

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**BỘ Y TẾ**



**NGUYỄN THANH HÙNG**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U  
MÀNG NÃO NỀN SỌ BẰNG ĐAO  
GAMMA QUAY**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ

NGUYỄN THANH HÙNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U  
MÀNG NÃO NỀN SỌ BẰNG ĐAO  
GAMMA QUAY**

Chuyên ngành : UNG THƯ

Mã số : 62.72.01.49

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

*Người hướng dẫn khoa học:*

PGS. TS. Vũ Hồng Thăng

PGS. TS. Phạm Cẩm Phương

HÀ NỘI - 2021

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS Vũ Hồng Thăng, Phó chủ nhiệm bộ môn Ung thư, trưởng khoa Nội 4 Bệnh viện K, người đã tận tình giúp đỡ, hướng dẫn tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS Phạm Cẩm Phương, Giám đốc trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, Phó chủ nhiệm bộ môn Y học hạt nhân, Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu, Nguyên chủ nhiệm bộ môn Ung thư, Nguyên phó giám đốc Bệnh viện K, người thầy luôn ủng hộ, động viên, khích lệ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn đến GS.TS Trần Văn Thuấn, Chủ nhiệm bộ môn Ung thư, Nguyên giám đốc Bệnh viện K. PGS.TS Lê Văn Quảng, Nguyên chủ nhiệm bộ môn Ung thư, Giám đốc bệnh viện K, là những người Thầy đã giúp đỡ tôi và tạo mọi điều kiện cho tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn GS.TS Mai Trọng Khoa, Nguyên giám đốc Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Nguyên phó giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Nguyên trưởng bộ môn Y học hạt nhân, Trường Đại học Y Hà Nội. PGS.TS Trần Đình Hà, Nguyên giám đốc Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai. PGS.TS Lê Chính Đại, Nguyên phó giám đốc trung tâm y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, là những người thầy luôn chia sẻ, động viên và cung cấp cho tôi nhiều kiến thức quý báu để hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Bộ môn Ung thư, Bộ môn Y học hạt nhân, Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu, Trung tâm Điện Quang, Trung tâm Giải phẫu bệnh Bệnh viện Bạch Mai, Phòng kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Bạch Mai, Phòng quản lý và đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các thầy cô trong hội đồng hội chẩn, kíp xạ phẫu dao gamma quay đã đồng hành cùng tôi trong suốt chặng đường chăm sóc và điều trị cho bệnh nhân u não và các bệnh lý sọ não.

Tôi xin chân thành cảm ơn những đồng nghiệp và bạn bè đã giúp đỡ và động viên tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Tôi xin cảm ơn những người bệnh, gia đình người bệnh đã tin tưởng chia sẻ, giáo phó trọng trách lớn lao và dành những tình cảm tốt nhất, sát cánh cùng tôi để hoàn thành những ca xạ phẫu đạt hiệu quả cao nhất.

Cuối cùng, tôi xin tỏ lòng biết ơn sâu sắc và kính tặng cha, mẹ, vợ, các con và gia đình những người luôn bên tôi động viên, chia sẻ khó khăn và dành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất.

**Nguyễn Thanh Hùng**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là **Nguyễn Thanh Hùng**, nghiên cứu sinh khóa 34 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, tôi xin cam đoan:

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

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

*Hà Nội, ngày 01 tháng 07 năm 2021*

**Tác giả**

**Nguyễn Thanh Hùng**

# DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

## 1. Tiếng việt

|        |                   |
|--------|-------------------|
| %:     | Tỷ lệ phần trăm   |
| N:     | Số bệnh nhân      |
| BN:    | Bệnh nhân         |
| CHT:   | Cộng hưởng từ     |
| CLVT:  | Cắt lớp vi tính   |
| TB:    | Trung bình        |
| TK:    | Thần kinh         |
| UMN:   | U màng não        |
| UMNNS: | U màng não nền sọ |

## 2. Tiếng Anh

|  |                           |
|--|---------------------------|
| Gy:                                    | Gray                      |
| PFS (Sống thêm bệnh không tiến triển): | Progression-Free Survival |

# MỤC LỤC

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>   | <b>3</b>  |
| 1.1. Đặc điểm giải phẫu và vị trí u màng não nền sọ hay gặp.....                              | 3         |
| 1.1.1. Đặc điểm giải phẫu nền sọ.....   | 3         |
| 1.1.2. Các vị trí u màng não nền sọ hay gặp.....  | 6         |
| 1.2. Dịch tể và mô bệnh học u màng não .....  | 7         |
| 1.2.1. Dịch tể học.....   | 7         |
| 1.2.2. Mô bệnh học .....  | 7         |
| 1.3. Đặc điểm lâm sàng u màng não nền sọ.....   | 9         |
| 1.3.1. Các yếu tố nguy cơ mắc bệnh u màng não.....  | 9         |
| 1.3.2. Triệu chứng lâm sàng .....   | 10        |
| 1.4. Đặc điểm hình ảnh u màng não nền sọ .....  | 13        |
| 1.4.1. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính .....  | 13        |
| 1.4.2. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ .....  | 14        |
| 1.5. Các phương pháp điều trị u màng não nền sọ.....  | 22        |
| 1.5.1. Vai trò của phẫu thuật.....  | 23        |
| 1.5.2. Vai trò của nút mạch trước mổ.....   | 25        |
| 1.5.3. Vai trò của xạ trị.....  | 25        |
| 1.5.4. Vai trò của hóa trị.....   | 28        |
| 1.5.5. Vai trò của liệu pháp Hormon .....   | 28        |
| 1.5.6. Vai trò của liệu pháp nhắm trúng đích .....  | 28        |
| 1.5.7. Vai trò của xạ phẫu dao gamma quay .....   | 29        |
| 1.6. Các nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị u màng não nền sọ<br>bằng dao gamma ..... | 35        |
| 1.6.1. Các nghiên cứu nước ngoài .....  | 35        |
| 1.6.2. Các nghiên cứu trong nước .....  | 38        |
| <b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>                                     | <b>39</b> |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu. ....   | 39        |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh.....  | 39        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....   | 39        |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu.....  | 40        |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....  | 40        |
| 2.2.2. Chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu .....                                      | 40        |
| 2.2.3. Thiết bị nghiên cứu.....   | 40        |
| 2.2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....                                   | 42        |
| 2.2.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán u màng não nền sọ trên phim chụp cộng hưởng từ..... | 42        |
| 2.2.6. Quy trình xạ phẫu bằng dao gamma quay.....                               | 43        |
| 2.3. Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu.....                                  | 49        |
| 2.3.1. Công cụ thu thập số liệu .....   | 49        |
| 2.3.2. Kỹ thuật thu thập thông tin.....   | 49        |
| 2.4. Các biến số nghiên cứu .....   | 50        |
| 2.4.1. Với mục tiêu 1 .....   | 50        |
| 2.4.2. Với mục tiêu 2.....  | 51        |
| 2.5. Sai số và không chế sai số.....  | 60        |
| 2.5.1. Sai số hệ thống do chọn mẫu nghiên cứu.....                              | 60        |
| 2.5.2. Sai số ngẫu nhiên do thu thập và xử lý số liệu.....                      | 60        |
| 2.6. Xử lý số liệu .....  | 60        |
| 2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....  | 61        |
| <b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>  | <b>63</b> |
| 3.1. Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh cộng hưởng từ.....                           | 63        |
| 3.1.1. Đặc điểm lâm sàng .....  | 63        |
| 3.1.2. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ .....                                    | 66        |
| 3.2. Kết quả điều trị.....  | 68        |
| 3.2.1. Đặc điểm xạ phẫu .....   | 68        |
| 3.2.2. Cải thiện triệu chứng lâm sàng.....                                      | 70        |
| 3.2.3. Đáp ứng về kích thước và tính chất khối u .....                          | 73        |
| 3.2.4. Kết quả về sống thêm .....   | 77        |
| 3.2.5. Tác dụng không mong muốn và chất lượng sống .....                        | 84        |



|   |            |
|---|------------|
| <b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>  | <b>86</b>  |
| 4.1. Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh cộng hưởng từ.....                     | 86         |
| 4.1.1. Đặc điểm lâm sàng .....  | 86         |
| 4.1.2. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ .....                              | 92         |
| 4.2. Kết quả điều trị.....  | 101        |
| 4.2.1. Thời gian xuất viện và thời gian theo dõi.....                     | 101        |
| 4.2.2. Đặc điểm kỹ thuật xạ phẫu .....                                    | 102        |
| 4.2.3. Cải thiện triệu chứng lâm sàng.....                                | 105        |
| 4.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến cải thiện triệu chứng .....               | 108        |
| 4.2.5. Thay đổi kích thước và tính chất khối u.....                       | 109        |
| 4.2.6. Đáp ứng khối u và kiểm soát bệnh .....                             | 111        |
| 4.2.7. Một số yếu tố liên quan đáp ứng khối u .....                       | 113        |
| 4.2.8. Thời gian sống thêm .....  | 115        |
| 4.2.9. Các yếu tố liên quan đến sống thêm và dự báo bệnh tiến triển... .. | 119        |
| 4.2.10. Tính an toàn và chất lượng sống sau xạ phẫu .....                 | 123        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b>   | <b>128</b> |
| <b>KIẾN NGHỊ.....</b>   | <b>130</b> |
| <b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG</b>                    |            |
| <b>BỐ CỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>  |            |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>   |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>  |            |

## DANH MỤC BẢNG

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Bảng 1.1.  | Phân loại u màng não nền sọ theo vị trí.....                                | 6  |
| Bảng 1.2.  | Phân loại mô bệnh học của WHO năm 2016.....                                 | 8  |
| Bảng 1.3.  | Bảng phân loại của Simpson.....   | 23 |
| Bảng 1.4.  | Kết quả phẫu thuật u màng não nền sọ của các tác giả nước ngoài .....       | 25 |
| Bảng 1.5.  | Kết quả xạ trị u màng não nền sọ của một số tác giả nước ngoài....          | 27 |
| Bảng 1.6.  | Khuyến cáo của Hiệp hội xạ phẫu lập thể quốc tế cho xạ phẫu u màng não..... | 32 |
| Bảng 1.7.  | Liều xạ phẫu cho u não .....  | 34 |
| Bảng 1.8.  | Tóm tắt kiểm soát u sau xạ phẫu dao gamma cho u màng não nền sọ ...         | 37 |
| Bảng 2.1.  | Đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 .....                    | 54 |
| Bảng 2.2.  | Tác dụng không mong muốn .....  | 57 |
| Bảng 2.3.  | Mô tả bố cục của Bộ câu hỏi EORTC -C30 .....                                | 58 |
| Bảng 3.1.  | Phân bố tuổi và giới .....  | 63 |
| Bảng 3.2.  | Phân bố triệu chứng dây thần kinh sọ theo vị trí u .....                    | 65 |
| Bảng 3.3.  | Bảng chỉ số Karnofsky trước điều trị.....                                   | 65 |
| Bảng 3.4.  | Tỷ lệ phần trăm u màng não nền sọ theo vị trí .....                         | 66 |
| Bảng 3.5.  | Kích thước u trước xạ phẫu .....  | 66 |
| Bảng 3.6.  | Một số tính chất u trên cộng hưởng từ.....                                  | 67 |
| Bảng 3.7.  | Đặc điểm tín hiệu trên cộng hưởng từ .....                                  | 67 |
| Bảng 3.8.  | Thời gian xuất viện và thời gian theo dõi.....                              | 68 |
| Bảng 3.9.  | Liều xạ phẫu, số trường chiếu và thời gian xạ phẫu.....                     | 69 |
| Bảng 3.10. | Phân bố liều xạ phẫu theo vị trí và kích thước u .....                      | 70 |
| Bảng 3.11. | Cải thiện triệu chứng chung sau điều trị.....                               | 70 |
| Bảng 3.12. | Thay đổi một số triệu chứng cơ năng sau điều trị .....                      | 71 |
| Bảng 3.13. | Mô hình hồi quy đa biến logistic .....                                      | 72 |
| Bảng 3.14. | Thay đổi kích thước khối u trước và sau điều trị.....                       | 73 |
| Bảng 3.15. | Thay đổi tính chất khối u sau điều trị .....                                | 74 |
| Bảng 3.16. | Đáp ứng khối u chung sau điều trị.....                                      | 74 |
| Bảng 3.17. | Liên quan đáp ứng khối u với tiền sử phẫu thuật .....                       | 75 |

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Bảng 3.18. | Liên quan đáp ứng u với kích thước u.....  | 75 |
| Bảng 3.19. | Liên quan đáp ứng u với vị trí u .....   | 76 |
| Bảng 3.20. | Liên quan đáp ứng u với liều xạ phẫu .....   | 76 |
| Bảng 3.21. | Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển .....  | 77 |
| Bảng 3.22. | Mô hình hồi quy đa biến COX: tương quan giữa khả năng tiến triển của bệnh và các yếu tố liên quan..... | 83 |
| Bảng 3.23. | Các tác dụng không mong muốn sau điều trị .....  | 84 |
| Bảng 3.24. | Liên quan giữa đau đầu và phù não với liều xạ phẫu .....   | 85 |
| Bảng 3.25. | Điểm chất lượng sống sau điều trị .....  | 85 |

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

|               |  |    |
|---------------|--|----|
| Biểu đồ 3.1.  | Tiền sử phẫu thuật trước điều trị .....                                    | 63 |
| Biểu đồ 3.2.  | Phân bố triệu chứng cơ năng trước điều trị .....                           | 64 |
| Biểu đồ 3.3.  | Phân bố triệu chứng dây thần kinh sọ.....                                  | 64 |
| Biểu đồ 3.4.  | Phân bố tỷ lệ phần trăm theo nhóm kích thước u.....                        | 66 |
| Biểu đồ 3.5.  | Đặc điểm u xâm lấn trên cộng hưởng từ sọ não .....                         | 68 |
| Biểu đồ 3.6.  | Phân bố tỷ lệ phần trăm theo nhóm liều xạ phẫu .....                       | 69 |
| Biểu đồ 3.7:  | Thay đổi chỉ số Karnofsky trước và sau điều trị .....                      | 72 |
| Biểu đồ 3.8.  | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển .....                            | 77 |
| Biểu đồ 3.9.  | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giới.....                   | 78 |
| Biểu đồ 3.10. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo nhóm tuổi... 78             |    |
| Biểu đồ 3.11. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tiền sử mổ .. 79            |    |
| Biểu đồ 3.12. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo điểm<br>Karnofsky .....     | 79 |
| Biểu đồ 3.13. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo vị trí u. ....              | 80 |
| Biểu đồ 3.14. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo kích thước u .. 80          |    |
| Biểu đồ 3.15. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo liều xạ phẫu... 81          |    |
| Biểu đồ 3.16. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng triệu<br>chứng..... | 81 |
| Biểu đồ 3.17. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đuôi màng<br>cứng.....      | 82 |
| Biểu đồ 3.18. | Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng khối u.. 82         |    |

## DANH MỤC HÌNH

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Hình 1.1.  | Giải phẫu nền sọ .....  | 6  |
| Hình 1.2.  | (A): Hình ảnh UMN đồng tín hiệu trên T1W; (B): Hình ảnh UMN tăng tín hiệu trên T2W .....  | 14 |
| Hình 1.3.  | (A): Hình ảnh vôi hóa giảm tín hiệu trên T2W; (B): Hình ảnh cấu trúc nang tăng tín hiệu trên T2W; (C): Dấu hiệu phù não trên FLAIR..... | 15 |
| Hình 1.4.  | (A): U ngấm thuốc mạnh trên T1W; (B): Dấu hiệu đuôi màng cứng; (C): Dấu hiệu khe dịch não tủy .....                                     | 17 |
| Hình 1.5.  | (A): Hình ảnh UMN xâm lấn xương nền sọ; (B): Hình ảnh UMN xoang hang xâm lấn TK thị giác .....  | 18 |
| Hình 1.6.  | Hình ảnh UMN cánh xương bướm trên CHT .....   | 19 |
| Hình 1.7.  | Hình ảnh UMN xoang hang trên CHT .....  | 19 |
| Hình 1.8.  | Hình ảnh UMN rãnh khúu trên CHT .....   | 19 |
| Hình 1.9.  | Hình ảnh UMN ổ mắt trên CHT.....  | 20 |
| Hình 1.10. | Hình ảnh UMN góc cầu tiểu não trên CHT .....  | 20 |
| Hình 1.11. | Hình ảnh UMN trên yên trên CHT.....   | 20 |
| Hình 1.12. | Hình ảnh Schwannoma trên CHT .....  | 21 |
| Hình 1.13. | Hình ảnh Macroadenoma trên CHT .....  | 21 |
| Hình 1.14. | Hình ảnh Hemangiopericytoma trên CHT .....  | 21 |
| Hình 1.15. | Hướng dẫn điều trị UMN theo EANO năm 2016 .....   | 22 |
| Hình 1.16. | Hình ảnh máy xạ phẫu dao Gamma Quay ART- 6000 .....   | 30 |
| Hình 2.1.  | Máy xạ phẫu Gamma quay ART-6000™ .....  | 41 |
| Hình 2.2.  | Khung định vị có các đầu vít.....   | 41 |
| Hình 2.3.  | Khung định vị có bộ đánh dấu các tọa độ XYZ .....   | 41 |
| Hình 2.4.  | Máy chụp CHT mô phỏng.....  | 41 |
| Hình 2.5.  | Phần mềm lập kế hoạch xạ phẫu .....   | 42 |
| Hình 2.6.  | Hình ảnh cố định đầu bệnh nhân vào một khung lập thể .....  | 44 |
| Hình 2.7.  | Hình ảnh chụp mô phỏng sọ não .....   | 44 |
| Hình 2.8.  | Chuỗi các hình ảnh trên phim chụp cộng hưởng từ .....   | 45 |

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Hình 2.9.  | Hình ảnh cửa sổ khai báo .....   | 45 |
| Hình 2.10. | Hình ảnh đánh dấu các điểm xác định tọa độ khối u.....                     | 46 |
| Hình 2.11. | Hình ảnh thể tích khối u được xác lập.....                                 | 46 |
| Hình 2.12. | Hình ảnh đặt các trường chiếu (shot) .....                                 | 46 |
| Hình 2.13. | Hình ảnh khảo sát đường đồng liều.....                                     | 47 |
| Hình 2.14. | Đường màu vàng thể hiện thể tích khối u .....                              | 47 |
| Hình 2.15. | Bảng kế hoạch xạ phẫu.....   | 47 |
| Hình 2.16. | Cố định đầu bệnh nhân vào giá đỡ giường của máy xạ phẫu<br>gamma quay..... | 48 |

## ĐẶT VẤN ĐỀ

U màng não (thuật ngữ tiếng anh - Meningioma) là bệnh lý u não nguyên phát xuất phát từ tế bào màng nhện của màng não, u phát triển chậm, ngoài trực. Theo báo cáo của trung tâm quản lý các bệnh lý u não tại Mỹ năm 2019, u màng não chiếm hơn 37% các khối u nội sọ, tỷ suất mới mắc là 34.210 trường hợp/năm, tỷ lệ mắc tăng dần theo tuổi và tăng nhanh ở người lớn > 65 tuổi, nữ gặp nhiều hơn nam<sup>1</sup>. U màng não thường lành tính chiếm 97,7%, u màng não ác tính chiếm khoảng 1,7%, tỷ lệ sống trên 10 năm đối với u màng não lành tính và ác tính lần lượt là 83,7% và 61,7%<sup>1</sup>. U màng não gặp ở mọi vị trí trong hộp sọ như: giữa não và xương sọ, vùng nền sọ, trong não thất hoặc dọc tủy sống. U màng não nền sọ (Skull base meningioma) chiếm khoảng 1/3 khối u màng não nội sọ theo các nghiên cứu khác nhau<sup>2,3</sup>.

Chẩn đoán u màng não thường không khó chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng gợi ý và đặc điểm trên phim chụp cộng hưởng từ<sup>4-8</sup>. Kết quả mô bệnh học chỉ thực hiện ở những trường hợp sau phẫu thuật. Vùng nền sọ có đặc điểm giải phẫu khá phức tạp. Các u màng não vùng này thường xâm lấn xương, mạch máu và thần kinh sọ, có xu hướng phát triển qua các lỗ tự nhiên của xương sọ, gây nên các triệu chứng thần kinh nghiêm trọng. Vì vậy, nếu không được điều trị kịp thời có thể để lại các di chứng thần kinh nặng nề thậm chí là tử vong.

Đa số u màng não là lành tính nên phẫu thuật là phương pháp điều trị chính nhằm loại bỏ khối u hoàn toàn, giải chèn ép, và xác định mô học khối u<sup>9-12</sup>. Gần đây, với nhiều tiến bộ trong phẫu thuật nên làm tăng khả năng cắt bỏ triệt để khối u và giảm các tai biến sau phẫu thuật. Tuy nhiên, u màng não nền sọ thường nằm sâu khó tiếp cận, liên quan nhiều cấu trúc thần kinh quan trọng nên phẫu thuật cắt bỏ u hoàn toàn là khó khăn, dễ gây nên các biến chứng thần kinh, làm tăng tỷ lệ tử vong hoặc di chứng sau mổ. Bệnh thường dễ tái phát sau phẫu thuật<sup>2,13-15</sup>. Mathiesen báo cáo tỷ lệ tái phát lên đến 72% sau phẫu thuật u không hoàn toàn (Simpson IV)<sup>16</sup>.

Trong những năm gần đây sự ra đời của máy xạ trị gia tốc (LINAC...), máy xạ phẫu (dao gamma, X-knife, Cyber knife...) đã giúp giải quyết những trường hợp khó tiếp cận, chống chỉ định phẫu thuật hoặc điều trị hỗ trợ cho trường hợp u tái phát, u tồn dư sau phẫu thuật, đã mang lại thời gian và chất lượng sống tốt hơn cho người bệnh<sup>17-19</sup>. Các nghiên cứu nước ngoài cho thấy xạ phẫu bằng dao gamma cho kiểm soát bệnh cao đối với u màng não nên sọ từ 85-100%, biến chứng thần kinh thấp 5 - 10%<sup>17,20-28</sup>. Theo thống kê của Hiệp hội xạ phẫu lập thể quốc tế (ISRS: International Stereotactic Radiosurgery Society), xạ phẫu bằng dao gamma điều trị u màng não cho tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 5 năm chiếm 85- 100%, và sau 10 năm 71 - 100%<sup>29</sup>.

Hệ thống dao Gamma có hai loại: Gamma cố định và Gamma quay (Rotating Gamma Knife). Nguyên lý chung là sự hội tụ chính xác của các chùm tia gamma từ nguồn Co-60 vào tổn thương. Tại Việt Nam đã sử dụng hệ thống xạ phẫu dao gamma quay ATR 6000 do Hoa Kỳ sản xuất từ năm 2007 dựa trên nguyên lý hoạt động của dao gamma cố định. Hệ thống dao gamma quay với nhiều ưu điểm vượt trội là thay vì mũ cố định nặng nề như các thế hệ máy cố định là hệ thống collimator quay quanh đầu bệnh nhân, giảm từ 201 nguồn Co-60 ở dao cố định xuống còn 30 nguồn. Hệ thống định vị tự động hoá có độ chính xác cao các tổn thương với sai số chỉ 0,1mm giúp cho việc điều trị thuận tiện, an toàn, chính xác và hiệu quả<sup>30,31</sup>. Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào công bố về kết quả xạ phẫu u màng não nên sọ bằng dao gamma quay ở trong nước. Với mong muốn giúp người bệnh có thêm sự lựa chọn mới phương pháp điều trị nhằm kéo dài tuổi thọ, chúng tôi tiến hành đề tài với hai mục tiêu sau:

- 1. Mô tả triệu chứng lâm sàng và đặc điểm cộng hưởng từ u màng não nên sọ.**
- 2. Đánh giá kết quả điều trị u màng não nên sọ bằng dao gamma quay.**



## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Đặc điểm giải phẫu và vị trí u màng não nền sọ hay gặp

##### 1.1.1. Đặc điểm giải phẫu nền sọ

Vùng nền sọ gồm hai mặt là mặt ngoài và mặt trong. Mặt trong nền sọ trong được chia thành ba hố sọ: trước, giữa và sau<sup>32</sup>.

##### 1.1.1.1. Hố sọ trước

Hố sọ trước được tạo nên ở phía trước và hai bên bởi trai xương trán, ở sàn bởi phần ổ mắt của xương trán, mảnh sàng của xương sàng và cánh nhỏ cùng phần trước của thân xương bướm.

Trên đường giữa mặt trong của trai trán có mào trán (crista frontalis) và rãnh xoang dọc trên (sulcus sinus sagitalis superioris); ở giữa mào gà và mào trán có lỗ tịt (foramen caecum).

Mảnh sàng của xương sàng (lamina cribrosa) chạy ngang qua đường giữa, ở giữa nhưng thấp hơn phần ổ mắt của xương trán. Nó ngăn cách hố sọ trước với ổ mũi, tạo nên trần ổ mũi. Trên đường giữa mảnh sàng có mào gà (crista gali) nhô lên. Phần mảnh sàng nằm ở hai bên mào gà có nhiều lỗ nhỏ là lỗ sàng (foramina cribrosa) để cho các TK khứu giác (dây I) đi qua. Mảnh sàng tiếp khớp ở sau với thân xương bướm.

Phần ổ mắt (pars orbitalis) của xương trán gồm hai mảnh ở hai bên mảnh sàng và tạo nên phần lớn sàn hố sọ trước; nó ngăn cách các thành phần của ổ mắt với thùy trán của bán cầu đại não. Phần ổ mắt tiếp khớp ở sau với các cánh nhỏ xương bướm.

Xương bướm (os sphenoidale) tạo nên phần sau sàn hố sọ trước, gồm ở giữa là phần trước của mặt trên thân xương bướm có tên là ách bướm (jugum sphenoidale) và ở hai bên là các cánh nhỏ (ala minor) xương bướm. Ở trước, ách

bướm tiếp khớp với mảnh sàng; ở sau ách bướm là rãnh trước giao thoa (sulcus prechiasmaticus). Rãnh này nằm giữa hai ống thị giác (canalis opticus). Ở mỗi bên ách bướm, sàn hố sọ được tạo nên bởi cánh nhỏ xương bướm. Bờ sau cánh nhỏ (bờ tự do) cùng rãnh trước giao thoa là ranh giới giữa các hố sọ trước và giữa. Đầu trong của bờ sau cánh nhỏ được gọi là mỏm yên trước (processus clinoideus anterior). Cánh nhỏ dính ở trong với thân xương bướm bằng hai rễ ngăn cách nhau bằng ống thị giác.

#### *1.1.1.2. Hố sọ giữa*

Hố sọ giữa được giới hạn ở trước bởi bờ sau của các cánh nhỏ xương bướm và rãnh trước giao thoa, ở sau bởi bờ trên của các phần đá xương thái dương và lưng yên của xương bướm, ở hai bên bởi cánh lớn xương bướm, phần trai xương thái dương và xương đỉnh.

Phần hẹp và cao hơn ở trung tâm sàn hố sọ giữa do phần giữa thân xương bướm tạo nên. Trên thân xương bướm có:

Rãnh trước giao thoa nằm trước chỗ bắt chéo (giao thoa) của TK thị giác (dây II); ở hai đầu rãnh có hai ống thị giác chứa TK thị giác và động mạch mắt. Yên bướm (sella turcica) nằm sau rãnh trước giao thoa và gồm các phần: củ yên (tuberculum sellae) nằm ở giữa trước; hố tuyến yên (fossa hypophysialis) nằm sau củ yên; lưng yên (dorsum sellae) là mảnh xương nằm chéch sau hố tuyến yên; mỏm yên sau (processus clinoideus posterior) là phần phình rộng tại các góc trên - ngoài của lưng yên.

Mỗi bên yên bướm có một rãnh động mạch cảnh (sulcus caroticus).

Hai phần bên của hố sọ giữa sâu và chứa thùy thái dương; mỗi phần được tạo nên bởi cánh lớn (ala major) xương bướm ở trước, mặt trước phần đá xương thái dương ở sau và phần trai xương thái dương ở bên. Hố sọ giữa thông với ổ mắt ở trước qua khe ổ mắt trên (fissura orbitalis superior), một khe do các cánh và thân xương bướm giới hạn nên. Các TK sọ III, IV, VI và nhánh mắt của dây TK sọ V (dây V1) đi qua khe này. Trên cánh lớn xương

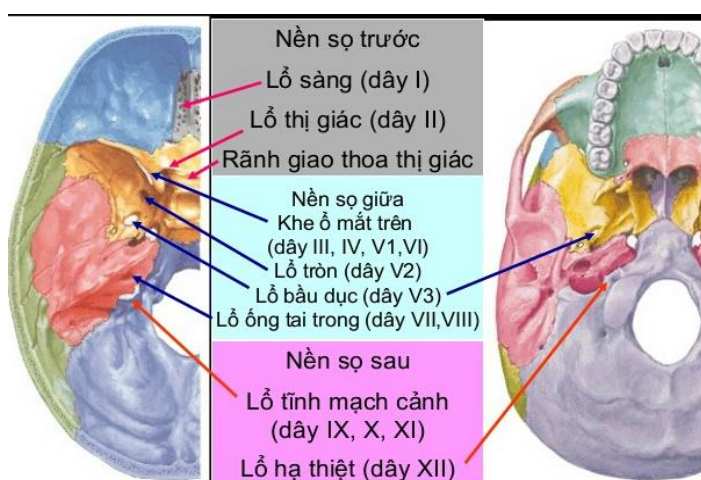
bướm có ba lỗ: lỗ tròn (foramen rotundum) nằm sau đầu trong khe ổ mắt trên, nơi TK hàm trên (dây V2) đi qua; lỗ bầu dục (foramen ovale) ở sau lỗ tròn, là nơi dây TK hàm dưới (dây V3) đi qua; lỗ gai (foramen spinosum) nằm ở sau - ngoài lỗ bầu dục, nơi động mạch và tĩnh mạch màng não giữa đi qua.

Nằm giữa đỉnh phần đá xương thái dương ở sau, thân và bờ sau cánh lớn xương bướm ở trước là lỗ rách (foramen lacerum). Động mạch cảnh trong từ đỉnh phần đá xương thái dương lướt qua lỗ này để tới rãnh động mạch cảnh.

### *1.1.1.3. Hố sọ sau*

Là hố sọ sâu nhất nằm sau lưng yên và bờ trên của phần đá các xương thái dương. Hố được tạo bởi: phía trước là phần thân xương bướm ở sau lưng yên và phần nền xương chũm; phía sau là phần dưới của trai chũm; hai bên là mặt sau phần đá xương thái dương, mặt trong mỏm chũm và phần bên xương chũm. Hố sọ sau chứa tiểu não, hành não và cầu não. Ở hố sọ sau có lỗ ống tai trong (porus acusticus internus) ở mặt sau phần đá xương thái dương là nơi đi qua của TK sọ VII và VIII. Lỗ lớn (foramen magnum) xương chũm nằm ở giữa sàn hố sọ sau, được bao quanh bởi phần nền xương chũm ở trước, các phần bên ở mỗi bên và một phần nhỏ của trai xương chũm ở sau. Ở trước lỗ lớn, phần nền xương chũm cùng phần sau thân xương bướm và lưng yên tạo nên một dốc (clivus). Ở mỗi bên, dốc ngăn cách với phần đá xương thái dương bởi khe đá - chũm; các bờ của khe bị xoang đá dưới khía thành rãnh. Khe đá - chũm được giới hạn ở phía sau - ngoài bởi lỗ tĩnh mạch cảnh. Phần trước của lỗ lớn bị hẹp lại bởi các lồi cầu xương chũm. Ở ngang mức mỗi lồi cầu có thể nhận thấy ống thần kinh hạ thiệt, nơi đi qua TK sọ XII (hạ thiệt).

Lỗ tĩnh mạch cảnh (foramen jugularis) nằm ở sau bờ sau phần đá xương thái dương, nơi tĩnh mạch cảnh trong được hình thành từ các xoang tĩnh mạch sọ. Lỗ này có các dây TK sọ IX, X, và XII đi qua.



**Hình 1.1. Giải phẫu nền sọ** (nguồn: Frank H Netter<sup>33</sup>)

### 1.1.2. Các vị trí u màng não nền sọ hay gặp

U màng não nền sọ chiếm khoảng 25% khối UMN nội sọ<sup>34</sup>. UMNNS bao gồm u hố sọ trước hoặc giữa: u rãnh khú, u trên yên, u cánh xương bướm, u xoang hang... và hố sọ sau: u góc cầu tiểu não, u lỗ rách sau, u dốc nền, u lỗ lớn xương chẩm, u hố sau lều tiểu não...<sup>35,36</sup>.

**Bảng 1.1. Phân loại u màng não nền sọ theo vị trí**

| UMN hố sọ trước<br>(Anterior cranial fossa) | UMN hố sọ sau<br>(Posterior cranial fossa) |
|---|--|
| UMN vùng củ yên                             | UMN dốc nền                                |
| UMN vùng dây khú giác                       | UMN xương đá                               |
| UMN vùng rãnh khú                           | UMN xương bướm- xương đá                   |
| UMN vùng trần ổ mắt                         | UMN đỉnh xương đá                          |
| UMN hố sọ giữa<br>(Middle cranial fossa)    | UMN góc cầu tiểu não                       |
| UMN vùng bên và giữa cánh xương bướm        | UMN lỗ rách sau                            |
| UMN vùng mỏm yên trước                      | UMN lều tiểu não                           |
| UMN xoang hang                              | UMN xương thái dương                       |
| UMN ống thị giác và ổ mắt                   | UMN lỗ lớn xương chẩm                      |
| UMN hang Meckel                             |  |
| UMN vùng xoang sàng - ổ mắt                 |  |
| UMN mỏm yên sau và phần trên dốc nền        |  |

(Nguồn: DeMonte F, Al-Mefty và cộng sự<sup>35</sup>)

## **1.2. Dịch tễ và mô bệnh học u màng não**

### ***1.2.1. Dịch tễ học***

Theo nghiên cứu về dịch tễ học, UMN chiếm 37,6% của tất cả các khối u nguyên phát và 53,3% các khối u lành tính của TK trung ương<sup>1</sup>. Tỷ lệ UMN tăng theo tuổi, độ tuổi TB khi chẩn đoán là 66 tuổi<sup>1</sup>. Tỷ lệ mắc bệnh ở người trên 40 tuổi là 18,69/100.000 và ở nhóm từ 0-19 tuổi là 0,16 /100.000<sup>1</sup>. Ở người bệnh trên 40 tuổi, 15-39 tuổi và 0-14 tuổi, UMN lần lượt chiếm 43,6%, 15,6%, và 1,7% của tất cả các khối u TK trung ương<sup>1</sup>. UMN thường gặp ở nữ nhiều hơn nam, với tỷ lệ nữ/nam lần lượt là 2,33 cho UMN lành tính và 1,12 cho UMN ác tính<sup>1</sup>. Phụ nữ và nam giới trong độ tuổi từ 0-19 tuổi có tỷ lệ mắc UMN tương tự nhau<sup>1</sup>. Trẻ em thường bị UMN độ cao hơn và có nguy cơ tái phát cao hơn<sup>37,38</sup>. UMN lành tính và ác tính cũng phổ biến hơn ở người da đen so với người da trắng, với tỷ suất mắc bệnh lần lượt là 1,18 và 1,52<sup>1</sup>. Khi khám nghiệm tử thi, UMN ngẫu nhiên thường được tìm thấy ở 2-3% bệnh nhân<sup>39</sup>.

U màng não nền sọ chiếm khoảng 25% của tất cả các UMN, gần 20% trong số đó là UMN không điển hình hoặc không biệt hóa. Cũng như UMN trong sọ thường gặp ở nữ hơn so với nam với tỷ lệ nữ/nam là 3:1. Khoảng 15% UMN phát triển dọc theo quanh xương bướm với 10% phát triển ở hố sau sọ và 5% ở rãnh khúu giác. UMN ở hố sọ giữa ít gặp và có xu hướng phát triển khá lớn trước khi được chẩn đoán<sup>34</sup>.

### ***1.2.2. Mô bệnh học***

Trước khi có phân loại mới nhất mô bệnh học UMN của Tổ chức Y tế thế giới (WHO: World Health Organization) năm 2016, đã có 4 phân loại khác của UMN vào năm 1979, 1993, 2000, 2007 và bổ sung vào năm 2016<sup>40</sup>.

**Bảng 1.2. Phân loại mô bệnh học của WHO năm 2016**<sup>40</sup>

| WHO Grade  | Loại mô học  | Đặc điểm mô học   |
|------------|--|---|
| <b>I</b>   | UMN dạng biểu mô, UMN dạng sợi, UMN dạng chuyển tiếp UMN thể cát, UMN tăng sinh mạch, UMN dạng thoái hóa vi nang, UMN dạng chế tiết, UMN giàu tương bào lympho, UMN dạng chuyển sản. | Không có các tiêu chí của grade I & grade II  |
| <b>II</b>  | UMN không điển hình, UMN dạng tế bào sáng, UMN dạng nguyên sồng  | Hai tiêu chí:<br>+ 1: chỉ số phân bào > hoặc = 4 phân bào mỗi 10 HDF hoặc > hoặc = 2,5 Tế bào/mm vuông<br>+ 2: Có ít nhất 3 trong 5 thông số sau<br>Thông số 1: Kiến trúc hình tấm.<br>Thông số 2: Hoại tử hoặc xâm lấn não.<br>Thông số 3: Hình thành tế bào nhỏ.<br>Thông số 4: Nhân to.<br>Thông số 5: Tăng mật độ tế bào. |
| <b>III</b> | Dạng hình gậy, dạng hình nhú, dạng thoái sản ác tính   | Chỉ số phân bào > hoặc = 20 phân bào mỗi 10 HDF hoặc > hoặc = 12,5 tế bào/mm <sup>3</sup> hoặc có sarcoma, melanoma, ung thư.   |

\* *Sự phát triển tự nhiên của u màng não*: Tác giả Collins và cộng sự năm 1956 đã nghiên cứu và đưa ra ý kiến về sự cần thiết nghiên cứu tốc độ tăng trưởng của UMN, một số tác giả đi sâu vào phân tích các khía cạnh của mô bệnh học hoặc nghiên cứu kháng nguyên Ki-67 và kháng thể MIB-1 có mặt trong tế bào của khối UMN. Trong một nghiên cứu của Nakamura theo dõi UMN không triệu chứng được phát hiện tình cờ qua chụp CLVT thì tốc độ tăng trưởng ít hơn 1 cm<sup>3</sup>/năm. Tốc độ tăng trưởng tuyệt đối trong khoảng 0,03-2,62 cm<sup>3</sup>/năm (TB 0,796 cm<sup>3</sup>/năm). Tốc độ tăng trưởng tương đối hàng năm dao động trong khoảng 0,48 - 72,8% (TB 14,6%). Thời gian tăng gấp đôi khối u dao động 1,27 - 143,5 năm (có nghĩa là 21,6 năm)<sup>41</sup>.

\* *Tái phát của u màng não*: Tỷ lệ tái phát lên đến 20% ở UMN độ I và 70% ở UMN độ II <sup>40</sup>. Tỷ lệ tái phát phụ thuộc vào mức độ cắt bỏ u ban đầu, phương pháp điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật cắt bỏ u, vị trí khối u, độ mô học, và di truyền phân tử <sup>42</sup>.

**Bảng 1.3. Tỷ lệ mắc, tỷ lệ sống còn và tái phát của UMN <sup>40</sup>**

| WHO grade | Tỷ lệ mắc (%) | PFS (Progression-free survival) (%) |        | OS (Overall survival) (%) |        | Tái phát Sau mổ toàn bộ (%) |
|-----------|---------------|-------------------------------------|--------|---------------------------|--------|-----------------------------|
|           |               | 5 năm                               | 10 năm | 5 năm                     | 10 năm |                             |
| I         | 70-80         | 97,5                                | 87,5   | 92                        | 81     | 7-25                        |
| II        | 20-25         | 48,4                                | 22,6   | 78,4                      | 53,3   | < 70                        |
| III       | 1-6           | 8,4                                 | 0      | 44,0                      | 14,2   | 50-94                       |

(Nguồn: Sheri K. Palejwala và cộng sự <sup>42</sup>)

### 1.3. Đặc điểm lâm sàng u màng não nền sọ

#### 1.3.1. Các yếu tố nguy cơ mắc bệnh u màng não

##### 1.3.1.1. Chấn thương sọ não

Harvey Cushing là người đầu tiên cho rằng chấn thương sọ não làm kích hoạt chuỗi tế bào màng não. Một nghiên cứu của Đan Mạch trên 228.055 trường hợp bị chấn thương sọ não từ 1977 đến 1992, theo dõi trong 8 năm cho thấy tỷ lệ mắc UMN sau 1 năm là 1,2%. Từ đó đến nay đã có nhiều công trình nghiên cứu về mối quan hệ này, tuy nhiên vấn đề vẫn còn tranh cãi <sup>43</sup>.

##### 1.3.1.2. Phơi nhiễm phóng xạ

Báo cáo đầu tiên về mối liên hệ giữa bức xạ ion hóa và UMN là nghiên cứu ở Hiroshima, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc UMN gia tăng liên quan đến khoảng cách từ tâm vụ nổ. Phóng xạ có thể gây nên UMN cũng được báo cáo ở những BN điều trị phóng xạ liều cao, hoặc trẻ em mắc bệnh máu ác tính sau xạ liều cao. Cơ chế phóng xạ còn chưa rõ, một số tác giả cho rằng chất phóng xạ gây đột biến gen NF2 trong ADN <sup>44</sup>.

### *1.2.1.3. Yếu tố gen và nhiễm sắc thể*

Neurofibromatosis type 2 (NF2) là một rối loạn di truyền hiếm gặp (tỷ lệ sinh 1/ 33.000) đặc trưng bởi sự phát triển của nhiều khối u lành tính của hệ TK. Dấu hiệu của NF2 là sự phát triển của các u dây TK. UMN là loại u thường gặp thứ hai trong NF2 và được tìm thấy trong nội tạng ở 45% đến 58% trường hợp <sup>44</sup>.

### *1.3.1.4. Bệnh liên quan đến nội tiết sinh dục*

Một số quan sát cho thấy sự điều hòa nội tiết tố đối với sự phát triển của khối UMN, bao gồm cả nữ chiếm ưu thế, khoảng 70% UMN có biểu hiện thụ thể progesterone và có bằng chứng dịch tễ học về mối liên quan giữa UMN và thai kỳ, ung thư vú và sử dụng hormone ngoại sinh <sup>44</sup>.

### *1.3.1.5. Các yếu tố khác*

Một số báo cáo các trường hợp UMN có kèm các tổn thương sọ khác như: u tế bào thần kinh đệm (glioma), dị dạng mạch máu, áp xe não. Các bệnh lý toàn thân như: suy giảm miễn dịch, hội chứng rối loạn chuyển hóa và béo phì, hút thuốc lá...cũng được nhắc đến trong bệnh UMN <sup>43</sup>.

## ***1.3.2. Triệu chứng lâm sàng***

Bệnh thường tiến triển từ từ với các triệu chứng tùy thuộc vào vị trí và kích thước khối u, có thể gây ra các triệu chứng rất đa dạng khác nhau, chủ yếu do khối u chèn ép, phá hủy cơ quan lân cận <sup>10</sup>.

### *1.3.2.1. Các triệu chứng chung*

- Hội chứng tăng áp lực nội sọ <sup>45</sup>: Do hiệu ứng khối khi u quá lớn hoặc phù não thứ phát do phản ứng quanh u. Triệu chứng chính là đau đầu, nôn, về lâu dài gây phù gai thị, giảm thị lực, rối loạn tri giác và toàn thân dẫn tới hôn mê. Tăng áp lực nội sọ trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Tấn chiếm 12,5% <sup>46</sup>.



- Đau đầu: là dấu hiệu hay gặp nhất của UMN, đau đầu có thể lan tỏa hoặc khu trú, có thể do khối u chèn ép trực tiếp vào não hay các mạch máu. Theo Nguyễn Văn Tấn, đau đầu là triệu chứng phổ biến trong UMN rãnh khúu <sup>46</sup>.

- Nôn và buồn nôn: hay gặp trong hội chứng tăng áp lực nội sọ.

- Động kinh: hay gặp ở các khối u chèn ép thùy thái dương hoặc do ảnh hưởng của tăng áp lực nội sọ gây nên cơn giật. Triệu chứng động kinh không đặc hiệu cho UMNNS. Theo Mai Trọng Khoa tỷ lệ động kinh trong UMN chiếm khoảng 20,2% <sup>47</sup>.

- Các dấu hiệu TK khu trú: có thể gặp khối u chèn ép thân não, tiểu não... hoặc chèn ép hố sau gây tăng áp lực nội sọ.

- Liệt các dây TK sọ não: tùy vị trí khối u nền sọ mà gây nên các triệu chứng khác nhau.

- Giảm trí nhớ.

- Đái nhạt: hay gặp các khối UMN trên yên hoặc vùng tuyến yên gây ra <sup>48</sup>.

#### 1.3.2.2. Các triệu chứng liên quan đến vị trí khối u

- *U vùng cánh xương bướm:*

U phía ngoài cánh xương bướm thường đạt đến kích thước khá lớn mới gây nhức đầu và động kinh do chèn ép thùy thái dương. U ở 1/3 trong cánh xương bướm có thể gây tổn thương các dây TK sọ III, IV, V. Người bệnh có thể bị giảm thị lực, mất cảm giác ở mắt, đau tê nửa mặt. Nếu u lan vào hốc mắt có thể gây lồi nhãn cầu. Trường hợp u lớn chèn ép thân não gây co giật, liệt nửa người, rối loạn nhận thức và giảm trí nhớ <sup>10,49</sup>.

- *U vùng xoang hang:*

Chiếm khoảng 20% các khối UMN <sup>3</sup>, mức độ lan rộng của khối u vùng xoang hang được tác giả Sekhar và cộng sự phân loại: u khu trú và lan rộng <sup>50</sup>. Động mạch cảnh trong đi ở trung tâm xoang hang, dây TK VI đi phía dưới ngoài động mạch cảnh. Dây TK III, IV, nhánh V1, V2 của TK V đi ở thành ngoài của xoang hang. UMN xoang hang có thể gây liệt các dây TK này. Theo Andrew Faramand thấy triệu chứng nhìn đôi (tổn thương TK VI) và tê

hoặc mất cảm giác vùng mặt (tổn thương dây TK V) là hay gặp ở UMN xoang hang chiếm tỷ lệ lần lượt 68% và 46% <sup>21</sup>.

*- U vùng rãnh khúu:*

U chiếm khoảng 10% UMN, ngoài nhưc đầu, hội chứng Foster Kennedy: mất mùi, teo gai thị cùng bên và phù gai đối bên, hay gặp là mất hoặc giảm cảm giác khúu giác, hoặc ảnh hưởng tới thị lực. U phát triển từ màng não ở hố trước của nền sọ có thể gây nên rối loạn tâm thần, rối loạn cơ tròn, động kinh <sup>10</sup>. Theo Nguyễn Văn Tấn cho thấy giảm thị lực chiếm 44%, mất khúu giác (25%) <sup>46</sup>.

*- U vùng hố sau:*

Triệu chứng ở mặt hoặc mất thính lực do chèn ép dây TK sọ, đi đứng loạng choạng và mất phối hợp vận động. U chiếm khoảng 10%, thường gây chèn ép thân não, dây TK VII, VIII, V <sup>51</sup>. Theo Trần Trung Kiên, biểu hiện của khối u hố sau thường gặp nhất là đau đầu (87%), rối loạn dáng đi (68,8%), rối tầm (62,5%). Ngoài ra, còn có các triệu chứng của chèn ép các dây TK sọ, trong đó dây VII (18,8%), dây VIII (12,5%) và dây V (18,8%) <sup>13</sup>.

*- U vùng trên yên:*

Giảm thị lực và thu hẹp thị trường là triệu chứng có sớm và ở hầu hết các trường hợp BN có thể bị giảm thị lực một mắt hoặc cả hai mắt, với những BN tới muộn có thể mù hoàn toàn một hoặc cả hai mắt, vì thế BN rất dễ nhầm với các bệnh lý khác về mắt có gây giảm thị lực <sup>13,48,51,52</sup>. Rối loạn nội tiết có thể xảy ra khi khối u chèn ép vào tuyến yên <sup>48</sup>.

*- U góc cầu tiểu não:*

Tổn thương TK hay gặp nhất là mất thính lực, ù tai do chèn ép dây TK số VIII. Người bệnh thường đến khám với triệu chứng đau đầu, ù tai, điếc, nghe kém, mất thăng bằng do chèn ép tiểu não, tê nửa mặt, liệt dây TK số VII, liệt hầu họng (nuốt sặc, nói khó). Theo Andrew Faramand, triệu chứng giảm thính lực và ù tai hay gặp ở UMN góc cầu tiểu não chiếm 16% <sup>21</sup>.

- *U vùng lõ chảo*: biểu hiện nhưc đầu và có tổn thương nhiều TK số khác nhau. Thời kỳ đầu, thường khó phát hiện u về lâm sàng<sup>10</sup>.

- *U vùng xương đá*: Phát triển ở mặt trên xương đá, hay liên quan với hố Meckel và hạch Gasser nên có biểu hiện như đau TK số V. Nếu u chèn ép mặt dưới thùy thái dương có thể gây động kinh. Nếu u phát triển về sau xương đá, có thể gây tổn thương các dây TK V, VII, và VIII<sup>10</sup>.

#### **1.4. Đặc điểm hình ảnh u màng não nền sọ**

##### **1.4.1. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (Computer Tomography Scanner: CT Scanner)**

CLVT thường được sử dụng trước khi có CHT trong chẩn đoán UMN vì có những ưu điểm: dễ thực hiện vì tính phổ biến của các máy chụp, có thể áp dụng trong những trường hợp cấp cứu. Tuy nhiên, chụp CLVT không thấy được các tổn thương KT nhỏ, hoặc cùng tỷ trọng với nhu mô não cũng như đánh giá tính chất ngấm thuốc của tổn thương không nhạy bằng CHT, khó đánh giá các tổn thương vùng nền sọ và hố sau do nhiễu ảnh. Ngoài ra có chống chỉ định đối với phụ nữ có thai trong ba tháng đầu, BN suy gan, suy thận và dị ứng với thuốc cản quang<sup>8</sup>.

Trên phim chụp CLVT sọ não UMNNS có hình ảnh như sau<sup>8,53,54</sup>:

- Trước tiêm thuốc cản quang: U đồng tỷ trọng (25%) hoặc tăng tỷ trọng nhẹ (75%) so với nhu mô não, đồng nhất hoặc không đồng nhất, vôi hóa trong u thường gặp ở UMNNS. Xương sọ ngay vị trí UMN dày hơn bình thường. Hình ảnh u ngoài trục như: bờ rõ so với nhu mô não, khe dịch não tủy.

- Sau tiêm thuốc cản quang: Khối u ngấm thuốc cản quang nhiều và đồng đều ranh giới rõ ràng (75%), vôi hóa hay gặp (20%) và vùng nang (15%).

- Cấu trúc khối: khối u tròn, một thùy có bờ rõ (hay gặp), khối dẹt nằm dọc theo màng cứng (hiếm gặp).

- Đuôi màng cứng không rõ ràng so với CHT.

- Phù não: ít gặp, do u phát triển chậm.

- Xâm lấn xương gặp khoảng 20%, dày màng xương dễ phát hiện hơn phim CHT, hoặc có thể không thay đổi (hay gặp)<sup>4</sup>.

## **1.4.2. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging: MRI)**

### **1.4.2.1. Giá trị của cộng hưởng từ trong chẩn đoán u màng não**

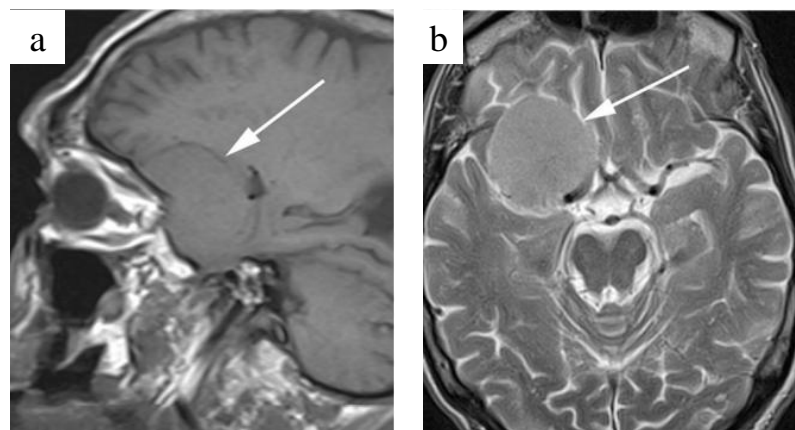
CHT xác định vị trí khối UMN với độ chính xác là 100%. Đánh giá sự xâm lấn với mạch máu với độ nhạy là 80 - 81,8%, độ đặc hiệu là 100%, độ chính xác 96,2 - 97,2%. Đánh giá xâm lấn xoang tĩnh mạch có độ nhạy, độ đặc hiệu đều là 100%. Đánh giá xâm lấn dây TK có độ nhạy là 90 - 95,24%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác 98 - 99,7%. Đánh giá xâm lấn xương và phần mềm có độ nhạy và độ đặc hiệu là 100%. Giá trị chẩn đoán xác định UMN so với mô bệnh học với độ chính xác là 96,3%<sup>6,7</sup>.

### **1.4.2.2. Đặc điểm hình ảnh u màng não nền sọ trên cộng hưởng từ**

- U ranh giới rõ, thường đồng tỷ trọng với chất xám trên tất cả các chuỗi xung, chủ yếu chèn ép, ít khi xâm lấn, 15 - 25% không điển hình (hoại tử, nang, chảy máu)<sup>8,55</sup>.

- Trước tiêm thuốc đối quang từ:

+ Trên T1W đồng tín hiệu (60%), hơi giảm tín hiệu (40%). Có thể gặp vôi hóa tăng tín hiệu trên T1. Tăng tín hiệu trên T2 gặp khoảng 50%. Đồng tín hiệu trên T2 gặp khoảng 20%.

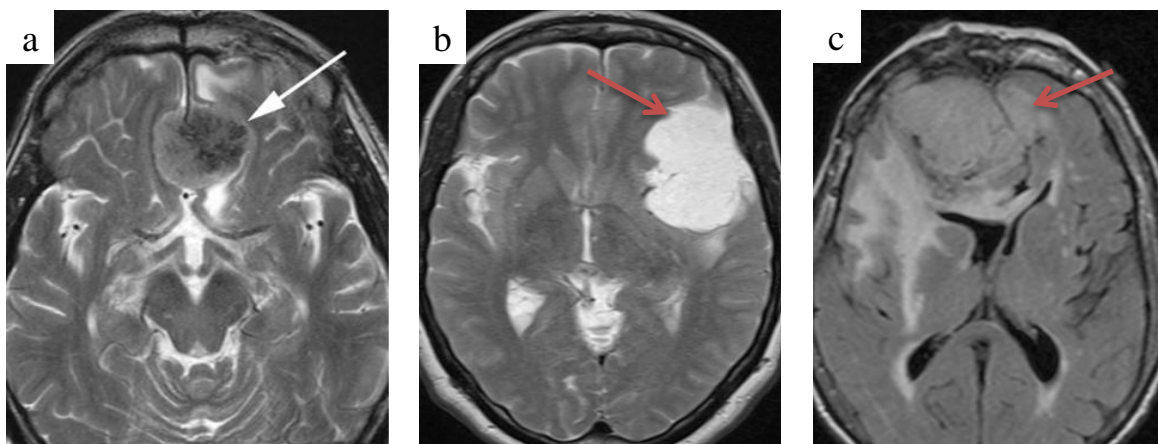


**Hình 1.2. (A): Hình ảnh UMN đồng tín hiệu trên T1W; (B): Hình ảnh UMN tăng tín hiệu trên T2W (nguồn: J.Watts<sup>4</sup>)**

+ Trên Diffusion và ADC: UMN có thể hạn chế khuếch tán trên Diffusion hoặc không.

+ Cấu trúc nang: chiếm khoảng 1,6% khối UMN. Nang trung tâm hoặc lệch tâm khối u: có thể vùng hoại tử hoặc tụ dịch tiết từ tế bào khối u, tín hiệu cao hơn tín hiệu dịch não tủy. Nang quanh khối u: giãn khoang dưới nhện quanh khối u, tín hiệu giống dịch não tủy. Nang trong nhu mô: liên quan đến phản ứng nhu mô và đè ép mạn tính liên quan đến khối u, tín hiệu tăng hơn so với dịch não tủy trên T2W<sup>4,8</sup>.

+ Các ổ vôi hóa: Do vôi hóa không tạo tín hiệu trên các chuỗi xung khảo sát nên có thể nhận diện ở các vùng mất tín hiệu T2, có khi thay đổi trên T1. Tuy nhiên một số trường hợp trên phim chụp CLVT thấy được vôi hóa (25 - 30%), nhưng trên phim chụp CHT không phát hiện được do thành phần vôi không đồng nhất (thay đổi tín hiệu)<sup>55</sup>.



**Hình 1.3. (A): Hình ảnh vôi hóa giảm tín hiệu trên T2W; (B): Hình ảnh cấu trúc nang tăng tín hiệu trên T2W; (C): Dấu hiệu phù não trên FLAIR**

(Nguồn: J.Watts<sup>4</sup>)

+ Chảy máu trong u: Đây là trường hợp hiếm gặp, nhưng nếu có thì tín hiệu thay đổi theo thời gian chảy máu tùy thuộc vào sản phẩm thoái hóa hemoglobin<sup>8</sup>.

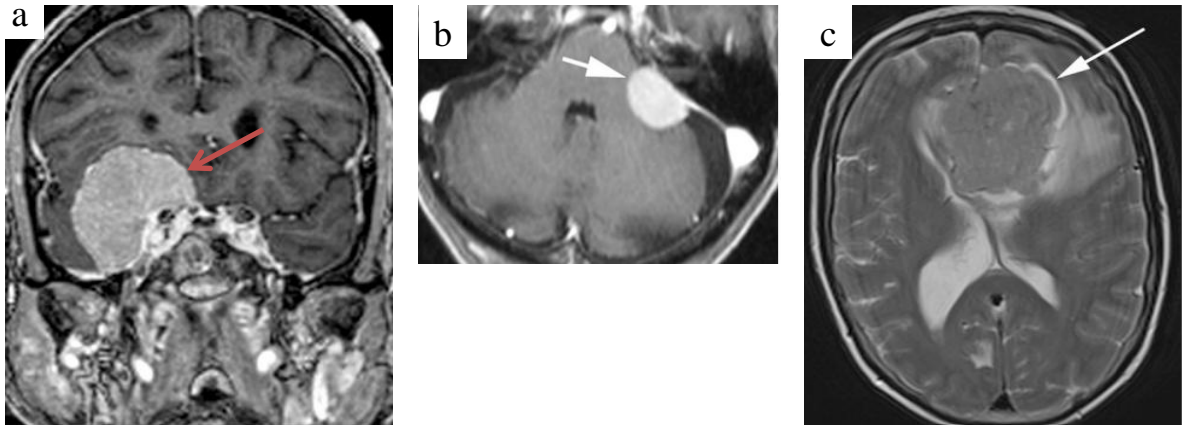
- Sau tiêm đối quang từ: Để làm tăng khả năng phát hiện UMN và chẩn đoán phân biệt với các loại u não khác thì cần phải tiêm thuốc đối quang từ.

+ Trên T1W: u tăng tín hiệu nhanh và mạnh so với nhu mô não. Tiêm thuốc đối quang từ còn giúp phát hiện các trường hợp khối u nhỏ hoặc đồng tín hiệu với nhu mô não trên tất cả các chuỗi xung hay các hiệu ứng gián tiếp kín đáo, không rõ, giúp đánh giá mức độ lan rộng của chân u và dấu hiệu đuôi màng cứng. Sử dụng thuốc đối quang từ rất quan trọng giúp phát hiện UMN tái phát hay còn sót lại sau phẫu thuật <sup>8</sup>.

+ Các dấu hiệu ngoại trực TK:

Các dấu hiệu ngoại trực là đặc điểm gợi ý tốt nhất để chẩn đoán UMN do khối u nằm ngoài trực TK bao gồm: UMN có nền rộng bám vào màng cứng; Giao diện giữa UMN và nhu mô não (cấu trúc mạch máu, màng mềm, dịch não tủy, bờ màng cứng) có thể thấy rõ, thường có ranh giới; Khối UMN có dấu hiệu chèn ép, đè đẩy các cuộn não giống như vảy củ hành; Dấu hiệu khe dịch não tủy xen giữa nhu mô não và u: quan sát rõ trên ảnh T2W là một đường tăng tín hiệu dạng dịch nằm giữa nhu mô não và u, các mạch máu màng não trông tín hiệu trên T1W, T2W nằm xen giữa khối u và nhu mô vỏ não; Khối u được bao quanh bởi nhu mô não xám của vỏ não, để phân biệt với các khối u trong trực thường được bao quanh bởi chất trắng <sup>4,5,8</sup>.

+ Dấu hiệu đuôi màng cứng (dural tail): Đuôi màng cứng là hình ảnh màng cứng dày lên cạnh u, thường gặp khoảng 60- 72% khối UMN. Đó là phản ứng không đặc hiệu của màng não đối với u hoặc do sự xâm lấn của u vào màng cứng. Đây là dấu hiệu rất quan trọng để xác định bản chất ngoại trực của u nhưng không phải là dấu hiệu đặc trưng của UMN <sup>4,5,55</sup>.



**Hình 1.4. (A): U ngấm thuốc mạnh trên T1W; (B): Dấu hiệu đuôi màng cứng; (C): Dấu hiệu khe dịch não tủy**

(Nguồn: J.Watts<sup>4</sup>)

+ Phù quanh u: trên phim CHT đánh giá phù quanh u dễ dàng và chính xác hơn phim chụp CLVT. Trên T2 Spin Echo và FLAIR, tín hiệu dịch não tủy bị xóa, tín hiệu phù nề càng thấy rõ<sup>8</sup>.

+ Thay đổi xương: thường phát hiện dễ dàng trên phim chụp CLVT. Tuy nhiên, chụp CHT cũng đánh giá được biến đổi xương (chiếm khoảng 20%) do u xâm lấn trực tiếp vào xương và còn thấy được thành phần của u nằm cạnh bản trong của xương, gây hủy xương, xâm lấn phần mềm hộp sọ<sup>4,5,8</sup>.

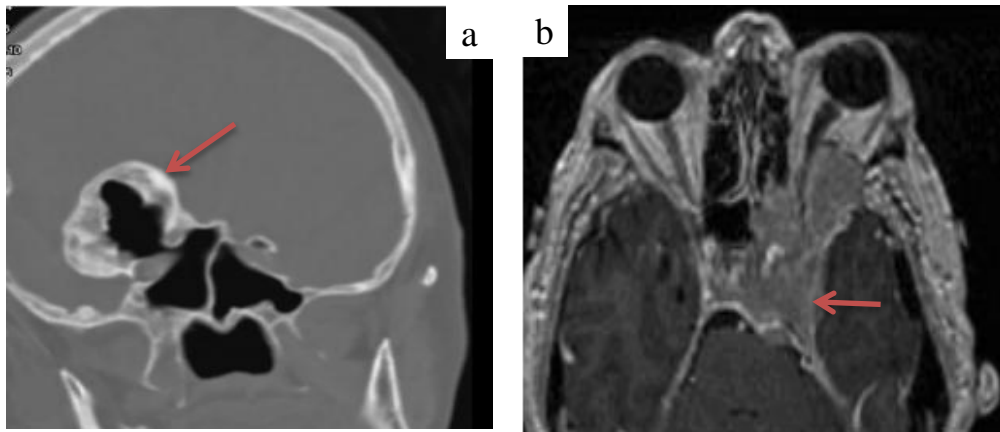
+ Xâm lấn đè đẩy mạch máu: dấu hiệu xâm lấn bờ mạch không đều, hẹp, tắc<sup>8</sup>.

+ Xâm lấn xoang tĩnh mạch: khi có biểu hiện hẹp, tắc, không thấy hiện hình xoang tĩnh mạch. Trên xung T1W, T2W: bình thường các xoang tĩnh mạch hoặc mạch lớn có tín hiệu dòng chảy trống tín hiệu. Nếu có huyết khối hoặc sự xâm lấn của u đối với xoang tĩnh mạch hoặc mạch thì có biểu hiện đồng tín hiệu và ngấm thuốc bên trong, không còn thấy dòng chảy trống tín hiệu<sup>8</sup>.

+ Chụp CHT đánh giá rõ liên quan giữa UMN với các động mạch: sự di lệch, chèn ép, xâm lấn quanh mạch máu. Do vậy chỉ đơn thuần chẩn đoán sự

liên quan giữa UMN và mạch máu thì chụp CHT có thể thay thế kỹ thuật chụp mạch do ưu điểm của phương pháp này là không xâm lấn <sup>8</sup>.

+ Liên quan đến TK: khối u có thể chèn ép hoặc xâm lấn dây TK biểu hiện bằng ranh giới của u và dây TK không rõ, dây TK bị đẩy lệch hoặc không quan sát thấy <sup>8</sup>.



**Hình 1.5. (A): Hình ảnh UMN xâm lấn xương nền sọ; (B): Hình ảnh UMN xoang hang xâm lấn TK thị giác**

(Nguồn: Albert S. Chang <sup>5</sup> và Elbadry, Taha <sup>56</sup>)

- Trên CHT phổ: U thường có tăng đỉnh choline (3.2 ppm) và giảm đỉnh creatine (3.0 ppm). Alanine được cho là đặc hiệu cho UMN, tuy nhiên các nghiên cứu khác nhau đưa ra các mức khác nhau cho nồng độ alanine. Lactate tăng trong UMN độ II-III <sup>4</sup>.

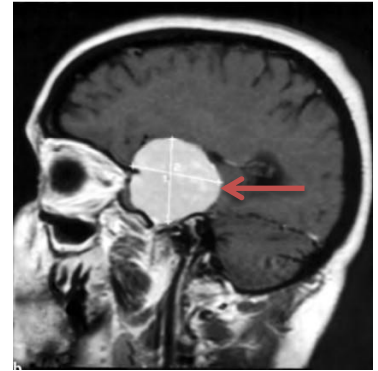
- UMN ác tính: U phát triển nhanh, lan tỏa, xâm lấn ra xương, phần mềm và tổ chức não. Trên T2W tăng tín hiệu do các thành phần của màng não, nguyên bào máu, tế bào trung mô quanh mao mạch... <sup>8</sup>.



### 1.4.2.3. Một số hình ảnh cộng hưởng từ u màng não nền sọ thường gặp

- UMN cánh xương bướm (Sphenoid wing meningioma):

U chiếm khoảng 20% khối UMN, thường liên quan đến dây thị, động mạch cảnh trong, thùy thái dương. Triệu chứng hay gặp là đau đầu, mờ mắt, động kinh, liệt nửa người <sup>49</sup>.



**Hình 1.6. Hình ảnh UMN cánh xương bướm trên CHT**  
(Nguồn: Francesco Tomasello <sup>49</sup>)

- UMN vùng xoang hang (Cavernous sinus Meningioma):

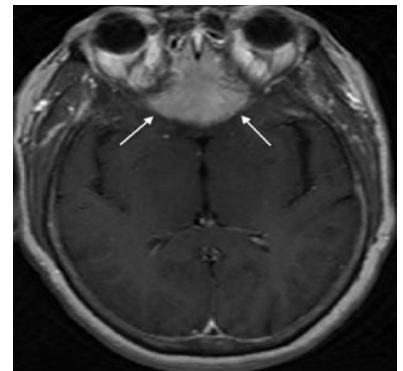
U hay gặp, chiếm khoảng 20% tổng số UMN <sup>50</sup>. U vị trí này liên quan nhiều đến dây TK thị giác, giao thoa thị giác, xoang tĩnh mạch hang, động mạch cảnh trong, xương đá.



**Hình 1.7. Hình ảnh UMN xoang hang trên CHT**  
(Nguồn: Jason Sheehan <sup>57</sup>)

- UMN rãnh khứu (Olfactory Groove Meningioma):

U chiếm khoảng 10% UMN, triệu chứng hay gặp là mất hoặc giảm cảm giác khứu giác, hoặc ảnh hưởng tới thị giác <sup>10</sup>.



**Hình 1.8. Hình ảnh UMN rãnh khứu trên CHT**  
(Nguồn: Manzoor Ahmed <sup>55</sup>)

- UMN ổ mắt (Optic Nerve Meningioma):

U chiếm khoảng 0,4 - 1,3%, u vị trí này thường gây giảm hoặc mất thị lực <sup>4</sup>.

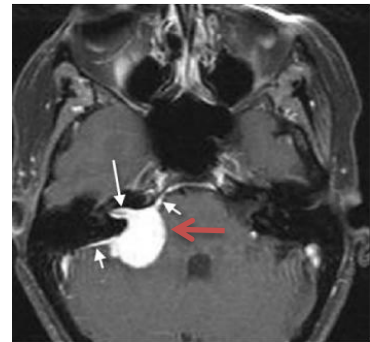


**Hình 1.9. Hình ảnh UMN ổ mắt trên CHT**

(Nguồn: J. Watts <sup>4</sup>)

- UMN góc cầu tiểu não (Cerebellopontine angle Meningioma):

U chiếm khoảng 10% UMN. U vị trí này thường gây chèn ép tiểu não, các dây TK VII, dây VIII, dây V gây chóng mặt, mất thăng bằng, ù tai hoặc tăng áp lực nội sọ <sup>10</sup>.

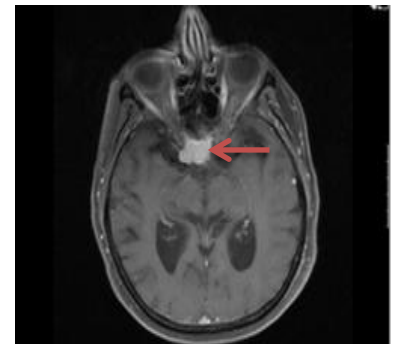


**Hình 1.10. Hình ảnh UMN góc cầu tiểu não trên CHT**

(Nguồn: Manzoor Ahmed <sup>55</sup>)

- UMN trên yên (Suprasellar Meningioma):

U thường gây ảnh hưởng tới TK thị giác và suy tuyến yên <sup>48</sup>.

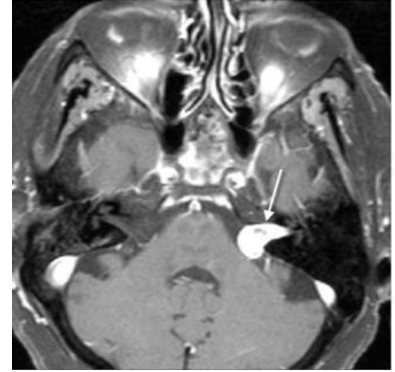


**Hình 1.11. Hình ảnh UMN trên yên trên CHT**

(Nguồn: Elbadry, Taha <sup>56</sup>)

#### 1.4.2.4. Chẩn đoán phân biệt u màng não nền sọ trên cộng hưởng từ

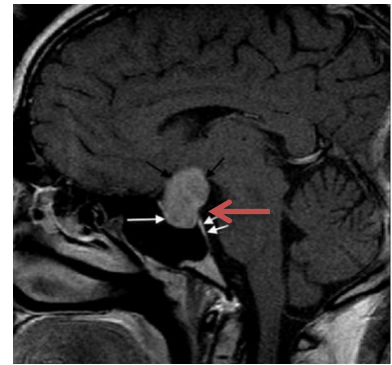
- UMN góc cầu tiểu não cần phân biệt với u bao dây TK (Schwannoma): khối u bao dây TK thường xu hướng phát triển theo đường đi của dây TK, ví dụ u dây VIII thường phát triển vào và làm rộng ống tai trong <sup>55</sup>.



**Hình 1.12. Hình ảnh Schwannoma trên CHT**

(Nguồn: Manzoor Ahmed <sup>55</sup>)

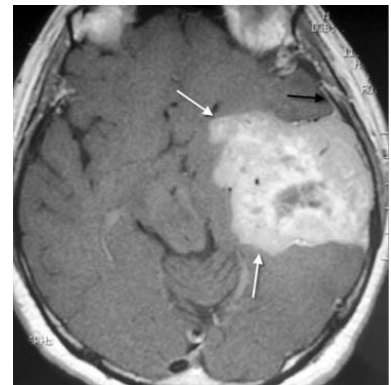
- UMN trên yên chẩn đoán phân biệt u lớn tuyến yên (Macroadenoma): UMN trên yên thường có dấu hiệu đuôi màng cứng bám vào lều tuyến yên, ranh giới thường rõ, chân rộng bám vào nền sọ. Trong khi khối u tuyến yên thường phát triển từ hố yên lên trên, tạo hình “người tuyết”, không thấy dấu hiệu đuôi màng cứng <sup>55</sup>.



**Hình 1.13. Hình ảnh Macroadenoma trên CHT**

(Nguồn: Manzoor Ahmed <sup>55</sup>)

- U tế bào quanh mạch (Hemangiopericytoma): là khối u ngoại trực rất hiếm gặp. Tín hiệu không đồng nhất, có nhiều hốc dịch do hoại tử, bờ méo, sau tiêm ngấm thuốc mạnh không đều, có thể thấy động- tĩnh mạch trong u, tiêu xương và xâm lấn phần mềm là thường gặp <sup>55</sup>.



**Hình 1.14. Hình ảnh Hemangiopericytoma trên CHT**

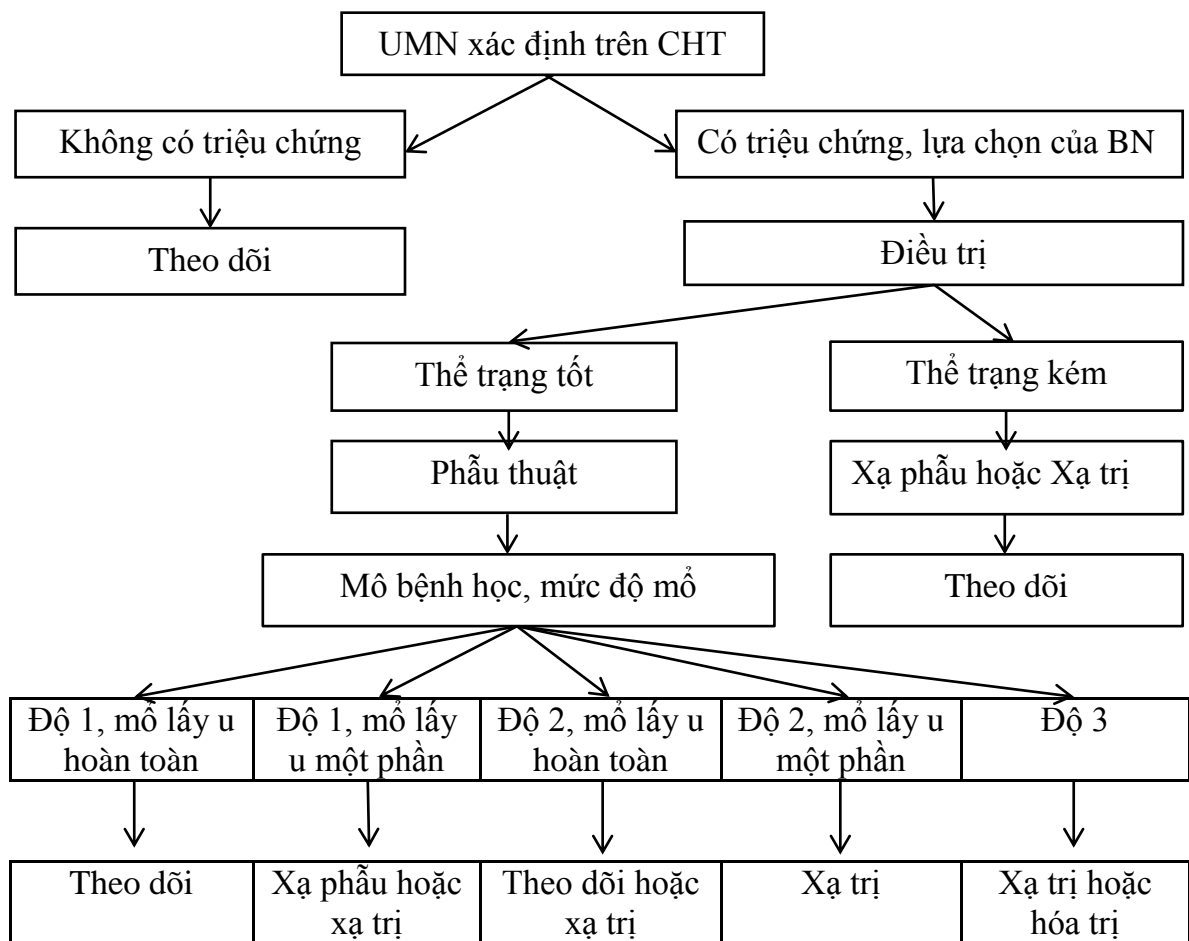
(Nguồn: Manzoor Ahmed <sup>55</sup>)

- Phân biệt với các khối u trong trục (glioma, astrocytoma, u di căn não...): dựa vào các dấu hiệu ngoại trực của UMN hoặc CHT phổ: UMN

thường có đỉnh NAA thấp, đỉnh choline cao và đỉnh creatine thấp trong khi Glioma có đỉnh choline cao nhưng nồng độ creatine bình thường. Một số UMN tăng nồng độ alanine giúp phân biệt với Glioma và các u di căn. UMN cũng tăng nồng độ glutamate/glutamin giúp phân biệt với các u trong trục khác <sup>5</sup>.

**1.5. Các phương pháp điều trị u màng não nền sọ**

Theo Hiệp hội Ung thư - thần kinh Châu Âu (EANO: European Association of Neuro-Oncology) và Hiệp hội Ung thư Hoa kỳ (NCCN: National Comprehensive Cancer Network), nguyên tắc điều trị UMN tùy thuộc vào vị trí, kích thước u, bản chất mô bệnh học (nếu có), độ tuổi, biểu hiện triệu chứng TK, tình trạng toàn thân cũng như sự lựa chọn của người bệnh mà điều trị đa mô thức bao gồm: phẫu thuật đơn thuần, hoặc phẫu thuật phối hợp với xạ trị, xạ phẫu <sup>9,12</sup>.



**Hình 1.15. Hướng dẫn điều trị UMN theo EANO năm 2016<sup>9</sup>**

### 1.5.1. Vai trò của phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp kinh điển điều trị chủ yếu đối với UMN, bao gồm phẫu thuật mở và phẫu thuật nội soi. Phẫu thuật cố gắng lấy hết u, vì đa phần là khối u lành tính, tránh tái phát sau này, hạn chế đến mức tối đa tổn thương nhu mô não lành và các cơ quan nguy cấp lân cận.

Nguyên tắc chung của phẫu thuật<sup>10,58</sup>: (1): Cắt đứt nguồn mạch máu nuôi u sớm; (2): Giải ép trung tâm; (3): Tách bao u ra khỏi não bằng việc đốt và cắt mạch máu não và màng nhện dính vào bao u, luôn kéo u về phía đã giải ép và hạn chế tối đa vén não; (4): Lấy luôn phần xương và màng cứng liên quan nếu có thể. Tùy vị trí u mà lựa chọn phương pháp phẫu thuật, đường vào để tiếp cận và lấy bỏ khối u có thể khác nhau. Đánh giá khả năng phẫu thuật lấy u và dự đoán tái phát sau 10 năm chủ yếu dựa theo tiêu chí của Simpson<sup>59</sup>.

**Bảng 1.3. Bảng phân loại của Simpson<sup>60</sup>**

| Độ  | Kết quả phẫu thuật  | Tái phát 10 năm (%) |
|-----|---|---------------------|
| I   | Về đại thể lấy hết u (nơi xuất phát ở màng não, xương sọ) | 9                   |
| II  | Lấy hết u và cầm máu ở gốc u                              | 19                  |
| III | Lấy u không cầm máu ở gốc u hoặc không lấy bỏ gốc u       | 29                  |
| IV  | Lấy u không hoàn toàn                                     | 40                  |
| V   | Làm giảm chèn ép, có hoặc không sinh thiết u              | 100                 |

Chỉ định phẫu thuật phụ thuộc vào: tuổi, giới, đặc điểm mô học, vị trí u (liên quan đến các vùng chức năng của não và mạch máu chính), kích thước u, tình trạng toàn thân, biểu hiện triệu chứng TK và bệnh lý nội khoa nặng đi kèm<sup>11,58,59</sup>.

Chống chỉ định tạm thời trong các trường hợp có bệnh lý nội khoa phối hợp (tiểu đường, cao huyết áp, bệnh tim mạch), khi điều trị nội khoa ổn định thì tiến hành phẫu thuật lấy u. Các UMN xâm lấn vào các mạch máu lớn như

động mạch não trước, não giữa (thuộc hệ động mạch cảnh trong), xoang tĩnh mạch hang, hội lưu Herophile. Trong những trường hợp này có thể nối mạch trong và ngoài sọ sau đó phẫu thuật, hoặc phẫu thuật một phần sau đó xạ trị, xạ phẫu.

UMNNS thường khó tiếp cận do vị trí u nằm sâu, liên quan đến nhiều cấu trúc TK quan trọng nên phẫu thuật cắt bỏ u hoàn toàn khó khăn hơn, nhiều biến chứng và bệnh dễ tái phát. Những trường hợp này người ta có các giải pháp điều trị khác như xạ phẫu, xạ trị...

Tổng kết của Takeo Goto và cộng sự năm 2016 cho thấy với UMN hố sọ trước và giữa bao gồm: U rãnh khứu cho tỷ lệ cắt bỏ khối u trong khoảng 50 - 100%, UMN trên yên: 76 - 100%, UMN cánh xương bướm: 59 - 92,3%, và UMN xoang hang gần như không cắt bỏ được hoàn toàn. Tùy từng nghiên cứu, tỷ lệ biến chứng TK thị giác chiếm 3,6 - 30% đối với UMN trên yên, 3,3 - 14% với UMN cánh xương bướm, với UMN xoang hang thì phẫu thuật không đạt bảo tồn TK thị giác. Đối với UMN hố sọ sau, tỷ lệ liệt mặt trong khoảng 5 - 29% và gây mất thính lực 11 - 25%, khả năng phục hồi thấp sau phẫu thuật. Tác giả đề nghị với UMNNS nên phẫu thuật lấy u tối đa nếu có thể và kết hợp xạ phẫu là lý tưởng để đạt kiểm soát u dài hạn và giảm biến chứng TK <sup>15</sup>.

Nghiên cứu của Satoshi Kiyofuji và cộng sự năm 2019 phẫu thuật nội soi trên 47 trường hợp UMN cánh xương bướm (năm 2000 đến 2017) cho kết quả lấy u hoàn toàn chiếm 34%, lấy u một phần (66%). Biến chứng liệt dây TK số III (23,4%), liệt dây số V (40%), và 1 BN bị rò dịch não tủy, 1 BN nhiễm trùng sau mổ. Tác giả kết luận phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ u còn hạn chế, các biến chứng TK sọ não còn nặng nề <sup>14</sup>.

Magill và cộng sự năm 2018 ghi nhận 60 biến chứng/30 BN sau phẫu thuật trên 78 trường hợp UMNNS, trong đó 33% phải phẫu thuật lại. Các biến chứng hay gặp: não úng thủy (12 BN), rò dịch não tủy (11 BN), nhiễm trùng (9 BN), tụ máu (4 BN), liệt nửa người (3 BN), liệt TK sọ (10 BN) <sup>61</sup>.

**Bảng 1.4. Kết quả phẫu thuật u màng não nền sọ của các tác giả nước ngoài**

| Tác giả                      | Năm  | Số BN | Theo dõi TB (tháng) | Tái phát/PFS (%) | Tái phát/PFS (%) (5 năm) | Tái phát/PFS (%) (10 năm) |
|------------------------------|------|-------|---------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|
| Nowak và cộng sự             | 2015 | 335   | 82                  | 7.2              |                          |                           |
| Pallini và cộng sự           | 2015 | 99    | 103 (2-324)         | 23.2             |                          |                           |
| Liu evà cộng sự              | 2014 | 106   | 86 (64.5-76.3)      | 14               |                          |                           |
| Scheitzach và cộng sự        | 2014 | 226   | 29.9                | 15.5             |                          |                           |
| Bumrungrachpukdee và cộng sự | 2014 | 181   | 32.3                | 21.5             | 35% (R) <sup>b</sup>     |                           |
| Jung và cs                   | 2014 | 158   | 48.4 (0.8-242.2)    | 13.3             | 8.2% (R)                 | 12.0% (R)                 |
| Yuan và cộng sự              | 2013 | 134   | 81.6                | 12.5             |                          |                           |
| Cohen-Inbar và cộng sự       | 2011 | 120   | 36 (12-65)          | 24.1             |                          |                           |

(Nguồn: Cohen-Inbar O và cs, 2016<sup>20</sup>).

### 1.5.2. Vai trò của nút mạch trước mổ

Kỹ thuật nút mạch trước mổ được mô tả từ những năm 1970, từ đó đến nay đã có nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới về hiệu quả cũng như các biến chứng của kỹ thuật này. Đây là giải pháp được nhiều phẫu thuật viên TK lựa chọn nhằm tránh mất máu trong khi mổ, rút ngắn thời gian phẫu thuật và lấy u thuận lợi hơn<sup>62</sup>. Bedzus và cộng sự năm 2000 đã so sánh 30 BN có nút mạch trước mổ và 30 BN không nút mạch, nhận thấy 90% khối u giảm lượng tưới máu trên phim chụp CHT sau nút mạch<sup>63</sup>.

### 1.5.3. Vai trò của xạ trị

Xạ trị chiếu ngoài (RT: Radiotherapy) được chứng minh có hiệu quả hỗ trợ hoặc tái phát sau phẫu thuật đối với UMNNS độ II, III của WHO. Liều xạ phẫu 50 - 55Gy cho tỷ lệ kiểm soát u tại chỗ 10 năm và 20 năm là 70 - 80%. Hiện nay, hầu hết các trung tâm xạ trị đề xuất liều chuẩn cho UMN lành tính là 55Gy và 60Gy đối với UMN ác tính. Độc tính của chùm tia ngoài dao động

trong khoảng 0 - 24% và bao gồm nguy cơ gây tổn thương TK, đặc biệt là TK thị giác, hoại tử não, rối loạn nhận thức lâu dài, suy giảm trí nhớ và suy giảm chức năng tuyến yên<sup>17</sup>. Hoại tử não và tổn thương TK là biến chứng nghiêm trọng, có thể gây tử vong cho người bệnh. Tổn thương dây TK thị giác được báo cáo trong khoảng 0- 3%, vì vậy, liều thấp 50- 52Gy được chỉ định cho UMN kích thước lớn liên quan đến TK thị giác, tuy nhiên giảm liều < 50Gy cho tỷ lệ bệnh tái phát cao hơn. Nguy cơ mắc u não thứ phát cũng được báo cáo xảy ra 2% sau 10 năm và 2,4% sau 20 năm<sup>17</sup>.

Ngày nay, nhiều tiến bộ trong công nghệ xạ trị và chẩn đoán hình ảnh đã cho phép tập trung liều bức xạ cao cho các tổn thương u não, đồng thời giảm liều cho các cơ quan nguy cấp (não, TK sọ não, giao thoa thị giác, thân não...). Các phương pháp xạ trị tiên tiến như: xạ trị lập thể phân liều (FSRT: Fractionated Stereotactic Radiotherapy), xạ trị điều biến liều (IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy), xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung (VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy). Phân bố liều đồng đều, tăng khả năng tập trung liều tại u, trong khi hạn chế liều tới tổ chức lành xung quanh tốt hơn so với xạ trị 3-D. Tuy nhiên, các phương thức xạ trị này chủ yếu áp dụng cho các UMN kích thước lớn, u còn lại sau phẫu thuật hoặc tái phát sau phẫu thuật, đặc biệt là UMN ác tính<sup>17,18,64</sup>.

Xạ trị lập thể phân liều (FSRT) được thực hiện bằng phương pháp xạ trị định vị và/ hoặc hướng dẫn bằng hình ảnh (IGRT) để tối ưu hóa độ chính xác của việc phân phối bức xạ và kết hợp với các kỹ thuật IMRT để cải thiện chính liều xung quanh các cơ quan lành. Một số nghiên cứu đã chỉ ra kiểm soát khối u lâu dài 10 năm lên đến 80% khi điều trị bằng FSRT đơn thuần hoặc bổ trợ sau phẫu thuật. Đối với UMN lành tính, FSRT được sử dụng phổ biến cho các khối u lớn, khối u đang tiến triển hoặc có triệu chứng mà không phẫu thuật được. Tuy nhiên, có nhiều tranh cãi xung quanh việc xạ trị sớm giúp tăng tỷ lệ kiểm soát u,



ngược lại trì hoãn xạ trị cho đến khi u tái phát có thể giúp dự phòng giảm độc tính liên quan đến bức xạ và có thể là cách tiếp cận ưa thích của người bệnh. Liều xạ thông thường 50- 54Gy, phân liều 1,8- 2Gy/ ngày. Đối với UMN độ II và III, cần xạ trị sớm sau khi phẫu thuật giúp tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh và giảm nguy cơ tái phát, thể tích chiếu xạ thường lớn hơn, liều bức xạ cao hơn dao động trong khoảng 60- 66Gy (1,8- 2Gy/ ngày) <sup>64</sup>.

**Bảng 1.5. Kết quả xạ trị u màng não nền sọ của một số tác giả nước ngoài**

| Tác giả                   | n   | Độ mô học | Kỹ thuật RT    | Liều TB (Gy) | Theo dõi (tháng) | Kiểm soát u (%)                      | Độc tính (%) |
|---------------------------|-----|-----------|----------------|--------------|------------------|--------------------------------------|--------------|
| Selch và cộng sự (2004)   | 45  | 1         | FSRT           | 50,5         | 36               | 97,4% (3 năm)                        | 0            |
| Milker – Zabel (2007)     | 94  | 1 - 3     | IMRT           | 57,6         | 52,8             | 93,6% (4,4 năm)                      | 7,5%         |
| Litre và cộng sự (2009)   | 100 | NR        | FSRT           | 45           | 33               | 93% (3 năm)                          | 0            |
| Minniti và cộng sự (2011) | 52  | 1         | FSRT           | 50           | 71               | 93% (5 năm)                          | 5,5%         |
| Combs và cộng sự (2013)   | 507 | 1 - 3     | FSRT hoặc IMRT | 57,6         | 107              | 88% (10 năm); Độ 1: 91%; Độ 2/3: 53% | NR           |

(Nguồn: Fabio Y. Moraes <sup>64</sup>)

Xạ trị proton đơn thuần hoặc phối hợp với photon có thể đạt liều phù hợp cho mục tiêu điều trị tốt hơn so với 3D- RT và IMRT, đặc biệt là đối với khối u kích thước lớn và nằm sâu, trong khi phân phối liều thấp cho não lành bị chiếu xạ nên có thể áp dụng cho người bệnh trẻ tuổi. Nguy cơ mắc bệnh ác tính thứ phát thấp hơn. Hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu về xạ trị proton cho UMN, các công bố chủ yếu là kết hợp với photon cho kết quả đầy hứa hẹn về kiểm soát u

và độc tính. Tuy nhiên, thiết bị xạ trị sử dụng bức xạ hạt rất đắt và chi phí điều trị cao nên chưa được sử dụng rộng rãi<sup>64</sup>. Nghiên cứu của Pavlos Vachogiannis và cộng sự năm 2017 trên 170 UMN điều trị bằng proton (1994 - 2007) liều TB 21,9Gy (14-46Gy), cho tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 5 và 10 năm lần lượt là 93% và 85%. Tỷ lệ tử vong 13,5%<sup>65</sup>.

#### ***1.5.4. Vai trò của hóa trị***

Vai trò của hóa trị trong điều trị hỗ trợ đối với UMN vẫn chưa được xác định rõ ràng, mặc dù một số hóa chất như Hydroxyurea, Bevacizumab, Interferon (IFN)- $\alpha$ ... được chứng minh là cứu cánh giúp làm ngừng sự phát triển khối u. Tuy nhiên, chỉ cần nhắc đối với UMN tái phát hoặc UMN ác tính xâm lấn<sup>9</sup>. Hydroxyurea hiện nay không được NCCN khuyến cáo trong điều trị UMN, trong khi Bevacizumab có thể sử dụng để giảm triệu chứng phù não thay cho việc sử dụng Steroid kéo dài<sup>42</sup>.

#### ***1.5.5. Vai trò của liệu pháp Hormon***

Hầu hết các UMN độ thấp ở nữ giới đều có biểu hiện thụ thể progesterone (PR) và estrogen (ER) chiếm 76% và 19%. Mifepristone (RU-486) và Tamoxifen là các chất đối kháng thụ thể PR và ER đường uống được chứng minh có hiệu quả đối với UMN tái phát, tuy nhiên các nghiên cứu chỉ dừng ở giai đoạn II và chưa được công nhận. Somatostatin (Octreotide) được quan tâm nhiều hơn khi thấy rằng thụ thể somatostatin chiếm mật độ cao hơn trong UMN. Một nghiên cứu pha II trên 16 trường hợp được công bố cho tỷ lệ PFS đạt 44% sau 6 tháng điều trị<sup>42</sup>.

#### ***1.5.6. Vai trò của liệu pháp nhắm trúng đích***

Yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (Platelet-derived growth factor: PDGF) và các thụ thể của nó (PDGFR) thường được biểu hiện trong UMN. Imatinib mesylate (Gleevec) là thuốc ức chế PDGFR được thử nghiệm pha II đơn trị hoặc phối hợp với Hydroxyurea đều không có tác dụng đối với

UMN tiến triển. Tương tự một thử nghiệm pha II khác với các thuốc Gefitinib và Erlotinib thông qua thụ thể chống tăng trưởng biểu bì (EGFR), cho thấy bệnh chỉ ổn định ở một phần ba số UMN tái phát cho tất cả các loại mô học<sup>42</sup>.

### ***1.5.7. Vai trò của xạ phẫu dao gamma quay***

#### ***1.5.7.1. Khái niệm xạ phẫu.***

Xạ phẫu định vị lập thể (Stereostatic Radiosurgery) là kỹ thuật sử dụng nhiều chùm tia bức xạ với một liều lượng cao trong một lần chiếu xạ hội tụ chính xác vào một thể tích đích điều trị để tạo ra tác dụng sinh học mạnh, có thể đạt được hiệu quả ngay trong một lần điều trị giống như phẫu thuật mở trong khi một liều lượng rất nhỏ đến mô lành xung quanh tổn thương. Để đảm bảo chùm tia bức xạ tập trung chính xác vào đích điều trị, người ta sử dụng các thiết bị cố định và định vị tổn thương. Kỹ thuật xạ phẫu thường áp dụng cho các tổn thương ở sọ não vì hộp sọ cứng và não là cơ quan không di động nên nó là điều kiện quan trọng để cố định hệ thống định vị. Trong kỹ thuật này, thiết bị định vị là khung lập thể có gắn hệ thống thước định vị tọa độ và được cố định bên ngoài hộp sọ BN. Vì vậy, kỹ thuật này còn được gọi là xạ phẫu lập thể<sup>3,66</sup>. Hiện nay, có nhiều thiết bị xạ phẫu khác nhau, mỗi loại có phương thức hoạt động, ứng dụng riêng. Bao gồm 2 loại:

- Máy phát tia X: Cyber Knife: Có thể điều trị khối u ở nhiều vị trí trên cơ thể, nơi có chỉ định xạ trị. Không cần khung định vị, có thể điều trị các khối u lớn không hạn chế kích thước. Tuy nhiên khó thực hiện ở những tổn thương yêu cầu độ chính xác tuyệt đối, khả năng hội tụ chùm tia thấp nên cần xạ liều lớn mới đạt hiệu quả, nguy cơ tổn thương nhu mô não lành là rất lớn, gây thiếu hụt TK lâu dài<sup>3</sup>.

- Máy phát tia gamma: Máy xạ phẫu Gamma Knife cổ điển (dao gamma cổ điển), máy xạ phẫu Gamma quay.

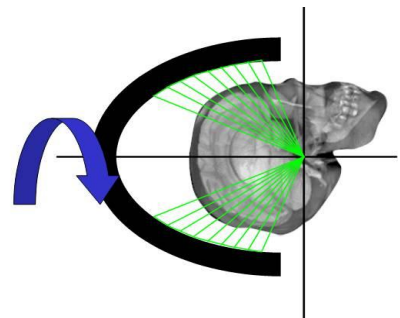
#### ***1.5.7.2. Xạ phẫu bằng dao gamma***

*\* Dao gamma cổ điển*

Dao gamma (Gamma Knife) cổ điển do Lars Leksell phát minh vào khoảng năm 1968, sử dụng chùm tia gamma của nguồn đồng vị phóng xạ Co-60 ( $^{60}\text{Co}$ ) để điều trị một số u não và bệnh lý sọ não. Đây là một công cụ can thiệp vào hệ thống TK không xâm lấn. Xạ phẫu bằng dao gamma liên quan đến sự phân rã của Co-60 vì nó phát bức xạ gamma trong quá trình phân rã. Tia gamma đi đến khối u tại điểm hội tụ từ nhiều nguồn bức xạ Co-60 khác nhau (201 nguồn), tạo ra liều bức xạ gamma cao tại vùng đích. Tính đơn giản và độ chính xác rất cao làm cho hệ thống xạ phẫu bằng dao gamma là công cụ lý tưởng trong các kỹ thuật xạ phẫu<sup>19,31</sup>.

Từ khi phát triển đã hơn 50 năm, rất nhiều các trung tâm gamma tại các nước tiên tiến đã điều trị thành công nhiều loại bệnh lý nội sọ phức tạp và hệ thống xạ phẫu định vị bằng dao gamma cũng được cải tiến trong đó hệ thống dao gamma quay do Hoa kỳ sản xuất là thiết bị rất hiện đại hiện nay<sup>3,31</sup>.

*\* Dao gamma quay (Rotating Gamma Knife)*



**Hình 1.16. Hình ảnh máy xạ phẫu dao Gamma Quay ART- 6000**

*(Nguồn: Ảnh chụp tại Bệnh viện Bạch Mai)*

Công ty American Radiosurgery Inc đã cải tiến dao gamma Leksell cổ điển thành hệ thống dao gamma quay mà hiện đại nhất là sản phẩm Gamma ART-6000. Hệ thống dao gamma quay cũng dựa theo nguyên lý của dao gamma cổ điển nhưng thay cho mũ collimator cố định là hệ thống collimator

quay quanh đầu BN. Hệ thống dao gamma quay sử dụng bộ điều khiển đồng tâm (Isocenter) được tạo ra bởi 30 nguồn C0-60. Với hệ thống này, xuất liều tại các điểm đồng tâm có thể đạt 3Gy/phút với độ di lệch chỉ  $< 0,1\text{mm}$ , nguồn xạ rút từ 201 nguồn (cấu tạo dao gamma cổ điển) xuống 30 nguồn nhưng tổng hoạt độ phóng xạ vẫn là 6000Ci. Nhờ vậy mà việc thay nguồn Co-60 khi hoạt độ giảm được dễ dàng và đỡ tốn kém hơn. Hơn nữa, nguồn và Collimator quay quanh đầu BN trong khung máy với tốc độ 2-4 vòng/ phút trong khi chiếu xạ đã làm giảm được tối đa liều tới tổ chức não lành xung quanh. Do vậy không đòi hỏi gắn mũ cố định hướng như trong dao gamma cổ điển, hệ thống lá chắn tại ống định hướng đạt hiệu quả giảm sự tán xạ rất cao, chỉ còn 2% khi đóng collimator. Hệ thống có máy định vị không gian cũng chính xác và nhỏ gọn hơn, độ tự động hóa cao giúp cho việc điều trị dễ dàng và thuận tiện, hệ thống dao gamma quay còn có bộ phận lập kế hoạch điều trị Explore 4D là phần mềm mới nhất chạy trên máy Mac có khả năng tái tạo ảnh 3D chất lượng cao, tự động lập kế hoạch điều trị nhanh và chính xác, nó có thể sử dụng các loại hình ảnh chụp ở sọ não như CLVT, CHT... kết hợp các ảnh này với nhau. Do đó, xạ phẫu bằng dao gamma quay có thể chỉ định cho những BN cao tuổi hoặc trẻ tuổi, đặc biệt ưu việt hơn dao gamma cổ điển đối với những khối u ở vị trí sâu và nguy hiểm như u thân não hoặc u nền sọ mà không thể can thiệp được bằng phẫu thuật mở<sup>3,31,67</sup>.

Hệ thống dao gamma quay của Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai là Gamma ART-6000™. Thiết kế dựa trên một số bằng sáng chế, cấp phép của Hiệp hội xạ phẫu Hoa Kỳ. Đây là thiết kế mới nhất của dao gamma quay kết hợp tính chính xác của hệ thống dao gamma cổ điển, sử dụng nguồn bức xạ Co-60 và kỹ thuật xạ trị lập thể dựa trên máy gia tốc, hình thành nên kỹ thuật xạ phẫu lập thể<sup>3,31,66</sup>.

- *Chỉ định xạ phẫu bằng dao gamma cho u màng não*<sup>3,47,66</sup>:

+ Các khối u có kích thước  $\leq 5\text{cm}$ . Các khối u hoặc tổn thương ở những vị trí đặc biệt, nguy hiểm như vùng thân não, nền sọ... rất khó hoặc không mổ được.

+ Những trường hợp u tái phát sau phẫu thuật, BN từ chối phẫu thuật, BN nhỏ tuổi hoặc nhiều tuổi... là những chỉ định rất thích hợp đối với dao gamma.

+ Có thể điều trị được nhiều khối u một lúc (thể NF2).

+ Các trường hợp có chống chỉ định gây mê.

**Bảng 1.6. Khuyến cáo của Hiệp hội xạ phẫu lập thể quốc tế cho xạ phẫu u màng não**

| Mức khuyến cáo | Nội dung   |
|----------------|--|
| II             | Xạ phẫu được đề xuất như phương pháp điều trị chính cho UMN không triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ, và xem xét đối với UMN còn lại sau phẫu thuật. |
| II             | Xạ phẫu chỉ định cho các UMN tái phát hoặc tiến triển sau phẫu thuật.  |
| III            | Xạ phẫu với liều 12- 15(Gy) là đủ để kiểm soát UMN lành tính, trung bình khoảng 14(Gy).  |
| III            | Xạ phẫu phân liều nên áp dụng cho các UMN kích thước lớn hoặc/ và nằm ở vị trí nguy cấp. Liều phổ biến 25Gy/ 5 phân trường.                        |
| III            | Nguy cơ suy giảm thần kinh do xạ phẫu thấp. Bệnh nhân có thể cải thiện triệu chứng trước khi kích thước u giảm.                                    |

(Nguồn: Marchetti M<sup>29</sup>)

- *Cơ sở sinh học chỉ định xạ phẫu cho u màng não:*

+ Tác động làm bất hoạt tế bào u.

+ Làm giảm quá trình cấp máu tới khối u, do tia bức xạ làm xơ hóa mạch máu nuôi u nên ngăn chặn khối u phát triển.

+ Chỉ định cho các khối u kích thước vừa và nhỏ do đặc tính tập trung liều bức xạ cao vào một điểm là đặc trưng của kỹ thuật xạ phẫu<sup>3,31</sup>.

+ UMN được đánh giá là một “đích” điều trị lý tưởng bằng xạ phẫu do u có ranh giới rõ với tổ chức lành xung quanh, đồng thời có thể phân biệt chính xác bằng chụp CLVT hoặc chụp CHT sọ não<sup>68</sup>.

+ Đa phần UMN là u lành tính theo phân loại của WHO<sup>40</sup>.

- *Ưu điểm của xạ phẫu:* định vị chính xác các tổn thương với sai số 0,1mm cho phép tiêu diệt tận gốc của tế bào khối u, giảm tối đa nguy cơ tái phát mà không cần mở hộp sọ, không gây chảy máu, giảm thiểu các biến chứng nặng gây ra như khi phẫu thuật mở hộp sọ<sup>31</sup>.

- *Nhược điểm của xạ phẫu:* không phải khối UMN nào cũng xạ phẫu được bằng dao gamma. Tổng kết cho thấy dao gamma chỉ hiệu quả ở những u có đường kính  $\leq 5$ cm. Điều này có nghĩa là kỹ thuật này chỉ có hiệu quả khi phát hiện và điều trị sớm chứ không phải điều trị được bất cứ khối u não ở bất kỳ giai đoạn nào<sup>66</sup>.

- *Liều xạ phẫu:* năm 2012, tác giả John C. Flickinger và cộng sự đưa ra liều xạ phẫu dựa vào kích thước u (bảng 1.5)<sup>69</sup>: theo đó tác giả đề xuất liều xạ phẫu tối ưu đối với UMN là 10 - 16Gy. Theo khuyến cáo mức độ III của ISRS: liều xạ phẫu có tác dụng tiêu diệt khối UMN là: 12 - 15Gy, với liều trung bình 14Gy cho hiệu quả tối ưu<sup>29</sup>.

**Bảng 1.7. Liều xạ phẫu cho u não**

| Đường kính khối (mm) | Thể tích khối u (cm <sup>3</sup> ) | Liều lớn nhất (Gy) |
|----------------------|------------------------------------|--------------------|
| 12,5-20              | 1,02 - 4,19                        | 24                 |
| 22,5-30              | 5,96 - 14,1                        | 18                 |
| 32,5                 | 18                                 | 15                 |

(Nguồn: John C. Flickinger<sup>69</sup>)

- Tác dụng không mong muốn có thể gặp sau xạ phẫu:

Các tác giả Pollock B.E (2001) và Susan C.P (2007), phân tích ảnh hưởng trên mô não sau xạ phẫu thành ba loại tùy thuộc vào thời gian xuất hiện: (1) phản ứng cấp, (2) phản ứng sớm, (3) phản ứng muộn. Nghiên cứu cho thấy phản ứng trong 2 loại đầu thường tự khỏi nhanh, phản ứng trong nhóm thứ 3 thường là tổn thương vĩnh viễn<sup>70,71</sup>.

+ Phản ứng cấp: các phản ứng cấp sau xạ phẫu gây ra do phù não hoặc do hoạt động điện hóa học ngoại lai quá mức bên trong não với các dấu hiệu lâm sàng như nhức đầu, buồn nôn, nôn, thay đổi thị lực, thất điều, khiếm khuyết TK khu trú, động kinh.

Phù não: Rubin và Casarett năm 2007 mô tả phù não rất sớm ngay sau xạ phẫu. Hầu hết các trường hợp phù não đáp ứng tốt với corticoid. Mức độ phù não phụ thuộc vào liều và kích thước khối u được chiếu xạ. Do đó, với từng trường hợp cụ thể ta có thể tiên lượng được nguy cơ phù não để chủ động điều trị kịp thời<sup>72</sup>.

Động kinh: Theo Susan C.P và cộng sự, dấu hiệu động kinh đôi khi cũng gặp nhưng ít hơn, hay gặp ở những BN có tiền sử động kinh trước đó. Động kinh sau xạ phẫu thường là cơn động kinh cục bộ và chấm dứt sau khi điều trị thuốc chống động kinh. Tuy nhiên triệu chứng và tần suất động kinh còn phụ thuộc vào vị trí, kích thước tổn thương<sup>70</sup>.



+ Phản ứng muộn:

Tìm hiểu dấu hiệu này Susan C.P và cộng sự cho thấy các phản ứng muộn của xạ phẫu xuất hiện trên lâm sàng từ một vài tuần đến vài tháng sau điều trị với các biểu hiện mệt mỏi, chán ăn, mau quên, sợ hãi, có thể rối loạn ý thức tăng dần. Có thể xuất hiện các dấu hiệu của tổn thương các dây TK sọ não. Trên phim chụp CHT có hình ảnh mất myelin và hoại tử mô não<sup>70</sup>.

## **1.6. Các nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị u màng não nền sọ bằng dao gamma**

### ***1.6.1. Các nghiên cứu nước ngoài***

Trong 5 thập kỷ qua, xạ phẫu đã trở thành một phương thức điều trị chính hoặc hỗ trợ hiệu quả cho phẫu thuật áp dụng rộng rãi trên thế giới để điều trị các khối u nội sọ với nhiều loại mô bệnh học khác nhau, đặc biệt các UMNNS khó tiếp cận, không mổ được cho tỷ lệ kiểm soát bệnh cao, kéo dài thời gian sống thêm, và chất lượng sống của người bệnh được cải thiện<sup>17,73,74</sup>.

Hayashi và cộng sự năm 2011 đã tiến hành nghiên cứu trên 66 trường hợp UMNNS điều trị bằng dao gamma cổ điển Leksell, với thời gian theo dõi TB 44 tháng. Kết quả rất khả quan về tỷ lệ đáp ứng lên đến 82%, bệnh ổn định 17%, tỷ lệ kiểm soát bệnh chiếm 99%. Tác giả kết luận việc áp dụng khái niệm xạ phẫu robot dao gamma để quản lý UMNNS đã thay đổi quan điểm ổn định kích thước khối u sang giảm kích thước khối u tối ưu sau điều trị<sup>75</sup>.

Nghiên cứu của Bir S.C và cộng sự (2014) trên 68 BN UMN tái phát hoặc tồn dư sau phẫu thuật và 68 BN xạ phẫu đơn thuần. Kết quả cho tỷ lệ đáp ứng khối u chiếm 50,7%, bệnh ổn định (34,6%), bệnh tiến triển (14,7%). Tỷ lệ đáp ứng triệu chứng so với trước xạ phẫu là 30% (71% so với 41%) (p = 0,0001). Karnofsky cải thiện 92 điểm so với 80 điểm trước điều trị. Tỷ lệ PFS sau 3,5, và 10 năm là 98%, 95% và 85%. Tác giả kết luận: xạ phẫu UMNNS bằng dao gamma cho tỷ lệ kiểm soát u cao, bảo tồn nhiều dây TK sọ, chất lượng sống được cải thiện tốt hơn sau điều trị<sup>26</sup>.

Năm 2015, Cohen-Inbar O và cộng sự hồi cứu trên 135 trường hợp UMNNS điều trị bằng dao gamma. Kết quả cho thấy kiểm soát triệu chứng đạt 61,5%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 88,1%. Tỷ lệ PFS sau 5, 10, 12, và 15 năm là 100%, 95,4%, 83% và 68,8%<sup>20</sup>.

Starke R.M và cộng sự xạ phẫu cho 75 trường hợp UMNNS lan rộng có kích thước > 2,5cm (2,5-6cm), và theo dõi tối thiểu 6 tháng. Kết quả cho tỷ lệ bệnh ổn định chiếm 49%, u giảm kích thước 35%. Tỷ lệ PFS tại 3, 5 và 10 năm lần lượt là 90,3%, 88,6%, và 77,2%. Theo dõi lâm sàng ở 64 BN cho thấy ổn định triệu chứng 58%, cải thiện triệu chứng 25%, và nặng lên 17%. Xạ phẫu UMNNS có kích thước lớn không mổ được cho tỷ lệ kiểm soát u hợp lý<sup>76</sup>.

Tác giả Patibandla M.R và cộng sự (2017) báo cáo trên 219 trường hợp UMNNS điều trị dao gamma cho tỷ lệ kiểm soát u là 83,4%. Kiểm soát triệu chứng đạt 79,5%. Tỷ lệ đáp ứng u chiếm 72,1%, bệnh ổn định 11,4%. Tỷ lệ PFS sau 2, 4, 6, 8, và 10 năm lần lượt là 92,8%, 93,4%, 88,9%, 79,9%, và 76,2%<sup>22</sup>. Sau 1 năm, tác giả cũng báo cáo trên 120 trường hợp u hồ sơ sau cho kết quả tương tự. Tỷ lệ kiểm soát u tổng thể là 89,2%. Kiểm soát triệu chứng đạt 94,2%, và triệu chứng xấu đi chỉ chiếm 5,8%<sup>23</sup>.

Một tổng kết trên 245 trường hợp UMNNS xạ phẫu đơn thuần bằng dao gamma của Andrew Faramand và cộng sự (2018) cho tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,5%. Tỷ lệ PFS sau 1, 3, và 5 năm lần lượt là: 98,7%, 96,4%, và 93,7%. Kiểm soát triệu chứng chiếm 46,5%. Tỷ lệ suy giảm chức năng TK thấp sau 1 và 3 năm lần lượt là 2,8% và 5,2%<sup>27</sup>. Sau đó 1 năm, Andrew Faramand và cộng sự báo cáo trên 150 trường hợp xạ phẫu bổ trợ sau mổ bằng dao gamma cho tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 90%. Tỷ lệ PFS sau 1, 3, 5, và 10 năm lần lượt là: 99,5%, 98%, 95%, 90%. Kiểm soát triệu chứng đạt 90%. Tỷ lệ triệu chứng TK nặng lên sau 1 năm (3,5%), 3 năm (5,5%) và 5 năm (7%)<sup>21</sup>.

Stylianos Pikis năm 2020, nghiên cứu trên 37 trường hợp UMNNS điều trị bằng dao gamma cho thấy thể tích TB khối u từ 4,04cm<sup>3</sup> giảm xuống 2,73cm<sup>3</sup> ở thời điểm theo dõi cuối cùng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ )<sup>28</sup>.

Tổng kết của Marchetti M và cộng sự năm 2020 trên 27 bài báo trên các tạp chí khác nhau (3654 BN) theo dõi TB 60 tháng, trong đó 5 nghiên cứu (662 BN) báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh trong 10 năm trong khoảng 71 - 100%, 8 nghiên cứu (783 BN) báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 5 năm 85 - 100% (93,8%), 6 nghiên cứu (750 BN) tỷ lệ kiểm soát bệnh 50 - 100%. Về PFS được báo cáo trong 15 nghiên cứu với thời gian theo dõi 15 năm cho tỷ lệ 89%. Tỷ lệ PFS trong khoảng 8- 10 năm báo cáo ở 10 nghiên cứu (1146 BN), cho tỷ lệ PFS từ 55- 97% (85%). Tỷ lệ PFS theo dõi 4- 5 năm trên 14 nghiên cứu (1057 BN) đạt 74- 99% (89,4%)<sup>29</sup>.

**Bảng 1.8. Tóm tắt kiểm soát u sau xạ phẫu dao gamma cho u màng não nền sọ**

| Tác giả, năm      | Số BN | Theo dõi (tháng) | Liều xạ phẫu (Gy) | Kiểm soát u sau 5 năm |
|-------------------|-------|------------------|-------------------|-----------------------|
| Hayashi, 2011     | 66    | 46               | 12Gy (10-14)      | 99%                   |
| Starke, 2012      | 255   | 78               | 14Gy (8-30)       | 96%                   |
| Starke, 2015      | 75    | 78               | 13,5Gy (4,8-30)   | 88,6%                 |
| Cohen-Inbar, 2016 | 135   | 102,5            | 15Gy (7,5-36)     | 88,1%                 |
| Patibandla, 2017  | 219   | 66               | 14Gy (5-35)       | 83,4%                 |

(Nguồn: Bodo E. Lippitz<sup>77</sup>)

### **1.6.2. Các nghiên cứu trong nước**

Cho đến nay, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào được công bố về hiệu quả điều trị bằng dao gamma cho UMNNS, chỉ có các nghiên cứu chung về điều trị u não và UMN nói chung, và nhóm UMN xoang hang được công bố.

Hồ Vĩnh Phước và cộng sự đánh giá kết quả bước đầu trên 20 BN u não kích thước < 5cm điều trị bằng dao gamma quay tại bệnh viện Nhân dân 115 từ tháng 2 đến 7/2011, trong đó có 10 trường hợp UMN, theo dõi 3- 6 tháng thấy rằng triệu chứng lâm sàng cải thiện tốt (tỷ lệ đau đầu giảm từ 80% xuống 40%), có 2 trường hợp u đáp ứng một phần chiếm 10%. Kết quả chung cũng cho thấy dao gamma là một phương pháp điều trị an toàn và cải thiện triệu chứng tốt<sup>78</sup>.

Năm 2014, tác giả Nguyễn Thanh Minh và cộng sự, nghiên cứu hiệu quả điều trị u não nói chung bằng dao gamma cổ điển tại bệnh viện trường đại học Y Dược Huế từ 2011-2013 trên 298 trường hợp, trong đó có 41 trường hợp UMN, kết quả nghiên cứu cho thấy trong và ngay sau quá trình điều trị, 100% BN có tình trạng ổn định như trước điều trị. Dao Gamma có độ an toàn cao, không gây tai biến, biến chứng, tử vong trong và sau điều trị<sup>79</sup>.

Tác giả Lê Ngọc Mây nghiên cứu về hiệu quả điều trị của dao gamma quay trên 43 trường hợp UMN xoang hang từ 1/2010 đến 12/2014 theo dõi trên 40 tháng cho kết quả rất khả quan về sống thêm sau điều trị. Thời gian sống thêm toàn bộ TB là 63,91 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển TB là 58,63 tháng. Các biến chứng sau điều trị ít gặp, biến chứng đau đầu chiếm tỷ lệ 16,3%, co giật (2,3%)<sup>80</sup>.

Trước đó, Mai Trọng Khoa và cộng sự năm 2012, đã công bố trên 366 trường hợp UMN xạ phẫu dao gamma quay tại Bệnh viện Bạch Mai, thì có đến 54,9% UMNNS. Kết quả theo dõi sau 48 tháng tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 94,6%, đáp ứng u hoàn toàn chiếm 10,8%. Kiểm soát triệu chứng lâm sàng sau 3, 6, 12, 24, 36, và 48 tháng lần lượt là: 77,6%, 85,5%, 87,5%, 89,1%, 92,2% và 94,6%<sup>47</sup>.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu.

Bệnh nhân u màng não ở vị trí nền sọ được chẩn đoán xác định dựa trên phim chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla, xạ phẫu bằng dao gamma quay và được theo dõi tại trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai thời gian từ 01/2014 đến 12/2019.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các bệnh nhân có khối u màng não nền sọ đơn độc kích thước  $\leq 5\text{cm}$  thoả mãn các tiêu chuẩn trên phim cộng hưởng từ như sau <sup>4</sup>:

- Đồng hoặc giảm tín hiệu trên chuỗi xung T1W.
- Đồng hoặc tăng tín hiệu trên chuỗi xung T2W.
- U ngấm thuốc mạnh và đồng nhất sau tiêm đối quang từ.
- Có hoặc không có đuôi màng cứng.
- Các dấu hiệu u ngoại trục thần kinh: ranh giới rõ giữa u và chất xám, khe dịch não tủy...

Bao gồm:

- + Các bệnh nhân lựa chọn xạ phẫu bằng dao gamma quay đơn thuần.
- + Các bệnh nhân không phẫu thuật được.
- + Các bệnh nhân u tái phát hoặc tồn dư sau phẫu thuật.
- + Các bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có nguy cơ cao, đe dọa tính mạng do các bệnh khác hoặc tình trạng bệnh lý nội khoa nặng kèm theo.
- Các bệnh nhân từ chối áp dụng phương pháp này.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu.

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

### 2.2.2. Chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu

- *Cỡ mẫu nghiên cứu:* áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho đánh giá tỷ lệ đáp ứng sau can thiệp <sup>81</sup>:

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

Trong đó: n: cỡ mẫu

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha=0,05 \Rightarrow Z = 1,96$

$Z_{(1-\alpha/2)} = 1.96$ : Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha = 0,05$ .

p: Tỷ lệ đáp ứng chung sau điều trị, lấy từ nghiên cứu trước  $p=0,82$  <sup>75</sup>.

d =0,1: độ chính xác tuyệt đối mong muốn.

Từ công thức trên n = 57. Thực tế trong nghiên cứu này chúng tôi đã thu thập 71 bệnh nhân.

- *Chọn mẫu nghiên cứu:* Chọn mẫu thuận tiện các bệnh nhân u màng não nên số được chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn phim chụp cộng hưởng từ, thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn điều trị bằng xạ phẫu dao gamma quay vào nghiên cứu.

### 2.2.3. Thiết bị nghiên cứu

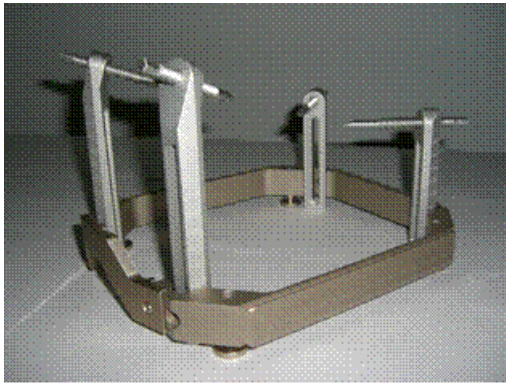
**2.2.3.1. Máy xạ phẫu dao gamma quay ART- 6000<sup>TM</sup>:** Hệ thống xạ phẫu dao Gamma quay sử dụng bộ điều khiển đồng tâm (Isocenter) được tạo bởi 30 nguồn phóng xạ Co-60. Với hệ thống Gamma quay này, xuất liệu tại các điểm đồng tâm có thể đạt đến 3Gy/phút với độ lệch vị trí < 0,1mm. Do vậy, nguồn phóng xạ Co-60 rút từ 201 (Cấu tạo Gamma cổ điển) xuống còn 30 nguồn (Cấu tạo Gamma quay) nhưng tổng hoạt độ phóng xạ vẫn là 6.000 Ci.



**Hình 2.1. Máy xạ phẫu Gamma quay ART-6000™**

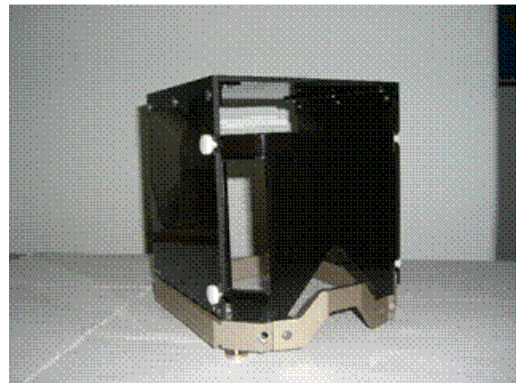
(Nguồn: Ảnh chụp tại Bệnh viện Bạch Mai)

**2.2.3.2. Khung định vị và giá đỡ khung định vị**



**Hình 2.2. Khung định vị có các đầu vít**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)



**Hình 2.3. Khung định vị có bộ đánh dấu các tọa độ XYZ**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

**2.2.3.3. Máy chụp cộng hưởng từ mô phỏng**



**Hình 2.4. Máy chụp CHT mô phỏng**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

#### 2.2.3.4. Phần mềm lập kế hoạch xạ phẫu

Bộ phận lập kế hoạch điều trị Explore 4D là phần mềm mới nhất chạy trên máy Mac hệ thống này có khả năng tái tạo ảnh 3D chất lượng cao, tự động lập kế hoạch điều trị nhanh và chính xác, nó có thể sử dụng các loại hình ảnh chụp ở sọ não như cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ... và cho phép kết hợp các ảnh này với nhau.



**Hình 2.5. Phần mềm lập kế hoạch xạ phẫu**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

#### 2.2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai.
- Thời gian: 1/2014 đến 12/2019.

#### 2.2.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán u màng não nền sọ trên phim chụp cộng hưởng từ

Sử dụng giá trị cộng hưởng từ thường quy để chẩn đoán xác định u màng não nền sọ theo tiêu chuẩn của J. Watts (2014) <sup>4</sup>:

- U ranh giới rõ.
- Đồng hoặc giảm tín hiệu nhẹ trên T1W, đồng hoặc tăng tín hiệu nhẹ trên T2W.
- Ngấm thuốc mạnh và đồng nhất sau tiêm thuốc đối quang từ, đôi khi có hoại tử trung tâm hoặc vôi hóa.
- Có hoặc không có đuôi màng cứng.
- Dấu hiệu ngoài trục: rãnh dịch não tủy, ranh giới rõ giữa u và nhu mô não, đáy u bám rộng...



### **2.2.6. Quy trình xạ phẫu bằng dao gamma quay**

2.2.6.1. *Chỉ định:* Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được chẩn đoán xác định u màng não nền sọ trên phim cộng hưởng từ kích thước  $\leq 5\text{cm}$ .

2.2.6.2. *Liều xạ phẫu:* Liều xạ phẫu cho u màng não dựa vào vị trí và kích thước u từ 10-16Gy theo nghiên cứu của John C. Flickinger năm 2012 và khuyến cáo của Hiệp hội xạ phẫu lập thể Quốc tế<sup>29,69</sup> (giá trị tới hạn chịu đựng của thần kinh thị giác, tuyến yên, thân não và liều tương đương sinh học). Cụ thể: vùng giao thị, thần kinh thị  $\leq 10\text{Gy}$ , tuyến yên  $< 12\text{Gy}$ , thân não  $< 14\text{Gy}$ .

2.2.6.3. *Người thực hiện:* Bác sĩ chuyên khoa Ung bướu; Kỹ sư Vật lý xạ trị; Kỹ thuật viên xạ trị; Điều dưỡng chuyên khoa Ung bướu.

#### **2.2.6.4. Quy trình xạ phẫu**

- Bước 1: Chuẩn bị bệnh nhân:

Bệnh nhân được giải thích rõ về bệnh, phương pháp xạ phẫu và một số điều cần thiết trước, trong, và sau xạ phẫu như: bệnh nhân phải nằm yên tĩnh trong quá trình chụp mô phỏng và xạ phẫu, có thể cảm giác khó chịu khi cố định khung định vị và gây tê. Sau xạ phẫu có thể gặp đau đầu, nôn, động kinh...

- Bước 2: Chuẩn bị máy xạ phẫu và dụng cụ:

+ Máy xạ phẫu Gamma quay ART-6000<sup>TM</sup> được kỹ sư vật lý kiểm tra và chuẩn bị sẵn.

+ Thuốc và dụng cụ: thuốc gây tê Marcain 0,5%, thuốc chống an thần chống động kinh (Diazepam 10mg ống tiêm), dịch truyền chống phù não (Manitol 20%, Osmofuldin 20%), Corticosteroid (Solu-medrol 40mg, Dexamethason 4mg), thuốc giảm đau (Paracetamol 1g lọ truyền tĩnh mạch)... găng tay, xilanh, bông, gạc...

- Bước 3: Cố định đầu bệnh nhân.

+ Đánh dấu 4 điểm cần bắt vít cố định khung lập thể trên đầu bệnh nhân

+ Sát trùng 4 điểm đánh dấu bằng dung dịch sát trùng 10%

+ Gây tê 4 điểm đánh dấu bằng Marcain 0,5% (4ml)

+ Cố định đầu bệnh nhân vào khung lập thể bằng 4 đinh vít



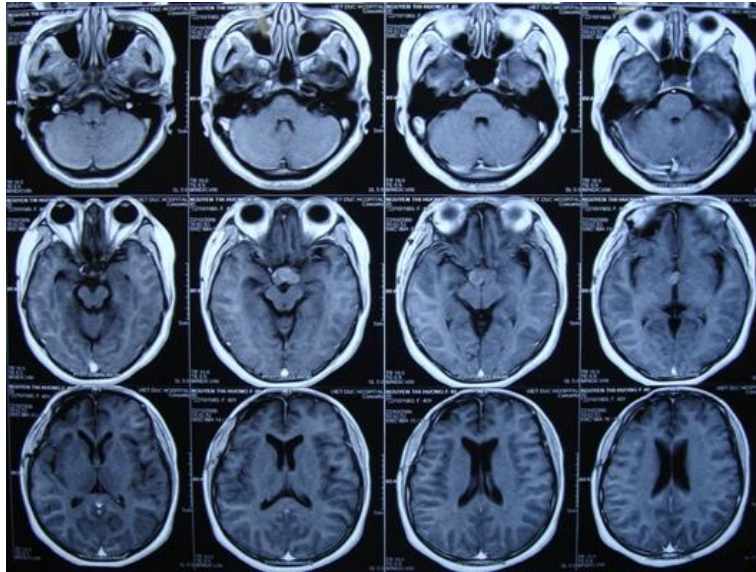
**Hình 2.6. Hình ảnh cố định đầu bệnh nhân vào một khung lập thể**  
(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

- Bước 4: Chụp mô phỏng
- + Bệnh nhân được đặt lên giường máy chụp mô phỏng
- + Cố định khung lập thể vào giường của máy mô phỏng
- + Chụp mô phỏng trên cộng hưởng từ theo các chuỗi xung T1, T1 tiêm thuốc, T2.
- + Các hình ảnh sẽ được truyền đến hệ thống lập kế hoạch điều trị (hay copy vào đĩa CD) thông qua hệ thống mạng DICOM.



**Hình 2.7. Hình ảnh chụp mô phỏng sọ não**  
(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

- Bước 5: Lập kế hoạch điều trị
- Dữ liệu hình ảnh đã được đưa vào phần mềm lập kế hoạch điều trị. Bao gồm các bước:
- + Mở cửa sổ hình ảnh: xác định vị trí, kích thước, vùng phù não của khối u, đặc biệt các thành phần mô não lành xung quanh u, các cơ quan nguy cấp.



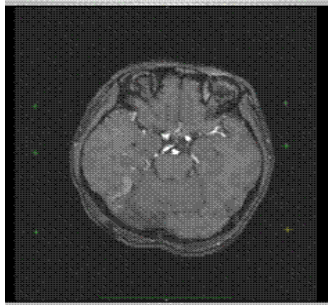
**Hình 2.8. Chuỗi các hình ảnh trên phim chụp cộng hưởng từ**  
(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

+ Mở cửa sổ khai báo bệnh nhân được điều trị: Vào phần mềm lập kế hoạch ARGS. Tạo một kế hoạch mới trên thực đơn “new plan”. Hầu hết các trường dữ liệu trên kế hoạch mới đã được điền đầy đủ từ các dữ liệu trên hình ảnh chẩn đoán DICOM. Điền dữ liệu thêm vào bất kỳ trường nào còn thiếu dữ liệu (tên bệnh nhân,...).

| Skim | # Im | Modality               | Name | Series UID |
|------|------|------------------------|------|------------|
| 104  | MR   | TOF_3D_multi-slab_fast |      | 1.3.12.2.1 |

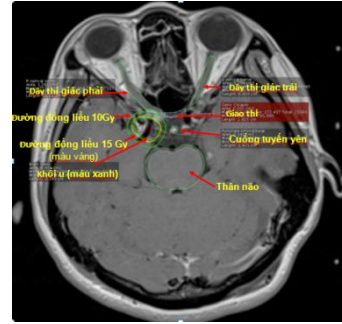
**Hình 2.9. Hình ảnh cửa sổ khai báo**  
(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

+ Xác định tọa độ XYZ, thể tích hộp sọ, thể tích khối u



**Hình 2.10. Hình ảnh đánh dấu các điểm xác định tọa độ khối u**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)



**Hình 2.11. Hình ảnh thể tích khối u được xác lập**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

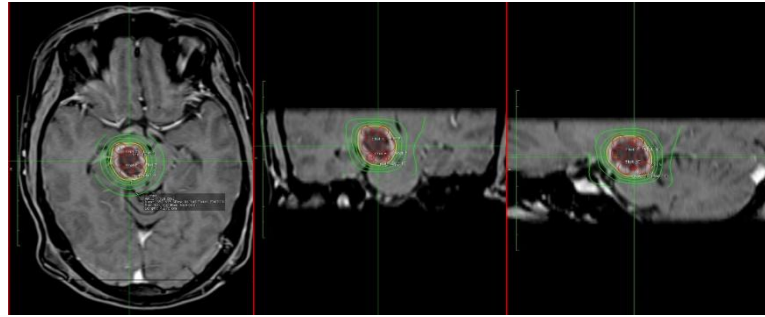
+ Đặt các trường chiếu (shot): Tùy thuộc vào hình dạng, kích thước và vị trí khối u mà có thể sử dụng shot có các colimator với kích thước khác nhau (18mm, 14mm, 8mm, 4mm); đảm bảo đường đồng liều 50% (isodose curve 50%) bao phủ hết u.



**Hình 2.12. Hình ảnh đặt các trường chiếu (shot)**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

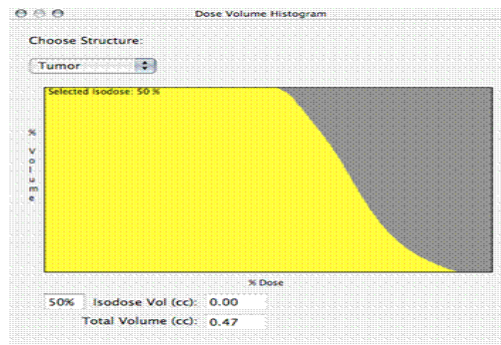
- Đánh giá kế hoạch: Khảo sát các đường đồng liều: 40%, 30%, 20%... Tính toán liều đảm bảo ít ảnh hưởng tới mô não lành xung quanh. Tùy thuộc vào vị trí khối u, các dấu hiệu lâm sàng, sức khỏe và giai đoạn bệnh của bệnh nhân mà bác sỹ xạ phẫu có thể quyết định liều chỉ định ứng với độ lớn đường đồng liều khác.



**Hình 2.13. Hình ảnh khảo sát đường đồng liều**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

+ Mở cửa sổ đường cong DVH dùng để đánh giá kế hoạch điều trị:  
Giúp kiểm tra được liều điều trị và thể tích khối u.



**Hình 2.14. Đường màu vàng thể hiện thể tích khối u**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

+ Đề xuất kế hoạch điều trị và chuyển kế hoạch này sang phòng điều khiển.

**Explorer 4D™ Plan Output**

Patient Name: [REDACTED]  
 Patient ID: 18.06.11-11:10:24-STD-1.3.12.2.1107.5.2.30.26663  
 Plan Description:  
 Disease Description: U MANG NAO  
 Physician: Dr. HUNG B  
 Treatment Date: June 11, 2018  
 Calibration Date: May 05, 2016  
 Calibration Dose Rate: 3.0 Gy/min  
 Prescription Dose = 16.0 Gy at 50.0% isoline (Maximum Dose = 32.0 Gy)

**Manual Trunnion Settings**

| Shot | Collimator | Gamma Angle | X (mm) | Y (mm) | Z (mm) | Weight | Time(sec) |
|------|------------|-------------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| 1    | 14         | 90          | 87.8   | 101.0  | 111.5  | 1.0    | 518.2     |
| 2    | 14         | 90          | 78.4   | 89.5   | 117.5  | 1.0    | 505.4     |
| 3    | 8          | 90          | 85.4   | 91.0   | 109.5  | 1.0    | 596.4     |
| 4    | 8          | 90          | 86.5   | 99.0   | 124.0  | 1.0    | 596.8     |
| 5    | 14         | 90          | 78.5   | 94.0   | 125.5  | 0.7    | 354.0     |

Total Treatment Time = 42.8 minutes

**Hình 2.15. Bảng kế hoạch xạ phẫu**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

- Bước 6: Tiến hành xạ phẫu dao gamma quay  
 + Đưa bệnh nhân lên giường máy xạ phẫu

- + Cố định đầu bệnh nhân vào khung của máy
- + Kiểm tra các thông số trên bản kế hoạch xạ phẫu
- + Tiến hành xạ phẫu



**Hình 2.16. Cố định đầu bệnh nhân vào giá đỡ giường của máy xạ phẫu gamma quay**

(Nguồn: Bệnh viện Bạch Mai)

- Bước 7: Hoàn thành điều trị
- + Mở cửa phòng xạ phẫu Gamma
- + Tháo khung cố định đầu bệnh nhân khỏi khung của máy
- + Tháo khung cố định ra khỏi đầu bệnh nhân
- + Sát trùng 4 vị trí đinh vít và băng ép
- + Đưa bệnh nhân về phòng theo dõi

#### 2.2.6.5. Xử trí các tình huống gặp trong và sau xạ phẫu.

- Phù não: cho bệnh nhân nằm nghỉ tại giường và theo dõi sát tình trạng, kê đầu cao, truyền các thuốc chống phù não: manitol 20% truyền tĩnh mạch 100 - 250ml, Solu - medrol 40mg tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1g/ kg.

- Đau đầu: Paracetamol 1g truyền tĩnh mạch mỗi 4 - 6 giờ, phối hợp thuốc chống phù não.

- Động kinh: Diazepam 10mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch tùy mức độ, phối hợp các thuốc uống: Tegretol 200mg, Depakin 0,5g... thở oxy (nếu cần).

- Nôn, buồn nôn: Atropin 0,25mg tiêm bắp, Ondasetron 8mg tiêm tĩnh mạch..

- Tăng huyết áp: tùy mức độ có thể sử dụng: Nifedipin 20mg hoặc Nicardipin truyền tĩnh mạch, furosemid 40mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch, Amlor 5mg uống...

- Chảy máu vùng vít khung: Băng ép cầm máu, kháng sinh uống dự phòng.

## **2.3. Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu**

### **2.3.1. Công cụ thu thập số liệu**

- Bệnh nhân nghiên cứu được thu thập thông tin bằng bộ câu hỏi, mẫu bệnh án được thiết kế sẵn.

- Gọi điện thoại trao đổi trực tiếp với bệnh nhân và hoặc với người thân đối với các bệnh nhân không được tái khám hoặc đã tử vong ngoài bệnh viện.

### **2.3.2. Kỹ thuật thu thập thông tin**

+ Thăm khám lâm sàng ghi nhận các triệu chứng cơ năng, tiền sử phẫu thuật, triệu chứng thực thể, đánh giá mức độ triệu chứng bệnh nhân theo thang điểm chỉ số hoạt động cơ thể Karnofsky (Karnofsky Performance Status) <sup>82</sup>.

+ Ghi nhận các đặc điểm hình ảnh, vị trí, kích thước khối u trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não.

+ Tiến hành xạ phẫu theo quy trình thống nhất, ghi nhận các thông số xạ phẫu và các tác dụng không mong muốn sau xạ phẫu.

+ Theo dõi đánh giá kết quả điều trị sau 6, 12, 24, và 36 tháng và tại thời điểm theo dõi cuối cùng của các bệnh nhân hoặc xuất hiện triệu chứng bất thường theo mẫu bệnh án thống nhất in sẵn bao gồm:

\* Các đặc điểm lâm sàng chung: tuổi, giới, thời gian xuất viện, thời gian theo dõi, tiền sử phẫu thuật.

\* Các đặc điểm xạ phẫu: liều xạ phẫu, số trường chiếu, thời gian xạ phẫu.

\* Đánh giá đáp ứng triệu chứng cơ năng theo thang điểm Karnofsky bằng bộ câu hỏi và thăm khám lâm sàng (xem phụ lục 1).

\* Đánh giá đáp ứng kích thước khối u theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, version 1.1) <sup>83</sup>.

\* Đánh giá thay đổi tính chất khối u dựa trên các đặc điểm trên phim chụp cộng hưởng từ.

\* Đánh giá thời gian sống thêm theo Kaplan-Meier.

\* Đánh giá mức độ tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) <sup>84</sup>.

\* Đánh giá chất lượng sống sau xạ phẫu theo tiêu chuẩn Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu EORTC -C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) <sup>85</sup> (xem phụ lục 2).

## **2.4. Các biến số nghiên cứu**

**2.4.1. Với mục tiêu 1: Mô tả triệu chứng lâm sàng và đặc điểm cộng hưởng từ u màng não nên sọ.**

\* Các biến số về đặc điểm chung (mô tả bằng bảng, biểu đồ) bao gồm:

- Tuổi: chia các nhóm: < 40 tuổi, 40 - 60 tuổi, > 60 tuổi.
- Giới tính: nam/nữ.
- Ngày vào viện, ngày ra viện, ngày điều trị xạ phẫu.

\* Biến số đặc điểm lâm sàng (mô tả bằng bảng, biểu đồ):

- Tiền sử phẫu thuật hoặc không phẫu thuật trước xạ phẫu. Bao gồm: u tồn dư sau phẫu thuật, u tái phát sau phẫu thuật theo tiêu chí của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (American Cancer Society) <sup>86</sup>.

- Các triệu chứng lâm sàng trước điều trị:

+ Triệu chứng cơ năng: đau đầu, đau nửa mặt, lác trong, nhìn mờ, nhìn đôi, lồi mắt, sụp mi mắt, co giật, chóng mặt, nôn, ù tai, triệu chứng khác...

+ Triệu chứng thực thể: triệu chứng liên quan dây thần kinh sọ: dây II, III, IV, V, VI..., liệt vận động, hội chứng tăng áp lực nội sọ...

+ Mức độ triệu chứng theo thang điểm Karnofsky trước điều trị.

\* Biến số trên phim cộng hưởng từ trước điều trị (mô tả bằng bảng, biểu đồ)

- Vị trí u: dựa theo phân loại của Al-Mefty <sup>35</sup>: u nền sọ trước, giữa và sau.
- Số lượng u: 01 khối u đơn độc theo tiêu chuẩn lựa chọn.



- Kích thước u: đo đường kính lớn nhất của u theo tiêu chuẩn RECIST<sup>83</sup>, đơn vị cm. Chia nhóm kích thước u thành 2 nhóm dựa theo phân loại của Sekhar năm 1996<sup>50</sup> (xem phụ lục 3):

+ Nhóm 1: kích thước u < 3cm

+ Nhóm 2: kích thước u: 3- 5cm

- Cấu trúc u: dạng nang, chảy máu, vôi hóa, hoại tử.

- Phù não: Giảm tín hiệu trên T1W, tăng tín hiệu trên T2W và FLAIR, không ngấm thuốc đối quang từ. Mức độ phù não chia làm 3 độ theo Kazner năm 1976<sup>87</sup>:

+ Độ I: phù tới 2cm đường kính quanh u.

+ Độ II: phù hơn 2cm, có thể chiếm tới nửa bán cầu.

+ Độ III: Từ u vùng phù não lớn hơn nửa bán cầu.

- Đặc điểm u trên phim cộng hưởng từ trước tiêm thuốc đối quang từ: Tăng tín hiệu, giảm tín hiệu, đồng tín hiệu.

- Đặc điểm ngấm thuốc của u sau tiêm thuốc đối quang từ: Ngấm thuốc mạnh đồng nhất hoặc không đồng nhất, ngấm thuốc ít, không ngấm thuốc.

- Dấu hiệu đuôi màng cứng: Có hoặc không.

- Xâm lấn các tổ chức xung quanh: Tuyên yên, thần kinh thị giác, động mạch cảnh trong, thùy thái dương, xoang tĩnh mạch, thân não, xương nền sọ...

**2.4.2. Với mục tiêu 2: Đánh giá kết quả điều trị u màng não nền sọ bằng dao gamma quay.**

Khai thác thông tin dựa vào kết quả về thông số kỹ thuật xạ phẫu, thăm khám lâm sàng và hình ảnh cộng hưởng từ sọ não sau điều trị. Tập trung vào các thông tin sau:

\* *Biến số về kỹ thuật xạ phẫu:*

- Liều xạ phẫu (liều tối đa, liều trung bình, liều tối thiểu): tùy vào vị trí u, kích thước u, mục tiêu điều trị, chỉ định liều trong khoảng 10 - 16Gy theo nghiên

cứu của John C. Flickinger năm 2012 và khuyến cáo của Hiệp hội xạ phẫu lập thể quốc tế (ISRS) (giá trị tới hạn chịu đựng của thần kinh thị giác, tuyến yên, thân não và liều tương đương sinh học) <sup>29,69</sup>.

- Chia nhóm bệnh nhân theo liều xạ phẫu dựa theo tiêu chí liều tiêu diệt hoặc kiểm soát khối u và liều chịu đựng của thần kinh thị giác, thân não và cường tuyến yên (mô tả bằng bảng):

+ Nhóm 1: Liều:  $\leq 12$  Gy

+ Nhóm 2: Liều: 12 - 14Gy

+ Nhóm 3: Liều:  $> 14$ Gy

- Loại đường đồng liều: chọn 50% liều tại bờ khối u.

- Số trường chiếu (shot): trung bình, tối đa, tối thiểu: mô tả bằng bảng.

- Thời gian xạ phẫu (phút): thời gian lớn nhất, trung bình, nhỏ nhất: mô tả bằng bảng.

*\* Biến số về đáp ứng chủ quan*

- Thời điểm đánh giá: Trước xạ phẫu so với thời điểm theo dõi lâm sàng cuối cùng sau xạ phẫu của toàn bộ các bệnh nhân. Tại các thời điểm theo dõi 6, 12, 24, và 36 tháng (mô tả bằng bảng và biểu đồ).

- Phương pháp đánh giá: Với từng triệu chứng, phân tích và đánh giá khả năng phục hồi về thể chất, tâm thần, sự tiến triển diễn biến xấu đi của bệnh. Tại bất cứ thời điểm đánh giá nào, giá trị tính được sẽ so sánh với lần đánh giá trước hay so với ban đầu thông qua hỏi bệnh nhân, người nhà bệnh nhân, quan sát trong quá trình khám bệnh.

- Tiêu chuẩn về mức độ đáp ứng: Dựa vào sự thay đổi các triệu chứng chủ quan, đánh giá cải thiện triệu chứng lâm sàng theo thang điểm Karnofsky (tăng, không đổi hoặc giảm) <sup>82</sup>.

+ Có cải thiện: Điểm Karnofsky tăng so với trước điều trị (bao gồm các triệu chứng biến mất hoàn toàn/ hoặc có ít nhất 1 triệu chứng biến mất hoặc giảm nhẹ, không xuất hiện triệu chứng mới).

+ Không cải thiện: Điểm Karnofsky không đổi hoặc giảm so với trước điều trị (bao gồm các triệu chứng không thay đổi về số lượng và mức độ/ hoặc xuất hiện triệu chứng mới hoặc có trên 1 triệu chứng nặng hơn).

+ Thay đổi tỷ lệ phần trăm điểm Karnofsky tại các thời điểm theo dõi.

+ Mọi liên quan giữa tình trạng cải thiện triệu chứng với các yếu tố khác: tuổi, giới, tiền sử mổ, điểm Karnofsky, vị trí u, kích thước u, liều xạ phẫu... bằng phân tích đơn biến, đa biến hồi quy Logistic, có ý nghĩa thống kê với  $p \leq 0,05$  (mô tả bằng bảng).

*\* Biến số về đáp ứng khách quan*

Đánh giá các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1: Đây là hệ thống đánh giá mới nhất được sửa đổi năm 2009 và đã áp dụng phổ biến trong các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng trong ung thư trên toàn thế giới hiện nay<sup>83</sup>.

- Thời điểm đánh giá: Trước xạ phẫu và thời điểm theo dõi hình ảnh cuối cùng sau xạ phẫu của tất cả các bệnh nhân.

- Phương tiện đánh giá: Dựa trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não trên các bệnh nhân có đầy đủ dữ liệu về kích thước khối u tại thời điểm đánh giá cuối cùng. Kết quả trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não có tiêm thuốc đối quang từ được bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh đánh giá độc lập, đo đường kính lớn nhất theo tiêu chuẩn RECIST.

- Các mức độ: Đánh giá mức độ đáp ứng kích thước u theo RECIST 1.1 như sau:

**Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn RECIST 1.1<sup>83</sup>**

| <b>Định nghĩa</b> | <b>Diễn giải</b>  |
|-------------------|---|
| Đáp ứng hoàn toàn | Toàn bộ tổn thương biến mất   |
| Đáp ứng một phần  | Tổng đường kính khối u giảm ít nhất 30% so với đường kính khối u đo được trước điều trị   |
| Bệnh tiến triển   | Tổng đường kính khối u tăng ít nhất 20% so với tổng đường kính khối u ban đầu hoặc tổng đường kính khối u nhỏ nhất trong nghiên cứu   |
| Bệnh ổn định      | Tổng đường kính không nhỏ đi hoặc có nhỏ đi nhưng không đủ để được coi là đáp ứng một phần mà cũng không lớn để đủ coi là tiến triển so với tổng đường kính nhỏ nhất trong thời gian nghiên cứu |

+ Có đáp ứng (Response rate): Được tính là tổng của đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần

+ Không đáp ứng (Non- Response rate): Được tính là tổng của bệnh ổn định và bệnh tiến triển.

+ Kiểm soát bệnh (Disease control rate): Lợi ích về lâm sàng được tính là tổng của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định.

\* *Biến số thay đổi kích thước u trên cộng hưởng từ theo thời gian*: Dựa trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não trên các bệnh nhân tái khám có đầy đủ dữ liệu về kích thước khối u tại tất cả các thời điểm đánh giá: so sánh trước xạ phẫu và sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng.

\* *Biến số thay đổi tính chất u trên cộng hưởng từ*: đánh giá tại thời điểm theo dõi hình ảnh cuối cùng của tất cả các bệnh nhân. Bao gồm:

- Hoại tử trong khối u: Vùng không ngấm thuốc, tín hiệu cao hơn tín hiệu dịch não tủy, vùng trống tín hiệu trên T1W, tăng tín hiệu không đồng nhất trên T2W: bao gồm có hoại tử trong u hoặc không có hoại tử.

- Chảy máu trong u: Tồn thương giảm tín hiệu trên cả chuỗi xung T1W và T2W: bao gồm có chảy máu hoặc không có chảy máu.

- Hiệu ứng khối (phù não): Giảm tín hiệu trên T1W, tăng tín hiệu trên T2W và FLAIR, không ngấm thuốc đối quang từ.

\* *Biến số về mối liên quan giữa tình trạng đáp ứng khối u với các yếu tố khác:* tiền sử mổ, vị trí u, kích thước u, liều xạ phẫu, bằng phân tích đơn biến (mô tả bằng bảng và biểu đồ).

\* *Biến số về kết quả sống thêm*

Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Bao gồm sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

- Xác định các mốc thời gian:

- + Ngày bắt đầu xạ phẫu
- + Ngày xuất hiện bệnh tiến triển/ tái phát khi đánh giá đáp ứng khách quan
- + Ngày bệnh nhân tử vong hoặc có thông tin cuối cùng.
- + Ngày kết thúc nhận bệnh nhân vào nghiên cứu (30.5.2019)
- + Ngày đánh giá kết quả nghiên cứu (30.12.2019).

- Sống thêm bệnh không tiến triển

+ Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu xạ phẫu đến khi bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan.

+ Đối với bệnh nhân tử vong mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong.

+ Đối với bệnh nhân mất thông tin: sử dụng thông tin ở lần theo dõi cuối cùng.

+ Xác định các xác suất sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị tại thời điểm trước 12 tháng, 12 – 24 tháng, 24 – 36 tháng và sau 36 tháng. Ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.

+ Xác định trung vị hoặc trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cho đến khi kết thúc theo dõi.

+ So sánh tỷ lệ và trung vị/ trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa các phân nhóm như: tuổi, giới, điểm Karnofsky, tiền sử phẫu thuật, vị trí u, kích thước u, liều xạ phẫu, tình trạng đáp ứng triệu chứng, tình trạng đáp ứng u, đau màng cứng và tình trạng hoại tử trong u, có ý nghĩa thống kê với  $p \leq 0,05$  (mô tả bằng biểu đồ test Log-rank).

+ Phân tích yếu tố ảnh hưởng độc lập đến bệnh tiến triển: giới, tuổi, tiền sử phẫu thuật, chỉ số Karnofsky, tình trạng đáp ứng triệu chứng, vị trí u, kích thước u, liều xạ phẫu bằng phân tích hồi quy đơn biến và đa biến COX, có ý nghĩa thống kê với  $p \leq 0,05$  (mô tả bằng bảng).

\* *Biến số đánh giá các tác dụng không mong muốn*

- Mô tả các biểu hiện triệu chứng: ghi nhận bằng tần số, tỷ lệ % (mô tả bằng bảng).

+ Đau đầu: được tính bằng tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu đau đầu mới cộng với tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau đầu cũ nhưng ở cường độ nặng hơn trước xạ phẫu. Triệu chứng đau đầu được xác định ngay sau khi xạ phẫu.

+ Phù não: được tính bằng tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu phù não mới cộng với tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng phù não cũ nhưng ở mức độ rộng hơn trước xạ phẫu. Phù não được xác định sau xạ phẫu ở tháng thứ 3 trở đi trên phim chụp cộng hưởng từ.

+ Chán ăn: được ghi nhận bằng cách phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân sau xạ phẫu.

+ Viêm da: được đánh giá bằng việc thăm khám ghi nhận sự thay đổi màu sắc, hình thái trên da.

+ Mất ngủ: bệnh nhân mất ngủ liên tục > 1 tuần, đánh giá thông qua phỏng vấn bệnh nhân.

+ Rụng tóc: đánh giá thông qua hỏi bệnh và thăm khám bệnh nhân.

- Đánh giá mức độ: dựa theo phân độ tác dụng không mong muốn của viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI- CTCAE) năm 2017 như sau <sup>84</sup>.

**Bảng 2.2. Tác dụng không mong muốn**

| Triệu chứng   | Độ 1   | Độ 2   | Độ 3  | Độ 4   | Độ 5    |
|---------------|--|--|---|--|---------|
| Đau đầu       | Nhẹ  | Vừa, không ảnh hưởng đến hoạt động                           | Nặng, ảnh hưởng đến hoạt động                               |  |         |
| Nôn, buồn nôn | Chán ăn  | Giảm ăn, không giảm cân                                      | Không đủ năng lượng, nước, nuôi dưỡng bằng sonde            |  |         |
| Phù não       | Nhẹ  | Trung bình   | Nặng, mới khởi phát, tệ hơn lần đầu                         | Đe dọa tính mạng, cần can thiệp cấp cứu      | Tử vong |
| Động kinh     | Cục bộ, cơn ngắn, ý thức tỉnh                                  | Toàn thể, ngắn   | Nhiều cơn giật cục bộ, toàn thể dù đã can thiệp             | Đe dọa tính mạng, cơn giật tái phát, kéo dài | Tử vong |
| Mệt mỏi       | Giảm khi nghỉ ngơi   | Không giảm khi nghỉ ngơi                                     | Như độ 2, hạn chế hoạt động                                 |  |         |
| Mất ngủ       | Tăng nhu cầu ngủ nhẹ   | Tăng nhu cầu ngủ mức TB                                      | Tăng nhu cầu ngủ mức độ nặng                                |  |         |
| Khô miệng     | Không thay đổi chế độ ăn, LL nước bọt kích thích > 0,2ml/ phút | Thay đổi chế độ ăn, LL nước bọt kích thích 0,1 - 0,2ml/ phút | Nuôi dưỡng bằng sonde, LL nước bọt kích thích < 0,1ml/ phút |  |         |
| Rụng tóc      | < 50% bình thường  | ≥ 50%, đội tóc giả   |   |  |         |
| Viêm da       | Bong rộp < 10% m <sup>2</sup> da                               | Bong rộp 10-30% m <sup>2</sup> da, đau                       | Bong rộp > 30% m <sup>2</sup> da                            | Như độ 3, rối loạn nước điện giải, nhập viện | Tử vong |

\* *Biến số đánh giá chất lượng sống sau xạ phẫu*: dựa theo Bộ câu hỏi chất lượng sống của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu (EORTC-C30 phiên bản 3.0) đã chuyển sang tiếng Việt và ứng dụng từ năm 2000 <sup>85</sup>.

Bộ câu hỏi EORTC -C30 gồm 30 câu hỏi (đánh số từ 1 đến 30, xem phụ lục 2), được thiết kế đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân ung thư nói chung, bao gồm các khía cạnh về hoạt động thể lực, khả năng nhận thức, hòa nhập xã hội, cảm xúc và tình trạng các triệu chứng do bệnh hoặc do quá trình điều trị gây ra. Bố cục của Bộ câu hỏi được mô tả cụ thể trong bảng 2.3 như sau:

**Bảng 2.3. Mô tả bố cục của Bộ câu hỏi EORTC -C30**

| Phân nhóm câu hỏi theo các khía cạnh đánh giá  |  | Tổng số câu hỏi | Số thứ tự câu hỏi |
|--|--|-----------------|-------------------|
| Đánh giá chức năng chung<br>(17 câu hỏi)   | Hoạt động thể lực  | 5               | 1,2,3,4,5         |
|  | Vai trò xã hội   | 2               | 6,7               |
|  | Hòa nhập xã hội  | 2               | 26,27             |
|  | Tâm lý - Cảm xúc   | 4               | 21,22,23,24       |
|  | Khả năng nhận thức   | 2               | 20,25             |
|  | Chất lượng sống nói chung                                      | 2               | 29,30             |
| Đánh giá các triệu chứng/ vấn đề do bệnh/ vấn đề do điều trị gây nên<br>(13 câu hỏi) | Mệt mỏi  | 3               | 10,12,18          |
|  | Cảm giác đau   | 2               | 9,19              |
|  | Mất ngủ  | 1               | 11                |
|  | Khó thở  | 1               | 8                 |
|  | Rối loạn tiêu hóa (chán ăn, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, táo bón) | 5               | 13,14,15,16,17    |
|  | Khó khăn tài chính   | 1               | 28                |



Mỗi bệnh nhân sẽ được tính điểm (theo thang điểm 100) cho từng chỉ số ở thời điểm đánh giá sau xạ phẫu theo cách tính điểm được EORTC quy định. Cụ thể: khi bệnh nhân chọn câu hỏi nào trong các lựa chọn thì số đó được gọi là  $I_n$  với  $n$  là số câu hỏi tạo nên chỉ số đang tính điểm. Nếu chỉ số được tạo nên bởi chỉ 1 câu hỏi thì  $n = 1$ ; nếu chỉ số được tạo nên bởi 2 câu hỏi thì  $n = 2$ . Điểm thô RawScore (RS) của mỗi chỉ số  $= RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n$ . Sau đó điểm thô RS được quy đổi sang thang điểm 100 để thành điểm S.

- Với các chỉ số chức năng:  $S = [1 - (RS - 1)/range] \times 100$

- Với các chỉ số triệu chứng:  $S = [(RS - 1)/range] \times 100$

- Chỉ số "chất lượng sống chung":  $S = [(RS - 1)/range] \times 100$

Trong đó: Range được tính bằng hiệu số chênh lệch giữa giá trị tối đa có thể có của RS và giá trị tối thiểu có thể có của RS. Với các câu hỏi có 4 lựa chọn trả lời (các câu từ 1 đến 28 và từ 31 đến 60) thì RS sẽ dao động từ 1 đến 4 vì vậy  $range = 3$ . Với các câu hỏi có 2 lựa chọn trả lời (các câu từ 61 đến 65) thì RS sẽ dao động từ 1 đến 2 vì vậy  $range = 1$ . Với các câu hỏi có 7 lựa chọn trả lời (các câu 29 và 30) thì RS sẽ dao động từ 1 đến 7 vì vậy  $range = 6$ .

*\* Một số định nghĩa về thời gian được áp dụng trong nghiên cứu*

+ Thời gian xuất viện: được tính từ ngày xạ phẫu đến khi bệnh nhân xuất viện.

+ Thời gian theo dõi lâm sàng: thời điểm kết thúc nghiên cứu/ thời điểm có thông tin cuối về lâm sàng - ngày bắt đầu xạ phẫu.

+ Thời gian theo dõi hình ảnh: thời điểm kết thúc nghiên cứu/ thời điểm có thông tin cuối về hình ảnh - ngày bắt đầu xạ phẫu.

+ Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: được tính từ ngày bắt đầu xạ phẫu đến khi bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng lâm sàng mới hoặc trở lại và khối u tăng kích thước phải can thiệp bằng một phương pháp điều trị khác.

## **2.5. Sai số và không chế sai số**

### **2.5.1. Sai số hệ thống do chọn mẫu nghiên cứu**

Do đối tượng nghiên cứu là bệnh ít gặp vì vậy, chúng tôi không tiến hành chọn mẫu ngẫu nhiên mà chọn mẫu thuận tiện để đảm bảo cỡ mẫu đạt yêu cầu của nghiên cứu sẽ dẫn đến sai số. Vì vậy, để giảm sai số thứ nhất, chúng tôi tiến hành thu hẹp phạm vi nghiên cứu trên các đối tượng u màng não ở vùng nền sọ đã được thông qua hội đồng hội chẩn có chỉ định xạ phẫu. Thứ hai, trong quá trình phân tích kết quả chúng tôi chia thành các phân nhóm để tiến hành so sánh.

### **2.5.2. Sai số ngẫu nhiên do thu thập và xử lý số liệu**

Để không chế sai số thứ nhất, chúng tôi tiến hành thu thập thông tin theo bộ câu hỏi đóng thống nhất có tính khách quan cao, kết hợp thăm khám bệnh nhân theo quy trình tái khám chung của bệnh viện, phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân, tra cứu hồ sơ bệnh án. Trong trường hợp bệnh nhân từ chối trả lời hoặc không thể trả lời được, chúng tôi tiến hành phỏng vấn qua người nhà bệnh nhân. Thứ hai, luôn có hai người độc lập thăm khám và phỏng vấn đối tượng nghiên cứu.

## **2.6. Xử lý số liệu**

Các thông số được mã hóa và xử lý bằng phần mềm Stata 14.0. Sử dụng các thuật toán thống kê:

- Mô tả: giá trị min, max, trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, tần suất, tỷ lệ
- Kiểm định so sánh mối tương quan:
  - + Đối với biến định tính sử dụng test so sánh  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p < 0,05$ . Trong trường hợp mẫu  $< 5$  thì sử dụng Fisher's exact test.
  - + Đối với biến định lượng so sánh các giá trị đo lường lặp lại giữa các lần đo, sử dụng test đo lường lặp lại Anova repeated measurement.

- + Kiểm định không phân bố chuẩn theo từng cặp bằng Wilcoxon test.
- Đánh giá sống thêm sử dụng Kaplan- Meier.
- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:
- + Phân tích sự khác biệt: sử dụng test Log-rank so sánh.
- + Phân tích đơn biến và đa biến: sử dụng mô hình hồi quy Logistic và Cox với độ tin cậy 95%.

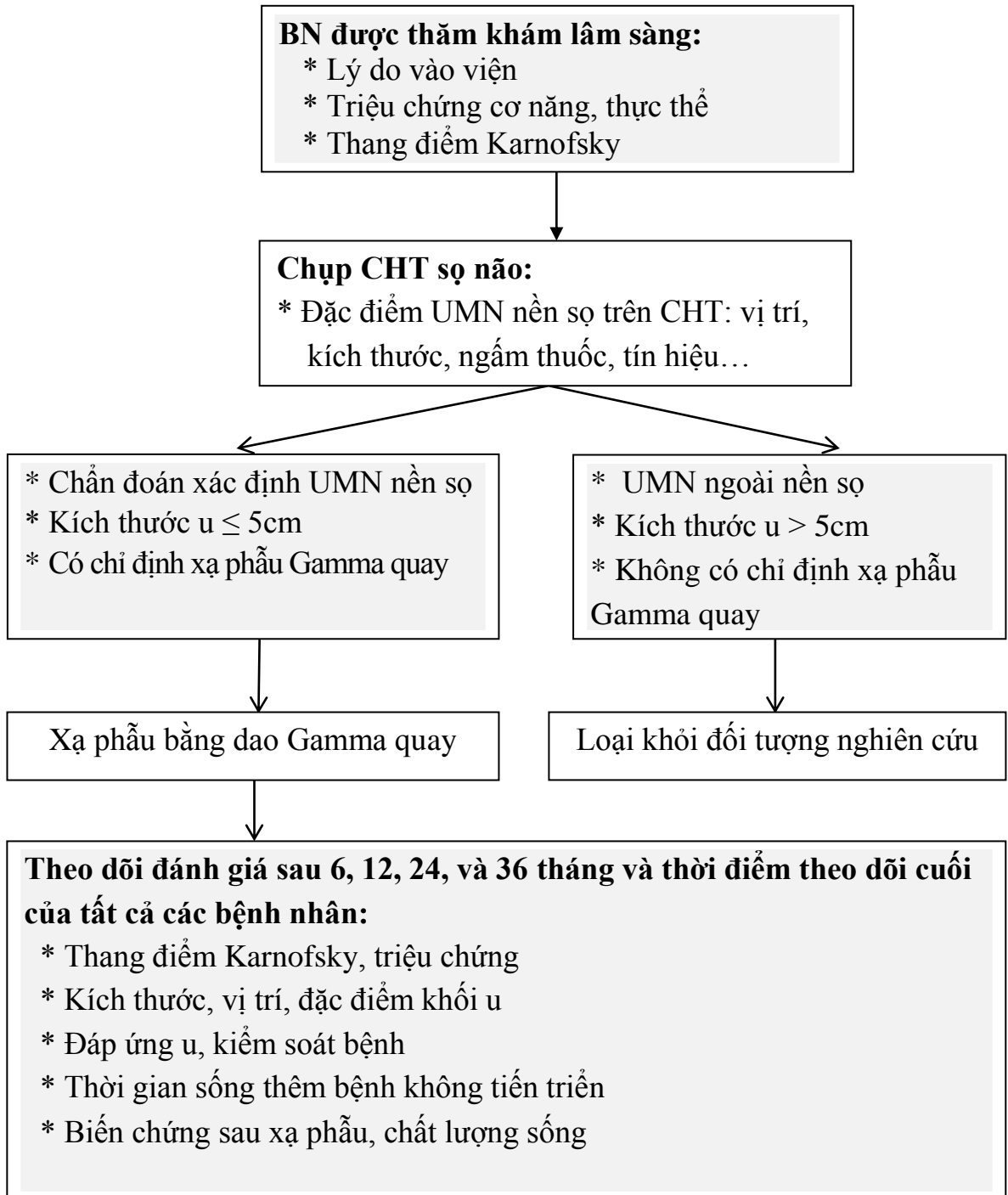
## **2.7. Đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo số NCS 35/ĐHYHN-HĐĐĐ ngày 29/03/2019.

- Lợi ích của nghiên cứu: biện pháp điều trị trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều Trung tâm lớn trên thế giới và được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước phát triển. Nghiên cứu phương pháp điều trị này với mục đích kiểm soát bệnh tốt, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân u màng não.

- Tính tự nguyện: Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về nghiên cứu, về quy trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra. Những bệnh nhân đồng ý tham gia sẽ có cam kết trước khi đưa vào nghiên cứu.

- Bảo mật thông tin người bệnh: Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật.



**Hình 2.17. Sơ đồ nghiên cứu**

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành từ 1/1/2014 đến 31/12/2019 thu được 71 bệnh nhân u màng não nền sọ tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai. Thời điểm đánh giá kết quả nghiên cứu là 31/12/2019, thời gian theo dõi trung bình (âm sàng 29,7 tháng, hình ảnh 28,1 tháng), ngắn nhất 6 tháng, dài nhất 71 tháng. Các kết quả thu được như sau:

### 3.1. Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh cộng hưởng từ

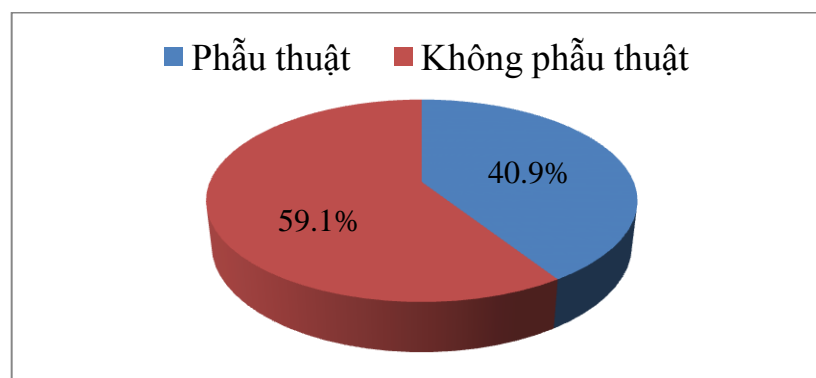
#### 3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

**Bảng 3.1. Phân bố tuổi và giới**

| Tuổi \ Giới | Giới         |             | Tổng<br>(n %) |
|-------------|--------------|-------------|---------------|
|             | Nam<br>(n %) | Nữ<br>(n %) |               |
| < 40        | 5 (7,0)      | 2 (2,8)     | 7 (9,9)       |
| 40 - 60     | 9 (12,7)     | 41 (57,7)   | 50 (70,4)     |
| > 60        | 2 (2,8)      | 12 (16,9)   | 14 (19,7)     |
| Tổng        | 16 (22,5)    | 55 (77,5)   | 71 (100)      |

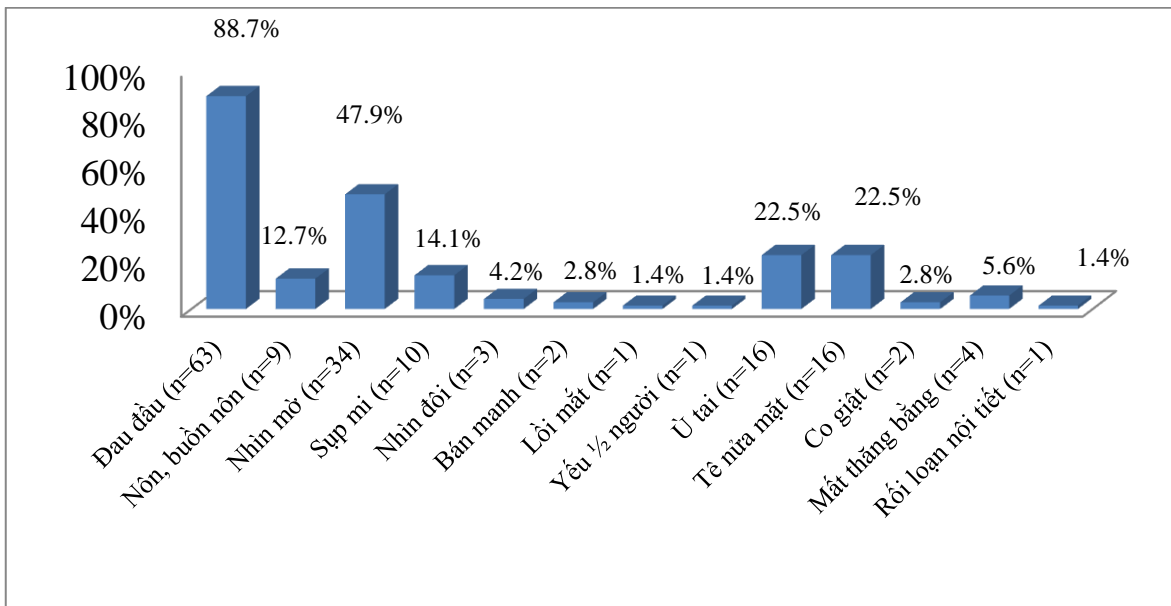
#### **Nhận xét:**

- Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 40- 60 chiếm 70,4%, nhóm tuổi < 40 chỉ gặp 9,9% trường hợp. Tuổi trung bình: 53,3 tuổi, lớn nhất: 86 tuổi, nhỏ nhất: 25 tuổi.
- Nữ chiếm đa số với tỷ lệ 77,5%, nam chiếm 22,5%, tỷ lệ Nữ/ nam: 3,4/1.



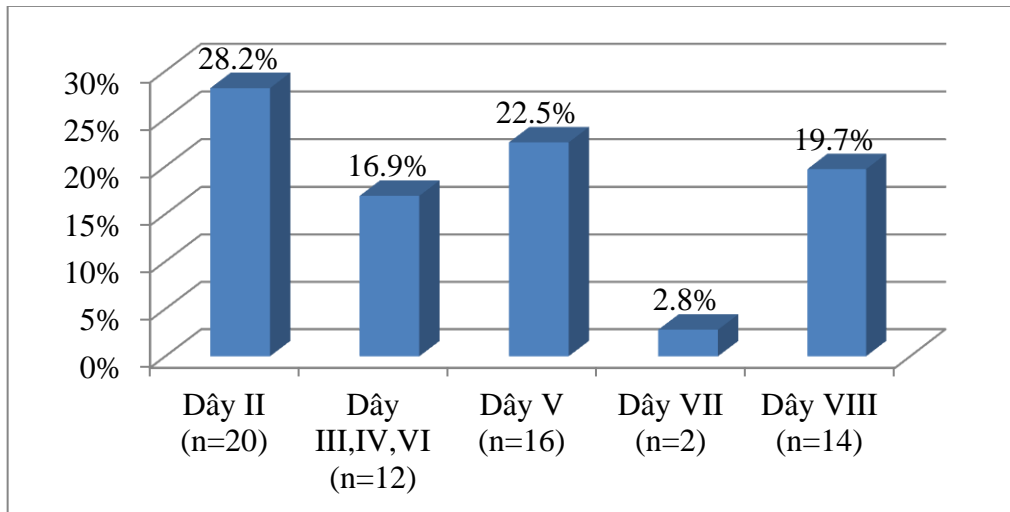
**Biểu đồ 3.1. Tiên sử phẫu thuật trước điều trị**

**Nhận xét:** Tiến hành xạ phẫu đơn thuần cho 42/71 trường hợp chiếm tỷ lệ 59,1%, và sau phẫu thuật là 29/71 trường hợp (40,9%).



**Biểu đồ 3.2. Phân bố triệu chứng cơ năng trước điều trị**

**Nhận xét:** Trong số 71 trường hợp điều trị bằng xạ phẫu, triệu chứng đau đầu là hay gặp chiếm tỷ lệ 88,7%, tiếp đến là các triệu chứng nhìn mờ 47,9%, tê nửa mặt và ù tai cùng chiếm 22,5% , sụp mí (14,1%), nôn và buồn nôn (12,7%), các triệu chứng khác ít gặp hơn.



**Biểu đồ 3.3. Phân bố triệu chứng dây thần kinh sọ**

**Nhận xét:** Hầu hết gặp các triệu chứng dây thần kinh sọ đi qua vùng nền sọ, trong đó hay gặp triệu chứng dây thần kinh số II chiếm 28,2%. Các thần kinh số III, IV, VI (16,9%), V (22,5%), VIII (19,7%), và VII (2,8%).

**Bảng 3.2. Phân bố triệu chứng dây thần kinh sọ theo vị trí u**

| Vị trí u               | Dây TK sọ não (n %) |          |           |         |           |
|------------------------|---------------------|----------|-----------|---------|-----------|
|                        | II                  | III      | IV, V     | VII     | VIII      |
| Hố sọ giữa<br>(n = 40) | 17 (23,9)           | 9 (12,7) | 7 (9,8)   | 1 (1,4) | 2 (2,8)   |
| Hố sọ sau<br>(n = 31)  | 3 (4,2)             | 1 (1,4)  | 11 (15,5) | 1 (1,4) | 12 (16,9) |

**Nhận xét:**

- Triệu chứng thần kinh số II và III hay gặp ở u hố sọ giữa chiếm tỷ lệ lần lượt 23,9% và 12,7%.

- Triệu chứng các thần kinh số IV, V và VIII hay gặp u hố sọ sau chiếm tỷ lệ lần lượt là 15,5% và 16,9%.

**Bảng 3.3. Bảng chỉ số Karnofsky trước điều trị**

| Điểm Karnofsky | n  | %    |
|----------------|----|------|
| 80 - 90        | 45 | 63,4 |
| 60 - 70        | 26 | 36,6 |
| Tổng           | 71 | 100  |

**Nhận xét:** Có đến 63,4% trường hợp có chỉ số toàn trạng Karnofsky 80- 90 điểm, 60 - 70 điểm chiếm 36,6%. Không có trường hợp nào chỉ số Karnofsky < 60 điểm.

### 3.1.2. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ

**Bảng 3.4. Tỷ lệ phân trăm u màng não nền sọ theo vị trí**

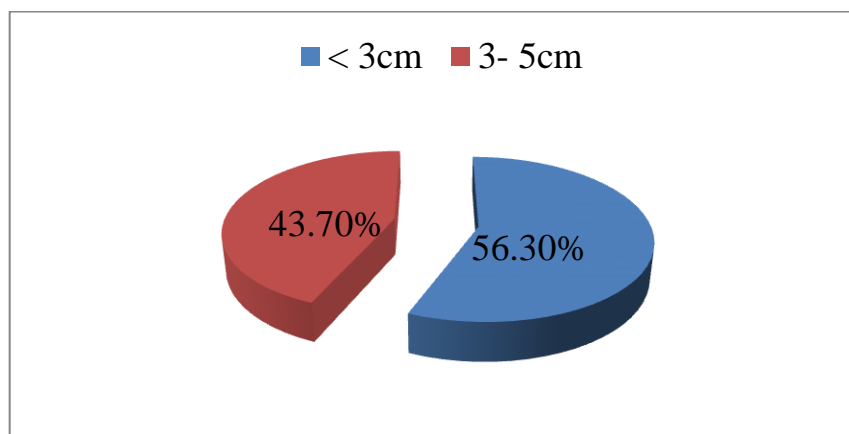
| Vị trí u                  |                    | n  | %    |
|---------------------------|--------------------|----|------|
| Hố sọ giữa<br>(n = 40/71) | U xoang hang       | 25 | 35,2 |
|                           | U cánh xương bướm  | 5  | 7,0  |
|                           | U trên yên         | 10 | 14,1 |
| Hố sọ sau<br>(n = 31/71)  | U góc cầu tiểu não | 25 | 35,2 |
|                           | U hố sau           | 6  | 8,5  |

**Nhận xét:** U hố sọ giữa gặp 40/71 trường hợp (56,3%), u hố sọ sau gặp 31/71 trường hợp (43,7%). Không gặp u hố sọ trước. Trong đó u xoang hang và vùng góc cầu tiểu não là hay gặp nhất cùng chiếm tỷ lệ 35,2%, u trên yên (14,1%), u vùng cánh xương bướm (7%), u vùng hố sau (8,5%).

**Bảng 3.5. Kích thước u trước xạ phẫu**

| Kích thước u (cm) | n  | Nhỏ nhất | Lớn nhất | TB  | Độ lệch |
|-------------------|----|----------|----------|-----|---------|
|                   | 71 | 1,0      | 4,9      | 2,7 | 0,95    |

**Nhận xét:** Kích thước trung bình khối u trước xạ phẫu là  $2,7 \pm 0,96$ cm, lớn nhất là 4,9cm, nhỏ nhất là 1,0cm.



**Biểu đồ 3.4. Phân bố tỷ lệ phần trăm theo nhóm kích thước u**

**Nhận xét:** Nhóm u < 3(cm) chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm 3 - 5(cm): 56,3% so với 43,7%.



**Bảng 3.6. Một số tính chất u trên cộng hưởng từ**

| Tính chất u    |                 | n    | %    |     |
|----------------|-----------------|------|------|-----|
| Tính đồng nhất | Đồng nhất       | 64   | 90,1 |     |
|                | Không đồng nhất | 7    | 9,9  |     |
| Ngấm thuốc     | Mạnh            | 67   | 94,4 |     |
|                | Ít              | 4    | 5,6  |     |
|                | Không           | 0    | 0    |     |
| Đuôi màng cứng | Có              | 28   | 39,4 |     |
|                | Không           | 43   | 60,6 |     |
| Phù não        | Có              | Độ 1 | 6    | 8,5 |
|                |                 | Độ 2 | 2    | 2,8 |
|                |                 | Độ 3 | 0    | 0   |
|                | Không           | 63   | 88,7 |     |

**Nhận xét:** Trên phim chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla, u màng não nền sọ có một số tính chất như sau:

- Đa số u đồng nhất chiếm tỷ lệ 90,1%, u không đồng nhất chiếm tỷ lệ thấp 9,9%.

- U đa số ngấm thuốc mạnh chiếm 94,4%, ngấm thuốc ít 5,6%. không có trường hợp không ngấm thuốc đối quang từ.

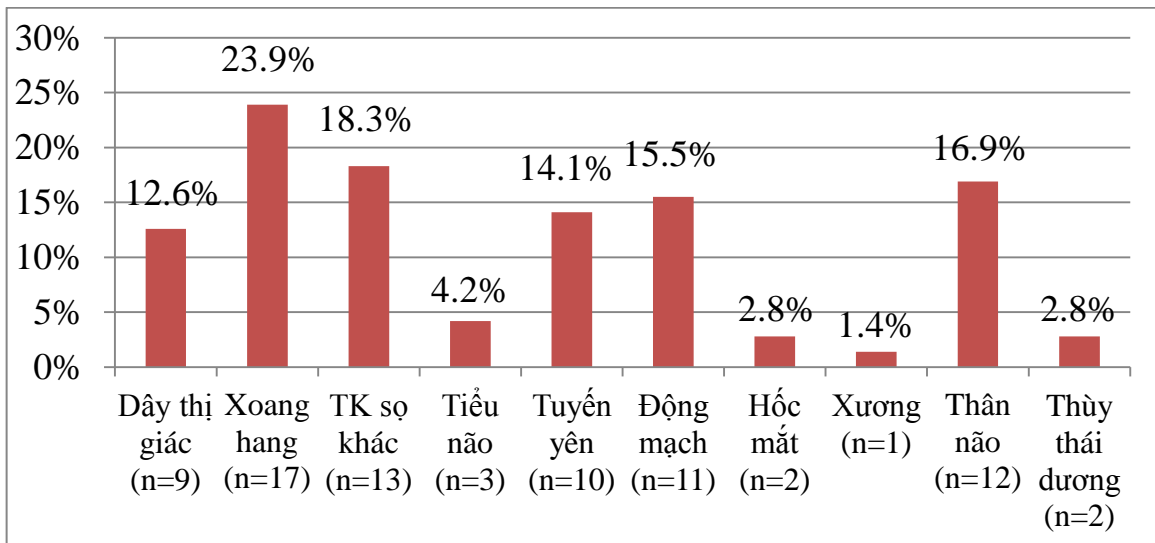
- Đuôi màng cứng chiếm 39,4%.

- Phù não quanh u thấp chiếm 11,3% (8/71), trong đó phù não độ 1 chiếm 8,5%, độ 2 chiếm 2,8%.

**Bảng 3.7. Đặc điểm tín hiệu trên cộng hưởng từ**

| Đặc điểm      | T1W |      | T2W |      |
|---------------|-----|------|-----|------|
|               | n   | %    | n   | %    |
| Đồng tín hiệu | 38  | 53,5 | 16  | 22,5 |
| Tăng tín hiệu | 1   | 1,4  | 49  | 69,0 |
| Giảm tín hiệu | 32  | 45,1 | 6   | 8,5  |
| Tổng          | 71  | 100  | 71  | 100  |

**Nhận xét:** Trên xung T1W phát hiện được 53,5% u đồng tín hiệu, 45,1% giảm tín hiệu, và 1,4% tăng tín hiệu. Trên xung T2W phát hiện 69,0% u tăng tín hiệu, 22,5% đồng tín hiệu, và 8,5% giảm tín hiệu.



**Biểu đồ 3.5. Đặc điểm u xâm lấn trên cộng hưởng từ sọ não**

**Nhận xét:** Trên phim chụp cộng hưởng từ, tỷ lệ u xâm lấn xoang tĩnh mạch hang chiếm 23,9%, thân não (16,9%), động mạch cảnh trong (15,5%), tuyến yên (14,1%), dây thần kinh thị giác (12,6%), các thần kinh sọ khác (18,3%), các cơ quan khác có tỷ lệ thấp hơn.

### 3.2. Kết quả điều trị

#### 3.2.1. Đặc điểm xạ phẫu

**Bảng 3.8. Thời gian xuất viện và thời gian theo dõi**

| Giá trị           | Thời gian xuất viện (ngày) | Thời gian theo dõi lâm sàng (tháng) | Thời gian theo dõi hình ảnh (tháng) |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| n                 | 71                         | 71                                  | 71                                  |
| TB ± SD (min-max) | 2,1 ± 1,6 (1 - 7)          | 29,7 ± 15,5 (9 - 71)                | 28,1 ± 16,2 (6 - 71)                |
| Trung vị (Q1-Q3)  | 1 (1 - 3)                  | 25 (18 - 37)                        | 24 (17 - 34)                        |

**Nhận xét:** Thời gian xuất viện trung vị là 1 ngày, thấp nhất 1 ngày, dài nhất là 3 ngày. Thời gian theo dõi trung vị trên lâm sàng là 25 tháng, 75% đối tượng nghiên cứu theo dõi đến 37 tháng, dài nhất là 71 tháng. Thời gian theo dõi trung vị trên hình ảnh là 24 tháng, 75% đối tượng theo dõi đến 34 tháng và dài nhất là 71 tháng.

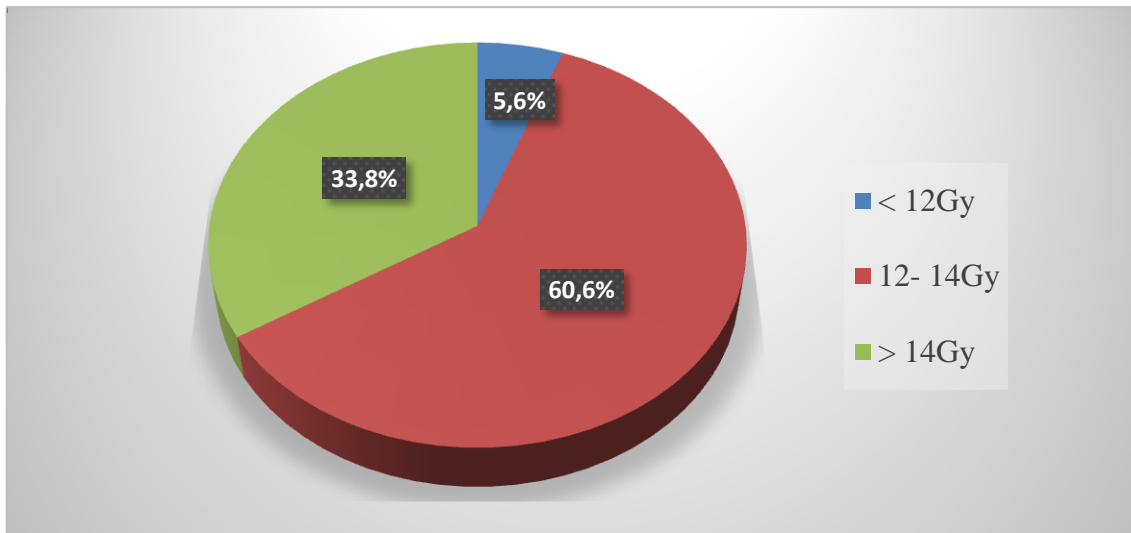
**Bảng 3.9. Liều xạ phẫu, số trường chiếu và thời gian xạ phẫu**

| Đặc điểm                        | Giá trị |                 |           |          |
|---------------------------------|---------|-----------------|-----------|----------|
|                                 | n       | TB $\pm$ SD     | Thấp nhất | Lớn nhất |
| <b>Liều xạ phẫu (Gy)</b>        | 71      | 14 $\pm$ 1,6    | 10        | 16       |
| <b>Số trường chiếu</b>          | 71      | 7,3 $\pm$ 4,6   | 1         | 23       |
| <b>Thời gian xạ phẫu (phút)</b> | 71      | 44,5 $\pm$ 23,1 | 14,3      | 113,3    |

**Nhận xét:** - Liều xạ trung bình (50% liều tại bờ u) là: 14,0  $\pm$  1,6 (Gy), cao nhất: 16(Gy), thấp nhất 10(Gy).

- Số trường chiếu trung bình là 7,3  $\pm$  4,6, lớn nhất là 23 trường, thấp nhất là 1 trường.

- Thời gian xạ phẫu trung bình là 44,5  $\pm$  23,1 phút, dài nhất là 113,3 phút, ngắn nhất 14,3 phút.

**Biểu đồ 3.6. Phân bố tỷ lệ phần trăm theo nhóm liều xạ phẫu**

**Nhận xét:** Nhóm liều 12- 14Gy chiếm tỷ lệ cao nhất 60,6%. Nhóm liều > 14Gy chiếm 33,8%. Nhóm liều < 12Gy chiếm 5,6% trường hợp.

**Bảng 3.10. Phân bố liều xạ phẫu theo vị trí và kích thước u**

| Liều xạ phẫu<br>(Gy) | Vị trí u   |            | Kích thước u |            |
|----------------------|------------|------------|--------------|------------|
|                      | Hố sọ giữa | Hố sọ sau  | < 3cm        | 3 - 5cm    |
| n                    | 40         | 31         | 40           | 31         |
| TB ± SD              | 13,5 ± 1,7 | 14,7 ± 1,2 | 14,4 ± 1,6   | 13,5 ± 1,6 |
| Nhỏ nhất             | 10         | 12         | 10           | 10         |
| Lớn nhất             | 16         | 16         | 16           | 16         |
| p                    | 0,002      |            | 0,014        |            |

**Nhận xét:** - Liều xạ phẫu trung bình cho u hố sọ giữa là  $13,5 \pm 1,7$ (Gy), thấp hơn hố sọ sau ( $14,68 \pm 1,24$ Gy). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,002$ .

- Liều xạ phẫu trung bình cho u < 3cm là  $14,4 \pm 1,6$ (Gy), cao hơn u 3-5cm ( $13,5 \pm 1,6$ Gy). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,014$  (test đo lường lặp lại Anova repeated measurement).

### 3.2.2. Cải thiện triệu chứng lâm sàng

**Bảng 3.11. Cải thiện triệu chứng chung sau điều trị**

| Mức độ          | n  | Sau điều trị |   |                   |                  |
|-----------------|----|--------------|---|-------------------|------------------|
|                 |    | %            | Thời gian theo dõi lâm sàng Trung vị/TB (tháng) | Ngắn nhất (tháng) | Dài nhất (tháng) |
| Có cải thiện    | 28 | 39,4         | 23/27,6   | 9                 | 70               |
| Không cải thiện | 43 | 60,6         | 27/31,2   | 12                | 71               |

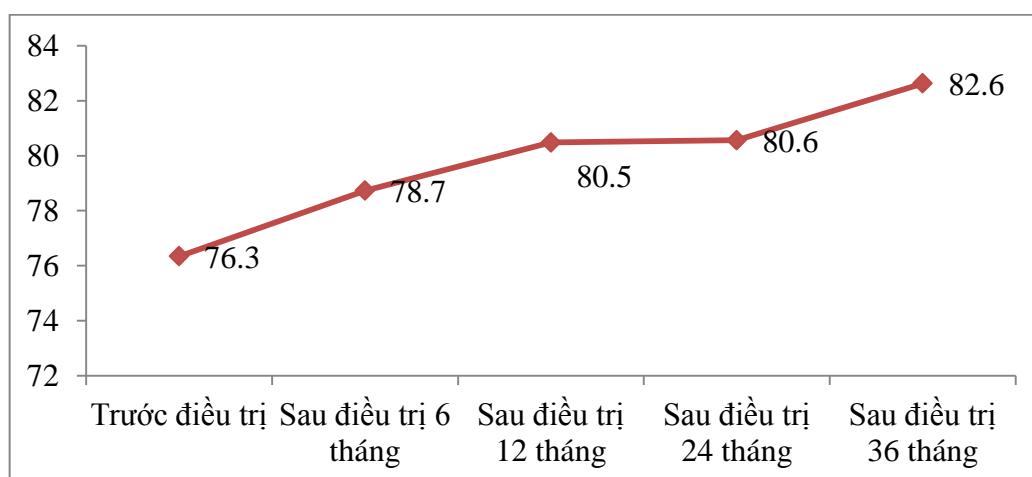
**Nhận xét:** Sau điều trị, tại thời điểm theo dõi lâm sàng trên 71 bệnh nhân, tỷ lệ cải thiện triệu chứng chung 39,4% (28/71), không cải thiện 60,6% (43/71).

- Thời gian theo dõi trung bình ở nhóm bệnh nhân được kiểm soát triệu chứng là 27,6 tháng, thấp nhất 9 tháng, dài nhất 70 tháng. Nhóm không cải thiện thời gian trung bình là 31,2 tháng, thấp nhất 12 tháng, dài nhất 71 tháng. Kiểm định bằng Anova repeated measurement test.

**Bảng 3.12. Thay đổi một số triệu chứng cơ năng sau điều trị**

| Triệu chứng       | Trước điều trị<br>(n/N) | Sau điều trị |      |
|-------------------|-------------------------|--------------|------|
|                   |                         | Cải thiện    | %    |
| Đau đầu           | 63/71                   | 56/63        | 88,9 |
| Nôn, buồn nôn     | 7/71                    | 6/7          | 85,7 |
| Nhìn mờ           | 34/71                   | 28/34        | 82,4 |
| Sụp mí            | 10/71                   | 5/10         | 50,0 |
| Nhìn đôi          | 3/71                    | 3/3          | 100  |
| Bán manh          | 2/71                    | 1/2          | 50,0 |
| Lồi mắt           | 1/71                    | 0/1          | 0,0  |
| Yếu ½ người       | 1/71                    | 0/1          | 0,0  |
| Ù tai             | 16/71                   | 13/16        | 81,2 |
| Tê nửa mặt        | 16/71                   | 10/16        | 62,5 |
| Động kinh         | 2/71                    | 2/2          | 100  |
| Mất thăng bằng    | 4/71                    | 4/4          | 100  |
| Rối loạn nội tiết | 1                       | 1/1          | 100  |

**Nhận xét:** Đa số các triệu chứng cơ năng cải thiện đáng kể sau điều trị so với trước: các triệu chứng nhìn đôi, động kinh, mất thăng bằng, rối loạn nội tiết cải thiện 100%. Triệu chứng khác cải thiện tỷ lệ cao như: đau đầu (88,9%); nôn và buồn nôn (85,7%); nhìn mờ (82,4%), ù tai (81,2%). Triệu chứng lồi mắt và yếu nửa người không cải thiện.



**Biểu đồ 3.7: Thay đổi chỉ số Karnofsky trước và sau điều trị**

**Nhận xét:** Điểm Karnofsky của các bệnh nhân cải thiện rõ rệt sau điều trị: trước điều trị trung bình là 76,3 điểm; Sau điều trị 6 tháng 78,7 điểm; Sau 12 tháng 80,5 điểm; Sau 24 tháng 80,6 điểm; và Sau 36 tháng 82,6 điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Nhóm 60 - 70 điểm giảm từ 36,6% xuống còn 18,3% trong khi nhóm 80 - 90 điểm tăng từ 63,4% lên 80,3% sau điều trị. Kiểm định bằng repeated ANOVA test.

**Bảng 3.13. Mô hình hồi quy đa biến logistic**

*(Các yếu tố liên quan đến cải thiện triệu chứng sau điều trị)*

| Các yếu tố                                      | Mô hình 1 <sup>a</sup><br>OR (95% CI) | Mô hình 2 <sup>b</sup><br>OR (95% CI) |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Điểm Karnofsky</b><br>(80- 90 so với 60- 70) | 1,28 (0,47-3,46)                      | 1,16 (0,39-3,39)                      |
| <b>Tiền sử mổ</b><br>(Đã mổ so với chưa mổ)     | 2,56 (0,96-7,14)                      | 2,63 (0,85-8,33)                      |
| <b>Vị trí u</b><br>(Hố sọ giữa so với sau)      | 1,37 (0,47-4,01)                      | 1,31 (0,38-3,82)                      |
| <b>Kích thước u</b><br>(< 3cm so với 3- 5cm)    | 0,47 (0,18-1,26)                      | 0,54 (0,18-1.61)                      |
| <b>Liều xạ phẫu</b><br>(<14Gy so với >14Gy)     | 0,98 (0,73-1,32)                      | 0,89 (0,63-1,28)                      |

<sup>a</sup> Mô hình 1: Mô hình đơn biến

<sup>b</sup> Mô hình 2: Mô hình đa biến

**Nhận xét:** Kết quả ở mô hình đơn biến và đa biến cho thấy kích thước  $u < 3\text{cm}$ , liều xạ phẫu  $< 14\text{Gy}$  là yếu tố có tiên lượng không tốt cho mức độ cải thiện triệu chứng ( $\text{OR} < 1$ ). Tuy nhiên chưa thấy có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3. Đáp ứng về kích thước và tính chất khối u

**Bảng 3.14. Thay đổi kích thước khối u trước và sau điều trị**

| Thời gian theo dõi     |                   | Trước điều trị       | 6 tháng                | 12 tháng               | 24 tháng               | 36 tháng             |
|------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| Kích thước khối U (cm) | n                 | 71                   | 70                     | 59                     | 30                     | 14                   |
|                        | TB (min-max)      | 2,69±0,95<br>(1-4,9) | 2,66±1,12<br>(0,9-6,3) | 2,49±1,03<br>(0,8-4,8) | 2,51±1,09<br>(0,5-4,6) | 2,25±0,97<br>(0,5-4) |
|                        | Trung vị (Q1-Q3)  | 2,7<br>(2-3,5)       | 2,5<br>(1,7-3,5)       | 2,5<br>(1,7-3,1)       | 2,4<br>(1,7-3,1)       | 2,3<br>(1,6-3,0)     |
|                        | p (Wilcoxon test) | $> 0,05$             |                        |                        |                        |                      |

**Nhận xét:** Kích thước trung bình khối u trước điều trị là  $2,69 \pm 0,95\text{cm}$ , tại thời điểm sau điều trị 6 tháng là  $2,66 \pm 1,12\text{cm}$ , tại 12 tháng là  $2,49 \pm 1,03\text{cm}$ , tại 24 tháng là  $2,51 \pm 1,09\text{cm}$ , tại 36 tháng là  $2,25 \pm 0,97\text{cm}$ . Kiểm định không phân bổ chuẩn theo từng cặp bằng Wilcoxon test (trước điều trị so với từng thời điểm) thì sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.15. Thay đổi tính chất khối u sau điều trị**

| Đặc điểm         |       | n  | %    |
|------------------|-------|----|------|
| Hoại tử trong u  | Có    | 3  | 4,2  |
|                  | Không | 68 | 95,8 |
| Chảy máu trong u | Có    | 1  | 1,4  |
|                  | Không | 70 | 98,6 |
| Hiệu ứng khối    | Có    | 3  | 4,2  |
|                  | Không | 68 | 95,8 |

**Nhận xét:** Sau điều trị, có 3 trường hợp (4,2%) có hoại tử trung tâm khối u, 3 trường hợp gây hiệu ứng khối (4,2%), và 1 trường hợp (1,4%) chảy máu trong u.

**Bảng 3.16. Đáp ứng khối u chung sau điều trị**

| Đáp ứng      | n  | Sau điều trị |   |                   |                  |
|--------------|----|--------------|---|-------------------|------------------|
|              |    | %            | Thời gian theo dõi hình ảnh TB $\pm$ SD (tháng) | Ngắn nhất (tháng) | Dài nhất (tháng) |
| Hoàn toàn    | 7  | 9,9          | 39,4 $\pm$ 17,9                                 | 13                | 57               |
| Một phần     | 15 | 21,1         | 26 $\pm$ 13,7                                   | 6                 | 57               |
| Bệnh ổn định | 42 | 59,1         | 27,5 $\pm$ 16,8                                 | 6                 | 71               |
| Tiến triển   | 7  | 9,9          | 24,7 $\pm$ 12,9                                 | 11                | 48               |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng khối u sau điều trị tại thời điểm theo dõi hình ảnh trên 71 bệnh nhân như sau:

- Đáp ứng hoàn toàn: 9,9%; một phần: 21,1%; bệnh ổn định: 59,1%; bệnh tiến triển: 9,9%. Đáp ứng chung chiếm 31%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 90,1%.

- Thời gian theo dõi trung bình ở nhóm bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 39,4 tháng; đáp ứng một phần là 26 tháng; bệnh ổn định là 27,5 tháng; bệnh tiến triển là 24,7 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Kiểm định bằng repeated ANOVA test.



**Bảng 3.17. Liên quan đáp ứng khối u với tiền sử phẫu thuật**

| Đáp ứng u | Tiền sử phẫu thuật (n %) |                  | p     |
|-----------|--------------------------|------------------|-------|
|           | Đã phẫu thuật            | Không phẫu thuật |       |
| Có        | 8 (36,4)                 | 14 (63,6)        | 0,607 |
| Không     | 21 (42,9)                | 28 (57,2)        |       |
| Tổng      | 29 (40,9)                | 42 (59,2)        |       |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm xạ phẫu đơn thuần là 63,6% cao hơn nhóm sau phẫu thuật (36,4%), Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,607$  (Anova repeated test).

**Bảng 3.18. Liên quan đáp ứng u với kích thước u**

| Đáp ứng u | Kích thước u (n %) |           | p     |
|-----------|--------------------|-----------|-------|
|           | < 3cm              | 3 - 5cm   |       |
| Có        | 11(50,0)           | 11 (50,0) | 0,222 |
| Không     | 32 (65,3)          | 17 (34,7) |       |
| Tổng      | 28 (39,4)          | 43 (60,6) |       |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa 2 nhóm  $u < 3\text{cm}$  (50%) và  $u 3- 5\text{cm}$  (50%) với  $p = 0,002$  (Anova repeated test).

**Bảng 3.19. Liên quan đáp ứng u với vị trí u**

| Đáp ứng | Vị trí u (n %) |           | p     |
|---------|----------------|-----------|-------|
|         | Hố sọ giữa     | Hố sọ sau |       |
| Có      | 10 (45,5)      | 12 (54,5) | 0,215 |
| Không   | 30 (61,2)      | 19 (38,8) |       |
| Tổng    | 40 (56,3)      | 31 (43,7) |       |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng u hố sọ giữa là 45,5% thấp hơn hố sọ sau (54,5%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,215$  (Anova repeated test).

**Bảng 3.20. Liên quan đáp ứng u với liều xạ phẫu**

| Đáp ứng | Liều xạ phẫu (n %) |           |           | p     |
|---------|--------------------|-----------|-----------|-------|
|         | < 12Gy             | 12- 14Gy  | > 14Gy    |       |
| Có      | 1 (2,0)            | 33 (67,4) | 15 (30,6) | 0,071 |
| Không   | 3 (13,6)           | 10 (45,5) | 9 (40,9)  |       |
| Tổng    | 4 (5,6)            | 43 (60,6) | 33 (33,8) |       |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm liều 12 - 14Gy là 67,4% cao hơn nhóm liều > 14Gy (30,6%). Chỉ có 1 trường hợp (2%) đáp ứng ở nhóm liều < 12Gy. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,071$  (Anova repeated test).

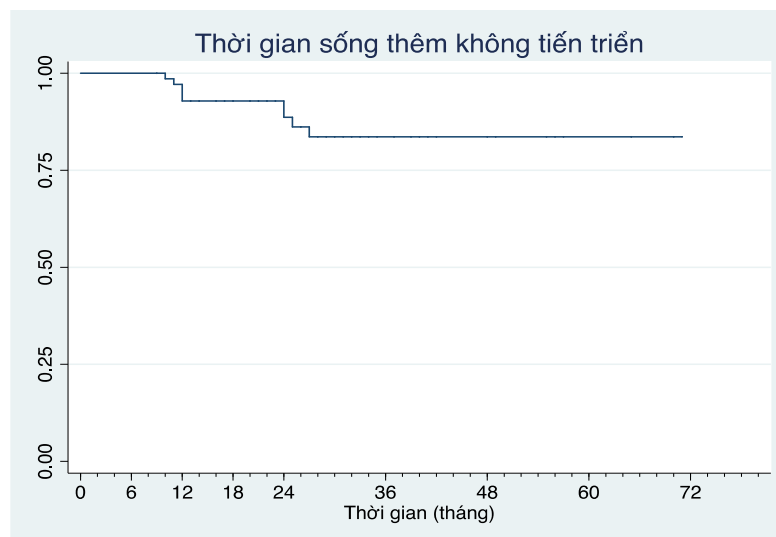
### 3.2.4. Kết quả về sống thêm

Tại thời điểm theo dõi hình ảnh trên tất cả 71 đối tượng nghiên cứu, kết quả về sống thêm sau điều trị như sau:

**Bảng 3.21. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển**

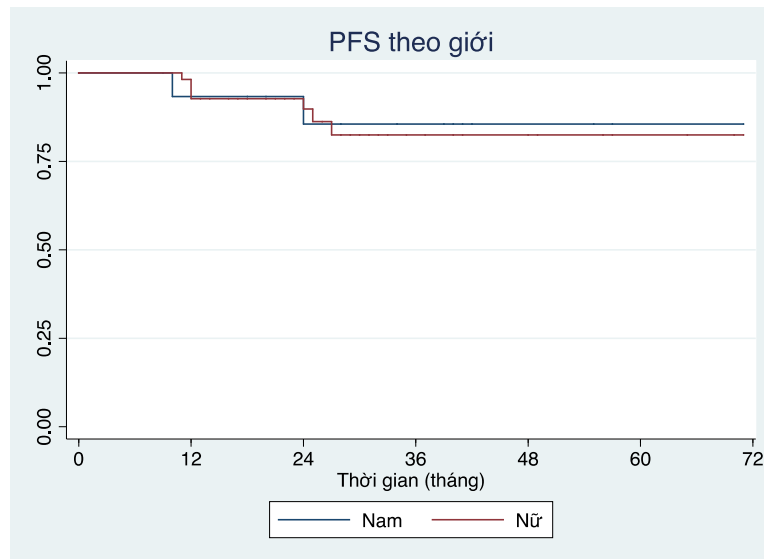
| Thời gian      | n  | PFS (%) | Tiến triển (%) | p      |
|----------------|----|---------|----------------|--------|
| Trước 12 tháng | 69 | 97,2    | 2,8            | <0,001 |
| 12-24 tháng    | 66 | 92,9    | 7,1            |        |
| 24-36 tháng    | 62 | 87,3    | 12,7           |        |
| Sau 36 tháng   | 62 | 87,3    | 12,7           |        |

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm trước 12 tháng là 97,2%; sau 12 - 24 tháng là 92,9%; sau 24 - 36 tháng là 87,3%; và sau 36 tháng là 87,3% với  $p < 0,001$ . Tiến triển bệnh trước 12 tháng là 2,8%; sau 12 - 24 tháng là 7,1%; sau 24 - 36 tháng là 12,7%; sau 36 tháng không có trường hợp tiến triển bệnh. Như vậy tại thời điểm theo dõi cuối cùng có 9 trường hợp bệnh tiến triển (12,7%).



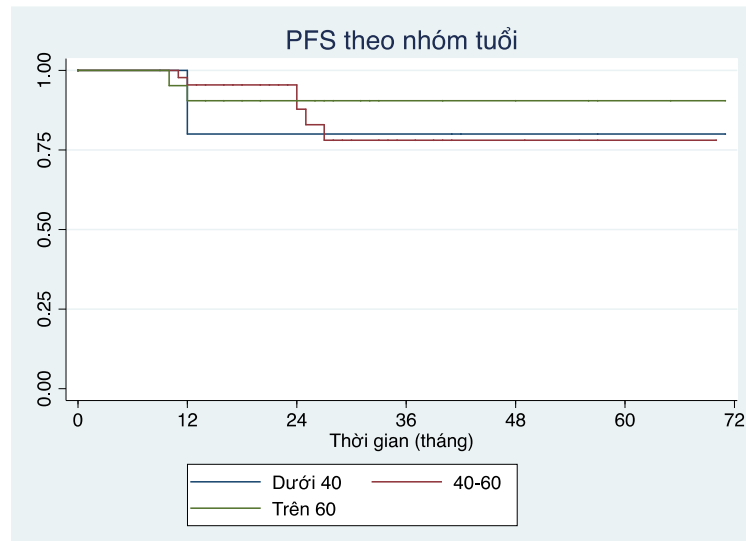
**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

**Nhận xét:** Phân tích Kaplan-Meier với thời gian theo dõi trung bình là 29,7 tháng: trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 24 tháng, 75% trường hợp có thời gian theo dõi đến 34 tháng. Thời gian theo dõi tối thiểu là 6 tháng, tối đa là 71 tháng.



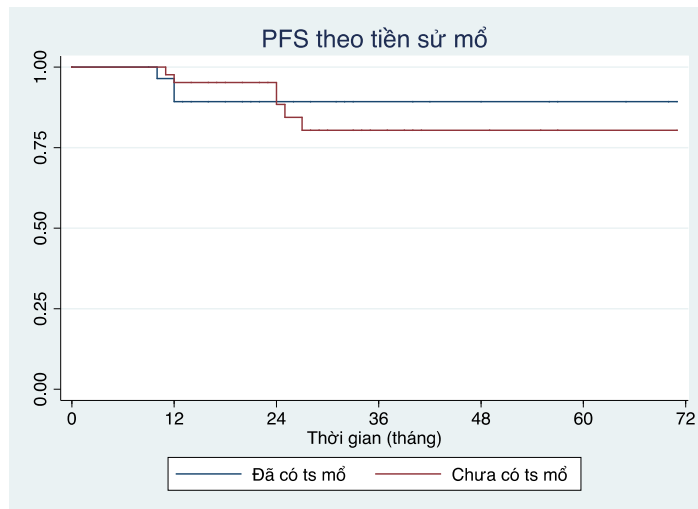
**Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giới**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở nam là 87,5% cao hơn nữ giới (87,3%). Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nam là 36,5 tháng cao hơn nữ (24 tháng). Kiểm định sự khác biệt bằng Test Log-rank, không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



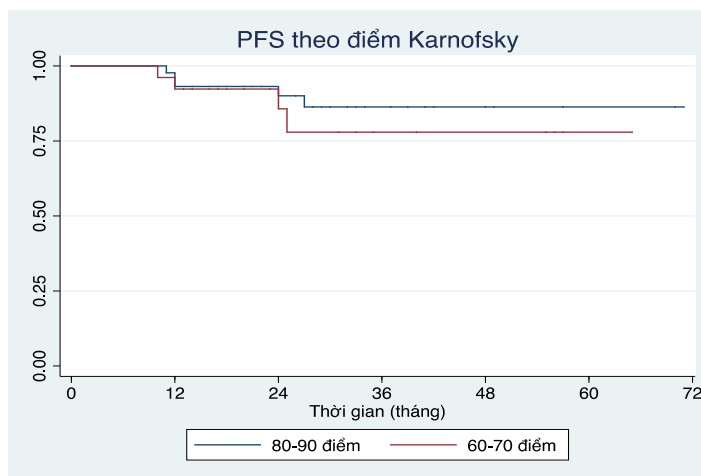
**Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo nhóm tuổi**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển nhóm <40 tuổi là 83,3% thấp hơn nhóm 40- 60 tuổi là 87,1%, và nhóm > 60 tuổi là 89,5%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm < 40 tuổi là 41,5 tháng cao hơn nhóm 40-60 tuổi (24 tháng), và > 60 tuổi (28 tháng). Kiểm định sự khác biệt bằng Test Log-rank, không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



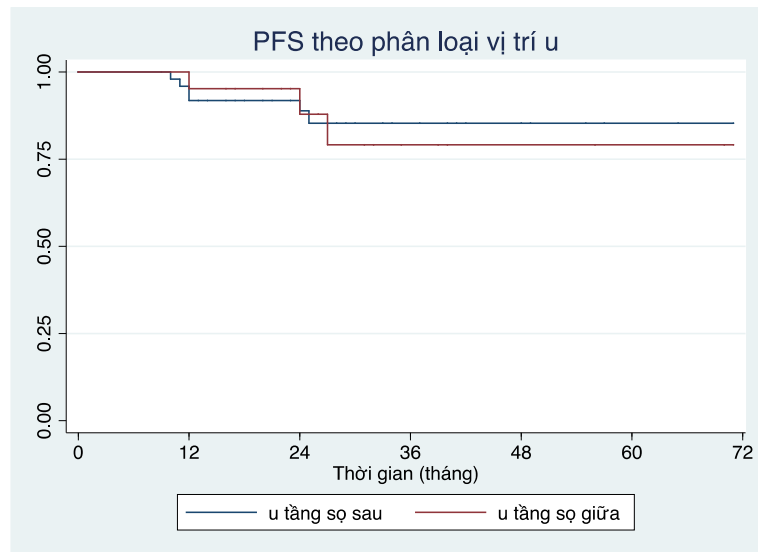
**Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tiền sử mổ**

**Nhận xét:** Nhóm xạ phẫu đơn thuần, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển là 92,9% cao hơn nhóm đã mổ là 79,3%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm xạ phẫu đơn thuần là 26 tháng cao hơn nhóm đã mổ là 24 tháng. Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với  $p=0,091$ .



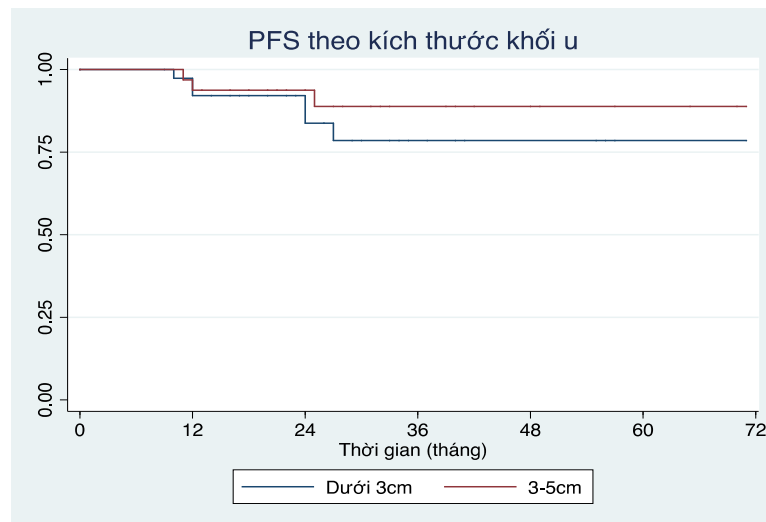
**Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo điểm Karnofsky**

**Nhận xét:** Nhóm Karnofsky 80- 90 điểm cho tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển là 88,9% cao hơn nhóm 60- 70 điểm 84,6%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm 80- 90 điểm là 27 tháng cao hơn nhóm 60- 70 điểm là 24 tháng. Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,602$ .



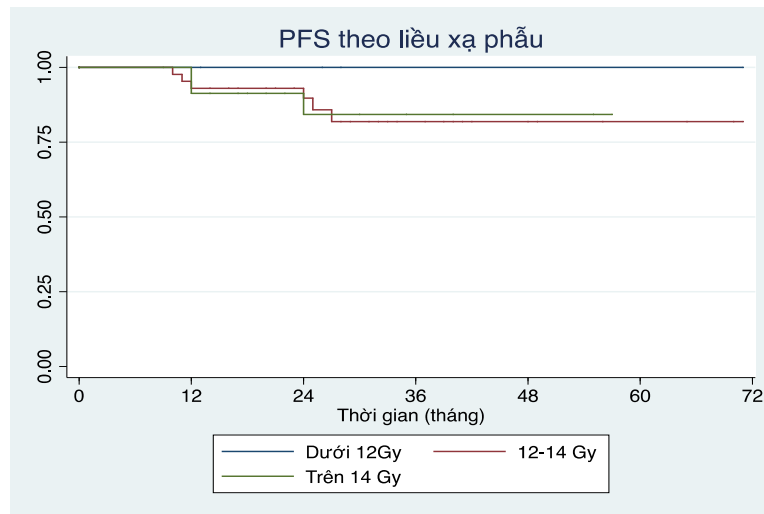
**Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo vị trí u.**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển u hố sọ giữa là 90% cao hơn u hố sọ sau 83,9%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển u hố sọ giữa là 26 tháng cao hơn hố sọ sau là 24,5 tháng. Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,441$ .



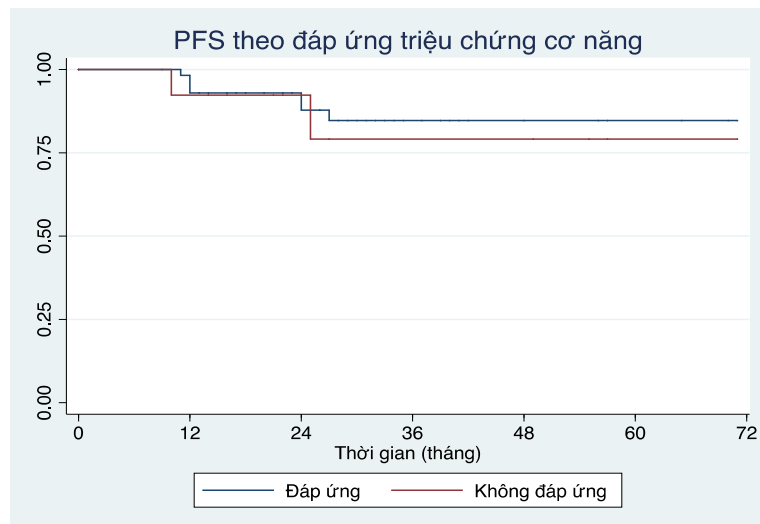
**Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo kích thước u**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm  $u < 3\text{cm}$  là 90,7% cao hơn  $u 3-5\text{cm}$  là 82,1%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm  $u < 3\text{cm}$  là 28 tháng cao hơn nhóm 3- 5cm là 24 tháng. Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,29$ .



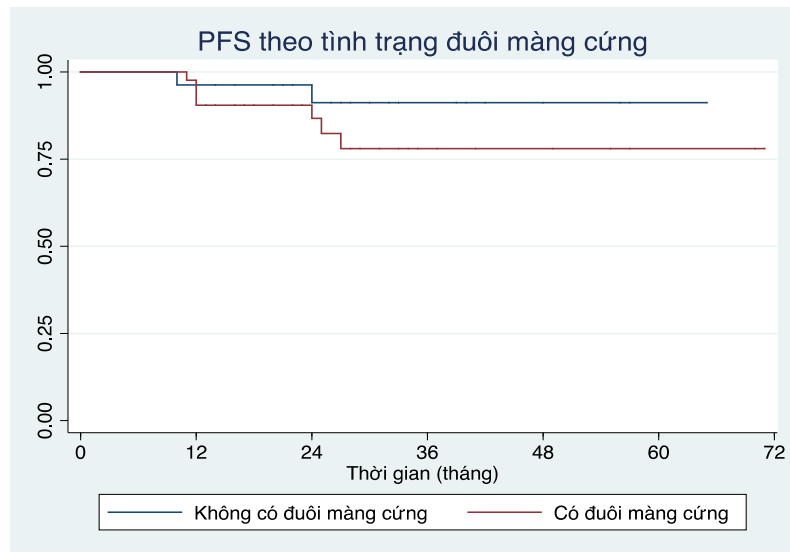
**Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo liều xạ phẫu**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm liều < 12Gy là 91,8%; 12-14Gy là 86,1%; >14Gy là 75,0%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm liều < 12Gy (27 tháng), nhóm liều 12- 14Gy (27 tháng), và nhóm liều > 14Gy (24 tháng). Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,60$ .



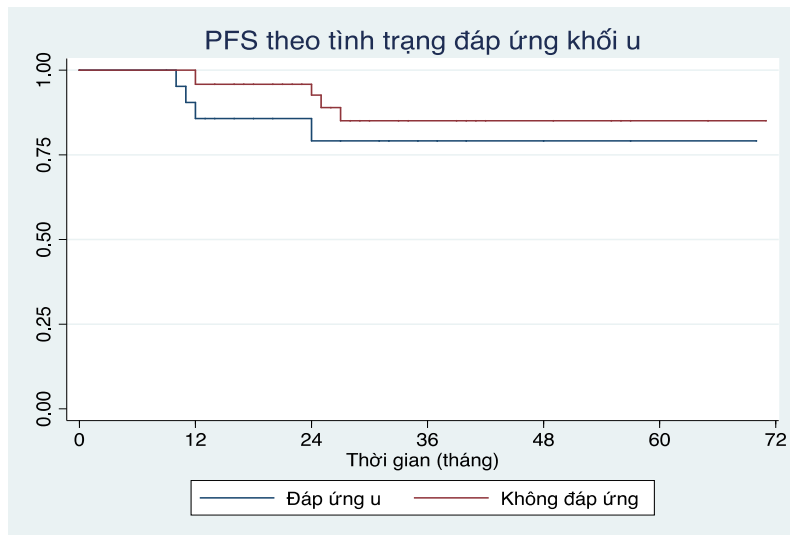
**Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng triệu chứng**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển nhóm đáp ứng triệu chứng là 89,7% cao hơn không đáp ứng (76,9%). Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm đáp ứng là 25 tháng, không đáp ứng (25 tháng). Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,212$ .



**Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đuôi màng cứng**

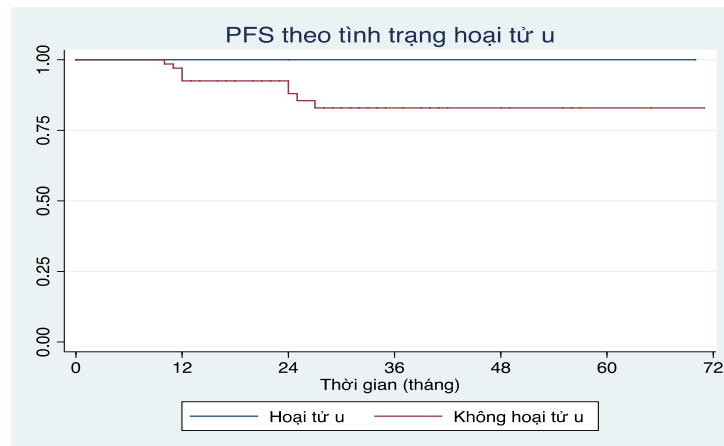
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển nhóm có đuôi màng cứng là 82,1% thấp hơn không có đuôi màng cứng là 90,7%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm có đuôi màng cứng là 24 tháng thấp hơn không có đuôi màng cứng là 27,5 tháng. Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,29$ .



**Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng khối u**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển nhóm đáp ứng u là 100% cao hơn không đáp ứng (81,6%). Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm đáp ứng là 25,5 tháng, nhóm không đáp ứng là 25,5 tháng. Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,031$ .





**Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo hoại tử khối u**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển nhóm hoại tử u là 100% cao hơn không hoại tử là 95,2%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhóm u hoại tử là 47 tháng cao hơn không hoại tử là 25,5 tháng. Kiểm định bằng Test Log-rank, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,525$ .

**Bảng 3.22. Mô hình hồi quy đa biến COX: tương quan giữa khả năng tiến triển của bệnh và các yếu tố liên quan.**

| Các yếu tố  | Mô hình 1 <sup>a</sup><br>HR (95% CI) | Mô hình 2 <sup>b</sup><br>HR (95% CI) |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Điểm Karnofsky</b><br>(80- 90 so với 60- 70)     | 1,54 (0,41-5,77)                      | 1,51 (0,38-5,88)                      |
| <b>Tiền sử phẫu thuật</b><br>(Đã mổ so với chưa mổ) | 1,26 (0,32-5,04)                      | 1,09 (0,20-5,88)                      |
| <b>Vị trí u</b><br>(Hố sọ giữa so với sau)          | 1,15 (0,28-4,61)                      | 1,11 (0,26-4,82)                      |
| <b>Kích thước u</b><br>(< 3cm so với 3- 5cm)        | 0,53 (0,13-2,14)                      | 0,58 (0,12-2,71)                      |
| <b>Liều xạ phẫu</b><br>(<14Gy so với >14Gy)         | 0,98 (0,66-1,45)                      | 0,89 (0,54-1,46)                      |
| <b>Cải thiện triệu chứng</b><br>(Có so với không)   | 0,60 (0,16-2,26)                      | 0,44 (0,10-1,83)                      |

<sup>a</sup> Mô hình 1: Mô hình đơn biến

<sup>b</sup> Mô hình 2: Mô hình đa biến

**Nhận xét:** Trong cả hai mô hình đơn biến và đa biến, kích thước u <3cm, liều xạ <14Gy và mức độ có cải thiện triệu chứng là những yếu tố tiên lượng tốt cho khả năng sống thêm không bệnh (HR<1). Tuy nhiên chưa thấy có ý nghĩa thống kê cho các yếu tố này ( $p>0,05$ ).

### 3.2.5. Tác dụng không mong muốn và chất lượng sống

**Bảng 3.23. Các tác dụng không mong muốn sau điều trị**

| Triệu chứng           | n (%)     | Mức độ |      |      |
|-----------------------|-----------|--------|------|------|
|                       |           | Độ 1   | Độ 2 | Độ 3 |
| Mệt mỏi               | 20 (28,2) | 17     | 3    | 0    |
| Khô miệng             | 8 (11,3)  | 7      | 1    | 0    |
| Đau đầu               | 14 (19,7) | 9      | 2    | 3    |
| Phù não               | 6 (8,4)   | 2      | 1    | 3    |
| Co giật               | 1 (1,4)   | 1      | 0    | 0    |
| Nôn, buồn nôn         | 10 (14,1) | 7      | 3    | 0    |
| Viêm da vùng chiếu xạ | 4 (5,6)   | 4      | 0    | 0    |
| Rụng tóc              | 4 (5,6)   | 3      | 1    | 0    |
| Mất ngủ               | 2 (2,8)   | 1      | 1    | 0    |

**Nhận xét:** Sau điều trị, các tác dụng không mong muốn hay gặp là mệt mỏi chiếm 28,2%, đau đầu (19,7%), nôn và buồn nôn (14,1%), khô miệng (11,3%), và phù não (8,4%). Tuy nhiên các triệu chứng chủ yếu ở mức độ nhẹ. Có 3 trường hợp phù não và đau đầu mức độ nặng. Các triệu chứng khác như viêm da, rụng tóc, mất ngủ, co giật ít gặp hơn.

**Bảng 3.24. Liên quan giữa đau đầu và phù não với liều xạ phẫu**

| Triệu chứng |       | n  | Liều xạ phẫu (n %) |           |           | p     |
|-------------|-------|----|--------------------|-----------|-----------|-------|
|             |       |    | < 12Gy             | 12- 14Gy  | > 14Gy    |       |
| Đau đầu     | Có    | 14 | 0 (0,0)            | 8 (18,6)  | 6 (25)    | 0,954 |
|             | Không | 57 | 4 (100)            | 35 (81,4) | 18 (75)   |       |
| Phù não     | Có    | 6  | 0 (0,0)            | 4 (9,3)   | 2 (8,3)   | 0,666 |
|             | Không | 65 | 4 (100)            | 39 (90,7) | 22 (91,7) |       |

**Nhận xét:** Triệu chứng đau đầu và phù não sau xạ phẫu hay gặp ở nhóm liều xạ >14Gy chiếm 25% và 8,3%; nhóm liều xạ 12- 14Gy lần lượt là 18,6% và 9,3%; không gặp trường hợp nào ở nhóm liều <12Gy. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,954$  và  $p=0,666$ .

**Bảng 3.25. Điểm chất lượng sống sau điều trị**

| Chỉ số                  | Điểm (TB $\pm$ SD) |
|-------------------------|--------------------|
| Chức năng thể chất      | 75,68 $\pm$ 14,87  |
| Chức năng hoạt động     | 71,36 $\pm$ 15,98  |
| Chức năng cảm xúc       | 89,79 $\pm$ 12,85  |
| Chức năng nhận thức     | 84,51 $\pm$ 14,72  |
| Chức năng xã hội        | 71,36 $\pm$ 16,95  |
| Sức khỏe tổng quan      | 67,72 $\pm$ 11,26  |
| Mệt mỏi                 | 28,17 $\pm$ 18,39  |
| Nôn                     | 5,63 $\pm$ 14,89   |
| Buồn nôn                | 4,69 $\pm$ 12,96   |
| Đau đầu                 | 31,46 $\pm$ 13,67  |
| Táo bón                 | 0                  |
| Tiêu chảy               | 1,41 $\pm$ 6,75    |
| Mất cảm giác ngon miệng | 7,04 $\pm$ 14,81   |
| Khó khăn tài chính      | 31,92 $\pm$ 18,20  |

**Nhận xét:** Sau điều trị, các chỉ số “chức năng cảm xúc” và “chức năng nhận thức” đều có giá trị trên ngưỡng 80/100 như vậy không ảnh hưởng đến chất lượng sống người bệnh. Các chỉ số “chức năng thể chất”, “chức năng hoạt động”, “chức năng xã hội” và “sức khỏe tổng quan” có giá trị dưới 80/100 và có ảnh hưởng đến chất lượng sống mức độ nhẹ (>60/100). Về các triệu chứng thì “mệt mỏi”, “đau đầu”, và “khó khăn tài chính” có giá trị cao trên 20 và có ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân; các triệu chứng còn lại đều có giá trị thấp dưới ngưỡng 20 và không gây ảnh hưởng đến chất lượng sống người bệnh.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh cộng hưởng từ

##### 4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

##### 4.1.1.1. Tuổi và giới

###### \* Về giới:

Từ lâu các tác giả đã mặc nhiên công nhận vai trò của hormon Progesteron và Estrogen đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của UMN, 76% UMN có thụ thể Progesteron và 19% có thụ thể Estrogen<sup>42,43</sup>. UMN hay gặp ở phụ nữ, tốc độ phát triển u nhanh và trầm trọng hơn khi quan sát thấy ở phụ nữ mang thai<sup>44</sup>. Trong các thống kê về UMN nội sọ lành tính và ác tính, thì tần suất nữ giới thường cao hơn nam giới với tỷ lệ nữ/nam lần lượt là 2,33 và 1,12<sup>1</sup>. Riêng đối với UMNNS thì nữ cũng vượt trội hơn nam với tần suất nữ/ nam: 3/1<sup>34</sup>. Kết quả nghiên cứu cho thấy giới nữ chiếm ưu thế với tỷ lệ là 77,5%. Tỷ số nữ/ nam: 3,4/1 (bảng 3.1).

So với các nghiên cứu của Cohen-Inbar O, tỷ lệ nữ/ nam là 3,5/1<sup>88</sup>; Faramand A, tỷ lệ nữ/ nam: 3,3/1<sup>27</sup> là tương đối phù hợp. Kết quả thấp hơn Nguyễn Ngọc Khang (nữ/ nam: 4,6/1)<sup>48</sup> và Jahanbakhshi A (nữ/ nam: 4,2/1)<sup>24</sup>, nhưng cao hơn Starke R.M (nữ/ nam: 2,1/1)<sup>76</sup>. Kết quả ở bảng 3.1 cũng cho thấy nữ chiếm ưu thế ở các nhóm tuổi >40. Đây là loại bệnh nữ bị mắc nhiều hơn nam giới nhưng nguyên nhân thì chưa xác định rõ ràng. Một số giả thiết cho rằng bệnh liên quan đến yếu tố nội tiết sinh dục ở nữ giới. Tỷ lệ mắc UMN cao hơn ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ, thời kì có thai hoặc tăng lên ở phụ nữ có ung thư vú<sup>44,89</sup>.

###### \* Về tuổi:

Người bệnh nhỏ tuổi nhất là 25 tuổi và lớn nhất là 86 tuổi. Tuổi TB là 53,3 tuổi, bệnh hay gặp ở độ tuổi từ 40- 60 tuổi chiếm tỷ lệ 70,4%. Kết quả

phù hợp với các thống kê về tuổi mắc bệnh của đa số các tác giả trong và ngoài nước cho thấy sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, bệnh hay gặp độ tuổi trung niên, ít gặp ở người trẻ, tỷ lệ mắc tăng dần theo độ tuổi<sup>1,44</sup>. Một số nghiên cứu có kết quả tương tự như Cohen-Inbar, cho tuổi TB là 54<sup>20</sup>; Starke R.M (55 tuổi)<sup>76</sup>; Patibandla M.R, (55 tuổi)<sup>23</sup>. Tuổi TB trong nghiên cứu cao hơn Đỗ Mạnh Thắng (48,6 tuổi)<sup>89</sup>, và thấp hơn Faramand A, (58 tuổi)<sup>27</sup>. Tuổi thấp nhất trong nghiên cứu cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác<sup>20,22,47,76,89,90</sup>. Chúng tôi gặp trường hợp tuổi cao nhất là 86 tuổi, kết quả này cho thấy tuổi mắc bệnh có thể gặp > 80 tuổi<sup>20,24,27,48,76,88</sup>. Điều này có thể giải thích bệnh UMN thường lành tính và tiến triển chậm, vì vậy người bệnh thường phát hiện bệnh khi tuổi đã cao, hoặc là xạ phẫu có thể chỉ định an toàn cho các BN lớn tuổi mắc bệnh.

Có thể nói rằng người già là đối tượng có tiên lượng không tốt đặc biệt là các BN trên 80 tuổi do khả năng gây mê hồi sức khó khăn, quá trình bình phục sau mổ chậm hơn và thường hay mắc các bệnh lý nội khoa đi kèm nên việc chỉ định mổ mở đối với các BN này cần được xem xét kỹ lưỡng. Tuy nhiên, với các trường hợp này chúng tôi vẫn tiến hành xạ phẫu an toàn mà không cần phải gây mê, thời gian tiến hành nhanh, BN có thể xuất viện ngay sau điều trị mà không cần phải điều trị hồi sức sau đó, đây là ưu điểm của dao gamma so với phương pháp phẫu thuật mở. Theo Meling T.R và cs, cho thấy tỷ lệ cắt bỏ hoàn toàn UMNNS ở các BN >70 tuổi là một thách thức so với UMN ngoài nền sọ (63% so với 82%,  $p < 0,01$ )<sup>91</sup>.

#### 4.1.1.2. Tiên sử phẫu thuật

Kết quả ở biểu đồ 3.1, cho thấy chúng tôi tiến hành xạ phẫu đơn thuần cho 42/71 trường hợp chiếm 50,1%, và 29/71 trường hợp (40,9%) đã phẫu thuật trước đó. Trong số 29 BN đã phẫu thuật thì có 17 BN tái phát sau mổ và 12 BN còn u tồn dư sau mổ. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa kỳ, hiện nay chưa có một tiêu chuẩn thống nhất nào về định nghĩa khối u tái phát. Tuy nhiên, trên

thực tế phần lớn các nhà lâm sàng xem khối u là tái phát khi phát hiện lại sau điều trị triệt căn ít nhất là 1 năm <sup>86</sup>. Phương pháp phẫu thuật là điều trị chính và lựa chọn đầu tiên cho điều trị UMN <sup>9,10,12</sup>. Tuy nhiên, xạ phẫu đơn thuần được tiến hành cho các trường hợp u khó tiếp cận, chống chỉ định gây mê hoặc sự lựa chọn của người bệnh. Xạ phẫu bổ trợ được tiến hành cho u tái phát hoặc tồn dư sau phẫu thuật.

Theo Faramand A và cộng sự đã tiến hành xạ phẫu cho 31% trường hợp u tái phát sau phẫu thuật, các trường hợp còn lại tác giả tiến hành xạ phẫu đơn thuần <sup>21</sup>.

Tổng kết của Jumah F và cộng sự cho thấy 32,9% trường hợp xạ phẫu bổ trợ sau mổ, và 61,1% trường hợp xạ phẫu đơn thuần <sup>92</sup>. Nghiên cứu của Starke R.M và cộng sự cho kết quả cao hơn khi tiến hành xạ phẫu cho 60% trường hợp u tái phát sau mổ <sup>76</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi một số BN từ chối mổ vì tuổi cao hoặc có bệnh lý nội khoa nặng đi kèm vì vậy số BN lựa chọn phương pháp xạ phẫu ngay từ đầu chiếm tỷ lệ khá cao.

So với UMN ngoài nền sọ, tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật cao hơn do khả năng cắt bỏ hoàn toàn khối u khó khăn. Theo Anil Nanda và cộng sự, tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật ở UMNNS là 26,5% cao hơn UMN ngoài nền sọ là 15% ( $p < 0,05$ ) khi theo dõi 3 đến 5 năm <sup>93</sup>. Trước đây, quan điểm của các nhà phẫu thuật đối với các UMN tồn dư sau mổ là 'theo dõi'. Phẫu thuật bổ sung chỉ được đặt ra khi khối u tái phát tiến triển gây hiệu ứng khối trên lâm sàng. Tuy nhiên, ngày nay việc kiểm soát u lâu dài bằng xạ phẫu được ghi nhận và đã góp phần thay đổi quan điểm trong phẫu thuật mở. Các thành phần khối u gần não hoặc TK sọ não có thể để lại trong quá trình phẫu thuật, sau đó kết hợp với điều trị xạ phẫu. Vì vậy, việc phối hợp giữa phẫu thuật và xạ phẫu bổ trợ giúp giảm được nguy cơ tái phát sau điều trị.

#### 4.1.1.3. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng tùy thuộc vào vị trí và kích thước khối u, gây ra các triệu chứng khác nhau. Đối với UMNNS thì triệu chứng lâm sàng thường trầm trọng và đa dạng hơn do vị trí u liên quan đến các cấu trúc TK quan trọng. Kết quả ở biểu đồ 3.2, cho thấy đau đầu là triệu chứng hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 88,7% và đây cũng là lý do chính người bệnh đi khám bệnh.

Theo Nguyễn Văn Tấn thì triệu chứng khởi phát sớm hay gặp là đau đầu (59%) và giảm thị lực (44%)<sup>46</sup>. Dương Đại Hà cũng cho kết quả tương tự khi thấy đau đầu hay gặp trong UMN chiếm 86,7%<sup>94</sup>. Kết quả cũng khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy đau đầu là phổ biến nhất như: Bir S.C: 27%<sup>26</sup>; Stake R.M: 28%<sup>76</sup>; Patibandla M.R: 44%<sup>22</sup>; Magill S.T: 30%<sup>61</sup>. Đau đầu trong UMNNS được giải thích do khối u kích thích trực tiếp vào màng não, chèn ép vào động mạch cảnh trong, xoang tĩnh mạch hang hoặc khối u hố sọ sau chèn ép thân não, tiểu não gây tăng áp lực nội sọ. Tỷ lệ đau đầu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với các tác giả nước ngoài có thể lý giải do một phần BN ở nước ta thường đến viện ở giai đoạn muộn hơn khi khối u đã lớn và triệu chứng đã rõ rệt. Điều này khá phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trong nước<sup>3,47 80</sup>.

Các triệu chứng về mắt (nhìn mờ, nhìn đôi, sụp mi, bán manh...) liên quan đến TK thị giác cũng hay gặp trong nghiên cứu. Trong đó, nhìn mờ là hay gặp thứ hai sau đau đầu chiếm tỷ lệ 47,9% do tổn thương TK số II, các triệu chứng khác liên quan đến các dây TK số III, IV, VI ít gặp hơn bao gồm: sụp mi chiếm tỷ lệ 14%, nhìn đôi chiếm 4,2%, bán manh chiếm 2,8%, và lồi mắt chiếm 1,4%. Kết quả tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả khác cho thấy triệu chứng về mắt thường gặp trong UMNNS. Theo Dương Đại Hà cho thấy nhìn mờ chiếm 46,7%<sup>94</sup>, Lê Thị Hồng Phương 42,1%<sup>8</sup>. Tác giả Patibandla M.R, nhìn mờ chiếm 49% và sụp mi (21,6%)<sup>22</sup>.

Triệu chứng tê nửa mặt và ù tai cũng gặp tỷ lệ khá cao trong nghiên cứu cùng chiếm tỷ lệ 22,5% do tổn thương các dây TK số V, VIII. Theo Patibandla M.R và cộng sự thì triệu chứng tê mặt chiếm khoảng 29%<sup>22</sup>. Nhìn chung, hầu hết các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước đều chỉ ra rằng với UMNNS ngoài triệu chứng đau đầu nói chung, các triệu chứng liên quan đến mắt như giảm thị lực, liệt vận nhãn là hay gặp, ngoài ra các triệu chứng như đau tê nửa mặt, ù tai cũng được mô tả khá phổ biến.

Một số triệu chứng khác ít gặp hơn như yếu chi, động kinh cũng được nhiều tác giả nhắc đến trong UMNNS<sup>3, 76, 94</sup>. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ gặp 2 trường hợp động kinh (chiếm 2,8%) và 1 trường hợp liệt chi (1,4%). Cả 2 trường hợp động kinh có những cơn co giật cục bộ vùng mặt và mắt cần phải điều trị bằng uống thuốc chống động kinh hàng ngày. Các BN nhập viện có khối u ở cánh xương bướm xâm lấn vào thùy thái dương kèm theo phù não. Theo Starke R.M, tỷ lệ động kinh thấp chiếm khoảng 5% các trường hợp UMNNS<sup>76</sup>. Động kinh trong UMNNS được giải thích là do khối u đè ép gây tổn thương thùy thái dương, hoặc tăng áp lực nội sọ. Động kinh thường gặp hơn ở các UMN ngoài nền sọ như vùng vỏ bán cầu và liềm đại não do tiếp xúc trực tiếp với nhu mô não. Tỷ lệ động kinh trong nghiên cứu thấp có thể giải thích do khối u nằm ở vùng nền sọ ít ảnh hưởng đến vùng bán cầu não hoặc là khối u lựa chọn xạ phẫu thường nhỏ hơn so với mổ mở. Chúng tôi gặp 1 trường hợp (1,4%) rối loạn nội tiết có chỉ số xét nghiệm Prolactin máu là 470ng/ml đó là trường hợp UMN trên yên chèn ép vào hố yên gây suy tuyến yên. Theo Patibandla M.R rối loạn nội tiết chiếm 3,8% trong UMNNS<sup>22</sup>. Trong trường hợp này cần dựa vào kết quả chụp CHT để phân biệt với các khối u tuyến yên (Macroadenoma) gây rối loạn nội tiết.

Có thể thấy rằng, gặp đa số các triệu chứng liên quan đến các dây TK sọ đi qua vùng nền sọ trong quá trình thăm khám lâm sàng (biểu đồ 3.3). Tương ứng với mỗi vị trí tổn thương TK sọ khác nhau thì cho các biểu hiện lâm



sàng khác nhau. Khối u có thể chèn ép trực tiếp hoặc gián tiếp vào các dây TK, thậm chí xâm lấn các dây này. Triệu chứng liên quan đến TK thị giác (TK số II) rất thường gặp chiếm 28,2%, tương tự kết quả của tác giả Magill S.T là 26%<sup>61</sup>, nhưng thấp hơn Patibandla M.R là 49%<sup>22</sup>. Các triệu chứng liên quan đến các dây TK vận nhãn (TK số III, IV, VI) chiếm 16,9%, dây TK sinh ba (TK số V) chiếm 22,5%, dây TK tiền đình ốc tai (TK số VIII) chiếm 19,7%, và dây TK mặt (TK số VII) ít gặp (2,8%). Tác giả Iwai Y và cs cho thấy triệu chứng TK sọ ở UMNNS chiếm tỷ lệ như sau: dây TK số II (25%), các dây TK số III, IV, VI (33%), dây TK số V (21%), và dây TK số VII, VIII cùng chiếm 4%<sup>90</sup>.

Mặt khác, chúng tôi thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa triệu chứng về mắt và vị trí u (bảng 3.2). Triệu chứng dây TK thị giác hay gặp ở u hố sọ giữa (TK số II chiếm 23,9%, TK số III chiếm 12,7%). Điều này có thể giải thích vùng hố sọ giữa có liên quan chặt chẽ đến dây TK thị giác và giao thoa thị giác. Khi màng não trên yên phát triển cạnh lỗ thị giác và chèn ép trực tiếp TK thị giác gây triệu chứng mờ mắt. Thêm nữa, xoang hang là vùng đám rối tĩnh mạch liên quan đến các thành phần trọng yếu như động mạch cảnh trong và đám rối giao cảm bao quanh cùng với TK số VI ở phía trước, TK số III, TK số IV cùng nhánh mắt và nhánh hàm trên của TK số V đi ở thành ngoài xoang hang và nhô vào xoang hang và rất nhiều mạng lưới kênh tĩnh mạch nhỏ và các tĩnh mạch chính. Vì vậy, UMN xoang hang thường chèn ép gây tổn thương dây TK mắt, TK sinh ba gây nên các triệu chứng về mắt trầm trọng và đau tê nửa mặt.

Tương tự, u hố sọ sau thường nằm ở vị trí xa giao thoa thị giác và TK thị giác nên không gây nên triệu chứng mờ mắt, trừ trường hợp tăng áp lực nội sọ dẫn đến phù gai thị. Trường hợp này có thể phân biệt được nhờ soi đáy mắt kiểm tra gai thị. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng biểu hiện triệu chứng dây TK số IV, V và tiền đình ốc tai (TK số VIII) chủ yếu gặp ở u hố sọ sau

với tỷ lệ là 15,5% và 16,9%. Kết quả khá phù hợp với nghiên cứu của Faramand A cho thấy triệu chứng TK số II chỉ gặp ở UMN vùng xoang hang (13%); triệu chứng các dây TK số III, IV, VI chủ yếu gặp ở u dọc xoang hang và dọc nền xương đá (68% và 18%); triệu chứng TK số V gặp ở u vùng xoang hang và dọc nền (46% và 27%); trong khi các triệu chứng TK số VII, VIII hay gặp ở u vùng góc cầu tiểu não (16%)<sup>21</sup>.

#### *4.1.1.4. Điểm Karnofsky trước điều trị*

Thang điểm Karnofsky là thang điểm lâm sàng phản ánh được tình trạng triệu chứng chung và chất lượng sống của người bệnh trước và sau điều trị. Dựa vào thang điểm Karnofsky trước điều trị giúp cho chúng tôi đánh giá được tình trạng BN lúc vào viện, từ đó lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu cũng như tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu các BN trước điều trị chủ yếu có chỉ số hoạt động cơ thể tốt từ 80 -90 điểm (nhóm I) chiếm 63,4%; nhóm 60 - 70 điểm (nhóm II) chiếm tỷ lệ thấp hơn 36,6%; không có trường hợp nào <60 điểm (bảng 3.3). Ở nhóm 80- 90 điểm người bệnh có thể sinh hoạt bình thường, các triệu chứng lâm sàng thường ở mức độ nhẹ và vừa. Nhóm 60- 70 điểm người bệnh không tự sinh hoạt bình thường được nhưng vẫn còn có thể tự lo cho bản thân.

Tác giả John Y.K. Lee và cộng sự tại đại học Pittsburgh, Hoa Kỳ báo cáo trên 964 trường hợp UMNNS điều trị bằng dao gamma cho kết quả trên 83% BN có chỉ số Karnofsky >90 điểm<sup>95</sup> tương tự kết quả của chúng tôi.

Nghiên cứu của Cohen Inbar O cho kết quả chỉ số Karnofsky thấp hơn, nhóm 90 -100 điểm chiếm 28,9%, nhóm 60 -80 chiếm 65,9%, và <50 chiếm 5,2%<sup>20</sup>. Như vậy, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm I và II là những BN có tiên lượng khá tốt.

#### *4.1.2. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ*

CHT là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn đầu tay cho chẩn đoán xác định UMN do có độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

Điều này đặc biệt có ý nghĩa đối với UMNNS khó tiếp cận can thiệp phẫu thuật được để xác định mô bệnh học. Các nghiên cứu của các tác giả cho thấy CHT có thể chẩn đoán chính xác UMN lên đến 96,3 -100%<sup>6,7,89,96</sup>. Hình ảnh CHT giúp cho nhà lâm sàng dự kiến được khó khăn thuận lợi để hoạch định được phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh. Tất cả 71 BN trong nghiên cứu đều được chụp CHT trước điều trị để chẩn đoán và ở các thời điểm tái khám để đánh giá kết quả điều trị. Chúng tôi chỉ xin bàn luận một số đặc điểm hình ảnh chính của UMNNS trên phim chụp CHT trước điều trị như sau:

#### *4.1.2.1. Đặc điểm về vị trí u*

Theo kết quả ở bảng 3.4, cho thấy vị trí u trong nghiên cứu theo phân loại của Al-Mefty<sup>35</sup> có kết quả như sau: u hố sọ giữa chiếm 56,3%, hố sọ sau chiếm 43,7%. Trong đó u vùng xoang hang và góc cầu tiểu não hay gặp nhất cùng chiếm 35,2%, tiếp đến các vị trí ít gặp như u trên yên (14,1%), u hố sau (8,5%), u cánh xương bướm (7%). Kết quả phù hợp với Takanashi M và cộng sự cho thấy u hay gặp vùng hố sọ giữa (37,6%) và hố sọ sau (62,4%), trong đó vùng xoang hang và góc cầu tiểu não là hay gặp cùng chiếm 37,6%<sup>73</sup>. Faramand A và cộng sự cũng cho kết quả tương tự (u hố sọ giữa chủ yếu vùng xoang hang) chiếm 62,3%, u vùng hố sọ sau chiếm 37,7%<sup>21</sup>.

Vùng nền sọ có cấu trúc giải phẫu khá đặc biệt, liên quan đến nhiều cơ quan trọng yếu của não bộ. Việc xác định chính xác vị trí u trên CHT là rất quan trọng giúp các nhà lâm sàng tiên đoán khả năng tiếp cận phẫu thuật được hay không, điều này giúp giảm biến chứng và tăng khả năng phục hồi sau điều trị. Phẫu thuật cắt bỏ u theo phân loại Simpson, Simpson I là lấy hết u và phần màng cứng mà u dính vào ở vùng nền sọ là rất khó khăn, tỷ lệ tái phát cao<sup>60</sup>. Các tác giả trên thế giới đều nhận định rằng khả năng phẫu thuật UMN xoang hang và UMN hố sọ sau khó khăn hơn so với các vị trí khác, dễ gây nhiều biến chứng TK. Tác giả Takanashi M và cộng sự báo cáo tỷ lệ không mổ được đối với u vùng góc cầu lên đến 90,4%, u xoang hang 50%<sup>73</sup>. Theo

Goto T và cộng sự, cho thấy tỷ lệ liệt mặt sau mổ u hố sọ sau trong khoảng 5-29% và gây mất thính lực 11- 25%, khả năng phục hồi thính sau phẫu thuật<sup>15</sup>.

Chúng tôi không gặp UMN hố sọ trước. Các tác giả Takanashi M<sup>73</sup>, Faramand A<sup>21,27</sup> cũng cho kết quả tương tự. Có thể do vị trí u vùng hố sọ trước có tỷ lệ ít gặp hơn theo một số tác giả<sup>21,27,73</sup>, hoặc có thể cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn.

#### 4.1.2.2. Đặc điểm về kích thước u

Kết quả trên phim chụp CHT sọ não có tiêm thuốc đối quang từ được bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh đánh giá độc lập, đo đường kính lớn nhất theo RECIST<sup>83</sup>. Theo kết quả ở bảng 3.5: kích thước TB khối u trước xạ phẫu thu được là:  $2,7 \pm 0,95$ (cm), lớn nhất là 4,9(cm), nhỏ nhất là 1(cm).

Kết quả phù hợp với nghiên cứu trong nước của Mai Trọng Khoa và cộng sự cho kích thước u trước xạ phẫu là 28,58 x 21,84 (mm), lớn nhất là 50 x 45mm, nhỏ nhất 10 x 9mm<sup>62</sup>.

Kích thước u trong nghiên cứu lớn hơn tác giả Patibandla M.R với thể tích TB khối u là  $4,3\text{cm}^3$ <sup>22</sup>. Nghiên cứu của Faramand A và cộng sự cho thể tích khối u TB là  $8,1\text{cm}^3$ <sup>21</sup>. Nhưng thấp hơn nghiên cứu của Starke R.M và cộng sự, cho kích thước u TB là  $3,8 \pm 0,8$ (cm), lớn nhất là 6(cm), nhỏ nhất là 2,5(cm)<sup>76</sup>.

Dựa vào cách phân loại của tác giả Sekhar về kích thước và sự lan rộng của khối u để phân nhóm u<sup>50</sup>. Theo cách này, thì những khối u xâm lấn vào khu vực lân cận và kích thước <3cm được gọi là những khối u khu trú. Những khối u xâm lấn vào nhiều khu vực của nền sọ và có kích thước >3cm được gọi là những khối u lan rộng. Chúng tôi chia thành 2 nhóm là u <3cm và u 3-5cm, mục đích của việc chia nhóm giúp so sánh đáp ứng điều trị và tính an toàn giữa 2 nhóm.

Theo kết quả ở biểu đồ 3.4, nhóm u < 3cm chiếm tỷ lệ 56,3% cao hơn nhóm 3-5cm (43,7%). Như vậy, trong chỉ định xạ phẫu đối với các khối u nội

sọ thông thường thì đường kính  $u \leq 3\text{cm}$  là lý tưởng giúp cho phép nâng liều xạ tối đa để đạt được kiểm soát  $u$  tại chỗ. Kích thước  $u$  trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối lớn hơn so với các nghiên cứu nước ngoài có thể do triệu chứng lâm sàng UMNNS rất dễ nhầm lẫn với các triệu chứng của các bệnh lý khác như tai mũi họng hoặc mắt, vì vậy BN thường thường đến viện muộn khi kích thước khối  $u$  đã lớn mà trước đó người bệnh đã mất nhiều thời gian để đi khám bệnh các chuyên khoa khác. Mặt khác, UMNNS có đặc điểm thường lan rộng và bám dính vào các khe màng não, xương vùng nền sọ tạo nên hình dạng khối  $u$  phức tạp nên có đường kính tương đối lớn. Trường hợp  $u$  có đường kính lớn nhất là  $2,0 \times 4,9(\text{cm})$  là BN tuổi cao (70 tuổi, Karnofsky 70 điểm) với bệnh cảnh  $u$  tái phát sau mổ vùng cánh xương bướm xâm lấn lan rộng vào thùy thái dương gây phù não, động kinh. BN được tiến hành xạ phẫu với liều 12(Gy), sau 2 năm kích thước  $u$  giảm xuống  $1,7 \times 3,1(\text{cm})$  và triệu chứng động kinh được cải thiện. Như vậy, kích thước khối  $u$  trong nghiên cứu lựa chọn tối đa  $\leq 5\text{cm}$  phù hợp với chỉ định của xạ phẫu và đặc điểm lan rộng của UMN <sup>3,47,97</sup>.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng những trường hợp  $u > 5\text{cm}$  các tác giả khuyến cáo phẫu thuật lấy  $u$  tối đa, hoặc xạ trị trước khi tiến hành xạ phẫu nhằm giảm kích thước để đạt được hiệu quả tối đa và giảm các biến chứng <sup>3,47,66,73,98</sup>. Như vậy, ngoài vị trí  $u$  thì kích thước khối  $u$  có ảnh hưởng rất lớn đến việc lựa chọn phương pháp điều trị như phẫu thuật, xạ trị, hoặc xạ phẫu.

#### 4.1.2.3. Tính đồng nhất khối $u$

Tính đồng nhất và ranh giới khối  $u$  trên phim CHT có phần nào gợi ý được bản chất khối  $u$ . Trong nghiên cứu,  $u$  có ranh giới rõ đồng nhất trước và sau tiêm thuốc chiếm tỷ lệ cao 90,1%, không đồng nhất chiếm 9,9%. Như vậy, kết quả này phù hợp với đặc điểm của UMN theo một số tác giả <sup>4-7,96,99</sup>. Theo Bon-jour Lin có 76% UMN ngấm thuốc mạnh đồng nhất và 24% ngấm thuốc không đồng nhất <sup>100</sup>. Sự không đồng nhất của  $u$  là do thành phần của tổ

chức mô trong u khác nhau như TK, mạch máu, thượng mô, tạo kén, đóng vôi, hoại tử hay chảy máu trong u. Đây là điểm gợi ý chẩn đoán phân biệt UMN với u tế bào TK đậm ác tính như astrocytomas<sup>4</sup>. Chúng tôi gặp 1 trường hợp chảy máu cũ trong u đó là BN có khối u cánh xương bướm xâm lấn thùy thái dương. Tuy nhiên, đây có thể là trường hợp chảy máu cũ sau phẫu thuật. Chảy máu trong UMN nếu có thường theo nhiều đợt, tạo phức hợp nhiều sản phẩm thoái hóa của máu khác nhau. Ở giai đoạn cấp (1-3 ngày) thành phần chính của máu là deoxyhemoglobin và nước do đó giảm tín hiệu trên T1W, tăng hay giảm tín hiệu trên T2W. Ở giai đoạn bán cấp (4-14 ngày), thành phần chính là Methemoglobin nên tăng tín hiệu trên chuỗi xung T1W và giảm hay tăng tín hiệu trên T2W. Giai đoạn mãn, khi có hemosiderin, tổn thương giảm tín hiệu trên cả chuỗi xung T1W và T2W<sup>8</sup>. Chúng tôi không gặp trường hợp nào vôi hóa hoặc tạo kén hoại tử trong u. Theo Martha Nowosielski, thì tỷ lệ vôi hóa là 25%, và trong trường hợp này khối u không ngấm thuốc đối quang từ<sup>101</sup>. UMN vôi hóa nhỏ thường dính chặt với tổ chức xung quanh gây khó khăn cho phẫu thuật viên trong việc lấy bỏ toàn bộ khối u. Tính đồng nhất u cũng là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bằng dao gamma. Theo một số tác giả thì những khối u nang hóa thì hiệu quả xạ phẫu thấp hơn những khối u dạng đặc<sup>3,47,98</sup>.

#### 4.1.2.4. Tính chất ngấm thuốc đối quang từ

Tiêm thuốc đối quang từ làm tăng khả năng phát hiện UMN và phân biệt với các loại u não khác, dễ dàng nhìn thấy dấu hiệu đuôi màng cứng. Trong nghiên cứu, đa số u ngấm thuốc mạnh chiếm tỷ lệ 94,4%, u ngấm thuốc ít (5,6%), không gặp u không ngấm thuốc. Nghiên cứu của Trần Văn Việt cho tỷ lệ u ngấm thuốc mạnh là 81,1%, ngấm thuốc ít là 16,9%, không ngấm thuốc là 2%<sup>7</sup>. Tác giả Nguyễn Văn Tấn, cho thấy u ngấm thuốc mạnh đồng nhất chiếm tỷ lệ 87,5%<sup>46</sup>. Đỗ Mạnh Thắng, cho tỷ lệ UMNSNS ngấm thuốc mạnh trên CHT chiếm 93%<sup>89</sup>. Kết quả nghiên cứu phù hợp với kết quả và

nhận xét của các tác giả trong và ngoài nước đều cho rằng hầu như tất cả các UMN đều ngấm thuốc nhanh và mạnh sau khi tiêm thuốc đối quang tử và không có sự liên quan giữa mức độ ngấm thuốc với kích thước khối u. Dấu hiệu ngấm thuốc và tín hiệu đồng nhất sau khi tiêm thuốc đối quang tử là biểu hiện khối u có lượng máu dồi dào và mạch nuôi u phong phú, điều này các phẫu thuật viên cũng phải lưu ý là trước khi cắt bỏ khối UMN phải xử lý tốt mạch nuôi u từ màng cứng đi vào tránh biến chứng chảy máu trong mổ.

Trong lập kế hoạch điều trị bằng dao gamma, mức độ ngấm thuốc trên phim CHT mô phỏng giúp cho các nhà xạ phẫu dễ dàng xác định rõ ranh giới, mức độ xâm lấn của khối u với các cơ quan nguy cấp, giúp cho việc chỉ định liều xạ, đặt các trường chiếu, xác định thể tích điều trị được chính xác hơn, giảm tối đa biến chứng<sup>3,73</sup>.

#### 4.1.2.5. Dấu hiệu đuôi màng cứng

Trên phim CHT sọ não có tiêm thuốc đối quang tử, có thể thấy hình ảnh dày phần màng cứng ở ngay sát phần diện bám của UMN, được gọi là dấu hiệu “đuôi màng cứng” (dural tail) chiếm khoảng 60- 72% trường hợp tùy từng tác giả<sup>55,102</sup>. Đây là phản ứng không đặc hiệu của màng não đối với u hoặc do sự xâm lấn của u vào màng cứng, dấu hiệu này rất quan trọng để xác định bản chất ngoài trục của UMN, tuy nhiên hình ảnh này không hoàn toàn đặc hiệu cho UMN, có thể thấy dấu hiệu này ở các khối u khác như u tế bào Schwann, u lympho hay các u thần kinh đệm ngoại biên<sup>4,5,8</sup>.

Theo kết quả ở bảng 3.6, cho thấy có 39,4% trường hợp có đuôi màng cứng. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của các tác giả khác như Lê Thị Hồng Phương (61,4%)<sup>8</sup>, Trần Văn Việt (62,2%)<sup>7</sup>, Trần Đức Tuấn (62,04%)<sup>6</sup>, Đỗ Mạnh Thắng (49,1%)<sup>89</sup>; Bonjour- Lin (57,2%)<sup>100</sup>. Ngấm thuốc mạnh và dấu hiệu đuôi màng cứng là hai đặc điểm đặc trưng của UMN mà các nhà lâm sàng cần hết sức lưu ý vì tỷ lệ tái phát cao sau điều trị liên quan đến vấn đề này.

#### 4.1.2.6. Phù não

Phù não quanh u được đánh giá dễ dàng hơn trên phim CHT sọ não so với phim chụp CLVT. Trên chuỗi xung T2, FLAIR, tín hiệu dịch não tủy bị xóa, tín hiệu phù nề dễ nhận biết<sup>8</sup>. Tuy nhiên, UMNNS ít khi có dấu hiệu phù não xung quanh vì là u ngoài trục TK, đa phần lành tính ít xâm lấn, và nằm ở nền sọ có ranh giới rõ với nhu mô não xung quanh. Theo một số tác giả, nguyên nhân thực sự của phù quanh u không rõ ràng, nhưng đa số cho rằng là do khả năng thẩm thấu của mạch máu não lân cận, do sự phá vỡ hàng rào máu não và quan trọng hơn là do chất tiết từ chính khối u, hoặc trong trường hợp khối u lớn chèn ép mạch máu gây thiếu máu cục bộ não hay chèn ép công não gây ứ dịch não tủy.

Trong nghiên cứu, tỷ lệ phù não thấp chiếm 11,3% (8/71BN). Theo phân loại Kazner<sup>87</sup>, phù não độ 1 chiếm 8,5% (6/71), độ 2 chiếm 2,8% (2/71). Hai trường hợp phù não độ 2 có khối u kích thước >3cm vào viện với bệnh cảnh tăng áp lực nội sọ là đau đầu và buồn nôn. Tỷ lệ phù não trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Ngọc Khang (20,6%)<sup>48</sup>, và thấp hơn nhiều so với tổng kết phù quanh u chung các loại UMN của Phạm Ngọc Hoa (84,6%)<sup>103</sup>. Giải thích sự khác nhau này là do vị trí của UMNNS rất ít tiếp xúc với mô não, u chỉ tiếp xúc khi đã quá lớn, và thường phù não chỉ ở mức độ nhẹ. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Starke R.M cho tỷ lệ phù não trong UMNNS chỉ chiếm 5%<sup>76</sup>. Dấu hiệu phù quanh u có thể gián tiếp nói lên tính chất lành hay ác tính của UMN<sup>46,55</sup>.

#### 4.1.2.7. Đặc điểm tín hiệu

Theo kết quả ở bảng 3.7, đa số u đồng tín hiệu chiếm 53,5% hoặc giảm tín hiệu trên chuỗi xung T1W (45,1%); trên T2W u tăng tín hiệu chiếm 69%, đồng tín hiệu (22,5%). Kết quả phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lê Thị Hồng Phương cho thấy UMN trên T1W: đồng tín hiệu (61,4%), giảm tín hiệu (38,6%) và trên T2W: đồng tín hiệu (29,8%), tăng tín hiệu (70,2%)<sup>8</sup>. Theo



Trần Văn Việt cho thấy trên T1W khối UMN chủ yếu giảm tín hiệu (60,1%), đồng tín hiệu (39,9%), trên T2W u có tín hiệu đồng nhất 41,1%, tăng tín hiệu 33,9%<sup>7</sup>. Nghiên cứu của Bon-jour Lin thấy khối UMN chủ yếu đồng tín hiệu trên T1W (70%), tăng tín hiệu trên T2W (52,5%)<sup>100</sup>. Như vậy, UMN trên phim CHT không tiêm thuốc đối quang từ thì ít đặc thù, tín hiệu của u trên cả 2 chuỗi xung T1W và T2W có khuynh hướng gần tương đương tín hiệu nhu mô não xung quanh, mặc dù trên T2W có tăng nhẹ tín hiệu, ít khi có giảm tín hiệu. Một số UMN không đồng nhất trên T2W có thể do cấu trúc không đều mạch máu khối u, kén, đóng vôi hóa, và bản chất mô bệnh học của u. Những trường hợp u đồng tín hiệu trên cả T1W và T2W có kích thước nhỏ có thể dễ dàng bỏ sót trên CHT trước tiêm thuốc, cần phải tiêm thuốc đối quang từ để phát hiện sớm những tổn thương này.

Tóm lại: hình ảnh đặc trưng của UMNNS trên phim CHT là: u vị trí nền sọ đồng hoặc giảm tín hiệu trên T1W, tín hiệu gần giống tín hiệu chất xám và tăng tín hiệu trên T2W. Khi tiêm thuốc đối quang từ có dấu hiệu ngấm thuốc mạnh và đồng nhất, kèm theo có dấu hiệu đuôi màng cứng hoặc không thì chắc chắn đó là UMNNS.

#### *4.1.2.8. Đặc điểm xâm lấn*

Trên CHT, nhờ chuỗi xung mạch giúp phát hiện, đánh giá sự di lệch, UMNNS gây chèn ép, xâm lấn, bao quanh mạch máu. Xâm lấn mạch máu biểu hiện sự mất một phần hay toàn bộ dòng chảy thay vào đó là cấu trúc mô mềm có tín hiệu giống tín hiệu u trên tất cả các chuỗi xung. Với máy từ lực cao hiện nay như CHT 1.5 Tesla có thể thay thế kỹ thuật chụp mạch để đánh giá sự liên quan giữa UMNNS và mạch máu do tính chất không xâm lấn. Tác giả Sekhar đã dựa vào sự liên quan của khối UMNNS với động mạch cảnh trong đoạn trong xoang hang để phân độ giúp cho việc tiên lượng trước phẫu thuật. Dựa vào cách này những khối u không gây hẹp đoạn động mạch cảnh trong hoặc chỉ xâm lấn một phần vào xoang hang thì được phân vào độ I, II.

Những khối u gây hẹp đoạn động mạch cảnh trong hoặc xâm lấn hoàn toàn vào xoang hang thì được phân là độ III, IV. Những khối u xâm lấn vào cả 2 xoang hang thì được xếp vào độ V<sup>50</sup>. Đối với u xâm lấn xoang tĩnh mạch thì cần phát hiện các bất thường về tín hiệu dòng chảy trên tất cả các chuỗi xung. Bình thường trên T1W, T2W các xoang tĩnh mạch hoặc mạch máu lớn có tín hiệu dòng chảy trống tín hiệu. Nếu có huyết khối hoặc xâm lấn của u đối với xoang tĩnh mạch hoặc mạch thì có biểu hiện đồng tín hiệu và ngấm thuốc bên trong. Bất kỳ sự giảm khẩu kính của xoang màng cứng cạnh u đều gợi ý nhiều đến sự xâm lấn vào xoang.

Theo kết quả ở biểu đồ 3.5, cho thấy u xâm lấn xoang tĩnh mạch hang chiếm tỷ lệ cao nhất là 23,9%, xâm lấn thân não 16,9%, xâm lấn động mạch cảnh trong 15,5%, tuyến yên 14,1%, dây TK thị giác 12,6%, các dây TK sọ khác 18,3%, tiểu não 4,2%, hóc mắt và thùy thái dương cùng chiếm 2,8%, xương nền sọ 1,4%. Theo Trần Văn Việt, u xâm lấn xoang hang chiếm tỷ lệ 18,9%, u xâm lấn mạch máu chiếm 17%, u xâm lấn dây TK chiếm 17%, u xâm lấn xương và phần mềm chiếm 3,8%<sup>7</sup>. Tác giả Trần Đức Tuấn cho kết quả tương tự: u xâm lấn xoang hang (20,3%), xâm lấn mạch máu (11,1%), xâm lấn TK (18,5%), và xâm lấn xương, phần mềm (6,8%)<sup>6</sup>.

#### 4.1.2.9. Phân biệt u màng não nền sọ với u hay gặp ở nền sọ

Để phân biệt UMN trên yên với u tuyến yên trên phim CHT, 3 yếu tố đặc trưng trên phim CHT là: bắt thuốc đối quang từ mạnh và đồng nhất hơn, không làm giãn rộng hố yên và có hình ảnh đuôi màng cứng<sup>55</sup>. Trong nghiên cứu có 10 trường hợp UMN trên yên không làm rộng hố yên và ngấm thuốc mạnh đồng nhất, có thể có đuôi màng cứng. U tuyến yên (Macro Adenoma) chiếm 1/2 - 1/3 các u trên hố yên ở người lớn, ít gặp ở trẻ em. Chẩn đoán xác định u tuyến yên cần dựa vào CHT và xét nghiệm nội tiết. Trên phim CHT: tín hiệu u thay đổi rất đa dạng trên T1W và T2W, thường đồng tín hiệu hay giảm hơn so với chất xám trên T1W, tăng tín hiệu không đồng nhất trên T2W.

Khối tổn thương có thể chứa xuất huyết (Hematoma) ở nhiều giai đoạn thoái hóa khác nhau hoặc ổ hoại tử hoặc dịch chứa nhiều protein.

Cần phân biệt UMN vùng góc cầu tiểu não với u bao dây TK (Schwannoma): khối u bao dây TK thường xu hướng phát triển theo đường đi của dây TK<sup>55</sup>, ví dụ u dây TK số VIII thường phát triển vào và làm rộng ống tai trong. Nghiên cứu của Phạm Ngọc Hoa có 89,7% trường hợp u dây VIII có hướng theo ống tai trong và 82,8% gây rộng ống tai trong<sup>103</sup>. Trong nghiên cứu có 25 trường hợp UMN vùng góc cầu tiểu não ngấm thuốc mạnh, đồng nhất, không thấy nang hóa và có thể có đuôi màng cứng.

Phân biệt với u tế bào ngoại mạch (Hemangiopericytoma): là khối u ngoài trục rất hiếm gặp. Tín hiệu của u thường không đồng nhất, có nhiều hốc dịch do hoại tử, bờ thùy múi, sau tiêm ngấm thuốc mạnh không đều, có thể thấy thông động - tĩnh mạch trong u, tiêu xương và xâm lấn phần mềm là biểu hiện thường gặp<sup>55</sup>.

Phân biệt với các khối u trong trục (u thần kinh đệm, u di căn não...): dựa vào các dấu hiệu ngoài trục của UMNNS như: được bao quanh bởi chất xám vỏ não, khe dịch não tủy, và các mạch máu vỏ não nằm xen giữa u và vỏ não, đuôi màng cứng...hoặc dựa trên phim chụp CHT tưới máu (perfusion). Tác giả Baha ttin Hakyemez cho rằng CHT tưới máu có thể giúp phân biệt UMN có xâm lấn nhu mô não với các u não trong trục khác. Có sự khác biệt về chỉ số rCBV giữa nhóm UMN (rCBV= 10,58 ± 2,00) so với nhóm u thần kinh đệm và u não thứ phát (rCBV= 5,02 ± 1,4 và 4,68 ± 1,54)<sup>104</sup>.

## **4.2. Kết quả điều trị**

### ***4.2.1. Thời gian xuất viện và thời gian theo dõi***

Theo kết quả ở bảng 3.8, thời gian xuất viện tính từ lúc xạ phẫu cho đến khi BN xuất viện trung vị là 1 ngày, dài nhất là 3 ngày, ngắn hơn nhiều so với mổ mở. Nghiên cứu của Nguyễn Quang Hùng cho thấy thời gian xuất viện TB là 3 ngày<sup>98</sup>. Xạ phẫu là phương pháp can thiệp không xâm lấn, chỉ

cần gây tê thay vì gây mê vì vậy sau điều trị BN ít biến chứng nguy hiểm và có thể xuất viện sớm sau 24 giờ sau khi theo dõi tại bệnh viện. Một số trường hợp sau xạ phẫu có thể có phù não, hoặc đau đầu do tăng áp lực nội sọ, đau đầu do vít khung định vị khi thuốc gây tê đã hết tác dụng, những trường hợp này được điều trị nội khoa bằng thuốc chống phù não, giảm đau ổn định trước khi cho BN ra viện nên thời gian xuất viện có thể lên đến 2- 3 ngày, thậm chí lên đến 1 tuần.

Thời gian theo dõi lâm sàng và hình ảnh TB lần lượt là  $29,7 \pm 15,5$  (tháng) và  $28,1 \pm 16,2$  (tháng) (bảng 3.8). Một số nghiên cứu có thời gian theo dõi gần tương tự như Lê Ngọc Mây (40,7 tháng)<sup>80</sup>; Faramand A, (58 tháng)<sup>27</sup>; Jahanbakhshi A, (31,5 tháng)<sup>24</sup>. Patibandla M.R theo dõi lâm sàng và hình ảnh là 72 và 66 tháng<sup>22</sup>. Các nghiên cứu hồi cứu của một số tác giả khác có thời gian theo dõi dài hơn, thậm chí đến 5 năm, 10 năm<sup>76 20 26</sup>.

Như vậy, để đánh giá hiệu quả của phương pháp xạ phẫu bằng dao gamma quay thì thời gian theo dõi càng lâu thì kết quả đánh giá càng chính xác. Thời gian theo dõi của nghiên cứu chúng tôi kéo dài tối đa 71 tháng như vậy là tương đối đủ để đánh giá đáp ứng điều trị cũng như theo dõi tiến triển của bệnh và các tác dụng phụ của bức xạ lên các cơ quan.

#### **4.2.2. Đặc điểm kỹ thuật xạ phẫu**

Chúng tôi dựa vào đề xuất liều xạ phẫu theo Jonh C năm 2012 cho UMN trong khoảng 10- 16Gy<sup>69</sup> và khuyến cáo của ISRS<sup>29</sup>. Tuy nhiên, cần xác định các cơ quan nhạy cảm xung quanh với liều giới hạn đã biết, cụ thể là: Giao thoa, dây thị: dưới 10Gy, tốt nhất dưới 8Gy; Cuống tủy yên: 12Gy; Thân não: 14Gy<sup>105-107</sup>. Khi đặt các trường chiếu (shot) với các cỡ và trọng số khác nhau sao cho đường đồng liều điều trị (isodose 50%) càng trùng khít với bờ khối u càng tốt, đồng thời đảm bảo liều tại cơ quan lành trong giới hạn cho phép<sup>19</sup>.

#### 4.2.2.1. *Liều xạ phẫu*

Tác giả Jonh C và cộng sự đề xuất liều tiêu diệt UMN là 10- 16Gy dựa trên kinh nghiệm ban đầu về điều trị u dây TK số VIII của nhóm nghiên cứu đại học Pittsburgh, Hoa kỳ <sup>69</sup>. Rajni A. Sethi cho rằng liều 12- 18Gy (TB 14Gy) cho kiểm soát UMN tối ưu <sup>108</sup>. Kết quả này cũng đồng thuận với Kang C.S và cộng sự đã đề xuất trước đó <sup>109</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi liều (50% tại bờ khối u) TB là  $14,0 \pm 1,6$ (Gy), cao nhất 16(Gy), thấp nhất 10(Gy). Nhóm liều 12- 14Gy hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 60,6%, nhóm liều > 14Gy chiếm 33,8%, có 4 trường hợp chỉ định liều <12Gy chiếm 5,6% (biểu đồ 3.6).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số tác giả như theo Pollock B.E và cộng sự nhận thấy với liều 14Gy cho hiệu quả điều trị cao nhất mà ít gây biến chứng TK vùng nền sọ <sup>110</sup>. Starke R.M cho liều TB là 14Gy <sup>111</sup>, và tương tự Bir S.C (14Gy) <sup>26</sup>; Pantibandla M.R (14Gy) <sup>22</sup>. Nghiên cứu về dao gamma đa trung tâm Châu Âu đã ghi nhận kiểm soát UMN hiệu quả với liều xạ phẫu TB là 14Gy <sup>77</sup>. Khuyến cáo mức độ III của ISRS là xạ phẫu với liều 14Gy là tối ưu cho UMN <sup>29</sup>. Nghiên cứu của Patibandla M.R, cho kết quả nhóm liều 13- 15Gy là hay gặp (66,7%), nhóm <12Gy chiếm 20%, và nhóm >16Gy (13,3%) <sup>23</sup>. Nhìn chung, các nghiên cứu cho thấy ở liều từ 12 -14Gy cho tỷ lệ kiểm soát u sau 5 năm được báo cáo trong khoảng 90-95% đối với UMNNS, thậm chí liều <12Gy vẫn cho kiểm soát khối u hiệu quả mà giảm được biến chứng. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng giảm liều <10Gy sẽ thất bại trong việc kiểm soát khối u <sup>112-116</sup>.

Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác chỉ định liều cao hơn như Cohen Inbar O (15Gy)<sup>20</sup>; Patibandla M.R (15Gy) <sup>23</sup>, hoặc thấp hơn như Starke R.M, ( $13,5 \pm 3,5$ Gy) <sup>76</sup>, Jumah F: 13,6Gy(12- 15,2Gy) <sup>92</sup>. Như vậy, ngoài vị trí khối u thì liều xạ phẫu còn phụ thuộc vào kích thước khối u, độ mô học, mục tiêu điều trị và sức khỏe của người bệnh. Tùy từng trường hợp cụ thể mà các nhà xạ phẫu lựa chọn liều sao cho phù hợp để đạt hiệu quả điều trị và giảm các biến chứng.

#### 4.2.2.2. Số trường chiếu và thời gian xạ phẫu

Theo kết quả ở bảng 3.9, số trường chiếu TB là:  $7,3 \pm 4,6$ , nhiều nhất là: 23 trường chiếu, thấp nhất là: 1 trường chiếu. Số lượng trường chiếu trong kế hoạch điều trị đối với UMNNS thường nhiều hơn so với các khối u nội sọ thông thường khác do khối u có hình dạng phức tạp, nhiều góc cạnh, nằm vị trí sâu, và lan rộng nên phải lựa chọn nhiều trường chiếu nhỏ để điều biến theo hình dạng u đảm bảo liều bao quát toàn bộ khối u. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của John Y.K Lee, (Trường đại học Pittsburgh) cho thấy số trường chiếu TB là 7,8 trường <sup>95</sup>. Các tác giả Takanashi M cho kết quả cao hơn là 12,1 trường chiếu (2- 25) <sup>73</sup>, Mai Trọng Khoa: 10,6 trường chiếu (4- 42) <sup>47</sup>, Han J.H: 13,7 trường chiếu (7- 20) <sup>117</sup>.

Thời gian xạ phẫu TB là: 44,5 phút, dài nhất là: 113,3 phút, ngắn nhất: 14,3 phút. Kết quả tương tự với Bir S.C, cho thấy thời gian xạ phẫu TB là 40 phút, ngắn nhất là 4 phút, dài nhất là 94 phút <sup>26</sup>. Thời gian xạ phẫu phụ thuộc vào kích thước u và số trường chiếu <sup>3,26,47,98</sup>. So sánh với phẫu thuật, thời gian xạ phẫu ngắn hơn, không cần gây mê, người bệnh tỉnh táo và hợp tác trong và sau quá trình điều trị. Đây chính là ưu điểm của xạ phẫu so với phẫu thuật. Theo Brunworth. J và cộng sự báo cáo kết quả phẫu thuật nội soi trên 37 trường hợp UMNNS từ năm 2004 đến 2013 cho thấy thời gian phẫu thuật TB lên đến 6 giờ 11 phút <sup>118</sup>.

#### 4.2.2.3. Mối liên quan giữa liều xạ phẫu và vị trí, kích thước u

Liều xạ TB ở nhóm u nền sọ giữa thấp hơn nền sọ sau là  $13,5 \pm 1,7\text{Gy}$  so với  $14,7 \pm 1,2\text{Gy}$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Sự khác nhau này là do u hố sọ giữa trong nghiên cứu liên quan đến các cơ quan chịu đựng giới hạn liều thấp như dây TK thị giác, tuyến yên, giao thoa thị giác...nên chỉ định liều thấp hơn. Theo Stafford và cộng sự tại bệnh viện Mayo Clinic khuyến cáo vấn đề rủi ro đối với dây TK thị giác ở liều  $>12\text{Gy}$  <sup>105</sup>. Trong khi u hố sọ sau thường gây chèn ép thân não, tiểu não thì phẫu

thuật nên được chọn đầu tiên nếu khả thi, điều này giúp tạo nhiều khoảng trống hơn giữa khối u và thân não sẽ giảm bớt nguy cơ khi xạ phẫu. Tuy nhiên, xạ phẫu có thể được lựa chọn thay thế trên cơ sở quyết định của người bệnh, đặc biệt ở người bệnh lớn tuổi hoặc mắc các bệnh lý nội khoa đi kèm. Trong trường hợp này, xạ phẫu với liều <15Gy đảm bảo an toàn<sup>107</sup>. Nakaya và cộng sự chỉ định liều xạ 13Gy trên 246 trường hợp UMNNS gây chèn ép thân não cho kiểm soát u là 100%<sup>106</sup>. Như vậy, xu hướng là lựa chọn liều đạt kiểm soát u mà giảm các biến chứng tùy vào vị trí u<sup>112,119</sup>.

Nhóm u < 3cm cho liều xạ TB  $14,4 \pm 1,6$ Gy cao hơn nhóm u 3- 5 cm là  $13,5 \pm 1,6$ Gy, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Điều này có nghĩa là khối u càng lớn thì chọn liều xạ càng thấp và ngược lại. Kết quả này cũng phù hợp với nhận định của Kang C.S khi cho rằng lựa chọn liều xạ phụ thuộc vào thể tích khối u<sup>109</sup>. Tác giả Ganz và cộng sự đã báo cáo 97 trường hợp UMNNS có thể tích lớn TB  $15,9\text{cm}^3$  chỉ định liều thấp 12Gy cho tỷ lệ sống còn 100%, chỉ có 3 BN gặp tác dụng bất lợi do chiếu xạ<sup>112</sup>.

Ngoài vị trí và kích thước u, thì khoảng cách từ bờ khối u đến TK thị giác được khuyến cáo >2mm để đảm bảo an toàn<sup>19</sup>. Dây TK thị giác được khuyến cáo chịu được liều xạ tối đa là 10Gy, vượt quá 10Gy có thể gây giảm hoặc mất thị lực<sup>105</sup>. Các trường hợp khối u xâm lấn vào TK thị giác, giao thị có thể giảm liều xuống 8Gy mà vẫn đạt hiệu quả kiểm soát bệnh cao (theo Gerhard Pendl và cộng sự)<sup>120</sup>.

#### **4.2.3. Cải thiện triệu chứng lâm sàng**

Các nghiên cứu về hiệu quả của dao gamma trên thế giới trong nhiều thập kỷ qua đã chỉ ra vai trò của phương pháp này trong kiểm soát triệu chứng và bảo tồn tối đa chức năng TK đối với UMNNS. Kết quả cho thấy hầu hết triệu chứng TK đáp ứng rất tốt sau điều trị<sup>21,23,80,121-123</sup>.

Thang điểm Karnofsky phản ánh khách quan đáp ứng triệu chứng lâm sàng, khẳng định được giá trị của phương pháp xạ phẫu dao gamma quay giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh UMN.

Kết quả đánh giá trên 71 BN bằng thang điểm Karnofsky tại thời điểm theo dõi lâm sàng cuối cùng cho thấy tỷ lệ cải thiện triệu chứng chung chiếm 39,4% (28/71), không cải thiện 60,6% (43/71). Trong số 43 BN không cải thiện có 41/71 (57,8%) BN triệu chứng giữ nguyên và 2/71 (2,8%) BN triệu chứng nặng lên. Thời gian ngắn nhất để có cải thiện là 9 tháng, dài nhất là 70 tháng. Như vậy có thể nói rằng các triệu chứng được cải thiện từ rất sớm trong năm đầu sau điều trị. Một số triệu chứng ban đầu chưa cải thiện, tuy nhiên vẫn được cải thiện về sau.

Theo kết quả ở bảng 3.12, cho thấy một số triệu chứng cơ năng có tỷ lệ cải thiện rất cao như đau đầu chiếm 88%, nhìn mờ 82,3%, triệu chứng tê mặt 62,5%, ù tai 81,2%, đặc biệt rối loạn nội tiết, mất thăng bằng và động kinh cải thiện hoàn toàn sau xạ phẫu.

Tại Việt nam, Lê Ngọc Mây và cộng sự tại bệnh viện Bạch Mai cho thấy đa số các triệu chứng được kiểm soát trong năm đầu sau điều trị, trong đó triệu chứng nôn, đau tê mặt đáp ứng 100%, đau đầu 88,2%, sụp mi 85,7%, nhìn mờ 83,3%<sup>80</sup>. Mai Trọng Khoa và cộng sự cho kết quả cải thiện triệu chứng là 77,6% sau 3 tháng, và 90,8% sau 4 năm xạ phẫu<sup>47</sup>.

Tại Thành phố Hồ Chí Minh, Hồ Vĩnh Phước và cộng sự ghi nhận triệu chứng lâm sàng đáp ứng nhiều sau xạ phẫu, đặc biệt là tỷ lệ đau đầu giảm từ 80% xuống còn 40% sau 3 tháng, 1 trường hợp động kinh sau 3 tháng không ghi nhận cơn nào, các thần kinh sọ cải thiện chậm hơn<sup>78</sup>.

Nguyễn Thanh Minh và cộng sự tại bệnh viện Trung ương Huế, thấy 100% BN có tình trạng lâm sàng ổn định như trước điều trị xạ phẫu dao gamma trên 298 BN u não, trong đó có 41 trường hợp UMN<sup>79</sup>.



Tác giả Bir S.C và cộng sự năm 2014, báo cáo kết quả đáp ứng triệu chứng toàn bộ là 30% (71% so với 41%,  $p = 0,0001$ ), trong đó tác giả nhận thấy chủ yếu triệu chứng đau đầu đáp ứng 11% (37% so với 22%), nhìn mờ 13% (18% so với 5%), đau tê nửa mặt 3% (6% so với 3%), mất thăng bằng 1% (4% so với 3%)<sup>26</sup>.

Trong năm đầu, chúng tôi ghi nhận có 2/63 (chiếm 3,2%) trường hợp đau đầu tăng, và trong đó có 1 trường hợp kèm theo triệu chứng tê nửa mặt nặng lên đó là 2 BN nữ giới cùng có khối u vùng góc cầu tiểu não kích thước (2,7 x 3,5cm) và (2,9 x 3,5cm) cùng xạ phẫu liều 14(Gy), cả 2 trường hợp cần được điều trị nội khoa giảm đau ngay sau xạ phẫu. Theo dõi sau 36 tháng thì các triệu chứng giảm mà không phải điều trị thuốc.

Tỷ lệ cải thiện triệu chứng lâm sàng chung của chúng tôi cao hơn một số tác giả nước ngoài. Theo Faramand A và cộng sự cho kết quả cải thiện triệu chứng 19%, ổn định triệu chứng 71% và nặng lên 10%<sup>21</sup>. Patibandla M.R và cộng sự, báo cáo cải thiện triệu chứng 23,3%, ổn định triệu chứng 70,8%<sup>23</sup>. Starke R.M cho cải thiện 25%, ổn định 58%<sup>76</sup>. Tuy nhiên, thấp hơn kết quả của Cohen Inbar O và cộng sự (2015) cho kết quả cải thiện 61,5%<sup>20</sup>.

Sheehan J.P và cộng sự tổng kết trên 675 trường hợp UMNNS sau điều trị bằng dao gamma tại 7 trung tâm thuộc Hiệp hội xạ phẫu Bắc Mỹ cho kết quả kiểm soát triệu chứng là 92,3%<sup>107</sup>.

Điểm Karnofsky trung bình tại các thời điểm theo dõi cũng cải thiện đáng kể. Trước điều trị TB là 76,3 điểm; Sau điều trị 6 tháng 78,7 điểm; sau 12 tháng 80,5 điểm; sau 24 tháng 80,6 điểm; và sau 36 tháng 82,6 điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  (biểu đồ 3.7). Nhóm II: 60-70 điểm giảm từ 36,6% xuống còn 18,3%. Nhóm I: 80-90 điểm tăng từ 63,4% lên 80,3% sau điều trị, có 2,8% điểm Karnofsky giảm xấu hơn (xuống nhóm III). Sự cải thiện chỉ số Karnofsky cho thấy các triệu chứng lâm sàng được cải thiện và chất lượng sống của người bệnh nâng cao sau điều trị.

Theo Cohen-Inbar O và cộng sự cho thấy chỉ số Karnofsky TB tăng lên 90 điểm sau xạ phẫu, nhóm < 50 điểm từ 5,2% giảm xuống còn 3,7%, nhóm 60-80 điểm từ 65,9% giảm xuống 31,9%, và nhóm > 80 điểm cải thiện từ 28,9% lên đến 64,4%. Như vậy, sau xạ phẫu có đến 60,7% trường hợp chỉ số Karnofsky được cải thiện, 16,3% có chỉ số Karnofsky giảm và 23,7% có chỉ số Karnofsky giữ nguyên<sup>20</sup>.

Nghiên cứu của Bir S.C và cộng sự cũng cho thấy sau điều trị xạ phẫu, chỉ số Karnofsky cải thiện đáng kể so với trước là 92 điểm so với 80 điểm, trong đó có 19,9% trường hợp không có thay đổi Karnofsky, và 0,73% trường hợp có Karnofsky giảm xấu hơn<sup>26</sup>.

#### ***4.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến cải thiện triệu chứng***

Mô hình hồi quy Logistic được dùng để phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố đến cải thiện triệu chứng sau điều trị (bảng 3.13). Kết quả ở mô hình đơn biến và đa biến cho thấy những BN có điểm Karnofsky 80-90 điểm, tiền sử mổ, u hố sọ giữa có khả năng làm tăng cải thiện triệu chứng. Liều xạ phẫu < 14Gy và kích thước u < 3cm có khả năng giảm cải thiện triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Kết quả tương tự Faramand A và cộng sự không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về cải thiện triệu chứng với các yếu tố khác trong phân tích đa biến. Tác giả cho rằng kích thước u, liều xạ phẫu không ảnh hưởng đến khả năng cải thiện triệu chứng sau điều trị ( $p > 0,05$ )<sup>21</sup>.

Tuy nhiên, các kết quả của các tác giả khác trên thế giới là khác nhau tùy từng tác giả. Kano H và cộng sự nhận xét rằng cải thiện triệu chứng TK ở nhóm xạ phẫu đơn thuần cao hơn nhóm sau mổ (37% so với 14%)<sup>124</sup>. Tác giả Nicolato cũng báo cáo có đến 96,5% trường hợp được kiểm soát triệu chứng sau điều trị, trong đó có 76% trường hợp xạ phẫu đơn thuần (56,5%)<sup>125</sup>. Hasegawa và cộng sự cũng cho kết quả tương tự<sup>126</sup>. Điều này có thể là các BN đã trải qua một cuộc phẫu thuật mở nặng nề gây nên tổn thương TK trước đó vì

vậy sự phục hồi triệu chứng sau điều trị sẽ chậm hơn so với xạ phẫu đơn thuần. Theo Han J.H và cộng sự thì tuổi  $> 70$ , thời gian theo dõi dài, liều xạ  $> 12\text{Gy}$  có liên quan đến các triệu chứng nặng lên sau điều trị trong phân tích đơn biến, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong phân tích đa biến thì tuổi  $> 70$  là liên quan độc lập đến triệu chứng lâm sàng nặng lên ( $\text{OR} = 0,027$ ;  $p = 0,025$ ). Ở một phân tích đa biến khác tác giả cũng thấy u vùng xoang hang là độc lập liên quan đến cải thiện triệu chứng ( $\text{OR} = 7,314$ ;  $p = 0,007$ )<sup>117</sup>. Starke R.M và cộng sự thấy rằng tiền sử phẫu thuật ( $\text{OR} = 3,00$ ,  $p = 0,027$ ) và liều xạ thấp ( $\text{OR} = 0,76$ ,  $p = 0,007$ ) là yếu tố dự đoán độc lập liên quan đến triệu chứng nặng lên trong phân tích đa biến<sup>76</sup>. Theo Jahanbakhshi A và cộng sự thì triệu chứng lâm sàng nặng lên sau điều trị có liên quan đến giới nam, liều xạ  $> 13(\text{Gy})$ , và thể tích u  $> 8,5(\text{cm}^3)$ <sup>24</sup>. Tác giả Or Cohen-Inbar cho thấy cải thiện triệu chứng lâm sàng có liên quan đến chỉ số Karnofsky ( $p = 0,0003$ ) và liều xạ phẫu ( $p = 0,036$ ) trong phân tích đa biến<sup>20</sup>.

#### **4.2.5. Thay đổi kích thước và tính chất khối u**

Theo kết quả ở bảng 3.14, cho thấy trước điều trị, kích thước u TB là  $2,69 \pm 0,95(\text{cm})$ , kích thước u giảm tại các thời điểm theo dõi hình ảnh sau điều trị 6, 12, 24, và 36 lần lượt là:  $2,66 \pm 1,12(\text{cm})$ ,  $2,49 \pm 1,03(\text{cm})$ ,  $2,51 \pm 1,09(\text{cm})$ , và  $2,25 \pm 0,97(\text{cm})$ . Tuy nhiên, kiểm định sự liên quan kích thước u trước và sau điều trị với Wilcoxon test chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Thay đổi kích thước u sau xạ phẫu thường ở mức vừa phải. Sự cần thiết phải giảm kích thước u không phải là vấn đề trung tâm trong điều trị UMN bằng xạ phẫu. Việc giảm kích thước u sẽ không đáng kể so với kết quả lâm sàng miễn là ngăn ngừa sự phát triển khối u (kiểm soát bệnh).

Theo Mai Trọng Khoa và cộng sự, kích thước TB khối u trước xạ phẫu là  $28,58(\text{cm})$ , giảm sau xạ phẫu 6 tháng:  $27,41(\text{cm})$ , 12 tháng:  $23,58(\text{cm})$ , và sau 18 tháng:  $22,18(\text{cm})$ <sup>66</sup>.

Trong nghiên cứu gần đây của Stylianos Pikis và cộng sự (2020) thấy rằng thể tích TB khối u từ  $4,04\text{cm}^3$  giảm xuống  $2,73\text{cm}^3$  ở thời điểm theo dõi hình ảnh cuối cùng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) sau xạ phẫu bằng dao gamma<sup>28</sup>. Tương tự, Hayashi và cộng sự ghi nhận 23% trường hợp giảm thể tích u dưới 50%, còn 59% có giảm thể tích thấp hơn so với trước điều trị xạ phẫu<sup>75</sup>.

Hoại tử trong u sau điều trị là hiện tượng thiếu dưỡng trung tâm khối u, thể hiện trên phim CHT là vùng không ngấm thuốc, tín hiệu cao hơn tín hiệu dịch não tủy, vùng trống tín hiệu trên T1W và tăng tín hiệu không đồng nhất trên T2W<sup>5, 117</sup>. Trong nghiên cứu chúng tôi gặp 3/71 trường hợp hoại tử trong u chiếm 4,2%, chảy máu trong u gặp 1/71 trường hợp chiếm 1,4%, hiệu ứng khối gặp 3/71 (4,2%) (bảng 3.15). Nghiên cứu của Nguyễn Quang Hùng cho kết quả tương tự khi gặp 2/37 trường hợp (5,4%) hoại tử trong u, nhưng hiệu ứng khối sau xạ phẫu cao hơn (13,5%)<sup>98</sup>.

Theo một số tác giả thì sau xạ phẫu bằng dao gamma, kích thước khối u không những không giảm mà có thể giữ nguyên hoặc to lên và phù nề, nhưng toàn bộ cấu trúc bên trong đã biến đổi và hết các triệu chứng lâm sàng. Điều quan trọng đặc biệt sau xạ phẫu là dưới tác dụng của bức xạ, các khối u sẽ biến đổi, mất chức năng, mất khả năng hoạt động, nhiều khi biến thành tổ chức hoại tử, tổ chức dịch lỏng... lúc này triệu chứng lâm sàng sẽ được kiểm soát, thậm chí mất hết, người bệnh sống và làm việc bình thường. Đây cũng là nhận định của một số tác giả trong và ngoài nước về xạ phẫu bằng dao gamma<sup>3,29,31,47,66,97</sup>. Điều này cũng giải thích cho kết quả ở trên khi thấy rằng 6 tháng đầu sau xạ phẫu, u không thay đổi kích thước nhiều, hoặc có xu hướng tăng lên, có trường hợp kích thước u tăng đến 6,3cm (bảng 3.14), trong khi triệu chứng lâm sàng được cải thiện từ rất sớm sau 6 tháng (Karnofski tăng từ 76,3 điểm lên 78,7 điểm sau 6 tháng, biểu đồ 3.7), có nghĩa là về mặt hình ảnh không có sự tương xứng với cải thiện triệu chứng lâm sàng. Vì vậy,

để đánh giá chính xác đáp ứng kích thước u trên hình ảnh sau xạ phẫu thì cần phải theo dõi BN trong khoảng thời gian đủ dài. Tỷ lệ giảm kích thước u trên hình ảnh qua các nghiên cứu của các tác giả dao động trong khoảng 16- 64%, tỷ lệ này có thể tăng ở những nghiên cứu có thời gian theo dõi lâu hơn<sup>17</sup>. Các cơ chế chi tiết và sinh lý bệnh học của sự thay đổi hình ảnh chu vi tổn thương sau xạ phẫu không rõ ràng. Hầu hết những thay đổi hình ảnh chu vi khối u được cho là do phù nề mạch máu. Có thể điều này là do yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF)/ yếu tố thấm mạch máu (VPF), một yếu tố tăng trưởng mạch máu hiện diện trong hầu hết các UMN, hoặc tổn thương các mạch máu do xạ trị<sup>127</sup>. Tác giả Han J.H và cộng sự, thấy rằng hoại tử khối u sau xạ phẫu là dấu hiệu dự báo cho tình trạng đáp ứng khối u về sau<sup>117</sup>.

Thực tế điều trị cho các BN tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, cũng như tham khảo kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, chúng tôi đưa ra một số nhận xét như sau: Dưới tác dụng của bức xạ với một nguồn năng lượng rất cao được hội tụ chính xác vào khối u và tổ chức bệnh lý nên các tổn thương này sẽ biến đổi theo thời gian. Quá trình này diễn ra từ từ, không phải tức thời. Do vậy kích thước khối u sẽ thay đổi theo thời gian tùy mức độ đáp ứng của điều trị, mức độ nhạy cảm phóng xạ của từng BN. Thông thường phải từ 6 tháng trở đi hoặc sau 12 tháng thì sự thay đổi kích thước u mới thấy rõ rệt trên phim chụp CLVT hoặc CHT. Có một tỷ lệ khối u không thay đổi kích thước, thậm chí tăng lên (do phù nề, xuất huyết, chảy máu...), nhưng các triệu chứng lâm sàng đã thay đổi và tốt lên.

#### **4.2.6. Đáp ứng khối u và kiểm soát bệnh**

Tại thời điểm theo dõi hình ảnh CHT cuối cùng trên 71 BN, trong đó thời gian theo dõi hình ảnh ngắn nhất là 6 tháng, dài nhất là 71 tháng cho thấy tỷ lệ đáp ứng khối u chung là 31%, trong đó u đáp ứng hoàn toàn chiếm 9,9%, bệnh ổn định chiếm 59,1%, bệnh tiến triển chiếm 9,9%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh

tổng thể đạt 90,1% (bảng 3.16). Thời gian theo dõi TB ở nhóm bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 39,4 tháng, đáp ứng một phần là 26 tháng, bệnh ổn định là 27,5 tháng, và bệnh tiến triển là 24,7 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tác giả Hồ Vĩnh Phước và cộng sự tại miền Nam bước đầu ghi nhận 2/10 trường hợp (chiếm 10%) UMN đáp ứng một phần sau xạ phẫu bằng dao gamma quay<sup>78</sup>. Theo Mai trọng Khoa và cộng sự thì sau 4 năm xạ phẫu tỷ lệ đáp ứng khối u chiếm 56,4%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 10,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 94,6%<sup>47</sup>.

Kết quả nghiên cứu cũng tương đương các kết quả nghiên cứu trên thế giới. Theo Starke R.M và cộng sự cho thấy tỷ lệ đáp ứng khối u chung sau xạ phẫu chiếm 35%, bệnh ổn định chiếm 49%, bệnh tiến triển chiếm 16%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 84%<sup>76</sup>. Cohen-Inbar O báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh tổng thể đạt 88,1% sau xạ phẫu bằng dao gamma<sup>20</sup>. Nghiên cứu của Famamand A và cộng sự cho tỷ lệ kiểm soát bệnh là 90% sau xạ phẫu hỗ trợ cho UMNNS, trong đó tỷ lệ đáp ứng khối u chiếm 55%, bệnh ổn định 35%, bệnh tiến triển 10%<sup>21</sup>. Kiểm soát bệnh sau xạ phẫu đơn thuần trong nghiên cứu khác của Famamand A và cộng sự cho tỷ lệ 93,5%<sup>27</sup>. Tác giả Han J.H báo cáo trên 63 trường hợp UMNNS sau điều trị xạ phẫu có đến 44,4% trường hợp u đáp ứng, 46% bệnh ổn định, và 9,6% bệnh tiến triển, tỷ lệ kiểm soát bệnh tổng thể bệnh đạt 90,4% tại thời điểm theo dõi hình ảnh cuối cùng<sup>117</sup>.

Một số nghiên cứu có kết quả đáp ứng khối u cao hơn. Nghiên cứu của Bir S.C và cộng sự cho tỷ lệ đáp ứng khối u chiếm đến 50,7%, bệnh ổn định 34,6%, u tiến triển 14,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 85,3%<sup>26</sup>. Patibandla M.R và cộng sự báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn bộ chiếm 83,6%, trong đó hơn một nửa BN có đáp ứng khối u (chiếm 72,1%) và bệnh ổn định (11,4%), bệnh tiến triển (16,4%)<sup>22</sup>.

Gần đây, một số tổng kết trên các nghiên cứu của một số tác giả trong khoảng thời gian theo dõi dài cho kết quả tương tự như: Jumah F và cộng sự tổng kết trên 18 bài báo cáo (tổng số 2131 trường hợp UMNNS) điều trị bằng dao gamma trong 20 năm (1999 - 2018) cho kết quả rất tốt về tỷ lệ kiểm soát bệnh TB là 91% (80- 100%)<sup>92</sup>. Một thống kê khác của Marchetti M và cộng sự năm 2020 trên 27 bài báo trên các tạp chí khác nhau (3654 BN) theo dõi TB 60 tháng, trong đó 5 nghiên cứu (662 BN) báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 10 năm khoảng 71- 100%, 8 nghiên cứu (783 BN) báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh sau 5 năm khoảng 85- 100% (93,8%), 6 nghiên cứu (750 BN) báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh 50- 100% ở lần theo dõi hình ảnh cuối cùng<sup>29</sup>.

Các nghiên cứu về một số vị trí UMNNS cũng cho kết quả khá cao về đáp ứng u và kiểm soát bệnh sau xạ phẫu. Theo Jahanbakhshi A và cộng sự, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt đến 96,8%, và 56% trường hợp u vùng góc cầu tiểu não đáp ứng trên phim chụp CHT<sup>24</sup>. Tác giả Kim J.W và cộng sự báo cáo trên 89 trường hợp u dọc nền xương đá cho tỷ lệ đáp ứng khối u chiếm 56%, bệnh ổn định (38%), bệnh tiến triển (6%), tỷ lệ kiểm soát bệnh 94%<sup>122</sup>. Tương tự Mehta G.U và cộng sự cho kết quả u đáp ứng 44%, ổn định 49%, tiến triển 7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93%<sup>128</sup>; Sadik và cộng sự báo cáo tỷ lệ u đáp ứng rất cao (92%), bệnh ổn định (6%), bệnh tiến triển (2%), và kiểm soát bệnh lên đến 98%<sup>123</sup>.

Như vậy, có thể thấy rằng hầu hết các nghiên cứu về hiệu quả dao gamma điều trị UMNNS của các tác giả trên thế giới trong hơn 1 thập kỷ qua cho tỷ lệ đáp ứng khối u cao trong khoảng 30- 75%, kiểm soát bệnh rất tốt đạt từ 80- 100%<sup>21,22,24,92,129</sup>.

#### **4.2.7. Một số yếu tố liên quan đáp ứng khối u**

Theo kết quả ở bảng 3.17, cho thấy tỷ lệ đáp ứng ở nhóm điều trị dao gamma quay đơn thuần là 63,6% cao hơn nhóm sau phẫu thuật (36,4%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Theo Cohen-Inbar O và

cộng sự thấy rằng ở nhóm điều trị bằng dao gamma đơn thuần cho tỷ lệ kiểm soát u là 91,8% cao hơn so với nhóm sau phẫu thuật (82,6%), tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ )<sup>20</sup>. Kết quả của chúng tôi tương tự Minniti G khi không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa hai nhóm sau phẫu thuật và xạ phẫu đơn thuần<sup>17</sup>. Jahanbakhshi A cũng thấy rằng tiền sử phẫu thuật trước đó không ảnh hưởng đến đáp ứng khối u trên CHT<sup>24</sup>.

Chúng tôi không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa các vị trí u, kích thước u và liều xạ phẫu, với  $p > 0,05$  (bảng 3.18, 3.19 và 3.20). Về kích thước u, tác giả DiBiase và cộng sự báo cáo kiểm soát khối u trong 5 năm cao hơn đáng kể ở nhóm u có thể tích  $< 10 \text{ cm}^3$  so với các khối u có thể tích lớn hơn (92% so với 68%,  $p = 0,038$ )<sup>130</sup>. Kondziolka và cộng sự nhận thấy nhóm kích thước u càng lớn thì kiểm soát khối u và thời gian sống thêm càng thấp ( $p = 0,01$ )<sup>131</sup>.

Về vị trí u, theo Faramand A và cộng sự cho thấy tỷ lệ đáp ứng chiếm 31% với u góc cầu tiểu não, 23% u dọc nền xương chẩm, và 16% u xoang hang sau xạ phẫu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ )<sup>21</sup>. Tương tự, Kondziolka cũng không thấy có sự khác biệt giữa tỷ lệ đáp ứng với vị trí khối u<sup>131</sup>.

Về liều xạ phẫu, theo Jahanbakhshi A thấy rằng nhóm xạ phẫu liều  $> 13 \text{ Gy}$  cho kết quả đáp ứng khối u cao hơn nhóm liều  $< 13 \text{ Gy}$  ( $p = 0,05$ )<sup>24</sup>. Tác giả Rajni A.S và cộng sự, khuyến cáo rằng yếu tố mang tính quyết định tái phát khối u là liều xạ phẫu, nên tăng liều từ 16-20Gy đối với các khối UMN không điển hình hoặc ác tính, liều từ 12 -18Gy là tối ưu đối với UMN độ 1, nguy cơ u tái phát giảm 42% cho mỗi 1Gy tăng liều<sup>108</sup>.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 trường hợp chỉ định liều xạ  $< 12 \text{ Gy}$  nhằm mục tiêu kiểm soát u tại chỗ do khối u lan rộng và xâm lấn cơ quan giới hạn liều thấp. Kết quả có 1 trường hợp đáp ứng khối u sau điều trị, 1 trường hợp tiến triển khối u trong 24 tháng theo dõi. Tuy nhiên, tất cả 4 BN này đều được kiểm soát triệu chứng lâm sàng, chất lượng sống tốt hơn về sau.



Iwai.Y và cộng sự công bố trên 108 trường hợp UMNNS có kích thước  $8\text{cm}^3$  và đề xuất liều thấp 8- 12Gy, cho tỷ lệ đáp ứng u chiếm 46%, tỷ lệ PFS sau 5 năm đạt 93%, và 83% sau 10 năm, không khác so với các báo cáo cho liều xạ cao hơn<sup>119</sup>.

Như vậy, có thể nói rằng trong thực tế lâm sàng chúng tôi nhận thấy vị trí u, kích thước u và liều xạ phẫu là 3 yếu tố rất quan trọng có liên quan đến đáp ứng khối u và kiểm soát bệnh. Kết quả trong nghiên cứu một phần đã cho thấy sự liên quan đó, tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn để sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

#### **4.2.8. Thời gian sống thêm**

Đa số UMNNS là lành tính theo phân loại của WHO, bệnh tiến triển chậm vì vậy để đánh giá thời gian sống thêm cần phải theo dõi BN trong một khoảng thời gian đủ dài. Phân tích Kaplan-Meier trên 71 BN cho thấy với thời gian theo dõi trung bình là 29,7 tháng, thì thời gian PFS trung vị là 24 tháng, 75% trường hợp có thời gian theo dõi đến 34 tháng, tối thiểu 6 tháng, tối đa 71 tháng (biểu đồ 3.8). Tỷ lệ PFS tại thời điểm trước 12 tháng, 12 - 24 tháng, 24 - 36 tháng, và sau 36 tháng lần lượt là: 97,2%, 92,9%, 87,3%, và 87,3% với  $p < 0,001$  (bảng 3.21). Kết quả về sống thêm bệnh không tiến triển của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước.

Ở Việt Nam, theo Lê Ngọc Mây, trung bình thời gian PFS là  $58,63 \pm 3,3$  tháng. Tỷ lệ PFS tại các thời điểm 12 tháng, 24 tháng, 48 tháng là 90,2%, 81,8% và 77,2<sup>80</sup>.

Nghiên cứu Stake R.M và cộng sự năm 2015 trên 75 trường hợp UMNNS lan rộng điều trị dao gamma cho tỷ lệ PFS sau 3 và 5 năm là: 90,3% và 88,6%<sup>76</sup>. Tương tự các nghiên cứu của Patibandla M.R và cộng sự, cho tỷ lệ PFS sau 2 và 4 năm là 92,8% và 93,4%<sup>22</sup>; Bir S.C và cộng sự, cho tỷ lệ PFS sau 3 và 5 năm là 98% và 95%<sup>26</sup>.

Các nghiên cứu của Famamand A và cộng sự năm 2017 và 2018, cho tỷ lệ về PFS rất cao sau 1, 3, và 5 năm lần lượt là: 99,5%, 98%, và 95% đối với xạ phẫu bổ trợ sau phẫu thuật, và 98,7%, 96,4%, và 93,7% đối với xạ phẫu đơn thuần<sup>21, 27</sup>.

Gần đây, một số tổng kết của Jumah F và cộng sự năm 2020 trên 2131 trường hợp UMNNS (18 bài báo) sau điều trị dao gamma cho tỷ lệ PFS >90%<sup>92</sup>. Marchetti M và cộng sự năm 2020 báo cáo tỷ lệ PFS trong khoảng 8- 10 năm trên 10 nghiên cứu (1146 BN) dao động từ 55- 97% (85%), tỷ lệ PFS theo dõi 4- 5 năm trên 14 nghiên cứu (1057 BN) dao động từ 74- 99% (89,4%)<sup>29</sup>.

Như vậy, có thể nói rằng sau xạ phẫu, ngoài bệnh được kiểm soát rất tốt về mặt triệu chứng và kích thước u, thì tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển sau nhiều năm rất cao, trong khi bệnh tiến triển hoặc tái phát thấp.

Bệnh tiến triển và tái phát sau điều trị chủ yếu phụ thuộc vào mức độ cắt bỏ khối u trước đó, phương pháp điều trị bổ trợ sau phẫu thuật, vị trí khối u, độ mô học, và yếu tố di truyền<sup>42</sup>. Tùy vào mức độ và vị trí u tiến triển mà có thể áp dụng các phương pháp điều trị tiếp theo sau đó như: phẫu thuật, xạ trị, xạ phẫu, hoặc điều trị nội khoa<sup>42</sup>.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp nào tử vong sau xạ phẫu. Có 9 trường hợp bệnh tiến triển sau điều trị, trong đó ghi nhận 2/71 trường hợp (2,8%) tiến triển trong năm đầu sau xạ phẫu. Đó là 2 BN cùng có khối u thuộc nhóm 3-5cm ở góc cầu tiểu não, sau xạ phẫu khối u tiến triển phù nề, tăng kích thước chèn ép tiểu não và não thất IV gây ứ dịch não tủy và giãn não thất. Cả 2 trường hợp này được tiến hành phẫu thuật dẫn lưu não thất sau xạ phẫu 6 tháng và 1 năm cho kết quả tốt. Có 3/71 trường hợp (4,2%) tiến triển khối u sau 1 năm và 4/71 trường hợp (5,6%) tiến triển sau 2 năm, trong đó 3 BN được chỉ định phẫu thuật mở hộp sọ do khối u phát triển gây hiệu

ứng khối, 2 BN khác được tiến hành xạ phẫu lặp lại lần 2 để kiểm soát u tại chỗ, 2 BN còn lại được điều trị nội khoa và theo dõi.

Có 3 trường hợp khối u tiến triển sau xạ phẫu mà trước đó triệu chứng lâm sàng không cải thiện sau điều trị (4,2%). Theo nghiên cứu của Bir S.C và cộng sự, thời gian bệnh tiến triển TB là 22 tháng, thấp nhất 5 tháng, dài nhất 72 tháng. Trong đó số BN phải phẫu thuật mở sau xạ phẫu cao hơn chúng tôi chiếm 14,7% trường hợp <sup>26</sup>. Trong nghiên cứu của Cohen-Inbar O và cộng sự cho thấy trong 8,5% trường hợp u tiến triển thì có 4 BN (chiếm 2,1%) tái phát sau 45 tháng theo dõi và được tiến hành xạ phẫu lặp lại cho tỷ lệ kiểm soát u tại chỗ lên đến 75%, và có 5,3% trường hợp phải phẫu thuật mở hộp sọ <sup>88</sup>. Theo Starke R.M và cộng sự, thì có đến 41% trường hợp phải điều trị xạ phẫu lặp lại để kiểm soát u, và 36% trường hợp được tiếp tục phẫu thuật cắt bỏ u sau xạ phẫu <sup>111</sup>.

Trong nghiên cứu của chúng tôi giải pháp điều trị nội khoa được chỉ định cho 2 trường hợp khối u tiến triển chậm mà không gây ra hiệu ứng khối, chèn ép, tăng áp lực nội sọ hoặc biểu hiện triệu chứng TK không quá nặng nề. Hai trường hợp này được theo dõi tái khám lâm sàng và hình ảnh thường quy và cấp đơn thuốc ngoại trú cho kết quả bệnh ổn định về sau.

Cho đến nay, vai trò của hóa trị chưa được chấp nhận phổ biến trong lâm sàng. Một số nghiên cứu pha II sử dụng hóa trị cho các UMN ác tính cho hiệu quả thấp cho các khối u tái phát <sup>42</sup>.

So với phẫu thuật, kiểm soát khối u sau xạ phẫu là vấn đề cốt lõi đối với xạ phẫu dao gamma, chứ không phải là giảm kích thước khối u. Điều này có nghĩa là ngăn chặn sự phát triển khối u trong khoảng thời gian dài thậm chí lên đến trên 10 hoặc 15 năm, đây chính là ưu điểm của dao gamma. Theo Lippitz B.E và cộng sự hồi cứu trên 86 trường hợp sau xạ phẫu 10 năm bằng dao gamma tại Bệnh viện

Karolinska Stockholm (1991 - 2001) cho thấy tỷ lệ kiểm soát u vẫn đạt được 87,8%. Có 10,5% tái phát sau 5,4 năm, trong đó 72% trong số tái phát không cần điều trị thêm, 17,4% được xạ phẫu lại lần hai, 4,7% cần phẫu thuật mở hộp sọ sau đó và 5,8% phải kết hợp phẫu thuật mở và xạ phẫu thứ cấp <sup>77</sup>.

Phẫu thuật rất hiệu quả với u kích thước lớn giúp giải quyết nhanh chèn ép nội sọ. Tuy nhiên, biến chứng TK vẫn cao đối với UMNNS, trong khi bệnh dễ tái phát nếu phẫu thuật không cắt bỏ u triệt để. Tổng kết của Goto T và cộng sự cho thấy với UMNNS thì phẫu thuật đạt từ 50- 100% cắt bỏ khối u. Tuy nhiên, tác giả cảnh báo tỷ lệ tổn thương TK thị giác từ 3,6- 30% cho u hố sọ trước và giữa, và liệt mặt chiếm 5- 29%, mất thính lực chiếm 11- 25% cho u vùng hố sọ sau. Đối với u vùng xoang hang thì hầu như không bảo tồn được TK thị giác <sup>15</sup>. Theo Mathiesen và cộng sự chỉ ra rằng sau phẫu thuật cắt bỏ u không hoàn toàn (Simpson IV) tỷ lệ tái phát lên đến 72% <sup>16</sup>.

Chỉ có một vài nghiên cứu so sánh xạ phẫu dao gamma với xạ trị trong UMNNS. Tác giả Metellus và cộng sự không tìm thấy sự khác biệt trong kiểm soát khối u giữa 38 BN điều trị bằng xạ trị phân liều và 36 BN điều trị bằng dao gamma. Tỷ lệ PFS là 94,7% ở nhóm xạ trị phân liều và 94,4% ở nhóm xạ phẫu, với tỷ lệ biến chứng TK vĩnh viễn là 2,6% sau xạ trị và 0% sau xạ phẫu <sup>132</sup>. Kết quả này cho thấy rằng xạ phẫu hoặc xạ trị phân liều là các kỹ thuật an toàn và hiệu quả trong điều trị UMNNS cho phép kiểm soát khối u lâu dài tương đương. Sự khác biệt chính là kích thước khối u hoặc liên quan với các cấu trúc nhạy cảm. Ở hầu hết các trung tâm xạ trị, việc lựa chọn giữa hai phương pháp dựa vào đặc điểm khối u. Xạ phẫu được chỉ định chặt chẽ hơn cho các khối u kích thước nhỏ, nằm sâu đòi hỏi độ chính xác gần như tuyệt đối, thời gian thực hiện ngắn và an toàn. Xạ trị phân liều chỉ định cho những khối u lớn, tái phát sau phẫu thuật hoặc UMN ác tính, và thời gian thực hiện dài hơn <sup>17</sup>.

#### **4.2.9. Các yếu tố liên quan đến sống thêm và dự báo bệnh tiến triển**

##### **4.2.9.1. Sự khác biệt về tuổi và giới**

Trong các nghiên cứu dài hạn hiện nay cho thấy nguy cơ tiến triển khối u là 28% đối với nam giới và 12,1% với nữ giới, trong một nghiên cứu đa trung tâm ở Châu Âu cho thấy kiểm soát u cao hơn đáng kể ở nữ giới<sup>77</sup>. Jahanbakhshi A và cộng sự quan sát thấy nam giới cho kết quả PFS thấp hơn nữ giới<sup>24</sup>.

Nhiều nghiên cứu khác cho thấy tuổi càng cao thì tỷ lệ kiểm soát u càng thấp sau điều trị. Patibandla M.R và cộng sự thấy nhóm tuổi >65 có tỷ lệ PFS thấp hơn nhóm tuổi <65 sau xạ phẫu ( $p < 0,01$ )<sup>22</sup>. Tương tự, tổng kết của Marchetti M và cộng sự cũng cho thấy yếu tố phổ biến liên quan đến kiểm soát u tốt hơn sau xạ phẫu là tuổi <65<sup>29</sup>. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Park J.K và cộng sự khi không thấy có sự khác biệt PFS giữa các nhóm tuổi và giới ( $p > 0,05$ )<sup>25</sup>.

##### **4.2.9.2. Sống thêm theo tiền sử phẫu thuật**

Đa số các tác giả đều khuyến cáo nên phẫu thuật cắt bỏ tối đa đối với các khối u lớn để giảm kích thước tạo điều kiện cho xạ trị là điều cần thiết. Tuy nhiên, nếu việc cắt bỏ u không hoàn toàn sẽ có nguy cơ tái phát đáng kể. Mathiesen và cộng sự chỉ ra rằng kết hợp xạ phẫu dao gamma ngay lập tức sau phẫu thuật cắt bỏ không hoàn toàn giảm tỷ lệ tái phát xuống còn 10% so với phẫu thuật đơn thuần là 72%<sup>16</sup>. Do đó, quan điểm của các nhà xạ trị là bất cứ một phương pháp xạ trị nào cũng nên thực hiện ngay khi khối u còn nhỏ nhất có thể. Đã có nhiều so sánh cho thấy xạ phẫu đơn thuần cho kiểm soát bệnh rất cao và lâu dài. Theo nghiên cứu Park K.J và cộng sự cho thấy nhóm xạ phẫu đơn thuần có tỷ lệ bệnh tiến triển 11,7% thấp hơn so với nhóm hỗ trợ sau phẫu thuật (13%) ( $p < 0,01$ )<sup>25</sup>. Tuy nhiên, chúng tôi không thấy sự khác biệt về PFS giữa 2 nhóm xạ phẫu hỗ trợ sau mổ và xạ phẫu đơn thuần với  $p > 0,05$ .

#### 4.2.9.3. Sống thêm theo điểm Karnofsky và cải thiện triệu chứng

Biểu hiện và cải thiện triệu chứng thường liên quan đến đáp ứng và kiểm soát u lâu dài sau điều trị. Dưới tác dụng của tia gamma, thì thông thường triệu chứng đáp ứng từ rất sớm trước khi có sự thay đổi kích thước u do đã có sự thay đổi về tính chất khối u<sup>29</sup>.

Theo Starke R.M và cộng sự, quan sát thấy tiến triển khối u chủ yếu gặp ở các BN không cải thiện triệu chứng lâm sàng sau điều trị (chiếm 64%)<sup>76</sup>. Mặc dù kết quả của chúng tôi có cho thấy có sự khác nhau về PFS giữa hai nhóm, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Mặt khác, chúng tôi cũng không thấy khác biệt về PFS giữa các nhóm điểm Karnofsky trước điều trị. Kết quả tương tự Kondziolka và cộng sự khi cho rằng chỉ số Karnofsky không liên quan đến bệnh tiến triển<sup>131</sup>.

#### 4.2.9.4. Sống thêm theo vị trí u, kích thước u và liều xạ phẫu

Đây là ba yếu tố hết sức quan trọng và phức tạp trong xạ phẫu, một câu hỏi luôn được đặt ra là kích thước lớn nhất của u bao nhiêu cho phù hợp với xạ phẫu. Thống kê của Marchetti M và cộng sự, thấy rằng yếu tố phổ biến liên quan đến kiểm soát u là kích thước u nhỏ hơn<sup>29</sup>.

Tuy nhiên, do đặc điểm giải phẫu phức tạp của UMNNS nên khó tiếp cận hoặc phẫu thuật không hoàn toàn. Vì vậy, xạ phẫu được xem là giải pháp cứu cánh cho những trường hợp u kích thước lớn hơn, điều này đồng nghĩa với tỷ lệ kiểm soát bệnh sẽ thấp hơn khi giảm liều xạ nhằm giảm độc tính.

Theo Cohen-Inbar O và cộng sự quan sát thấy ở nhóm liều xạ  $>16\text{Gy}$  thì cho tỷ lệ PFS sau 2, 4, và 6 năm lần lượt là: 100%, 100%, và 95,7% cao hơn nhóm  $<16\text{Gy}$  lần lượt là: 99,4%, 97,7%, và 95,1% ( $p = 0,043$ )<sup>88</sup>.

Nghiên cứu của Jahanbakhshi A và cộng sự cho kết quả tương tự khi thấy liều xạ  $<13,5\text{Gy}$ , thể tích u  $>8,5(\text{cm}^3)$  có tỷ lệ PFS thấp hơn các nhóm còn lại<sup>24</sup>. Tác giả Park K.J và cộng sự ủng hộ các kết quả trên khi báo cáo

nhóm liều <13Gy cho tỷ lệ PFS thấp hơn so với nhóm liều >13Gy, tuy nhiên tác giả không thấy có sự khác biệt PFS về kích thước u ( $p > 0,05$ )<sup>25</sup>.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không thấy có sự khác biệt về PFS giữa các vị trí u, kích thước u và liều xạ phẫu ( $p > 0,05$ ), tương tự kết quả nghiên cứu của Patibandla M.R và cộng sự, không thấy có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê về PFS ở nhóm liều <12Gy và >14Gy với  $p > 0,05$ <sup>22</sup>.

#### 4.2.9.5. Sống thêm theo đuôi màng cứng

Đuôi màng cứng là yếu tố có thể liên quan đến khả năng tái phát khối u sau điều trị<sup>133</sup>. Như vậy, đuôi màng cứng có được đưa vào kế hoạch xạ phẫu hay không. Đây là vấn đề đang bàn cãi của các nhà xạ trị. Theo DiBiase và cộng sự nhận thấy tỷ lệ PFS sau 5 năm ở nhóm không có đuôi màng cứng cao hơn nhóm có đuôi màng cứng (96% so với 77,9%,  $p = 0,038$ ). Tác giả cho rằng việc lập kế hoạch liều cho đuôi màng cứng là yếu tố quan trọng để kiểm soát u tại chỗ tốt hơn<sup>130</sup>. Lập kế hoạch liều cho đuôi màng cứng được các tác giả khuyến cáo < 3cm tính từ đáy khối u nhằm mục đích giảm thể tích điều trị tránh các biến chứng mà vẫn đảm bảo kiểm soát u<sup>133</sup>. Tuy nhiên, một thống kê của Vincent J và cộng sự cho thấy không có sự khác biệt về kiểm soát khối u giữa điều trị và không điều trị đuôi màng cứng<sup>134</sup>. Theo Rogers và cộng sự cho rằng việc đưa đuôi màng cứng vào lập kế hoạch xạ phẫu thường quy sẽ dẫn đến thể tích điều trị lớn hơn, làm tăng tỷ lệ biến chứng hoặc phù não mà không cải thiện kiểm soát u<sup>135</sup>. Nhận định này tương tự kết quả của một số tác giả khác<sup>112, 136</sup>. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự khi không thấy có sự khác biệt về PFS giữa nhóm có và không có đuôi màng cứng ( $p > 0,05$ ) (biểu đồ 3.17).

#### 4.2.9.6. Sống thêm theo đáp ứng u

Một điểm đáng chú ý trong nghiên cứu là tỷ lệ PFS ở nhóm đáp ứng u rất cao (100%) cao hơn nhóm không đáp ứng (81,6%). Trung vị thời gian PFS nhóm đáp ứng là 25,5 tháng, nhóm không đáp ứng là 25,5 tháng (biểu đồ

3.18). Điều này cho thấy ở những BN có đáp ứng khối u sau điều trị cho tỷ lệ kiểm soát bệnh theo thời gian tốt hơn, trong khi các BN có khối u ổn định kích thước hoặc tiến triển một phần thì có nguy cơ tiến triển bệnh về sau. Theo Patibandla M.R và cộng sự, tình trạng đáp ứng khối u trên 3 năm là yếu tố dự đoán về kiểm soát u lâu dài sau điều trị xạ phẫu<sup>23</sup>.

#### 4.2.9.7. Dự báo yếu tố liên quan bệnh tiến triển

Kết quả phân tích hồi quy đa biến COX ở bảng 3.22, cho thấy trong cả hai mô hình đơn biến và đa biến, u <3(cm), liều xạ >12Gy, và tình trạng có cải thiện triệu chứng là những yếu tố tiên lượng tốt cho khả năng sống thêm bệnh không tiến triển (HR<1). Tuy nhiên, chưa thấy có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu gần đây của Stylianos Piki và cộng sự trên 37 trường hợp UMNNS được xạ phẫu bằng dao gamma, cho thấy không có yếu tố nào ảnh hưởng độc lập đến tiến triển bệnh với p >0,05<sup>28</sup>. Tương tự, theo Faramand A và cộng sự thì vị trí u, liều xạ tại rìa khối u, kích thước u không liên quan đến PFS (p =0,34, p =0,29, p =0,64)<sup>27</sup>.

Tuy nhiên, một số kết quả về dự đoán yếu tố liên quan đến bệnh tiến triển trên thế giới là khác nhau, tùy từng tác giả. Trong mô hình đơn biến của Han J.H và cộng sự, thì giới tính nam và tình trạng hoại tử khối u sau điều trị có liên quan đáng kể đến tiến triển bệnh, nhưng mối liên quan không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đa biến (p =0,091, HR = 10,5)<sup>117</sup>. Tác giả Kondziolka và cộng sự thấy các đặc điểm như: tuổi, giới, vị trí u, chỉ số karnofsky không ảnh hưởng đến bệnh tiến triển, nhưng kích thước u là yếu tố độc lập liên quan tiến triển bệnh trong phân tích đa biến<sup>131</sup>. Nghiên cứu của Stake R.M và cộng sự cho thấy trong mô hình đơn biến, tiền sử phẫu thuật có liên quan đến bệnh tiến triển sau điều trị (OR =2,37, p =0,032), tuy nhiên trong mô hình đa biến thì tiền sử phẫu thuật không phải là yếu tố độc lập liên quan, mà tiền sử xạ trị (HR =12,06, p =0,006), và khối lượng u >14 (cm<sup>3</sup>) (HR =6,86, p =0,066) là các yếu tố dự báo độc lập có ý nghĩa thống kê liên quan đến bệnh tiến triển<sup>76</sup>. Trước đó, một thống



kê khác của Stake R.M trong mô hình hồi quy đa biến COX, cho thấy các yếu tố tuổi >65 (HR: 3,41, p =0.001), liều xạ thấp (HR: 0,90, p =0.05) dự báo liên quan đến sự tiến triển khối u sau điều trị <sup>111</sup>.

#### **4.2.10. Tính an toàn và chất lượng sống sau xạ phẫu**

Bên cạnh kiểm soát bệnh, tác dụng không mong muốn luôn được nhiều nghiên cứu đặt ra, cân nhắc khi điều trị. Các triệu chứng thường gặp là mệt mỏi chiếm 28,2%, đau đầu 19,7%, nôn và buồn nôn 14,1%, khô miệng 11,3%, phù não (8,4%), các triệu chứng khác chiếm tỷ lệ ít hơn (bảng 3.21). Trong đó có 14 BN đau đầu trước đó tiến triển nặng lên. Trong 6 trường hợp phù não thì 3 BN phù não trước đó tiến triển, 3 BN phù não mới sau xạ phẫu. Tuy nhiên, các triệu chứng chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa. Dấu hiệu đau đầu, nôn và buồn nôn, mệt mỏi thường xuất hiện ngay sau xạ phẫu và thường nằm trong bệnh cảnh tăng áp lực nội sọ do phù nề não, chúng tôi gặp 3 trường hợp đau đầu và 3 trường hợp phù não mức độ nặng.

Phù não thường đến xuất hiện từ tháng thứ 3 đến tháng thứ 6 sau xạ phẫu, đây là giai đoạn có sự chuyển biến đáng kể về tác dụng sinh học của bức xạ. Tuy nhiên, các BN này được cải thiện triệu chứng sau khi điều trị bằng thuốc chống phù não mà không cần phải can thiệp phẫu thuật như: manitol, corticosteroid và các thuốc giảm đau thông thường. Chúng tôi chỉ quan sát thấy có 1 trường hợp động kinh (chiếm 1,4%) ở mức độ nhẹ là BN có tiền sử co giật trước khi nhập viện. Trong trường hợp này chúng tôi điều trị bằng thuốc chống động kinh và có đáp ứng tốt về sau.

Tỷ lệ phù não sau xạ phẫu của tác giả Novotny J cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi quan sát thấy trên CHT sọ não chiếm 15,4%, trong đó phù não có triệu chứng nặng chiếm 9,7%, phù não tạm thời 6,9%, và vĩnh viễn 2,7% <sup>136</sup>.

Mai Trọng Khoa và cộng sự không gặp các biến chứng cấp tính gây ảnh hưởng đến tính mạng sau xạ phẫu bằng dao gamma quay. Tác dụng không

mong muốn đa số gặp là đau đầu (40%), chán ăn (18%), buồn nôn và nôn (12%), mất ngủ (12%), mệt mỏi (88%), và viêm da vùng chiếu xạ (8%)<sup>62</sup>.

Tương tự, Lê Ngọc Mây cho thấy tác dụng không mong muốn sau xạ phẫu là ít gặp, chỉ gặp đau đầu chiếm 16,3%, co giật 2,3%<sup>80</sup>. Theo Cohen-Inbar O và cộng sự, tác dụng không mong muốn phổ biến nhất sau xạ phẫu là đau đầu không liên tục chiếm 34,8%, chóng mặt 15,6%, đau dây TK sọ chiếm 14,8%, mệt mỏi chiếm 11,1%, viêm não chiếm 3,7%. Các triệu chứng khác hiếm gặp như yếu chi chiếm 11,1% và co giật chiếm 0,9%. Các hiệu ứng bức xạ bất lợi gặp 7,4% các trường hợp khi theo dõi 12 tháng, tuy nhiên có đến 3,7% cải thiện bằng điều trị bằng corticoid liều thấp sau 6- 12 tháng mà không cần can thiệp mổ<sup>20</sup>.

Nghiên cứu của Starke R.M và cộng sự theo dõi trên 64 trường hợp UMNNS sau xạ phẫu thấy có 4 trường hợp phù não mới hoặc nặng lên trong vòng 18 tháng điều trị, trong đó có 1 BN tiến triển phù não từ trước, 3 BN phù não sau xạ phẫu. Phù não được cải thiện ở 1 BN sau khi điều trị bằng Steroid, 3 BN khác không cải thiện<sup>76</sup>.

Han J.H và cộng sự, báo cáo tỷ lệ phù não sau xạ phẫu cao hơn lên đến 19%, phù não chủ yếu tiến triển từ tháng thứ 6,7 trở đi và tồn tại trong vòng 1 đến 2 năm<sup>117</sup>.

Tổn thương thân não sau xạ phẫu được một số tác giả đề cập đến đối với UMN hồ sọ sau, tuy nhiên là rất hiếm gặp. Một nghiên cứu đa trung tâm trên 675 trường hợp UMN hồ sọ sau điều trị bằng dao gamma không chứng minh có trường hợp nào có tổn thương thân não sau xạ phẫu. Tác giả cũng nhận thấy rằng xạ phẫu với liều <15Gy đảm bảo an toàn cho thân não<sup>107</sup>. Trong nghiên cứu chúng tôi không có trường hợp nào diễn biến nặng trong và sau xạ phẫu như: chảy máu não, liệt vận động, suy hô hấp, suy tuần hoàn, hôn mê, hoặc tử vong.

Triệu chứng đau đầu và phù não sau xạ phẫu chủ yếu gặp ở nhóm liều > 14Gy chiếm 25% và 8,3%, và nhóm liều 12 -14Gy (18,6% và 9,3%), không gặp ở nhóm liều < 12Gy, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.24). Theo tác giả Novotny J và cộng sự thấy rằng các yếu tố bao gồm tuổi, giới, tiền sử mổ trước đó, vị trí u hố sọ trước, phù não trước xạ phẫu, liều xạ >15(Gy), u lớn > 10cm<sup>3</sup> có liên quan đáng kể đến phù não sau điều trị<sup>136</sup>.

Thực tế, nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu chưa đủ lớn để đánh giá sự liên quan có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên đã có nhiều báo cáo về các yếu tố nguy cơ phát triển phù nề sau khi xạ phẫu. Trong một đánh giá đa trung tâm, Kondziolka và cộng sự xác định 18/185 trường hợp có triệu chứng phù nề mà cần điều trị sau khi xạ phẫu. Tác giả cho rằng cho rằng sự hiện diện của tổn thương TK trước điều trị là yếu tố quan trọng nhất cho triệu chứng phù não và liều xạ tại bờ khối u không liên quan đến phù nề não sau điều trị<sup>131</sup>.

Sự ảnh hưởng của vị trí khối u có thể liên quan đến triệu chứng phù não trên lâm sàng do sự liên quan đến hình thức phát triển khác nhau của vị trí nền sọ và màng não bán cầu. Trong khi màng não nền sọ lan rộng sang hai bên cùng những khoang dịch, duy trì một thể tích rộng trên màng cứng ở nền sọ, UMN bán cầu não được tiếp xúc vào trong não do đó có một diện tích tiếp xúc rộng hơn với nhu mô não nên UMN bán cầu dễ dàng bị ảnh hưởng bởi các chất dịch gây phù nề. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng giới hạn liều tại bờ khối u < 14Gy có thể làm giảm nguy cơ phù não. Điều này cũng khá phù hợp với kết quả tổng kết của Marchetti M và cộng sự cho thấy tỷ lệ phù não sau xạ phẫu hay gặp ở UMN vùng bán cầu hoặc liềm đại não<sup>29</sup>.

Về biến chứng muộn, các trường hợp có tổn thương dây TK sọ trước điều trị, thì sau xạ phẫu đa số các triệu chứng được cải thiện. Không xảy ra trường hợp nào tổn thương TK sọ, loạn TK kết hợp với hiệu ứng bức xạ có hại do bức xạ gamma (như phù não hoặc hoại tử não). Có được kết quả này là

do nhiều yếu tố. Học từ kinh nghiệm của các trung tâm Gamma lớn trên thế giới về chỉ định điều trị, liều điều trị, giới hạn an toàn của các cơ quan lành xung quanh. Mặt khác, dao gamma quay trong nghiên cứu là thiết bị mới, rất hiện đại, với độ chính xác lên tới 0,1mm cho phép điều trị các khối UMN có hình dạng phức tạp, đan xen với các cơ quan nhạy cảm bức xạ vùng nền sọ.

Tác giả Starke R.M và cộng sự báo cáo tỷ lệ biến chứng toàn bộ sau xạ phẫu trong khoảng từ 3% - 40% các trường hợp, với hầu hết các loạt báo cáo xung quanh mức 8% của biến chứng TK, với tỷ lệ biến chứng thoáng qua khoảng 3% và tỷ lệ biến chứng vĩnh viễn khoảng 5%. Trong nghiên cứu tác giả cũng đề cập về việc không thấy nguy cơ biến đổi ác tính do xạ phẫu và không quan sát thấy trường hợp nào xuất hiện ác tính sau xạ phẫu <sup>76</sup>.

Thống kê gần đây của tác giả Marchetti M và cộng sự năm 2020 trên 27 nghiên cứu về xạ phẫu bằng dao gamma điều trị UMN cho thấy tỷ lệ suy giảm TK sau xạ phẫu dao động trong khoảng 0- 13,3% (trung bình, 7,4%) trong 8 bài báo, tỷ lệ tác dụng không mong muốn gặp TB khoảng 8% trong 13 bài báo, một nghiên cứu duy nhất đã báo cáo 2 trường hợp gặp tác dụng phụ mức độ nặng <sup>29</sup>.

Dao gamma là phương pháp điều trị không xâm lấn, không cần gây mê, thời gian điều trị ngắn, có thể xuất viện sau 24 giờ điều trị, đã được chứng minh là an toàn, ít tác dụng không mong muốn. Chúng tôi tiến hành phỏng vấn và tính điểm chất lượng sống của các BN sau điều trị theo Bộ câu hỏi EORTC- C30 (phiên bản 3) để đánh giá về ưu điểm này. Kết quả ở bảng 3.25, cho thấy sau xạ phẫu, các chỉ số “*chức năng cảm xúc*” và “*chức năng nhận thức*” đều có giá trị trung bình trên 80/100 như vậy không ảnh hưởng đến chất lượng sống người bệnh. Các chỉ số “*chức năng thể chất*”, “*chức năng hoạt động*”, “*chức năng xã hội*” và “*sức khỏe tổng quan*” có giá trị dưới 80/100 và trên 60/100 và có ảnh hưởng đến chất lượng sống mức độ nhẹ. Về các triệu chứng thì “*mệt mỏi*”, “*đau đầu*”, và “*khó khăn tài chính*” có giá trị cao trên

20/100 và có ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân; các triệu chứng còn lại đều có giá trị thấp dưới 20/100 và không gây ảnh hưởng đến chất lượng sống người bệnh.

Triệu chứng đau đầu và mệt mỏi là thường gặp sau xạ phẫu, đau đầu có thể do phù nề não sau chiếu xạ, tuy nhiên các triệu chứng này không kéo dài mà hầu hết được cải thiện sau khi điều trị nội khoa.

Nghiên cứu của Nakamura và Muracciole, Regis cho thấy các BN u não được chỉ định điều trị bằng xạ phẫu thường có ít các biến chứng, thời gian nằm viện ngắn, không phải bất động và tập luyện lâu sau chiếu xạ như trong phẫu thuật mở, vì vậy chi phí giảm từ 30-70%<sup>137,138</sup>.

Tác giả Iwai. Y và cộng sự báo cáo có đến 79% trường hợp trong nghiên cứu của mình hài lòng về kết quả xạ phẫu và có thể tiếp tục công việc của họ trước đó mà không gặp bất cứ khó khăn gì<sup>139</sup>.

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sau điều trị đều trở về cuộc sống và sinh hoạt bình thường, chỉ gặp 1 trường hợp giảm khả năng vận động do triệu chứng yếu nửa người trước khi nhập viện. Kỹ thuật xạ phẫu bằng dao gamma quay đã trở thành quy trình điều trị của bệnh viện Bạch Mai và nằm trong danh mục chi trả Bảo hiểm y tế. Điều này giúp người bệnh giảm được gánh nặng về tài chính và tăng sự hài lòng của người bệnh khi áp dụng kỹ thuật mới này.

Như vậy, có thể nói rằng người bệnh không phải trải qua cuộc mổ não nặng nề với nhiều rủi ro biến chứng, xạ phẫu bằng dao gamma đã mang lại sự lựa chọn tốt với việc cải thiện triệu chứng lâm sàng cao, khối u được kiểm soát tốt ít nguy cơ tái phát, ít biến chứng hơn nhiều so với mổ mở hộp sọ, chất lượng sống và sự hài lòng của người bệnh cũng được nâng cao sau điều trị.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 71 bệnh nhân chẩn đoán u màng não nền sọ được xạ phẫu bằng dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ 1/2014 đến 12/2019 chúng tôi thu được kết quả sau:

### 1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cộng hưởng từ u màng não nền sọ

- Bệnh hay gặp ở độ tuổi 40- 60 tuổi (70,4%), tuổi trung bình là 53,25 tuổi. Nữ giới gặp nhiều hơn nam giới (tỷ lệ nữ/ nam: 3,4/1). Xạ phẫu đơn thuần cho 42 trường hợp, xạ phẫu bổ trợ sau phẫu thuật 29 trường hợp.

- Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau đầu chiếm 88,7%, nhìn mờ (47,9%), ù tai và tê nửa mặt (22,5%), sụp mi (14,1%), nôn và buồn nôn (12,7%). Đa số bệnh nhân có chỉ số Karnofsky tốt, nhóm 80- 90 điểm (63,4%), nhóm 60- 70 điểm (36,6%).

- Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ u màng não nền sọ bao gồm: U gặp chủ yếu ở nền sọ giữa (56,3%) và nền sọ sau (43,7%). Kích thước trung bình khối u là  $2,7 \pm 0,95$ (cm). Trong đó chủ yếu u có ranh giới rõ đồng nhất (90,1%) và u ngấm thuốc mạnh (94,4%). Phù não quanh u thấp (11,3%). U có đuôi màng cứng chiếm 39,4%. Đa số u giảm và đồng tín hiệu trên T1W (98,6%), và tăng tín hiệu trên T2W (69,0%). Hay gặp u xâm lấn xoang hang (23,9%), động mạch cảnh trong (15,5%), thân não (16,9%), tuyến yên (14,1%), thần kinh thị giác (12,6%), dây thần kinh sọ khác (18,3%).

### 2. Kết quả điều trị

- Tỷ lệ cải thiện triệu chứng chung chiếm 39,4%. Đa số triệu chứng cơ năng cải thiện tốt sau điều trị như nhìn đôi, động kinh, mắt thẳng bằng, rối loạn nội tiết cải thiện 100%, đau đầu (88,9%), nôn và buồn nôn (85,7%), nhìn mờ (82,4%), ù tai (81,2%). Điểm Karnofsky trung bình tăng tại các thời điểm

theo dõi sau điều trị 6, 12, 24, và 36 tháng là 78,7 điểm, 80,5 điểm, 80,6 điểm, và 82,6 điểm.

- Kích thước trung bình khối u giảm tại các thời điểm theo dõi, trước điều trị là  $2,69 \pm 0,95$ (cm), sau điều trị 6, 12, 24, và 36 tháng lần lượt là  $2,66 \pm 1,12$ (cm),  $2,49 \pm 1,03$ (cm),  $2,51 \pm 1,09$ (cm), và  $2,25 \pm 0,97$ (cm). Tỷ lệ đáp ứng khối u chung chiếm 31%, bệnh ổn định chiếm 59,1%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tổng thể chiếm 90,1%.

- Không có trường hợp tử vong sau điều trị. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 24 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại các thời điểm sau 1 năm, 2 năm, và 3 năm lần lượt là 92,9%, 87,3%, và 87,3%. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển nhóm u đáp ứng cao hơn không đáp ứng. Không có yếu tố nào ảnh hưởng độc lập đến sống thêm bệnh không tiến triển.

- Các tác dụng không mong muốn sau xạ phẫu chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa bao gồm mệt mỏi (28,2%), đau đầu (19,7%), nôn, buồn nôn (14,1%), khô miệng (11,3%), phù não (8,4%). Về chất lượng sống sau điều trị thì chỉ số về chức năng nhận thức và cảm xúc không ảnh hưởng. Chức năng thể chất, hoạt động, xã hội, sức khỏe tổng quan ảnh hưởng ít. Các triệu chứng: mệt mỏi, đau đầu, khó khăn tài chính ảnh hưởng mức độ nhẹ.

## **KIẾN NGHỊ**

Phương pháp xạ phẫu bằng dao gamma quay là một sự lựa chọn mới cho điều trị bổ trợ hoặc thay thế phẫu thuật bệnh u màng não nền sọ khó tiếp cận phẫu thuật, hoặc chống chỉ định phẫu vì hiệu quả và tính an toàn cao.



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

1. Nguyễn Thanh Hùng, Mai Trọng Khoa, Vũ Hồng Thăng, Phạm Cẩm Phương. Đánh giá bước đầu kết quả điều trị u màng não nền sọ bằng dao gamma quay. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2019 (1): 390 – 395.
2. Nguyễn Thanh Hùng, Vũ Hồng Thăng, Phạm Cẩm Phương. Yếu tố ảnh hưởng sống thêm bệnh không tiến triển bệnh nhân u màng não nền sọ điều trị bằng dao gamma quay. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2020 (3): 327 – 332.
3. Nguyễn Thanh Hùng, Vũ Hồng Thăng, Phạm Cẩm Phương. Đánh giá kết quả điều trị u màng não nền sọ bằng dao gamma quay tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2020 (2): 112 – 11.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21(Suppl 5):v1-v100.
2. Magill ST, Lee DS, Yen AJ, et al. Surgical outcomes after reoperation for recurrent skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2018;130(3):876-883.
3. Mai Trọng Khoa. Điều trị u não và một số bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay. *Nhà xuất bản Y học.* 2013:232 - 241.
4. Watts J., Box G., Galvin A., et al. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights into imaging.* 2014;5(1):113-122.
5. Chang A.S., Ross J.S. Diagnostic Neuroradiology: CT, MRI, fMRI, MRS, PET, and Octreotide SPECT. In: Lee JH, ed. *Meningiomas.* London: Springer London; 2009:55-65.
6. Trần Đức Tuấn, Phạm Minh Thông. Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị cộng hưởng từ trong chẩn đoán u màng não nội sọ. *Luận án thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.* 2007:64.
7. Trần Văn Việt, Phạm Minh Thông, Đồng Văn Hệ. Nghiên cứu giá trị cộng hưởng từ trong chẩn đoán u màng não. *Tạp chí Y học thực hành.* 2009;679(10):12-15.
8. Lê Thị Hồng Phương. Đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ và mối liên quan với triệu chứng lâm sàng của u màng não nền sọ. *Luận văn bác sĩ nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.* 2016.
9. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *The Lancet Oncology.* 2016;17(9):e383-391.

10. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiên Quang, và cộng sự. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. *Nhà xuất bản Y học*. 2019(50):552-557.
11. Christopher S. H., Jennifer M., et al. Surgical Considerations for Newly Diagnosed Meningiomas. *Meningiomas\_ Comprehensive Strategies for Management. Springer*. 2020(6):75- 79.
12. Network NCC. Central nervous system tumor, version 1.2019. In:2019.
13. Trần Trung Kiên, Nguyễn Thế Hào, Dương Đại Hà, và cộng sự. Chẩn đoán và kết quả điều trị u màng não hố sau tại bệnh viện Việt Đức giai đoạn tháng 8/2010 đến 8/2012. *Hội nghị phẫu thuật thần kinh thành phố Hồ Chí Minh*. 2012:182-185.
14. Kiyofuji S., Casabella A.M., Graffeo C.S., et al. Sphenoorbital meningioma: a unique skull base tumor. Surgical technique and results. *J Neurosurg*. 2019:1-8.
15. Goto T., Ohata K. Surgical Resectability of Skull Base Meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(7):372-378.
16. Mathiesen T, Pettersson-Segerlind J, Kihlstrom L, et al. Meningiomas engaging major venous sinuses. *World Neurosurg*. 2014;81(1):116-124.
17. Minniti G., Amichetti M., Enrici R.M. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiation oncology (London, England)*. 2009;4:42.
18. Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, et al. State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. *Radiation oncology (London, England)*. 2012;7:226.
19. Jason Sheehan, Nader Pouratian, Sansur CA, et al. Gamma Knife Surgery for Meningiomas. In: *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. Vol 27.2014:267- 275.

20. Cohen-Inbar O., Lee C.C., Schlesinger D., et al. Long-Term Results of Stereotactic Radiosurgery for Skull Base Meningiomas. *Neurosurgery*. 2016;79(1):58-68.
21. Faramand A., Kano H., Niranjana A., et al. Tumor Control and Cranial Nerve Outcomes After Adjuvant Radiosurgery for Low-Grade Skull Base Meningiomas. *World Neurosurgery*. 2019;127:e221-e229.
22. Patibandla M.R., Lee C.C., Sheehan J. Stereotactic Radiosurgery of Central Skull Base Meningiomas-Volumetric Evaluation and Long-Term Outcomes. *World Neurosurg*. 2017;108:176-184.
23. Patibandla M.R., Lee C.C., Tata A., et al. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I posterior fossa meningiomas: long-term outcomes with volumetric evaluation. *J Neurosurg*. 2018;129(5):1249-1259.
24. Jahanbakhshi A., Azar M., Kazemi F., et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cerebellopontine angle meningioma. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2019;187:105557.
25. Park K.J., Kano H., Iyer A., et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningioma: long-term follow-up in 200 patients. *J Neurosurg*. 2018:1-10.
26. Bir S.C., Ambekar S., Ward T., et al. Outcomes and complications of gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014;75(6):397-401.
27. Faramand A., Kano H., Niranjana A., et al. Cranial nerve outcomes after primary stereotactic radiosurgery for symptomatic skull base meningiomas. *Journal of neuro-oncology*. 2018;139(2):341-348.
28. Pikiš S, Bunevicius A, Sheehan J. Outcomes from treatment of asymptomatic skull base meningioma with stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(1):83-88.
29. Marchetti M, Sahgal A, De Salles AAF, et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Noncavernous Sinus Benign

- Meningioma: International Stereotactic Radiosurgery Society Systematic Review, Meta-Analysis and Practice Guideline. *Neurosurgery*. 2020;87(5):879-890.
30. Cheung J. Y., Yu K. N. Rotating and static sources for gamma knife radiosurgery systems: Monte Carlo studies. *Medical physics*. 2006;33(7):2500-2505.
  31. Mai Trọng Khoa, Phan Sỹ An, Trần Đình Hà. Dao gamma, một công cụ xạ phẫu sọ não tiên tiến. *Tạp chí Y học lâm sàng*. 2007;17:15-18.
  32. Nguyễn Văn Huy, Lê Hữu Hưng, Vũ Bá Anh. Hệ xương. In: *Bài giảng giải phẫu học*. Nhà xuất bản Y học; 2004:23-26.
  33. Netter F. *Atlas giải phẫu người*. Nhà xuất bản Y học 2012.
  34. Skull base meningioma epidemiology.  
[https://operativeneurosurgery.com/doku.php?id=skull\\_base\\_meningioma\\_epidemiology](https://operativeneurosurgery.com/doku.php?id=skull_base_meningioma_epidemiology). Published 2019. Accessed 2021.
  35. DeMonte F., McDermott M.W., Al-Mefty O. *Al-Mefty's meningiomas*. Thieme; 2011.
  36. Goto T, Ohata K. Surgical Resectability of Skull Base Meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(7):372-378.
  37. Thevandiran D, Nga V, Chang KTE, et al. Paediatric meningiomas in Singapore - Case series of a rare entity. *J Clin Neurosci*. 2020;73:62-66.
  38. Phillips D. AKI, Gupta N. Meningiomas in children. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 169. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2020:253-259.
  39. Johnson MD, Abu-Farsakh S. Clinicopathologic features of incidental meningiomas: A review of the literature and the University of Rochester autopsy experience. *Clin Neuropathol*. 2019;38(3):118-121.
  40. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-820.

41. Nakamura M., Roser F., Michel J., et al. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003;53(1):62-70.
42. Sheri K. Palejwala GB, Walavan Sivakumar et al. Meningiomas of the Skull Base: Treatment Nuances in Contemporary Neurosurgery. In: *Management of Recurrent Skull Base Meningiomas*. 2020:161- 174.
43. Moujahed Labidi ALB, Sebastien Froelich. Exogenous Factors Affecting Meningiomas. In: *Meningiomas of the Skull Base: Treatment Nuances in Contemporary Neurosurgery*. 2020:21-26.
44. Michel Kalamarides, Matthieu Peyre. An Overview of Meningiomas. Meningiomas Comprehensive Strategies for Management. *Springer*. 2020(3):3-10.
45. Lê Quang Cường. *Triệu chứng học thần kinh*. Nhà xuất bản Y học 2010.
46. Nguyễn Văn Tấn. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hình ảnh u màng não vùng rãnh khúu. *Thời sự Y học*. 2011;67:7-9.
47. Mai Trọng Khoa. Ứng dụng kỹ thuật xạ phẫu bằng dao gamma quay trong điều trị u màng não. *Tạp chí Y học thực hành*. 2012;9:6-10.
48. Nguyễn Ngọc Khang. Nghiên cứu chẩn đoán sớm và đánh giá kết quả phẫu thuật u màng não vùng củ yên. *Luận án tiến sĩ Y học, Học Viện Quân Y*. 2012.
49. Francesco Tomasello DLT, Filippo Flavio Angileri et al. Sphenoid Wing Meningiomas. In: *Meningiomas of the Skull Base: Treatment Nuances in Contemporary Neurosurgery*. 2019:55-60.
50. Sekhar L.N., Patel S., Cusimano M., et al. Surgical Treatment of Meningiomas Involving the Cavernous Sinus: Evolving Ideas Based on a Ten Year Experience. Paper presented at: Modern Neurosurgery of Meningiomas and Pituitary Adenomas; 1996//, 1996; Vienna.
51. Roberti F., Sekhar L.N., Kalavakonda C., et al. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases. *Surgical neurology*. 2001;56(1):8-20.

52. Đặng Vĩnh Hiệp. Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị của cộng hưởng từ trong chẩn đoán u màng não vùng củ yên. *Luận án tiến sĩ Y học, Viện nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108*. 2016.
53. Chang AS, Ross JS. Diagnostic Neuroradiology: CT, MRI, fMRI, MRS, PET, and Octreotide SPECT. In: Lee JH, ed. *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. London: Springer London; 2014:55-60.
54. Flannery T, Abouharb A, McKinstry S. Computed tomographic imaging of meningiomas. *Handb Clin Neurol*. 2020;169:167-175.
55. Manzoor Ahmed JHL, and Thomas J. Masaryk. Meningiomas: Imaging Mimics. In: *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. 2014:67-84.
56. El Badry A, Taha AN. Anterior skull base meningiomas: surgery related hypothalamic sequelae. How to avoid? *Romanian Neurosurgery*. 2018:94-104.
57. Sheehan J., Pouratian N., Sansur C.A., et al. Gamma Knife Surgery for Meningiomas. In: Lee JH, ed. *Meningiomas*. London: Springer London; 2009:267-276.
58. Dương Đại Hà. Nghiên cứu chẩn đoán, kết quả phẫu thuật và yếu tố tiên lượng u màng não tại bệnh viện Việt Đức. *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*. 2012.
59. Sade B, Lee JH. Factors Influencing Outcome in Meningioma Surgery. In: Lee JH, ed. *Meningiomas*. London: Springer London; 2009:213-216.
60. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22-39.
61. Magill S.T., Dalle Ore C.L., Diaz M.A., et al. Surgical outcomes after reoperation for recurrent non-skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2018:1-9.

62. David J. Fiorella, Vivek R. Deshmukh, Cameron G. McDougall, et al. Preoperative Embolization of Meningiomas. In: *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. Vol 9.2014: 89-98.
63. Bendszus M., Martin-Schrader I., Warmuth-Metz M., et al. MR imaging- and MR spectroscopy-revealed changes in meningiomas for which embolization was performed without subsequent surgery. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2000;21(4):666-669.
64. Moraes FY, Chung C. Radiation for skull base meningiomas: review of the literature on the approach to radiotherapy. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(Suppl 1):S3.
65. Vlachogiannis P, Gudjonsson O, Montelius A, et al. Hypofractionated high-energy proton-beam irradiation is an alternative treatment for WHO grade I meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(12):2391-2400.
66. Mai Trọng Khoa, và cộng sự. Nghiên cứu ứng dụng dao gamma quay điều trị u thân não, u màng não, u dây thần kinh số VIII và ung thư di căn não. *Đề tài nghiên cứu khoa học cấp nhà nước*. 2015: 66-67.
67. Wiant D., Atwood T.F., Olson J., et al. Gamma knife radiosurgery treatment planning for small animals using high-resolution 7T micro-magnetic resonance imaging. *Radiation research*. 2009;172(5):625-631.
68. Nicolato A., Ferraresi P., Foroni R., et al. Gamma Knife radiosurgery in skull base meningiomas. Preliminary experience with 50 cases. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1996;66 Suppl 1:112-120.
69. Flickinger J.C., Kano H., Niranjan A., et al. Dose selection in stereotactic radiosurgery. *Progress in neurological surgery*. 2013;27:49-57.
70. Susan C.P., Jordan A., Robert A. Radiosurgery principles. *Intracranial arteriovenous malformation, Informa healthcare, New York*. 2007:177-184.



71. Pollock B.E., Brown R.D. Jr. Management of cysts arising after radiosurgery to treat intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2001;49(2):259-264.
72. Szeifert G.T., Kondziolka D., Levivier M., et al. *Radiosurgery and pathological fundamentals*. Vol 20: Karger Medical and Scientific Publishers; 2007.
73. Takanashi M., Fukuoka S., Hojyo A., et al. Gamma knife radiosurgery for skull-base meningiomas. *Prog Neurol Surg*. 2009;22:96-111.
74. Sheehan J, Pouratian N, Sansur CA, et al. Gamma Knife Surgery for Meningiomas. In: Lee JH, ed. *Meningiomas*. London: Springer London; 2009:267-276.
75. Hayashi M, Chernov M, Tamura N, et al. Gamma knife robotic microradiosurgery for benign skull base meningiomas: tumor shrinkage may depend on the amount of radiation energy delivered per lesion volume (unit energy). *Stereotact Funct Neurosurg*. 2011;89(1):6-16.
76. Starke R.M., Przybylowski C.J., Sugoto M., et al. Gamma Knife radiosurgery of large skull base meningiomas. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(2):363-372.
77. Lippitz BE, Bartek J, Jr., Mathiesen T, et al. Ten-year follow-up after Gamma Knife radiosurgery of meningioma and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(9):2183-2196.
78. Hồ Vĩnh Phước, Nguyễn Ngọc Anh, Chu Tấn Sĩ. Đánh giá kết quả bước đầu điều trị u não bằng xạ phẫu dao gamma quay tại trung tâm Ung thư bệnh viện Nhân Dân 115. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2011.
79. Nguyễn Thanh Minh, Trần Đình Bình, Nguyễn Khoa Diệu Hiền, và cộng sự. Nghiên cứu hiệu quả điều trị u não bằng dao gamma tại bệnh viện trường đại học y dược Huế năm 2011-2013. *Tạp chí Y học thực hành*. 2014;911.

80. Lê Ngọc Mây. Đánh giá hiệu quả điều trị xạ phẫu u màng não xoang hang bằng dao gamma quay tại bệnh viện Bạch Mai *Luận văn Bác sỹ nội trú, Đại học Y Hà Nội*. 2015.
81. Hoàng Văn Minh, Lưu Ngọc Hoạt. Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe. *Trường Đại học Y tế Công cộng*. 2020(6):62-63.
82. Karnofsky DAaB, J.H. . The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: *In: MacLeod, C.M., Ed., Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949:196-196.
83. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-247.
84. Health UDo, Services H. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0. 2017. In:2018.
85. Fayers P.M. ANK, Bjordal K.et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. In: *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
86. Society AC. Understanding Recurrence.  
<https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/understanding-recurrence/what-is-cancer-recurrence.html>.  
Published 2016. Accessed.
87. Lanksch W., Kazner E. CT findings in brain edema. In: *Cranial computerized tomography*. Springer; 1976:344-355.
88. Cohen-Inbar O., Tata A., Moosa S., et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: long-term volumetric evaluation. *J Neurosurg*. 2018;128(2):362-372.

89. Đỗ Mạnh Thắng. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cộng hưởng từ và đánh giá kết quả điều trị vi phẫu thuật u màng não trên yên. *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*. 2019:69.
90. Iwai Y., Yamanaka K., Shimohonji W., et al. Staged Gamma Knife Radiosurgery for Large Skull Base Meningiomas. *Cureus*. 2019;11(10):e6001-e6001.
91. Meling T.R., Da Broi M., Scheie D., et al. Skull base versus non-skull base meningioma surgery in the elderly. *Neurosurgical review*. 2019;42(4):961-972.
92. Jumah F., Narayan V., Samara A., et al. Efficacy and safety of gamma knife radiosurgery for posterior cranial fossa meningioma: a systematic review. 2020;43(4):1089-1099.
93. Nanda A., Vannemreddy P. Recurrence and outcome in skull base meningiomas: do they differ from other intracranial meningiomas? *Skull Base*. 2008;18(4):243.
94. Dương Đại Hà, Lê Anh Tuấn, Phạm Hoàng Anh, Hà Đăng Trung. Đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và kết quả điều trị phẫu thuật u màng não nền sọ tại bệnh viện Việt Đức. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2014;18(6):217-222.
95. Lee J.YK., Kondziolka D., Flickinger J.C., et al. Radiosurgery for intracranial meningiomas. In: *Radiosurgery and Pathological Fundamentals*. Vol 20. Karger Publishers; 2007:142-149.
96. Trần Văn Việt, Phạm Minh Thông, Đồng Văn Hệ. Nghiên cứu chụp cộng hưởng từ, chụp mạch số hóa xóa nền trong chẩn đoán và điều trị u màng não. *Luận án tiến sĩ y khoa chuyên ngành chẩn đoán hình ảnh, Trường đại học y Hà Nội*. 2011.
97. Nguyễn Quang Hùng, Mai Trọng Khoa. Chỉ định, chống chỉ định, quy trình xạ phẫu u não và bệnh lý sọ não bằng da gamma quay. <http://www.ungthubachmai.com.vn> Published 2013. Accessed 12/03/2020.

98. Nguyễn Quang Hùng. Nghiên cứu hiệu quả điều trị u thân não bằng phương pháp xạ phẫu bằng dao gamma quay tại Bệnh viện Bạch Mai. *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*. 2015:34.
99. Tantawy H.I., Mohamad F.F., Ismael A.M. The role of advanced MRI techniques in differentiating typical, from atypical and malignant meningiomas. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2010;41(3):411-419.
100. Lin B.J., Chou K.N., Kao H.W., et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma. *J Neurosurg*. 2014;121(5):1201-1208.
101. Nowosielski M., Galldiks N., Iglseder S., et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro-oncology*. 2017;19(12):1588-1598.
102. Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(10):E157.
103. Phạm Ngọc Hoa. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của u màng não nội sọ. *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*. 2002:28.
104. Hakyemez B., Yildirim N., Erdoğan C., et al. Meningiomas with conventional MRI findings resembling intraaxial tumors: can perfusion-weighted MRI be helpful in differentiation? *Neuroradiology*. 2006;48(10):695-702.
105. Stafford S.L., Pollock B.E., Leavitt J.A., et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;55(5):1177-1181.
106. Nakaya K., Niranjana A., Kondziolka D., et al. Gamma knife radiosurgery for benign tumors with symptoms from brainstem compression. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2010;77(4):988-995.

107. Sheehan J.P., Starke R.M., Kano H., et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2015;122(6):1479-1489.
108. Sethi RA, Rush SC, Liu S, et al. Dose-Response Relationships for Meningioma Radiosurgery. *American journal of clinical oncology.* 2015;38(6):600-604.
109. Kang C.S., Zheng L.G., Xu D.S. Dose-volume effect in gamma knife radiosurgery of meningiomas. *Stereotactic and functional neurosurgery.* 1999;73(1-4):72-78.
110. Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results. *Neurosurgical focus.* 2003;14(5):e4.
111. Starke R.M., Williams B.J., Hiles C., et al. Gamma knife surgery for skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;116(3):588-597.
112. Ganz J.C., Reda W.A., Abdelkarim K. Gamma Knife surgery of large meningiomas: early response to treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151(1):1-8.
113. Pollock B.E., Stafford S.L. Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2005;62(5):1427-1431.
114. Kollová A., Liscák R., Novotný J.Jr., et al. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg.* 2007;107(2):325-336.
115. Feigl G.C., Samii M., Horstmann G.A. Volumetric follow-up of meningiomas: a quantitative method to evaluate treatment outcome of gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2007;61(2):281-286; discussion 286-287.
116. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, et al. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(10):1425-1430.

117. Han J.H., Kim D.G., Chung H.T., et al. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: long-term radiologic and clinical outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;72(5):1324-1332.
118. Brunworth J, Padhye V, Bassiouni A, et al. Update on endoscopic endonasal resection of skull base meningiomas. Paper presented at: International forum of allergy & rhinology 2015.
119. Iwai Y., Yamanaka K., Ikeda H. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. *J Neurosurg*. 2008;109(5):804-810.
120. Pendl G., Schrottner O. Stereotactic Radiosurgery for Benign Tumors. *neurological disease and therapy*. 2003;58:121-136.
121. Sheehan J.P., Starke R.M., Kano H., et al. Gamma Knife radiosurgery for sellar and parasellar meningiomas: a multicenter study. *Journal of neurosurgery*. 2014;120(6):1268-1277.
122. Kim J.W., Kim D.G., Se Y.B., et al. Gamma Knife Radiosurgery for Petroclival Meningioma: Long-Term Outcome and Failure Pattern. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(4):209-215.
123. Sadik Z.H.A., Lie S.T., Leenstra S., et al. Volumetric changes and clinical outcome for petroclival meningiomas after primary treatment with Gamma Knife radiosurgery. *J Neurosurg*. 2018;129(6):1623-1629.
124. Kano H, Park K.J., Kondziolka D., et al. Does prior microsurgery improve or worsen the outcomes of stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas? *Neurosurgery*. 2013;73(3):401-410.
125. Nicolato A., Foroni R., Alessandrini F., et al. The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;53(4):992-1000.

126. Hasegawa T., Kida Y., Yoshimoto M., et al. Long-term outcomes of Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningioma. *Journal of neurosurgery*. 2007;107(4):745-751.
127. Bitzer M, Opitz H, Popp J, et al. Angiogenesis and brain oedema in intracranial meningiomas: influence of vascular endothelial growth factor. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(4):333-340.
128. Mehta G.U., Zenonos G., Patibandla M.R., et al. Outcomes of stereotactic radiosurgery for foramen magnum meningiomas: an international multicenter study. *J Neurosurg*. 2018;129(2):383-389.
129. Kondziolka D., Patel A.D., Kano H., et al. Long-term outcomes after gamma knife radiosurgery for meningiomas. *American journal of clinical oncology*. 2016;39(5):453-457.
130. DiBiase S.J., Kwok Y., Yovino S., et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(5):1515-1519.
131. Kondziolka D., Mathieu D., Lunsford L.D., et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery*. 2008;62(1):53-58; discussion 58-60.
132. Metellus P, Regis J, Muracciole X, et al. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. *Neurosurgery*. 2005;57(5):873-886; discussion 873-886.
133. Qi ST, Liu Y, Pan J, et al. A radiopathological classification of dural tail sign of meningiomas. *J Neurosurg*. 2012;117(4):645-653.
134. Bulthuis VJ, Hanssens PEJ, Lie ST, et al. Gamma Knife radiosurgery for intracranial meningiomas: Do we need to treat the dural tail? A single-center retrospective analysis and an overview of the literature. *Surg Neurol Int*. 2014;5(Suppl 8):S391-S395.
135. Rogers L, Jensen R, Perry A. Chasing your dural tail: Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic

- radiosurgery for benign intracranial meningiomas: In regard to DiBiase et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1515-1519). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(2):616-618; author reply 618-619.
136. Novotný J.Jr., Kollová A., Liscák R. Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg*. 2006;105 Suppl:120-126.
  137. Muracciole X., Régis J. Radiosurgery and carcinogenesis risk. *Progress in neurological surgery*. 2008;21:207-213.
  138. Nakamura J.L., Verhey L.J., Smith V., et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;51(5):1313-1319.
  139. Iwai Y., Yamanaka K., Nakajima H., et al. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: the treatment results and patient satisfaction expressed in answers to a questionnaire]. *No shinkei geka Neurological surgery*. 2000;28(5):411-415.



# MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

## I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ tên: \_\_\_\_\_ Mã bệnh án: \_\_\_\_\_
2. Năm sinh: \_\_\_\_\_
3. Giới tính: 1. Nam  2. Nữ
4. Nghề nghiệp: 1. Cán bộ  2. Nông Nghiệp  3. Cán bộ hưu   
4. Nội trợ  5. Công nhân  6. Học sinh  7. Khác
5. Địa chỉ liên hệ: \_\_\_\_\_
6. Số điện thoại: \_\_\_\_\_
7. Nơi giới thiệu đến: \_\_\_\_\_
8. Ngày vào viện: \_\_\_\_\_
9. Ngày ra viện: \_\_\_\_\_
10. Vào viện lần: \_\_\_\_\_

## II. PHẦN CHUYÊN MÔN

- 1. Tiền sử mổ lấy u:** 1. Có  2. Không
- Tại bệnh viện: \_\_\_\_\_
- Thời gian: \_\_\_\_\_
- Cách thức phẫu thuật: 1. Mổ lấy u hoàn toàn  2. Mổ lấy u một phần

### 2. Triệu chứng cơ năng:

| Đặc điểm cơ năng  | T0* | T1 | T2 | T3 | T4 |
|-------------------|-----|----|----|----|----|
| Điểm thể trạng PS |     |    |    |    |    |
| 1.Đau đầu         |     | ** |    |    |    |
| 2.Đau tê nửa mặt  |     |    |    |    |    |
| 3.Nhìn mờ         |     |    |    |    |    |
| 4.Nhìn đôi        |     |    |    |    |    |
| 5.Lác trong       |     |    |    |    |    |
| 6.Lác ngoài       |     |    |    |    |    |
| 7.Sụp mí          |     |    |    |    |    |
| 8.Lồi mắt         |     |    |    |    |    |
| 9.Co giật         |     |    |    |    |    |
| 10.Mất thăng bằng |     |    |    |    |    |
| 11.Liệt nửa người |     |    |    |    |    |
| 11. Nôn, buồn nôn |     |    |    |    |    |
| 12. Đái nhạt      |     |    |    |    |    |
| 13. Khác          |     |    |    |    |    |

\*T0. Thời điểm trước khi điều trị xạ phẫu Gamma knife

T1, T2, T3, T4, T5: Thời điểm sau khi điều trị xạ phẫu Gamma knife lần lượt là 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng

\*\*1. Cải thiện hoàn toàn, 2. Cải thiện một phần, 3. Ổn định, 4. Nặng hơn

### 3. Triệu chứng thực thể

| Đặc điểm tổn thương dây TK | T0* | T1 | T2 | T3 | T4 |
|----------------------------|-----|----|----|----|----|
| 1. Dây III                 |     | ** |    |    |    |
| 2. Dây IV                  |     |    |    |    |    |
| 3. Dây V                   |     |    |    |    |    |
| 4. Dây VI                  |     |    |    |    |    |
| 5. Dây VII                 |     |    |    |    |    |
| 6. Dây VIII                |     |    |    |    |    |
| 7. Tăng áp lực nội sọ      |     |    |    |    |    |

\*T0. Thời điểm trước khi điều trị xạ phẫu Gamma knife

T1, T2, T3, T4: Thời điểm sau khi điều trị xạ phẫu Gamma knife lần lượt là 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng.

\*\*1. Cải thiện hoàn toàn, 2. Cải thiện một phần, 3. Không cải thiện, 4. Nặng hơn

### 4. Hình ảnh MRI sọ não

4.1. Vị trí u: (1): Nền sọ trước (trán, mắt, rãnh khúu...)

(2): Nền sọ giữa (Xoang hang, xương bướm, trên yên...)

(3): Nền sọ sau (Góc cầu tiểu não, hố sau, dốc nền...)

#### 4.2. Đặc điểm u

| Đặc điểm khối u               | T0* | T1 | T2 | T3 | T4 |
|-------------------------------|-----|----|----|----|----|
| Kích thước (cm)               |     |    |    |    |    |
| T1W(a)                        |     |    |    |    |    |
| T2W và Flair(a)               |     |    |    |    |    |
| Ngấm thuốc mạnh, đồng nhất(b) |     |    |    |    |    |
| Ngấm thuốc ít, đồng nhất (b)  |     |    |    |    |    |
| Không ngấm thuốc (b)          |     |    |    |    |    |
| Đuôi màng cứng (b)            |     |    |    |    |    |
| Phù não                       |     |    |    |    |    |

(a). 1: Tăng tín hiệu, 2: Đồng tín hiệu, 3: Giảm tín hiệu, 4: Chảy máu, 5: Vô hóa, 6: Nang hóa.

(b). 1: Có, 2: Không

\*T0. Thời điểm trước khi điều trị xạ phẫu Gamma knife

T1, T2, T3, T4: Thời điểm sau khi điều trị xạ phẫu Gamma knife lần lượt là 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng

### 4.3. Đặc điểm xâm lấn

| Đặc điểm xâm lấn                     | T0* | T1 | T2 | T3 | T4 |
|--------------------------------------|-----|----|----|----|----|
| PL Sekhar(a)                         |     |    |    |    |    |
| Liên quan dây thần kinh thị giác (b) |     |    |    |    |    |
| Xâm lấn tiểu não (c)                 |     |    |    |    |    |
| Xâm lấn tuyến yên                    |     |    |    |    |    |
| Xâm lấn thùy thái dương              |     |    |    |    |    |
| Xâm lấn thân não                     |     |    |    |    |    |
| Xâm lấn hốc mắt                      |     |    |    |    |    |
| Clivus                               |     |    |    |    |    |
| Xoang TM                             |     |    |    |    |    |
| Động mạch                            |     |    |    |    |    |
| Xâm lấn TK sọ khác                   |     |    |    |    |    |
| Xâm lấn xương                        |     |    |    |    |    |

(a). 0. Không, 1. Độ I, 2. Độ II, 3. Độ III, 4. Độ IV, 5. Độ V

(b). 1. Không xâm lấn, 2. Có xâm lấn

(c). 1. Thần kinh thị giác, 2. Tuyến yên, 3. Thùy thái dương, 4. Tiểu não, 5. Hốc mắt, 6. Clivus, 7. Xoang TM, 8. Động mạch, 9. TK sọ khác, 10. Xương, 11. Thân não

\*T0. Thời điểm trước khi điều trị xạ phẫu Gamma knife

T1, T2, T3, T4: Thời điểm sau khi điều trị xạ phẫu Gamma knife lần lượt là 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng.

### 5. Đặc điểm điều trị.

5.1. Liều xạ phẫu (Gy):

5.2. Số trường chiếu (shot):

5.3. Thời gian xạ phẫu (phút):

### 6. Biến chứng sau xạ phẫu

| Đau đầu | Phù não | Động kinh | Nôn, buồn nôn | Chán ăn | Rụng tóc | Viêm da | Khô miệng | Khác |
|---------|---------|-----------|---------------|---------|----------|---------|-----------|------|
|         | **      |           |               |         |          |         |           |      |

(\*). Có, (\*\*): không.

(1): Độ 1, (2): Độ 2, (3): Độ 3, (4): Độ 4, (5): Độ 5.

7. **Chất lượng sống:** Bộ câu hỏi EORTC – C30 (phụ lục kèm theo)

## PHỤ LỤC 1

**Bảng thang điểm Karnofsky (1949)**

| Điểm | Nhóm | Tình trạng bệnh nhân   |
|------|------|--|
| 100  | I    | Bình thường, không than phiền, không có bằng chứng bệnh tật  |
| 90   | I    | Có thể tiến hành các hoạt động bình thường, có các dấu hiệu hoặc triệu chứng nhẹ của bệnh                  |
| 80   | I    | Hoạt động bình thường với sự cố gắng, có một số dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh                         |
| 70   | II   | Tự chăm sóc bản thân, không thể tiến hành các sinh hoạt trong nhà hay làm công việc có tính chất hoạt động |
| 60   | II   | Đôi khi cần sự trợ giúp nhưng có thể tự chăm sóc đa số các nhu cầu của bản thân                            |
| 50   | III  | Cần trợ giúp nhiều và chăm sóc y tế thường xuyên   |
| 40   | III  | Mất khả năng hoạt động; cần chăm sóc và trợ giúp đặc biệt  |
| 30   | IV   | Mất khả năng hoạt động trầm trọng: cần nhập viện, nhưng chưa phải sắp chết                                 |
| 20   | IV   | Bệnh rất nặng; cần nhập viện, cần hỗ trợ tích cực  |
| 10   | IV   | Hấp hối; tiến trình chết tiến rất nhanh  |
| 0    | V    | Chết   |

## PHỤ LỤC 2

**Bảng thang điểm chất lượng sống EORTC-C30 (phiên bản 3)**

| STT                   | NỘI DUNG   | Không | ít | Nhiều | Rất nhiều |
|-----------------------|--|-------|----|-------|-----------|
| 1                     | Quý vị có thấy khó khăn khi thực hiện những công việc gắng sức, ví dụ như xách một túi đồ nặng hay một vali không? | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 2                     | Quý vị có thấy khó khăn khi đi bộ một khoảng <u>dài</u> không?   | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 3                     | Quý vị có thấy khó khăn khi đi bộ một khoảng <u>ngắn</u> bên ngoài nhà mình không?                                 | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 4                     | Quý vị có cần nằm nghỉ trên giường hay trên ghế suốt ngày không?   | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 5                     | Quý vị có cần giúp đỡ khi ăn, mặc, tắm rửa hay đi vệ sinh không?   | 1     | 2  | 3     | 4         |
| <b>Trong tuần qua</b> |  |       |    |       |           |
| 6                     | Quý vị có bị hạn chế thực hiện trong việc làm hoặc trong các công việc khác không?                                 | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 7                     | Quý vị có bị hạn chế trong việc theo đuổi các sở thích hay trong các hoạt động giải trí khác không?                | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 8                     | Quý vị có bị thờnh nhanh không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 9                     | Quý vị có bị đau ở đâu không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 10                    | Quý vị có cần phải nghỉ ngơi không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 11                    | Quý vị có bị mất ngủ không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 12                    | Quý vị có cảm thấy đuối sức không?   | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 13                    | Quý vị có bị mất cảm giác ngon miệng không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 14                    | Quý vị có cảm giác buồn nôn không?   | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 15                    | Quý vị có bị nôn không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 16                    | Quý vị có bị táo bón không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |
| <b>Trong tuần qua</b> |  |       |    |       |           |
| 17                    | Quý vị có bị tiêu chảy không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |
| 18                    | Quý vị có bị mệt không?  | 1     | 2  | 3     | 4         |

|    |  |   |   |   |   |
|----|--|---|---|---|---|
| 19 | Con đau có cản trở sinh hoạt hàng ngày của quý vị  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20 | Quý vị có bị khó khăn khi tập trung vào công việc nào đó, như khi đọc báo hay xem truyền hình không?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21 | Quý vị có thấy căng thẳng không?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22 | Quý vị có bị lo lắng không?  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23 | Quý vị có thấy dễ bực tức không?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24 | Quý vị có cảm thấy buồn chán không?  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25 | Quý vị có gặp khó khăn khi phải nhớ lại một sự việc không?   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26 | Tình trạng thể lực của quý vị hoặc việc điều trị bệnh gây cản trở cuộc sống gia đình của quý vị không? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27 | Tình trạng thể lực hoặc việc điều trị bệnh có gây cản trở các hoạt động xã hội của quý vị không?       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28 | Tình trạng thể lực hoặc việc điều trị bệnh có tạo khó khăn tài chính cho quý vị không?                 | 1 | 2 | 3 | 4 |

**Đối với những câu hỏi sau đây, khoanh tròn số từ 1 đến 7 phù hợp nhất**

|    |   |   |   |   |   |   |                  |
|----|---|---|---|---|---|---|------------------|
| 29 | Quý vị tự đánh giá như thế nào về sức khỏe tổng quát của mình trong tuần qua?             |   |   |   |   |   |                  |
|    | 1<br>(Rất tệ)   | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7<br>(Rất tuyệt) |
| 30 | Quý vị tự đánh giá như thế nào về chất lượng cuộc sống tổng quát của mình trong tuần qua? |   |   |   |   |   |                  |
|    | 1<br>(Rất tệ)   | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7<br>(Rất tuyệt) |

### PHỤ LỤC 3

#### Bảng phân loại mức độ lan rộng u màng não nền sọ theo Sekhar (1996)

1. Dựa vào sự liên quan của khối u với động mạch cảnh trong đoạn trong xoang hang và mức độ xâm lấn vào xoang hang

| Phân độ | Đặc điểm   |
|---------|--|
| I       | Tiếp xúc không gây hẹp đoạn động mạch cảnh trong |
| II      | Xâm lấn một phần vào xoang hang                  |
| III     | Gây hẹp đoạn động mạch cảnh trong                |
| IV      | Xâm lấn hoàn toàn vào xoang hang                 |
| V       | Xâm lấn động mạch cảnh trong và xoang hang       |

2. Dựa vào KT khối u và mức độ xâm lấn ra ngoài xoang hang

| Phân độ    | Đặc điểm  |
|------------|---|
| U khu trú  | $U < 3\text{cm}$ , xâm lấn vào khu vực lân cận của nền sọ |
| U lan rộng | $U > 3\text{cm}$ , xâm lấn vào nhiều khu vực của nền sọ   |

## PHỤ LỤC 4

### **Thông tin dành cho bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma quay**

Phương pháp xạ phẫu bằng dao gamma ra đời năm 1968 do giáo sư Larsleksell và Borje Larson (Thụy Điển) chế tạo ra hay còn gọi là dao gamma cổ điển. Hệ thống này là sự kết tinh những thành tựu công nghệ khoa học kỹ thuật, nó thực sự có ý nghĩa to lớn trong điều trị u não và một số bệnh lý sọ não, đặc biệt những khối u ở vị trí sâu trong hộp sọ. Sau đó hệ thống này phát triển rộng rãi trên toàn thế giới và trở thành một trong những phương pháp điều trị u não và một số bệnh lý sọ não.

Năm 2004, dựa trên nguyên lý hoạt động dao gamma cổ điển, người Mỹ đã chế tạo ra hệ thống xạ phẫu bằng dao gamma quay (Rotating Gamma Knife). Tháng 7 năm 2007, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai bắt đầu ứng dụng phương pháp xạ phẫu bằng dao gamma quay để điều trị cho những bệnh nhân u não và một số bệnh lý sọ não. Cho đến nay, đã có nhiều nghiên cứu báo cáo về kết quả điều trị u não và một số bệnh lý bằng phương pháp xạ phẫu dao gamma quay bước đầu mang lại kết quả khả quan. Bệnh nhân có chỉ định xạ phẫu bằng dao gamma quay của Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai được thông qua hội đồng hội chẩn bao gồm các giáo sư, tiến sĩ, bác sĩ nội thần kinh, ngoại thần kinh, ung thư, chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh, y học hạt nhân. Nhằm mục đích giúp cho bệnh nhân có chỉ định lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu nhất.

**Mục đích của nghiên cứu:** nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, cải thiện chất lượng sống, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

**Bệnh nhân được chỉ định xạ phẫu dao gamma quay cần phải làm gì?**

Tuân thủ theo chỉ định của hội đồng hội chẩn

Cung cấp cho bác sĩ về thông tin sức khỏe và tình trạng bệnh

**Bệnh nhân được xạ phẫu bằng dao gamma quay cần được biết gì?**



Được bác sĩ tư vấn và giải thích về quy trình điều trị, hiệu quả, tiên lượng điều trị. Tuân thủ chế độ sinh hoạt, lao động cũng như thời gian theo dõi, tái khám định kỳ.

### **Các nguy cơ có thể xảy ra trong và sau xạ phẫu?**

Một số bệnh nhân có cơ địa phản ứng quá mẫn với tia bức xạ: trong và ngay sau khi kết thúc tia xạ bệnh nhân có thể xuất hiện hiện tượng choáng váng, thở nhanh nông, vã mồ hôi, nôn. Những bệnh nhân này cần được đưa ra khỏi phòng xạ phẫu, nơi thoáng khí, nghỉ ngơi hoặc có thể sử dụng thuốc chống shock.

Phản ứng muộn hơn sau vài ngày có thể sau 1 vài tháng biểu hiện đau đầu, buồn nôn, nôn, chóng mặt, mất thăng bằng, mất ngủ, cảm giác ăn không ngon đây là dấu hiệu phù não, viêm bản sọ sau xạ phẫu. Những bệnh nhân này thông thường đáp ứng tốt với điều trị nội khoa.

Biến chứng muộn: có thể thoái hóa chất trắng, tỷ lệ này ít gặp và điều trị hỗ trợ bằng những thuốc bổ não.

### **Quyền lợi của người bệnh như thế nào?**

Bệnh nhân được lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu nhất nhằm mang lại hiệu quả cao nhất, an toàn nhất.

Bệnh nhân có thể từ chối không sử dụng phương pháp điều trị.

### **Bệnh nhân cần liên hệ với ai để được tư vấn?**

Bất kỳ lúc nào hoặc thời gian nào bệnh nhân đều có thể liên hệ với bác sĩ Nguyễn Thanh Hùng với số điện thoại: 0368616888

Hoặc Email: [hungnguyendrbm@gmail.com](mailto:hungnguyendrbm@gmail.com)

Hoặc thư qua đường bưu điện gửi về địa chỉ: Bác sĩ Nguyễn Thanh Hùng Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai 78 Giải Phóng- Đống Đa- Hà Nội.

## PHỤ LỤC 5

### **Bản chấp thuận tự nguyện tham gia nghiên cứu**

Tên đề tài: “Đánh giá kết quả điều trị u màng não nền sọ bằng dao Gamma quay”

Tôi:.....đồng ý tham gia nghiên cứu này.

Tôi xác nhận là:

1. Tôi được cung cấp và hiểu rõ những thông tin về tính chất, mục đích và thời gian của nghiên cứu này.
2. Tôi hoàn toàn tự do trong việc quyết định chấp nhận hay từ chối tham gia vào nghiên cứu này.
3. Tôi hiểu rằng mình có thể rút khỏi nghiên cứu này bất kỳ lúc nào
4. Những dữ liệu y khoa của tôi được bảo mật nghiêm ngặt và tôi chấp nhận cho việc sử dụng, tham khảo nó bởi những người có liên quan trong nghiên cứu này.

Họ và tên người tham gia nghiên cứu:.....

Chữ ký của người tham gia nghiên cứu:.....

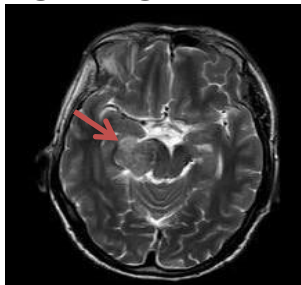
Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 20.....

## PHỤ LỤC 6 MINH HỌA KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Một số đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ



Hình ảnh u giảm tín hiệu trên T1W (Mã bệnh C71/507)



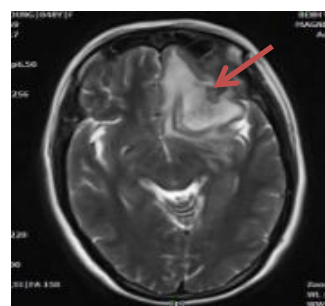
Hình ảnh u tăng tín hiệu trên T2W (Mã bệnh C71/507)



Đuôi màng cứng (Mã bệnh D32/190)



U ngấm thuốc mạnh (Mã bệnh D32/190)

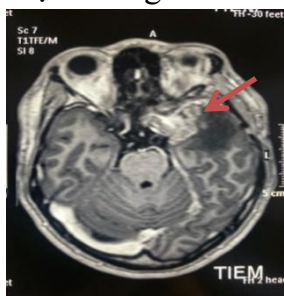


Phù não quanh u (Mã bệnh C71/74)

### 2. Ca lâm sàng kết quả điều trị

Bệnh nhân: N.Đ.L. Nam, 30 tuổi, vào viện ngày 27.07.2016, Mã HS: C71/387

Bệnh nhân vào viện với lý do đau đầu, động kinh. Chẩn đoán: u màng não vùng xương bướm xâm lấn thùy thái dương trái tái phát sau mổ, kích thước 3,6 x 3,4cm. Giải phẫu bệnh: u màng não thể biểu mô. Bệnh nhân có chỉ định xạ phẫu liều 14Gy (50% liều tại biên u). Số trường chiếu là 6 shot (3 shot cỡ 14; 3 shot cỡ 8). Thời gian xạ phẫu 35,4 phút. Sau xạ phẫu 3 năm: khối u đáp ứng tốt một phần, triệu chứng đau đầu và động kinh hết, bệnh nhân sinh hoạt và làm việc bình thường.



Trước xạ phẫu  
KT u: 3,6 x 3,4cm



Sau 1 năm  
KT u: 2,4 x 2,5cm



Sau 2 năm  
KT u: 2,2 x 3,1cm



Sau 3 năm  
KT u: 1,3x 2,3cm