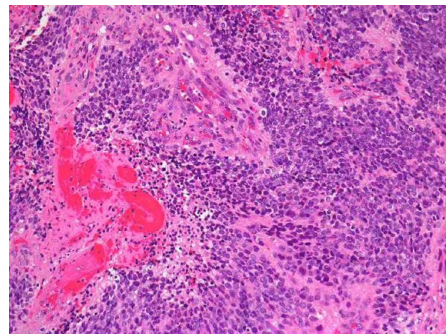
U màng não thất là khối u phát sinh từ tế bào màng não thất (ependyma), một loại mô của hệ thần kinh trung ương. Hầu như các trường hợp u loại này ở trẻ em khu trú trong sọ (ở người lớn chủ yếu khu trú ở tủy sống). Ở trong sọ, u màng não thất thường ở não thất IV, chiếm 10 - 20% tổng số u hóc sau, 2/3 u màng não thất nằm ở vùng dưới lều (Hình 1.9A), 60% u màng não thất xuất hiện trước 5 tuổi [11],[53],[54].

Hình thái học

U màng não thất gồm những tế bào nhân tròn đều hay hình ô van, có sự thay đổi vùng những tế bào xơ đậm, các tế bào khối u có thể hình thành các cấu trúc kéo dài hoặc tròn giống như tuyến và như ống màng não thất lúc phôi thai, các tế bào lan vào khoang mạch máu. Biểu hiện thường xuyên hơn là hình giả hoa hồng quanh mạch máu, trong đó các tế bào ung thư được sắp xếp quanh mạch máu với vùng xâm lấn trực tiếp hướng tới các thành mạch máu. Người ta cho rằng u màng não thất bắt nguồn từ tế bào thần kinh đệm (Hình 1.9B).



A



B

Hình 1.9. U màng não thất

A. Hình ảnh CHT phát triển từ não thất IV lan theo thành não thất xuống tủy; B. Hình ảnh mô bệnh học

Peter C. Burger (2007) [32]

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng không có khác biệt đối với các khối u hố sau khác. Ảnh hưởng của tăng áp lực nội sọ gồm đau đầu có thể xuất hiện sớm của thời kỳ bị bệnh. Một số có thể giả tổn thương thân não và liệt dây thần kinh sọ trước khi có dấu hiệu tăng áp lực nội sọ. U màng não thất lan vào góc cầu tiểu não sẽ là nguyên nhân gây liệt dây VI, VII, VIII một bên và xuất hiện sớm. Có thể là nguyên nhân gây ra thiếu hụt tiểu não và lâm sàng không thể phân biệt được với u nguyên tủy bào. Các khối u màng não thất thường bắt đầu các dấu hiệu lâm sàng trước chẩn đoán từ 2 - 4 tháng. Các khối u có xu hướng phát triển lan tỏa lên phần trên tủy sống cổ gây nên cứng cổ và nghiêng đầu.

Hình ảnh chụp cộng hưởng từ và chụp cắt lớp vi tính của u màng não thất

U màng não thất thường bắt nguồn từ lớp lót màng não thất IV và lỗ Luska, vào thời điểm biểu hiện triệu chứng lâm sàng các u màng não thất thường lấp đầy và làm căng phòng não thất IV gây nên giãn não thất và các triệu chứng nôn ở 90% bệnh nhân. Các nét đặc thù của u màng não thất là

lan qua lỗ Luska (60%) về phía trên mặt ngoài sau của dây tủy cổ trên, mặc dù biểu hiện này là không hoàn toàn đặc trưng của bệnh. Một số ít u nguyên tủy bào (chẩn đoán phân biệt với u màng não thất dưới lều) lan qua não thất IV đi ra khỏi lỗ làm cho hình to ra như củ hành hơn là cái lưỡi mỏng của mô qua lỗ như trong u màng não thất. U màng não thất thường lách vào xung quanh và vào trong cấu trúc bọc các mạch máu và các dây thần kinh sọ thấp hơn và có thể gây liệt thần kinh sọ. Thêm vào đặc điểm kinh điển của khối u não thất IV, các u màng não thất dưới lều có thể lan vào góc cầu tiểu não, giả dụ bắt nguồn từ phần còn lại của các tế bào màng não thất (ependymal cells). Trong đó, u màng não thất bắt nguồn từ khu trú không ở đường giữa có thể có triệu chứng xấu hơn là tổn thương đường giữa, có lẽ do ảnh hưởng đến các dây thần kinh sọ.

Hình ảnh cộng hưởng từ được xem là phương thức chẩn đoán lựa chọn không chỉ cho các khối u trong sọ mà còn cho các trẻ em có các dấu hiệu hoặc triệu chứng thần kinh mới, ngoại trừ trong chấn thương đầu. Tuy nhiên, u màng não thất trong sọ não đôi khi được chẩn đoán đầu tiên nhờ chụp cắt lớp vi tính (CLVT), chụp CLVT thấy khối u có mật độ đồng nhất, hoặc tăng đậm độ nhẹ của mô mềm khối u. Hình ảnh can xi hóa gặp ở 50% bệnh nhân, chảy máu khối u khoảng 10% và thường tăng đậm độ khi tiêm thuốc đối quang từ. Chụp CLVT nói chung nhạy cảm hơn chụp CHT khi xem hiện tượng can xi hóa khối u [31],[35],[55].

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

U nguyên bào mạch máu tiểu não ít gặp ở trẻ em, 1/4 số bệnh nhân biểu hiện của hội chứng Hippel - Lindau, chụp mạch cho thấy phần đặc của khối u

hầu hết có dạng nang kèm theo một phần đặc ranh giới rõ. Tiên lượng rất khả quan nếu nang được cắt bỏ hoàn toàn.

U tế bào mầm (germ cell tumours), chiếm 2 – 3% tổng số các khối u trong sọ. Thường gặp ở trẻ dưới 5 tuổi, bao gồm u quái trưởng thành (mature teratoma), u quái chưa trưởng thành (immature teratoma), u túi noãn hoàng (yolk sac tumour)... Trong u não, những khối u thuộc nhóm tế bào mầm không phân độ ác tính.

U mô liên kết tiểu não (cerebellar sarcoma) thường ở một bên bán cầu tiểu não. Chúng phát triển nhanh và nặng nề. Trên hình ảnh chụp CLVT biểu hiện những vùng tăng tín hiệu có giới hạn không rõ và ngấm thuốc mạnh sau tiêm thuốc cản quang.

U đám rói mạch mạc ở não thất IV ít gặp ở trẻ em, hầu hết phát triển từ não thất bên.

U bì thần kinh hắc tố ít gặp, xuất hiện chủ yếu trong năm đầu và hầu hết thùy nhộng và não thất IV. Những khối u này thường lành tính.

U thần kinh thính giác. Có thể xuất hiện ở một bên hoặc cả hai bên. Thường kết hợp với u xơ thần kinh tuýp II, thường điếc, liệt mặt và hội chứng tiểu não bên đối diện. Có thể có nhiều khối và liên quan dây thần kinh số V.

1.7. ĐIỀU TRỊ

1.7.1. Nguyên lý chung điều trị u não

Nguyên lý điều trị u não cũng tương tự như nguyên lý điều trị ung thư nói chung, gồm đa phương tiện, toàn diện, thích hợp. Các phương pháp điều trị cơ bản là phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, phục hồi chức năng, điều trị giảm nhẹ, chăm sóc tâm lý...[53],[56],[57].

Phương pháp điều trị phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp điều trị đầu tiên đối với u não. Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u luôn mong đợi, và đem đến kết quả điều trị tốt nhất. Phẫu thuật u não ở trẻ em gặp nhiều khó khăn hơn người lớn, do xương sọ trẻ mềm nên rất khó cố định và việc gây mê ở trẻ cũng khó khăn hơn. Tuy vậy, kết quả phẫu thuật đạt được phụ thuộc vị trí u hơn là tuổi của trẻ, do gần đây đã có những tiến bộ vượt bậc trong gây mê hồi sức.

Phẫu thuật lấy càng nhiều u càng tốt, góp phần làm giảm áp lực nội sọ, tuy vậy cũng cần phải bảo tồn các chức năng về thần kinh.

Tốt nhất là phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u, nhưng thực tế hầu hết khối u có giới hạn không rõ nên việc cắt bỏ hoàn toàn khối u nhiều khi rất khó khăn. Trong các trường hợp này, chỉ có thể cắt được một phần u và đôi khi chỉ sinh thiết u bằng kim nếu u nằm ở những vị trí khó tiếp cận như ở thân não, các nhân đáy não. Các trường hợp cắt được toàn bộ khối u sẽ có tiên lượng tốt hơn. Cắt một phần u cũng giúp cải thiện được các triệu chứng thần kinh và làm giảm thể tích khối u giúp cho các điều trị hỗ trợ sau này như: hóa chất, xạ trị đạt kết quả tốt hơn. Phẫu thuật còn giúp làm giảm bớt hội chứng tăng áp lực nội sọ, cải thiện chức năng thần kinh.

Nếu mổ trong phòng mổ có máy lạnh thì phải rất chú ý tới thân nhiệt của trẻ, do tỷ lệ diện tích da so với cân nặng của trẻ cao hơn người lớn nên hạ nhiệt độ rất dễ xảy ra, đây thường là nguyên nhân hạ huyết áp và chậm nhịp tim [58].

Việc cố định đầu trẻ khi phẫu thuật cũng là một khó khăn, ở trẻ dưới 4 tuổi đa số không sử dụng cố định bằng đinh ốc như trẻ lớn, mà phải cố định trên giá đỡ hình móng ngựa để giảm nguy cơ vỡ sọ, chảy máu và tụ máu ngoài màng cứng.

Tỷ lệ tử vong đối với phẫu thuật mở sọ cắt u não ở trẻ em là 1%. Tỷ lệ biến chứng tính chung khoảng 5-10% và thay đổi tùy thuộc vào vị trí, tình trạng bệnh nhi trước mổ, mức độ lấy u. Các biến chứng thường gặp nhất là: làm nặng thêm các triệu chứng thần kinh khu trú, chảy máu, động kinh, viêm phổi, nhiễm trùng vết mổ...[57].

Phương pháp xạ trị

Mục đích đạt được của xạ trị là diệt được tế bào u, hạn chế thấp nhất ảnh hưởng đến tế bào não xung quanh. Đối với bệnh nhi xạ trị cần lưu ý đặc biệt tới cả lợi ích và các chỉ định điều trị cũng như những độc tính lâu dài có thể xảy ra đối với sự phát triển của trẻ. Ngày nay, có thể sử dụng xạ định vị đối với những khối u có thể tích giới hạn và khó khăn trong việc phẫu thuật lấy u. Xạ trị đơn thuần hoặc phối hợp với các phương pháp điều trị khác, cần có sự hiểu biết tác dụng của tia xạ về vật lý, sinh học ở mức phân tử, tế bào, mô và cơ quan. Xạ trị u não trẻ em khác với u não ở người lớn vì não trẻ em đang phát triển nên rất dễ bị tổn thương do xạ trị, đặc biệt là ở trẻ dưới 3 tuổi. Những tổn thương não do xạ trị sẽ giảm đi khi sự myelin hóa đã đầy đủ (sau 7 tuổi). Xạ trị u não chủ yếu là xạ ngoài dùng máy gia tốc tuyến tính (Linear Accelerator). Tại các nước phát triển đa số sử dụng máy gia tốc thẳng. Thể tích xạ thay đổi tùy theo vị trí, kích thước và loại giải phẫu bệnh của u. Xạ trị quy ước với mục đích điều trị triệt để thường dùng liều 50-55 Gy, mỗi phân liều 1,8-2 Gy, 1 phân liều/ngày. Đối với trường hợp cần xạ trị vào toàn bộ hệ thần kinh trung ương hay xạ toàn bộ não, liều xạ thường khoảng 36-40 Gy sau đó bổ xung vào tại nền u đến tổng liều 50-55 Gy [59].

Biến chứng cấp: phù não có thể gây tăng áp lực nội sọ và nặng thêm các triệu chứng thần kinh khi xạ. Biến chứng muộn nghiêm trọng nhất là bệnh não chất trắng (leukoencephalopathy), tổn thương mạch máu và hoại tử não do tia

xạ biểu hiện rõ từ 8 đến 24 tháng sau khi xạ. Các biến chứng có thể xảy ra khi xạ: rụng tóc, tổn thương vùng não lạnh.... [59].

Phương pháp hóa trị liệu

Trước đây người ta cho rằng hoá chất có rất ít vai trò trong điều trị u não, vì thuốc không qua được hàng rào mạch máu - não. Hiện nay người ta biết có nhiều loại thuốc qua được hàng rào này. Vai trò của hoá trị càng tăng trong điều trị các khối u nói chung và các khối u não nói riêng. Đối với u não trẻ em, hoá trị càng có vai trò quan trọng trong việc phối hợp điều trị đa phương pháp, nhằm làm giảm các biến chứng do các điều trị khác, đặc biệt là xạ trị. Hoá trị ở trẻ nhỏ dưới 3 tuổi giúp trì hoãn được thời gian bắt đầu xạ trị, tránh những biến chứng nghiêm trọng do xạ trị ở trẻ còn quá nhỏ.

Sau phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u, việc điều trị bổ sung tia xạ hay hóa chất (hoặc kết hợp cả hai) đã góp phần cho tiên lượng tốt nhiều loại u não ở trẻ em [58],[60],[61].

Tùy theo vị trí khối u, loại giải phẫu bệnh học, tuổi bệnh nhi để lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu, để có thể đạt được hiệu quả cao và ít biến chứng nhất. Phải phối hợp giữa các thầy thuốc Nhi khoa trên các lĩnh vực: ngoại thần kinh, nội thần kinh, xạ trị ung thư, nội khoa ung thư, chẩn đoán hình ảnh, nội tiết, phục hồi chức năng và tâm lý học [60].

Các thuốc hoá chất chủ yếu: Lomustine (CCNU), Carmustine (BCNU), Vincristine, Cisplatin, Etoposide, Cyclophosphamide, Carboplatin, Methotrexate, Temozolomide, Thiotepa, Vincristine...

Những hoá chất này có thể dùng đơn độc hoặc các phối hợp khác nhau, phụ thuộc loại u não. Hoá chất được điều trị theo đợt. Mỗi đợt thường kéo dài từ 3 đến 4 tuần, và tiếp theo có thời kỳ ngừng thuốc để cơ thể hồi phục [60],[61].

Biến chứng của hoá chất tùy thuộc vào phác đồ, liều lượng, và sự dung nạp của từng bệnh nhi [38].

1.7.2. Điều trị một số loại u

1.7.2.1. Điều trị u nguyên thủy bào

Phẫu thuật là bước đầu tiên, phẫu thuật lấy bỏ toàn bộ khối u thực hiện được khoảng 75% bệnh nhân. Phẫu thuật có thể gây nên biến chứng trực tiếp đến thân não hoặc tổn thương tiểu não, biến chứng sau phẫu thuật và hội chứng tự kỷ tiểu não sau phẫu thuật. Bệnh nhân có thể rối loạn cảm xúc, giảm trương lực cơ, rối loạn chức năng tiểu não và bại não. Mặc dù liên quan đến trục đồi thị vỏ não do tổn thương thùy giun cục bộ. Điều này xảy ra ở gần 25% trẻ em và gây nên các di chứng lâu dài xấp xỉ một nửa số bệnh nhân bị bệnh, có nhiều báo cáo nêu lên kết quả tốt sau phẫu thuật cắt bỏ rộng. Riêng các bệnh nhân chỉ thực hiện được sinh thiết hầu như tử vong sớm [62].

Sau phẫu thuật là biện pháp xạ trị vào sọ não và tủy sống. Điều trị theo quy ước là 3600 cGy xạ trị nội sọ và tủy sống, tổng liều xạ trị là 5580 cGy, chưa thấy bằng chứng liệu pháp xạ trị phân đoạn cho cải thiện kết quả. Với những trẻ mắc bệnh nguy cơ trung bình, liệu pháp xạ trị nội sọ, tủy sống có thể đủ để kiểm soát bệnh. Tỷ lệ sống qua được 5 năm đạt 55 - 70%. Thêm nữa, liều xạ trị yêu cầu để kiểm soát bệnh có thể gây nên một số di chứng, như rụng tóc, xạm da, tổn thương chất trắng não...[58],[63]. Trong một nghiên cứu, sự giảm liều xạ trị nội sọ và tủy sống từ 3600 cGy xuống 280 cGy ở những bệnh nhân khu trú khi chẩn đoán đã thấy không có hiệu quả vì tỷ lệ xâm nhập màng nhện của tế bào khối u cao hơn và tỷ lệ sống qua khỏi thấp hơn. Một nghiên cứu quần thể tiến cứu của hội ung thư nhi quốc tế cho thấy không có sự khác biệt tỷ lệ sống qua khỏi về số bệnh nhân có khối u không lan tỏa được điều trị bằng liệu pháp giảm liều với bệnh nhân được điều trị liều quy ước. Trong một nghiên cứu khác của hội ung thư quốc tế trẻ em, trước xạ trị bệnh nhân được điều trị với vincristin, VP16 và carboplastin thì thấy tỷ lệ sống qua khỏi tốt hơn là nhóm được điều trị đơn độc xạ trị 3600

cGy [64]. Một nghiên cứu so sánh hai nhóm điều trị hóa chất và xạ trị, tuy liều giảm 280 cGy về đánh giá sự cải thiện tỷ lệ sống qua khỏi và di chứng. Điều này một phần dựa trên một nghiên cứu 68 trẻ cho thấy xấp xỉ 80% trường hợp sống qua được sau khi điều trị 280 cGy liều pháp xạ trị nội sọ tùy sống và hỗ trợ sau xạ trị là hóa trị liệu với lomustin, vincristine và cisplatin [65]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên 421 trẻ u nguyên tủy bào, tuổi từ 3 - 21 đã cho thấy tỷ lệ sống sau 5 năm là 81% [66].

Đối với bệnh nhân nhóm nguy cơ cao, có bằng chứng liệu pháp hóa trị liệu là có ích. Nghiên cứu được thực hiện hóa trị liệu cả trước và sau xạ trị đối với khối u có xâm lấn ở lúc chẩn đoán. Mặc dù sự đáp ứng có thể nhận thấy sau hóa trị liệu ban đầu trước khi xạ trị, nhưng không thấy bằng chứng cải thiện sự sống qua khỏi [2]. Tuy nhiên, chế độ thuốc tốt nhất đã không được xác định. Ở trẻ hơn 3 tuổi mắc u nguyên tủy bào, điều trị tiêu chuẩn đưa đến nguy cơ cao về các di chứng trí tuệ lâu dài quan trọng. Nhưng sự kết hợp như MOPP (meclophosphamide, ciplastinum, etoposide, và vincristin đã cho thấy khả năng kiểm soát ở các bệnh nhân sau phẫu thuật sẽ được ổn định trong lúc hóa trị liệu. Đây là sự thật đặc biệt cho những bệnh nhân như vậy với cắt bỏ u toàn bộ, các khối u không xâm lấn trước lúc bắt đầu điều trị. Các nghiên cứu được tiến hành để đánh giá kết quả của chế độ điều trị mạnh hơn để kiểm soát bệnh bằng mở đầu cho thấy chế độ điều trị tấn công có thể có hiệu quả hơn [2]. Một số bằng chứng đã cho thấy các bệnh nhân do đáp ứng hoàn toàn với hóa trị liệu không cần xạ trị. Các nghiên cứu cho thấy methotrexate bằng đường tĩnh mạch một cách hệ thống và với liều cao có thể cải thiện sự sống cho trẻ và tránh được xạ trị [38]. Tuy nhiên, các tiếp cận điều trị như vậy gây tác dụng phụ ngộ độc thần kinh. Cũng như vậy, các bệnh nhân tái phát với bệnh khu trú. Sự cứu sống lâu dài đã được thông báo sau khi điều trị lại với hóa trị liệu liều cao và xạ trị khu trú. Các

tiếp cận khác bao gồm bổ sung thêm xạ trị khu trú, đối với vị trí các khối u nguyên phát, theo sau hóa trị liệu cho những trẻ này bị xâm lấn và sử dụng malfosfamide, tiền hoạt chất cyclophosphamide. Hai tiếp cận điều trị sau đó không cải thiện bệnh rõ ràng [38].

1.7.2.2. Điều trị u tế bào hình sao tiểu não

Tùy theo bậc của u tế bào hình sao, khối u được điều trị bằng 3 phương pháp: theo dõi, phẫu thuật, xạ trị. Trong nhiều trường hợp, tiếp cận tốt nhất là theo dõi u tế bào hình sao tiểu não bậc thấp liên tục với hình ảnh cộng hưởng từ não. Quan điểm phẫu thuật chỉ thực hiện khi khối u lành tính phát triển. Với việc cắt bỏ hoàn toàn khối u không tái phát và kết quả lâu dài thường rất tốt. Trong khi xạ trị cục bộ có thể được sử dụng nếu khối u tiểu não phát triển hoặc phát triển trở lại sau phẫu thuật hoặc xạ trị mà còn hóa trị liệu được xem xét.

Do u tế bào hình sao phát triển rất chậm, các khối u bậc thấp có thể không cần điều trị gì hơn là giám sát chặt chẽ. Bệnh nhân có thể được giám sát qua chụp CHT định kỳ. Nếu khối u cho thấy dấu hiệu phát triển, có thể được điều trị bằng phẫu thuật hoặc xạ trị.

Phẫu thuật, mục đích phẫu thuật là cắt bỏ được khối u nhiều nhất có thể, chú ý làm giảm tối thiểu tổn thương cho mô lành. Khu trú và kích thước khối u sẽ xác định khả năng cắt bỏ nó. Cắt bỏ khối u sẽ làm giảm áp lực trong não, cải thiện triệu chứng, nếu toàn thể khối u không được lấy bỏ, phần còn lại sẽ được điều trị bằng xạ trị.

Xạ trị, áp dụng trong một số trường hợp, tùy từng hoàn cảnh, cắt bỏ hoàn toàn khối u là không có thể. Ví dụ, phẫu thuật viên thần kinh có thể cần lấy một phần khối u để tránh các tổn thương cấu trúc kế cận và khả năng nghiêm trọng đe dọa cuộc sống bệnh nhân. Trong các trường hợp này, xạ trị có thể được lựa chọn bổ sung thích hợp hoặc đơn thuần hặc kết hợp phẫu thuật tiếp

theo. Đối với trường hợp khối u tiểu não phẫu thuật gamma knife là cực kỳ chuẩn xác. Mục đích của điều trị là bắn phá khối u, với liều phá hủy cấu trúc, trong khi chỉ làm tổn thương tối thiểu các mô lành. Trong nhiều trường hợp, tiếp cận tốt nhất là giám sát các u tế bào hình sao bậc thấp liên tục, với định kỳ chụp cộng hưởng từ sọ não. Quan điểm phẫu thuật chỉ khi khối u tiến triển và tái phát, không những xạ trị mà hóa trị liệu là cần xem xét.

1.7.2.3. Điều trị u màng não thất

U màng não thất thường được điều trị bằng phẫu thuật. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn là tối ưu nhất, kết hợp xạ trị. U màng não thất độ ác tính bậc cao (bao gồm u màng não thất độ III và u nguyên bào màng não thất) được điều trị giống như u nguyên tủy bào nhưng tiên lượng thì kém hơn nhiều. U màng não thất ác tính có thể được điều trị với sự kết hợp xạ trị và hóa trị liệu. U nguyên bào màng não thất xảy ra ở trẻ nhỏ hoặc trẻ em dưới 5 tuổi có thể lan vào dịch não tủy và cần phải điều trị tia xạ.

1.7.2.4. Điều trị một số u khác

Phẫu thuật cắt bỏ hết u là việc đầu tiên và cũng là quan trọng nhất.

Đối với u tế bào mầm (germ cell tumours) tùy theo tuổi và việc cắt bỏ hết u hay không, có thể điều trị tia xạ, hóa chất hoặc kết hợp cả 2.

U nhú đám rối mạch mạc (choroid plexus papilloma) phân độ grade 1 (WHO), sau khi phẫu thuật cắt bỏ hết u chỉ cần theo dõi định kỳ, nguy cơ tái phát đối với thể này là rất thấp [23].

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

Các tác nhân hoá trị liệu kìm chế sự phát triển của khối u bằng cách can thiệp vào sự nhân lên của tế bào ung thư. Do sự nhân đôi là đặc tính của tế bào bình thường và ung thư, nên các thuốc hoá chất thường có tác dụng phụ

lên mô lành. Các tế bào bình thường phân chia nhanh dễ bị ảnh hưởng bởi thuốc bao gồm tế bào ở tuỷ xương, nang tóc và màng nhày. Các tác dụng phụ khác không phụ thuộc vào quá trình phát triển của tế bào có ở từng thuốc cụ thể. Các độc tính của hoá chất có thể cấp tính hoặc mạn tính, có thể xảy ra trong thời gian ngắn hoặc lâu dài, mức độ có thể từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Xử trí các tác dụng phụ của điều trị hoá chất đóng vai trò rất quan trọng do nó ảnh hưởng tới mức độ đáp ứng, sự liên tục của điều trị và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân [56],[67].

Các phản ứng cấp

Thoát mạch

Thoát mạch được định nghĩa là sự dò hoặc xâm nhập của thuốc vào tổ chức dưới da. Các thuốc gây phỏng da khi thoát mạch có thể gây hoại tử mô hoặc loét da. Các thuốc kích thích gây viêm hoặc đau ở vị trí thoát mạch.

Các tác nhân gây phỏng da thường là: Dactinomycine, Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin, Plicamycin, Vinblastin...

Các tác nhân gây kích thích da thường là: Carmustin, Etoposide, Ciplastin, Mitoxantrone...

Điều trị thoát mạch: Phương pháp tốt nhất là phòng ngừa. Điều dưỡng thực hiện y lệnh tiêm truyền nên ở cạnh bệnh nhân trong quá trình truyền thuốc, hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà cách phòng và giảm thiểu tối đa các biến chứng của chệch đường truyền. Các triệu chứng xuất hiện tại vị trí truyền tĩnh mạch như cảm giác đau, rát bỏng trước tiên nên nghĩ đến thoát mạch để sớm xử lý hoặc cho tới khi tìm được bằng chứng loại trừ tác dụng phụ này. Cần nắm vững quy trình xử trí thoát mạch trước khi truyền.

Tăng nhạy cảm và shock phản vệ

Khi dùng các thuốc khả năng gây dị ứng cao cần có mặt bác sĩ điều trị và điều dưỡng viên có kinh nghiệm. Tác nhân hoá chất hay gây shock phản vệ nhất là L-asparaginase. Một số thuốc khác làm tăng phản ứng nhạy cảm, bao

gồm: Bleomycine, Cisplatin, Melphalan, Paclitaxel và Teniposide. Nếu thuốc được khuyến cáo có tỷ lệ cao gây tăng nhạy cảm, có thể làm thử test trước khi truyền. Bên cạnh đó cần chuẩn bị thuốc và dụng cụ phòng khi sốc phản vệ xảy ra.

Nôn và buồn nôn

Bệnh nhân bắt đầu điều trị hóa chất thường e ngại và lo sợ về nôn và buồn nôn. Nôn và buồn nôn có thể gây sốc cho bệnh nhân, dẫn đến không thoải mái về thể chất và tinh thần, cuối cùng dẫn đến từ chối điều trị. Với những tiến bộ của phác đồ điều trị chống nôn những năm vừa qua đã cải thiện rất nhiều, trong việc ngăn ngừa, kiểm soát nôn và buồn nôn, mang lại chất lượng cuộc sống tốt hơn cho những bệnh nhân điều trị hóa chất.

Mục đích của điều trị là ngăn ngừa nôn và buồn nôn ở 3 pha: dùng trước điều trị, trong vòng 24 giờ sau điều trị (cấp) và sau điều trị 24 giờ (muộn).

Mức độ gây nôn và buồn nôn phụ thuộc vào loại thuốc, liều thuốc, liệu trình và cách dùng.

Các thuốc dùng để chống nôn khi điều trị hoá chất: Dexamethazone, Ondansetron, Lorazepam, Metochlopramide, Prochlorperazine.

Một số biến chứng sớm

Biến chứng ở miệng

Niêm mạc miệng dễ bị tổn thương bởi tác động của hoá trị và xạ trị, do sự phát triển của tế bào ở đây rất nhanh. Xạ trị cũng tác động vào tuyến nước bọt và làm tăng biến chứng ở miệng do làm giảm tác dụng bảo vệ của tuyến nước bọt. Viêm niêm mạc miệng còn phụ thuộc vào loại thuốc, liều thuốc, đường dùng và liệu trình điều trị.

Các tác nhân hoá trị liệu đặc hiệu gây viêm niêm mạc gồm có:

Thuốc kháng chuyển hoá: Methotrexate, 5-Fluorouracil, Cytarabine.

Kháng sinh chống ung thư: Doxorubicine, Dactinomycine, Mitoxantrone, Mitomycine, Bleomycine.

Alkaloids thực vật: Vincristin, Vinblastin, Etoposide.

Thuốc khác: Hydroxyurea, liều cao của tác nhân alkyl hoá.

Tác nhân sinh học: Interleukins, Lymphokin - activated killer (LAK).

Phòng ngừa và phát hiện sớm biến chứng ở miệng: Cung cấp dinh dưỡng đủ và vệ sinh răng miệng. Điều trị bằng nhiệt lạnh “Cryotherapy” được dùng để làm giảm lan rộng của viêm niêm mạc bằng cách nhai cục đá nhỏ trước điều trị 15 phút và trong khi điều trị.

Điều trị biến chứng ở miệng: làm sạch miệng, bôi thuốc làm ướt niêm mạc, giảm đau.

Rụng tóc

Rụng tóc do điều trị hoá chất thường xảy ra sau điều trị 2 - 3 tuần và mọc trở lại 1 - 2 tháng sau khi đã điều trị xong hoàn toàn. Tóc mới mọc có thể khác tóc trước điều trị về màu sắc và đặc điểm.

Các tác nhân hoá trị liệu đặc hiệu gây rụng tóc, gồm: Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Vincristin và Paclitaxel.

Các thuốc có khả năng cũng gây rụng tóc, gồm có: Bleomycine, Dactinomycin, Daunorubicin, Etoposide, Vinblastine, Methothrexate, Nitoxantrone.

Chăm sóc bệnh nhân rụng tóc: cung cấp cho bệnh nhân thông tin về khả năng có thể rụng tóc, khuyến khích họ dùng tóc giả để họ có thể chọn lựa trước khi rụng tóc, điều quan trọng là thông báo cho họ biết và giải thích cho họ không lo lắng vì rụng tóc.

Làm giảm nhiệt độ ở da đầu hoặc ép da đầu được dùng để làm giảm lượng máu đến nang tóc với mục đích làm giảm tối đa rụng tóc. Tuy nhiên, những phương pháp này không phải lúc nào cũng áp dụng được và sử dụng

nhiều thuốc kết hợp, dùng nhiều lần nên làm giảm kết quả của phương pháp này. Hơn nữa làm lạnh da đầu có thể gây khó chịu cho bệnh nhân nên không được khuyến dùng cho bệnh nhân có khối u di căn da đầu.

Ia chảy

Hoá trị liệu là một trong những nguyên nhân gây ia chảy ở bệnh nhân ung thư (ngoài ra có thể do: xạ trị, do bản thân bệnh ung thư, do nuôi dưỡng).

Các hoá trị liệu có thể gây ia chảy: interleukin - 2, cytarabin, 5-fluorounacil, methotrexate, paclitaxel, interferon α , idarubicin. Khi ia chảy do 5-fluorounacil và floxuridin gây ra khi đang điều trị thì phải tạm thời ngừng thuốc, dấu hiệu của độc tính này sẽ tăng lên nếu như tiếp tục điều trị.

Táo bón

Đây cũng là một trong những tác dụng phụ khá thường gặp khi điều trị bằng hoá trị liệu. Táo bón hay gặp khi điều trị bằng những hoá chất có tính độc đối với hệ thần kinh, như nhóm thuốc: vica alkaloids, etoposide và cisplatin, mỗi loại có thể gây ra những rối loạn khác nhau.

Thay đổi tình trạng dinh dưỡng

Bệnh nhân ung thư thường trải qua giai đoạn suy giảm thể lực và thỉnh thoảng gặp trường hợp suy dinh dưỡng, có thể do hậu quả của điều trị hoặc do bản thân bệnh gây ra.

Hoá trị liệu có ảnh hưởng lớn đến dinh dưỡng do tác động trực tiếp đến hệ tiêu hoá của bệnh nhân. Các ảnh hưởng đến dinh dưỡng, bao gồm: chán ăn, nôn, buồn nôn, thay đổi khẩu vị, viêm miệng, viêm thực quản, táo bón, ia chảy...

Suy tủy

Suy tủy là biến chứng rất hay gặp khi điều trị hoá chất trong ung thư. Trong tất cả các dòng tế bào máu ngoại vi, bạch cầu đa nhân trung tính là dòng hay bị ảnh hưởng nhất và là độc tính giới hạn liều của đa số các thuốc hoá chất. Với những tiến bộ trong ghép tế bào gốc và các yếu tố phát triển kích thích dòng hiện nay suy tủy không còn là trở ngại cho điều trị hoá chất nữa [68],[69],[70].

Tủy xương có vai trò rất lớn liên quan với điều trị hoá chất. Tủy xương là nơi bảo quản và cung cấp tế bào trưởng thành cho máu ngoại vi trong khoảng 8 - 10 ngày sau khi các tế bào gốc bị hoá trị liệu làm tổn thương. Những hiện tượng xảy ra trong máu ngoại vi thường sau các hiện tượng xảy ra ở tủy xương 1 tuần. Ở những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng hoá chất hay tia xạ, người ta thấy giảm bạch cầu và tiểu cầu xảy ra vào ngày thứ 9 hoặc thứ 10 sau liệu hoá chất đầu tiên. Số lượng các tế bào máu thấp nhất vào giữa các ngày 14 và 18, bắt đầu hồi phục vào ngày thứ 21. Hiện tượng hồi phục kết thúc vào ngày 28. Quá trình này bị thay đổi ở bệnh nhân đã điều trị hoá chất trước đây do nó đã chứa các tế bào gốc đã bị suy yếu. Thời gian xuất hiện giảm bạch cầu và tiểu cầu ngắn hạn, thời gian hồi phục kéo dài. Trên lâm sàng, chú ý nhất thời gian bạch cầu và tiểu cầu thấp nhất. Nguy cơ nhiễm trùng và chảy máu cao nhất khi bạch cầu hạt dưới $500/\text{mm}^3$ và tiểu cầu dưới $10.000/\text{mm}^3$. Nếu mức thấp nhất này chỉ kéo dài từ 4 - 7 ngày thì bệnh nhân có thể chịu được không cần phải hỗ trợ. Tăng liều của các thuốc hoá chất trong vòng liều chuẩn tối đa mà bệnh nhân dung nạp được thường không gây chết tủy, nhưng cũng ảnh hưởng đến mức giảm các dòng. Nếu điều trị nhắc lại trong thời gian bắt đầu hồi phục của tủy xương (từ ngày 16 - 21) sẽ làm độc tính trầm trọng hơn ở đợt sau ở các bệnh nhân mà tủy không phải là nguồn bệnh hoặc bị bệnh xâm lấn.

Vì vậy dựa trên lâm sàng cùng với nghiên cứu về động học của tủy xương, người ta đặt ra thời gian bắt đầu đợt hoá chất sau vào ngày thứ 21 hoặc 28 của đợt trước [56],[67],[68].

1.7.4. Điều trị phục hồi chức năng và giảm nhẹ

Đội chăm sóc sẽ cố gắng hỗ trợ bệnh nhân để phục hồi lại các hoạt động thường ngày càng sớm càng tốt:

- *Vật lý trị liệu*: U não và điều trị u não có thể gây liệt. Có thể bị suy yếu và rối loạn thăng bằng. Chuyên gia vật lý trị liệu sẽ giúp bệnh nhân lấy lại sức lực và sự cân bằng.

- *Chuyên gia điều trị giọng nói (speech therapists)*: giúp những bệnh nhân có khó khăn về giọng nói, cách diễn đạt và rối loạn nuốt.

- *Các chuyên gia về điều trị bằng công việc (occupational therapists)*: Họ sẽ giúp bệnh nhân phục hồi lại các hoạt động thường ngày như ăn, dùng nhà vệ sinh, tắm rửa và thay quần áo.

- *Chăm sóc về tâm lý*: sau điều trị, nếu trẻ ổn định được thì cũng dễ mặc cảm về bệnh tật, có thể trầm cảm, lo âu. Việc chăm sóc hỗ trợ tâm lý cho trẻ là rất cần thiết.

Các chăm sóc hỗ trợ đặc biệt cần thiết ở trẻ em u não nhằm phục hồi và duy trì những hoạt động của não [63], [71], [72].

Chăm sóc giảm bệnh tạm thời

Một nguyên tắc được áp dụng trong điều trị ung thư trẻ em là chăm sóc giảm bệnh tạm thời (palliative care) cho bệnh nhân, bao gồm giảm đau, giảm mức độ phải chịu đựng, chăm sóc tâm lý.

Ở mọi giai đoạn ung thư, bệnh nhân đều có đau, có thể do tắc nghẽn, chèn ép cơ quan, do di căn xương, do bệnh thần kinh. Do đó phải chú trọng chống đau theo các bậc chống đau của Tổ chức Y tế Thế giới, theo nguyên tắc lựa chọn thuốc giảm đau thích hợp, liều lượng thích ứng, đường dùng thuốc phù hợp, phác đồ phòng đau kéo dài, giảm đau cấp tính, cũng như quan tâm đến tác dụng phụ của thuốc.

Trường hợp bệnh di căn rộng, không thực hiện phẫu thuật triệt căn, có thể phải phẫu thuật tạm thời để giảm triệu chứng giảm đau, như mở thông dạ dày, hậu môn nhân tạo, dẫn lưu nước tiểu.

Phải đặc biệt chăm sóc tâm lý cho người bệnh và gia đình bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị. Với bệnh nhân có nguy cơ tử vong phải tránh mọi áp lực gây đau đớn đối với bệnh nhân, gia đình bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân; phải chăm sóc những mong muốn của bệnh nhân và gia đình họ; chú ý tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, thực hiện chuẩn mực về lâm sàng, văn hoá và đạo đức [63],[73],[74].

Điều trị giảm nhẹ

Xạ trị là công cụ hữu ích điều trị hữu ích trong giảm nhẹ đau do ung thư mà các thuốc giảm đau thông thường, giảm đau an thần và các biện pháp khác không có tác dụng [56],[72].

1.7.5. Tiên lượng điều trị các khối u tiểu não

Tiên lượng bệnh nhân u não nói chung và u tiểu não nói riêng phụ thuộc vào vị trí khối u, đặc tính mô bệnh học, tuổi bệnh nhân, mức độ đáp ứng điều trị... Cũng như hầu hết các loại ung thư, thời gian sống thêm giữa các cá thể khác nhau. Ở một số trường hợp, ngay cả ở những khối u phát triển chậm, một số khối u có thể vẫn còn tồn tại sau điều trị.

Điều trị sớm và nhanh chóng là yếu tố quan trọng nhất đến tiên lượng. Tiếp tục theo dõi lâu dài là vấn đề cốt yếu đối với các bệnh nhân u tiểu não, cũng như những bệnh nhân u não nói chung.

Tại Úc, hiện nay điều trị u não đã có tiến bộ rất nhiều, u nguyên tủy bào nếu điều trị đúng phác đồ, tỷ lệ sống sau 5 năm là 75%, sau 10 năm là 50%. Còn u tế bào sao độ ác tính thấp, nếu phẫu thuật tốt có thể 100% sống sau 5 năm [75],[76].

Những tác dụng phụ của tia xạ, hóa chất, cũng như di căn thứ phát có thể xuất hiện ở những bệnh nhân. Có thể giảm chỉ số thông minh (IQ) ở

những bệnh nhân điều trị xạ và hóa chất. Tình trạng phối hợp vận động kém và sức cơ giảm có thể gặp. Nếu trẻ bị yếu cơ hoặc liệt, cần phải được phục hồi chức năng bằng vật lý trị liệu. Liệu pháp ngôn ngữ có tác dụng đối với trẻ bị thiếu hụt ngôn ngữ [76],[77].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 124 bệnh nhi được chẩn đoán u tiểu não nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương, được phẫu thuật và có kết quả mô bệnh học trong thời gian từ 1/1/2009 đến 31/12/2013. Sau đó tiếp tục được theo dõi đến 31/12/2014.

Độ tuổi bệnh nhân từ sau sinh đến 15 tuổi.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhi

Bệnh nhi được lựa chọn đủ tiêu chuẩn chẩn đoán u tiểu não và được phân loại u tiểu não theo mô bệnh học:

Lâm sàng:

- Hội chứng tăng áp lực sọ não:
 - + Nhức đầu và nôn.
 - + Có thể có phù gai thị giác.
- Hội chứng rối loạn chức năng thần kinh liên quan vị trí khối u:
 - + Rối loạn chức năng vận động: dáng đi loạng choạng.
 - + Rối loạn phối hợp động tác.
 - + Rối loạn thăng bằng.

Cận lâm sàng:

- Hình ảnh khối u tiểu não hoặc vùng tiểu não trên chụp cộng hưởng từ.
- Tất cả khối u của bệnh nhân được phân loại theo mô bệnh học.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Gia đình từ chối các yêu cầu về thông tin cần nghiên cứu hoặc không hợp tác.
- Bệnh nhân không được phẫu thuật, không có kết quả mô bệnh học.
- Bệnh nhân mất liên lạc.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

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

2.2.3. Tổ chức nghiên cứu:

Quy trình điều trị, đánh giá và theo dõi thực hiện theo phác đồ điều trị u não trẻ em đã được Hội đồng khoa học Bệnh viện Nhi thông qua.

- Khi bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán và điều trị tại khoa Thần kinh

+ Hội chẩn giữa các bác sĩ Nội khoa Thần kinh và Ngoại khoa Thần kinh để chỉ định phẫu thuật.

+ Sau phẫu thuật bệnh nhân được điều trị tại khoa Hồi sức sau phẫu thuật tới khi bệnh nhân ổn định các chức năng sống.

+ Sau phẫu thuật 14 ngày bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ sọ não để đánh giá kết quả phẫu thuật.

+ Khi có kết quả mô bệnh học, hội chẩn nhóm nghiên cứu điều trị u não để đưa ra kế hoạch điều trị tiếp: điều trị hóa chất hay xạ trị hoặc cả hai, hoặc chỉ cần theo dõi định kỳ.

- Bệnh nhân được điều trị xạ hết liệu trình tại Trung tâm y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch mai sẽ trở lại Bệnh viện Nhi Trung ương để điều hòa chất và theo dõi tiếp.

- Sau mỗi quy trình điều trị, bệnh nhân đều được đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng, các xét nghiệm cơ bản về huyết học, sinh hóa và chụp cộng hưởng từ.
- Bệnh nhân được theo dõi định kỳ thời gian 3 tháng/ 1 lần trong năm thứ nhất, 6 tháng/ 1 lần trong năm thứ 2, hàng năm trong năm thứ 3 trở đi.
- Đối với những trường hợp không tới kiểm tra đúng hẹn, sẽ gọi điện thoại (hoặc viết thư) đến gia đình hỏi về tình trạng bệnh nhân và đề nghị đưa trẻ đến khám lại.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Các bệnh nhân được thu thập phải tuân thủ các yêu cầu:

- Có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán u tiểu não cần thiết của mục tiêu nghiên cứu đề ra.
- Thống nhất trong cách hỏi bệnh, khám lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và qui trình theo dõi, do tác giả trực tiếp đánh giá.
- Các biến nghiên cứu về lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và diễn biến của bệnh trong thời gian nghiên cứu được ghi trong một mẫu bệnh án thống nhất.
- Khám lại các lần hẹn do nghiên cứu sinh và chuyên gia thần kinh trực tiếp khám, đánh giá và ghi vào phiếu theo dõi.
- Các di chứng và thang điểm số trí tuệ (IQ) tính ở lần khám lại sau cùng.
- Thời gian kết thúc theo dõi: 31/12/2014.

2.2.5. Nội dung nghiên cứu và cách đánh giá

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

1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

- Tuổi và giới
 - + Tuổi đơn vị tính là năm.
 - + Tuổi được phân làm 3 nhóm: 0 – 4 tuổi, 5 – 9 tuổi, 10 – 15 tuổi (nhóm tuổi thường được áp dụng trong nghiên cứu ung thư trẻ em).
- Địa dư của trẻ mắc bệnh: nông thôn và thành thị.
- Tần suất mắc bệnh theo tháng, năm.
- Phân bố u tiểu não theo mô bệnh học (theo kết quả chẩn đoán của khoa giải phẫu bệnh Bệnh viện Nhi Trung ương)
 - + U nguyên tủy bào.
 - + U tế bào hình sao (u sao bào).
 - + U màng não thất.
 - + Các loại u khác.
- Tính chất thường gặp các loại mô bệnh học khối u theo tuổi và giới.

2. Đặc điểm lâm sàng

- Đặc điểm lâm sàng của u tiểu não theo vị trí giải phẫu.
 - + Các triệu chứng khởi phát của bệnh.
 - + Thời gian xuất hiện triệu chứng khởi phát bệnh đến khi nhập viện, Thời gian được tính theo ngày bố mẹ bệnh nhân được thăm vấn.
 - + Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm nhập viện.

Đánh giá tần xuất xuất hiện các triệu chứng theo hội chứng tăng áp lực nội sọ, thần kinh khác và hội chứng do rối chức năng tiểu não.
- Đặc điểm lâm sàng của loại u theo mô bệnh học.

Đánh giá các triệu chứng tăng áp lực nội sọ và rối chức năng tiểu não theo từng loại u mô bệnh học:

- + U nguyên tủy bào.
- + U tế bào hình sao.
- + U màng não thất.
- + Các u khác.

3. Một số đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ

Bệnh nhân sẽ được cộng hưởng từ sọ não tại Bệnh viện Nhi Trung ương hoặc Trung tâm chẩn đoán hình ảnh 178/ Thái Hà. Máy chụp CHT của hai trung tâm cùng loại máy Simen 0,35 Tesla. Xác định hình ảnh tổn thương được thực hiện bởi các bác sĩ của khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Nhi Trung ương. Chú ý các tổn thương trên các xung T1W, T2W và Flair.

Nhận định hình ảnh khối u tiểu não về:

- + Vị trí: ở thùy nhộng, bán cầu, hoặc cả thùy nhộng và bán cầu.
- + Ranh giới rõ hay không rõ.
- + Kích thước đường kính trung bình phân 3 mức độ: dưới 3cm, 3-5 cm, trên 5 cm (theo cách phân chia của Packer [6]).
- + Mật độ: đồng nhất, không đồng nhất, nang dịch.
- + Mức độ ngấm thuốc.
- + Mức độ xâm lấn và chèn ép tổ chức lân cận, não thất IV, thân não.
- + Phù não khu trú quanh u.
- + Giãn não thất.
- + Di căn tủy.

4. Đặc điểm mô bệnh học và phân loại u theo mô bệnh học

- Chẩn đoán loại mô bệnh học được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Nhi Trung ương bằng phương pháp nhuộm soi và hoá mô miễn dịch. Những trường hợp nghi vấn hoặc khó phân loại được hội chẩn với khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Ung bướu Trung ương hoặc khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Hoàng gia Melbourne (Úc) và Bệnh viện De Ninos (Ác-hen-ti-na) theo hợp tác khoa học giữa hai Bệnh viện.

Phân loại u dựa vào phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO 2007) [23]:

4.1. U tế bào hình sao (Astrocytic tumours)

- U sao bào lông (Pilocytic astrocytoma - WHO grade I)

- Đại thể:

- + U thường đơn độc, thường có nang nhỏ hoặc to
- + Có các vùng u đặc

- Vi thể:

- + Tế bào u hai cực hình sợi dài giống sợi tóc, xếp thành các bó song song giống bó sợi tóc
- + Sợi Rosenthal là các cấu trúc ưa axit hình tuốc-nơ-vit xoắn do tập trung của các giọt protein ưa axit. Có thể thấy mạch tăng sinh, canxi hóa.
- + U có 2 thành phần chính với tỷ lệ thay đổi gồm các đám tế bào 2 cực và các vùng xốp.
- + Vùng tế bào 2 cực nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính mạnh với GFAP.
- + Vùng xốp có nhiều tế bào u đa cực (sao bào nguyên sinh), nhuộm GFAP dương tính nhẹ, vùng này thường có vi nang và thể hạt ưa axit.
- + Biến đổi mạch thường gồm tăng sinh mao mạch dạng cuộn mạch tiểu cầu thận và thoái hóa hyaline thành mạch.
- + Nhuộm dương tính: GFAP, PAS (thể hạt ưa axit).

- U sao bào lan tỏa (Diffuse astrocytoma - WHO grade II)

- Đại thể:

Ranh giới u không rõ, bề mặt u dạng nhầy hoặc phỏng xốp, có vi nang hoặc canxi.

- Vi thể:

- + Mật độ tế bào u cao hơn (so với chất trắng), xen kẽ vào mô não lành xung quanh, mô nền xơ sợi.

- + Có thể thấy nhân không điển hình, vi nang, canxi hóa.

- + Không có nhân chia, không có tăng sinh mạch dạng cuộn, không có hoại tử u.

Nhuộm dương tính: GFAP, Vimentin.

- U sao bào mất biệt hóa (Anaplastic astrocytoma – WHO grade III).

- Đại thể:

U có ranh giới không rõ, hơi nhầy hoặc xốp, vi nang, canxi hóa.

Ranh giới có thể rõ hơn một chút so với u sao bào lan tỏa.

- Vi thể:

Giống u sao bào lan tỏa độ II kèm theo một số đặc điểm:

- + Mật độ tế bào cao, nhân không điển hình và nhân chia dễ thấy.

- + Không thấy tăng sinh mạch dạng cuộn và không có hoại tử.

Nhuộm dương tính: GFAP, vimentin, Ki67 cao.

- U nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma – WHO grade IV)

- Đại thể:

- + Do u phát triển nhanh nên thường có giả vỏ.

- + U đặc, ranh giới không rõ, hay thấy phù não vùng ngoại vi u.

+ Diện cắt đa dạng: sẫm màu hoặc nâu, chảy máu cũ hoặc mới, hoại tử trung tâm, có thể thấy nang do hoại tử.

+ U thường nằm trong nhu mô não, ít khi ở bề mặt.

- Vi thể:

+ U sao bào ác tính độ cao: mật độ tế bào cao, bất thực sản, nhân không điển hình, nhân đa hình, nhiều nhân chia.

+ Hoại tử đông dễ thấy, tăng sinh nội mô mạch máu dạng cuộn (giống cuộn mạch tiểu cầu thận).

+ Có thể thấy tế bào u khổng lồ, nhiều nhân, nhân tan.

+ Hoại tử hình đậu: tế bào u xếp song song thành hàng vây quanh ổ hoại tử.

Nhuộm dương tính: S100, GFAP, vimentin, CKAE 1/3.

4.2. U nguyên tủy bào (*Medulloblastoma – WHO grade IV*)

- Đại thể:

U ranh giới rõ, màu xám – hồng, xốp mềm, phát triển ra bề mặt tiểu não, xâm nhập màng não.

- Vi thể:

+ U tế bào tròn nhỏ gồm các đám tế bào u không biệt hóa, bào tương hẹp, chất nhiễm sắc đậm, nhân không điển hình hoặc bất thực sản. Thường thấy nhân hình bầu hoặc hình củ cà rốt.

+ Nhiều nhân chia, mô nền có tơ sợi.

+ Có thể thấy hình ảnh hoa hồng điển hình (Homer-Wright rosettes).

Nhuộm dương tính: Synaptophysin, NSE, GFAP khu trú.

4.3. U màng não thất (*Ependymoma – WHO grade II*)

- Đại thể:

+ Các khối nâu mềm ranh giới rõ với mô não xung quanh hoặc tủy sống

+ Có thể có ranh giới rõ với mô não xung quanh hoặc tủy sống.

+ Phát triển lùi vào lớp đáy não thất IV.

- Vi thể:

- + Thường có ranh giới rõ với mô não xung quanh.
- + Mật độ tế bào u trung bình, tế bào u đơn dạng tròn hoặc ovan, chất nhiễm sắc trong nhân kiềm nhẹ.
- + Không có hoặc rất hiếm nhân chia.
- + Hình ảnh quan trọng để chẩn đoán: Hình ảnh hoa hồng (tế bào u tập trung quanh cấu trúc dạng ống) hoặc giả hoa hồng (tế bào u tập trung quanh mạch).
- + Hoại tử u có thể thấy: nhuộm dương tính: GFAP, EMA.

• U màng não thất bất thực sản (Anaplastic ependymoma – WHO grade III)

- Vi thể:

- + Hình ảnh của u màng não thất, kèm theo:
 - Mật độ tế bào u cao, nhân không điển hình, nhiều nhân chia.
 - Mao mạch dạng cuộn, hoại tử u, hoa hồng quanh mạch.
 - Ranh giới u không rõ.

• U nguyên bào màng não thất (Ependymoblastoma – WHO grade IV)

- Đại thể:

- + Khối ranh giới rõ, có thể nhiều ổ khu trú.
- + Di căn màng não, tiểu não, nơi khác theo dịch não tủy.

- Vi thể:

- + Mật độ tế bào u cao.
- + Đặc trưng: hình ảnh hoa hồng nhiều lớp tế bào, kích thước tế bào u trung bình, ít biệt hóa vây quanh khoảng trống trung tâm.
 - + Lớp tế bào trong cùng của hình ảnh hoa hồng tựa trên cấu trúc dạng màng đáy.
 - + Nhân tế bào u hình tròn hoặc ovan.

+ Tỷ lệ nhân chia cao.

Nhuộm dương tính: S100, vimentin, cytokeratin, Ki67(+) cao.

+ Một số thể ít gặp khác.

4.4. U nhú đám rối mạch mạc (*choroid plexus papilloma – WHO grade I*)

- Đại thể:

+ Khối lớn hơn đám rối mạch mạc thông thường.

+ Thùy múi, không có vỏ.

- Vi thể:

+ Mô học giống đám rối mạch mạc bình thường, cấu tạo bởi các nhú là trục liên kết xơ mạch bọc ngoài là một lớp biểu mô. Mật độ tế bào u dày hơn, có thể có ít nhân không điển hình. Cũng có thể thấy một số cấu trúc khác bao gồm dạng tuyến, thành phần dạng xương, hắc tố, ché nhầy, hình ống. Có thể có các nhú mạch xô dịch trong lòng não thất.

Nhuộm dương tính: CK7, EMA, GFAP khu trú.

4.5. U quái (*teratoma*)

- Đại thể:

+ U thường lớn, kích thước có thể 5-10 cm, nhiều nốt, ổ, đậm độ khác nhau (đặc, sụn, nang...).

+ Có thể thấy lông tóc, xương, rang.

- Vi thể:

+ Đối với u quái trưởng thành gồm hỗn hợp các thành phần từ ngoại bì, trung bì và nội bì phôi.

+ U quái sau tuổi dậy thì nguy cơ ác tính cao.

+ Đối với u quái chưa trưởng thành: Chỉ có thành phần u quái đơn thuần hoặc có thể hỗn hợp với thành phần u phôi khác (ví dụ: u túi noãn hoàng).

Chứa thành phần quan trọng là biểu mô thần kinh dạng hoa hồng hoặc hình ống và hỗn hợp các thành phần chưa trưởng thành khác.

Có thể có thành phần trung mô chưa trưởng thành: mô dạng sụn, dạng xương, nguyên bào cơ vân.

4.6. U túi noãn hoàng (*Yolk sac tumour*)

- Đại thể:

+ U thường không có vỏ, màu trắng vàng, có chỗ chảy máu, nhầy, có thể nhiều nang.

- Vi thể:

Cấu trúc hình mạng lưới, hình nhú hoặc các dây tế bào u hình tròn, vòng đơn hoặc hình bầu, nhân tế bào u lớn, 50% các trường hợp có hình ảnh thể Schiller - Duval (xoang nội bì phôi, có hình ảnh mao mạch máu trung tâm, bên ngoài là 1-2 lớp tế bào u tạo thành cấu trúc dạng tiểu cầu thận nguyên thủy). U có các giọt hyalin màu hồng trong hoặc ngoài bào tương, các hạt này nhuộm dương tính với PAS-D.

Nhuộm dương tính: Hóa mô miễn dịch, U dương tính với: AFP, CD117, SALL4, Glypican3.

5. *Đánh giá tổn thương trên hình ảnh cộng hưởng từ theo mô bệnh học*

Phân tích tìm sự khác biệt giữa các thể về vị trí trong tiểu não, kích thước khối u, ranh giới, mức độ đồng nhất, sự ngấm thuốc đối quang từ, tạo nang dịch, phù não quanh u, giãn não thất, xâm lấn thân não, di căn tủy.

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

Đánh giá kết quả điều trị u tiểu não ở trẻ em dựa trên phác đồ điều trị u tiểu não của nhóm điều trị bệnh u não trẻ em gồm các bác sĩ chuyên khoa ung bướu, nội thần kinh, phẫu thuật thần kinh, chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh

cùng với sự giúp đỡ của các chuyên gia ngành ung bướu Quốc tế đến từ Úc và Hoa kỳ từ tháng 12/2008 theo chương trình hợp tác Quốc tế.

Chỉ định phẫu thuật

Phẫu thuật cắt bỏ u được thực hiện bởi phẫu thuật viên chuyên Thần kinh của Bệnh viện Nhi Trung ương.

Chỉ định cắt bỏ u:

- + Được thực hiện ngay sau chẩn đoán xác định và toàn trạng cho phép.
- + Chỉ định cắt bỏ u để giảm tăng áp lực nội sọ và xét nghiệm mô bệnh học.
- + Cắt bỏ hoàn toàn được chỉ định và xác nhận khi khối u chưa xâm lấn vào mô não xung quanh và chụp cộng hưởng từ não sau phẫu thuật trong thời gian 14 - 28 ngày sau mổ không thấy tổn thương đại thể, hoặc phần ngấm thuốc nghi ngờ tổ chức u sót lại dưới $1,5 \text{ cm}^2$ (theo quy ước trong phác đồ tại Bệnh viện Nhi Trung ương).
- + Cắt bỏ u không hoàn toàn khi khối u xâm lấn thân não hoặc các mô não kế cận. Hình ảnh CHT (có tiêm thuốc cản quang) sau phẫu thuật từ 14 - 28 ngày thấy hình ảnh khối u còn sót lại trên $1,5 \text{ cm}^2$.

Chỉ định và cách thực hiện điều trị tia xạ và hóa chất

+ Liệu pháp tia xạ và điều trị hóa chất sẽ được thực hiện sau khi phẫu thuật có kết quả mô bệnh học bắt đầu ngay trong tháng đầu khi tình trạng toàn thân sau phẫu thuật ổn định.

+ Xạ trị được hội chẩn và thực hiện tại Trung tâm y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai. Xạ trị giúp tiêu diệt các tế bào u còn sót lại sau phẫu thuật, giúp giảm tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm.

Bệnh nhân được điều trị xạ là những bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên và có kết quả giải phẫu bệnh là u nguyên tủy bào, u màng não thất, u tế bào hình sao bậc cao.

+ Phác đồ hóa chất cũng được áp dụng để tiêu diệt tế bào ung thư. Việc điều trị hóa chất được thực hiện tại đơn nguyên điều trị u não thuộc khoa Thần kinh, Bệnh viện Nhi Trung ương do các thầy thuốc chuyên khoa Thần kinh và chuyên khoa Ung thư phối hợp thực hiện.

Bệnh nhân được điều trị hóa chất bao gồm trẻ dưới 6 tuổi có kết quả giải phẫu bệnh là u nguyên tủy bào, u màng não thất hoặc u quái chưa trưởng thành và trẻ trên 6 tuổi có giải phẫu bệnh là u nguyên tủy bào đã được xạ trị.

+ Điều trị tia xạ và hóa chất tùy theo thể mô bệnh học, tuổi, giai đoạn bệnh và tình trạng bệnh nhân (theo phác đồ cụ thể từng loại ở phần sau).

1. Phác đồ điều trị u nguyên bào tủy.

Sau khi phẫu thuật 14 - 30 ngày

Đối với trẻ từ 6 tuổi trở lên:

Điều trị tia xạ não tủy với liều:

Trục não tủy 23,4 Gy (nếu nguy cơ trung bình), 36 Gy (nếu nguy cơ cao).

Bổ sung vào vị trí khối u nguyên phát để đạt được tổng liều 55,8 Gy.

Sau tia xạ 4 - 6 tuần, điều trị hóa chất theo phác đồ như sau:

Vincristine 1,5mg/ m²/ ngày, tiêm tĩnh mạch chậm các ngày 1, 7, 14.

Cisplatin 75mg/ m²/ ngày, truyền tĩnh mạch trong 6 giờ, ngày 1.

Cyclophosphamide 1000mg/ m²/ ngày, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ngày 21, 22. Sau đó nghỉ 3 tuần.

Điều trị 6 đợt như trên.

Đối với trẻ dưới 6 tuổi:

Không xạ trị và được hóa trị liệu sau phẫu thuật.

Tuần 1:

Vincristin 1,5 mg/ m²/ ngày, tiêm tĩnh mạch chậm, ngày 1.

Cyclophosphamid 800mg / m²/ ngày, từ ngày 1 đến 3.

Tuần 3:

Vincristin 1,5 mg/ m²/ ngày, tiêm tĩnh mạch chậm, ngày 1.

Methotrexat 5g/ m²/ ngày truyền tĩnh mạch 24 giờ, ngày 1.

Tuần 5:

Vincristin 1,5 mg/ m²/ ngày, tiêm tĩnh mạch chậm, ngày 1.

Methotrexat 5g/ m²/ ngày truyền tĩnh mạch 24 giờ, ngày 1.

Tuần 7:

Carboplatin 200 mg/ m²/ ngày, tiêm tĩnh mạch chậm, ngày 1 đến 3.

Etoposide 150 mg/ m²/ ngày, truyền T/M trong 2 giờ, ngày 1 đến 3.

Nghỉ 2 tuần, sau đó nhắc lại thêm 2 đợt như trên.

2. Phác đồ điều trị u tế bào hình sao

+ Đối với u tế bào hình sao và u tế bào thần kinh đệm có độ ác tính thấp: u sao bào lông; sau khi cắt bỏ u tối đa sẽ được theo dõi bằng chụp CLVT (hoặc chụp CHT) 3 tháng/ lần (trong năm đầu), 6 tháng/ lần (trong năm thứ 2, sau đó 12 tháng/ lần.

+ Trong quá trình điều trị, nếu thấy u phát triển, điều trị hoá chất ngay bằng Carboplastine 560mg/ m² cách 4 tuần một lần trong 12 tháng. Trong thời gian truyền hoá chất mà khối u vẫn phát triển thì có thể cân nhắc cắt bỏ u hoặc tia xạ [50].

+ Đối với u tế bào hình sao và u tế bào thần kinh đệm có độ ác tính cao. Sau khi đã phẫu cắt bỏ khối u tối đa.

Nếu trẻ trên 6 tuổi sẽ được điều trị tia xạ với liều 50 - 60 Gy, chia 1,5 Gy cho mỗi lần.

Nếu trẻ dưới 6 tuổi, sau phẫu thuật sẽ được điều trị theo phác đồ như đối với u nguyên tủy bào không được tia xạ [30],[53].

3. Phác đồ điều trị u màng não thất

Với trẻ dưới 6 tuổi, sau khi phẫu thuật cắt bỏ hết u điều trị như trẻ bị u nguyên tủy bào cùng lứa tuổi (như đã trình bày ở trên).

Với trẻ từ 6 tuổi trở lên, sau khi cắt bỏ u, điều trị tia xạ tập trung với liều 55 Gy, và điều trị hoá chất theo phác đồ bằng Vincristine, Carboplatin, Cyclophosphamide, Etoposide.

4. Phác đồ điều trị đối với một số thể u tiểu não não ít gặp

Phẫu thuật cắt bỏ hết khối u.

Hội chẩn nhóm điều trị u não để đưa ra phác đồ và kế hoạch điều trị cụ thể đối với từng bệnh nhân.

Nội dung và cách đánh giá kết quả điều trị

1. Kết quả điều trị u tiểu não nói chung

- Tình hình bệnh nhân sống và tử vong theo từng năm trong 5 năm, theo bảng thống kê và đường cong Kaplan – Meier để ước đoán khả năng sống thêm của bệnh nhân.

- Đánh giá kết quả điều trị theo phẫu thuật, cắt hết u hay không cắt hết u dựa trên hình ảnh chụp CHT hoặc chụp CLVT.

Phẫu thuật được cắt hết u: khi không có vùng tín hiệu dạng u hoặc có nhưng vùng đó dưới 1,5 cm².

Cắt không hết u: vùng tín hiệu dạng u trên 1,5 cm².

- Dựa trên đường Kaplan- Meier để ước đoán khả năng sống của mỗi nhóm bệnh nhân.

- Đánh giá kết quả chung của u tiểu não theo phác đồ và thể bệnh: Kết quả đánh giá dựa trên số trẻ sống và tử vong theo từng phương pháp.

+ Phẫu thuật đơn thuần:

Những bệnh nhân u tế bào hình sao bậc thấp, u quái trưởng thành hoặc những bệnh nhân u nguyên tủy bào và u màng não thất đã tử vong trước khi điều trị tia xạ hoặc hóa chất.

+ Phẫu thuật kèm theo xạ trị

Những bệnh nhân u nguyên tủy bào và u màng não thất từ 6 tuổi trở lên, đủ điều kiện về thể lực để điều trị xạ.

+ Phẫu thuật kèm theo hóa chất

Những bệnh nhân dưới 6 tuổi mà có kết quả mô bệnh học là u nguyên tủy bào, u màng não thất hoặc u quái chưa trưởng thành.

+ Phẫu thuật + xạ trị + hóa chất.

Thực hiện ở bệnh nhân u nguyên tủy bào từ 6 tuổi trở lên.

2. Kết quả điều trị theo phác đồ và theo từng thể u mô bệnh học

- U nguyên tủy bào

- Kết quả số trẻ sống đối với phẫu thuật cắt u

- Cắt hết khối u và cắt không hết được khối u

- Kết quả đánh giá các phương pháp điều trị kết hợp

- + Phẫu thuật đơn thuần

- + Phẫu thuật kết hợp với xạ trị

- + Phẫu thuật kết hợp với hóa chất

- + Phẫu thuật kết hợp xạ trị và hóa chất.

- U tế bào hình sao

- Kết quả điều trị ở các bệnh nhi chỉ áp dụng phẫu thuật đối với u tế bào hình sao độ ác tính bậc thấp (do có 3 bệnh nhân độ ác tính bậc cao đã tử vong hết trong thời kỳ sau phẫu thuật).

- U màng não thất
 - Kết quả điều trị về tỷ lệ trẻ sống và tử vong áp dụng các liệu pháp.
 - + Phẫu thuật đơn thuần.
 - + Phẫu thuật kết hợp với xạ trị.
 - + Phẫu thuật kết hợp với hóa chất.
 - Số bệnh nhân sống thêm theo từng năm của các thể u mô bệnh.
 - Thời gian theo dõi bệnh nhân còn sống trong 5 năm.
 - Đường cong Kaplan- Meier ước đoán thời gian sống thêm của 3 loại u: nguyên tủy bào, u tế bào hình sao, u màng não thất.

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

- Bệnh nhân sống thêm và tử vong theo từng thể u mô bệnh học đến thời điểm kết thúc nghiên cứu
- Bệnh nhân sống thêm và tử vong theo kích thước khối u
 - Đánh giá theo 3 nhóm kích thước: < 3 cm, 3-5 cm, > 5 cm
- Thời gian tử vong theo liệu pháp điều trị
 - Trước phẫu thuật cắt bỏ u.
 - Đang phẫu thuật hoặc ở giai đoạn hậu phẫu.
 - Giai đoạn xạ trị.
 - Giai đoạn điều trị hóa chất.
 - Sau giai đoạn hoàn thành các liệu pháp điều trị.
- Thời gian sống thêm của bệnh nhân có khối u xâm lấn và di căn
 - Không di căn và xâm lấn thân não.
 - Xâm lấn thân não.
 - Di căn tủy.
 - Xâm lấn thân não và di căn tủy.

- Tuân thủ các liệu pháp điều trị

Tuân thủ điều trị tốt là những bệnh nhân được tuân thủ đúng phác đồ và thời gian theo dõi.

Tuân thủ điều trị không tốt là những bệnh nhân không thực hiện đúng hướng dẫn phác đồ và thời gian theo dõi tái khám.

Một số yếu tố liên quan đến số bệnh nhân sống và tử vong u tiểu não nói chung.

4. Các rối loạn thần kinh do bệnh và ảnh hưởng của liệu pháp

- Các di chứng thần kinh, tâm thần ở bệnh nhân còn sống.
- Tình trạng phát triển trí tuệ sau điều trị ở bệnh nhân còn sống.

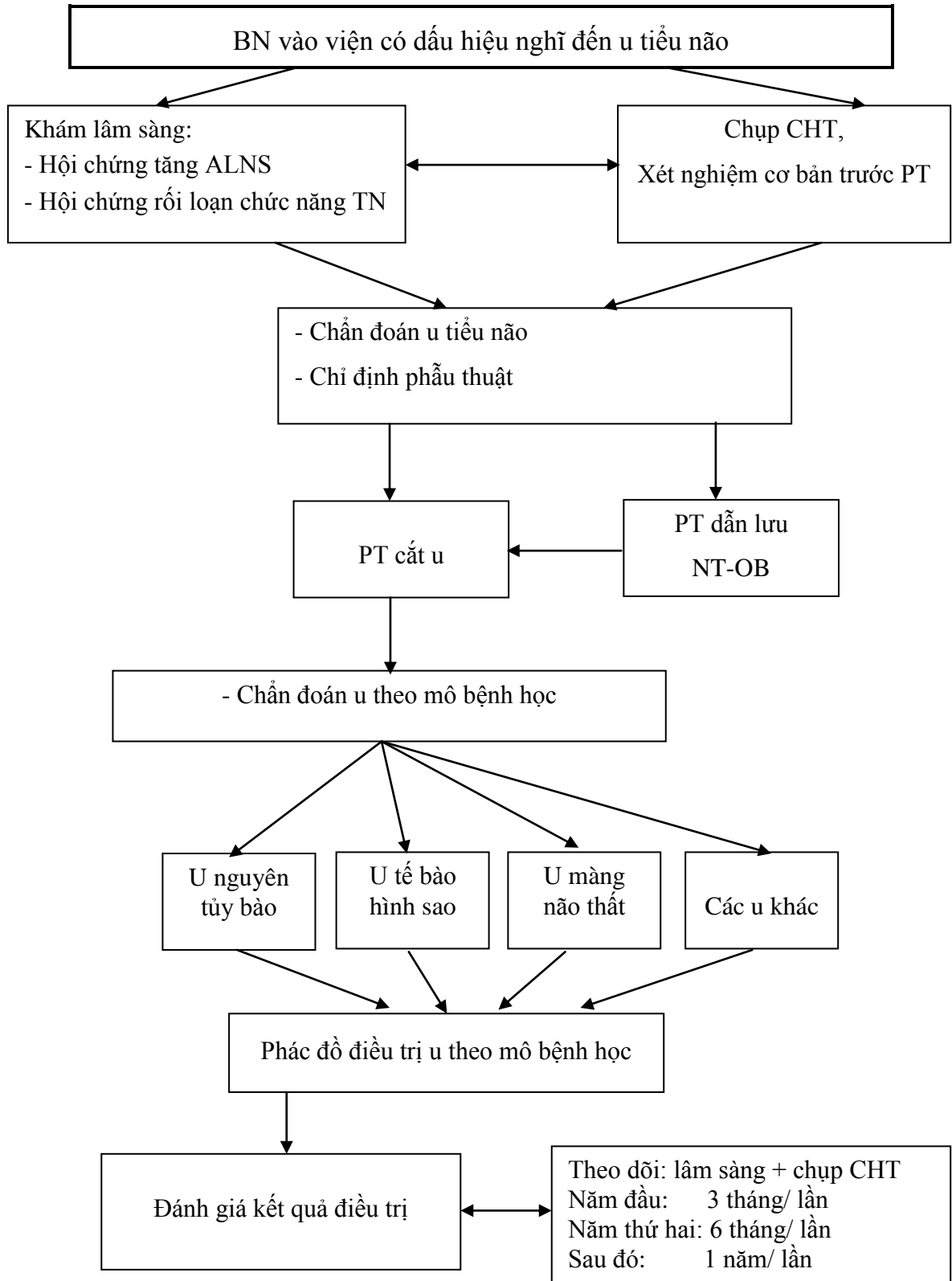
Điểm IQ được đánh giá theo thang điểm quốc tế do phòng test tâm lý thuộc khoa Tâm thần Bệnh viện Nhi Trung ương thực hiện và chia các mức độ như sau:

- + Dưới 70 điểm: chậm phát triển trí tuệ.
- + Từ 70 - 85 điểm: chậm phát triển trí tuệ nhẹ.
- + Trên 85 điểm: trí tuệ phát triển bình thường.

Do đến kết thúc nghiên cứu các bệnh nhân sống đều trên 60 tháng tuổi nên tất cả đều đánh giá được thang điểm IQ.

Thời gian kết thúc theo dõi: 31/12/2014.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU U TIỂU NÃO



2.3. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

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

2.4. ĐẠO ĐỨC Y HỌC CỦA ĐỀ TÀI

- Đề tài được tiếp cận và ứng dụng những phương pháp chẩn đoán và điều trị tiên tiến và tốt nhất hiện nay tại Việt Nam, nhằm mục đích cứu sống, kéo dài cuộc sống cho những trẻ không may mắc căn bệnh u não hiểm nghèo, mà trước kia khi phát hiện ra trẻ không có cơ hội được cứu sống.

- Trên cơ sở đúc kết từ kết quả đề tài này, cho phép đánh giá tiên lượng của bệnh, triển khai mở rộng việc điều trị bệnh u tiểu não ở trẻ em.

- Gia đình bệnh nhi (Bố, Mẹ) được giải thích kỹ về bệnh tật của trẻ, tiên lượng, cách điều trị và những rủi ro có thể xảy ra trong quá trình điều trị và chỉ điều trị khi có sự đồng ý của gia đình người bệnh.

- Chi phí cho việc điều trị một bệnh nhân u tiểu não là khá lớn (đặc biệt là những trường hợp phải điều trị kết hợp phẫu thuật, xạ trị, hoá chất...) so với điều kiện kinh tế của nhiều gia đình Việt Nam hiện nay, tuy nhiên những chi phí này đã được chi trả bằng quỹ khám chữa bệnh trẻ dưới 6 tuổi, quỹ khám chữa bệnh bảo hiểm y tế, quỹ hỗ trợ cho trẻ bị bệnh ung thư và một số tổ chức, cá nhân từ thiện...

- Đề tài nghiên cứu đã được thông qua hội đồng y đức của Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Phác đồ điều trị đã được Hội đồng khoa học Bệnh viện thông qua.

Chương 3

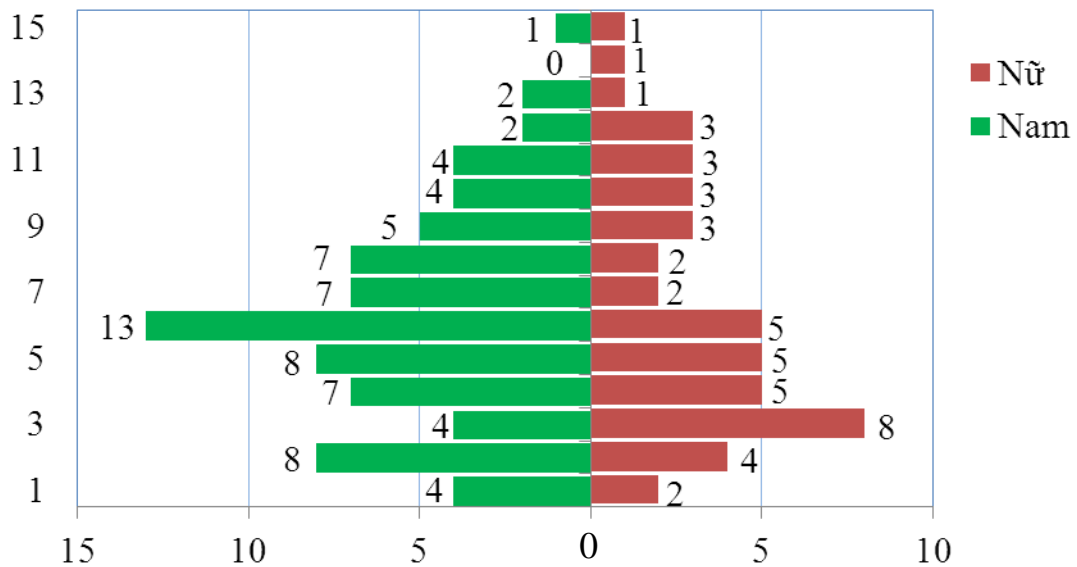
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ MÔ BỆNH HỌC

Trong thời gian từ 1/1/2009 đến 31/12/2013, chúng tôi thu được 177 bệnh nhân u tiểu não được chẩn đoán dựa trên lâm sàng và hình ảnh chụp cộng hưởng từ. Kết quả phân tích trong nghiên cứu này chỉ thực hiện ở 124/177, đây là những bệnh nhân được phẫu thuật cắt u (hoặc sinh thiết) có phân loại u theo mô bệnh học.

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

Tuổi mắc bệnh



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tuổi và giới

Tuổi trung bình: $6,2 \pm 3,4$. Nhỏ nhất: 4,5 tháng, lớn nhất: 15 tuổi.

Tỷ lệ Nam:Nữ = 1,58:1

Nhận xét:

- U tiểu não trẻ em gặp ở tất cả các lứa tuổi, trong đó nhóm từ 2 - 8 tuổi là phổ biến 85 bệnh nhân (68,5%). Trẻ 6 tuổi có số bệnh nhân cao nhất là 18 (14,5%).

- Trẻ nam mắc nhiều hơn nữ ở phần lớn các bậc tuổi.

Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi và giới

Nhóm tuổi \ Giới	Nam	Nữ	Tổng
	n (%)	n (%)	n (%)
0 – 4 ^(*)	23 (18,5%)	19 (15,3%)	42 (33,8%)
5 – 9	40 (32,3%)	17 (13,7%)	57 (46,0%)
10 – 15	13 (10,5%)	12 (9,7%)	24 (20,2%)
Tổng	76 (61,3%)	48 (38,7%)	124 (100%)

^(*) Trong nhóm 0 – 4 tuổi có 6 bệnh nhân dưới 12 tháng tuổi mắc bệnh.

Nhận xét:

- Nhóm trẻ từ 5 - 9 tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất (46,0%), sau đến nhóm trẻ 0 - 4 tuổi (33,8%). Phân bố mắc bệnh theo giới thấy hai nhóm 0 - 4 tuổi có tỷ lệ nam/nữ ngang nhau, riêng nhóm 5 - 9 tuổi số trẻ nam mắc nhiều gấp 2 lần so với nữ.

Bảng 3.2. Phân bố theo vùng dân cư

Vùng địa lý	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nông thôn	83	66,9%
Thành thị	41	33,1%

Nhận xét: Số trẻ em nông thôn mắc nhiều hơn, chiếm 2/3 tổng số bệnh nhân.

Bảng 3.3. Phân bố trẻ mắc bệnh theo tháng, năm

Tháng \ Năm	2009	2010	2011	2012	2013	Tổng
1	0	3	2	1	3	9
2	3	4	1	3	1	12
3	5	4	1	1	4	15
4	3	2	1	1	1	8
5	2	3	3	1	5	14
6	2	2	1	2	1	8
7	3	1	0	4	2	10
8	0	4	2	2	1	9
9	0	2	6	0	1	9
10	3	2	2	0	1	8
11	4	1	4	0	3	12
12	3	1	2	1	3	10
Tổng	28	29	25	16	26	124

Nhận xét:

- Mỗi năm trung bình có 24,8 bệnh nhân u tiểu não, nhiều nhất là năm 2010 (29 bệnh nhân), thấp nhất là năm 2012 (16 bệnh nhân).
- Hầu hết các tháng đều có bệnh nhân nhập viện.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

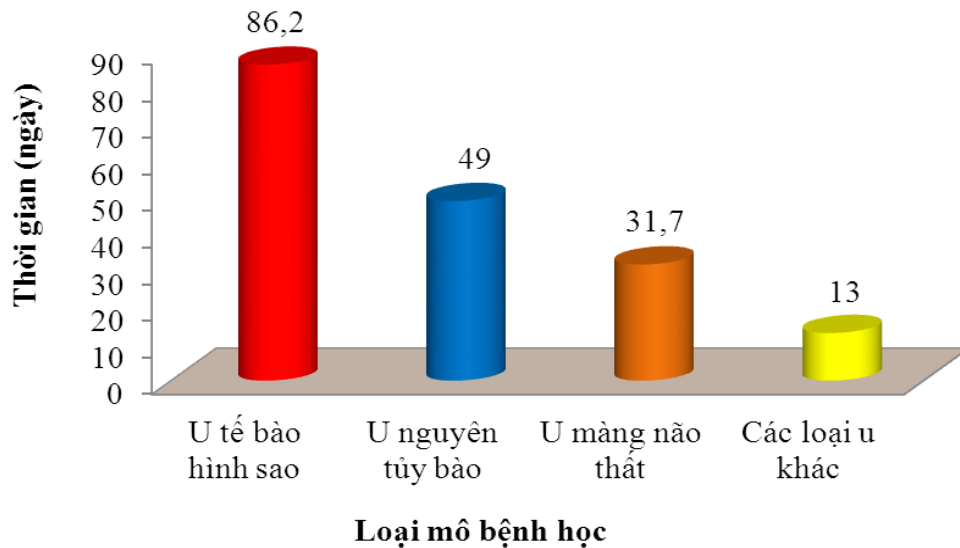
Bảng 3.4. Thời gian từ khi triệu chứng u đầu tiên đến khi nhập viện

Thời gian	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
1 tháng	76	61,3
2 tháng	20	16,1
3 tháng	13	10,5
4 tháng	5	4,0
5 tháng	1	0,8
6 - 12 tháng	8	6,5
>1 năm	1	0,8
Tổng số	124	100

Thời gian trung bình: $58,1 \pm 7,7$ ngày

Nhận xét:

- Thời gian trung bình từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện là $58,1 \pm 7,7$ ngày.
- Đa số bệnh nhân nhập viện trong tháng đầu (61,3%), tiếp theo là hai tháng (16,1%), ba tháng (10,5%), có một bệnh nhân nhập viện sau một năm (390 ngày) từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.



Biểu đồ 3.2. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện theo mỗi loại mô bệnh học

Nhận xét:

Thời gian trung bình từ khi bộc lộ triệu chứng tới khi nhập viện dài nhất là u tế bào hình sao (86,2 ngày), ngắn nhất là nhóm u khác (13 ngày).

Bảng 3.5. Triệu chứng khởi phát

Dấu hiệu	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đau đầu	78	62,9
Nôn	25	20,2
Yếu/ liệt chi	10	8,1
Mất thăng bằng	7	5,6
Ngheo cổ	1	0,8
Đầu to	1	0,8
Li bì	1	0,8
Nói ngọng	1	0,8
Tổng	124	100

Nhận xét:

Đau đầu là triệu chứng khởi phát thường gặp nhất ở bệnh nhi u tiểu não (chiếm 63%), tiếp đến là triệu chứng nôn với 20,2%, các dấu hiệu còn lại chỉ chiếm 16,9%.

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

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

Ghi chú (*) Có 16 bệnh nhân vào viện trong tình trạng rối loạn tri giác, trong đó có 10 bệnh nhân lơ mơ và 6 bệnh nhân li bì.

(**) Có 36 bệnh nhân yếu/ liệt chi, trong đó 16 yếu/ liệt nửa người, 11 hai chân, 7 tứ chi và 2 một chi.

Nhận xét: Trong tăng áp lực nội sọ nôn và đau đầu là thường gặp nhất (với 89,5% và 81,5%). Rối loạn chức năng tiểu não nổi bật nhất là mất điều hòa động tác và loạng choạng thường gặp (với 89,5% và 87,9%). Liệt thần kinh sọ là triệu chứng thần kinh có tỷ lệ gặp cao chiếm tỷ lệ 21,0%.

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

Bảng 3.7. Đặc điểm hình ảnh u tiểu não trên phim chụp cộng hưởng từ

Các đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí	Thùy nhộng	89	71,8
	Bán cầu tiểu não	16	12,9
	Thùy nhộng và bán cầu tiểu não	19	15,3
Ranh giới khối u	Ranh giới rõ	87	70,2
	Ranh giới không rõ	37	29,8
Đường kính trung bình khối u	< 3 cm	4	3,2
	3- 5 cm	101	81,5
	>5 cm	19	15,3
Mật độ	Đồng nhất	29	23,4
	Không đồng nhất	95	76,6
Nang dịch	Có	35	28,2
	Không	89	71,8
Mức độ ngấm thuốc	Nhiều	106	85,5
	Ít	18	14,5
Phù não quanh khối u	Có	34	27,4
	Không	90	72,6
Giãn não thất	Có	106	85,5
	Không	18	14,5
Xâm lấn vùng thân não	Có	19	15,3
	Không	105	84,7
Di căn tủy	Có	9	7,3
	Không	115	92,7

Nhận xét: - U tiểu não ở trẻ em phần lớn ở thùy nhộng (71.8%), trong khi đó u ở bán cầu tiểu não ít gặp (12,9%).

- Khối u tiểu não trẻ em thường có kích thước đường kính từ 3 - 5 cm, ranh giới rõ, không đồng nhất, 28,2% khối u có hình ảnh dạng nang dịch, đặc điểm u ngấm thuốc mạnh.
- U tiểu não trẻ em xâm lấn thân não 15,3%, chèn ép não thất IV gây giãn não thất III và não thất bên 85,5%, có di căn tủy sống 7,3%.

3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học

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

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

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

Nhận xét:

- Bệnh nhân u nguyên tủy bào chiếm tỷ lệ cao nhất (gần 50%), sau đó là u tế bào hình sao, u màng não thất.
- Có 4 bệnh nhân (3,2%) thuộc nhóm ít gặp, gồm 01 u quái chưa trưởng thành, 01 u quái trưởng thành, 01 u túi noãn hoàng và 01 u đám rối mạch mạc.
- Tuổi trung bình khởi phát của nhóm u tế bào hình sao tương đương u nguyên tủy bào và cao hơn nhóm u màng não thất.

Bảng 3.9. Phân bố u tiểu não theo đặc điểm mô bệnh học, giới và nhóm tuổi

Loại u / Phân bố	Nhóm tuổi	Giới		Tổng n (%)
		Nam n (%)	Nữ n (%)	
U nguyên tủy bào	0 – 4	7 (5,6)	8 (6,5)	15 (12,1)
	5 – 9	26 (21,0)	6 (4,8)	32 (25,8)
	10 – 15	8 (6,5)	6 (4,8)	14 (11,3)
U tế bào hình sao	0 – 4	6 (4,8)	6 (4,8)	12 (9,6)
	5 – 9	11 (8,9)	9 (7,3)	20 (16,2)
	10 – 15	4 (3,2)	6 (4,8)	10 (8,1)
U màng não thất	0 – 4	8 (6,5)	5 (4,0)	13 (10,5)
	5 – 9	3 (2,4)	0	3 (2,4)
	10 – 15	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Nhóm khác	0 – 4	2 (1,6)	0	2 (1,6)
	5 – 9	0	2 (1,6)	2 (1,6)
	10 – 15	0	0	0
Tổng		76 (61,3)	48 (38,7)	124 (100)

Nhận xét:

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

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

Bảng 3.10. Phân loại mô bệnh học theo mức độ ác tính (WHO)

Loại \ Mức độ	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV	Không phân độ	Tổng
U tế bào hình sao	35 (83,3%)	4 (9,5%)	1 (2,4%)	2 (4,8%)	0 (0%)	42 (100%)
U nguyên tủy bào	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	61 (100%)	0 (0%)	61 100%
U màng não thất	0 (0%)	11 (64,7%)	4 (23,5%)	2 (11,8%)	0 (0%)	17 (100%)
Khác	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	4 (100%)
Tổng	36 (29,0%)	15 (12,1%)	5 (4%)	65 (52,4%)	3 (3,2%)	124 (100%)

Nhận xét: Có 51/ 124 (41,1%) bệnh nhân có độ ác tính bậc thấp độ I và II, 70/124 (56,5%) có độ ác tính bậc cao độ III và IV. Đa số là u tế bào hình sao (83,3%) có độ ác tính độ I, có ít (7,2%) ở độ III và IV. U màng não thất chủ yếu gặp độ 2 là 11/17 (64,7%). U nguyên tủy bào được phân loại theo qui định là độ 4: 100% số trường hợp.

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

3.1.5.1 Sự khác nhau giữa u tế bào hình sao và u nguyên thủy bào

Bảng 3.11. Sự khác nhau về triệu chứng lâm sàng

Loại u Dấu hiệu	U tế bào hình sao (n=42)	U nguyên thủy bào (n=61)	P
Đau đầu	36 (85,7%)	52 (85,3%)	0,9
Nôn/buồn nôn	37 (88,1%)	58 (95,1%)	0,19
Giảm/mất thị lực	4 (9,5%)	6 (9,8%)	0,77
Nhìn đôi	8 (19,1%)	13 (21,3%)	0,89
Phù gai thị	17/37 (45,9%)	39/59 (66,1%)	0,12
Rối loạn tri giác	3 (7,1%)	9 (14,8%)	0,19
Đầu to	3 (7,1%)	5 (8,2%)	0,58
Co giật	0 (0%)	5 (8,2%)	0,057
Gáy cứng	2 (4,7%)	1 (1,6%)	0,36
Ngheo cổ	3 (7,1%)	10 (16,4%)	0,13
Yếu, liệt chi	11 (26,2%)	15 (24,6%)	0,8
Dấu hiệu bó tháp	8 (19,1%)	7 (11,5%)	0,2
Giảm trương lực cơ	14 (33,3%)	17 (27,9%)	0,35
Liệt TK sọ	7 (16,7%)	13 (21,3%)	0,5
Loạng choạng	39 (92,9%)	57 (93,4%)	0,9
Mất điều hòa	39 (92,9%)	56 (91,8%)	0,9
Rung giật nhãn cầu	6 (14,3%)	10 (16,4%)	0,67
Run tay chân	16 (38,1%)	19 (31,2%)	0,3
Rối loạn ngôn ngữ	3 (7,1%)	2 (3,3%)	0,58

Ghi chú: (#) không tính được chỉ số P do dấu hiệu ở một nhóm là 0.

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng u tế bào hình sao và u nguyên thủy bào tuy có sự khác nhau nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Sự khác nhau về đặc điểm hình ảnh trên phim cộng hưởng từ

Đặc điểm	U tế bào hình sao (n = 42)	U nguyên tủy bào (n = 61)	P
Vị trí thùy nhộng	16 (38,1%)	56 (91,8%)	<0,01
Vị trí bán cầu	12 (28,6%)	4 (6,6%)	
Vị trí cả thùy nhộng và bán cầu	14 (33,3%)	1 (1,6%)	
Đường kính trung bình khối u	46,5 ± 9,7	41,9 ± 8,4	0,007
Ranh giới rõ	37 (88,1%)	39 (63,9%)	0,005
Mật độ đồng nhất	5 (11,9%)	20 (32,8%)	0,001
Ngấm thuốc mạnh	30 (71,4%)	58 (95,1%)	0,001
Có nang dịch	33 (78,6%)	0	#
Có phù não quanh khối u	14 (33,3%)	13 (21,3)	0,13
Có giãn não thất	36(85,7%)	51 (83,6%)	0,5
Xâm lấn thân não	2 (4,76%)	10 (16,4%)	0,06
Di căn tủy sống	0	6 (9,8%)	#

Ghi chú: (#) không tính được chỉ số P do dấu hiệu ở một nhóm là 0.

Nhận xét:

- Khối u nguyên tủy bào thường ở thùy nhộng, trong khi đó u tế bào hình sao thường ở bán cầu hoặc cả thùy nhộng lan sang một phía bán cầu tiểu não. Sự khác biệt rõ về vị trí giữa hai loại khối u ($p < 0,01$).
- U nguyên tủy bào thường có kích thước nhỏ hơn, mật độ đồng nhất hơn, mức độ ngấm thuốc mạnh hơn trong khi u tế bào hình sao có ranh giới rõ ($p < 0,05$).
- Sự phù não quanh khối u, giãn não thất, sự xâm lấn thân não và di căn tủy có sự khác nhau giữa hai nhóm song không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,5$).
- Hình ảnh có dạng u nang chỉ gặp ở u tế bào hình sao, di căn tủy chỉ gặp ở khối u nguyên tủy bào.

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

Bảng 3.13. Sự khác nhau về triệu chứng lâm sàng

Loại u	U tế bào hình sao (n = 42)	U màng não thất (n = 17)	P
Dấu hiệu			
Đau đầu	36 (85,7%)	10 (58,8%)	0,024
Nôn/ buồn nôn	37 (88,1%)	13 (76,5%)	0,261
Giảm/ mất thị lực	4 (9,5%)	0 (0%)	#
Nhìn đôi	8 (19,1%)	1 (5,9%)	0,389
Phù gai thị	18/37 (48,6%)	5/14 (35,7%)	0,278
Rối loạn tri giác	3 (7,1%)	3 (17,6%)	0,225
Đầu to	3 (7,1%)	3 (17,6%)	0,225
Co giật	0 (0%)	1 (5,9%)	#
Gáy cứng	2 (4,8%)	3 (17,6%)	0,138
Ngheo cổ	3 (7,1%)	2 (11,8%)	0,45
Yếu, liệt chi	11 (26,2%)	8 (47,1%)	0,120
Dấu hiệu bó tháp	8 (19,1%)	0 (0%)	#
Giảm trương lực cơ	14 (33,3%)	10 (58,8%)	0,071
Liệt TK sọ	7 (16,7%)	5 (29,4%)	0,271
Loạng choạng	38 (90,5%)	12 (70,6%)	0,254
Mất điều hòa động tác	38 (90,5%)	13 (76,5%)	0,763
Rung giật nhãn cầu	6 (14,3%)	3 (17,6%)	0,675
Run tay chân	16 (38,1%)	4 (23,5%)	0,284
Rối loạn ngôn ngữ	3 (7,1%)	2 (11,8%)	0,58

Ghi chú: (#) không tính được chỉ số P do dấu hiệu ở một nhóm là 0.

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng u tế bào hình sao và u màng não thất có sự khác nhau, tuy nhiên hầu như không có sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$), duy nhất triệu chứng đau đầu ở bệnh nhân u tế bào hình sao có tỷ lệ cao hơn rõ rệt ($p < 0,05$).

Bảng 3.14. Sự khác nhau về các đặc điểm hình ảnh trên phim cộng hưởng.

Đặc điểm hình ảnh	U tế bào hình sao (n = 42)	U màng não thất (n = 17)	P
Vị trí thùy nhộng	16 (38,1%)	15 (88,2%)	0,001
Bán cầu	12 (28,6%)	0 (0%)	
Thùy nhộng và bán cầu	14 (33,3%)	2 (11,8%)	
Đường kính trung bình khối u	46,5 ± 9,7	43,1 ± 5,3	0,19
Ranh giới rõ	37 (88,1%)	7 (42,1%)	< 0,001
Mật độ đồng nhất	5 (11,9%)	2 (11,7%)	0,68
Ngấm thuốc mạnh	30 (71,4%)	15 (88,2%)	0,169
Nang dịch	33 (78,6%)	0 (0%)	#
Phù não quanh khối u	14 (33,3%)	5 (29,4%)	0,513
Giãn não thất	36(85,7%)	16 (94,1%)	0,36
Xâm lấn thân não	2 (4,76%)	7 (41,2%)	< 0,001
Di căn tủy sống	0	3 (17,6%)	#

Ghi chú: (#) không tính được chỉ số P do dấu hiệu ở một nhóm là 0.

Nhận xét:

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

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

Bảng 3.15. Sự khác nhau về triệu chứng lâm sàng

Loại u Dấu hiệu	U nguyên tủy bào n=61	U màng não thất n=17	P
Đau đầu	52 (85,2%)	10 (58,8%)	<u>0,024</u>
Nôn/buồn nôn	58 (95,1%)	13 (76,5%)	<u>0,037</u>
Giảm/mất thị lực	6 (9,8%)	0 (0%)	#
Nhìn đôi	13 (21,3%)	1 (5,9%)	0,329
Phù gai thị	39/59 (66,1%)	5/14 (35,7%)	<u>0,027</u>
Rối loạn tri giác	9 (14,8%)	3 (17,6%)	0,514
Đầu to	5 (8,5%)	3 (17,6%)	0,236
Co giật	5 (8,2%)	1 (5,9%)	0,61
Gáy cứng	1 (1,6%)	3 (17,6%)	<u>0,031</u>
Ngheo cổ	10 (16,9%)	2 (11,8%)	0,486
Yếu, liệt chi	15 (24,6%)	8 (47,1%)	0,07
Dấu hiệu bó tháp	7 (11,5%)	0 (0%)	#
Giảm trương lực cơ	17 (27,9%)	10 (58,8%)	<u>0,02</u>
Liệt TK sọ	13 (21,3%)	5 (29,4%)	0,83
Loạng choạng	57 (93,4%)	12 (70,6%)	0,237
Mất điều hòa động tác	56 (91,8%)	13 (76,5%)	0,582
Rung giật nhãn cầu	10 (16,4%)	3 (17,6%)	0,55
Run tay chân	19 (31,1%)	4 (23,5%)	0,388
Rối loạn ngôn ngữ	2 (3,3%)	2 (11,8%)	0,193

Ghi chú: (#) không tính được chỉ số P do dấu hiệu ở một nhóm là 0.

Nhận xét: Các triệu chứng đau đầu, nôn/buồn nôn có tỷ lệ gặp cao hơn rõ ràng ở nhóm u nguyên tủy bào so với u màng não thất ($p < 0,05$), trong khi triệu chứng giảm trương lực cơ và dấu hiệu cứng gáy lại gặp nhiều hơn rõ ($p < 0,05$). Còn các triệu chứng khác chưa có sự khác biệt.

Bảng 3.16. Sự khác nhau về đặc điểm hình ảnh bệnh lý trên phim cộng hưởng từ.

Đặc điểm	U nguyên tủy bào (n = 61)	U màng não thất (n = 17)	P
Vị trí thùy nhộng	56 (91,8%)	15 (88,2%)	0,096
Bán cầu	4 (6,6%)	0 (0%)	
Thùy nhộng và bán cầu	1 (1,6%)	2 (11,8%)	
Đường kính trung bình u	41,9 ± 8,4	43,1 ± 5,3	0,58
Ranh giới rõ	39 (63,9%)	7 (42,1%)	0,080
Mật độ đồng nhất	20 (32,8%)	2 (11,7%)	0,076
Ngấm thuốc mạnh	58 (95,1%)	15 (88,2%)	0,298
Nang dịch	0	0	#
Phù não quanh khối u	13 (21,3)	5 (29,4%)	0,83
Giãn não thất	51 (83,6%)	16 (94,1%)	0,251
Xâm lấn thân não	10 (16,4%)	7 (41,2%)	0,088
Di căn tủy sống	6 (9,8%)	3 (17,6%)	0,474

Ghi chú: (#) không tính được chỉ số P, dấu hiệu ở một nhóm là 0

Nhận xét:

U màng não thất cũng thường gặp ở thùy nhộng như u nguyên tủy bào. Tuy nhiên, dạng u này không thấy định khu ở bán cầu đại não.

Cả hai loại u đều có thể xâm lấn thân não và di căn tủy sống.

3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Kết quả điều trị chung

3.2.1.1. Tình hình bệnh nhân sống và tử vong

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

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

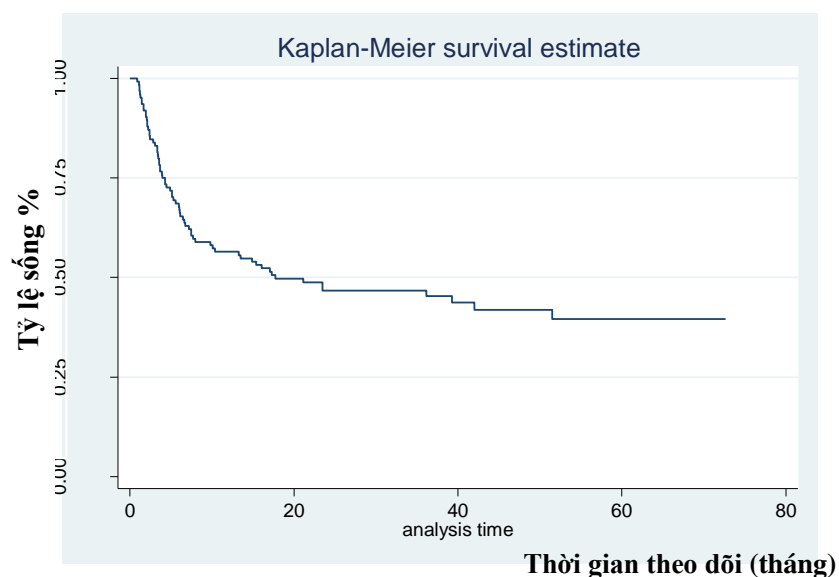
Nhận xét: Năm 2011 có số bệnh nhân tử vong nhiều nhất (18 bệnh nhân), đến thời điểm kết thúc nghiên cứu còn 55 bệnh nhân sống (44,4%).

Bảng 3.18. Tình hình bệnh nhân sống và tử vong theo các năm theo dõi

Năm theo dõi	Năm nhập viện	Năm theo dõi tương ứng	Số BN tử vong	Số BN sống	Tổng số BN của năm theo dõi	Số BN sống/ Tổng BN khởi phát của các năm theo dõi	
Năm thứ nhất	2009	2009	17	11	28	70/124 (56,5%)	
	2010	2010	11	18	29		
	2010	2010	13	12	25		
	2011	2011	6	10	16		
	2012	2012	7	19	26		
	Tổng			54 (43,5%)	70 (56,5%)		124 (100%)
Năm thứ hai	2009	2010	4	7	11	59/124 (47,6%)	
	2010	2011	5	13	18		
	2011	2012	1	11	12		
	2012	2013	0	10	10		
	2013	2014	1	18	19		
	Tổng			11 (15,7%)	59 (84,3%)		70 (100%)
Năm thứ ba	2009	2011	0	7	7	40/98 (40,8%)	
	2010	2012	0	13	13		
	2011	2013	0	11	11		
	2012	2014	1	9	10		
	Tổng			1 (2,4%)	40 (97,6%)		41 (100%)

Bệnh nhân nhập viện năm 2013 không được theo dõi đến năm thứ 3						
Năm thứ tư	2009	2012	0	7	7	29/82 (35,4%)
	2010	2013	1	12	13	
	2011	2014	1	10	11	
	Tổng		2 (6,5%)	29 (93.5%)	31(100%)	
Bệnh nhân nhập viện năm 2012 và 2013 không được theo dõi đến năm thứ 4						
Năm thứ năm	2009	2013	0	7	7	18/57 (31,6%)
	2010	2014	1	11	12	
	Tổng		1 (5,3%)	18(94,7%)	19 (100%)	
Bệnh nhân nhập viện năm 2011, 2012 và 2013 không được theo dõi đến năm thứ 5						

Tình trạng bệnh nhân sống thêm được thể hiện trên đường cong ước lượng Kaplan-Meier dưới đây:



Biểu đồ 3.3. Đường Kaplan – Meier chung

Nhận xét: (cho bảng 3.18 và biểu đồ 3.3)

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

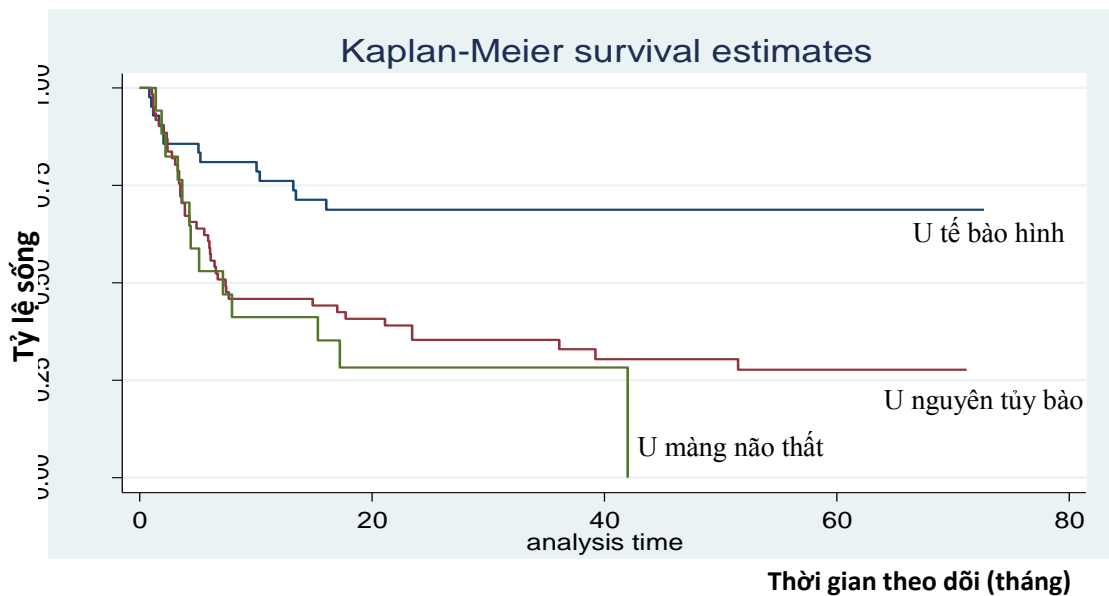
3.2.1.2. Kết quả điều trị theo loại u theo mô bệnh học

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

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

Nhận xét:

U tế bào hình sao có tỷ lệ sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 69%, cao hơn hẳn so với u nguyên thủy bào và u màng não thất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



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

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

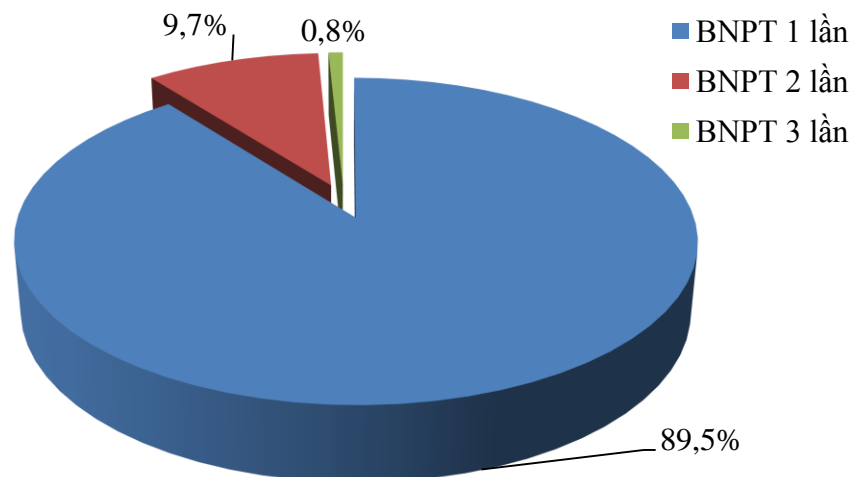
3.2.1.3. Đánh giá kết quả phẫu thuật qua hình ảnh cộng hưởng từ

Bảng 3.20. Đánh giá kết quả phẫu thuật qua hình ảnh cộng hưởng từ

Bệnh nhân	Số bệnh nhân n=124	Tỷ lệ (%)
Kết quả PT		
Cắt hết u	64	51,6%
Cắt một phần u	48	38,7%
Sinh thiết	2	1,6%
Không xác định	10	8,1%
Tổng số	124	100,0%

Nhận xét:

Hơn 50% số bệnh nhân u tiểu não được phẫu thuật cắt hoàn toàn u, có 10 bệnh nhân (8,1%) không xác định được hình ảnh sau phẫu thuật do bệnh nhân tử vong trong thời gian hậu phẫu chưa thể chụp CHT hay CLVT được.



Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ bệnh nhân theo số lần phẫu thuật

Nhận xét: Số bệnh nhân chỉ phải phẫu thuật 1 lần chiếm đa số. Có 01 bệnh nhân phải phẫu thuật 3 lần do khối u tái phát.

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

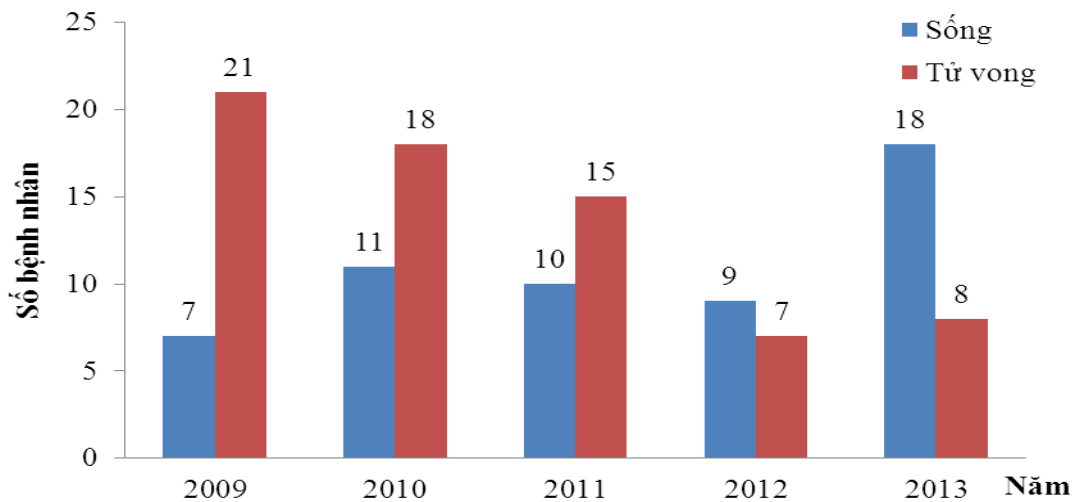
3.2.2.1 Kết quả điều trị chung của u mô bệnh học theo các phương pháp

Bảng 3.21. Tổng hợp kết quả điều trị của các phương pháp

Phương pháp		Năm					
		2009	2010	2011	2012	2013	Tổng
Phẫu thuật đơn thuần (n = 89)	Sống	3	3	7	7	12	32
	Tử vong	20	11	13	6	7	57
Phẫu thuật kèm xạ trị (n = 10)	Sống	0	2	1	2	0	5
	Tử vong	1	3	1	0	0	5
Phẫu thuật kèm hóa chất (n = 6)	Sống	1	0	1	0	1	3
	Tử vong	0	1	0	1	1	3
Phẫu thuật kèm xạ trị và hóa chất (n = 19)	Sống	3	6	1	0	5	15
	Tử vong	0	3	1	0	0	4
Tổng		28	29	25	16	26	124

Nhận xét:

- Có 89 (71,8%) bệnh nhân chỉ phẫu thuật đơn thuần mà không áp dụng các biện pháp điều trị khác.
- Có 29 bệnh nhân được xạ trị sau phẫu thuật (16,4%) và 25 bệnh nhân được áp dụng hóa trị liệu (14,1%).



Biểu đồ 3.6: Bệnh nhân sống, tử vong của từng năm đến thời điểm kết thúc nghiên cứu

Nhận xét: Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu còn 55 bệnh nhân sống, năm 2013 còn sống nhiều nhất ($18/54 = 33,3\%$), năm 2009 còn sống ít nhất ($7/54 = 13\%$).

3.2.2.2. Kết quả điều trị của u nguyên thủy bào

Bảng 3.22. Kết quả điều trị u nguyên thủy bào

Phương pháp Năm	Phẫu thuật đơn thuần		Phẫu thuật + xạ trị		Phẫu thuật + hóa chất		Phẫu thuật + Hóa chất + xạ		Tổng
	Sống	TV	Sống	TV	Sống	TV	Sống	TV	
2009	0	14	0	1	0	0	3	0	18
2010	0	8	2	1	0	1	6	3	21
2011	0	5	0	0	0	0	1	1	7
2012	0	4	1	0	0	0	0	0	5
2013	0	4	0	0	1	0	5	0	10
Tổng	0	35	3	2	1	1	15	4	61

Nhận xét: Trong số 61 bệnh nhân u nguyên thủy bào, có 35 (57,4%) bệnh nhân chỉ được phẫu thuật đơn thuần đã tử vong hết. 26 bệnh nhân còn lại được kết

hợp các liệu pháp điều trị. Trong đó kết hợp phẫu thuật + hóa chất + xạ trị có số trẻ sống nhiều nhất 15/19 (78,9%). Có 19/61 (31,2%) BN sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

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

Bảng 3.23. Kết quả điều trị của u tế bào hình sao

Năm	Phương pháp	Phẫu thuật đơn thuần	
		Sống	Tử vong
2009 (n = 7)		3	4
2010 (n = 4)		3	1
2011 (n = 10)		6	4
2012 (n = 7)		6	1
2013 (n = 14)		11	3
Tổng (n = 42)		29	13

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

3.2.2.4. Kết quả điều trị của u màng não thất

Bảng 3.24. Kết quả điều trị của u màng não thất

Phương pháp Năm	Phẫu thuật đơn thuần		Phẫu thuật + xạ trị		Phẫu thuật + hóa chất		Tổng
	Sống	TV	Sống	TV	Sống	TV	
2009	0	2	0	0	0	0	2
2010	0	2	0	2	0	0	4
2011	0	3	1	1	1	0	6
2012	1	1	1	0	0	1	4
2013	0	0	0	0	0	1	1
Tổng	1	8	2	3	1	2	17

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

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

Bảng 3.25. Các di chứng của bệnh nhân còn sống

Di chứng		Bệnh nhân	Số bệnh nhân n = 55	Tỷ lệ (%)
Không có di chứng			36	65,5
Các di chứng	Rối loạn vận động		16	29,1
	Thay đổi tính nết		6	10,9
	Rối loạn ngôn ngữ		2	3,6
	Rối loạn thị lực		5	9,1
	Liệt dây thần kinh sọ		9	16,4

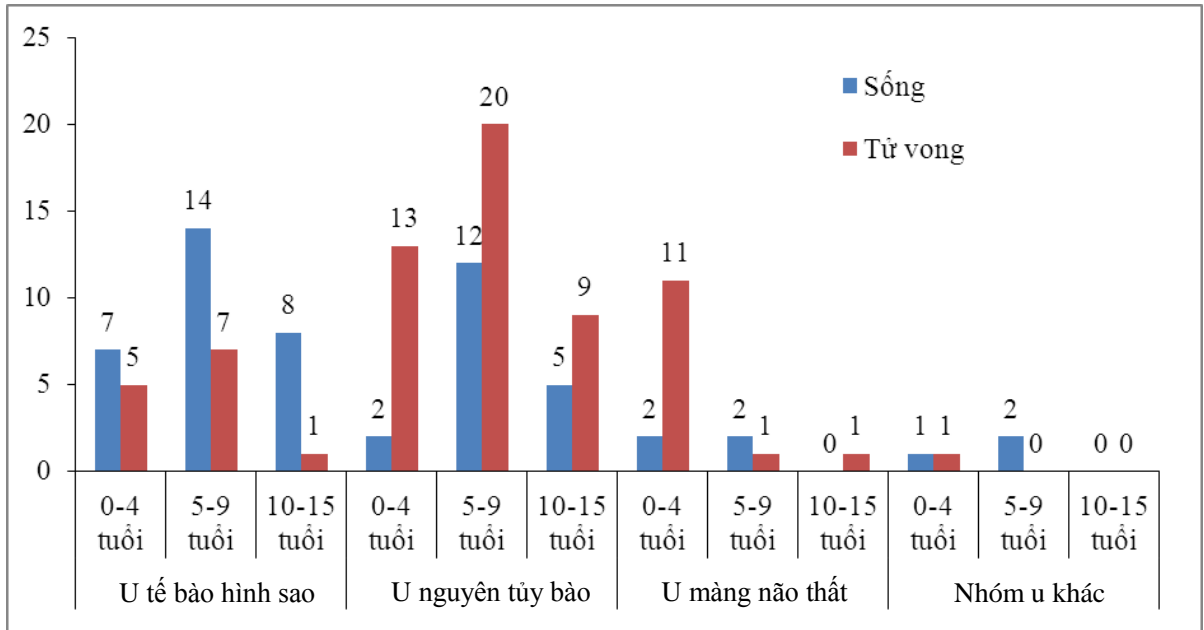
Nhận xét: Trong số bệnh nhân có di chứng, rối loạn vận động gặp nhiều nhất (84,2% số bệnh nhân có di chứng), liệt thần kinh sọ chiếm 9/19 bệnh nhân có di chứng (47,4%).

Bảng 3.26. Tình trạng phát triển trí tuệ sau điều trị các loại u tiểu não

Loại u, phương pháp điều trị	Bệnh nhân n=55	Điểm IQ trung bình	P
U sao bào lông	28	97,8 ± 6,6	0,016
U nguyên tủy bào	19	91,8 ± 9,9	
Phẫu thuật + Xạ trị	20	91,5 ± 9,7	0,033
Phẫu thuật + Không xạ trị	35	96,7 ± 7,7	
Phẫu thuật + Hóa chất	18	90,8 ± 9,9	0,017
Phẫu thuật + Không hóa chất	37	96,7 ± 7,6	
Phẫu thuật+ Xạ + Hóa chất	15	91,0 ± 10,3	0,024
Phẫu thuật + Không Hóa chất + Không xạ trị	32	97,6 ± 7,1	
Tổng số bệnh nhân sống	55	94,8 ± 8,8	#

Nhận xét: Chỉ số phát triển trí tuệ (IQ) ở bệnh nhân u tiểu não sống sau điều trị khá cao (trung bình trên 90), sự khác nhau có ý nghĩa giữa hai loại u nguyên tủy bào và u sao bào lông với áp dụng các phương pháp điều trị ($p < 0,05$). Liệu pháp đầy đủ và kết hợp thường có chỉ số phát triển trí tuệ (IQ) kém so với nhóm không xạ trị và điều trị hóa chất.

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



Biểu đồ 3.7. Bệnh nhân sống, tử vong đến thời điểm kết thúc nghiên cứu theo nhóm tuổi và mô bệnh học.

Nhận xét:

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

Bảng 3.27. Thời điểm tử vong liên quan với kích thước khối u

Kích thước	Năm thứ nhất	Năm thứ 2	Năm thứ 3	Năm thứ 4	Năm thứ 5	Tổng số TV
<3 cm	3	1	0	0	0	4
3 – 5 cm	48	10	1	2	1	62
>5 cm	3	0	0	0	0	3
Tổng	54 (78,3%)	11 (15,9%)	1 (1,45%)	2 (2,9%)	1 (1,45%)	69 (100%)

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

Bảng 3.28. Thời gian sống thêm của bệnh nhân tử vong liên quan khối u xâm lấn và di căn

Thời gian Đặc điểm u	Sau năm thứ nhất	Sau năm thứ 2	Sau năm thứ 3	Sau năm thứ 4	Sau năm thứ 5	Tổng
Không di căn và xâm lấn thân não	30	8	1	2	1	42
Xâm lấn thân não	11	2	0	0	0	13
Di căn tủy	4	0	0	0	0	4
Xâm lấn thân não và di căn tủy	5	0	0	0	0	5
Không xác định được có xâm lấn thân não và di căn tủy	4	1	0	0	0	5
Tổng	54	11	1	2	1	69

Nhận xét: Số có di căn thân não, tủy tử vong hết trong năm thứ nhất 100%, nhóm có xâm lấn thân não (84,6%) tử vong trong năm thứ nhất, còn lại tử vong trong năm thứ 2. Nhóm không có di căn và không xâm lấn thân não có một số bệnh nhân sống được đến năm thứ 3, 4, 5.

Bảng 3.29. Một số yếu tố liên quan chính đến số sống và tử vong ở bệnh nhân u tiểu não nói chung

Đặc tính		Phân bố	Tử vong trong năm đầu điều trị	Sống sau năm đầu điều trị	P
Tuổi	0 – 4		26 (61,9)	16 (38,1)	0,0035
	5 – 9		21 (36,2)	37 (63,8)	
	10 – 15		10 (41,7)	14 (58,3)	
Thời gian xuất hiện dấu hiệu đầu tiên đến khi được chẩn đoán	Trước 60 ngày		49 (50,5)	48 (59,5)	0,054
	Sau 60 ngày		8 (29,6)	27 (70,4)	
Kích thước u	< 3 cm		3 (75,0)	1 (25,0)	0,01
	3 - 5 cm		51 (64,0)	50 (36,0)	
	>5 cm		3 (15,8)	16 (84,2)	
Mô bệnh học	U nguyên tủy bào		33 (54,1)	28 (45,9)	0,038
	U tế bào hình sao		13 (31,0)	29 (69,0)	
	U màng não thất		10 (58,8)	7 (41,2)	
	Nhóm khác		1 (25%)	3 (75%)	
Độ ác tính của các loại có phân độ (n=121)	Độ 1		8 (22,2)	28 (77,8)	0,003
	Độ 2		8 (53,3)	7 (46,7)	
	Độ 3		4 (80,0)	1 (20,0)	
	Độ 4		37 (56,9)	28 (43,1)	
Điều trị phẫu thuật	Hết u		12 (18,8)	52 (81,2)	<0.001
	Không hết và không XĐ		45 (75,0)	15 (25,0)	
Tính tuân thủ điều trị theo liệu pháp	Tốt		43 (41,3)	61 (58,7)	0,002
	Không tốt		14 (70,0)	6 (30,0)	

Nhận xét:

- Bệnh nhân sống sau 1 năm điều trị cao hơn nếu ở độ tuổi cao hơn, độ ác tính thấp hơn, phẫu thuật lần đầu cắt bỏ hết u, tuân thủ điều trị tốt so với các bệnh nhân không đạt các tiêu chí trên, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$).
- Nhóm có thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi vào viện dưới 60 ngày có tỷ lệ sống sau năm đầu thấp hơn so với nhóm được vào viện từ 60 ngày trở lên, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).
- Số tử vong trong năm đầu điều trị cao nhất ở nhóm u màng não thất (58,8%), thấp nhất ở nhóm u tế bào hình sao (31,0%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ MÔ BỆNH HỌC

4.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

Tính thường gặp

Nghiên cứu từ 1/1/2009 đến 31/12/2014 (thu thập bệnh nhân từ 1/1/2009 đến 31/12/2013 sau đó theo dõi tiếp đến 31/12/2014), Bệnh viện Nhi Trung ương tiếp nhận 177 bệnh nhi được chẩn đoán u tiểu não dựa trên lâm sàng và chẩn đoán cộng hưởng từ. Trong đó, có 124 trường hợp được phân loại mô bệnh học. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ đề cập đến lâm sàng và mô bệnh học ở 124 bệnh nhi, không đánh giá được tính thường gặp của u tiểu não so với các u khác thuộc hệ thần kinh trung ương.

U tiểu não là khối u thường gặp nhất trong các khối u của hệ thần kinh trung ương ở trẻ em, đã được nghiên cứu trong nhiều nghiên cứu ngoài nước [1],[4]. Trong nước kết quả cũng tương tự đã được báo cáo trong các nghiên cứu khác tại đơn vị điều trị của bệnh viện chúng tôi [78],[79].

Tuổi và giới

Biểu đồ 3.1 trong nghiên cứu chỉ ra u tiểu não gặp ở các lứa tuổi, trong đó nhóm 2 – 5 tuổi là phổ biến nhất. Tuổi trung bình mắc bệnh là $6,2 \pm 3,4$ tuổi, chúng tôi gặp trẻ mắc bệnh thấp nhất là 4,5 tháng tuổi. Trẻ nam mắc bệnh nhiều hơn trẻ nữ (theo tỷ lệ 1,58:1).

Một nghiên cứu của Peter Kaatsch và cs tại cộng đồng ở Đức với cỡ mẫu lớn 3268 trẻ dưới 15 tuổi mắc bệnh u não từ năm 1990 – 1999, cho thấy u tiểu não mắc khá cao (chiếm 27,9% tổng số), trong đó trẻ dưới 6 tuổi và 5 – 9 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (9,3 – 9,7/ 1.000.000 dân), nhưng giảm hơn ở lứa tuổi 10 –

14 tuổi và 15 – 19 tuổi (5,7 – 3,7/ 1.000.000 dân) [80]. Theo Quinn và cs (2014) u tiểu não có tỷ lệ mắc cao ở nhóm 1 – 9 tuổi, trong đó 1 - 4 tuổi là 22,1%, 5 - 9 tuổi 21,4% tổng số u hệ thần kinh ở lứa tuổi này [16].

Về giới tính của trẻ mắc u tiểu não nói chung, theo các tác giả ngoài nước, trẻ nam thường mắc cao hơn trẻ nữ với các tỷ lệ khác nhau từ 1,1/1 đến 1,45/1 [1],[3],[4],[81].

Bảng 3.9 thông báo về sự mắc bệnh theo tuổi, giới và theo thể u mô bệnh học. U nguyên tủy bào có tỷ lệ mắc nam:nữ là 2,05:1, số mắc cao ở nhóm 5 - 9 tuổi (52,5%). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Torres (1994), tỷ lệ này là 2,07:1 [82] và Shawna (2007) là 2:1 [83].

U tế bào hình sao có tỷ lệ mắc ở trẻ nam và nữ tương đương, tỷ lệ mắc bệnh cao ở nhóm 5-9 tuổi so với các nhóm tuổi khác (50%).

Trong nghiên cứu, tỷ lệ trẻ nam/nữ đối với u tế bào hình sao là tương đương. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Woo (1988), 50 bệnh nhân u tế bào hình sao tiểu não, lại thấy tỷ lệ trẻ nam:nữ là 1,6:1, sự khác biệt về tỷ lệ này có thể do hai nghiên cứu của chúng tôi và tác giả không đồng bộ về độ tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi giới hạn tuổi đến 15, còn Woo đến 18 tuổi [84].

Theo Quinn T.O và cs (2014), u tế bào hình sao có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở nhóm 1 - 4 tuổi [16]. Chúng tôi thấy tỷ lệ mắc u tế bào hình sao ở nhóm 5 – 9 tuổi là cao hơn.

U màng não thất tìm thấy chủ yếu ở lứa tuổi dưới 5 (13/17 bệnh nhân). U nguyên tủy bào và u màng não thất có tỷ lệ nam mắc cao gấp hơn 2 lần nữ (2,05 và 2,4 lần). Đây là hai thể bệnh có tính chất ác tính nhất.

Các tác giả nước ngoài cũng cho thấy hai thể bệnh u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao cũng gặp nhiều hơn ở trẻ trai so với trẻ gái, nhưng u màng não thất lại thấy trẻ gái mắc cao hơn trẻ trai [5],[16],[84].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tuổi và giới tính mắc bệnh u tiểu não nói chung và u theo thể mô bệnh học so với các tác giả ngoài nước cũng giống nhau về nhận xét. Một điều cũng nhận thấy u tiểu não nói chung có thể xảy ra ở trẻ nhỏ tuổi dưới 8 – 9 tuổi và tỷ lệ mắc giảm dần từ trên 10 tuổi, đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi có trẻ dưới 1 tuổi mắc bệnh. Các u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao thường thường mắc nhiều ở lứa tuổi 5-9, u màng não thất lại có tuổi mắc bệnh thấp hơn phổ biến từ 0 – 4 tuổi.

Kết quả nghiên cứu về tuổi và giới tính mắc bệnh theo chúng tôi có thể xem rằng u tiểu não trẻ em có nhiều liên quan đến sự hình thành u trước sinh hoặc sớm sau sinh vì bộc lộ lâm sàng ở tuổi thấp. Điều này có cho thấy liên quan đến yếu tố phơi nhiễm gây ung thư do môi trường sống là ít. Tuổi càng nhỏ thì bệnh càng nặng, đặc biệt khối u màng não thất xuất hiện ở tuổi nhỏ hơn so với u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao (bảng 3.8), tiên lượng loại u này sẽ rất khó khăn và thời gian sống qua khỏi sẽ rất ngắn.

Yếu tố địa lý, khí hậu, môi trường sống có tác dụng đến hình thành và phát triển u tiểu não không? Nghiên cứu của chúng tôi qua sự mắc bệnh ở tất cả các tháng trong năm (bảng 3.3) và vùng dân cư (bảng 3.2) chưa thể giúp chúng tôi đưa ra nhận định gì về yếu tố nguy cơ gây bệnh, đặc biệt yếu tố phơi nhiễm độc tố của môi trường sống liên quan đến nguyên nhân gây u tiểu não trẻ em.

Vấn đề u tiểu não có liên quan đến di truyền không? Nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm ra được nguyên nhân này vì các phương tiện xét nghiệm chưa cho phép thực hiện được. Hầu hết các loại u theo mô bệnh học, báo cáo

y vẫn trên thế giới đều chỉ ra chưa xác định rõ nguyên nhân, nhưng các tác giả đã thông báo một số trường hợp u nguyên tủy bào có thay đổi về gen và nhiễm sắc thể xảy ra trong quá trình phát triển thai nhi và sau sinh. Các loại u này có thể gặp trong một số hội chứng Gorlin hay Turcot, hoặc ở một số đột biến gen [2],[8],[12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa gặp u tiểu não loại nguyên tủy bào xảy ra ở bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng của các hội chứng đó.

U tế bào hình sao có thể xảy ra ở bệnh nhân có biểu hiện u xơ thần kinh, nhưng nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa phát hiện trường hợp nào.

U màng não thất cũng chưa gặp trường hợp nào có yếu tố nguy cơ gây bệnh ung thư ở cha mẹ trẻ hoặc các hội chứng thần kinh bất thường. Mặc dù có báo cáo trường hợp xảy ra ở trường hợp sinh đôi cùng trứng [2].

Nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế tìm nguyên nhân bất thường di truyền, hoặc một số vi rút có thể gây ung thư tiểu não ở trẻ em, nhưng sự xuất hiện bệnh u tiểu não xảy ra sớm ở trẻ em và thậm chí xuất hiện ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi, cũng góp phần đưa ra các bằng chứng là u tiểu não có liên quan đến quá trình trước sinh.

4.1.2. Chẩn đoán u tiểu não

4.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Những dấu hiệu nào dẫn đến trẻ phải vào viện điều trị? Bảng 3.5 đã chỉ ra đau đầu có tần suất xảy ra nhiều nhất ở 78 trẻ (62,9%), sau đó là nôn 25 trẻ (20,2). Đây là dấu hiệu có thể chỉ điểm hội chứng tăng áp lực nội sọ. Lý do đến viện vì dấu hiệu mất thăng bằng chỉ ở 4 trường hợp (5,6%), còn lại các triệu chứng thần kinh khác không chỉ điểm cho triệu chứng kinh điển của u tiểu não nếu triệu chứng này chỉ riêng lẻ khi nhập viện đầu tiên.

Theo John F. K và cs (2011), cho thấy dấu hiệu sớm của các bệnh nhân u dưới lều tiểu não thường do tắc nghẽn lưu thông dịch não tủy, nên các dấu hiệu sớm là nhức đầu và nôn, sau đến các dấu hiệu của rối loạn chức năng tiểu não, như rối loạn thăng bằng và mất điều hòa động tác [8]. Packer (2002) cũng chỉ ra rằng cần phải tìm các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ và rối loạn chức năng tiểu não ở tất cả các bệnh nhân u tiểu não [6].

Các triệu chứng được ghi trong khi nhập viện thường là từ tuyến dưới chuyển đến Bệnh viện Nhi Trung ương, hiếm khi thấy được chẩn đoán là u tiểu não ở tuyến cơ sở, đây có thể là nguyên nhân của trễ đến bệnh viện muộn làm hạn chế kết quả điều trị.

Bảng 3.4 ghi nhận thời gian từ triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện cho thấy: trong tháng đầu là 76 (61,3%) trẻ, trong tháng thứ 2 là 20 (16,1%), 3 tháng là 13 (10,5%) trẻ, từ trên 6 tháng cũng có 8 trẻ (6,5%). Cá biệt có một bệnh nhân sau 1 năm (390 ngày) mới được nhập viện.

Thời gian xuất hiện dấu hiệu bệnh khởi phát tới khi vào bệnh viện điều trị hầu hết trong 3 tháng đầu (87,9%) phù hợp với các nghiên cứu của Nguyễn Chương, Nguyễn Thị Quỳnh Hương, và Gerald M. F. Các tác giả này đều cho nhận xét thời gian trước khi nhập viện hầu hết trước 3 tháng [9],[10],[85].

Trần Minh Thông (2007), khi nghiên cứu 1187 bệnh nhân u tế bào hình sao, cho thấy 71,2% thời gian kéo dài triệu chứng là dưới 3 tháng, thời gian có triệu chứng kéo dài hơn thường ở những bệnh nhân có độ ác tính thấp hơn [49].

Theo biểu đồ 3.2, cho thấy thời gian trước khi nhập viện bệnh nhân u nguyên tủy bào là 7 tuần (49 ngày), kết quả này gần tương đương với một nghiên cứu của Vijay Ramaswamy và cs tại Canada (2014), cho thấy thời gian kéo dài triệu chứng trước khi nhập viện của u nguyên tủy bào là từ 4 - 8 tuần [42]. U tế bào hình sao có thời gian từ khi bộc lộ triệu chứng đến khi

nhập viện trung bình là 86,2 ngày, nhiều hơn các u mô bệnh học khác. Số ngày được đến bệnh viện để điều trị dài nhất có thể lý giải u tế bào hình sao phần lớn các trường hợp có độ ác tính thấp nên bệnh tiến triển chậm.

Bảng 3.6 chỉ ra tần suất các triệu chứng lâm sàng ở thời điểm nhập viện. Dấu hiệu tăng áp lực nội sọ nổi bật là hai triệu chứng đau đầu 101 trẻ (81,5%) và nôn 111 (89,5%), sau đó là phù gai thị 62 (54,4%) trẻ. Các triệu chứng rối loạn chức năng tiểu não nổi bật là loạng choạng 109 (87,9%) và mất điều hòa động tác 111 (89,5%).

Các nghiên cứu lâm sàng u tiểu não trước đây, Nguyễn Chương (1989) đã tìm thấy đau đầu 82,7%, nôn 72,4%, phù gai thị 61% ở 29 bệnh nhân u tiểu não [9]. Guy L. Odom (1956) ở Đại học Duke (Hoa Kỳ) đã nhận xét lâm sàng 164 bệnh nhân u não trẻ em, tác giả thấy u dưới lều tiểu não 84% trường hợp có nôn, 82% đau đầu, rối loạn thăng bằng 72%, rung giật nhãn cầu 46%, nhìn đôi có 29% trường hợp [86].

Nghiên cứu của chúng tôi về các triệu chứng của hai hội chứng tăng áp lực nội sọ và rối loạn chức năng tiểu não đều có kết quả và nhận xét như các tác giả khác trong và ngoài nước.

Một số triệu chứng khác về thần kinh như co giật, yếu/ liệt chi, liệt dây thần kinh sọ cũng được thấy trong u tiểu não. Chúng tôi giải thích các triệu chứng này là hậu quả khối u chèn ép mô não, giãn não thất gây tăng áp lực nội sọ và phù não bán cầu, hoặc khối u xâm lấn vào thân não gây tổn thương dây thần kinh sọ. Các triệu chứng này được thấy trong kết quả về biểu hiện lâm sàng u tiểu não của chúng tôi cũng như trong nghiên cứu u tiểu não của các tác giả trong và ngoài nước [9],[85],[86].

Các u não theo mô bệnh học có định vị ở trong vùng tiểu não có khác nhau và mức độ ác tính cũng khác nhau. Chúng tôi tìm sự khác biệt về lâm

sàng đôi với hình ảnh bệnh lý trên cộng hưởng từ với hy vọng dựa trên triệu chứng và hình ảnh bệnh lý có thể suy đoán loại u tiểu não theo mô bệnh học, điều này có ý nghĩa thực tiễn đối với các cơ sở điều trị chưa thể chẩn đoán u não theo mô bệnh học.

Bảng 3.11. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng giữa u não tế bào hình sao và nguyên tủy bào. Các triệu chứng như nhức đầu và nôn cũng là hai triệu chứng nổi bật. Dấu hiệu nhức đầu giữa hai loại u chiếm tỷ lệ 85,7% và 85,3% trẻ, nôn (hoặc buồn nôn) là 88,1% và 95,1% trẻ. Triệu chứng phù gai thị của hai loại u gần tương đương 45,9% so với 66,1% trẻ. Về rối loạn chức năng tiểu não, triệu chứng loạn choạng ở u tế bào hình sao gặp 92,9% trẻ so với 93,4% ở u nguyên tủy bào. Mất điều hòa động tác cũng gặp cao và tương đương giữa hai loại u 92,9% so với 91,8% trẻ. Từ những số liệu trên cho thấy không có sự khác biệt giữa các triệu chứng của hai hội chứng tăng áp lực nội sọ và hội chứng tiểu não giữa hai loại u mô bệnh học này ($p > 0,05$).

U màng não thất so với u tế bào hình sao (bảng 3.13) và so với u nguyên tủy bào (bảng 3.15) chúng tôi lại thấy nhức đầu trong u màng não thất chỉ gặp 58% so sánh với nhức đầu trong u tế bào hình sao 85,7% khác nhau có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p = 0,024$. Triệu chứng nôn cũng chỉ gặp ở u màng não thất là 76,5% không thấy khác biệt đối với u tế bào hình sao, nhưng có sự khác biệt đối với u nguyên tủy bào ($p = 0,024$). Triệu chứng về rối loạn chức năng tiểu não so sánh giữa u màng não thất với hai loại u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào lại không có sự khác biệt.

Giải thích sự khác biệt về hội chứng tăng áp lực nội sọ của u màng não thất so với hai loại u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào là u màng não thất thường gặp ở lứa tuổi nhỏ hơn (từ 0 – 4 tuổi), trong khi u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào lại gặp ở nhóm tuổi lớn hơn (từ 5 – 9 tuổi) (bảng 3.9), tuổi

càng nhỏ hội chứng tăng áp lực nội sọ như nhức đầu và nôn có thể không khai thác được rõ, cũng có thể do đầu của trẻ dễ to ra hơn để chống lại hiện tượng tăng áp lực nội sọ.

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

Bảng 3.7 cho thấy u tiểu não thường gặp nhiều ở thùy nhộng 89 (71,8%), ở bán cầu tiểu não chỉ có 16 (12,9%). Tuy nhiên khối u có thể thấy ở cả thùy nhộng và bán cầu tiểu não 19 (15,3%). Chúng tôi cho rằng đây là những trường hợp khối u từ thùy nhộng lan đến bán cầu tiểu não hoặc ngược lại hay là sự xâm lấn lan rộng của khối u bắt nguồn từ một loại tế bào tiểu não đã có xâm lấn hoặc lan rộng ra khỏi vị trí xuất hiện của nó.

Khối u có ranh giới rõ chiếm 87 (70,2%) trường hợp, đáng chú ý 37 (29,8%) ranh giới không rõ, những khối u này đã có di căn vào các mô não kế cận, rất khó lấy bỏ hoàn toàn khi phẫu thuật. Có 101 (81,5%) trường hợp kích thước khối u có đường kính từ 3 – 5 cm và 19 (15,5%) khối u có kích thước trên 5 cm.

Daria Riva (2000) ở nước Ý đã nhận xét 53 trường hợp u tiểu não có đường kính trung bình của khối u là 28mm, nhỏ hơn kích thước khối u trong nghiên cứu của chúng tôi. Các bệnh nhân có kích thước khối u lớn thường do phát hiện muộn làm khó khăn cho phẫu thuật và ảnh hưởng đến kết quả điều trị với các liệu pháp kết hợp [87].

Phần lớn các khối u trong não thường có mật độ chắc đồng đều hoặc không đồng đều. Các khối u tiểu não có đến 35 trường hợp (28,2%) có hình ảnh nang dịch. Hình ảnh phù não quanh khối u và nang dịch làm cho các bác sỹ thần kinh hoặc ung bướu phải phân định với hình ảnh áp xe tiểu não. Đây là các trường hợp không hiếm gặp trong các bệnh nhân u tiểu não.

Giãn não thất ở các mức độ khác nhau thấy ở 106 bệnh nhân (85,5%) trẻ. Đây là dấu hiệu thường gặp do khối u chèn ép vào não thất IV gây tắc nghẽn lưu thông dịch não tủy làm giãn não thất bên và não thất III. Hình ảnh giãn não thất cũng là triệu chứng quan trọng trong chẩn đoán u tiểu não [2],[12].

Edgardo Schijman (2004), Culley (1994) và Anthony (2012), đã thông báo giãn não thất bên trong u tiểu não của các tác giả tương ứng là 80%, 83%, và 94% trường hợp [88],[89],[90]. Như vậy kết quả về tỷ lệ có giãn não thất trong nghiên cứu cũng tương đương với thông báo của các tác giả trên.

Bảng 3.7 còn cho thấy 19 (15,3%) trường hợp khối u di căn hoặc xâm lấn thân não và 9 (7,3%) trường hợp khối u tiểu não di căn xuống tủy sống. Theo một số tác giả trên thế giới, các khối u di căn hoặc xâm lấn thân não hoặc xuống tủy thường gặp ở các u nguyên tủy bào hoặc u màng não thất. Sự xâm lấn và di căn xuống tủy sẽ gây tổn thương dây thần kinh sọ ở thân não hoặc gây liệt chi [5],[12],[91].

Xác định hình ảnh bệnh lý cộng hưởng từ đối với từng thể u tiểu não theo mô bệnh học với mong muốn là dựa vào hình ảnh bệnh lý trên cộng hưởng từ, chúng tôi có thể dự đoán được loại u mô bệnh học. Đây là vấn đề có ý nghĩa thực tiễn rất lớn, kết quả thu được sẽ giúp ích cho các cơ sở y tế chưa chẩn đoán được u tiểu não theo mô bệnh học, cũng giúp cho điều trị và tiên lượng bệnh đối với các trẻ không thể phẫu thuật hoặc sinh thiết cho chẩn đoán mô bệnh học.

Bảng 3.12 xem xét sự thay đổi về đặc điểm hình ảnh trên cộng hưởng từ giữa u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào. Kết quả cho thấy u tế bào hình sao có 16 (38,1%) trường hợp ở vị trí thùy nhộng, trong khi u nguyên tủy bào là 56 (91,8%) trường hợp. Ở vị trí bán cầu tiểu não, u tế bào hình sao lại chiếm cao hơn 12 (28,6%) so với 4 (6,6%) u nguyên tủy bào. Có thể định vị ở

cả thùy nhộng và bán cầu 14 (33,3%) đối với u tế bào hình sao, nhưng u nguyên tủy bào chỉ có 1 (1,6%). Kết quả của chúng tôi thống kê về vị trí khối u có thể xác định u tế bào hình sao chủ yếu ở bán cầu tiểu não và u nguyên tủy bào là ở thùy nhộng tiểu não (khác biệt rõ, $p < 0,01$).

Về mật độ đồng nhất, u tế bào hình sao 5 (11,9%) trong khi u nguyên tủy bào là 20 (32,8%) có khác biệt thống kê rõ rệt ($p < 0,01$).

Về nang dịch, chỉ thấy khối u tế bào hình sao có nang dịch (78,6%), trong khi u nguyên tủy bào không thấy trường hợp nào.

Sự xâm lấn u tế bào hình sao vào thân não thấp hơn so với u nguyên tủy bào (4,7% so với 16,4%).

Di căn vào vùng tủy sống chỉ thấy ở u nguyên tủy bào (9,8%), trong khi không thấy ở u tế bào hình sao, kết quả này rất có ý nghĩa cho thấy được sự khác biệt nổi bật giữa hai loại u.

Theo Jean Aicardi (2009), u tế bào hình sao tiểu não thường khu trú ở thùy nhộng, bán cầu tiểu não hoặc cả hai, có đến 80% u tế bào hình sao có dạng nang dịch, khối u dạng đặc ít phổ biến hơn [12]. William T. O'Brien (2013) nhận xét u tế bào hình sao vùng tiểu não hầu hết ở thùy nhộng hoặc từ thùy nhộng phát triển ra bán cầu, đa số có dạng nang dịch lớn [91]. Dasai K.I và cs (2001), qua nhận xét 102 bệnh nhân u tế bào hình sao tiểu não thấy rằng 75,5% ở vị trí thùy nhộng và 58,8% có dạng nang dịch [92]. Michael E. Cohen (2006), 20% u tế bào hình sao có dạng khối đặc, dạng này thường ở vùng bán cầu tiểu não, 80% là u sao bào lông [30].

Theo Jean Aicardi (2009) u nguyên tủy bào thường bắt nguồn từ thùy nhộng tiểu não ở vùng mác của não thất IV và phát triển vào não thất IV gây não úng thủy. Mật độ khối u thường đồng nhất và nổi rõ nếu tiêm thuốc đối quang từ. Một số trường hợp có thể có nang nhỏ do chảy máu trong khối u.

Não úng thủy thường xuyên gặp trong loại u này [12]. Kết quả về vị trí u nguyên tủy bào của chúng tôi không phù hợp với nhận xét Jean Acardi (2009) và William T.O'Brien (2013), nhưng lại cùng nhận xét với Henry S. Friedmen (2014) là u nguyên tủy bào có 85 - 90% phát triển ở thùy nhộng [37], cũng thấy 75 – 90% xuất hiện ở đường giữa, 92% ngấm thuốc mạnh sau tiêm chất đối quang từ [10],[93].

U màng não thất so sánh hình ảnh bệnh lý trên phim cộng hưởng từ với u tế bào hình sao (bảng 3.14), chúng tôi có nhận xét thấy u màng não thất về vị trí thấy chủ yếu vùng thùy nhộng tiểu não 15/17 (88,2%), không thấy trường hợp nào ở bán cầu tiểu não đơn độc nhưng thấy ở vị trí thùy nhộng và bán cầu tiểu não có 2/17 (11,8%) trường hợp.

U màng não thất bắt nguồn từ màng não thất, chúng tôi cho rằng vị trí khối u ở vùng tiếp giáp màng não với thùy nhộng là nguồn gốc phát sinh và phát triển rồi xâm lấn vào thùy nhộng, một số trường hợp xâm lấn cả vào thùy nhộng và bán cầu tiểu não. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khối u này có hình ảnh không rõ ranh giới so với hình ảnh của u tế bào hình sao (42% trường hợp so với 88,1%, $p < 0,01$), u màng não thất không có nang dịch như u tế bào hình sao, nhưng hai u này không khác biệt về tỷ lệ giãn não thất bên và não thất III (94,1% so với 85,7%, $p > 0,05$). Đặc biệt u màng não thất khác với u tế bào hình sao có thể di căn xuống tủy sống 3 (17,6%) trường hợp.

U màng não thất không có nhiều khác biệt so với u nguyên tủy bào về định khu vùng thùy nhộng, ngấm thuốc mạnh, xâm lấn vào thân não và cũng di căn xuống tủy sống. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ của u màng não thất so với u nguyên tủy bào là u màng não thất thường lấp đầy não thất IV và gây não úng thủy. Khối u này có thể lan vào góc cầu tiểu não rất nhanh [25].

Nghiên cứu hình ảnh bệnh lý chúng tôi thấy rõ rằng cộng hưởng từ rất có giá trị trong việc chẩn đoán vị trí u tiểu não. Hình ảnh bệnh lý có những đặc

điểm chung và khác biệt riêng đôi với các thể u mô bệnh học. Denise Leung và cs (2014) nhận thấy giá trị của cộng hưởng từ sọ não xác định được vị trí khối u và có thể dự đoán loại mô bệnh học của khối u và theo dõi kết quả điều trị [34].

Chẩn đoán u tiểu não

Từ các kết quả nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và hình ảnh cộng hưởng từ đối với u tiểu não, chúng tôi thấy chẩn đoán u tiểu não cần chú ý:

1). Hội chứng tăng áp lực nội sọ với hai triệu chứng nổi bật là nhức đầu và nôn. Đây cũng là hai triệu chứng đến sớm nhất và gặp ở hầu hết bệnh nhân. Các dấu hiệu khác như nhìn mờ, phù gai thị là những triệu chứng bổ sung, những triệu chứng này chỉ gặp ở dưới 50% số trường hợp. Cũng cần chú ý một số triệu chứng thần kinh khác, co giật là hậu quả của tăng áp lực nội sọ và phù não. Yếu chi hay liệt cũng có thể gặp do khối u di căn xuống tủy sống, đặc biệt có thể thấy liệt dây thần kinh sọ trong một số ít trường hợp do khối u tiểu não xâm lấn vào thân não. Một triệu chứng gián tiếp rất quan trọng để hỗ trợ chẩn đoán là hình ảnh giãn não thất bên và não thất III, đây cũng có thể coi là một dấu hiệu quan trọng cho chẩn đoán xác định u tiểu não.

2). Hội chứng do rối loạn chức năng tiểu não như loạng choạng (thất điều) và rối loạn điều hòa vận động là triệu chứng nổi bật xảy ra ở hầu hết bệnh nhân.

Nếu kết hợp hai hội chứng này có thể nghĩ đến u tiểu não.

3). Chẩn đoán hình ảnh cộng hưởng từ (một trong những phương pháp chẩn đoán hình ảnh) được áp dụng trong nghiên cứu này là phương pháp có giá trị chẩn đoán xác định chính xác vị trí khối u tiểu não.

Có thể dựa vào vị trí ở thùy tiểu não và đặc điểm hình ảnh đặc thù có thể dự đoán u não theo mô bệnh học. Ví dụ u tiểu não có hình ảnh nang dịch thì dự đoán là tiểu não tế bào hình sao. U tiểu não có mật độ không đồng đều ở thùy nhộng thì có thể dự đoán là u nguyên tủy bào.

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

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

Tỷ lệ mắc bệnh u tiểu não theo mô bệnh học tại bảng 3.8 cho thấy u nguyên tủy bào chiếm tỷ lệ cao nhất: 61 bệnh nhân (49,2%), sau đó đến u tế bào hình sao: 42 (33,9%), u màng não thất có tỷ lệ thấp nhất trong ba loại chính: 17 (13,7%), chỉ có ít các loại u khác: 4 (3,2%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với tỷ lệ mắc trong nghiên cứu của Chang (1993) và Gjerris (1998), theo bảng dưới đây:

Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ các loại u tiểu não với các tác giả Gjerris [3], Chang [5]

Các nghiên cứu Loại u	Gjerris (n=375)	Chang (n=105)	Trần Văn Học (n=124)
U nguyên tủy bào	47,5	50,5	49,2
U tế bào hình sao	34,1	29,5	33,9
U màng não thất	13,9	13,3	13,7
Khác	4,5	6,7	3,2

Theo báo cáo từ khoa giải phẫu bệnh, Bệnh viện Al - Sabah (Kuwait) về u não theo mô bệnh học từ năm 1995 – 2011, với cỡ mẫu 152 trẻ thấy u não phổ biến nhất là u tế bào hình sao (37%), sau đến u có nguồn gốc từ bào thai (31%), u màng não thất (8%). Vị trí phổ biến nhất là ở vùng tiểu não chiếm 47%, nếu tính tổng số các u dưới lều là 57% trường hợp mắc [4].

Thống kê từ 2003 – 2007 ở Canada trong số 1039 người bị ung thư hệ thần kinh trung ương thì 16% mắc là trẻ em. Vị trí khối u phổ biến nhất là

vùng hố sau. U tế bào hình sao là 44%, u màng não thất 10%. Tỷ lệ mắc ở trẻ nhỏ hơn 5 tuổi là 30%, dưới 10 tuổi là 75% [14].

Một báo cáo khác, Roger. J Packer và cs (2002) cho thấy u tế bào hình sao chiếm 10 – 20% tất cả u não trẻ em, và chiếm 30 – 40% tổng số các khối u vùng hố sau. U tế bào hình sao ở trẻ em phổ biến là bậc thấp. Tỷ lệ u tế bào hình sao gặp cao nhất dưới 10 tuổi và giảm hơn ở sau 10 tuổi [6].

U nguyên tủy bào là khối u ác tính nhất, chiếm 15 – 20% tổng số u não trẻ em và 30 – 40% u vùng hố sau. Khối u thường gặp nhất là từ 3 – 8 tuổi, một số trường hợp gặp ở trẻ sinh đôi [2]. U màng não thất tuổi mắc trung bình là 5 tuổi, 22 – 40% ở trẻ nhỏ hơn 2 tuổi [2],[4],[8].

Akay K.M và cs (2004) nhận xét 27 bệnh nhân u tiểu não được phẫu thuật và phân loại mô bệnh học, thấy u tế bào sao bào lông là 48,2%, u nguyên tủy bào là 22,2%, u màng não thất 18,5%, u sao bào bất thực sản 3,7%, u tế bào thần kinh đệm ít đuôi gai (oligodendroglioma): 3,7% và u nguyên bào mạch máu (hemangioblastoma) là 3,7% [17].

Theo các báo cáo trên, u theo mô bệnh học có khác nhau giữa u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao. Các báo cáo này thường nêu lên u tế bào hình sao gặp nhiều hơn, nhưng theo nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.8 thì u nguyên tủy bào lại nổi trội hơn so với u tế bào sao và u màng não thất.

Mức độ ác tính của khối u theo mô bệnh học

Theo phân loại mô bệnh học của WHO, u não được phân làm 4 độ ác tính khác nhau từ bậc 1 đến bậc 4 (theo mức độ ác tính tăng dần) [11].

Trong bảng 3.10, nhóm có độ ác tính cao (bao gồm độ III và độ IV) chiếm tỷ lệ cao 56,4% (70/124) trong số đó u nguyên tủy bào chiếm 92,9%, có 05 bệnh nhân xếp ở bậc 3 (01 u tế bào hình sao mất biệt hóa và 04 u màng não thất mất biệt hóa) và 65 xếp loại bậc 4 (61 u nguyên tủy bào, 02 u nguyên

bào thần kinh đệm và 02 u nguyên bào màng não thất). Tất cả khối u nguyên tủy bào là khối u độ IV, ác tính nhất trong số các loại u theo mô bệnh học của tiểu não.

Kết quả nhóm ác tính bậc cao của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Kenneth C. Katchy (2013), tác giả chỉ gặp 47% u dưới lều [4].

Về bệnh nhân u màng não thất, kết quả của chúng tôi có 35,3% thuộc nhóm ác tính bậc cao, thấp hơn nghiên cứu 32 bệnh nhân u màng não thất dưới lều (53%) của Pier-Kahn (1983) [94].

Christian (2001) nghiên cứu 340 bệnh nhân u hệ thần kinh trung ương, thấy 57,5% u dưới lều, trong số đó 53,2% có độ ác tính cao [95]. Tác giả Micheal E.Cohen cho rằng các khối u phổ biến vùng hố sau bao gồm: u nguyên tủy bào (độ IV), u tế bào hình sao (độ I đến IV), u màng não thất (độ II đến IV) và u thân não [2].

Trái ngược với u nguyên tủy bào và u màng não thất với nhiều bệnh nhân có độ ác tính độ III đến độ IV thì u tế bào hình sao tiểu não lại là nhóm có độ ác tính thấp ở hầu hết bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy u sao bào lông chiếm 35/42 (83,3%) của tổng số u tế bào hình sao, tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của tác giả Gjerris Murali (1978) là 75% [96]. U tế bào hình sao độ I và độ II là những khối u có độ ác tính thấp nhất (u sao bào lông và u sao bào lan tỏa). Các bệnh nhân u sao bào bậc thấp bệnh tiến triển chậm, phần lớn chỉ điều trị bằng phẫu thuật. Thời gian sống trên 5 năm rất cao. Theo Michael E Cohen (2006) u sao bào lông ở tiểu não chiếm đến 80% u tế bào sao nói chung. Phần lớn các tế bào của u tế bào hình sao tiểu não trẻ em là u sao bào lông thuộc u thần kinh đệm típ A [2]. Có 4 bệnh nhân u tế bào hình sao độ II (u tế bào sao lan tỏa) của chúng tôi cũng thuộc độ ác tính thấp, các loại tế bào này được coi là tế bào tiền ung thư có thể chuyển thành độ III nếu sau phẫu thuật thấy sự tái phát của khối u [51],[52].

4.2. NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

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

4.2.1.1. Tình hình chung bệnh nhân sống và tử vong

Theo bảng 3.17 về thời điểm tử vong ở các năm cho thấy số bệnh nhân tử vong cao nhất ở năm 2010 là 15/40 (37,5%) tiếp đến năm 2011 là 18/50 (36%), đến thời điểm kết thúc nghiên cứu tử vong là 69 (55,6%). Bảng 3.18 chúng tôi diễn tả số bệnh nhân tử vong theo đơn vị năm nghĩa là từ khi trẻ mắc bệnh được điều trị và theo dõi bệnh đến khi tử vong và được sơ đồ hóa bằng đường cong ước lượng sống thêm Kaplan – Meier (biểu đồ 3.3). Số bệnh nhân tử vong trong năm đầu mắc bệnh trên số tử vong trong 5 năm theo dõi là 78,3%, nếu trên tổng số cả sống và chết là 55,6%. Trong 54 bệnh nhân tử vong trong năm thứ nhất, có 01 bệnh nhân 3 tuổi (sinh năm 2006) chẩn đoán mô bệnh học là u nguyên tủy bào. Bệnh nhân tử vong trong thời gian điều trị xạ do tình trạng sức khỏe yếu dần, còn lại 53 bệnh nhân tử vong do hôn mê sâu sau phẫu thuật cắt u hoặc nhiễm trùng nặng sau phẫu thuật.

Có 18 bệnh nhân đã sống được sau 5 năm, chiếm 23,1% trong tổng số 78 trường hợp đến thời điểm kết thúc nghiên cứu đã qua 5 năm theo dõi tính từ khi khởi phát bệnh (bệnh nhân nhập viện năm 2009 và 2010).

Đường Kaplan-Meier ở biểu đồ 3.3, ước tính khả năng sống chung cho tất cả 124 bệnh nhân u tiểu não sau 5 năm là 38%. So sánh với nghiên cứu của Copeland tại Houston (Hoa Kỳ) khả năng sống sau 5 năm ở những bệnh nhân u tiểu não là 60% [97], kết quả của chúng tôi còn thấp hơn nhiều.

Bảng 3.19 cho thấy sự khác biệt về số bệnh nhân tử vong theo các loại u mô bệnh học trong 5 năm theo dõi ($p < 0,001$). Tỷ lệ tử vong cao nhất ở nhóm u màng não thất (76,5%), tiếp đến là nhóm u nguyên tủy bào (68,9%), u tế bào hình sao (31,0%), thấp nhất là nhóm các u khác (25%).

Nhận xét dựa theo đường Kaplan-Meier (biểu đồ 3.4) dự đoán khả năng sống sau 5 năm của nhóm u tế bào hình sao là 60%, u nguyên thủy bào 30%. Đối với u màng não thất chưa có bệnh nhân nào sống đủ 5 năm theo dõi (bệnh nhân theo dõi lâu nhất là 41 tháng), ước đoán số sống sau 3 năm là 25%.

Jacqueline (1984), ở Chicago, Hoa Kỳ, qua nghiên cứu 143 bệnh nhân u nguyên thủy bào dưới 19 tuổi nhận thấy tỷ lệ sống sau 1 năm là 44,4%, sau 5 năm là 22,2% [98]. Nghiên cứu của chúng tôi gần đây có kết quả cao hơn, nhưng không nhiều.

Cũng theo Jacqueline (1984), bệnh nhân u nguyên thủy bào nếu phẫu thuật hết u được kết hợp với xạ trị và hóa chất sẽ sống sau 1 năm 85,7%, 5 năm là 64,3% [98]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 19 bệnh nhân từ năm 2009 đến năm 2013 còn sống 15 bệnh nhân (đạt 78,9%).

Tỷ lệ sống qua 5 năm của nhóm u tế bào hình sao trong nghiên cứu là 50% tương đương với tác giả Udjian (1989) nghiên cứu 100 bệnh nhân nhóm này từ 1954 đến 1984 là 47% [99].

4.2.1.2. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật

Bảng 3.20 cho thấy 51,6% số bệnh nhân u tiểu não được phẫu thuật cắt hoàn toàn u và 38,7% phẫu thuật không hết u, việc đánh giá này dựa trên trên hình ảnh cộng hưởng từ. Trong tổng số bệnh nhân được phẫu thuật có 10 (8,1%) bệnh nhân tử vong trong giai đoạn hậu phẫu mà chưa kịp chụp cộng hưởng từ sọ não.

Ketan I. Desai (2001), qua 102 bệnh nhân u tế bào hình sao tiểu não có 80,3% cắt bỏ hết u [92]. Nghiên cứu của Tonnessen (2002), tại Na Uy, qua 110 bệnh nhân u sao bào lành tính tỷ lệ phẫu thuật lấy hết u đạt 67,3% [6].

Theo biểu đồ 3.5, đa số bệnh nhân ($111/124 = 89,5\%$) chỉ phải phẫu thuật 1 lần. Có 12 bệnh nhân (chiếm $9,7\%$) phải phẫu thuật 2 lần. Trong khi chỉ có 01 bệnh nhân phải phẫu thuật 3 lần do khối u tái phát và bệnh nhân này đã tử vong sau 42 tháng tính từ khi phát bệnh.

Bảng 4.2. So sánh về tỷ lệ sống của bệnh nhân u tiểu não với tác giả Quinn (2015) [16].

Tỷ lệ sống qua năm theo dõi Tác giả (năm theo dõi)	1 năm	5 năm	10 năm
Quinn (1973 - 1976)	74,1	52,3	43,9
Quinn: (1997 - 2001)	91,1	82,3	78,6
Quinn: (2007 - 2011)	91,9	78,7	---
Trần Văn Học: (2009 - 2014)	56,5	38,0	---

Từ bảng 4.3 trên đây cho thấy kết quả cứu sống 1 năm, 5 năm của chúng tôi hiện nay rất thấp so với Quinn từ mấy chục năm trước. Kết quả của các giả ngoài nước cũng cho thấy bệnh nhân mắc ung thư tiểu não ngày càng được cứu sống, thời gian sống thêm ngày càng tăng lên thậm chí sống thêm đến trên chục năm kể từ khi mắc bệnh. Kết quả của chúng tôi thấp sẽ được phân tích rõ hơn trong các yếu tố liên quan hoặc nguyên nhân đến kết quả điều trị

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

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

Bảng 3.21 cho thấy 89/124 bệnh nhân ($71,8\%$) chỉ phẫu thuật đơn thuần mà không áp dụng các biện pháp điều trị khác. Các bệnh nhân này gồm một số mắc u tế bào hình sao bậc thấp, một số bệnh nhân đã tử vong sau thời gian phẫu thuật chưa kịp điều trị tia xạ hay hóa chất. Số tử vong ở bệnh nhân

phẫu thuật đơn thuần chiếm tỷ lệ rất cao 57/89 (64%) bệnh nhân, xảy ra nhiều trong năm 2009, 2010 và 2011. Số bệnh nhân sau phẫu thuật kết hợp với xạ trị chỉ có 10/124 bệnh nhân (8%) và 50% trường hợp tử vong trong thời điểm năm thứ 3. Có 6 bệnh nhân sau phẫu thuật được điều trị hóa chất và đã tử vong hết trong năm thứ 5. Nhóm được điều trị đủ 3 liệu pháp kết hợp phẫu thuật + xạ trị + hóa chất chỉ có 19/124 bệnh nhân (15%). Nhóm này có tỷ lệ tử vong thấp nhất (21% sau 5 năm).

Từ kết quả trên chúng tôi nhận thấy bệnh nhân tử vong nhiều và lại xảy ra trong năm thứ nhất như đã phân tích ở trên có thể do các bệnh nhân chưa được áp dụng được đầy đủ 3 liệu pháp điều trị ung thư là phẫu thuật kết hợp với xạ trị phối hợp với hóa chất. Chỉ có 15% bệnh nhân được áp dụng đủ cả 3 liệu pháp, còn lại chủ yếu chỉ được phẫu thuật đơn thuần hoặc kết hợp thiếu các liệu pháp vì các lý do khác nhau.

Biểu đồ 3.6 cho thấy, đến thời điểm kết thúc nghiên cứu (31/12/2014) trong số 57 bệnh nhân (BN nhập viện năm 2009 và 2010) đã theo dõi qua năm thứ 5 thì có 18 bệnh nhân sống (31,6%).

Heiskanen và Lehtosalo (Hoa Kỳ), qua nhận xét 118 bệnh nhân u tiểu não được phẫu thuật từ thời kỳ 1968 đến 1982, thời kỳ 1968 đến 1975 khi chưa có chẩn đoán bằng chụp CLVT thấy tỷ lệ tử vong do phẫu thuật là 5%, 22%, và 16% tương ứng cho u tế bào hình sao, u màng não thất, và u nguyên tủy bào.

Nhưng đến thời kỳ 1976 trở đi khi có chẩn đoán bằng chụp CLVT, bệnh nhân được đặt dẫn lưu não thất ổ bụng và sau đó một tuần được phẫu thuật cắt u, tác giả nhận thấy bệnh nhân không còn tử vong khi phẫu thuật, thời gian sống sót sau 10 năm với u tế bào hình sao là 97%, u nguyên tủy bào là 13%, còn u màng não thất thì rất xấu, tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ có 7% [100].

Từ kết quả nghiên cứu của Heiskanen và Lehtosalo đề cập ở trên, chúng tôi càng nhận thức phương pháp điều trị của chúng tôi cần phải xem xét hay nguyên nhân gì khác dẫn đến tử vong cao trong đó có cả yếu tố bệnh nhân.

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

Bảng 3.22 cho thấy trong số 61 bệnh nhân u nguyên thủy bào, có 35 bệnh nhân (57,4%) chỉ được phẫu thuật đơn thuần đã tử vong hết. Số được điều trị phẫu thuật kết hợp với xạ trị có 5 bệnh nhân thì 2 tử vong. Nhóm phẫu thuật kết hợp với hóa chất có 2 bệnh nhân thì 1 tử vong. Nhóm phẫu thuật kết hợp với xạ trị và hóa chất có 19 (31,1%) bệnh nhân, số bệnh nhân này đến thời điểm kết thúc nghiên cứu còn sống 15 (78,9%) và chỉ tử vong 4 bệnh nhân.

So với nghiên cứu của Bakish (2003), số chỉ được phẫu thuật đơn thuần của chúng tôi cao hơn nhiều và số được điều trị đủ phẫu thuật, xạ, hóa chất của chúng tôi thấp (31,1% so với 61,2%) [93], có lẽ vì vậy mà tiên lượng bệnh nhân của chúng tôi còn kém. Chúng tôi chỉ còn 19 (31,1%) bệnh nhân u nguyên thủy bào sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. So sánh với Jacqueline R.F và cs (1984) [101], tác giả nghiên cứu ở 143 bệnh nhân u nguyên thủy bào, với các liệu pháp điều trị khác nhau, đã thấy kết quả sống sau 1 và 5 năm điều trị, như sau:

Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ sống sau 1 và 5 năm với tác giả Jacqueline R.F

Thời gian Liệu pháp điều trị	Tỷ lệ sống sau 1 năm (%)		Tỷ lệ sống sau 5 năm (%)	
	Jacqueline	Trần Văn Học	Jacqueline	Trần Văn Học
Phẫu thuật đơn thuần	12,5	11,4 (4/35)	4,2	0 (0/22)
Phẫu thuật + xạ trị	61,5	80,0 (4/5)	30,7	50,0 (2/4)
Phẫu thuật + xạ trị + hóa chất	85,7	94,7 (18/19)	64,3	50,0 (6/12)

Bảng 4.4 trên đây cho thấy tỷ lệ sống sau năm đầu tương đương với tác giả Jacqueline và có thể còn cao hơn ở liệu pháp phẫu thuật kèm xạ trị. Tuy

vậy tỷ lệ sống sau 5 năm của nghiên cứu thấp hơn Jacqueline ở tất cả các liệu pháp. Chúng tôi chưa thể lý giải hết nguyên nhân khác biệt kết quả trên. Có thể các yếu tố liên quan đến các liệu pháp điều trị của chúng tôi chưa tốt.

Trong nghiên cứu của Michael (2013), 26 bệnh nhân trên 3 tuổi mắc u nguyên thủy bào nguy cơ trung bình, cắt bỏ hết u sau đó được xạ trị và điều trị bổ sung hóa chất tỷ lệ sống sau 5 năm đạt 80% [18]. Nicholas và Amar (2008) cho rằng vai trò hóa chất trong điều trị u nguyên thủy bào là rất quan trọng, góp phần đáng kể cải thiện tiên lượng điều trị, nếu phẫu thuật hết u sau đó được xạ trị và điều trị hóa chất có thể chữa khỏi 80 - 85% đối với thể nguy cơ trung bình và 70% với thể nguy cơ cao [102]. Nghiên cứu của Antonio (2004) điều trị hóa chất liều cao sau phẫu thuật u nguyên thủy bào ở trẻ dưới 4 tuổi, số trẻ sống sau 2 năm đạt được 71,4% [103].

Từ vấn đề trên, Patricia K.D và cs (1993) đã vận dụng điều trị hóa chất sau đó xạ trị cho những trẻ khi chẩn đoán mới dưới 3 tuổi [61].

Một nghiên cứu của Stefan Rutkowki và cs (2005) ở một bệnh viện trẻ em tại nước Đức, với 43 bệnh nhân nhỏ tuổi bị u nguyên thủy bào được phẫu thuật sau đó điều trị hóa chất, cho thấy tỷ lệ sống sau 5 năm không di chứng ở các nhóm cắt hết u, cắt một phần u và di căn tủy theo tỷ lệ tương ứng là 82%, 50% và 33% [38]. Packer (1999) và Brenda (2004) thấy di chứng của điều trị xạ là ảnh hưởng tới trí tuệ, thị lực và một số chức năng thần kinh khác [43],[59]. Còn theo Farideh Nejat, (2008) đối với trẻ dưới 3 tuổi, phẫu thuật còn u trên 1,5 cm² là yếu tố làm cho u nguyên thủy bào có tiên lượng xấu [104].

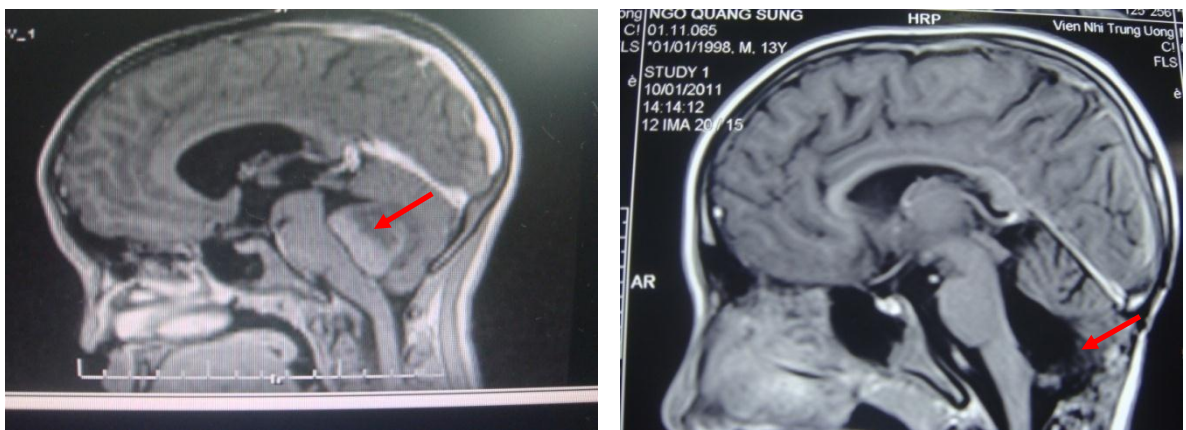
Đường Kaplan – Meier tại biểu đồ 3.4 cho thấy khả năng sống sau 5 năm của bệnh nhân u nguyên thủy bào khoảng 30%.

Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Heiskanen (1985) tại bệnh viện Helsinki (Phần Lan) với 39 bệnh nhân u nguyên tủy bào có thời gian sống sau 5 năm là 27% [100].

Cũng theo kết quả bảng 3.22, các bệnh nhân u nguyên tủy bào sau phẫu thuật, ngoài 35 trường hợp chỉ phẫu thuật đơn thuần không kết hợp điều trị khác do tình trạng toàn thân kém, do tuổi chỉ định, do gia đình từ chối, chỉ còn 26 bệnh nhân được kết hợp liệu pháp xạ trị (5 bệnh nhân) hoặc hóa chất (2 bệnh nhân) hoặc cả xạ trị và hóa chất (19 bệnh nhân). Rõ ràng các liệu pháp điều trị kết hợp theo nguyên tắc điều trị ung thư là nhất thấp. Điều trị xạ trị cho các bệnh nhân u nguyên tủy bào chỉ thực hiện được đối với trẻ trên 6 tuổi. Đây là điều hạn chế trong phương diện xạ trị của chúng tôi. Liệu pháp kết hợp với hóa chất với vincristin, cysplastin, cyclophosphamid đối với trẻ trên 6 tuổi hoặc và dưới 6 tuổi do không có chỉ định xạ trị sau khi phẫu thuật cắt u thì kết hợp với hóa chất là vincristin + cyclophosphamid trong tuần 1, vincristin + metrotrexat tuần 3 và 5, carboplastin với epotosid ở tuần 7 (đã trình bày chi tiết trong phần đối tượng phương pháp). Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ áp dụng được ở 2 trường hợp trong 61 bệnh nhân u nguyên tủy bào. Chúng tôi cũng áp dụng được liệu pháp điều trị toàn diện gồm phẫu thuật + xạ trị + hóa chất ở 19/61 bệnh nhân đã cho kết quả điều trị tốt hơn. Chúng tôi thông báo một bệnh nhân được điều trị với 3 liệu pháp kết hợp dưới đây:

Bệnh nhân nam **Ngô Quang S**, 11 tuổi vào viện lần đầu ngày 20/6/2009 vì đau đầu và nôn. Bệnh diễn biến 2 tháng trước đó, thỉnh thoảng cháu nôn buổi sáng sớm, không đau đầu. Một tuần trước khi nhập viện cháu xuất hiện đau đầu và nôn tăng lên. Khám bệnh thấy trẻ tỉnh, da niêm mạc bình thường, phát triển thể chất và tinh thần phù hợp tuổi. Có dấu hiệu rối loạn thăng bằng, mất điều hòa động tác, nhìn đôi. Ngoài ra không có các dấu hiệu thần kinh khu trú và bất thường nội khoa khác. Soi đáy mắt thấy võng mạc

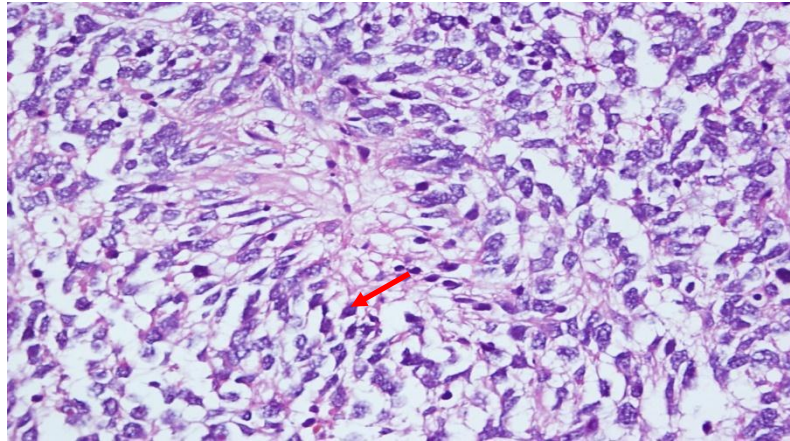
bình thường, mạch máu cương tụ, gai thị kém hồng, bờ gai thị mờ. Chụp cộng hưởng từ thấy hình ảnh khối choán chỗ vùng thùy nhộng kích thước 30mm x 40 mm, đè đẩy não thất IV về phía trước, não thất bên và não thất III giãn nhẹ. Nghi ngờ khối u nguyên tủy bào. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u ngày 9/7/2009, sau phẫu thuật 24 giờ bệnh nhân tỉnh, sau 48 giờ bỏ máy thở, sau 20 ngày bệnh nhân tự đi lại được.



Hình 4.1. Hình ảnh CHT sọ não trước và sau phẫu thuật

- A. CHT trước phẫu thuật, khối choán chỗ tại thùy nhộng (Mũi tên chỉ khối u).
- B. CHT sau phẫu thuật 18 tháng: không thấy tái phát u, ổ khuyết não thùy nhộng (mũi tên chỉ vùng khuyết não đã cắt bỏ khối u).

Kết quả mô bệnh học: Các tế bào hình thoi hoặc oval, nhân to, kiềm đậm, bào tương hẹp nhiều nhân chia, mô nền tơ sợi có dạng hoa hồng. Nhuộm hóa mô miễn dịch Synaptophysin(+). Kết luận: u nguyên tủy bào, WHO độ IV.



Hình 4.2. Mô bệnh học khối u

Tế bào hình thoi, nhân to, kiềm đậm (mũi tên)

(Mã tiêu bản: 2640b/09)

Chụp cộng hưởng sau phẫu thuật cắt u 2 tuần, sọ não không thấy hình ảnh u tồn dư và toàn bộ tủy sống không có hình ảnh tổn thương u di căn. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị xạ với tổng liều xạ 55,8 Gy, chia làm 31 phân liều (fraction). Sau điều trị tia xạ, bệnh nhân được điều trị hóa chất theo phác đồ dành cho trẻ u nguyên tủy bào đã được xạ trị cho trẻ trên 6 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Sau điều trị bệnh nhân được tiếp tục theo dõi, tái khám định kỳ. Kết quả cho thấy bệnh nhân ổn định, không có các di chứng về thần kinh, điểm IQ đạt 85. Chụp CHT sọ não sau phẫu thuật ở các thời điểm 1 năm, 2 năm và 5 năm không có xuất hiện bất thường.

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

Bảng 3.23 cho thấy 29/42 (69%) bệnh nhân u tế bào hình sao còn sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu (31/12/2014). Biểu đồ 3.4, diễn tả đường Kaplan - Meier đối với bệnh nhân u tế bào hình sao, khả năng sống sau 5 năm của nhóm này đạt 70%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Heiskanen (1985), số bệnh nhân sống sau 5 năm là 83,7% (46/55) [100]. Ken Winston (1976), qua nghiên cứu 132 bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm tiểu não, thấy tỷ lệ sống

chung là 90%, riêng nhóm u sao bào lông sống được sau 10 năm là 94% [47]. Theo Pollack (1994), nếu phẫu thuật lấy hết khối u, tỷ lệ sống sau 10 năm lên tới 90% [1]. Spiros Sgouros và cs (1995), phẫu thuật lần đầu lấy hết u của u tế bào hình sao tiểu não ở 97 bệnh nhân đạt 43,3% [105]. Dirven và cs (1997), phẫu thuật hết u 69%, tử vong liên quan phẫu thuật 15% [50]. Theo Quin T.O và cs trong báo cáo thống kê bệnh ung thư tại Hoa Kỳ (2015), sống sau 10 năm của u sao bào lông là 95,9% [16].

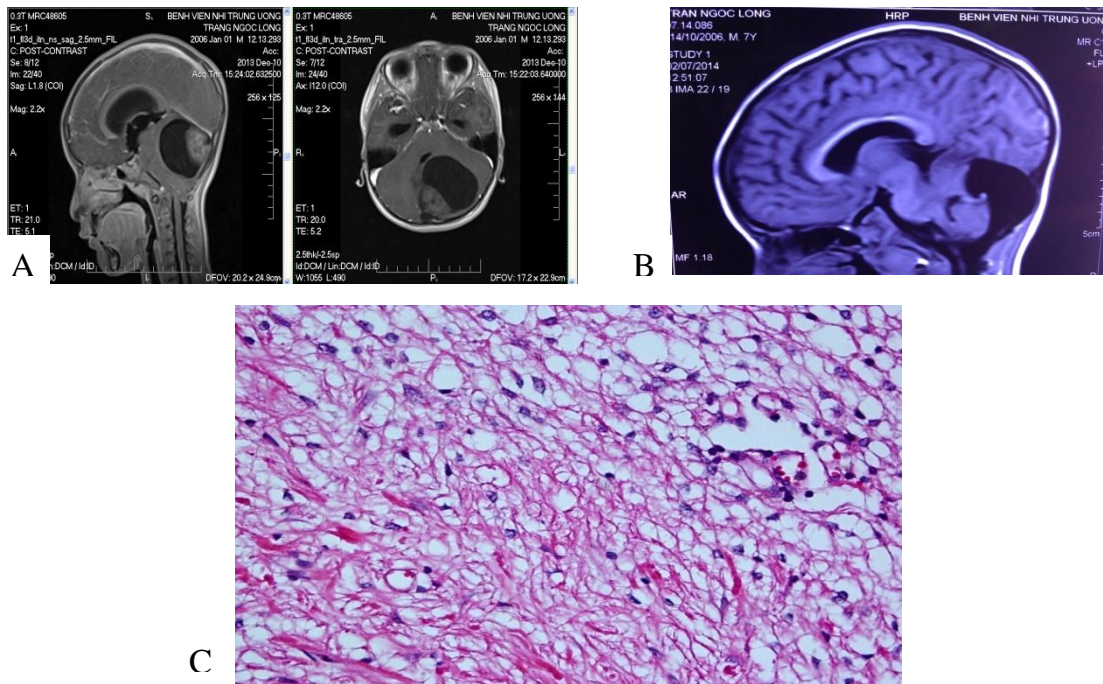
Như vậy, kết quả của chúng tôi về bệnh nhân u tế bào hình sao còn sống qua các thời điểm vẫn thấp hơn so với một số nghiên cứu ở trên.

Bệnh nhân u tế bào hình sao thường có tiên lượng tốt hơn so với u nguyên tủy bào và u màng não thất, đặc biệt u tế bào hình sao độ thấp (độ I và II), trong đó u sao bào lông (độ I) là lành tính nhất. Bảng 3.10 về phân độ mô bệnh học theo mức độ ác tính (WHO). Trong 42 u tế bào hình sao thì 39 (92,8%) trường hợp là độ I và độ II, riêng độ I (u sao bào lông) là 35 (83,3%) trường hợp. Chỉ có 3 trường hợp là độ cao (độ III và độ IV). U sao bào độ thấp của chúng tôi theo phác đồ điều trị chỉ phẫu thuật đơn thuần và theo dõi định kỳ. Có nhiều báo cáo đã thông báo trường hợp không cắt hết khối u thì phương pháp xạ trị hoặc hóa trị liệu có thể được sử dụng. Một số tác giả cũng cho rằng mặc dù u tế bào hình sao lan tỏa tuy là độ thấp nhưng không được coi là lành tính. Thường điều trị tiếp theo sau phẫu thuật cắt u là xạ trị. Xạ trị làm giảm kích thước khối u và có thể cải thiện triệu chứng, tuy rằng ý kiến này vẫn còn đang tranh luận. Một số tác giả cho rằng liệu pháp xạ trị cần thực hiện sớm như một phần của kế hoạch điều trị. Một số khác lại cho có thể trì hoãn cho đến khối u phát triển trên hình ảnh chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ [2],[8],[67]. Cho đến những năm 1980 có khuynh hướng xạ trị đối với toàn bộ não và sự suy giảm nhận thức của những trẻ được xạ trị sống thêm (survivors) là phổ biến. Một số nghiên cứu với số lượng bệnh nhân còn thấp đã chỉ ra liệu pháp xạ trị hoặc hoá trị liệu với PCV (kết hợp 3 thuốc gồm: procarbazin, CCNU hay lomustine, và vincristin) hoặc hóa trị liệu với thuốc mới hơn là

temozolomid có thể làm ngừng phát triển u tế bào thần kinh đệm bậc thấp kể cả u tế bào hình sao [75].

Các bệnh nhân u tế bào hình sao bậc thấp của chúng tôi chưa thực hiện liệu pháp xạ trị như một kế hoạch điều trị trước tiên, hoặc liệu pháp hóa trị liệu đối với u tế bào hình sao bậc thấp. Đây cũng là lý do tuy thời gian sống của u tế bào hình sao dài hơn các u mô học khác của tiểu não nhưng vẫn thấp hơn đáng kể so với các thông báo nước ngoài. Chúng tôi thông báo một trẻ bị u tế bào hình sao:

Bệnh nhân nam, 7 tuổi (sinh ngày 14/10/2006), vào viện lần đầu 10/12/2013 vì đau đầu và nôn. Trước 1 ngày vào viện, trẻ xuất hiện đau đầu dữ dội, nôn nhiều lần, nôn vọt tự nhiên, đau đầu giảm đi sau khi nôn. Khám trẻ tỉnh, da niêm mạc bình thường, phát triển thể chất và tinh thần phù hợp tuổi. Không có dấu hiệu rối loạn thăng bằng hay mất điều hòa động tác. Ngoài ra không có các dấu hiệu thần kinh khu trú và nội khoa khác. Soi đáy mắt không thấy bất thường. Chụp cộng hưởng từ sọ não (ngày 10/12/2013), thấy một khối choán chỗ vùng bán cầu tiểu não trái, giới hạn rõ, kích thước 54 x 60 mm, có cấu trúc dạng nang, kèm theo một nốt đặc bám thành nang. Sau tiêm thuốc đối quang từ, khối đặc ngấm thuốc mạnh. Khối đè đẩy não thất IV về phía trước và lệch sang phải, não thất III và 2 não thất bên giãn mức độ trung bình. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u ngày 31/12/2013, sau phẫu thuật 1 tuần, bệnh nhân tự đi lại được. Kết quả mô bệnh học: Tế bào hình sợi dài, nhân nhỏ, vi nang, có sợi Rosenthal ưa a xít. Mao mạch chùm, thành mỏng nhuộm hóa mô miễn dịch GFAP (+). Kết luận: U sao bào lông (Pilocytic astrocytoma WHO grade I). Chụp CLVT sau phẫu thuật cắt u 2 tuần không thấy hình ảnh u tồn dư. Sau điều trị bệnh nhân được tiếp tục theo dõi, tái khám định kỳ. Kết quả cho thấy bệnh nhân ổn định, không có các di chứng về thần kinh, điểm IQ đạt 100. Chụp cộng hưởng từ sọ não sau phẫu thuật ở các thời điểm từ sau phẫu thuật đến 12 tháng không thấy u tồn dư.



Hình 4.3. Một số hình ảnh liên quan bệnh nhân Trảng Ngọc L

- A. Hình ảnh CHT sọ não trước phẫu thuật B. Hình ảnh CHT sau phẫu thuật
 C. Hình ảnh mô bệnh học (Mã giải phẫu bệnh: 9462b/13)

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

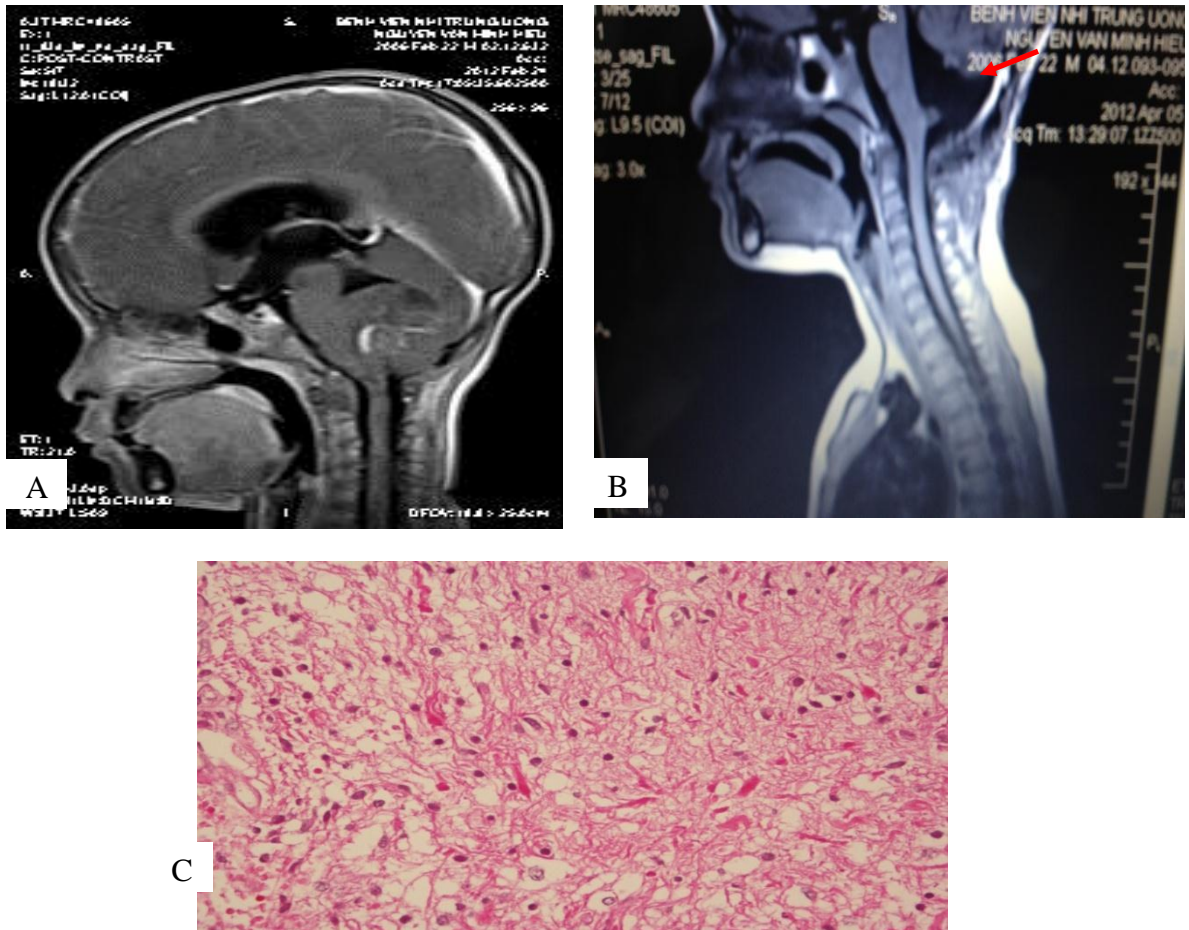
Từ kết quả bảng 3.24, chỉ có 4/17 (23%) bệnh nhân u màng não thất sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Trong 17 bệnh nhân u màng não thất: 9 bệnh nhân được phẫu thuật đơn thuần thì tử vong 8 trường hợp, phẫu thuật kết hợp xạ trị có 5 bệnh nhân thì tử vong 3, phẫu thuật kết hợp xạ trị và hóa trị liệu chỉ có chỉ định 3 trường hợp thì tử vong 2. Như vậy, chúng tôi không có trường hợp nào được điều trị đầy đủ 3 liệu pháp theo nguyên tắc điều trị ung thư, chỉ có 8/17 trường hợp được phẫu thuật kết hợp với xạ trị hoặc hóa trị liệu. Các bệnh nhi được chỉ định xạ trị phải trên 6 tuổi như vậy trẻ bị mắc khối u màng não thất được chỉ định xạ trị rất thấp như theo bảng 3.9 thì nhóm tuổi 0 - 4 tuổi là 13/17 bệnh nhi. Rất ít bệnh nhân được điều trị đủ liệu pháp kết hợp là lý do hầu hết bệnh nhân tử vong sớm so với các nhóm u mô học

khác. Các bệnh nhân u màng não thất mắc bệnh ở độ ác tính từ độ II trở lên như bảng 3.10 có 11 trường hợp độ II, 4 trường hợp độ III và 2 trường hợp độ IV. Một vấn đề chú ý khác là u màng não thất có thể xâm lấn vào thân não 7 (41%) và di căn xuống tủy 3 (17,6%) trường hợp (bảng 3.16). Điều này sẽ làm cho trẻ mắc u màng não thất rất sớm tử vong. Theo đường Kaplan-Meier tại biểu đồ 3.4 ước tính sống thêm sau 3 năm của bệnh nhân u màng não thất chỉ đạt 23% trường hợp. Sự sống thêm lâu nhất đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 1 bệnh nhi được 41 tháng.

Trong một nghiên cứu tại Bệnh viện trẻ em ở Toronto (Canada), qua phân tích 35 bệnh nhân u màng não thất vùng dưới lều tiểu não, tác giả Nazar (1990) cho kết quả tỷ lệ sống qua 5 năm là 44,6%. Các yếu tố góp phần tiên lượng tốt là trẻ trên 6 tuổi, phẫu thuật cắt bỏ hết u, không có các dấu hiệu lâm sàng do xâm lấn vùng lân cận. Các yếu tố tiên lượng xấu là các trẻ dưới 2 tuổi, có dấu hiệu lâm sàng xâm lấn các vùng lân cận, phẫu thuật không lấy hết u [29].

Nghiên cứu của Heiskanen (1985) cũng cho thấy khả năng sống sau 5 năm, 10 năm của nhóm u màng não thất là thấp nhất so với các nhóm còn lại, do tuổi mắc bệnh trung bình thấp hơn, khả năng phẫu thuật lấy hết u ít hơn, đáp ứng điều trị kém [100]. Tuy vậy, theo Pierre - Kahm (1983), nếu được điều trị đầy đủ, u màng não thất dưới lều sống thêm 5 năm được 39%, tỷ lệ tái phát là 41%, di căn là 20% [94], điều này cũng hy vọng khả năng sống thêm sẽ cao hơn nếu bệnh nhân được điều trị tốt hơn. Tác giả Lyons Mark (1991), qua nghiên cứu 30 bệnh nhân u màng não thất vùng tiểu não (bao gồm cả trẻ em và người lớn) thấy rằng số sống sau 5 năm ở trẻ em là 14%. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng, đó là: tuổi bệnh nhân khi được chẩn đoán (tuổi càng nhỏ tiên lượng càng xấu), cắt hết u hay không và độ ác tính của mô bệnh học [106].

Chúng tôi minh họa một bệnh nhân nam 6 tuổi (sinh ngày 22.2.2006). Vào viện lần đầu ngày 21/3/2012 vì nôn nhiều. Trẻ xuất hiện nôn nhiều lần vào buổi sáng từ trước khi đến bệnh viện 5 ngày, nôn xu hướng tăng dần kèm theo mệt, đi lại khó khăn, không thấy trẻ kêu đau đầu hay có dấu hiệu đặc biệt nào khác. Khám trẻ tỉnh, da niêm mạc bình thường, phát triển thể chất và tinh thần phù hợp tuổi. Có dấu hiệu rối loạn thăng bằng, mất điều hòa động tác, không có nhìn đôi. Ngoài ra không có các dấu hiệu thần kinh khu trú và bất thường nội khoa khác. Soi đáy mắt không thấy bất thường. Chụp cộng hưởng từ thấy hình ảnh khối choán chỗ vùng thùy nhộng kích thước 38 x 40 x 46 mm, bờ đều, ranh giới tương đối rõ, đè đẩy não thất IV về phía trước, não thất bên và não thất III giãn nhẹ. Nghi ngờ khối u nguyên tủy bào hoặc u màng não thất. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u ngày 12/3/2012, sau phẫu thuật 12 ngày bệnh nhân tự đi lại được. Kết quả mô bệnh học: Tế bào hình tròn hoặc hình oval bào tương rõ, hiếm nhân chia có hình ảnh hoa hồng quanh mạch. Một số tế bào dạng biểu mô màng não thất. Nhuộm hóa mô miễn dịch GFAP (+), EMA (+). Kết luận: U màng não thất bất thực sản, độ III (Anaplastic ependymoma, grade III). Chụp cộng hưởng từ sau phẫu thuật 2 tuần không thấy hình ảnh u tồn dư. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị xạ tại trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu (Bệnh viện Bạch Mai) với tổng liều xạ 55,8 Gy, chia làm 31 lần. Sau điều trị tia xạ, bệnh nhân được tiếp tục theo dõi, tái khám định kỳ. Kết quả cho thấy bệnh nhân ổn định, không có các di chứng về thần kinh, chỉ số IQ sau phẫu thuật 2 năm 6 tháng đạt 85 điểm. Chụp cộng hưởng từ sọ não và toàn bộ tủy sống sau phẫu thuật ở các thời điểm từ sau xạ trị đến 2 năm, không thấy bất thường.



Hình 4.4. Một số hình ảnh về bệnh nhân Nguyễn Văn Minh H

A. Hình ảnh CHT sọ não trước phẫu thuật. B. Hình ảnh CHT sau phẫu thuật: ổ khuyết sọ, không thấy u tồn dư (mũi tên). C. Hình ảnh mô bệnh học (*mã giải phẫu bệnh: 02637/12*)

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

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

Theo bảng 3.25, có 65,5% bệnh nhân sống được theo dõi không có di chứng, còn lại 35,5% bệnh nhân sống có các di chứng ở các mức độ khác nhau. Trong số các bệnh nhân có di chứng, mỗi bệnh nhân có từ 1 đến 3 di chứng khác nhau, rối loạn vận động là di chứng gặp nhiều nhất (84,2% bệnh nhân có di chứng), liệt thần kinh sọ chiếm 9/19 (47,4%). Nghiên cứu của

Tycho và cs (2008) qua theo dõi 31 bệnh nhân u tế bào hình sao tiểu não độ ác tính thấp có di chứng về thần kinh là 43%, số có giảm sút học tập là 19%, số có thay đổi về hành vi và tình cảm là 27%, tuy vậy 100% tự thực hiện được các công việc cá nhân hàng ngày và cảm thấy hài lòng với chất lượng cuộc sống của bản thân [107].

Những năm gần đây, một số tác giả có nghiên cứu thấy tỷ lệ trẻ bị mất ngôn ngữ trong thời gian ngày 1 - 2 sau phẫu thuật vào khoảng 24% [62]. Tuy nhiên, do bệnh nhân của chúng tôi thường phải thở máy từ 2 - 4 ngày sau phẫu thuật nên chúng tôi chưa đánh giá hết được dấu hiệu này.

Theo Richter S và cs (2005) nghiên cứu trên 10 bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ u tiểu não, tác giả thấy rằng chứng rối loạn ngôn ngữ hầu hết được hồi phục sau phẫu thuật 4 tuần [108].

Về vấn đề thay đổi tính nết, nghiên cứu của chúng tôi có 10,9% bệnh nhân sống có thay đổi tính nết rõ rệt do cha mẹ bệnh nhân nhận thấy và được xác nhận lại bởi các nhà tâm lý của khoa Tâm thần, Bệnh viện Nhi Trung ương. Tỷ lệ này ở nghiên cứu của Maja Steinlin và cs (2003) có cao hơn (33%) [109], kết quả chênh lệch này có thể do chuẩn đánh giá khác nhau ở hai nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của Maja Steinlin (2003), cũng cho thấy khối u ở bán cầu tiểu não trái ảnh hưởng nhiều hơn bán cầu tiểu não phải [109], tuy vậy ở nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy rõ khác biệt này.

Đồng thời, tác giả Steinlin không thấy có liên quan tuổi bệnh nhân và kích thước khối u đến các di chứng về nhận thức và tâm lý [109].

4.2.3.2. Tình trạng phát triển trí tuệ sau điều trị

Bảng 3.26, cho thấy chỉ số IQ ở bệnh nhân u tiểu não sống sau điều trị khá cao (trung bình trên 90). Tuy vậy, mức điểm IQ của bệnh nhân u tế bào

hình sao cao hơn của u nguyên tủy bào, mức chênh lệch là có ý nghĩa ($p < 0,05$). Liệu pháp đầy đủ và kết hợp thường có chỉ số IQ kém so với nhóm không xạ trị và điều trị hóa chất.

Bảng 3.26 cho thấy chỉ số IQ nhóm có điều trị xạ thấp hơn nhóm không điều trị xạ là 5,2 điểm, nếu điều trị xạ kèm theo điều trị hóa chất chỉ số IQ thấp hơn nhóm không điều trị xạ và hóa chất là 6,6 điểm, kết quả trên thấp hơn với chênh lệch với điểm IQ trong nghiên cứu của Brenda (2004) và Copeland (1999) thấy rằng có giảm chỉ số IQ 12 - 14 điểm ở nhóm phải điều trị bằng tia xạ, nhận xét này cũng phù hợp với Jacques Grill (2004) [51],[59],[98].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số IQ trung bình cao hơn nghiên cứu của Jacques Grill (2004) bệnh nhân sau phẫu thuật u hố sau còn mức IQ $76 \pm 17,5$ [98], nhưng tương đương với kết quả của Maja Steinlin và cs (2003) khi nghiên cứu 24 bệnh nhân u hố sau sau phẫu thuật cho thấy mức độ nhận thức không giảm đáng kể, chỉ số IQ đạt được 99,1 [109]. Von Hoff (2008), qua theo dõi dọc 23 bệnh nhân u màng não thất thấy điểm IQ ở nhóm trẻ được theo dõi đạt 95,2 [110]. Yule S.M (2001) theo dõi 30 bệnh nhân u tế bào hình sao bậc thấp có điểm IQ sau điều trị phẫu thuật trung bình đạt 79 [111], thấp hơn so với chúng tôi (97,8). Aersen (2004) nhận xét 23 bệnh nhân sau phẫu thuật u tiểu não u sao bào lông lại thấy 65% có thay đổi tính tình ở mức độ khác nhau, 30% có vấn đề về ngôn ngữ, trong đó 24% cần phải theo học ở các lớp đặc biệt [112]. Kim Edelstein và cs (2011) theo dõi những trẻ sau phẫu thuật u nguyên tủy bào thấy điểm IQ giảm 10 - 20 so với trẻ bình thường, trung bình đạt $87,1 \pm 13,1$ [113]. Điểm IQ trong nghiên cứu cũng cao hơn nghiên cứu của Samuel và cs (1988) với theo dõi 15 bệnh nhân u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao sau phẫu thuật 20 tháng, chỉ số IQ trung bình là 81 điểm [114]. Có lẽ sự khác biệt là do nghiên cứu của tác giả đã lâu, số bệnh nhân ít và thời gian theo dõi trung bình ngắn hơn (20 tháng so với 40 tháng).

Steinlin và cs (2003) qua nghiên cứu 24 trường hợp phẫu thuật u hố sau đã thấy 33% thay đổi tâm lý, 12,5% thiếu hụt sự chú ý, nhưng điểm IQ vẫn ở mức bình thường [115].

Theo Roger Packer (1989) trẻ phải điều trị tia xạ vào sọ não có chỉ số IQ trung bình từ 105 (trước điều trị) xuống còn 91 (sau 2 năm điều trị), đối với trẻ dưới 7 tuổi chỉ số còn giảm nhiều hơn (giảm 25 điểm) [7]. Lisi Levisohm (2000) ở Bệnh viện trẻ em Boston (Hoa Kỳ) qua nghiên cứu 48 trẻ u tiểu não trong thời gian từ 1982 – 1997, tác giả thấy có 26,3% bệnh nhân sau điều trị u tiểu não có thiếu hụt về tâm thần ở các mức độ, 37% thiếu hụt về nhận thức ngôn ngữ, 37% thiếu hụt chức năng nhìn xác định không gian, ảnh hưởng đến tâm thần kinh sau phẫu thuật u tiểu não đều xảy ra, tuy nhiên ở các mức độ khác nhau tùy theo loại mô bệnh học khối u [116]. So với tác giả Lisi Levisohm, các thiếu hụt trên trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, các chỉ số tương đương lần lượt là: 10,9% thiếu hụt về tâm thần, 3,6% thiếu hụt về nhận thức ngôn ngữ và 9,1% thiếu hụt về chức năng nhìn (bảng 3.26). Có sự khác biệt trên, có thể do nghiên cứu của Lisi Levisohm đã lâu và cách đánh giá của tác giả chi tiết hơn. Vấn đề này cần có thêm nghiên cứu sâu hơn.

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

Kết quả điều trị u tiểu não theo mô bệnh học của chúng tôi như đã trình bày ở trên cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tử vong cao đặc biệt nổi trội trong năm đầu và khả năng sống thêm của bệnh nhân còn thấp nhiều ở u màng não thất, tiếp đến u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao, mặc dù u tế bào hình sao phần lớn có mức độ ác tính độ thấp nhưng số sống thêm còn thấp hơn so với một số nghiên cứu ở các nước phát triển.

Liên quan đến thời gian nhập viện

Thời điểm xuất hiện triệu chứng đến khi vào viện dưới 60 ngày có tỷ lệ sống sau năm thứ nhất thấp hơn so với nhóm được vào viện từ 60 ngày trở lên, tuy vậy sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Các bệnh nhân lành tính thường tiến triển chậm hơn những bệnh nhân ác tính hơn. Kết quả này phù hợp với nhận xét của Trần Minh Thông (2007), thời gian mang triệu chứng càng dài thì độ ác tính càng thấp và tiên lượng sống càng dài hơn [49].

Liên quan đến nhóm tuổi

Biểu đồ 3.7 cho thấy nhóm tuổi 0 - 4 tuổi có tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân u nguyên tủy bào và u màng não thất (13/15 bệnh nhân 86,7% và 11/13 bệnh nhân 84,6%). Nhóm tuổi 10 - 15 ở bệnh nhân u tế bào hình sao có tỷ lệ tử vong thấp nhất (1/9 bệnh nhân 11,1%). So sánh các nhóm tuổi ảnh hưởng đến tử vong trong thời điểm năm đầu điều trị các trẻ ở nhóm tuổi 0 - 4 tuổi có tỷ lệ tử vong cao nhất.

Kết quả nghiên cứu về tử vong liên quan đến nhóm tuổi, nhận xét của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của Undjian (1989) tại Bulgaria qua 100 bệnh nhân u tế bào hình sao tiểu não, tiên lượng xấu hơn ở nhóm trẻ dưới 4 tuổi [99]. Nghiên cứu cũng phù hợp với nhận xét của Jeffrey (1982) tuổi càng nhỏ, tiên lượng sống càng thấp [41].

Chúng tôi cho rằng ở nhóm tuổi từ 0 - 4 tuổi cả u nguyên tủy bào và u màng não thất không được chỉ định xạ trị. Trẻ càng nhỏ khả năng phẫu thuật và hóa chất còn bị ảnh hưởng do thể trạng sức khỏe của bệnh nhân yếu.

Liên quan kích thước khối u với thời điểm tử vong.

Bảng 3.27 có 69 bệnh nhân tử vong trong đó 54 (78,3%) bệnh nhân tử vong trong năm đầu. Nhóm có kích thước < 3 cm tử vong 4 trường hợp trong 5

năm, nhưng 3 tử vong trong năm đầu và 1 trong năm thứ 2. Nhóm kích thước u từ 3 - 5 cm có 62 bệnh nhân tử vong thì tử vong trong năm đầu là 48, năm thứ 2 là 10, có 4 bệnh nhân tử vong trong 3 năm còn lại. Nhóm có kích > 5 cm có 3 trường hợp tử vong thì tất cả đều xảy ra trong năm đầu tiên. Rõ ràng kích thước khối u có xu hướng càng lớn thì kết quả điều trị phẫu thuật càng khó khăn. Vì khối u càng lớn thì khả năng chèn ép tổ chức kế cận càng nhiều đặc biệt là não thất bên, gây ứ dịch não tủy là tăng áp lực nội sọ. Đồng thời khối u có khả năng di căn hoặc xâm lấn thân não dễ gây tử vong.

Tuy vậy tại bảng 3.9, có sự khác biệt giữa tỷ lệ sống qua năm thứ nhất ở nhóm u có đường kính trung bình cao hơn, điều này có thể lý giải kích thước lớn hơn thường ở nhóm u tế bào hình sao (bảng 3.12 và 3.14) là nhóm có tiên lượng bệnh tốt hơn.

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

Theo bảng 3.28, số trường hợp di căn tủy 100% tử vong trong năm thứ nhất. Nhóm có xâm lấn thân não đơn thuần có 13 trường hợp/trên 69 trường hợp tử vong trong 5 năm thì tử vong trong năm thứ nhất là 11 trường hợp, còn lại 2 trường hợp tử vong trong năm thứ 2. Nhóm có xâm lấn thân não và di căn xuống tủy sống có 5 trường hợp thì tử vong hết trong năm thứ nhất.

Theo Packer (1999), các u nguyên tủy bào chưa có xâm lấn vùng lân cận, nếu được điều trị theo đúng phác đồ tỷ lệ sống sau 5 năm là 80% [43]. Fiorillo Amedeo (2008), các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng trẻ u não là khả năng phẫu thuật hết u, loại mô bệnh học, xâm lấn và di căn khối u, khả năng đáp ứng điều trị xạ và hóa chất[117].

Kết quả về tỷ lệ sống sau 5 năm của chúng tôi là thấp, đặc biệt với u nguyên tủy bào. Chúng tôi cho rằng các trường hợp liên quan đến sự xâm lấn

thân não và di căn xuống tủy sống sẽ ảnh hưởng các chức năng sống và vận động của bệnh nhi làm cho bệnh nhân dễ dẫn đến tử vong sớm.

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

Bảng 3.29, có so sánh sự tử vong của các u mô bệnh học tiểu não. U màng não thất có tỷ lệ tử vong cao nhất trong năm điều trị đầu tiên (58,8%) sau đến u nguyên tủy bào (54,1%), rồi u tế bào hình sao (31%), cuối cùng là các u khác (25%) với sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,038$).

U tế bào hình sao có tỷ lệ sống qua năm đầu điều trị là 69%, cao hơn hẳn so với u nguyên tủy bào và u màng não thất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Bảng 3.18 đã cho thấy tỷ lệ bệnh nhân sống đến thời điểm kết thúc nghiên cứu u tế bào hình sao cũng cao hơn hẳn u nguyên tủy bào và u màng não thất ($p < 0.001$).

Theo một nghiên cứu của Spiros Sgouros và cs ở Bệnh viện Đại học Birmingham (Anh) về theo dõi 97 trẻ u tế bào hình sao từ năm 1959 đến 1991, cho thấy tỷ lệ sống sau 10 năm là 65,8% [105]. Đường Kaplan - Meier cho thấy hơn 70% số tử vong xảy ra vào năm thứ nhất. Các u nguyên tủy bào và u màng não thất theo các thông báo quốc tế cũng có tỷ lệ tử vong thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [63],[105],[94].

Liên quan đến mức độ ác tính của khối u

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

Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế mức độ ác tính càng cao thì tỷ vong của bệnh nhân sẽ xảy ra sớm hơn. Tỷ lệ tử vong sau 5 năm của tôi cao hơn của nhiều nghiên cứu quốc tế về các mức độ ác tính [45],[98].

Liên quan đến phẫu thuật cắt u

Phẫu thuật cắt bỏ khối u là liệu pháp điều trị đầu tiên của chúng tôi, bảng 3.29 đã cho thông tin phẫu thuật cắt bỏ hết u (xác định trên hình ảnh cộng hưởng từ) thì thấy tỷ lệ tử vong thấp 18,8% so với không cắt được hết khối u là 75% ($p < 0,001$). Tuy nhiên, chúng tôi thấy nếu chỉ phẫu thuật đơn thuần các bệnh nhân đều tử vong trong năm đầu (trừ trường hợp u tế bào hình sao độ thấp) nếu không kết hợp liệu pháp xạ trị hay hóa chất hoặc cả hai liệu pháp này (bảng 3.21, 3.22, 3.24).

Tuân thủ điều trị theo liệu pháp

Trong bảng 3.29, chúng tôi thấy trong số trẻ được tuân thủ tốt liệu trình điều trị có 61 (58,7%) sống qua năm thứ nhất, trong khi ở nhóm không tuân thủ liệu trình điều trị chỉ có 6 (30%) trường hợp sống qua năm thứ nhất. Sự khác biệt rất có ý nghĩa ($p < 0,005$). Đây là vấn đề không mong muốn của chúng tôi vì do nhiều yếu tố mà các gia đình bệnh nhi quyết định không tuân thủ theo các liệu trình điều trị. Điều này có thể đã góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Một số nguyên nhân chính ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Chúng tôi có thể rút ra một số yếu tố cũng có thể là nguyên nhân liên quan đến kết quả điều trị trong nghiên cứu này về sự sống thêm hoặc tử vong của trẻ mắc u tiểu não:

- Tuổi bệnh nhân mắc bệnh càng nhỏ bệnh càng nặng đặc biệt những trẻ dưới 4 tuổi.
- Bệnh nhân đến Bệnh viện chuyên khoa thường chậm do chẩn đoán muộn ở tuyến cơ sở hoặc do gia đình chậm phát hiện nhất là đối thể bệnh tiến triển chậm như u tế bào hình sao độ thấp.
- Khối u đã đến giai đoạn xâm lấn và di căn và chèn ép các tổ chức hoặc hệ thống não kế cận.
- Các thể mắc bệnh theo u mô bệnh học nặng nhất là u màng não thất rồi tiếp theo u nguyên tủy bào. U tế bào hình sao phần nhiều là bậc thấp nên tỷ lệ tử vong thấp và thời gian sống thêm dài hơn các loại u mô bệnh học khác.
- Khối u có độ ác tính cao chiếm tỷ lệ nhiều hơn. Nghiên cứu của chúng tôi đối với u tế bào sao bậc thấp lành tính nhưng tỷ lệ trẻ có thời gian sống thêm vẫn còn thấp hơn so với các nước phát triển.
- Bệnh nhân của chúng tôi được phẫu thuật cắt u, nhưng còn ít trường hợp phối hợp với các liệu pháp điều trị ung thư sau phẫu thuật. Các trường hợp dưới 6 tuổi chưa được chỉ định liệu pháp xạ trị, nên rất ít trẻ được xạ trị sau phẫu thuật ở những trẻ mắc u nguyên tủy bào và u màng não thất, một số nhỏ kết hợp liệu pháp hóa chất và chỉ có 19/124 được sử dụng điều trị các liệu pháp đầy đủ: phẫu thuật+xạ trị+hóa chất.
- Đa số (83,9%) các gia đình tuân thủ liệu trình điều trị.

KẾT LUẬN

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

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

- Tuổi mắc bệnh trung bình: 6,2 tuổi. Các u nguyên tủy bào và u tế bào hình sao gặp nhiều nhất ở 5 - 9 tuổi, tuy nhiên, u màng não thất gặp ở tuổi thấp hơn là 0 - 4 tuổi. Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ theo tỷ lệ là 1,58/1.
- Bệnh nhi thường nhập viện muộn trung bình là 58,1 ngày.
- Biểu hiện lâm sàng chung là nôn 89,5%, đau đầu 81,5%, phù gai thị 54,4%, mất điều hòa động tác 89,5 %, loạn choạng 87,9%, run chi 32,3%. Các triệu chứng theo mô bệnh học của u nguyên tủy bào, u tế bào hình sao như u tiểu não nói chung, riêng u màng não thất như nhức đầu và nôn thấp hơn rõ rệt.
- Vị trí khối u trên hình ảnh cộng hưởng từ gặp nhiều ở vùng thùy nhộng chiếm 71,8%; giới hạn khối u rõ chiếm 70,2%; khối u có kích thước từ 3 - 5 cm 81,5%; giãn não thất 85,5%; xâm lấn thân não 15,3% và di căn tủy 7,3%.
- Hình ảnh cộng hưởng từ khối u theo mô bệnh học:
 - + U nguyên tủy bào thường gặp ở thùy nhộng 91,8%, ranh giới rõ 63,9%.
 - + U tế bào hình sao gặp ở bán cầu 28,6%, thùy nhộng 38,1%, cả bán cầu và thùy nhộng là 33,3% và là khối u duy nhất có dạng nang dịch (78,6%).
 - + U màng não thất thường gặp ở thùy nhộng (88,2%).
 - + U nguyên tủy bào và u màng não thất có di căn tủy và xâm lấn thân não.
- Mô bệnh học: u nguyên tủy bào chiếm 49,2%, u tế bào hình sao 33,9%, u màng não thất 13,7%, các loại u khác ít gặp 3,2%.
 - + Tất cả u nguyên tủy bào có độ ác tính độ IV.
 - + U tế bào hình sao có độ ác tính bậc thấp chiếm 92,9%.
 - + U màng não thất có độ ác tính bậc thấp là 64,7%.

2. Đánh giá kết quả điều trị

- Kết quả điều trị chung:

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

- Kết quả điều trị theo thể mô bệnh học

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

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

1. Cần phát hiện sớm, chẩn đoán và điều trị kịp thời bệnh u tiểu não sẽ giảm tử vong và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.
2. Điều trị u tiểu não trước tiên cần phải phẫu thuật lấy hết u. Đối với khối u nguyên tủy bào và khối u màng não thất, điều trị kết hợp với xạ trị hoặc/và hóa chất. Phác đồ kết hợp 3 liệu pháp phẫu thuật, xạ trị, hóa chất có kết quả tốt hơn.
3. Cần nhiều nghiên cứu sâu hơn nữa về các phác đồ điều trị và tiên lượng đối với từng loại u mô bệnh học, bệnh lý gien trong u tiểu não.

MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Luận án được thực hiện ở giai đoạn đầu điều trị ung bướu tại Bệnh viện Nhi Trung ương với sự điều hành của nhóm điều trị ung thư thần kinh gồm nhiều chuyên khoa cộng tác, như nội ngoại thần kinh, ung thư, chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh học...; Đề tài thực hiện còn trải rộng về u tiểu não trên các khía cạnh: lâm sàng và điều trị các thể bệnh học khối u, với mục đích tìm hiểu những đặc điểm chung, chưa đi sâu vào từng loại u theo mô bệnh học.

Vấn đề điều trị ung thư thần kinh ở trẻ em vẫn còn nhiều khó khăn về chi phí thuốc men, nhận thức của gia đình còn hạn chế, một phần do hiểu biết, phần do điều kiện kinh tế, nên trong quá trình thực hiện đề tài không tránh khỏi những kết quả chưa theo mong muốn.

CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pollack I.F** (1994). “Brain tumours in children”. *N Engl J Med*, 331: 1500-7.
2. **Michael E. Cohen and Patricia K. Duffner** (2006). “Tumors of the brain and spinal cord, including leukemic involvement”. In Kenneth F.S, Stephen A, Donna M. F: *Pediatric Neurology principles and practice*, volum 2, Fouth Edition, pp 1687 - 1757.
3. **Gjerris F, Agerlin N, Borgesen S.E et al** (1998). Epidemiology and prognosis in children treated for intracranial tumours in Denmark 1960 - 1984. *Child's Nervous System*. Issue 14, page 302-11.
4. **Kenneth CK, Sasan A, Nabila M.A et al** (2013). “Epidemiology of primary brain tumours in childhood and adolescence in Kuwait”. Springer plus, 2013, 2: 58.
5. **Chang T** (1993). “Posterior Cranical fossa tumour in childhood”. *Neuroradiology*: 35 (4), 274 - 8.
6. **Roger J. Packer, Henry S. Friedman, Larry E. Kun and Gregory N. Fuller** (2002). “Tumors of the brain stem, cerebellum and fourth ventricle”, *Neuro-oncology*, chapter 6, 171 - 192.
7. **Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, et al** (1989). A prospective study of cognitive function in children receiving whole brain radiotherapy and chemotherapy: 2 years result. *J Neurosurg*, (70) 707 - 713.
8. **John F.K, Sarah Z R and Joann L A** (2011). “Brain tumours in childhood”. In Robert M K, Joseph W S, Nian F S, Richard E B (editors): *Nelson Textbook of pediatrics*, 19th Edition, pp 1746-52.
9. **Nguyễn Chương** (1989). *Góp phần nghiên cứu vấn đề chẩn đoán u tiểu não trẻ em*, Luận án phó tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.

10. **Nguyễn Thị Quỳnh Hương (1996)**. *Đôi chiếu lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính u tiểu não trẻ em*. Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. **David NL, Hiroko O, Otmar DW, Webster KC (2007)**. WHO classification of Tumours of the Central Nervous System. *International Agency for Research on Cancer*, 4th Edition 14-228.
12. **Jean Aicardi (2009)**. “Tumours of the central nervous system and other space - occupying lesions”. In *Diseases of the nervous system in childhood*, 3rd Edition, Mac Keith Press, London, 501-80.
13. **Hoàng Đức Kiệt (2008)**. “Phương pháp tạo ảnh cộng hưởng từ”, trong *Thực hành lâm sàng thần kinh học*, tập IV, Nhà xuất bản Y học, 124 - 54.
14. **Melissa Turner (2012)**. Quantification of standy balance in survivors of childhood posterior fossa tumor. *Paper presented at the Faculty of Medicine for obtaining masters degree in Rehabilitation Sciences, School of Rehabilitation, Faculty of Medicine Canada*, 3-10.
15. **Packer RJ, Bilaniuk LT, Cohen BH (1988)**, “Intracranial visual pathway gliomas in children with neurofibromatosis”. *Neurofibromatosis 1*, 212-22.
16. **Quinn T.O, Peter M.B, Carol K et al (2015)**. Alex’s Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007- 2011. *Oxfordjournals, Neuro-oncology*, Volum 16, issue 10.
17. **Akay K.M, Izci Y, Baysefer A et al (2004)**. “Surgical Outcomes of Cerebellar Tumours in Children”. *Pediatr Neurosurg*, Issue 40, page 220-225.
18. **Kimber - Gray - Stackpole’s (1993)**. *Anatomy and physiology* 17th Edition, Page 540-569.

19. **Võ Thị Phương Mai, Cung Thị Tuyết (2006)**, “U não”, Trong *Bệnh ung thư trẻ em*, Nxb Hà Nội, Tr 154 - 166.
20. **Nguyễn Quang Quyền (1993)**. “Thần kinh trung ương”, *Bài giảng Giải phẫu học*, tập II Nhà xuất bản y học. Tr 218 - 294.
21. **Lê Xuân Trung (2003)**. “U não trẻ em”, *Bệnh học phẫu thuật thần kinh*. Nhà xuất bản y học. Tr 167-80.
22. **Maja Steinlin (2007)**. The cerebellum in cognitive processes: Supporting studies in children. *The cerebellum*, 6, 237-41.
23. **David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler et al (2007)**, The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, Vol 114 (2), 97 - 109.
24. **Caldarelli M, Massimi L, Kondageski C (2004)**, “Intracranial midline dermoid and epidermoid cyst in children”. *J Neurosurg* 100: 473-80.
25. **Cohen BH, Handler MS, De Vivo DC (1988)**, “Central nervous system melanotic neuroectodermal tumor of infancy: value of chemotherapy in management”. *Neurology* 38: 163-4.
26. **Stewart T. G, Holmes G. M (1904)**. Symptomatology of cerebellar tumours, *Brain*, 27, pp 522 - 592.
27. **Ninh Thị Úng (2010)**. “U não”. Trong *Lâm sàng bệnh thần kinh trẻ em*, Nhà xuất bản y học, Tr 201 - 212.
28. **Nguyễn Tố Mai (1994)**. *Một số nhận xét lâm sàng và cận lâm sàng trên 42 trường hợp u não trẻ em*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
29. **Nazar G. B, Hoffman H.J. et al (1990)**. Infratentorial ependymomas in childhood: Prognostic factors and treatment, *J. Neurosurg*, 72 (3), pp 408 - 17.

30. **Charles H Davis, Vijay M Joglekart** (1981). Cerebellar astrocytomas in children and young adults, *J of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 44, 1687-758.
31. **Hoàng Đức Kiệt** (2004). “Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hỗ trợ về thần kinh”, trong *Thần kinh học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, 119-39.
32. **Peter C. Burger** (2007). AFIP Atlas of tumor pathology: Tumors of the central nervous system. The American Registry of Pathology Washington, DC. Pp 5 – 510.
33. **Yuh E.L, Barkovich A.J, Gupta .N** (2009). Imaging of MRI and CT, *Childs Nerv Syst*, 25, 1203 - 13.
34. **Denise Leung, Xiaosi Han, Tom Mikkelsen et al** (2014). Role of MRI in Primary Brain Tumor Evaluation, *J National Comprehensive Cancer Network*, Volume 12, 1561-68.
35. **Michael J. P, Maria J B, Nolan A et al** (2013). “Conventional and advanced MRI feature of Pediatric Intracranial tumours: Posterior fossa and suprasellar umours”. *American Journal of Roentgenology*, Volum 200, N⁰5, 1077-1088.
36. **Bailey P, Cushing H** (1925). Medulloblastoma cerebellar a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatry*, 14, 192 - 223.
37. **Henry S. Friedman** (2014). Childhood Brain and Spinal Cord Tumors. *Childhood cancer (USA)*, 2nd edition, 25 - 150.
38. **Stefan Rutkowski, Udo Bode, Frank Deihein et al** (2005). Treatment of Early Childhood medulloblasoma by Postoperative Chemotherapy Alone, *The New England Journal of Medicine*, (352), 978-986.

39. **Tonnessen B.J, Helseth E.** (2007). Management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: Role of tumor surgery. *Pediatr Neurosurg*, 43, 92-96.
40. **Tonnessen B.J, Helseth E, Scheie D, et al.** (2002). Long - term outcome after resection of benign cerebellar astrocytomas in children and young adult (0-19 years): Report of 110 consecutive cases. *Pediatr Neurosurg*, 37, 71-80.
41. **Jeffrey C. Allen, and Fred Epstein** (1982), Medulloblastoma and other primary malignant neuroectodermal tumors of the CNS: The effect of patients' age and extent of disease on prognosis. *Journal of Neurosurgery*, Vol 57(4), 446 - 451.
42. **Vijay Ramaswamy, Marc Remke, Xin Wang et al** (2014), Duration of the pre - diagnostic interval in medulloblastomas is subgroup dependent. *Pediatric Blood & Cancer*, 61, 1190 - 1194.
43. **Roger J. Packer, Philip Cogen, Gilbert Vezina et al** (1999), Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-Oncology*, (1), 232 -250.
44. **Harvey Cushing** (1927). The intracranial tumors of preadolescence. *Am J Dis Child*, 33 (4), 551 - 584.
45. **Harvey Cushing** (1931). Experiences with the cerebellar astrocytomas. A critical review of seventy - six cases. *Surg Gynec Obstet* (52) 129 - 204.
46. **Ringertz Nils, Nordenstam Hans** (1951). Cerebellar astrocytomas. *J of Neuropathology & Experimental Neurology* 10 (4) 343 - 367.
47. **Ken Winston, Floyd H Gilles, Alan Leviton, et al** (1977). Cerebellar gliomas in children. *J of the National Cancer Institute*, 58 (4), 833-838.

48. **Janisch W, Schreiber D, Martin H, Gerlach H.** (1985), “Diencephalic pilocytic astrocytomas with clinical onset in infancy”. *Zentralbl Allg Pathol* 130: 31-43.
49. **Trần Minh Thông** (2007), Đặc điểm giải phẫu bệnh của 1187 ca u sao bào, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, tập 11, (3), 41- 46.
50. **Dirven C.M.F, Moij J.J.A and Molenaar W.M** (1997). Cerebellar pilocytic astrocytoma: a treatment protocol based upon analysis of 73 cases and review of the literature. *Child’s Nerv Syst*, 13, 17-23.
51. **Donna R. Copeland, Card deMoor, Bartlett D. Moore, et al** (1999), Neurocognitive Development of Children After a Cerebellar Tumor in Infancy: A longitudinal Study, *J of Clinical Oncology*, 17(11), 3476-86.
52. **Tihan T, Fisher PG, Kepler JL, et al** (1999), “Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a favorable outcome”. *J Neuropathol Exp Neurol*, 58: 1061-68.
53. **Maher C.O., Friedman J.A, Raffel C.** (2003). “Posterior fossa tumors in children”, in Batjer HH, Loftus CM (eds). *Textbook of Neurological Surgery: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, P985.
54. **Ninh Thị Ứng, Thành Ngọc Minh** (1999). Tình hình u não trẻ em tại Viện Nhi trong 2 năm qua, *Tạp chí thông tin y dược, số đặc biệt chuyên đề ung thư*, 185-185-187.
55. **Phạm Minh Thông** (2004). *Điện quang thần kinh*, Nhà xuất bản Y học, 2-91.
56. **Nguyễn Công Khanh** (2009). Nguyên lý điều trị ung thư trẻ em, *Tạp chí Nhi khoa*, Tập 2, số 2, 7- 18.
57. **Sonia Partap, Paul Graham Fisher** (2007), Update on new treatments and developments in childhood brain tumors, *Current Opinion in Pediatrics*, 19, 670-74.

58. **Pollack IF** (1999), "Pediatric brain tumors". *Semin Surg Oncol*, 16: 73-90.
59. **Brenda J.S, Eric Buffet, Mark L.G et al** (2004). Change in Neurocognitive Functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol*, 22, 706-13.
60. **Matsutani M, Sano K, Takakura K** (1997), "Primary intracranial germ cell tumours: a clinical analysis of 153 histologically verified cases", *J Neurosurg*, 86: 446-455.
61. **Patricia K.D, Marc E.H, Jeffrey P.K et al** (1993). Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors, *The New England Journal of Medicine*, Volume 328, N^o24, 1725 - 32.
62. **Patricia L. Robertson, Karin M. Muraszko, Emiko J. Holmes et al** (2006), Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study the Children's Oncology Group, *Journal Neurosurgery: Pediatrics*, vol 105 (6), 444-451.
63. **Brad J Zebrack, James G Gurney, Kevin Oeffinger et al** (2004). Psychological Outcomes in Long - Term Survivors of Childhood Brain Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study, *J of Clinical Oncology*, 999-1006.
64. **Roger E. Taylor, Clifford C. Bailey, Kath Robinson, et al** (2003). Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma. *J of Clinical Oncology*, 21 (8), 1581-91.
65. **Roger J. Packer, Tianni Zhou, Emi Holmes et al** (2013). Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of children's: Oncology Group Trial A9961, *Neuro - Oncology*, 15 (1), 97 - 103.

66. **Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al** (2006). Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average - risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24 (25) 4202 - 4208.
67. **Bleyer A** (2007). "Principles of treatment of childhood cancer". In Berhman, Kliegman, and Jenson and Stanton (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition, Saunders*. pp: 2108-2116.
68. **Makin G, Meyer S** (2008). "Principles of Therapy in Oncology", In: Leil Pater Helms, Roselind Smith, Stuart Logan (eds), *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 7th ed*, 2008: 999-05.
69. **Shamberger RC, Jaksic T and Ziegler MM** (2006). "General of surgery". In Pizzo PA, Poplack DG (editors). *Principle and Practice of Pediatrics, Oncology, 4th edition*. Philadelphia, Lippincott Williams, pp: 405-20.
70. **Tarbell NJ and Kooy HM** (2006). "General Principles of Radiation Oncology". In Pizzo PA, Poplack DG (editors). *Principle and Practice of Pediatrics, Oncology, 4th edition*. Philadelphia, Lippincott Williams, pp: 421-32.
71. **Guinan EC, Krance RA and Lehmann LE** (2002). "Stem cell transplantation in pediatric oncology". In Pizzo PA, Poplack DG, *Principle and Practice of Pediatric Oncology, 4th edition*. Philadelphia, Lippincott Williams 2002, pp: 429-52.
72. **Cheung NKV and Rooney CM** (2002). "Principles of immune and cellular ttherapy". In Pizzo PA, Poplack DG, *Principle and Practice of Pediatric Oncology, 4th edition*. Philadelphia, Lippincott Williams, pp: 381-408.

73. **Blatt J, Dreyer A.** (2002). “Late effects of childhood cancer and its treatment”. In Pizzo PA, Poplack DG (editors). *Principles and Practice of Pediatric, Oncology*, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Winkins, pp 1431-61.
74. **Andrew S. Bradlyn** (2004). Health - related quality of life in pediatric oncology; current status and future challenges”. *J pediatr Oncol Nurs*, 21, 137-140.
75. **Balis F.M, Holconberg J.S, and Blaney S.M** (2002). “General principles of chemotherapy”. In Pizzo PA, Poplack DG (editors). *Principles and practice of pediatric, oncology*, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Winkins, 2002, pp 237-308.
76. **Brenner MK** (2002). “Gene Transfer and the Treatment of Pediatric Malignancy”. In Pizzo PA, Poplack DG, *Principle and Practice of Pediatric Oncology*, 4th edition. Philadelphia, Lippincott Williams, pp: 453-64.
77. **Dickerman JD** (2007). “The late effects of childhood cancer therapy”. *Pediatrics*, 119: 554-68.
78. **Trần Văn Học, Nguyễn Thị Bích Vân, Ninh Thị Ứng và cs** (2009). Đặc điểm lâm sàng và phân loại u não ở trẻ em trong 5 năm (2003 - 2008) tại Bệnh viện Nhi Trung ương, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 356, 46-52.
79. **Hoàng Thị Năng** (2014). *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học và biểu hiện lâm sàng theo vị trí u não ở trẻ em*. Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
80. **Peter Kaatch, Christian H. Rickert, Joachim Kuhl et al** (2001). “Population - based epidemiologic data on brain tumours in German children”. *Cancer*, Volue 92, Issue 12, Pages 3155-14.

81. **Coppes M, Tubergen DG, Arceci RJ** (2001). "Pediatric oncology in the 21st century: I and II". *Hematol Oncol clin North Am*; 15: 631-910.
82. **Carlos F, Torres M.D. et al** (1994). Surveillance scanning of children with Medulloblastoma, *Neur Engl Jour of Med*, 330 (13), pp 892 -95.
83. **Shawna L. P, Wilburn E. R, and Amar G** (2007). Understanding the Cognitive Impact on Children Who are Treated for Medulloblastoma, *Journal of Pediatrics Psychology* 32(9), pp 1040 - 1049.
84. **Woo S.Y, Donaldson S.S, Cox R.S** (1988). Astrocytoma in children: 14 years' experience at Stanford University Medical Center. *J. Clin Oncol*, 6 (6), 1001 - 1007.
85. **Gerald M.F.** (2001). *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and symptoms Approach, fourth edition*, pp 97 - 116.
86. **Guy L.O, Davis H, and Barnes W** (1956). Brain tumours in children: clinical analysis of 164 cases. *Pediatrics*, 18 (6), 856-70.
87. **Daria Riva and Cesare Giorgi** (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain*, Issue 123, pp. 1051 - 1061.
88. **Edgardo Schijman, Jonathan C.P, and Harold L.R et al** (2004). Management of hydrocephalus in posterior fossa tumors: how, what, when?. *Childs Nerv Syst*, 20, 192-94.
89. **Anthony J. Raimondi, Tadanori Tomita** (2012). Hydrocephalus and infratentorial tumors: Incidence, clinical picture, and treatment. *J of Neurosurgery*, 116 (5); 174 - 182.
90. **Culley D.J, Berger M.S, Mitchel S et al** (1994). An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children. *Neurosurgery*, volume 34, issue 3, 402-8.

91. **William T.O** (2013). “Imaging of primary posterior fossa brain tumours in children”, *Journal of the American osteopathic college of radiology*, vol 2, issue 3, 2-12.
92. **Desai K.I, Nadkarni T.D, Muzumdar D.P et al** (2001). Prognostic factor for cerebellar astrocytomas in children: A study of 102 cases, *Pediatr Neurosurg*, 35, 311-17.
93. **Bakish J, Hargrave D, Tariq N, et al** (2003), Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*, 98 (5), 1014-1020.
94. **Pierre - Kahn A, Hirsch JE, Roux F.X.** (1983), “Intracranial ependymoma in childhood. Survival and functional results in 47 cases”, *Childs Brain*, 10: 145-156.
95. **Christian H. R, Werner P** (2001). Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child’s Nervous System*, Volume 17, Issue 9, pp503 - 511.
96. **Gjerris V Murali, Sidda Reddy, Seethiah S, et al** (1978). Clinicopathological study of cerebellar astrocytoma: report of thirty cases. *J of Evolution of Medical and Dental Sciences*, vol 2, issue 43, 8365-71.
97. **Donna R. Copeland, Carl deMoor, Bartlett D. Moore , et al** (1999). Neurocognitive Development of Children After a Cerebellar Tumor in Infancy: A Longitudinal Study, *Journal of Clinical Oncology*, 17 (11), 3476-86.
98. **Jacques Grill, Delphine V, Virginie, et al** (2004). Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage, *Journal of Neurosurgery*, Vol 101, N° 2, pp 152 - 158.

99. **Undjian S, Marinov M, Georgiev K.** (1989). Long term follow - up after surgical treatment of cerebellar astrocytomas in 100 children, *Childs nerv syst*, (2), 99-101.
100. **Heiskanen O., Lehtosalo J.** (1985). Surgery of cerebellar astrocytomas, ependymomas and medulloblastomas in children. *Acta Neurochirurgica*, volum 78, issue 1, 1-3.
101. **Jacqueline R.F, George J.D, and John T.F.** (1984). Medulloblastoma in childhood an epidemiological study. *Journal of Neurosurgery*, vol 64, N^o.4, pp 657- 664.
102. **Nicholas G.G and Amar G** (2008). Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood, *J Child Neurol*, Volume 23, Issue 10, 1149-59.
103. **Perez-Martinez A, Quintero V, Vicent MG** (2004), "High - dose chemotherapy with autologous stem cell rescue as first line of treatment in young children with medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumours". *J Neurooncol*, 67: 101-56.
104. **Farideh Nejat, Mostafa El Khashab, James T Rutka** (2008). Initial management of childhood brain tumors: Neurosurgical considerations. *J Child Neurol*, 23(10), 1136-48.
105. **Spiros Sgouros, Paul W. Fineron, and Anthony D. Hockley** (1995). Cerebellar astrocytoma of childhood: long - term follow - up. *Child's Nerv Syst*, (1995), 11, 89-96.
106. **Lyons MK, Kelly PJ** (1991), "Posterior fossa ependymomas: report of 30 cases and review of the literature", *Nerosurgery* 28: 659-65.

107. **Tycho J. Z, Andrea P, Barbara D, et al** (2008). Outcome of children with low - grade cerebellar astrocytoma: long-term complications and quality of life, *Childs Nerv Syst*, 24, 1447 -55.
108. **Richter S, Schoch B, Ozimek A et al** (2005). Incidence of dysarthria in children with cerebellar tumors: a prospective study, *Brain and Language*, Volume 92, Issue 2, 153 - 67.
109. **Maja S, Sara I, Prisca Z, et al** (2003). Neuropsychological long - term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood, *Brain*, 126, 1998 - 2008.
110. **Katja von Hoff, Virginie Kieffer, Jean-Louis Habrand, et al** (2008). Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC Cancer*. 8(15), 1471-80.
111. **Yule S.M, Hide T.A, Cranney M et al** (2001). Low grade astrocytomas in the West of Scotland 1987-96: treatment, outcome, and cognitive functioning. *Arch Dis Child*, 84, 61-64.
112. **Aarsen F.K, Van Dongen H.R, Paquier P.F et al** (2004). Long - term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery, *Neurology*, 62, 1311-16.
113. **Kim Edelstein, Brenda J.Spiegler, Sharon Fung et al** (2001). Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro-Oncology*, 13 (5), 536-45.
114. **Samuel L, Paul M. Z, et al** (1988). Assessment of quality of survival in children with medulloblastoma and cerebellar astrocytoma, *Cancer*, (62), 1215 - 22.

115. **Steinlin M, Imfeld S, Zulauf P et al** (2003). Neuropsychological long - term sequelae after posterior fossa tumours resection during childhood. *Brain*, 126(9), 1998-2008.
116. **Lisi L, Alice C. G, and Jeremy D. S** (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population, *Brain*, Issue 123, 1041 - 1050.
117. **Fiorillo, Amedeo** (2008). Different Treatment Strategies for Pediatric Brain tumours. *Current pediatric reviews*, vol 4, N°3, 178-186.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU BỆNH NHÂN U TIÊU NÃO
SỐ TT.....

ID:.....

1. Họ tên:.....
2. Địa chỉ.....
3. Tuổi.....
4. Giới: 1. Nam 2. Nữ
5. **Triệu chứng khởi phát:**
 1. Đau đầu
 2. Nôn
 3. Liệt/yếu chi
 4. Co giật
 5. Khác (ghi rõ).....
6. Ngày khởi phát:.....
7. Thời gian từ khi khởi phát đến khi nhập viện lần đầu: ngày
8. Triệu chứng đau đầu: 1. Có 2. Không
9. Triệu chứng Nôn hoặc buồn nôn: 1. Có 2. Không
10. Liệt chi: 1. Có 2. Không
 - 10a. Nếu có 1. Liệt 1 chi 2. Liệt nửa người
 3. Liệt 2 chân 4. Liệt 2 tay 5. Liệt tứ chi.
11. Liệt TK sọ: 1. Có 2. Không
 - 11a. Nếu có 1. Dây VI 2. Dây VII 3. Nhiều dây
12. Hội chứng tiểu não:
 1. Có 2. Không 3. Không xác định
13. Loạng choạng
 1. Có 2. Không 3. Không xác định
14. Mất điều hòa động tác
 1. Có 2. Không 3. Không xác định
15. Rung giật nhãn cầu
 1. Có 2. Không 3. Không xác định

16. Run tay chân

1. Có 2. Không 3. Không xác định

17. Rối loạn ngôn ngữ

1. Có 2. Không 3. Không xác định

18. Giảm trương lực cơ

1. Có 2. Không 3. Không xác định

19. Triệu chứng Co giật: 1. Có 2. Không

19a. Nếu có

1. Giật toàn thân
2. Giật cục bộ
3. Không xác định

20. RL tri giác : 1. Có 2. Không

20a. Nếu có

1. Lơ mơ 2. Li bì 3. Hôn mê

21. Dấu hiệu màng não: 1. Có 2. Không

22. Dấu hiệu Babinski: 1. Có 2. Không

22a. Nếu có

1. Một bên 2. Cả 2 bên. 3. Không xác định

23. Nhìn đôi: 1. Có 2. Không 3. Không xác định

24. Giảm/ Mất thị lực

1. Có 2. Không 3. Không xác định

25. Soi đáy mắt: 1. Có 2. Không

Nếu có

- 25a. Tình trạng phù gai thị:* 1. Có 2. Không 3. Không xác định

26. Vòng đầu to: 1. Có 2. Không

27. Nghe cổ: 1. Có 2. Không

28. Xét nghiệm máu 1. Có 2. Không

Nếu có:

28a. Số lượng hồng cầuHC ($\times 10^3/\text{mm}^2$)

28b. Huyết sắc tố g/L

28c. Số lượng bạch cầuBC (\times /mm^2)

28d. Số lượng tiểu cầuTC ($\times 10^3/\text{mm}^2$)

29. Vị trí khối u:

1. Thùy nhộng, 2. Bán cầu TN

3. Thùy nhộng + Bán cầu TN

30. Đường kính TB khối u:mm

31. Ranh giới khối u: 1. Rõ 2. Không rõ 3. Không xác định

32. Tính đồng nhất của khối u:

1. Có 2. Không 3. Không XĐ

33. Tính ngấm thuốc của khối u:

1. Nhiều 2. Ít 3. Không

34. Nang dịch:

1. Có 2. Không 3. Không XĐ

35. Phù não quanh u:

1. Có 2. Không 3. Không rõ

36. Giãn NT:

1. Có 2. Không

Nếu có:

36a Mức độ giãn: 1. Giãn nhẹ 2. Giãn vừa 3. Giãn rộng

37. Xâm lấn thân não

1. Có 2. Không 3. Không xác định

38. Di căn tuỷ sống:

1. Có 2. Không 3. Không xác định

39. Phẫu thuật đặt van NT – OB: 1. Có 2. Không

Nếu có:

39a. Thời điểm đặt van NT - OB: 1. Trước PT cắt u 2. Sau PT cắt u

39b. Nhiễm trùng sau đặt van NT – OB: 1. Có 2. Không

40. Phẫu thuật cắt u: 1. Có 2. Không

Nếu có

40a. Số lần phẫu thuật cắt u:lần

40b. Phẫu thuật lần đầu: 1. Hết u 2. Còn một phần u

3. Như trước PT 4. Không xác định

40b1. Nhiễm trùng sau PT: 1. Có 2. Không

40c. Phẫu thuật lần 2: 1. Có 2. Không

40c1. Nếu có: 1. Hết u 2. Còn một phần u

3. Như trước PT 4. Không xác định

40c2. Nhiễm trùng sau PT: 1. Có 2. Không

40d. Phẫu thuật lần 3: 1. Có 2. Không

40d1. Nếu có: 1. Hết u 2. Còn một phần u

3. Như trước PT 4. Không xác định

40d2. Nhiễm trùng sau PT: 1. Có 1. Không

Nếu không phẫu thuật:

40e. Lý do không phẫu thuật:

1. Không thể phẫu thuật 2. Gia đình xin không PT 3. Lý do khác

41. Kết quả mô bệnh học: 1. Có 2. Không

Nếu có: 41a Xếp loại mô bệnh học

1. Astrocytoma grade 1

6. Ependymoma grade2

2. Astrocytoma grade 2

7. Ependymoma grade 3

3. Astrocytoma grade 3

8. Ependymoma grade 4

4. Astrocytoma grade 4

9. Khác

5. Medulloblastoma

- 42. Điều trị xạ:** 1. Có 2. Không
- 42a. Nếu có: 1. Xạ hết liều 2. Xạ dở dang
- 43b. Nếu xạ dở dang: 1. Do tai biến 2. Do tình trạng BN 3. Do gia đình
- 43c. Nếu không xạ: 1. Do phác đồ 2. Do tình trạng BN 3. Do gia đình

43. Điều trị hoá chất: 1. Có 2. Không

Nếu có:

43a. Phác đồ

1. Phác đồ Medullo dưới 6T
2. PD Medullo trên 6T
3. PD Ependymoma vùng hố sau dưới 6T
4. PD khác

43b. Liệu trình

1. Đủ liều
2. Dở dang

43c. Tai biến 1. Có 2. Không

Nếu có

- 43c1** 1. Rụng tóc 2. Thiếu máu
3. Giảm BC hạt
 4. Khác

Nếu dở dang

43d. Lý do 1. Tử vong 2. Nặng lên 3. GĐ xin thôi

Nếu không

43e. Lý do 1. Do phác đồ 2. Do tình trạng BN 3. Do gia đình

44. Tái phát khối u: 1. Có 2. Không 3. Không phẫu thuật 4. Không xác định

Nếu có:

44a. Sau phẫu thuật hết u: tháng

45. Tình trạng hiện nay:

1. Sống
2. Tử vong
3. Mất liên lạc

Nếu tử vong:

45a. Ngày tử vong:/...../ 20....

45b. Thời điểm tử vong:

1. Trước phẫu thuật
2. Đang/sau phẫu thuật
3. Đang điều trị xạ
4. Đang điều trị hóa chất
5. Sau điều trị

45c. Nguyên nhân tử vong:

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| 1. Không điều trị | 2. Liên quan phẫu thuật |
| 3. Điều trị xạ | 4. Điều trị hóa chất |
| 5. U tái phát và di căn | 6. Khác |

Nếu sống:

45d. Di chứng 1. Có di chứng, 2. Không di chứng

Nếu có di chứng:

45d1. Loại di chứng

- | | | | |
|---------------------------|-------|----------|-------------|
| 45d1a Rối loạn vận động: | 1. Có | 2. Không | 3. Không XĐ |
| 45d1b Thay đổi tính nết: | 1. Có | 2. Không | 3. Không XĐ |
| 45d1c Rối loạn ngôn ngữ: | 1. Có | 2. Không | 3. Không XĐ |
| 45d1d Rối loạn thị lực: | 1. Có | 2. Không | 3. Không XĐ |
| 45d1e Rối loạn tiểu tiện: | 1. Có | 2. Không | 3. Không XĐ |
| 45d1f Liệt dây TK sọ: | 1. Có | 2. Không | 3. Không XĐ |

45e. Điểm IQ: điểm

PHIẾU THEO DÕI KHÁM LẠI
Lần thứ.....

Mã BN:.....

1. Họ tên:..... Tuổi.....

2. Địa chỉ.....

3. Lý do khám lại 1. Theo hẹn 2. Cấp cứu 3. Khác

4. Chụp cộng hưởng từ: 1. Có 2. Không

Nếu có

1. Có u 2. Không có u

Nếu có u

Vị trí: 1. Vị trí cũ 2. Vị trí khác của não 3. Tùy sống

Đường kính trung bình khối u: mm

So với lần khám trước: 1. Không thay đổi 2. Lớn hơn 3.

Nhỏ hơn

Tình trạng giãn não thất 1. Có 2. Không

5. Di chứng 1. Có di chứng, 2. Không di chứng

Nếu có di chứng:

Loại di chứng

Rối loạn vận động: 1. Có 2. Không 3. Không XĐ

Thay đổi tính nết: 1. Có 2. Không 3. Không XĐ

Rối loạn ngôn ngữ: 1. Có 2. Không 3. Không XĐ

Rối loạn thị lực: 1. Có 2. Không 3. Không XĐ

Rối loạn tiểu tiện: 1. Có 2. Không 3. Không XĐ

Liệt dây TK sọ: 1. Có 2. Không 3. Không XĐ

6. Điểm IQ: điểm

7. Các bất thường khác (nếu có):

.....

8. Kế hoạch tiếp theo:

Phẫu thuật lại: 1. Có 2. Không

Hẹn khám lần tiếp theo sautháng