

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN U TUYẾN YÊN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG GAMMA KNIFE TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Văn Đô¹; Vũ Văn Hòe²
Nguyễn Văn Hưng²; Nguyễn Văn Khôi³

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân u tuyến yên được điều trị bằng Gamma knife tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 81 bệnh nhân với chẩn đoán xác định u tuyến yên tái phát hoặc không phẫu thuật được tại đơn vị Gamma Knife, Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01 - 2012 đến 12 - 2016. **Kết quả:** 23 bệnh nhân u tăng nội tiết tố và 58 bệnh nhân u không tăng nội tiết tố. Tuổi trung bình $43,35 \pm 11,98$, nhỏ nhất 18 tuổi, lớn nhất 73 tuổi. Thể tích u tuyến yên trung bình $5.553,73 \pm 2.991,15$ ml. 15 trường hợp tăng tiết PRL và 10 trường hợp u tăng GH. Sau xạ trị, 52 trường hợp (64,2%) u đáp ứng với xạ trị. Thời điểm u bắt đầu giảm kích thước đáp ứng với xạ trị từ tháng thứ 12 sau xạ trị. 2 bệnh nhân tăng kích thước u sau thời gian theo dõi, tỷ lệ kiểm soát u 79/81 (97,5%). 13,3% bệnh nhân và 46,7% bệnh nhân có nồng độ GH về mức bình thường ở tháng thứ 36 và 40 sau xạ trị. Nồng độ PLR về mức bình thường sau xạ trị: 10% bệnh nhân ở tháng thứ 18 và 20% bệnh nhân ở tháng thứ 36. Thời điểm đáp ứng điều trị của nồng độ PRL từ tháng thứ 6 sau xạ trị. 66,7% bệnh nhân biến chứng sau xạ trị. **Kết luận:** xạ trị u tuyến yên có kết quả tốt, tỷ lệ kiểm soát u cao sau thời gian theo dõi dài. Triệu chứng lâm sàng và nồng độ nội tiết trong máu đáp ứng với điều trị xạ trị.

* Từ khoá: U tuyến yên; Xạ trị; Đáp ứng lâm sàng, cận lâm sàng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến yên (UTY) chiếm 10 - 15% các u nguyên phát trong sọ, là u lành, phát triển từ mô tuyến yên hay từ vết tích phôi thai của túi Rathke, ước tính tỷ lệ bệnh lưu hành từ 15 - 18/100.000 dân và đứng thứ ba sau u tế bào thần kinh đệm và u màng não [2]. Do đặc điểm vị trí giải phẫu và chức năng nội tiết của tuyến yên ra nên tuyến yên chỉ được chẩn đoán khi gây ra các rối loạn, thường gặp hội chứng khối u và hội chứng nội tiết. Tuy nhiên,

khá nhiều khối u không gây triệu chứng, vì thế không được chẩn đoán trong suốt cuộc đời. Trong những năm gần đây, nhờ sự phát triển của ngành chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt MRI, ngày càng phát hiện nhiều trường hợp mắc UTY hơn. Mục đích chính của các phương pháp điều trị là loại bỏ hoặc khống chế khối u, nhưng vẫn đảm bảo chức năng nội tiết của tuyến yên, ức chế hoặc giảm bài tiết hormon do u gây ra, ít xâm hại nhất đến tổ chức xung quanh [3, 4]. Xạ trị UTY được thực hiện trên thế giới từ những năm 1900,

1. Bệnh viện Chợ Rẫy

2. Bệnh viện Quân y 103

3. Học viện Quân y

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Văn Đô (docrhvn@gmail.com)

Ngày nhận bài: 10/07/2019; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 07/08/2019

Ngày bài báo được đăng: 27/08/2019

liên tục cải tiến, phát triển kỹ thuật và cho kết quả khả quan về hiệu quả sớm cũng như theo dõi lâu dài sau xạ trị [5]. Trong những năm gần đây, tại Việt Nam, một số cơ sở đã kết hợp xạ trị cho các trường hợp UTY. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về xạ trị Gamma cho bệnh nhân (BN) UTY còn sót hoặc tái phát sau mổ. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng của BN UTY được điều trị bằng Gamma knife tại Bệnh viện Chợ Rẫy.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

81 BN được chẩn đoán xác định u tuyến yên đã phẫu thuật, được khám, điều trị và theo dõi tại đơn vị Gamma Knife, Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01 - 2012 đến 12 - 2016.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán xác định UTY và phẫu thuật lấy u. Kết quả giải phẫu bệnh là u tuyến yên. BN được chụp MRI đánh giá còn u sau phẫu thuật hoặc u tái phát sau phẫu thuật. BN được chỉ định kết hợp điều trị bổ túc bằng phương pháp xạ phẫu, hệ thống xạ phẫu Leksell Gamma Knife tại đơn vị Gamma Knife, Bệnh viện Chợ Rẫy.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

* *Tiêu chuẩn chẩn đoán u còn lại sau phẫu thuật:* trường hợp UTY được mổ lấy u, có bằng chứng còn u, ghi nhận trong

tường trình phẫu thuật và trên hình ảnh chụp MRI ít nhất 3 tháng sau phẫu thuật.

* *Tiêu chuẩn chẩn đoán u tái phát sau phẫu thuật:* trường hợp UTY được mổ lấy u, có bằng chứng trên hình ảnh chụp MRI tăng kích thước so u với 6 tháng trước. Chẩn đoán UTY theo Hiệp hội U não Mỹ (ABTA) [1]. Chẩn đoán xác định UTY dựa vào mô bệnh học hoặc UTY trên MRI sọ não.

Chẩn đoán thể bệnh UTY theo hormon: u tăng nội tiết tố (NTN): tăng một hoặc nhiều hormon (PRL, ACTH, TSH, FSH, GH, LH); u không tăng NTT: không tăng bất kỳ hormon tuyến yên nào.

BN được theo dõi sau xạ trị bằng MRI và xét nghiệm nội tiết tại thời điểm 3, 6, 12, 18, 24, 36, 40, 46 và 60 tháng. Tiêu chuẩn nồng độ hormon bình thường ở người trưởng thành theo Molina [6] (Hội Nội tiết học Lâm sàng Mỹ).

Suy tuyến yên khi một hoặc nhiều hormon tuyến yên giảm dưới ngưỡng giới hạn của nhóm tham chiếu trừ hormon GH và ACTH.

Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tuyến yên theo Nemes [7]. Liều xạ trị được cấp theo Hướng dẫn của RTOG 90-05 (Radiation therapy oncology group) [7], liều xạ phẫu theo kích thước và thể tích u. Đáp ứng điều trị của kích thước khối u theo tiêu chuẩn RECIST.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, hình ảnh u trên MRI được thu thập trong quá trình điều trị BN. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

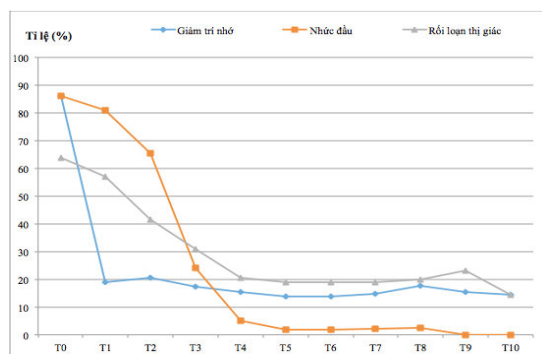
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu.

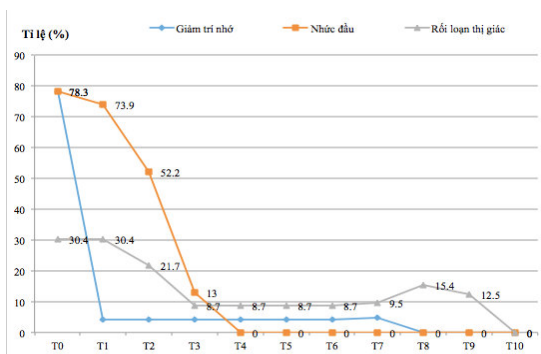
	Nhóm u tăng NTT (n = 23)	Nhóm u không tăng NTT (n = 58)	Nhóm nghiên cứu (n = 81)	p
Giới tính (n, %)				
Nam	11 (47,8)	27 (44,6)	38 (46,9)	NA
Nữ	12 (52,2)	31 (53,4)	43 (53,1)	
Tuổi trung bình (năm)	39,48 ± 12,12	44,88 ± 11,67	43,35 ± 11,98	NA
Thời gian từ phẫu thuật đến khi xạ trị (tuần)	9,39 ± 4,06	10,26 ± 5,66	10,01 ± 5,25	0,506
Triệu chứng chèn ép (n; %)				
Giảm trí nhớ	1 (4,3)	12 (20,7)	13 (16)	0,071
Nhức đầu	18 (78,3)	50 (86,2)	68 (84)	0,380
Rối loạn thị giác	7 (30,4)	37 (63,8)	44 (54,3)	0,007
Triệu chứng nội tiết (n; %)				
Tiết sữa	5 (21,7)	1 (1,7)	6 (7,4)	0,002
Suy tuyến yên	6 (26,1)	19 (32,8)	25 (30,9)	0,558
Rối loạn kinh nguyệt	2 (8,7)	6 (10,8)	8 (9,9)	0,823
Thiếu năng tình dục	3 (13)	8 (13,8)	11 (13,6)	0,929
To đầu chi	14 (60,9)	0	14 (17,3)	< 0,001
Thể tích u trước xạ (mm ³)	4835,26 ± 2722,11	5835,64 ± 3066,98	5553,73 ± 2991,15	0,175
Phân độ KNOSP				
Độ 0	1 (4,3)	2 (3,4)	3 (3,7)	0,357
Độ 1	1 (4,3)	0	1 (1,2)	
Độ 2	8 (34,8)	17 (29,3)	25 (30,9)	
Độ 3	12 (52,2)	30 (51,7)	42 (51,9)	
Độ 4	1 (4,3)	9 (15,5)	10 (12,3)	
Suy tuyến yên	11 (47,8)	32 (53,1)		0,550
Liều xạ trị	17,74 ± 2,28	15,55 ± 2,07	16,17 ± 2,33	< 0,001

Bảng 2: Biến chứng sau xạ trị.

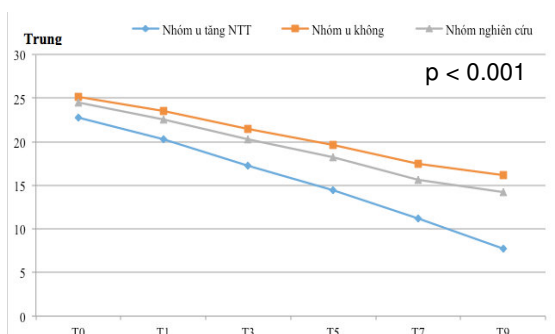
Biến chứng xạ trị		Nhóm u tăng NTT (n = 23)	Nhóm u không tăng NTT (n = 58)	Nhóm nghiên cứu (n = 81)	p
Biến chứng chung	Có	16 (69,9)	38 (65,5)	54 (66,7)	0,727
Nhức đầu	Có	5 (21,7)	12 (20,7)	17 (21,0)	0,917
Buồn nôn	Có	5 (21,7)	10 (17,2)	15 (18,5)	0,638
Chán ăn	Có	6 (26,1)	16 (27,6)	22 (27,2)	0,891
Khô miệng	Có	8 (34,8)	18 (31,0)	26 (32,1)	0,745
Mất ngủ	Có	4 (17,4)	15 (25,9)	19 (23,5)	0,417
Rụng tóc	Có	7 (30,4)	6 (10,3)	13 (16,0)	0,026



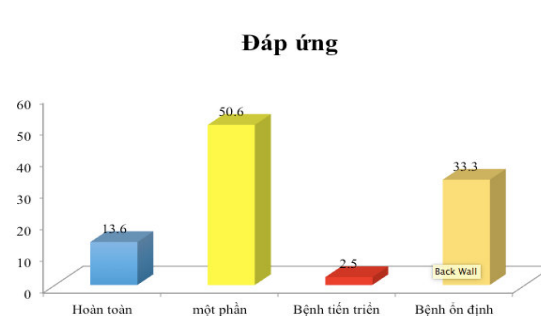
Biểu đồ 1: Đáp ứng lâm sàng của nhóm u không tăng NTT (n = 58).



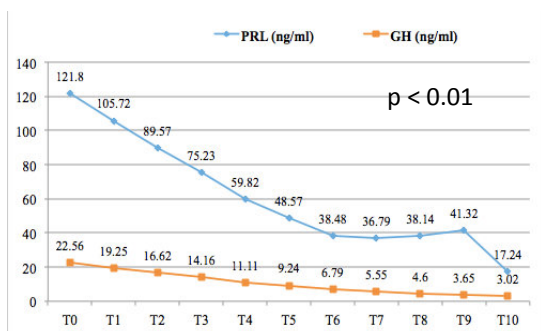
Biểu đồ 2: Đáp ứng lâm sàng của nhóm u tăng NTT (n = 23).



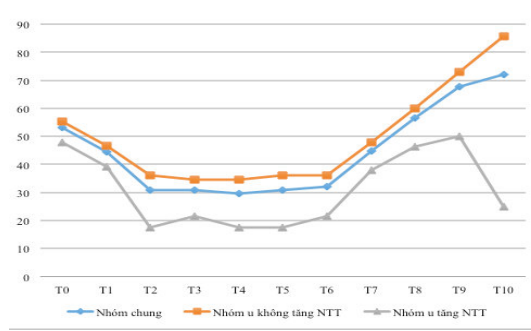
Biểu đồ 3: Đáp ứng kích thước khối u sau xạ trị.



Biểu đồ 4: Đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn RECIST.



Biểu đồ 5: Đáp ứng điều trị của các chất nội tiết (n = 23).



Biểu đồ 6: Suy tuyến yên theo thời gian theo dõi.

(T0: Trước xạ (n = 81); T1: Sau xạ 3 tháng (n = 81); T2: Sau xạ 6 tháng (n = 81); T3: Sau xạ 12 tháng (n = 81); T4: Sau xạ 18 tháng (n = 81); T5: Sau xạ 24 tháng (n = 81); T6: Sau xạ 30 tháng (n = 81); T7: Sau xạ 36 tháng (n = 69); T8: Sau xạ 42 tháng (n = 53); T9: Sau xạ 48 tháng (n = 34); T10: Sau xạ 54 tháng (n = 18); T11: Sau xạ 60 tháng (n = 4))

6 BN tiết sữa và 8 BN rối loạn kinh nguyệt được theo dõi sau xạ trị đều ghi nhận kết quả bình thường, trong đó 2 BN sau xạ trị mang thai và có con bình thường.

Kết quả ghi nhận 14 trường hợp to đầu chi chưa cải thiện trong quá trình điều trị. Các triệu chứng lâm sàng giảm trí nhớ, nhức đầu, rối loạn thị giác, suy chức năng tuyến yên giảm dần theo thời gian so với trước điều trị.

Sau xạ trị, 52 trường hợp (64,2%) u đáp ứng điều trị với xạ trị. Thời điểm điểm u bắt đầu giảm kích thước đáp ứng với xạ trị từ tháng thứ 12 sau xạ trị. 2 BN tăng kích thước u sau thời gian theo dõi, tỷ lệ kiểm soát u 79/81 BN (97,5%).

Nồng độ GH về mức bình thường: 13,3% BN ở tháng thứ 36 và 46,7% BN và ở tháng thứ 40 sau xạ trị. Thời điểm đáp ứng điều trị của nồng độ GH từ tháng thứ 12 sau xạ trị. Nồng độ PLR về mức bình thường: 10% BN ở tháng thứ 18, 20% BN ở tháng thứ 36 sau xạ trị. Thời điểm đáp ứng điều trị của nồng độ PRL từ tháng thứ 6 sau xạ trị.

Biến chứng sau xạ trị 66,7% BN đa số là triệu chứng khô miệng. Các triệu chứng khác nhau như: nhức đầu, buồn nôn, chán ăn, khô miệng, mất ngủ tương đương nhau ở hai nhóm bệnh, riêng triệu chứng rụng tóc ở nhóm tăng NTT cao hơn nhóm không tăng NTT, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu gồm 81 BN UTY tái phát hoặc u không phẫu thuật được. Thể tích u trung bình 5.553 mm³). Chui Bum Cho và CS [9] ghi nhận thể tích u trung bình 2.6 cm³,

tác giả nhận thấy thể tích u không tăng NTT lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với u tăng NTT (3,06 cm³ so với 1,69 cm³). Bir [5] thấy thể tích UTY không tăng NTT trước xạ trị khá lớn, trung bình 3,7 cm³. Guadalupe [10] thấy thể tích UTY trước xạ trị 10.306 mm³. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu thể tích u > 4,5 cm³ chiếm tỷ lệ cao (54,3%).

Liều xạ trị trung bình 16,17 Gy, nhóm u tăng NTT có liều xạ trị cao hơn so với nhóm u không tăng NTT (17,74 Gy so với 15,55 Gy, $p < 0,001$). Sheehan [11] nghiên cứu 512 BN UTY không tăng NTT, kích thước u trung bình 3,3 cm³, với liều xạ trị trung bình 16,4 Gy. Tác giả nhận thấy khác biệt giữa liều xạ và tỷ lệ sống không bệnh qua thời gian theo dõi, BN được xạ trị với liều < 12 Gy hoặc > 20 Gy có tỷ lệ thời gian sống không bệnh thấp hơn so với BN được xạ trị liều 12 - 20 Gy.

Triệu chứng đau đầu bắt đầu giảm ít sau xạ trị 3 tháng (86,2% khi đang xạ trị và giảm 81% ở tháng thứ 3), sau đó giảm mạnh từ tháng thứ 6 (65,5%) cho tới tháng thứ 18 (5,2%) và ổn định ở các tháng theo dõi tiếp theo, giảm triệu chứng này có ý nghĩa thống kê. Bir [12] xạ trị cho 57 BN UTY không tăng NTT ghi nhận triệu chứng đau đầu giảm 49,1% trước xạ trị còn 3,5% sau xạ trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Chai Hong Rim [13] báo cáo 60 BN với thời gian theo dõi trung bình 5,7 năm cho thấy triệu chứng đau đầu giảm rõ rệt (74%). Nguyễn Thị Minh Phương [1] cho thấy triệu chứng đau đầu giảm chậm trong vòng 12 tháng đầu theo dõi, nhưng đến tháng thứ 24, triệu chứng này giảm nhiều và có ý nghĩa thống kê.

13,6% BN UTY đáp ứng hoàn toàn với xạ trị, 50,6% u đáp ứng một phần, 33,3% BN bệnh ổn định và 2,5% BN có khối u tiến triển tăng kích thước. Tỷ lệ kiểm soát UTY 97,5%. Nguyễn Thị Minh Phương [1] ghi nhận đáp ứng khối u với xạ trị theo tiêu chuẩn RECIST ở 44 BN UTY: 6,3% đáp ứng hoàn toàn, 41,7% đáp ứng bán phần, bệnh ổn định chiếm tỷ lệ cao nhất (43,8%), bệnh tiến triển gặp 8,3%. Sallabanda [14] điều trị 30 BN UTY với 63% BN có u không thay đổi kích thước sau xạ trị, 30% u giảm kích thước và 7% u tăng kích thước sau xạ trị. Yuan-Hao Chen [4] điều trị xạ trị cho 22 BN và theo dõi trung bình 58,1 tháng thấy 39,1% u giảm kích thước 60,9% u ổn định kích thước và không có BN nào u tăng kích thước sau thời gian theo dõi.

Thời điểm chất nội tiết đáp ứng điều trị: sau xạ trị, PRL trở về mức bình thường ở tháng thứ 18, với GH ở tháng thứ 30. Nguyễn Thị Minh Phương [1] ghi nhận thời điểm các chất nội tiết trở về bình thường từ tháng thứ 6 sau xạ trị. Grant và CS [16] báo cáo 31 BN UTY tăng NTT điều trị xạ trị với thời gian theo dõi trung bình 40,2 tháng nhận thấy 70% BN có nồng độ nội tiết trở về sau thời gian theo dõi trung bình 17,7 tháng với ACTH 11,7 tháng, GH 18,4 tháng và PLR 57 tháng.

Kết quả của chúng tôi không ghi nhận biến chứng về thị giác. Sebastian và CS nghiên cứu [14] trên 117 BN điều trị xạ trị UTY gặp biến chứng thị giác sau xạ trị là 5,3%. Tác giả phân tích đa biến cho thấy yếu tố nguy cơ gây biến chứng thị giác sau xạ trị là xạ trị theo phương pháp

truyền thống (OR = 10,36; p = 0,04). Gopalan [17] ghi nhận biến chứng thị giác sau xạ trị 6,2% (3/48 BN), trong đó 2 BN có rối loạn thị giác trước mổ, 2 trong 3 BN này có tình trạng bệnh tiến triển, u to lại sau xạ trị.

KẾT LUẬN

Xạ trị UTY có kết quả tốt, tỷ lệ kiểm soát u rất cao sau trong thời gian theo dõi dài. Các triệu chứng lâm sàng và nồng độ nội tiết trong máu đáp ứng với điều trị xạ trị. Biến chứng xạ trị thường thoáng qua và tự mất sau vài ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Minh Phương. Nghiên cứu biến đổi triệu chứng lâm sàng, hình thái, chức năng tuyến yên ở bệnh nhân u tuyến yên trước và sau điều trị bằng dao Gamma quay. Luận án Tiến sĩ Y học. Học viện Quân y. 2018, tr.62.
2. American Brain Tumour Association. Pituitary tumours. ISBN 0-944093-90-6. 2015.
3. Chirag G, Hayden M, Katznelson L et al. Non-surgical management of hormone-secreting pituitary tumours. Journal of Clinical Neuroscience. 2009, 16, pp.985-993.
4. Camara Gomez R. Non-functioning pituitary tumours: 2012 update. Endocrine Nutrition. 2014, 61 (3), pp.160-170.
5. Wan H, Chihiro O, Yuan S. MASEP Gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: Experience in 347 consecutive cases. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2009, 28 (1), p.36.
6. Molina P.E. Anterior pituitary gland. Endocrine Physiology. 4th edition, McGraw-Hill Companies, Inc, New York. 2013, 1, pp.49-72.

7. Nemes O. Hypopituitarism due to pituitary adenomas, traumatic brain injury and stroke. Clinical Medical Sciences, Hungary. 2016, pp.10-13.
8. Moose B.D, Shaw E.G. Radiotherapy of pituitary tumours. Diagnosis and Management of Pituitary Tumours, Humana Press, Springer Science. 2008, pp.269- 274.
9. Chul Bum Cho et al. Stereotactic radiosurgery with the Cyber knife for pituitary adenomas. J Korean Neurosurg Soc. 2009, 45, pp.157-163.
10. Guadalupe V, Gonzalez B, Ramirez C et al. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with unfunctioning pituitary macroadenomas. International Journal of Endocrinology. 2015, pp.1-7.
11. Sheehan J.P et al. Gamma knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: A multicenter study. J Neurosurg. 2013, 119, pp.446-456
12. Bir S.C et al. Clinical and radiologic outcome of Gamma knife radiosurgery on nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurol Surg B. 2015, 76, pp.351-357.
13. Chai Hong Rim et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term outcome and complication. Radial Oncol J. 2011, 29 (3), pp.156-163.
14. Sallabanda K et al. Stereotatic radiosurgery in pituitary adenomas: Long-term single institution experience and role of the hypothalamic-pituitary axis. Journal of Radiosurgery and SBRT. 2011, 1, pp.213-220.
15. Yuan-Hao Chen et al. Multisession Cyber knife radiosurgery for post-surgical residual and recurrent pituitary adenoma: Preliminary result from one center. Journal of Radiosurgery and SBRT. 2013, 2, pp.105-117.
16. Grant R.A et al. Efficacy and safety of higher dose stereotatic radiosurgery for functional pituitary adenoma: A preliminary report. World Neurosurg. 2014, 82 (1-2), pp.195-201.
17. Gopalan R et al. Long-term outcome after Gamma knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma. Nerosurgery. 2011, 69 (2), pp.284-293.