

XẠ TRỊ LẬP THỂ ĐỊNH VỊ THÂN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN I VỚI U PHỔI NGOẠI VI

Phạm Văn Luận¹

Nguyễn Đình Tiến¹

Lê Ngọc Hà²

Bùi Quang Biểu³

1 Khoa Nội Hô hấp, Bệnh viện
Trung ương Quân đội 108

2 Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện
Trung ương Quân đội 108

3 Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện
Trung ương Quân đội 108

Tác giả chịu trách nhiệm:

Phạm Văn Luận

Khoa Nội Hô hấp, Bệnh viện Trung ương
Quân đội 108

Email: drluan108@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/03/2021

Ngày phản biện: 11/04/2021

Ngày đồng ý đăng: 14/04/2021

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) hiện nay được chỉ định điều trị cho bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn sớm không có chỉ định phẫu thuật.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả của điều trị SBRT ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I (T1-T2aN0M0) không phẫu thuật, có u phổi ngoại vi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 23 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn T1-T2aN0M0, u phổi ngoại vi, được SBRT, theo dõi và đánh giá từ tháng 01/2015 đến 01/2020. Tiêu chuẩn chính là tỉ lệ đáp ứng khách quan (ORR), tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS). Tiêu chuẩn phụ là thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tác dụng không mong muốn.

Kết quả: Tuổi trung bình là 65,13 tuổi. Kích thước trung bình của khối u là 3,31cm, giá trị SUVmax trung bình 7,77. Giai đoạn của khối u đa số là T2a (60,9%). Trung vị thời gian theo dõi là 26 tháng, ORR là 91,3%, DCR là 95,7%. Trung vị PFS 26 tháng, trung vị OS 58 tháng, tỉ lệ OS tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 95,7%, 65,2%, 39,1%, 26,1% và 17,4%. Tác dụng không mong muốn hay gặp là viêm phổi do xạ: 9 BN, chủ yếu độ 1, không có viêm phổi do xạ độ 4, 5. Không có sự thay đổi chức năng hô hấp của BN sau điều trị SBRT.

Kết luận: SBRT là phương pháp điều trị cho kết quả tốt, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa bệnh nhân từ chối phẫu thuật và bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật do bệnh kết hợp. Đây cũng là biện pháp điều trị an toàn cho người bệnh.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I, xạ trị lập thể định vị thân.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) hiện nay là điều trị đa mô thức với sự kết hợp của phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều

trị đích, điều trị miễn dịch và các biện pháp điều trị tại chỗ. Trong đó, phẫu thuật là biện pháp tốt nhất để điều trị cho các trường hợp giai đoạn sớm của bệnh [1]. Tuy nhiên, có đến 25% các trường

hợp bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm (T1-2aN0M0) không có chỉ định phẫu thuật do tuổi cao hoặc có bệnh kết hợp nặng như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy tim, nhồi máu cơ tim chưa ổn định, đột quỵ não, đái tháo đường typ 2 chưa ổn định... hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật [2], [3], [4]. Những năm gần đây, với sự ra đời của các máy xạ trị thể tích mới tiên tiến, bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm có thêm một biện pháp điều trị triệt căn là xạ trị lập thể định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT). SBRT đã khắc phục được các nhược điểm của kỹ thuật xạ trị thông thường, cho phép nâng liều điều trị tại khối u và giảm liều chiếu đối với các tổ chức lành xung quanh, do đó làm tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm các tai biến, biến chứng đối với tổ chức lành [3]. Các nghiên cứu đã cho thấy kỹ thuật này cho kết quả điều trị tốt hơn xạ trị thông thường và tương đương với phẫu thuật ở các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm từ 87 – 92%, thời gian sống thêm sau 3 năm từ 43 – 60% [5], [6], [7], [8], [9], [10]. Hiện nay, ở Việt Nam vẫn còn ít báo cáo về điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm với xạ trị lập thể định vị thân. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá hiệu quả của điều trị xạ trị lập thể định vị thân ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I, không phẫu thuật với u phổi ngoại vi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

23 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T1-2aN0M0), có u phổi ngoại vi tại Khoa Nội Hô hấp và xạ trị lập thể định vị thân tại Khoa Xạ trị, xạ phẫu – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2015 đến tháng 01/2020.

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: UTPKTBN giai đoạn I (T1-2aN0M0), theo phiên bản 7 của

Ủy ban ung thư Hoa Kỳ (AJCC – American Joint Committee on Cancer) kích thước u ≤ 5 cm, u phổi ngoại vi (khoảng cách từ u phổi đến phế quản chính > 2 cm trên cắt lớp vi tính ngực (CT) hoặc không thấy tổn thương trên nội soi phế quản), không có chỉ định phẫu thuật do bệnh lý kèm theo nặng như COPD, nhồi máu cơ tim chưa ổn định, suy tim, rung nhĩ... tuổi cao trên 75 tuổi hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật. FEV1 ≥ 1 lít/phút khi đo chức năng hô hấp. Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 0-2 và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân: Bệnh nhân có FEV1 < 1 lít/phút, chỉ số toàn trạng kém (ECOG 3-4), bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, theo dõi dọc, chọn mẫu thuận tiện.

Các bước nghiên cứu: Khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng, sinh thiết khối u để có chẩn đoán xác định về tuýp mô bệnh học. Chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não để phát hiện tổn thương di căn não, chụp FDG-PET/CT để đánh giá giai đoạn và tham khảo lập kế hoạch xạ trị. Sau khi đã chẩn đoán bệnh và giai đoạn bệnh, BN được hội chẩn giữa các khoa Nội Hô hấp, Phẫu thuật lồng ngực, Xạ trị - xạ phẫu quyết định phương pháp điều trị. Lập kế hoạch điều trị và tiến hành điều trị SBRT bằng hệ thống CyberKnife hoặc Truebeam STx.

Lập kế hoạch điều trị: Bệnh nhân điều trị bằng Cyberknife G3 (Accuray, Mỹ) được đặt các mốc đánh dấu (fiducial markers) bằng 6 hạt vàng vào gai ngang hai bên của 3 đốt sống liền nhau gần nhất với khối u phổi dưới hướng dẫn của CT. Tiến hành chụp CT mô phỏng trên máy CT 580RT (GE, Mỹ). Chuyển hình ảnh CT mô phỏng về máy tính lập kế hoạch điều trị trên phần mềm Multi Plan. Vẽ các thể tích điều trị bao gồm: thể tích khối u thô (GTV), thể

tích lập kế hoạch (PTV) = GTV + 5 mm, đường đồng liều khoảng 66%-88% (trung bình 80%) bao trùm toàn bộ thể tích lập kế hoạch (PTV). Lập kế hoạch bằng kỹ thuật không đồng tâm (Non-isocentric) và không đồng phẳng (Non-co-planner). Tiến hành hiệu chỉnh các thông số theo yêu cầu bản điều trị 6D, sai số 3 chiều tịnh tiến <1mm và 3 chiều quay <1 độ; tạo phân bố liều tối ưu sao cho đạt được liều tương đương sinh học (BED) ≥ 100 Gy.

Bệnh nhân được điều trị trên máy Truebeam STx (Varian, Mỹ) được cố định bằng dụng cụ ép bụng hoặc chụp 4DCT mô phỏng với độ dày lát cắt 2,5 mm. Hình ảnh CT mô phỏng được chuyển sang máy tính lập kế hoạch điều trị trên phần mềm Eclipse 13.6 (Varian, Mỹ). Vẽ các thể tích điều trị: thể tích khối u thô GTV (khi sử dụng thiết bị ép bụng) hoặc thể tích khối u nội tại (ITV) và cộng biên 5 mm để tạo thành thể tích lập kế hoạch (PTV). Máy tính lập kế hoạch điều trị theo phương thức lập kế hoạch ngược (inversed planning) cho phép tối ưu hóa liều xạ vào thể tích cần điều trị đồng thời hạn chế liều xạ ở các tổ chức lành xung quanh. Đảm bảo 100% thể tích điều trị nhận được 95% liều chỉ định trở lên và liều tương đương sinh học (BED) đạt trên 100 Gy.

Theo dõi và đánh giá: Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá vào thời điểm mỗi 3 tháng sau điều trị cho đến 1 năm và sau đó định kỳ mỗi 6 tháng bằng khám lâm sàng, marker ung thư, chụp CT ngực – bụng, MRI sọ não, xạ hình xương, PET/CT (sau 3 tháng), chức năng hô hấp. Đánh giá đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của các khối u đặc với điều trị - RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Tại thời điểm 3 tháng được đánh giá thêm bằng tiêu chuẩn PET đánh giá đáp ứng chuyển hóa của các khối u với điều trị PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors). Đánh giá tác dụng phụ của điều trị theo Tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Mỹ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE)

phiên bản 4.03 năm 2010. Các bệnh nhân sau khi tiến triển bệnh được điều trị toàn thân bằng hóa trị, điều trị đích hoặc miễn dịch. Việc điều trị bệnh kết hợp vẫn được tiến hành song song trong quá trình điều trị ung thư phổi cũng như giai đoạn theo dõi, đánh giá.

Thời điểm phân tích số liệu: Tháng 02 năm 2021.

Các chỉ tiêu nghiên cứu: tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression Free Survival - PFS), tỉ lệ đáp ứng khách quan, tỉ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate - DCR). Tiêu chuẩn phụ: thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS), tỉ lệ sống còn tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm, tác dụng không mong muốn.

Đạo đức nghiên cứu: Bệnh nhân được lựa chọn SBRT theo hướng dẫn của mạng lưới ung thư Hoa Kỳ. Đề tài nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng tuyển nghiên cứu sinh của Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108 tại số 142/QĐ-VNC, ngày 16 tháng 05 năm 2017. Bệnh nhân đồng ý tham gia điều trị đều có đơn tự nguyện.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm tính toán bằng phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Các đặc điểm	Số lượng (N=23)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình	65,13 $\pm$ 8,9 (45 – 83)	
Giới		
Nam	15	65,2
Nữ	8	34,8

Hút thuốc		
Có	13	56,5
Không	10	43,5
Triệu chứng vào viện		
Ho khan	14	60,9
Ho ra máu	2	8,7
Đau ngực	11	47,8
Khó thở	1	4,3
Sút cân	7	30,4
Không triệu chứng	3	13
Thang điểm toàn trạng (ECOG)		
0	2	8,7
1	8	39,1
2	12	52,2

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 65,13 tuổi, cao nhất 83 tuổi, thấp nhất 45 tuổi. Tỷ lệ nam giới/nữ giới gần 2/1. Đa số BN có tiền sử hút thuốc chiếm 56,5%. Triệu chứng của BN vào viện chủ yếu là ho khan (60,9%), đau ngực 47,8%, có 3 bệnh nhân (13%) không có triệu chứng. BN vào viện chủ yếu với ECOG 2 điểm (52,2%).

Bảng 2. Đặc điểm khối u trước điều trị

Các đặc điểm	Số lượng (N=23)	Tỷ lệ (%)
Phải	13	56,5
Trái	10	43,5
Kích thước trung bình(cm)	3,31 ± 0,88 (1,7 – 5)	
Mức độ tăng FDG	7,77 ± 2,76 (3,5 – 14)	
Ung thư biểu mô tuyến	17	73,9
Ung thư biểu mô vảy	3	13

Ung thư biểu mô tuyến-vảy	1	4,3
UTPKTBN chưa phân typ	2	8,7
Giai đoạn T		
T1a	3	13
T1b	6	26,2
T2a	14	60,9

Đa số BN có khối u nằm bên phổi phải 56,5%, kích thước trung bình của khối u là 3,31cm, lớn nhất 5cm, bé nhất 1,7cm. Giá trị SUVmax trung bình 7,77; cao nhất 14; thấp nhất 3,5. Có 73,9% BN được chẩn đoán ung thư biểu mô (UTBM) tuyến, UTBM vảy 13%, UTPKTBN chưa phân typ 8,7%. Giai đoạn T của khối u lần lượt là 13% T1a, 26,2% T1b, 60,9% T2a.

Bảng 3. Lí do điều trị SBRT và phân bố liều điều trị

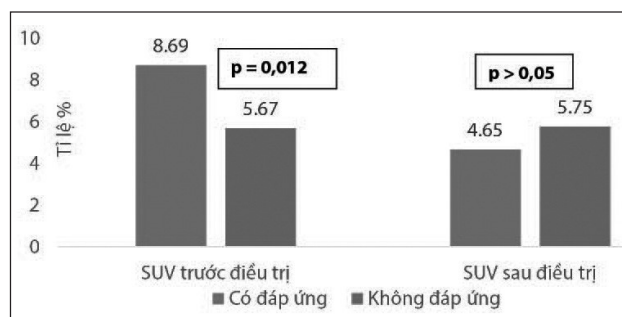
Các đặc điểm	Số lượng (N=23)	Tỷ lệ (%)
Lí do điều trị SBRT		
COPD	13	56,5
Suy tim	1	4,35
Phẫu thuật cơ quan khác	1	4,35
Tuổi cao > 75	2	8,7
Không đồng ý phẫu thuật	6	26,1
Liều điều trị (cGy)	4117 ± 1343,21 (2500 - 7600)	
Phân liều	1	10
	2	00
	3	5
	4	3
	5	5

56,5% BN được chỉ định điều trị SBRT vì COPD, có 1 BN có bệnh suy tim kết hợp, 1 BN mới phẫu thuật sỏi tiết niệu trước đó, 2 BN tuổi cao > 75 tuổi, 6 BN từ chối phẫu thuật (26,1%). Liều điều trị trung bình là 4117cGy, cao nhất 7600cGy, thấp nhất 2500cGy. Có 10 BN chiếm 43,5% được điều trị 1 phân liều, có 21,7% nhận được 3 phân liều, 13% nhận 4 phân liều và 21,7% được điều trị 5 phân liều.

Bảng 4. Đánh giá đáp ứng điều trị

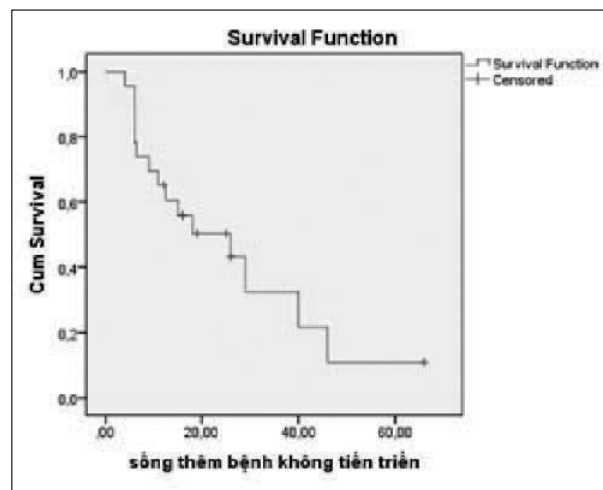
Đáp ứng sau điều trị	Số lượng (N=23)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn(CR)	4	17,4
Đáp ứng một phần(PR)	17	73,9
Bệnh ổn định(SD)	1	4,3
Bệnh tiến triển(PD)	1	4,3
Tỉ lệ đáp ứng khách quan (ORR)	21	91,3
Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	22	95,7
Trung vị thời gian theo dõi (tháng)	26 ± 20,14 (7 - 69)	

Trung vị thời gian theo dõi là 26 tháng, dài nhất 69 tháng, ngắn nhất 7 tháng. ORR là 91,3%, trong đó có 17,4% đạt CR, DCR là 95,7%.



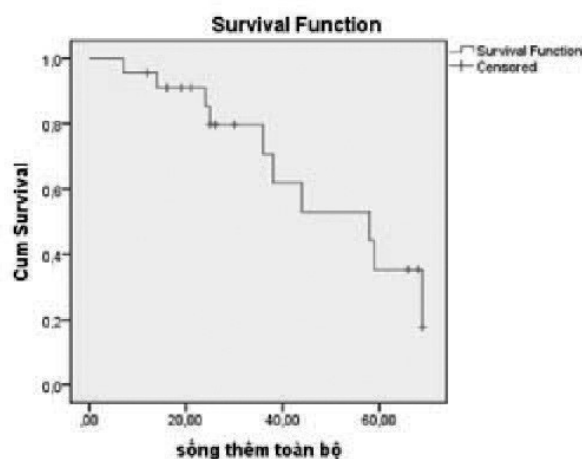
Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa mức độ tăng SUVmax trước và sau điều trị so với đáp ứng điều trị tại thời điểm 3 tháng

Ở nhóm đáp ứng với điều trị, có sự giảm giá trị trung bình của SUVmax trước điều trị là 8,69 xuống 4,65 sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p= 0,012. Không thấy có sự thay đổi giá trị trung bình của SUVmax ở nhóm không đáp ứng sau điều trị với p> 0,05.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 26 ± 9,82 tháng (khoảng tin cậy 95%: 6,74 – 45,25 tháng). Tỉ lệ bệnh nhân có PFS tại thời điểm 2 năm là 34,8%.



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Trong số 23 bệnh nhân điều trị, có 10 bệnh nhân đã tử vong. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 58 ± 15,98 (khoảng tin cậy 95%: 26,67 - 89,32 tháng).

Bảng 5. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân theo thời gian

Bệnh nhân	Trước điều trị	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Số lượng	23	22	15	9	6	4
Tỷ lệ %	100	95,7	65,2	39,1	26,1	17,4

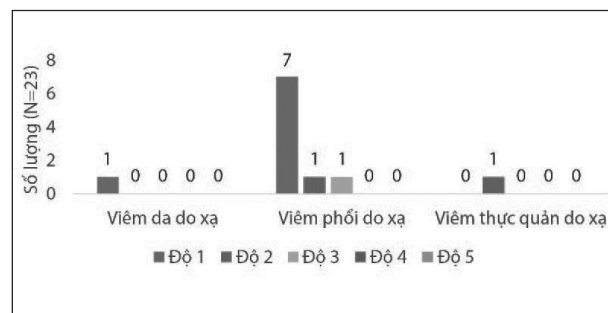
Tỷ lệ OS tại thời điểm 1 năm là 95,7%, 2 năm 65,2%, 3 năm 39,1%, 4 và 5 năm lần lượt là 26,1 và 17,4%.

Bảng 6. Mối liên quan giữa PFS và OS với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		Trung vị thời gian sống thêm			
		PFS	p	OS	P
Giới	Nam	18 ± 4,91	>0,05	58 ± 28,55	>0,05
	Nữ	26 ± 11,37		44 ± 14,09	
Tiền sử hút thuốc	Có	15 ± 4,86	>0,05	38 ± 14,77	>0,05
	Không	26 ± 10,68		69 ± 20,77	
Sụt cân	Có	18 ± 12,03	>0,05	38 ± 1,63	>0,05
	không	26 ± 14,14		59 ± 11,21	
Toàn trạng	0-1	29 ± 11,29	>0,05	59 ± 12,88	>0,05
	2	15 ± 7,79		44 ± 10,77	
Chỉ định phẫu thuật	Có chỉ định	46	>0,05	59 ± 25,96	>0,05
	Không có chỉ định	18 ± 9,42		44 ± 14,06	
Giai đoạn T	≤ 3cm	40 ± 18,79	>0,05	58 ± 25,96	>0,05
	>3cm	12,5 ± 8,41		44 ± 8,54	

Trung vị PFS ở nữ 26 tháng, cao hơn nam 18 tháng; trung vị OS của nam cao hơn nữ (58 tháng so với 44 tháng). Trung vị PFS và OS ở người không hút thuốc là 26 tháng và 69 tháng, cao hơn ở người hút thuốc 15 tháng và 38 tháng theo thứ tự. BN không có sụt cân có trung vị PFS và OS cao hơn BN có sụt cân (26 tháng và 59 tháng so với 18 tháng và 38 tháng theo lần lượt). BN có kích thước ≤ 3cm đạt được trung vị PFS và OS là 40 tháng và 58 tháng, cao hơn so với bệnh nhân có u > 3cm (12,5 tháng và 44 tháng theo thứ tự). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trung vị thời gian sống thêm giữa nhóm BN vẫn có chỉ định phẫu

thuật được điều trị SBRT so với nhóm không có chỉ định phẫu thuật do bệnh kết hợp hoặc tuổi cao là 46 tháng và 18 tháng (PFS), 59 tháng và 44 tháng (OS) theo thứ tự, $p > 0,05$.

**Biểu đồ 4. Tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân điều trị SBRT**

Tổn thương viêm da do xạ chỉ gặp 1 bệnh nhân độ 1, tổn thương viêm phổi do xạ có 9 bệnh nhân, trong đó có 7 bệnh nhân viêm phổi

do xạ độ 1, còn độ 2 và độ 3 có 1 bệnh nhân cho mỗi mức độ, không có viêm phổi độ 4,5. Viêm thực quản do xạ chỉ gặp 1 bệnh nhân độ 2.

Bảng 7. Giá trị trung bình của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau điều trị

Chỉ tiêu	FVC (so với LT)		FEV1		PEF (so với LT)	
Giá trị TB	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Trước điều trị	Sau 3 tháng
Trung bình	90,1±24,6	91,5±27,2	1,8±0,4	1,6±0,5	46,4±29,6	53,7±34,2
p	>0,05		>0,05		>0,05	

(Viết tắt: TB: Trung bình, FVC: dung tích sống thở mạnh, FEV1: thể tích thở ra tối đa ở giây đầu tiên, PEF: lưu lượng đỉnh thì thở ra, LT: lý thuyết)

Không thấy sự thay đổi giá trị của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau điều trị bằng SBRT.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân là người cao tuổi, nam giới và liên quan đến tiền sử hút thuốc. Lý do chủ yếu vào viện là ho khan, tiếp theo là đau ngực. Tuy nhiên, cũng có tỉ lệ nhỏ BN vào viện mà hoàn toàn không có triệu chứng, họ chỉ phát hiện ra khối u khi đi khám sức khỏe hoặc đi khám vì bệnh kết hợp khác. Số BN có thang điểm toàn trạng 2 điểm chiếm chủ yếu, điều này khác với các nghiên cứu trên Thế giới khi BN trong các nghiên cứu này thường có thang điểm toàn trạng 0 hoặc 1 điểm [7],[8],[9],[12]. Các bệnh nhân của chúng tôi hầu hết có khối u ở phổi phải và ung thư biểu mô tuyến. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác khi ung thư biểu mô tuyến là typ mô bệnh học phổ biến ở bệnh nhân UTPKTBN[8],[11],[12]. Về giai đoạn T của khối u được điều trị SBRT, hiện nay hướng dẫn của các Hiệp hội ung thư trên Thế giới đều thống nhất đưa ra chỉ định điều trị SBRT ở bệnh nhân UTPKTBN với khối u không quá 5cm [1],[2],[3],[13],[14]. Tuy nhiên, với các nghiên cứu trên Thế giới, BN điều trị thường có khối u ở giai đoạn T1a và T1b [7],[8],[11],[12]. Trong khi

đó, chúng tôi có đến 2/3 số BN ở giai đoạn T2a. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của việc tầm soát, sàng lọc ung thư phổi để tăng tỉ lệ BN được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm.

SBRT được chỉ định ở bệnh nhân UTPKTBN chủ yếu với các trường hợp không có chỉ định phẫu thuật do bệnh lý kết hợp nặng như COPD, suy tim, rung nhĩ, nhồi máu cơ tim chưa ổn định... hoặc BN cao tuổi, hoặc từ chối phẫu thuật [1],[2],[3],[4]. Tuy nhiên, cũng đã có nghiên cứu hiện nay được tiến hành để đánh giá hiệu quả của SBRT ở cả nhóm BN không có chỉ định phẫu thuật và BN có chỉ định phẫu thuật [8],[15]. Trong nghiên cứu này, BN của chúng tôi chủ yếu được chỉ định điều trị SBRT vì COPD (56,5%), bên cạnh đó là BN suy tim, BN có tuổi trên 75 và 1 BN tình cờ phát hiện u phổi khi mới được phẫu thuật bệnh lý sỏi tiết niệu trước đó, còn lại 6 BN từ chối phẫu thuật. Trong nghiên cứu pha II của Baumann năm 2009, về lí do chỉ định SBRT, tác giả có 65% bệnh nhân COPD, 25% BN có bệnh tim mạch, ngoài ra cũng có 4 BN chiếm 7% từ chối phẫu thuật [10].

Về phân liều điều trị, các nghiên cứu pha I, pha II trên Thế giới đã đưa ra các cách thức phân bố liều SBRT để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu nhất và hạn chế được tác dụng không mong muốn đáng kể nhất. Từ đó, việc điều trị SBRT cho bệnh nhân UTPKTBN hiện nay có

xu hướng phân thành 1 – 5 phân liều để đảm bảo được liều hiệu quả sinh học (Biologically Effective Doses – BED $\geq 100\text{Gy}$ [5],[6],[7],[8],[9],[10],[12],[16],[17]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi điều trị SBRT cho BN với liều điều trị trung bình là 4117cGy, với chủ yếu là 1 phân liều, tiếp theo là 3 và 5 phân liều. Các BN điều trị 1 phân liều trong nghiên cứu của chúng tôi đa số được điều trị bằng CyberKnife.

Với thời gian theo dõi trung bình là 34,39 tháng, chúng tôi có 17,4% BN đạt đáp ứng hoàn toàn, 73,9% đáp ứng 1 phần, ORR là 91,3%, DCR là 95,7%. Nghiên cứu RTOG 0236, cho tỉ lệ kiểm soát khối u 3 năm là 97,6%, tỉ lệ kiểm soát tại vùng là 87,2% [7]. Nghiên cứu của Baumann cho kết quả DCR ở 3 năm 92% [10]. Một nghiên cứu đa trung tâm tại Nhật Bản ở 180 BN, trong đó có 120 BN không có chỉ định phẫu thuật, 60 BN vẫn có chỉ định phẫu thuật được SBRT, DCR tại 3 năm cho nhóm có kích thước u 3cm hoặc bé hơn là 86%, còn nhóm có u trên 3cm là 73% [8].

Tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, chúng tôi chụp lại PET/CT nhằm mục đích phân biệt tổn thương viêm hoặc xơ sau xạ trị với tổn thương ác tính còn lại sau điều trị. Từ đó, chúng tôi đánh giá về mối liên quan giữa giá trị SUVmax trước và sau điều trị so với mức độ đáp ứng ở thời điểm 3 tháng sau SBRT, kết quả cho thấy, ở BN đạt đáp ứng với điều trị, có sự giảm của giá trị trung bình của SUVmax trước điều trị từ 8,69 xuống 4,65 sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,012$. Trong khi đó, không thấy có sự thay đổi giá trị trung bình của SUVmax ở BN không có đáp ứng với $p > 0,05$. Đồng thời, khi phân tích hồi quy Logistic chúng tôi thấy rằng, có mối tương quan ngược giữa giá trị SUVmax trước điều trị với mức độ đáp ứng sau điều trị với $p = 0,028$. Điều này có nghĩa, BN có giá trị SUVmax càng cao, mức độ đáp ứng với điều trị càng kém. Chúng tôi cũng đánh giá khả năng tiên lượng của giá trị SUVmax trước điều trị với PFS và OS nhưng không thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Takeda và cộng sự đưa ra nhận định rằng, giá trị SUVmax của PET/CT là một yếu tố tiên lượng đối với OS và PFS ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm điều trị SBRT [18]. Sự khác nhau này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ. Đây cũng là một trong những hạn chế của nghiên cứu này.

Đánh giá về thời gian sống thêm sau điều trị, chúng tôi có trung vị PFS là 26 tháng (khoảng tin cậy 95%: 6,74 – 45,25 tháng). Tỉ lệ BN đạt PFS tại thời điểm 2 năm là 34,8%. Về OS, trong số 23 BN điều trị, chúng tôi có 10 BN đã tử vong (6 ca tử vong do UTP tiến triển, 4 ca tử vong do bệnh kết hợp). Trung vị OS là 58 tháng (khoảng tin cậy 95%: 26,67 – 89,32 tháng). Đồng thời, chúng tôi cũng phân tích mối liên quan của một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng đến thời gian sống thêm của các BN thì thấy rằng, trung vị PFS ở nữ cao hơn nam, trong khi đó trung vị OS của nam lại cao hơn nữ. Trung vị PFS và OS ở BN không hút thuốc và BN không có sụt cân cao hơn so với BN hút thuốc và BN có sụt cân trước khi điều trị. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các yếu tố trên là không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. BN có $u \leq 3\text{cm}$ đạt được trung vị PFS và OS là 40 tháng và 58 tháng, cao hơn so với BN có $u > 3\text{cm}$ (12,5 tháng và 44 tháng theo thứ tự) ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu RTOG 0236, với trung vị theo dõi 34,4 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh (Disease Free Survival - DFS) là 34,4 tháng, còn trung vị OS là 48,1 tháng; các tác giả cũng so sánh trung vị thời gian sống thêm giữa nhóm u T1 và T2 thì thấy, đối với u T1, trung vị DFS 36,1 tháng, trung vị OS không xác định, còn với u T2, trung vị DFS và OS lần lượt là 30,8 tháng và 33,7 tháng [7]. Fakiris và cộng sự cho trung vị sống thêm là 32,4 tháng. Tác giả cũng so sánh thời gian sống thêm giữa nhóm có khối u T1 và T2 thì thấy, kết quả trung vị lần lượt là 38,7 tháng cho T1 và 24,5 tháng cho T2 ($p > 0,05$) [5]. Bên cạnh đánh giá về trung vị thời gian sống thêm, các nghiên cứu đã đánh giá tỉ

lệ OS tại thời điểm 3 năm thì thấy, tỉ lệ này dao động từ 43 – 60% [5],[6],[7],[8],[9],[10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ OS tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 95,7%, 65,2%, 39,1%, 26,1% và 17,4%. Tỉ lệ sống còn 3 năm của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trên Thế giới được giải thích do thời gian theo dõi sau điều trị của chúng tôi ngắn hơn. Đánh giá sự khác biệt về PFS và OS giữa nhóm BN vẫn có chỉ định phẫu thuật được điều trị SBRT so với nhóm BN không có chỉ định phẫu thuật do bệnh kết hợp hoặc tuổi cao, kết quả tương đồng với các nghiên cứu khác khi thấy rằng, sự khác biệt giữa 2 nhóm BN được điều trị SBRT là không có ý nghĩa thống kê [8],[15]. Một số nghiên cứu đã được tiến hành để so sánh hiệu quả giữa SBRT và phẫu thuật cắt thùy phổi ở BN UTPKTBN giai đoạn I, kết quả từ các phân tích gộp cho thấy SBRT hứa hẹn là một biện pháp thay thế cho phẫu thuật ở nhóm BN vẫn có chỉ định phẫu thuật [19],[20].

Các cơ quan hay xảy ra tác dụng không mong muốn khi SBRT ở bệnh nhân UTPKTBN bao gồm da, nhu mô phổi lành và thực quản. Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp chủ yếu là tổn thương viêm phổi do xạ, nhưng hầu hết là độ 1, có 1 BN độ 3, không có viêm phổi độ 4, 5. Tổn thương viêm da do xạ chỉ gặp ở 1 BN với độ 1, còn viêm thực quản do xạ chỉ gặp 1 BN độ 2. Theo Onishi và cộng sự (2004) không có BN nào có tai biến viêm phổi và viêm thực quản do xạ trị từ độ 2 trở lên [6]. Nghiên cứu RTOG 0236 [7], gặp 7 BN có tác dụng không mong muốn độ 3 và 2 BN độ 4, không có BN nào tử vong liên quan đến SBRT, tuy nhiên tác giả cũng gặp một số tác dụng không mong muốn khác dù là độ 1, độ 2 như ho ra máu, biến chứng trên tim mạch, thần kinh, chúng tôi không gặp các tác dụng không mong muốn này. Các nghiên cứu so sánh SBRT với phẫu thuật cho thấy, SBRT là một biện pháp điều trị có tính an toàn cao, thậm chí không xảy ra trường hợp tử vong nào so với phẫu thuật cắt thùy phổi [19],[20],[21]. Về vấn đề ảnh

hưởng của SBRT đối với chức năng hô hấp sau điều trị, chúng tôi thấy rằng không có sự thay đổi giá trị của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau điều trị bằng SBRT, kết quả này tương tự như nghiên cứu RTOG 0236 và các nghiên cứu điều trị SBRT trước đây [22],[23].

5. KẾT LUẬN

Điều trị xạ trị lập thể định vị thân ở 23 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I với u phổi ngoại vi cho thấy, tỉ lệ đáp ứng khách quan là 91,3%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 95,7%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 26 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 58 tháng, tỉ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 95,7%, 65,2%, 39,1%, 26,1% và 17,4%. Đồng thời đây là một biện pháp điều trị an toàn cho người bệnh, các tác dụng không mong muốn thường gặp chủ yếu là độ 1, độ 2, không có bệnh nhân nào độ 4, 5.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. NCCN Guideline Insights. Non – Small Cell Lung Cancer, version 6.2020, feature updates to the NCCN Guidelines.
2. Jessica D., Mark F., Peter M., et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I Non-small cell lung cancer. *Chest*, 2012; 142(6):162–1635.
3. Bryan J.S., Megan E.D., Erin B.K., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-stage non-small cell lung cancer: American Society for Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*, 2017; 36:710 – 719.
4. Ashwin S., Richard L., Jae K., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for early

- stage lung cancer in the elderly. *Seminars in Oncology*, 2018; 45:210–219.
5. Achilles J.F., Ronald C.M., Constaitin T.Y, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Four-Year Results of a Prospective Phase II Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009; 75(3):677-82.
6. Hiroshi O., Tsutomu A., Hiroki S., et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 2004; 101(7):1623-31.
7. Robert T., Rebecca P., Jame G., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*, 2010; 303(11):1070-6.
8. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy For T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer First Report for Inoperable Population of a Phase II Trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 84(Suppl):S46–S46.
9. Umberto R., Andrea R.F., Alessia G., et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial. *Lung cancer*, 2010;68(1):72–77.
10. Pia B., Jan N., Morten H., et al. Outcome in a Prospective Phage II Trial of Medically Inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *J Clin Oncol*, 2009; 27:3290–3296.
11. Alex K.B., Robert C.M., Ajay P.S., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy versus Surgery for early lung cancer among US Veterans. *Ann Thorac Surg*, 2018; 105:425–31.
12. Yuta S., Chisa H., Fumiya B., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy using a Radiobiology-Based Regimen for Stage I non-small cell lung cancer, A muticenter Study. *Cancer*, April 15, 2012:2078 – 2084.
13. Gregory M.V., Jessica D., Meredith G., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for early stage Non-small cell lung cancer: An ASTRO evidence-based Guideline. *Practical Radiation Oncology*, 2017.
14. J.Vansteenkiste, L.Crino, J.Y.Douillard, et al. 2nd ESMO Consensus conferencer on lung cancer: early stage non-small cell lung cancer consensus ondiagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014; 00:1–13.
15. Caitlin A.S., Marian H., Abigail D., et al. Five-year long term outcomes of Stereotactic Body Radiation Therapy for operable versus medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: analysis by operability, fractionation regimen, tumor size and tumor location. *Clinical Lung Cancer*, 2018; 20(1):e63–71.
16. Luca N., Chiara R., Linda A., et al. Long term results of single high dose Stereotactic Body Radiation Therapy in the treatment of primary lung tumors. *Scientific report*, 2019; 9:15498.
17. Michael C.R., Cliff G.R., Todd A.D., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for central early stage NSCLC: Results of a Prospective Phase I/II trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018; 13(11):1727–1732.
18. Atsuya T., Naoko S., Hirofumi F., et al. Maximim Standardized Uptake value on FDG-PET is a strong predictor of overall and disease-free survival for non-small cell lung cancer patients after Stereotactic Body Radiationtherapy. *J Thorac Oncol*, 2014; 9:65-73.

19. Qingren L., Xiaojiang S., Ning Z., et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 2019; 19:98.
20. Joe Y.C., Suresh S., Marinus A.P., et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncology*, 2015; 16(6):630–637.
21. William A.S., Michael R.B., Robert A.M., et al. Post-treatment mortality after surgery and Stereotactic Body Radiation Therapy for early- stage Non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2018; 36:642-651.
22. Stanic S, PR, Timmerman RD, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early- stage peripheral non-small cell lung cancer an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014;88(5):1092-1099.
23. Bishawi M, Kim B, Moore WH, et al. Pulmonary function testing after stereotactic body radiotherapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 82(1):e107-e110.

ABSTRACT

STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY IN STAGE I NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH PERIPHERAL TUMORS

Introduction: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) now was indicated for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients inoperable.

Objectives: The purpose of the study was evaluate the result of SBRT in stage I NSCLC patients (T1-2aN0M0) inoperable with peripheral tumors.

Material and Methods: Prospective, follow-up 23 patients with stage T1-2aN0M0 NSCLC with peripheral tumor, who were received SBRT, follow-up and evaluated from January, 2015 to December, 2020. The primary endpoints were Objective Response Rate (ORR), Disease Control Rate (DCR), Progression Free Survival (PFS), the second endpoints were Overall Survival (OS) and Toxicity.

Results: The average age was 65.13 years-old, the mean of diameter was 3.31cm, the mean of SUVmax value was 7.77. The stage of the tumor is mostly T2a (60,9%). The median of follow-up was 26 months, ORR was 91.3%, DCR was 95.7%. The median PFS was 26 months, median OS was 58 months, the ratio of OS in 1 year, 2 years, 3 years, 4 years, 5 years were 95.7%, 65.2%, 39.1%, 26.1% và 17.4%, respectively. The common of adverse events was pneumonitis due to SBRT at 9 patients, but mainly was grade 1, no patients have pneumonitis grade 4 and 5. No clinically significant changes in pulmonary function following SBRT for early stage NSCLC.

Conclusions: SBRT was a good option for patients with stage I NSCLC, there was no significant difference in survival between patients who refused surgery and those who have medical inoperable and this is a safe treatment for patients.

Keywords: early stage non-small cell lung cancer, stereotactic body radiation therapy.