

Kết quả bước đầu điều trị đa mô thức bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm có làm xét nghiệm methyl hóa MGMT tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Initial results of multidisciplinary treatment in glioblastoma patients with MGMT Methylation test at 108 Military Central Hospital

Nguyễn Xuân Kiên, Lê Văn Nguyên, Bùi Quang Biểu,
Trần Kim Thoa, Lê Mạnh Đức, Lê Văn Huân,
Nguyễn Thị Thanh Hương, Đào Anh Tuấn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu điều trị đa mô thức bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm tại Bệnh viện TWQĐ 108 và bước đầu đánh giá vai trò của của tình trạng methyl hóa MGMT cùng một số yếu tố ảnh hưởng trong tiên lượng bệnh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 21 bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022, được phẫu thuật, và hóa xạ trị, hóa trị bổ trợ theo sau. Đánh giá độc tính của hóa xạ trị, đáp ứng trên lâm sàng đối với các bệnh nhân còn u tồn dư, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng và tỷ lệ sống thêm cùng các yếu tố ảnh hưởng như tình trạng methyl hóa MGMT, IDH, KPS, mức độ phẫu thuật cắt u, chỉ số RPA. **Kết quả:** Trong nghiên cứu có 9/21 (42,9%) bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ u, 8/21 (38,1%) được cắt u một phần và 4/21 (19%) chỉ sinh thiết u. Tình trạng methyl hóa gen MGMT phát hiện trên 7/21 (33,3%), 50% bệnh nhân làm IDH có đột biến gen. Trên 12 bệnh nhân không cắt được toàn bộ u, sau hóa xạ trị được đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RANO cho thấy đa phần bệnh nhân ở trạng thái ổn định 58,3%, 4 bệnh nhân tiến triển (33,3%), 1 bệnh nhân đáp ứng một phần (8,3%). Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình là 367 ± 26 ngày. Sống thêm không tiến triển (PFS) trung vị ở nhóm nghiên cứu là 303 ngày. Tại thời điểm 6 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 81,2%, tỷ lệ sống thêm không tiến triển là 83,8%. OS trung bình của 2 nhóm bệnh nhân có tình trạng Methyl hóa MGMT và không methyl hóa MGMT lần lượt là: 322 ngày và 373 ngày ($p=0,75$), PFS trung bình của 2 nhóm có methyl hóa và không methyl hóa MGMT lần lượt là 326 ngày và 270 ngày ($p=0,6$). Tỷ lệ OS 6 tháng của nhóm cắt toàn bộ u là 100% trong khi ở nhóm không cắt được toàn bộ u là 70,7% ($p=0,17$). Tỷ lệ PFS 6 tháng của nhóm cắt toàn bộ u là 100%, nhóm không cắt được toàn bộ là 72,9% ($p=0,14$). Tỷ lệ OS 6 tháng của nhóm ≤ 50 tuổi và > 50 tuổi là 85,7% (trung bình 383 ngày) và 77,1% (trung bình 314 ngày), $p=0,55$. OS trung bình của nhóm có KPS trước phẫu thuật ≥ 90 cao hơn ở nhóm có KPS < 90 (392 ngày so với 197 ngày, $p=0,17$). PFS trung bình của nhóm KPS trước phẫu thuật ≥ 90 và < 90 là 317 ngày và 184 ngày ($p=0,14$). Tất cả bệnh nhân đều dung nạp điều trị tốt, không có độc tính nghiêm trọng đe dọa tính mạng của bệnh nhân. Tác dụng không mong muốn độ 3, 4 chỉ gặp ở 2 bệnh nhân có tăng men gan GOT/GPT (9,5%), còn lại hầu hết là độ 1, 2. **Kết luận:** Nghiên cứu đã đánh giá bước đầu điều trị bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm. Các kết quả thu được dựa trên đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển. Trong nghiên cứu của chúng tôi

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 31/3/2023

Người phản hồi: Nguyễn Xuân Kiên, Email: xuankienbv108@gmail.com – Bệnh viện TWQĐ 108

mặc dù có sự khác biệt khi so sánh OS, PFS dựa trên có tình trạng methyl hóa MGMT, đột biến gen IDH, nhóm tuổi, KPS, mức độ phẫu thuật cắt u nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu cần tiến hành trên cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi lâu dài để đánh giá chính xác hơn.

Từ khóa: U nguyên bào thần kinh đệm, methyl hóa MGMT.

Summary

Objective: To evaluate of the initial results of multidisciplinary treatment in glioblastoma patients at 108 Military Central Hospital and initial assessment of the role of MGMT methylation status and some influencing factors in prognosis. *Subject and method:* A prospective descriptive study of 21 glioblastoma patients underwent surgical resection followed by radiation and chemotherapy with alkylating agents, from January 2022 to December 2022 at 108 Military Central Hospital. *Result:* At operation, 9/21 (42.9%), 8/21 (38.1%) and 4/21 (19%) patients underwent gross total resection (GTR), partial resection (PR), and biopsy, respectively. 7/21 (33.3%) patients were found MGMT methylation. IDH1/IDH2 mutations were detected in 8/16 (50%) patients. In 12 patients who could not remove the entire tumor, after chemotherapy and radiotherapy, the response was assessed according to RANO criteria, showing that the majority of patients were in steady state 58.3%, 4 cases progressed (33.3%), 1 case of partial response (8.3%). The mean OS was 367 ± 26 days. Median PFS was 303 days. At 6 months, OS was 81.2%, PFS was 83.8%. Patients with a methylated MGMT promoter had a mean survival of 322 days, while those without methylation had a median survival of 373 days ($p=0.75$), the mean PFS of the 2 groups with MGMT methylated and unmethylated MGMT were 326 days and 270 days, respectively ($p=0.6$). The 6-month OS rate of the group with total tumor resection was 100% while that of the group without total tumor resection was 70.7% ($p=0.17$). The 6-month PFS rate of the group with total tumor resection was 100%, the group with no total tumor resection was 72.9% ($p=0.14$). The 6-month OS rate of the group ≤ 50 years old and > 50 years old were 85.7% (mean 383 days) and 77.1% (mean 314 days), $p=0.55$. The mean OS of the group with preoperative KPS ≥ 90 was higher than that of the group with KPS < 90 (392 days versus 197 days, $p=0.17$). The mean PFS of the preoperative KPS group ≥ 90 and < 90 were 317 days and 184 days ($p=0.14$). All patients tolerated the treatment well, with no serious life-threatening toxicity. Undesirable effects of grade 3, 4 were only seen in 2 patients with elevated liver enzymes GOT/GPT (9.5%), most of the rest were grade 1, 2. *Conclusion:* The study evaluated the initial treatment of patients with glioblastoma. The results obtained were based on the assessment of overall survival and progression-free survival. In our study, although there was a difference when comparing OS, PFS based on MGMT methylation status, IDH gene mutation, age group, KPS, level of tumor resection but not statistically significant enough. The study needs to be conducted with a larger sample size and long-term follow-up for a more accurate assessment.

Keywords: Glioblastoma, MGMT methylation.

1. Đặt vấn đề

U nguyên bào thần kinh đệm là loại u ác tính thường gặp nhất ở hệ thần kinh trung ương, chiếm 50% các khối u thần kinh đệm. Phẫu thuật lấy tối đa u, đảm bảo an toàn chức năng, sau đó hóa xạ trị đồng thời và hóa trị bổ trợ (Temozolomide) là phác đồ chuẩn trong điều trị u nguyên bào thần kinh đệm [7]. Điều trị u nguyên bào thần kinh đệm đa mô thức nhưng còn nhiều khó khăn và cho kết quả kém, thời

gian sống thêm toàn bộ trung vị chỉ đạt từ 14-21 tháng [4, 6]. Một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân GBM như: Tuổi, chỉ số toàn trạng, mức độ phẫu thuật cắt u, vị trí khối u ở vùng chức năng hay không... Ngoài ra, còn có yếu tố tiên lượng về sinh học phân tử: Đột biến gen IDH1/2 và về tình trạng Methyl hóa gen MGMT (O6 -methylguanine-DNA methyltransferase) [3]. Tình trạng Methyl hóa MGMT được xem là dự báo được đáp ứng của khối u GBM với điều trị hóa

chất dựa trên temozolomide [3]. Sở dĩ vậy là vì MGMT là một enzyme sửa chữa DNA giúp đảo ngược tổn thương DNA do các tác nhân alkyl hóa gây ra, dẫn đến khối u kháng lại TMZ và hóa trị dựa trên nitrosourea. Methyl hóa gen MGMT sẽ bất hoạt MGMT, làm cho khối u nhạy cảm hơn với điều trị bằng các tác nhân alkyl hóa. Các nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng, tình trạng methyl hóa MGMT có liên quan đến tiên lượng và lợi ích của việc điều trị cũng như cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân GBM [2, 10]. Tại Bệnh viện TWQĐ 108, các bệnh nhân GBM đều được hội chẩn tiểu ban ung thư đầy đủ, điều trị theo phác đồ chuẩn: Phẫu thuật tối đa u, đảm bảo chức năng thần kinh, hóa xạ trị đồng thời và hóa trị bổ trợ theo sau với temozolomide. Tuy nhiên, chúng tôi mới bắt đầu triển khai xét nghiệm tình trạng methyl hóa gen MGMT cho bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm từ đầu năm 2022 đến nay. Chính vì thế, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả bước đầu điều trị đa mô thức bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm tại Bệnh viện TWQĐ 108. Bước đầu đánh giá vai trò của tình trạng methyl hóa MGMT và một số yếu tố ảnh hưởng trong tiên lượng bệnh.*

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 21 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán u nguyên bào thần kinh đệm tại Bệnh viện TWQĐ 108, từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022. Các bệnh nhân đều được tiến hành phẫu thuật, xét nghiệm tình trạng methyl hóa gen MGMT, hóa xạ trị đồng thời và hóa trị bổ trợ cùng temozolomide.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Giải phẫu bệnh: U nguyên bào thần kinh đệm.

Có làm xét nghiệm tình trạng methyl hóa gen MGMT.

Chỉ số toàn trạng: KPS \geq 60.

Chức năng các cơ quan và xét nghiệm trong giới hạn cho phép PT, hóa xạ trị.

BN có đầy đủ hồ sơ theo dõi và tái khám định kỳ.

BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Giải phẫu bệnh không phải là GBM, bao gồm Gliosarcoma.

Chỉ số toàn trạng: KPS < 60.

BN có bệnh lý nặng kết hợp khác hoặc đang mắc loại bệnh lý ung thư khác.

BN đã xạ trị vùng não trước đó.

BN không có đầy đủ hồ sơ theo dõi và không tái khám định kỳ.

BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Quy trình điều trị

Đánh giá trước điều trị: Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh MRI, đánh giá chỉ số toàn trạng KPS, và khả năng phẫu thuật, hội chẩn Tiểu ban ung thư thần kinh sọ não.

Phẫu thuật: Bệnh nhân được phẫu thuật cắt u tối đa, ưu tiên bảo tồn chức năng thần kinh, có thể phẫu thuật cắt u hoàn toàn, cắt u gần hoàn toàn, cắt u một phần hoặc chỉ là sinh thiết u. Phẫu thuật dưới hướng dẫn định vị hình ảnh (Navigation-guided surgery), siêu âm trong mổ, kết hợp sử dụng chất chỉ thị màu xác định ranh giới khối u nhằm tăng khả năng cắt tối đa u.

Chẩn đoán mô học và sinh học phân tử: Sau khi phẫu thuật, bệnh nhân được gửi bệnh phẩm làm giải phẫu bệnh lý (Nhuộm HE, hóa mô miễn dịch, bao gồm IDH1/IDH2), xét nghiệm sinh học phân tử xác định tình trạng Methyl hóa gen MGMT.

Xạ trị bổ trợ: Liều xạ trị: 45-46Gy, 1,8-2Gy/1fx (1fx = 1 phân liều), sau đó nâng liều lên 59,4-60Gy. Đối với các khối u kích thước rất lớn, gần cơ quan lành cần bảo vệ thì có thể giảm liều 54-55,8Gy, 1,8Gy/1fx hoặc 57Gy, 1,9Gy/1fx. Đối với bệnh nhân tuổi cao (> 70) hoặc toàn trạng kém: Có thể áp dụng liều xạ giảm phân liều 40,05Gy/15fx hoặc 34Gy/10fx. GTV45-46 được xác định bao gồm phần u ngấm thuốc trên T1W + T2W/FLAIR, CTV45-46 được tính từ GTV45-46 + 2-2,5cm. GTV59,4-60 bao gồm phần u ngấm thuốc và khoang phẫu thuật. CTV59,4-60 được xác định từ GTV59,4-60 + 2cm. Thể tích bia lập kế hoạch PTV từ CTV+1-3mm. Sau 20fx chụp MRI sọ não đánh giá đáp ứng điều trị và lập lại kế hoạch xạ trị tiếp theo.

Hóa trị: Temozolomide 75mg/m²/ngày \times 7 ngày/tuần trong thời gian xạ trị. Hóa chất bổ trợ: sau hóa xạ trị 1 tháng, temozolomide 150-200mg/m²/ngày \times 5 ngày/tháng \times 6-12 tháng.

Đánh giá độc tính và đáp ứng điều trị: Đánh giá độc tính hóa - xạ hàng tuần, hàng tháng theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Mỹ CTCAE 4.03. Đánh giá đáp ứng sau hóa xạ trị 1 tháng đầu tiên và sau mỗi 3-6 tháng sau. Sử dụng tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng RANO dựa trên chẩn đoán hình ảnh (MRI), tình trạng lâm sàng, tình trạng phụ thuộc corticoid.

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Thời gian sống thêm được tính từ ngày bệnh nhân phẫu thuật cho đến ngày bệnh nhân tử vong hoặc ngày theo dõi cuối cùng. Biểu diễn sống thêm bằng đường cong Kaplan-Meier. Các kết quả trong nghiên cứu sử dụng khoảng tin cậy 95% với giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Đặc điểm chung nhóm BN nghiên cứu

Từ tháng 01/2022 đến 12/2022 chúng tôi tiến hành theo dõi nghiên cứu trên 21 bệnh nhân u

nguyên bào thần kinh đệm tại Bệnh viện TWQĐ 108. Các bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật, xét nghiệm tình trạng methyl hóa gen MGMT, hóa xạ trị đồng thời và hóa trị bổ trợ cùng temozolomide.

Nghiên cứu gồm 16 nam (76,2%) và 5 nữ (23,8%), với độ tuổi trung bình là 50 tuổi. Kết quả của chúng tôi tương đương với các tác giả khác trên thế giới nhận thấy GBM chủ yếu gặp ở nam giới và ở độ tuổi 50 [7, 9]. Đa số các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt, KPS từ 90 trở lên chiếm 66,7%. Về vị trí u thường gặp nhất là vùng chẩm, sau đó vùng trán và đỉnh, chiếm tỷ lệ lần lượt là 33,3%, 28,6% và 28,6%. Triệu chứng thường gặp nhất là đau đầu (66,7%), yếu liệt chi (38,1%), rối loạn ý thức (hay quên, trí nhớ giảm, lú lẫn 33,3%). Hầu hết các khối u đều có ngấm thuốc (100%) và phù não (85,7%), kích thước lớn nhất trung bình là $47 \pm 15,9$ mm.

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Thông tin	n (%)	Thông tin	n (%)
Tuổi	50,1 ± 17,6	Đường kính lớn nhất	47 ± 15,9mm
Giới		Chỉ số KPS trước PT	
Nam	16/21 (76,2%)	KPS ≥ 90	14/21 (66,7%)
Nữ	5/21 (23,8%)	KPS < 90	7/21 (33,3%)
Triệu chứng		Vị trí u	
Đau đầu	14/21 (66,7%)	Trán	6/21 (28,6%)
Động kinh	4/21 (19%)	Đỉnh	6/21 (28,6%)
Nôn, buồn nôn	6/21 (28,6%)	Thái dương	2/21 (9,5%)
Rối loạn ý thức	7/21 (33,3%)	Chẩm	7/21 (33,3%)
Liệt chi	8/21 (38,1%)	Phù não	18/21 (85,7%)
Giảm/mất cảm giác	4/21 (19%)	Ngấm thuốc	21/21 (100%)
Rối loạn thăng bằng	5/21 (23,8%)		
Rối loạn ngôn ngữ	3/21 (14,3%)		
MGMT		IDH	
Methyl hóa	7/21 (33,3%)	Dương tính	8/16 (50%)
Không methyl hóa	14/21 (66,7%)	Âm tính	8/16 (50%)
RPA		Mức độ cắt u	
3	8/21 (38,1%)	Toàn bộ	9/21 (42,9%)
4	9/21 (42,9%)	Cắt một phần	8/21 (38,1%)
5	3/21 (14,3%)	Sinh thiết	4/21 (19%)
6	1/21 (4,8%)		

Thời gian theo dõi trung bình: 190 ± 89 ngày (72-417 ngày)

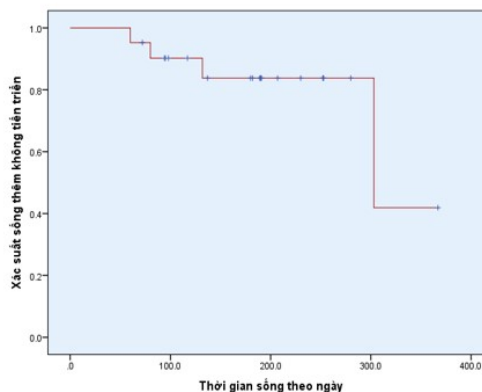
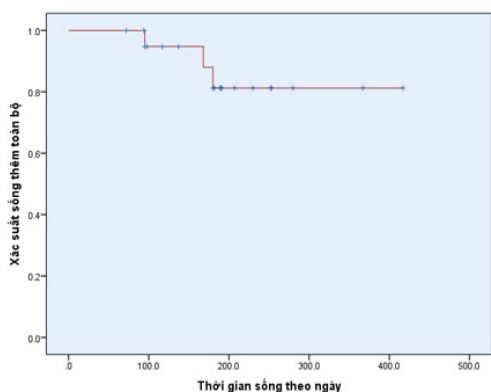
Trong nghiên cứu có 9/21 (43%) bệnh nhân được phẫu thuật cắt u toàn bộ, 38% cắt một phần u và 19% chỉ sinh thiết tổn thương. Trên 12 bệnh nhân không cắt được toàn bộ u, sau hóa xạ trị được đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RANO cho thấy đa phần bệnh nhân ở trạng thái ổn định 58,3%, 4 bệnh nhân tiến triển (33,3%), 1 bệnh nhân đáp ứng một phần (8,3%), điều này có thể do thời gian theo dõi còn ngắn nên chưa đánh giá đầy đủ tác dụng của hóa xạ trị. Chúng tôi cũng phát hiện 7/21 (33,3%) bệnh nhân có tình trạng Methyl hóa MGMT và 14/21

(66,7%) bệnh nhân không phát hiện được. Bên cạnh đó 50% bệnh nhân có làm đột biến gen IDH1/IDH2 cho kết quả dương tính (8/16).

Bảng 2. Đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RANO

Đáp ứng	n	Tỷ lệ %
Một phần	1	8,3
Bệnh ổn định	7	58,3
Bệnh tiến triển	4	33,3

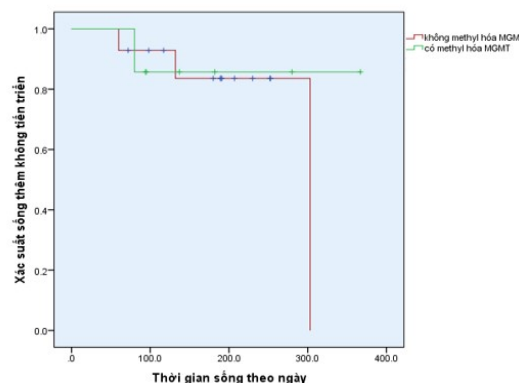
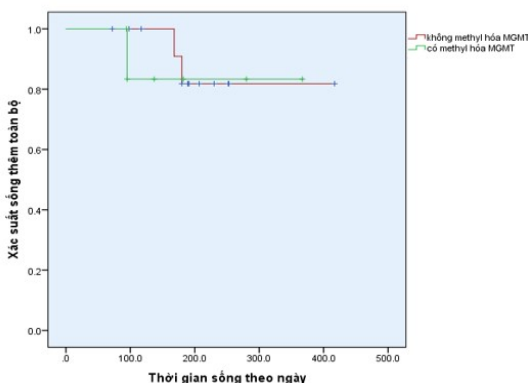
3.2. Đánh giá sống thêm và các yếu tố liên quan



Hình 1. Đường cong Kaplan-Meier biểu diễn sống thêm OS và PFS.

Các bệnh nhân được theo dõi trung bình là 190 ± 89 ngày (72-417 ngày). Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình là 367 ± 26 ngày. Sống thêm không tiến triển (PFS) trung vị ở nhóm nghiên cứu là 303 ngày. Kết quả này tương tự nhiều nghiên cứu với PFS trung vị từ 7-12 tháng [4, 5]. Tại thời điểm 6

tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 81,2%, tỷ lệ sống thêm không tiến triển là 83,8%. Trong nghiên cứu EORTC/NCIC của tác giả Stupp tỷ lệ này lần lượt là 86,3% và 53,9% [7]. Có sự khác biệt về PFS có thể do số lượng và đặc điểm bệnh nhân của 2 nghiên cứu khác nhau.



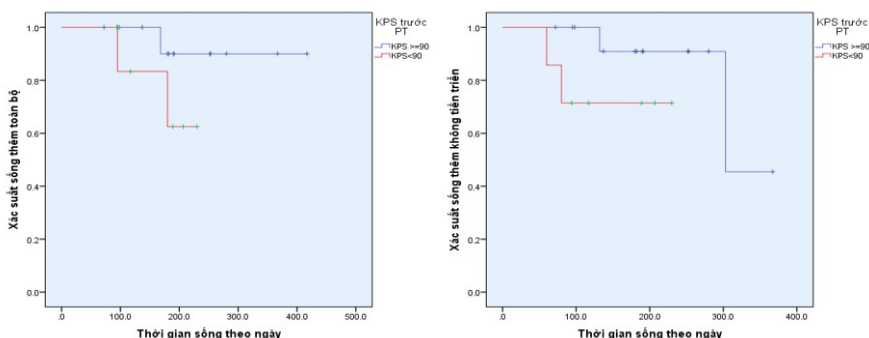
Hình 2. Đường cong Kaplan-Meier biểu diễn OS, PFS theo tình trạng methyl hóa gen MGMT

So sánh thời gian OS trung bình của 2 nhóm bệnh nhân có tình trạng methyl hóa MGMT và không methyl hóa MGMT lần lượt là: 322 ngày và 373 ngày ($p=0,75$), PFS trung bình của 2 nhóm có Methyl hóa và không methyl hóa MGMT lần lượt là 326 ngày và 270 ngày ($p=0,6$). Các nghiên cứu trước đây đều khẳng định tình trạng Methyl hóa là yếu tố tiên lượng độc lập về thời gian sống thêm ở bệnh nhân GBM, cả PFS và OS đều cao hơn rõ rệt ở nhóm có tình trạng Methyl hóa MGMT so với nhóm không methyl hóa [2, 3, 9, 10]. MGMT là một enzyme sửa chữa DNA giúp đảo ngược tổn thương DNA do các tác nhân alkyl hóa gây ra, dẫn đến khối u kháng lại TMZ và hóa trị dựa trên nitrosourea. Methyl hóa gen MGMT sẽ bất hoạt MGMT, làm cho khối u nhạy cảm hơn với phương pháp hóa trị bằng các tác nhân alkyl hóa. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 9/21 (33,3%) bệnh nhân có tình trạng Methyl hóa MGMT, tương tự như của tác giả Roh và cộng sự [5], nhưng thấp hơn của các tác giả Mateusz Szyberg là 43% [9] và tác giả Abhinav và cộng sự là 59,6% [1]. Kết quả chúng tôi chưa thấy được sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê về OS, PFS, có thể là do số lượng bệnh nhân chưa nhiều và thời gian theo dõi chưa đủ dài.

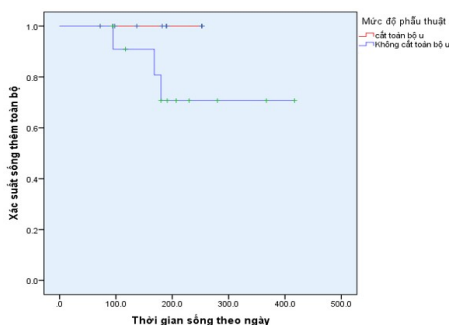
Chúng tôi cũng đánh giá sống thêm giữa 2 nhóm bệnh nhân có IDH dương tính và IDH âm tính, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (OS, PFS 6 tháng của nhóm bệnh nhân có IDH dương tính và IDH âm tính là 100% và 75% tương ứng, $p>0,05$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi OS trung bình của nhóm có KPS trước phẫu thuật ≥ 90 cao hơn ở nhóm có KPS < 90 (392 ngày so với 197 ngày, $p=0,17$). PFS trung bình của nhóm KPS trước phẫu thuật ≥ 90 và < 90 là 317 ngày và 184 ngày ($p=0,14$). Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu trước đây cũng nhận thấy rằng chỉ số RPA 3, 4 có tiên lượng về thời gian sống tốt hơn nhóm có RPA 5, 6 [6]. OS trung bình của nhóm có chỉ số tiên lượng RPA 3, 4 so với nhóm RPA 5, 6 là: 377 ngày và 196 ngày ($p=0,45$). PFS trung bình của nhóm có chỉ số tiên lượng tốt RPA 3,4 so với nhóm RPA 5,6 là: 303 ngày và 193 ngày ($p=0,49$).



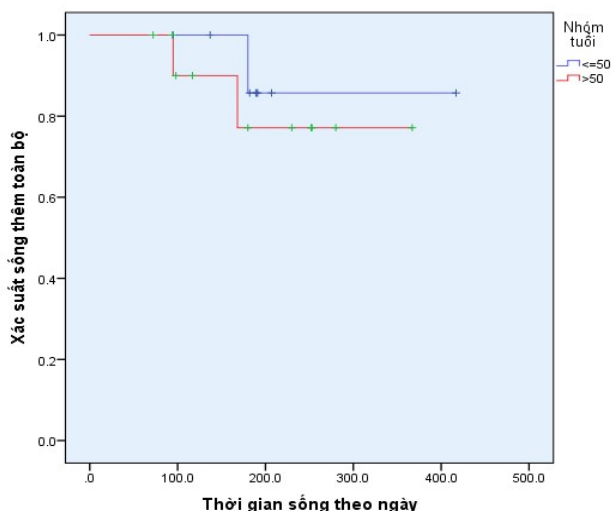
Hình 3. Đường cong Kaplan-Meier biểu diễn OS, PFS theo chỉ số toàn trạng KPS

Tỷ lệ OS 6 tháng của nhóm cắt toàn bộ u là 100% trong khi ở nhóm không cắt được toàn bộ u là 70,7% ($p=0,17$). Tỷ lệ PFS 6 tháng của nhóm cắt toàn bộ u là 100%, nhóm không cắt được toàn bộ là 72,9% ($p=0,14$).



Hình 4. Đường cong Kaplan-Meier biểu diễn OS theo mức độ phẫu thuật cắt u

Khi phân tích sống thêm theo nhóm tuổi, nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy nhóm tuổi trẻ hơn cho tiên lượng tốt hơn giống như các nghiên cứu của Stupp R [6] và của Roh và cộng sự [5], mặc dù nghiên cứu của chúng tôi sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ OS 6 tháng của nhóm ≤ 50 tuổi và > 50 tuổi là 85,7% (trung bình 383 ngày) và 77,1% (trung bình 314 ngày), $p=0,55$.



Hình 5. Đường cong Kaplan-Meier biểu diễn OS theo phân nhóm tuổi

3.3. Về tác dụng không mong muốn trong và sau hóa xạ trị

Bảng 3 trình bày về tác dụng không mong muốn trong và sau hóa xạ trị. Kết quả cho thấy tất cả bệnh nhân đều dung nạp điều trị tốt, không có độc tính nghiêm trọng đe dọa tính mạng của bệnh nhân. Tác dụng không mong muốn độ 3, 4 chỉ gặp ở 2 bệnh nhân có tăng men gan GOT/GPT (9,5%), còn lại đa phần là độ 1, 2. Tác dụng không mong muốn thường gặp và rõ rệt nhất là 100% có rụng tóc, trong đó 16/21 (76,2%) rụng tóc độ 2. Sau đó biểu hiện mệt mỏi gặp 52,4%, đau đầu 42,9%, giảm trí nhớ 28,5%. Không có bệnh nhân nào viêm phổi do hóa xạ. Trên hệ tạo huyết, hạ bạch cầu độ 1,2 là 19%, Hạ tiểu cầu độ 1,2 chiếm tỷ lệ 9,5%. Tăng men gan độ 1,2 gặp ở 7/21 bệnh nhân (33,3%). Các tác dụng trên đều nhẹ và xử trí kịp thời, phù hợp, đảm bảo bệnh nhân dung nạp điều trị được. Điều này cho thấy tính an toàn của phác đồ hóa xạ sử dụng temozolomide. Các kết quả của chúng tôi cơ bản tương tự như của tác giả Stupp, cho thấy các tác dụng không mong muốn không quá nhiều và chủ yếu ở độ 1, 2 [7, 8].

Bảng 3. Tác dụng phụ trong và sau hóa xạ

Tác dụng phụ	n	%
Mệt mỏi độ 1	11	52,4
Chán ăn	3	14,3
Buồn nôn và nôn độ 1	5	23,8

Tác dụng phụ	n	%
Rụng tóc độ 1	5	23,8
Rụng tóc độ 2	16	76,2
Đau đầu độ 1	9	42,9
Mất ngủ độ 1	3	14,3
Giảm trí nhớ - Độ 1	5	23,8
Giảm trí nhớ - Độ 2	1	4,8
Liệt độ 1	3	14,3
Liệt độ 3	1	4,8
Hạ tiểu cầu độ 1	1	4,8
Hạ tiểu cầu độ 2	1	4,8
Tăng GOT/GPT		
Độ 1, 2	7	33,3
Độ 3, 4	2	9,5
Hạ bạch cầu độ 1	3	14,3
Hạ bạch cầu độ 2	1	4,8

4. Kết luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tất cả bệnh nhân đều dung nạp điều trị tốt, độc tính chấp nhận được, không có độc tính nghiêm trọng đe dọa tính mạng của bệnh nhân. Trong số các bệnh nhân còn tồn dư u, được điều trị hóa xạ trị bổ trợ cho kết quả đáp ứng 1 phần là 8,3%, bệnh ổn định 58,3% và tiến triển 33,3%. Nghiên cứu của chúng tôi thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 367 ± 26 ngày. Sống thêm không tiến triển trung vị ở nhóm nghiên cứu là 303 ngày. Tại thời điểm 6 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 81,2%, tỷ lệ sống thêm không tiến triển là 83,8%. Chúng tôi đã so sánh thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển ở các nhóm bệnh nhân có tình trạng Methyl hóa MGMT và không Methyl hóa MGMT, nhận thấy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Các yếu tố tiên lượng khác được khẳng định là có ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và thời gian sống thêm như chỉ số toàn trạng, chỉ số RPA, tuổi, mức độ phẫu thuật cắt u, đột biến gen IDH, cũng được phân tích nhưng không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê giống như các nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu cần tiến hành trên cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi lâu dài để đánh giá chính xác hơn.

Tài liệu tham khảo

1. Abhinav K, Aquilina K, Gbejuade H, La M, Hopkins K, Iyer V (2013) *A pilot study of glioblastoma multiforme in elderly patients: Treatments, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) methylation status and survival*. Clin. Neurol. Neurosurg 115: 1375-1378. [CrossRef] [PubMed].
2. Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, Joodi M, Joudi Mashhad M, Hassanian SM, Anvari K, Avan, A (2018) *The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials*. J. Cell. Physiol 233: 378-386. [CrossRef] [PubMed].
3. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al (2005) *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma*. N Engl J Med 352: 997-1003.
4. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL et al (2011) *Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme*. J Clin Oncol 29: 142-148.
5. Roh et al (2017) *Long-term outcomes of concomitant chemoradiotherapy with temozolomide for newly diagnosed glioblastoma patients*. Medicine 96: 27.
6. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al (2009) *Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial*. Lancet Oncol 10: 459-466.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. N Engl J Med 352: 987-996.
8. Salvatore Parisiet et al () *Temozolomide and Radiotherapy versus Radiotherapy Alone in High Grade Gliomas: A Very Long Term Comparative Study and Literature Review*.
9. Szyłberg, M, Sokal, P, Sledzińska P, Bebyn M, Krajewski S, Szyłberg Ł, Szyłberg A, Szyłberg T, Krystkiewicz K, Birski M, et al (2022) *MGMT Promoter Methylation as a Prognostic Factor in Primary Glioblastoma: A Single-Institution Observational Study*. Biomedicines 10: 2030.
10. Yuan G, Niu L, Zhang Y, Wang X, Ma K, Yin H, Dai J, Zhou W, Pan Y (2017) *Defining Optimal Cutoff Value of MGMT Promoter Methylation by ROC analysis for clinical setting in glioblastoma patients*. J. Neurooncol 133: 193-201. [CrossRef] [PubMed].