

KẾT QUẢ 5 NĂM ĐIỀU TRỊ U TẾ BÀO MÀM NỘI SỌ BIỂU HIỆN 2 VỊ TRÍ TRÊN YÊN VÀ TUYẾN TÙNG TẠI BỆNH VIỆN K GIAI ĐOẠN 2020 - 2024

Nguyễn Văn Đăng^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Thu Nhung¹

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

U tế bào mầm nội sọ biểu hiện 2 vị trí (bifocal) là nhóm bệnh hiếm gặp với khối u biểu hiện đồng thời ở vùng tuyến tùng và trên yên. Nghiên cứu hồi cứu trên 15 BN "bifocal" được điều trị hóa chất cầm ứng theo sau là xạ trị dựa trên phân tầng nguy cơ tại Bệnh viện K giai đoạn 2020 – 2024. Về mô bệnh học, 60% là germinoma và 40% là non-germinoma. Các BN đều là nam giới, tuổi trung bình $17 \pm 5,8$. Tại thời điểm chẩn đoán, 53,3% BN có đái tháo nhạt và 53,3% có tổn thương di căn. Về chỉ điểm u, có sự không đồng nhất giữa máu và dịch não tủy: 6/15 bệnh nhân (40%) có tăng β -HCG dịch não tủy > 50 UI/mL trong khi chỉ 2/6 trường hợp có tăng trong máu; 1/15 bệnh nhân có tăng AFP máu 123,1 ng/mL trong khi AFP dịch não tủy không tăng. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tăng từ 40% sau hóa chất lên 60% sau xạ trị. Sau thời gian theo dõi trung bình 44 ± 18 tháng, 93,3% bệnh nhân chưa xuất hiện tái phát, di căn.

Từ khoá: U tế bào mầm nội sọ, u tế bào mầm, biểu hiện 2 vị trí, xạ trị toàn trực não tủy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tế bào mầm (UTBM) biểu hiện thần kinh trung ương là khối u ác tính hiếm gặp, được xác định nguyên phát nội sọ khi không thấy các khối u ác tính khác ở tinh hoàn (nam) hoặc buồng trứng (nữ). UTBM nội sọ có tỷ lệ khác nhau tùy theo khu vực địa lý: Tại Bắc Mỹ, Châu Âu, tỉ lệ chiếm 0,5 – 3%; tại Nhật Bản và Châu Á, tỉ lệ là 11%. 90% UTBM gặp ở nhóm trẻ em và vị thành niên dưới 20 tuổi, với tỷ lệ trẻ nam cao gấp 2 - 3 trẻ nữ.¹ U thường gặp ở vị trí tuyến tùng hoặc trên yên, trong đó có một tỷ lệ 2 - 41% bệnh nhân xuất hiện khối u đồng thời cả hai vị trí, có hoặc không kèm theo các vị trí khác trong não tủy, được định nghĩa là UTBM "bifocal".²

UTBM nội sọ là khối u đa dạng về mặt hình

thái, được chia làm hai nhóm chính với tiên lượng và hướng điều trị khác biệt: 2/3 là UTBM tinh (Germinoma) chỉ bao gồm các tế bào thuần nhất, không chế tiết alphaFP hoặc betaHCG; còn lại là nhóm UTBM không tinh (Non-germinoma) bao gồm ung thư biểu mô phôi, u dạng yolc sac, u nguyên bào nuôi, teratoma thường chế tiết alphaFP hoặc betaHCG, với tỷ lệ sống thêm thấp hơn, khoảng 40 - 70%.⁴ UTBM nội sọ nhạy cảm với hoá chất và xạ trị, với liều xạ và trường chiếu xạ phụ thuộc vào bản chất tinh hay không tinh của khối u, tình trạng di căn não thất, tuỷ sống. Tuy vậy, vẫn chưa có đồng thuận về hướng xử trí của nhóm bệnh nhân "bifocal". Một số tác giả cho rằng đây là tình trạng di căn (M+), phải điều trị toàn trực, tuy nhiên có tác giả khác lại chỉ coi đây là u tại chỗ, chỉ cần xạ trị toàn não thất hoặc tại chỗ.

Tại Bệnh viện K, điều trị UTBM nội sọ thay đổi theo các bước tiến trong nghiên cứu thực hành lâm sàng, khởi điểm là xạ trị toàn trực não tủy cho tất cả các khối u từ những năm 2010.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Đăng

Bệnh viện K

Email: nguyenvandang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 26/03/2026

Ngày được chấp nhận: 08/05/2026

Từ 2017 đến nay, với mục tiêu giảm độc tính xạ trị, chúng tôi tiến hành điều trị hoá chất cảm ứng, theo sau là xạ trị giảm trường chiếu hoặc giảm liều chiếu xạ tùy thuộc mức độ đáp ứng sau hoá chất. Tuy nhiên, hiện tại vẫn chưa có tổng kết nào tập trung trên nhóm bệnh nhân UTBM “bifocal”. Vì vậy, bên cạnh việc hồi cứu lại các y văn cũng như hướng dẫn điều trị trên thế giới, nhóm nghiên cứu mong muốn đánh giá các đặc điểm lâm sàng và điều trị nhóm bệnh nhân UTBM nội sọ “bifocal”, đặc biệt trong thực tiễn lâm sàng tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

15 bệnh nhân u tế bào mầm biểu hiện thần kinh trung ương tại hai vị trí tuyến tùng và trên yên được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được xác định có u trên yên và tuyến tùng, không có tổn thương ngoài hệ thần kinh trung ương nghi ngờ ác tính, có hoặc không có giải phẫu bệnh xác định.

- Bệnh nhân được xác định có u tuyến tùng, kèm thêm triệu chứng đái tháo nhạt mà không xác định được tổn thương vùng trên yên.

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN xuất hiện u hai vị trí tuyến tùng và trên yên ở hai thời điểm khác nhau cách nhau > 6 tháng.

- BN không được điều trị xạ trị triệt căn (ví dụ cho từ chối điều trị xạ trị, do tử vong trước thời điểm xạ trị hoặc chỉ điều trị hoá chất triệt căn).

- BN có khối u ác tính khác ở tinh hoàn (nam) hoặc buồng trứng (nữ).

- BN mất thông tin, hồ sơ không đầy đủ.

- BN mắc ung thư thứ 2 hoặc bệnh lý cấp tính ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả chùm ca bệnh

hiếm, hồi cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: từ 1/2020 đến 12/2024, tại Bệnh viện K.

Mẫu nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện, lựa chọn tất cả các BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu.

Quy trình nghiên cứu

Lập danh sách tất cả các bệnh nhân u tế bào mầm nội sọ được điều trị tại Bệnh viện K từ 2020 đến nay, loại trừ các BN không thỏa mãn tiêu chí lựa chọn của nghiên cứu.

Thu thập hồ sơ bệnh án của nhóm nghiên cứu. Hồi cứu lại chẩn đoán, điều trị; hoàn thiện các biến số chỉ số nghiên cứu trong quá trình điều trị thông qua hồ sơ bệnh án và/ hoặc liên hệ người nhà, bệnh nhân.

Theo dõi đánh giá sau điều trị theo hẹn bằng MRI sọ não, MRI toàn trục não tuỷ nếu có nghi ngờ trên thăm khám lâm sàng, chỉ điểm u, khám chuyên khoa Nội tiết đánh giá và điều chỉnh các rối loạn hormon nếu có.

Các biến số, chỉ số nghiên cứu

- Vị trí u các BN được chẩn đoán u tế bào mầm nội sọ được điều trị tại Bệnh viện K.

- BN được ghi nhận các thông tin: tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, tình trạng phẫu thuật (lấy toàn bộ u/ sinh thiết u/ không sinh thiết), phương pháp dẫn lưu não thất (DL não thất ổ bụng/ mở thông sàn não thất 3/ dẫn lưu ra ngoài), kết quả giải phẫu bệnh (nếu có sinh thiết).

- Cận lâm sàng:

+ Kết quả MRI toàn trục: không làm/ không di căn/ di căn.

+ Tế bào học dịch não tuỷ: không làm/ không di căn/ di căn.

+ Chỉ số alphaFP máu, dịch não tuỷ (ng/ml).

+ Chỉ số betaHCG máu, dịch não tuỷ (UI/ml).

+ Vị trí di căn (nếu có).

- Điều trị nội tiết kèm theo: có/ không.

- Điều trị hoá chất: số chu kì, tên thuốc hoá chất (hoặc phác đồ hoá chất).

- Điều trị xạ trị: liều xạ, trường xạ trị.
 - Đáp ứng điều trị: đánh giá tại 2 thời điểm: sau hoá chất cảm ứng và sau xạ trị: bệnh đáp ứng toàn bộ/ một phần/ tiến triển.

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS: khoảng thời gian từ lúc BN nhập viện cho đến khi bệnh tiến triển trên thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh hoặc xác chẩn bằng giải phẫu bệnh.

- Thời gian sống thêm toàn bộ OS: khoảng thời gian từ lúc tham gia nghiên cứu đến khi tử vong vì bất cứ nguyên nhân gì.

Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần

mềm SPSS 22.0.

Các thuật toán thống kê: tỷ lệ phần trăm, trung bình, độ lệch chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Nhóm tác giả cam kết tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, giữ bí mật thông tin người bệnh.

III. KẾT QUẢ

Tổng kết được 15 BN U tế bào mầm nội sọ biểu hiện 2 vị trí trên yên và tuyến tùng được điều trị hoá chất, xạ trị tại Bệnh viện K.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
<i>Giới tính</i>	Nam	15	100%
	Nữ	0	0
<i>Tuổi (năm)</i>		Trung bình: 17 ± 5,8 (9 – 28)	
<i>Lý do vào viện</i>	Đau đầu	10	66,7%
	Buồn nôn	5	33,3%
	Đái tháo nhạt	8	53,3%
	Nhìn mờ	6	40%
<i>PT sinh thiết u</i>	Có	12	80%
	<i>U TB mầm</i>	10	83,2%
	<i>U TB mầm hỗn hợp</i>	1	8,4%
	<i>Không đánh giá được (do mảnh ST nhỏ)</i>	1	8,4%
	Không	3	20%
<i>PT giải áp</i>	Dẫn lưu não thất - ổ bụng	8	53,3%
	Nội soi phá sàn não thất 3	3	20%
	Không	4	26,7%

Trong 15 bệnh nhân, 100% BN đều là nam giới, vào viện chủ yếu do đau đầu (66.7%), đái tháo nhạt (53.3%). 12/15 BN (80%) được phẫu thuật sinh thiết u, trong đó có 83.2% có kết quả

u tế bào mầm. 73.3% BN được phẫu thuật giải áp trước khi điều trị đặc hiệu, chủ yếu là phẫu thuật dẫn lưu não thất - ổ bụng.

Bảng 2. Đặc điểm đánh giá tình trạng di căn tại não và trực tuỷ sống của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng BN	Tỷ lệ %
MRI tuỷ sống	Có làm	13	100%
	Di căn	2	15,4%
	Không di căn	11	84,6%
	Không làm	0	0
Tế bào học DNT	Có làm	10	76,9%
	Di căn	0	0
	Không di căn	10	100%
	Không làm	3	23,1%
Tình trạng di căn (vị trí khác ngoài trên yên và tuyến tụy)	Có	8	53,3%
	Não thất	5	62,5%
	Não thất + tuỷ sống	1	12,5%
	Tuỷ sống	1	12,5%
	Màng não	1	12,5%
	Không	7	46,8%

Tất cả các BN được đánh giá di căn trực qua MRI trực tuỷ sống có tiêm đối quang từ, tỷ lệ di căn 15,4%; trong đó 62,5% BN di căn não thất.

77% BN được chọn DNT thất lưng làm tế bào học, không phát hiện tình trạng di căn trực qua xét nghiệm tế bào học.

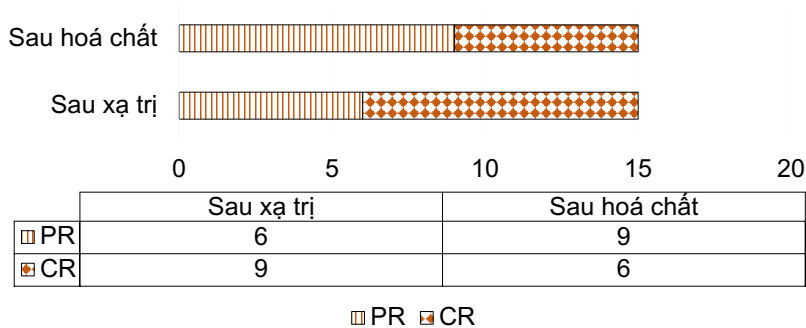
Bảng 3. Đặc điểm điều trị và đáp ứng

Phác đồ hoá chất	Đáp ứng	Số BN	Phác đồ xạ trị	Đáp ứng	Số BN
Germinoma (9/15BN)	Carbo-Eto/ Cis-Cyclo	Một phần	Xạ trị toàn trực não tuỷ (CSI) (6/9BN)	Một phần	3
		Toàn bộ		Toàn bộ	
	EP	Một phần Toàn bộ	0 1	Xạ trị toàn não thất (WVI) (3/9BN)	Một phần Toàn bộ
Non- Germinoma (6/15BN)	Carbo-Eto/ Ifos-Eto	Một phần	Xạ trị toàn trực não tuỷ (CSI) (6/6BN)	Một phần	2
		Toàn bộ		Toàn bộ	

Tất cả các BN được điều trị phác đồ hoá chất trước với nền tảng platinum, theo sau là

xạ trị toàn trực não tuỷ hoặc toàn não thất và boost u ban đầu.

Đáp ứng sau điều trị



Biểu đồ 1. Đáp ứng sau hoá chất và xạ trị

Sau hoá chất, tất cả các BN đều đạt đáp ứng, trong đó tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau hoá chất là 40% (6/15 BN), tăng lên 60% (9/15 BN) sau xạ trị. Trong 6/15 BN đáp ứng 1 phần sau điều trị, tất cả đều còn tổn thương tuyến tủy kích thước từ 4 - 16mm, không BN nào được

phẫu thuật lấy u còn tồn dư sau điều trị. Theo dõi 3 - 7 tháng sau xạ trị, có 4/6 BN (%) không quan sát thấy tổn thương trên MRI có tiêm đối quang từ, có 1 BN còn ổ tổn thương tuyến tủy kích thước 8x9mm, ổn định sau các lần đánh giá.

Bảng 4. Tỷ lệ tái phát và tử vong

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %
Thời gian theo dõi (tháng): TB ± SD (min - max)	44 ± 18 (10 - 68)	
Tái phát tại thời điểm nghiên cứu	Có	1, 7,1%
	Không	14, 92,9%
Tử vong tại thời điểm nghiên cứu	Có	1, 7,1%
	Không	14, 92,9%

Có 1 BN tái phát 6 tháng sau kết thúc điều trị, tái phát nội sọ được phẫu thuật lấy u (kết quả giải phẫu bệnh: u túi noãn hoàng), điều trị hoá chất bước 2 PEI, BN tử vong sau 7 tháng.

Case lâm sàng: BN nam, 28 tuổi, lý do vào viện: đau đầu, nhìn mờ khoảng 1 tháng nay.

Cận lâm sàng:

MRI sọ não có tiêm đối quang từ: khối tổn thương vị trí hố tuyến tủy và vùng trên yên kích thước lần lượt 44x36mm và 19x16mm, bờ thùy múi, ranh giới không rõ, tăng tín hiệu trên T2W và giảm trên T1W, hạn chế khuếch tán trên DWI, bên trong có vài nốt vôi hóa, sau tiêm ngấm thuốc mạnh và không đồng nhất. Các tổn thương chèn ép vào cống não và não thất III.

MRI trực tủy sống có tiêm đối quang từ:

chưa phát hiện di căn trực.

Tế bào học dịch não tủy: không phát hiện tế bào bất thường.

bHCG máu: 2,31 UI/ml, **aFP máu:** 0,93 ng/ml; **bHCG, aFP dịch não tủy:** dưới ngưỡng phát hiện

Giải phẫu bệnh: Germinoma.

Điều trị: Carbo-Eto/ Cis-Cyclo x 4 chu kì, đánh giá bệnh đáp ứng 1 phần; Xạ trị toàn trực 24Gy, boost u lên 45Gy.

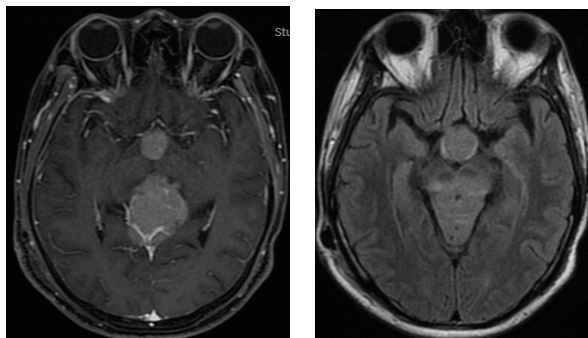
Đánh giá kết thúc điều trị bằng MRI sọ não có tiêm đối quang từ: Vùng tuyến tủy có đám kích thước 20x10mm, tăng tín hiệu trên T2, Flair, giảm tín hiệu không đồng nhất trên T1, sau tiêm không ngấm thuốc, không hạn chế khuếch tán trên DWI và ADC; không thấy tổn

thương trên yên.

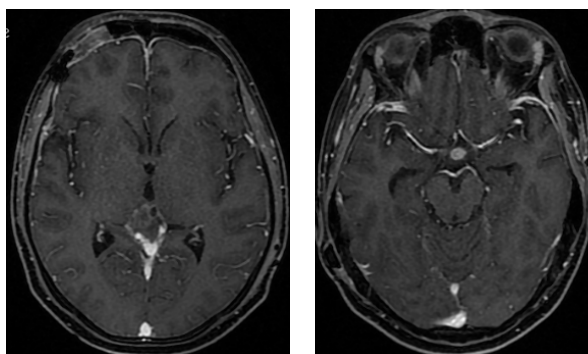
Hiện tại theo dõi sau 39 tháng từ khi kết thúc điều trị: bệnh nhân lâm sàng ổn định, không đau đầu, đau lưng, cải thiện nhìn mờ. Kết quả

MRI: vị trí tuyến tủy có đám tổn thương đường kính ~ 21mm, tăng tín hiệu trên T2W, FLAIR, không hạn chế khuếch tán, sau tiêm gần như không thấy phần ngấm thuốc.

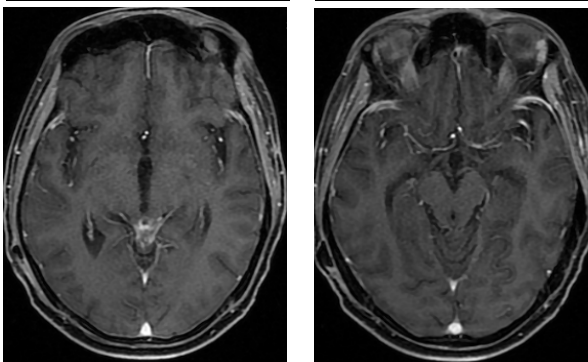
Trước điều trị



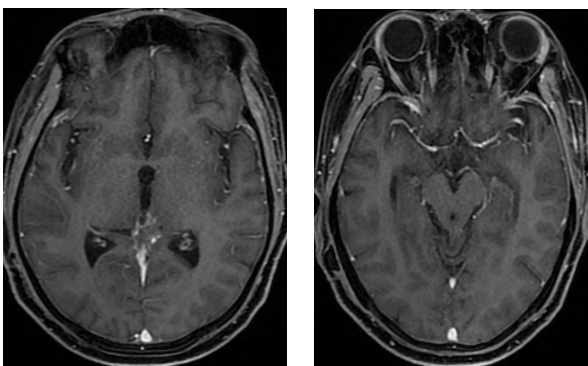
Sau hóa chất



Sau xạ trị



Theo dõi



Hình 1. Hình ảnh MRI theo dõi của bệnh nhân

IV. BÀN LUẬN

Kể từ lần đầu tiên được Swischuk và cộng sự mô tả như là “2 u quái nội sọ không điển hình đường giữa” năm 1974, thuật ngữ UTBM nội sọ “bifocal” xuất hiện, mang đến nhiều giả thuyết, tranh luận về bản chất và hướng điều trị của nhóm bệnh hiếm gặp này.⁶ Với tính nhạy cảm với xạ trị của UTBM nội sọ, trước đây, điều trị xạ trị toàn trực não tủy (CSI) được coi là điều trị chuẩn. Tuy nhiên việc đảm bảo kết quả sống thêm luôn phải cân bằng với mục tiêu giảm thiểu tác dụng phụ của xạ trị như là suy giảm chiều cao, giảm IQ, ung thư thứ 2... do đó, hoá chất cảm ứng trước xạ trị được đặt ra với mục đích giảm liều xạ và trường chiếu xạ.

Nghiên cứu của chúng tôi có 15 BN UTBM nội sọ thuộc nhóm “bifocal”, chiếm khoảng 15% tổng UTBM nội sọ được điều trị trong thời gian nghiên cứu, tỷ lệ này thấp hơn đáng kể so với SIOP CNS GCT II, từ 2/2012 đến 7/2018 có 64/261 BN (24,5%) hoặc trong báo cáo của Kyung-Nam Koh trên 8 trung tâm ở Châu Á (Hàn Quốc, Đài Loan, Singapore và Nhật Bản), từ 1/1995 đến 12/2015 có 69/418 BN (16,5%) thuộc nhóm “bifocal”.^{4,7} Về tuổi và giới tính, nghiên cứu của chúng tôi có 100% BN là nam giới, tuổi trung bình là $17 \pm 5,8$ (từ 9 – 28 tuổi).

Hầu hết các BN của chúng tôi đến viện do hội chứng tăng áp lực nội sọ (đau đầu, buồn nôn) chiếm khoảng 2/3 các trường hợp, có trên 50% BN đến viện vì dấu hiệu của đái tháo nhạt (tiểu nhiều).

100% BN trong nghiên cứu được chụp cộng hưởng từ toàn trực, 86,7% BN được chọc dịch não tủy làm tế bào học và định lượng chỉ điểm u. 2/15 BN có di căn trực tủy sống trên MRI tuy nhiên không có BN nào chọc DNT phát hiện tế bào ác tính, có thể do độ nhạy phát hiện di căn trực của xét nghiệm TB học DNT là thấp hơn so với MRI.

Về chỉ điểm u trong UTBM, thông thường

giá trị aFP máu cao hơn trong DNT, nghiên cứu của chúng tôi có 1/15 BN (6,67%) có aFP máu là 123,1 ng/ml, trong khi đó DNT là 6,38 ng/ml.⁸ Ngược lại, chỉ số bHCG trong máu thường thấp hơn trong DNT, 6/15 (40%) BN của chúng tôi có bHCG dịch não tủy > 50 UI/ml, trong đó chỉ có 2/6 BN là bHCG trong máu > 50 UI/ml; bên cạnh đó có 1BN có bHCG máu là 62,74 UI/ml nhưng DNT là 13,6 UI/ml. Vì vậy, đối với BN khi nghi ngờ hoặc chẩn đoán UTBM nội sọ, xét nghiệm định lượng aFP và bHCG trong máu và DNT là rất cần thiết để không bỏ sót nguy cơ có thành phần không tinh, đặc biệt trong các trường hợp mảnh sinh thiết nhỏ hoặc không sinh thiết, không đánh giá được bản chất toàn bộ khối u, tránh điều trị thiếu cho BN. Với các UTBM có tăng chỉ điểm u, theo SIOP, AFP máu hoặc DNT ≥ 25 ng/ml và/ hoặc bHCG máu hoặc DNT ≥ 50 UI/L hoặc theo COG, các mức này lần lượt là 10 ng/ml và 100 UI/L được định nghĩa là khối UTBM không tinh, với đặc điểm CDHA, độ tuổi, vị trí khối u phù hợp mà không cần sinh thiết tổn thương. BN được chẩn đoán UTBM không tinh và điều trị CSI + boost u theo sau HC cảm ứng.

Về mặt chẩn đoán xác định, vẫn còn những tranh luận về việc có nên sinh thiết hay không đối với nhóm BN “bifocal” không tăng chỉ điểm u. Nghiên cứu của Masayuki Kanamori và cộng sự trên 89 BN u não 2 vị trí trên yên và tuyến tùng, chỉ điểm u âm tính và có biểu hiện đái tháo nhạt được sinh thiết làm giải phẫu bệnh chẩn đoán, kết quả có 3/89 (3,4%) BN được xác định là UTBM không tinh bao gồm u quái không thuần thực, u phôi, u phôi và u quái không thuần thực. Tuy nhiên cả 3 BN đều trong nhóm tiêu chuẩn âm tính 3 (AFB và bHCG âm tính trong máu nhưng không được xét nghiệm trong dịch não tủy). Quan trọng là tất cả các BN trong nhóm nghiên cứu không có kết quả mô bệnh học khác UTBM, đồng thời không ghi nhận bất kì biến chứng mạn tính nào do phẫu

thuật sinh thiết. Qua đó tác giả khuyến cáo tất cả các BN “bifocal” với chỉ điểm u âm tính, có đái tháo nhạt.⁹ Hướng dẫn điều trị UTBM nội sọ của Nhật Bản cũng dẫn chứng có thể gặp những tình huống UTBM không tinh nhưng âm tính với chỉ điểm u, UTBM có hình ảnh học phù hợp nhưng mô bệnh học khác... có thể gây sai lệch trong điều trị; mặc dù nguy cơ chảy máu, nhiễm trùng gieo rắc tế bào ung thư nhưng vẫn khuyến cáo ưu tiên chẩn đoán mô bệnh học trừ những trường hợp marker tăng rất cao (AFP \geq 2000 ng/ml hoặc HCG \geq 2000 UI/L).¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 BN không sinh thiết trước khi điều trị: một BN có chỉ số bHCG DNT là 626UI/ml, BN được dẫn lưu não thất ổ bụng và được điều trị theo ACNS 0122; một BN 18 tuổi, có triệu chứng đái tháo nhạt, chỉ điểm aAFP, bHCG máu và dịch não tủy không tăng được điều trị EP 4 CK kèm CSI. Hai BN đều đạt được đáp ứng toàn bộ hoặc gần toàn bộ sau điều trị.

Cơ chế bệnh sinh của UTBM “bifocal” còn chưa rõ ràng, nhiều bác sĩ lâm sàng cho rằng đây là tổn thương đồng bộ (synchronous) vì trên yên và tuyến tùng là hai vị trí hay gặp trong u TB màng nội sọ; nhưng có tác giả lại coi đây là tình huống di căn M+ bởi vì UTBM dễ dàng di căn từ vị trí này sang vị trí khác trong não thất. Đây là vấn đề then chốt để quyết định hướng điều trị, đặc biệt là xạ trị ở nhóm BN này.

ACNS 0122 với 48 BN điều trị 6 chu kì theo sau 36 Gy CSI kết hợp boost điện u 54 Gy đạt kết quả PFS và OS 5 năm tương ứng 92% và 98%, với 9BN tái phát tại chỗ, 4BN tái phát xa.¹¹ Tiếp sau đó, ACNS 1123 nhánh 1 với nhóm BN UTBM màng không tinh M0 với 66 BN, điều trị HC 6 chu kì tương tự ACNS 0122 nhưng giảm liều và trường xạ trị còn 30,6 Gy WVI và boost điện u lên 54 Gy với đạt đáp ứng toàn bộ hoặc một phần sau HC cảm ứng.¹¹ Có 61,7% BN đạt đáp ứng sau điều trị với PFS và OS 3 năm đạt 87,8% và 92,4%. Tuy nghiên cứu này đạt

được sống thêm đáng khích lệ so với ANCS 0122 nhưng tất cả các BN tái phát đều ở vị trí cột sống và/hoặc kèm tổn thương não. Nghiên cứu SIOF CNS GCT 96 với 116 BN M0, cũng được điều trị 4 chu kì hoá chất cảm ứng theo sau là 54Gy xạ vào điện u ban đầu đạt PFS và OS 5 năm lần lượt là 72% và 82%, 27 (23%) BN tái phát: 14 tại chỗ, 7 di căn xa, 6 kết hợp hai vị trí. Với 33BN M+ (30Gy CSI và boost điện u ban đầu lên 54 Gy), PFS và OS 5 năm lần lượt là 68% và 75%. Nghiên cứu này cũng cho thấy kết quả sống thêm kém hơn ở nhóm BN AFP > 1000 ng/ml và còn u tồn dư sau điều trị.¹² Trường phái SIOF ủng hộ giảm trường xạ đối với nhóm M0 và CSI vẫn là điều trị tiêu chuẩn cho nhóm M+. Hướng dẫn thực hành điều trị của châu Âu và Nhật Bản hiện tại vẫn chưa thống nhất về trường xạ trị của nhóm BN M0, tuy nhiên dường như hướng tới việc thay thế CSI thành WVI ở nhóm BN này.^{3,10} Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 6/15 BN tăng chỉ điểm u được điều trị theo hướng Non-germinoma với 4 - 6 chu kì Etoposide- Carboplatin/ Ifosphamide- Carboplatin, theo sau là xạ toàn trực sọ tủy 36 Gy trong 20 phân liều, boost vị trí u ban đầu lên 54 Gy. Có 1/6 BN nhóm Non-germinoma tái phát sau 6 tháng điều trị. Bệnh nhân này ở thời điểm chẩn đoán: PT sinh thiết mô u nhỏ không định loại, bHCG DNT 233,3 UI/mL, đã điều trị EC/IE x 4CK, CSI 36 Gy, boost u ban đầu lên 54 Gy, sau điều trị còn nốt tuyến tùng 6 mm, không ngấm thuốc, không hạn chế khuếch tán), xuất hiện tổn thương mới ngoài trực tại thùy thái dương được phẫu thuật lấy u tối đa, giải phẫu bệnh Yolk sac tumor, AFP thời điểm tái phát 157ng/ml, trước hoá chất là 1204 ng/ml, sau truyền PEI x 2 CK, bệnh đáp ứng, hết đau đầu, buồn nôn, tự đi lại được, AFP về 8,44 ng/ml, BN không dung nạp với điều trị và tử vong sau đó 7 tháng.

Ji Hoon Phi và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 181 BN UTBM, trong đó có 23 (12,8%)

BN “bifocal”, với tỷ lệ UTBM tinh/ không tinh là 18/5. 11/23 (47,8%) BN “bifocal” có tổn thương di căn tại thời điểm chẩn đoán, đồng thời so với nhóm u vị trí trên yên hoặc tuyến tủy, tình trạng di căn liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. EFS, OS 5 năm của nhóm “bifocal” lần lượt là 62,8% và 70,2% (so với nhóm u trên yên và tuyến tủy là 91,9% và 91,9%, 88,4% và 94,4%). Tác giả cho rằng “bifocal” có tiên lượng xấu hơn, coi đây là tình trạng di căn từ vị trí trên yên hoặc tuyến tủy, cần lưu ý đánh giá di căn trực ở nhóm BN này.⁶ Tiêu chuẩn lựa chọn BN của nghiên cứu phase III ACNS 0232 cũng coi UTBM có biểu hiện nhiều khối ở vị trí trên yên và tuyến tủy, hoặc u vị trí tuyến tủy kèm đại tháo nhạt được coi là M+ (disseminated disease hoặc occult multifocal disease). Esfahani nghiên cứu trên 20 BN “bifocal” cho thấy hầu hết các khối u này thuộc nhóm 4 (tổn thương nhỏ sàn não thất 3 kéo dài đến cuống tuyến yên), đi kèm với khối tuyến tủy kích thước lớn, khuyến cáo điều trị CSI với u nguy cơ cao như: di căn hoặc có mô bệnh học là UTBM không tinh.¹³

SIOP CNS GCT 96 cho rằng với nhóm BN có u tuyến tủy, trên yên trên MRI, AFP/HCG âm tính cả ở máu và DNT, tuổi >8 - 10 và có đại tháo nhạt trung tâm có thể điều trị như là UTBM mà không cần sinh thiết; quan điểm này cũng được đồng thuận trong hướng dẫn điều trị UTBM nội sọ năm 2015.¹² Theo báo cáo mới nhất của SIOP CNS GCT II, từ 2/2012 đến 7/2018, có 64 BN được chẩn đoán UTBM tinh “bifocal”, được định nghĩa là u nhiều vị trí tuyến tủy và trên yên tại thời điểm chẩn đoán, các BN này được điều trị tương tự như các khối u không di căn (M0) giống như SIOP CNS GCT 96, chẩn đoán sinh thiết với 38/64 BN, phẫu thuật lấy u ở 4/64 BN, 22/64 BN được chẩn đoán chỉ qua CDHA. Các BN được xạ trị toàn não thất (WVI) 24Gy nếu đạt đáp ứng hoàn toàn sau HC cảm ứng hoặc WVI và boost vào

vị trí u ban đầu 16Gy nếu đạt đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định. BN có di căn trực được điều trị CSI 24 Gy, boost vào vị trí u ban đầu và vị trí di căn nhìn thấy được 16 Gy. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau điều trị, 16/17 BN M0 đạt đáp ứng toàn bộ sau HC+XT, 1/17 BN tử vong do tái phát. 13/21 BN M0 đạt đáp ứng một phần sau HC đạt đáp ứng toàn bộ sau HC+XT, 3/21 BN vẫn duy trì đáp ứng một phần, 5/21 BN tái phát. Với các BN M+, 21/24 BN đạt đáp ứng toàn bộ và 3/24 BN đạt đáp ứng một phần sau HC +XT; không có BN nào tái phát. Nhóm tác giả nhận định UTBM “bifocal” dù di căn hay không vẫn có tiên lượng rất tốt, nhóm BN M0 có thể điều trị WVI +/- boost tùy thuộc đáp ứng với HC cảm ứng. Tuy nhiên, tác giả không mô tả mô hình tái phát ở nhóm BN xạ toàn não thất (6 BN tái phát).⁷

Nghiên cứu của chúng tôi có một số nhược điểm như sau: thứ nhất, đây là nghiên cứu hồi cứu trên nhóm bệnh hiếm, chẩn đoán cũng như điều trị phụ thuộc vào kinh nghiệm và lựa chọn điều trị của bác sĩ điều trị do chưa có phác đồ thống nhất tại bệnh viện. Thứ hai, đây là nhóm bệnh hiếm gặp, BN được tiếp cận tại nhiều bệnh viện nên chưa có sự đồng nhất trong chẩn đoán bệnh. Thứ ba, cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ chưa mang tính đại diện toàn diện cho nhóm bệnh hiếm này.

V. KẾT LUẬN

U tế bào mầm nội sọ biểu hiện hai vị trí tuyến tủy và trên yên là nhóm bệnh hiếm gặp, với tỷ lệ di căn cao, chiếm trên 50% nhóm BN này. Ưu tiên sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học trước điều trị. Điều trị tiêu chuẩn hiện tại là hoá chất cảm ứng theo sau xạ trị toàn não thất hoặc toàn trực tùy theo tình trạng di căn, chỉ điểm u trước điều trị. Kết quả điều trị khả quan với 92,9% (14/15) BN ổn định sau thời gian theo dõi trung bình 44 +/- 18 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nakamura H, Takami H, Yanagisawa T, et al. The Japan Society for Neuro-Oncology guideline on the diagnosis and treatment of central nervous system germ cell tumors. *Neuro-Oncol.* 2022;24(4):503-515. doi:10.1093/neuonc/noab242
2. Sugiyama K, Uozumi T, Kiya K, et al. Intracranial germ-cell tumor with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions: report of six cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 1992;38(2):114-120. doi:10.1016/0090-3019(92)90088-5
3. Frappaz D, Dhall G, Murray MJ, et al. EANO, SNO and Euracan consensus review on the current management and future development of intracranial germ cell tumors in adolescents and young adults. *Neuro-Oncol.* 2021;24(4):516-527. doi:10.1093/neuonc/noab252
4. Koh KN, Wong RX, Lee DE, et al. Outcomes of intracranial germinoma—A retrospective multinational Asian study on effect of clinical presentation and differential treatment strategies. *Neuro-Oncol.* 2021;24(8):1389-1399. doi:10.1093/neuonc/noab295
5. Diezi M, Pizer B, Murray MJ. Overview of current European practice for the management of patients with intracranial germ cell tumours. *EJC Paediatr Oncol.* 2024;3:100146. doi:10.1016/j.ejcped.2024.100146
6. Phi JH, Kim SK, Lee J, et al. The enigma of bifocal germ cell tumors in the suprasellar and pineal regions: synchronous lesions or metastasis? *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(2):107-114. doi:10.3171/2012.10.PEDS11487
7. Calaminus G, Alapetite C, Kortmann RD, et al. GCT-20. Presentation and outcome of bifocal germinoma treated according to siop CNS GCT II. *Neuro-Oncol.* 2024;26(Suppl 4):0. doi:10.1093/neuonc/noae064.275
8. Hu M, Guan H, Lau CC, et al. An update on the clinical diagnostic value of β -hCG and α FP for intracranial germ cell tumors. *Eur J Med Res.* 2016;21:10. doi:10.1186/s40001-016-0204-2
9. Kanamori M, Takami H, Yamaguchi S, et al. So-called bifocal tumors with diabetes insipidus and negative tumor markers: are they all germinoma? *Neuro-Oncol.* 2020;23(2):295-303. doi:10.1093/neuonc/noaa199
10. Nakamura H, Takami H, Yanagisawa T, et al. The Japan Society for Neuro-Oncology guideline on the diagnosis and treatment of central nervous system germ cell tumors. *Neuro-Oncol.* 2022;24(4):503-515. doi:10.1093/neuonc/noab242
11. Fangusaro J, Wu S, MacDonald S, et al. Phase II Trial of Response-Based Radiation Therapy for Patients With Localized CNS Nongerminomatous Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(34):3283-3290. doi:10.1200/JCO.19.00701
12. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, et al. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro-Oncol.* 2013;15(6):788-796. doi:10.1093/neuonc/not019
13. Esfahani DR, Alden T, DiPatri A, Xi G, Goldman S, Tomita T. Pediatric Suprasellar Germ Cell Tumors: A Clinical and Radiographic Review of Solitary vs. Bifocal Tumors and Its Therapeutic Implications. *Cancers.* 2020;12(9):2621. doi:10.3390/cancers12092621

Summary

FIVE-YEAR TREATMENT OUTCOMES OF BIFOCAL INTRACRANIAL GERM CELL TUMORS AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Bifocal intracranial germ cell tumor (GCT) are rare clinical entities, characterized by synchronous measurable tumors in both the suprasellar and pineal regions. This present significant diagnostic and therapeutic challenges in balancing oncological control with quality of life in young patients. This retrospective study of 15 bifocal intracranial germ cell tumor patients treated with induction chemotherapy followed by risk-adapted irradiation at Vietnam National Cancer Hospital from 2020 – 2025. The mean age of 15 male patients was 17 ± 5.8 years old . At diagnosis, 53.3% presented with diabetes insipidus and 53.3% with metastatic disease. A discordance in tumor marker level between serum and cerebrospinal fluid (CSF) was observed: 40% (6/15) had elevated CSF β -HCG (> 50 UI/mL), yet only 33.3% (2/6) of these 6 patients showed concurrent serum elevation. One patient had isolated serum AFP elevation. This cohort includes 60% of germinoma and 40% of non-germinoma. The complete response rate increased from 40% after induction chemotherapy to 60% following radiotherapy. At a median follow-up of 44 ± 18 months, progression-free survival rate was 93.3%.

Keywords: Central nervous system germ cell tumor, germ cell tumor, bifocal, CSI.