

Kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm bằng xạ trị lập thể định vị thân

The result of treatment for early-stage non-small cell lung cancer patients by stereotactic body radiation therapy

Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến,
Lê Ngọc Hà, Bùi Quang Biểu

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T1-T2aN0M0) không có chỉ định phẫu thuật bằng SBRT. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 32 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn T1-T2aN0M0, u phổi ngoại vi, được SBRT, theo dõi và đánh giá từ tháng 01/2015 đến tháng 11/2021. Tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS). Tiêu chuẩn phụ là thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tỷ lệ sống còn tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm và tác dụng không mong muốn. **Kết quả:** Trung vị độ tuổi là 67 tuổi, trung vị kích thước khối u là 2,65cm, giá trị SUVmax trung bình 7,95, giai đoạn của khối u chủ yếu là T2a (43,7%). Trung vị PFS 29 tháng, tỷ lệ PFS 2 năm và 3 năm lần lượt là 59,8% và 42,3%, trung vị OS 59 tháng, tỷ lệ OS tại thời điểm 1 năm là 96,8%, 2 năm 88,6%, 3 năm 84,2%, 4 và 5 năm lần lượt là 63,1% và 42,1%. BN đạt kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 giảm nguy cơ tử vong với HR = 0,053 (CI 95%: 0,003-0,86), p=0,039. Trung vị PFS ở nhóm SUVmax < 5 dài hơn so với nhóm có SUVmax ≥ 5, p=0,032. Cyfra 21-1 trước và sau SBRT, kích thước khối u là những yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm. Tác dụng không mong muốn hay gặp là viêm phổi do xạ với 10 BN, chủ yếu độ 1, độ 2, không có viêm phổi do xạ độ 4, 5, có 1 trường hợp gãy xương sườn do xạ. Không có sự thay đổi chức năng hô hấp của BN sau SBRT. **Kết luận:** SBRT là một phương pháp điều trị triệt căn hiệu quả cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm không phẫu thuật được với u phổi ngoại vi. Giá trị SUVmax trước điều trị, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại thời điểm 3 tháng sau SBRT theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 và Cyfra 21-1 trước và sau điều trị là những yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân. Đồng thời, SBRT là một phương pháp an toàn.

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

Summary

Objective: To evaluate the result of treatment for stage I NSCLC patients (T1-2aN0M0) inoperable by SBRT. **Subject and method:** Prospective, follow-up 32 patients with stage T1-2aN0M0 NSCLC with peripheral tumor, who were received SBRT, follow-up and evaluated from January 2015 to November 2021. The primary endpoint was progression free survival (PFS), the second endpoints were overall survival (OS), the OS rate in 1, 2, 3, 4 and 5 years, and toxicity. **Result:** The median age was 67 years-old, the median of diameter was 2.65cm, the mean of SUVmax value was 7.95, the stage of the tumor was mostly T2a (43.7%). The median PFS was 29 months, PFS in 2 years and 3 years were 59.8% and 42.3%,

Ngày nhận bài: 30/5/2022, ngày chấp nhận đăng: 5/8/2022

Người phản hồi: Phạm Văn Luận, Email: drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

respectively. The median OS was 59 months, the ratio of OS in 1 year, 2 years, 3 years, 4 years, 5 years were 96.8%, 88.6%, 84.2%, 63.1% and 42.1%, respectively. Patients who achieved disease control according to PERCIST 1.0 criteria reduced the risk of death with HR = 0.053 (95% CI: 0.003-0.86), p=0.039. The median PFS in the SUVmax < 5 group was longer than that in the SUVmax ≥ 5 group, p=0.032. Cyfra 21-1 before and after SBRT, tumor size were prognostic factors for survival. The common of adverse events was pneumonitis at 10 patients, but mainly was grade 1 and grade 2, there are no patients with grade 4 and grade 5 pneumonitis. No clinically significant changes in pulmonary function following SBRT. *Conclusion:* SBRT was a good option for patients with early-stage NSCLC inoperable with peripheral tumor. The SUVmax value before treatment, the disease control rate at 3 months after SBRT according to PERCIST 1.0 and Cyfra 21-1 criteria before and after treatment were the predictors of the patient's survival. And SBRT was a safe method.

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

1. Đặt vấn đề

25% bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (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, hoặc BN từ chối phẫu thuật [1-3]. Do đó, một biện pháp điều trị triệt căn thay thế cho phẫu thuật ở các BN này là vô cùng quan trọng. Với sự ra đời của các máy xạ trị thể hệ mới tiên tiến, những năm gần đây BN 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 là một phương pháp xạ trị tiên tiến có khả năng tập trung liều xạ trị vào khối u và giảm liều chiếu lên vùng phổi lành trong 1-5 phân liều, do đó, kỹ thuật này đã khắc phục được các nhược điểm của kỹ thuật xạ trị thông thường, làm tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm các tai biến, biến chứng đối với tổ chức lành [2]. 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 BN 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% [4-9]. 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 kết 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 có chỉ định phẫu thuật.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 32 BN được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T1-2aN0M0), có u phổi ngoại vi được xạ trị lập thể định vị thân và theo dõi sau điều trị tại Khoa Nội Hô hấp và Khoa Xạ trị, xạ phẫu - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2015 đến tháng 11/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn BN: 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 ≤ 5cm, u phổi ngoại vi (khoảng cách từ u phổi đến phế quản chính > 2cm trên cắt lớp vi tính ngực (CT) hoặc không thấy tổn thương trên nội soi phế quản), không có chỉ định phẫu thuật do tuổi cao trên 75 tuổi, từ chối phẫu thuật hoặc có bệnh lý kèm theo nặng như COPD, nhồi máu cơ tim chưa ổn định, suy tim, rung nhĩ. FEV1 ≥ 1 lít/phút khi đo thông khí phổi. BN có chỉ số toàn trạng ECOG 0-2 và đồng ý SBRT.

Tiêu chuẩn loại trừ BN: BN có u phổi tái phát sau phẫu thuật, u phổi đã được điều trị hóa chất, xạ trị, u phổi trung tâm, có FEV1 < 1 lít/phút, có suy hô hấp hoặc suy tim nặng, chỉ số toàn trạng kém (ECOG 3-4), BN không đồng ý SBRT.

2.2. Phương pháp

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: Việc lập kế hoạch điều trị căn cứ vào vị trí, kích thước khối u và mối liên quan giữa khối u với các tổ chức lành xung quanh. BN 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 + 5mm, 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 bàn 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 hiệu quả sinh học (BED) \geq 100Gy. Đã có 11 bệnh nhân được điều trị bằng hệ thống này từ tháng 01/2015 đến tháng 01/2017.

BN 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 2,5mm. 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 5mm 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 hiệu quả sinh học (BED) đạt tối thiểu 100Gy. Có 21 BN đã được điều trị bằng hệ thống này từ tháng 01/2017 đến tháng 11/2021.

Theo dõi và đánh giá: BN 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), đo thông khí phổi. 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 BN tiến triển sau SBRT được điều trị hóa chất hoặc điều trị đích hoặc miễn dịch.

Thời điểm phân tích số liệu: Tháng 05 năm 2022.

Các chỉ tiêu nghiên cứu: Tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression Free Survival-PFS).

Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival-OS), tỷ lệ sống còn tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm, các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm và tác dụng không mong muốn.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

BN 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. BN đồng ý điều trị đều có đơn tự nguyện.

2.4. 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 = 32)	Tỷ lệ %
Tuổi trung vị		67 (45-91)	
Phân bố độ tuổi	< 60	8	25
	60-74	16	50
	≥ 75	8	25
Giới tính	Nam	21	65,6
	Nữ	11	34,4
Tiền sử hút thuốc	có	19	59,4
	không	13	40,6
Triệu chứng lâm sàng	Ho khan	20	62,5
	Ho ra máu	2	6,3
	Đau ngực	15	46,9
	Khó thở	3	9,4
	Sút cân	10	31,3
	Không triệu chứng	3	9,4
Thang điểm toàn trạng (ECOG)	0	3	9,4
	1	13	40,6
	2	16	50

Trung vị độ tuổi của BN là 67 tuổi, cao nhất 91 tuổi, thấp nhất 45 tuổi. Tỷ lệ nam giới/nữ giới gần 2/1. BN có tiền sử hút thuốc chiếm 59,4%. Triệu chứng của BN vào viện chủ yếu là ho khan (62,5%), đau ngực 46,9%, có 3 BN (9,4%) không có triệu chứng. BN vào viện chủ yếu với ECOG 2 điểm (50%).

Bảng 2. Đặc điểm khối u trước điều trị

Các đặc điểm		Số lượng (n = 32)	Tỷ lệ %
Đặc điểm khối u trên CT ngực và PET/CT	Phổi phải	18	56,3
	Phổi trái	14	43,7
	Trung vị đường kính khối u (cm)	2,65 ± 1,27 (1,3-5)	
	Mức độ tăng FDG (SUVmax)	7,95 ± 3,56 (3,5-18)	
Phân tít mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	25	78,1
	Ung thư biểu mô vảy	4	12,5
	Ung thư biểu mô tuyến-vảy	1	3,1
	UTPKTBN không phân loại	2	6,3
Giai đoạn khối u	T1a	8	25
	T1b	10	31,3
	T2a	14	43,7

Đa số BN có khối u bên phổi phải 56,3%, trung vị đường kính của khối u là 2,65cm, lớn nhất 5cm, bé nhất 1,3cm. Giá trị SUVmax trung bình 7,95; cao nhất 18; thấp nhất 3,5. Có 78,1% BN được chẩn đoán ung thư biểu mô (UTBM) tuyến, UTBM vảy 12,5%. Giai đoạn T của khối u lần lượt là 25% T1a, 31,3% T1b, 43,7% T2a.

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

Các đặc điểm		Số lượng (n = 32)	Tỷ lệ %
Lí do điều trị SBRT			
COPD		15	46,9
Tuổi ≥ 75		6	18,8
Bệnh kết hợp nặng		3	9,4
Từ chối phẫu thuật		8	25
Liều hiệu quả sinh học (BED)		116,33 ± 31,96 (87,5-268,28)	
Phân liều	1	10	31,3
	3	6	18,7
	4	4	12,5
	5	12	37,5

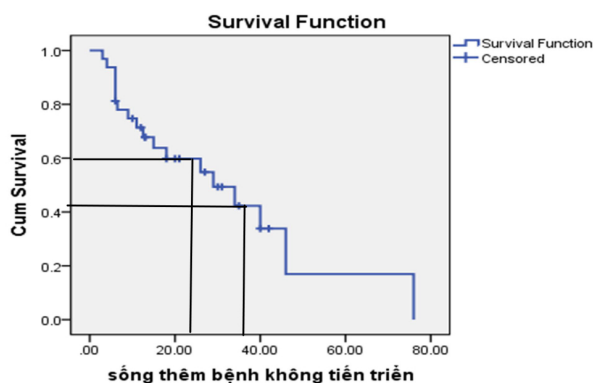
BED: Biologically Effective Dose

46,9% BN được chỉ định SBRT vì COPD, có 1 BN có bệnh suy tim, 1 BN rung nhĩ, 1 BN mới phẫu thuật trước đó, 6 BN tuổi cao > 75 tuổi, 8 BN từ chối phẫu thuật. Liều hiệu quả sinh học trung bình là 116,33Gy, cao nhất 268,28Gy, thấp nhất 87,5Gy. Có 37,5% BN điều trị 5 phân liều, 31,3% điều trị 1 phân liều, 18,7% nhận 3 phân liều, 12,5% nhận 4 phân liều.

Bảng 4. So sánh đáp ứng khối u sau 3 tháng theo RECIST 1.1 và PERCIST 1.0 (n = 29)

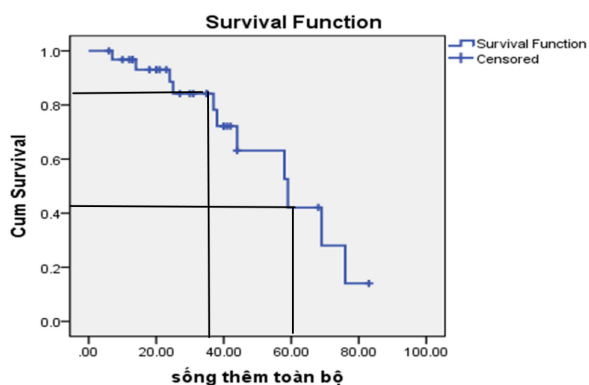
Đáp ứng sau điều trị	RECIST 1.1		PERCIST 1.0		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Đáp ứng hoàn toàn	0	0	1	3,4	
Đáp ứng một phần	12	41,4	19	65,5	0,021
Bệnh ổn định	11	37,9	7	24,1	0,021
Bệnh tiến triển	6	20,7	2	6,9	0,021
Tỷ lệ đáp ứng khách quan		41,4		68,9	
Tỷ lệ kiểm soát bệnh		79,3		93	

Theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0, tỷ lệ BN đạt đáp ứng 1 phần tăng lên so với tiêu chuẩn RECIST 1.1, ngược lại, tỷ lệ BN bệnh ổn định và bệnh tiến triển giảm hơn giữa tiêu chuẩn PERCIST 1.0 so với tiêu chuẩn RECIST 1.1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,021.



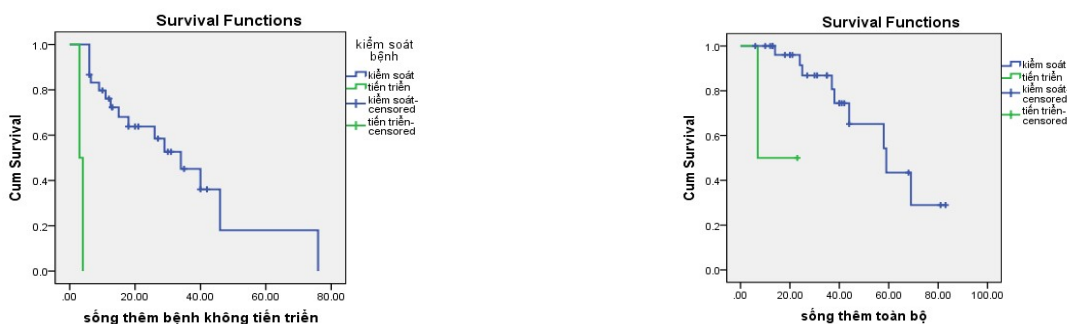
Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (n = 32)

Có 18 trong số 32 BN tiến triển bệnh. Trung vị PFS là $29 \pm 9,23$ tháng. (CI 95%: 10,89-47,1 tháng). Tỷ lệ PFS 2 năm và 3 năm ước tính lần lượt là 59,8% và 42,3%.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) (n = 32)

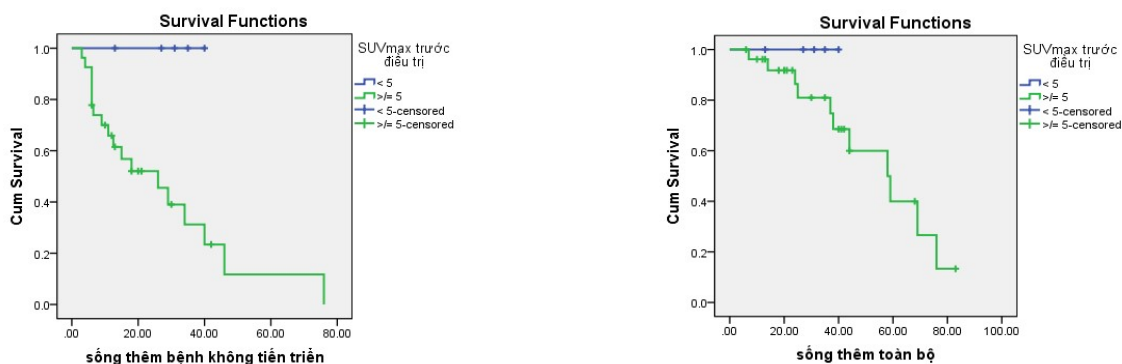
Có 11 trong số 32 BN xảy ra biến cố tử vong, trong đó có 6 BN tử vong do ung thư, 5 BN tử vong do bệnh kết hợp và tuổi cao. Trung vị OS là $59 \pm 10,42$ tháng, (CI 95%: 38,57-79,43). Tỷ lệ OS ước tính tại thời điểm 1 năm là 96,8%, 2 năm 88,6%, 3 năm 84,2%, 4 và 5 năm lần lượt là 63,1% và 42,1%.



Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa PFS và OS với tình trạng kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST tại thời điểm 3 tháng (n = 32)

Trung vị PFS nhóm đạt kiểm soát bệnh là $34 \pm 7,12$ tháng (CI 95%: 20,04-47,95 tháng). Trung vị PFS nhóm không đạt kiểm soát bệnh là 3 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trung vị OS ở nhóm đạt kiểm soát bệnh là $59 \pm 10,38$ tháng (CI 95%: 38,65-79,35 tháng), trung vị OS nhóm tiến triển bệnh là 7 tháng (CI 95%: NR - NR), $p = 0,004$.

Phân tích Cox-Regression thấy BN đạt kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 giảm rõ nguy cơ tử vong với HR = 0,053 (CI95%: 0,003–0,86), $p = 0,039$.



Biểu đồ 4. Mối liên quan giữa PFS và OS với giá trị SUVmax trước điều trị (n = 32)

5 BN có giá trị SUVmax trước điều trị dưới 5, tất cả đều chưa có tiến triển bệnh vào thời điểm chốt số liệu. Có 18/27 BN trong nhóm SUVmax ≥ 5 xuất hiện tiến triển bệnh. Trung vị PFS ở nhóm SUVmax < 5 dài hơn so với nhóm còn lại, p=0,032. 5 BN có giá trị SUVmax trước điều trị < 5, cả 5 BN này đều chưa xảy ra biến cố nên không tính được trung vị OS. Có 11/27 BN có SUVmax ≥ 5 xảy ra biến cố, p=0,31.

Bảng 5. Giá trị tiên lượng của một số đặc điểm CLS đối với thời gian sống thêm (n = 28)

Đặc điểm	Thời gian sống thêm							
	PFS				OS			
	B	p	HR	CI 95%	B	p	HR	CI 95%
CEA trước SBRT	-0,03	0,11	0,97	0,93-1,01	-0,05	0,26	0,94	0,86-1,04
Cyfra 21-1 trước SBRT	-0,58	0,01	0,56	0,35-0,87	-1,43	0,10	0,24	0,04-1,33
Kích thước khối u	0,91	0,04	2,5	1,03-6,05	0,33	0,64	1,39	0,34-5,73
SUVmax trước SBRT	-0,01	0,95	0,99	0,71-1,37	0,12	0,62	1,13	0,70-1,82
CEA sau 3 tháng	0,06	0,45	1,06	0,91-1,24	0,02	0,47	1,02	0,97-1,07
Cyfra 21-1 sau 3 tháng	0,48	0,016	1,62	1,09-2,38	1,06	0,005	2,90	1,37-6,12
SUVmax sau 3 tháng	0,19	0,39	1,21	0,78-1,87	0,43	0,21	1,53	0,78-2,99

Nồng độ Cyfra 21-1 trước điều trị thấp làm giảm nguy cơ bệnh tiến triển 44%, p=0,01. Nồng độ Cyfra 21-1 sau điều trị cao làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh lên 1,6 lần, p=0,016. Kích khối u trước điều trị to làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh 2,5 lần với p=0,04. Không thấy giá trị tiên lượng đối với PFS của các đặc điểm cận lâm sàng còn lại.

Nồng độ Cyfra 21-1 sau 3 tháng tăng làm tăng nguy cơ tử vong lên 2,9 lần với p=0,005. Không thấy giá trị tiên lượng đối với OS của các đặc điểm cận lâm sàng khác, p>0,05.



Biểu đồ 5. Tác dụng không mong muốn ở BN điều trị SBRT

Tổn thương viêm da do xạ chỉ gặp 1 BN độ 1, tổn thương viêm phổi do xạ có 10 BN, trong đó có 7 BN viêm phổi do xạ độ 1, còn độ 2 và độ 3 có 1 BN cho mỗi mức độ, không có viêm phổi độ 4, 5. Viêm thực quản do xạ chỉ gặp 1 BN độ 2.

Bảng 6. Sự thay đổi giá trị trung bình của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau SBRT

Chỉ tiêu thông khí phổi	Giá trị trung bình ± SD		p
	Trước SBRT	Sau SBRT	
FEV1 (lít)	1,77 ± 0,44	1,68 ± 0,51	>0,05
FVC (% số lý thuyết)	89,16 ± 26,09	88,64 ± 27,03	>0,05
SVC (% số lý thuyết)	93,1 ± 27,31	90,93 ± 25,93	>0,05
PEF (% số lý thuyết)	61,83 ± 33,94	60,05 ± 32,21	>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.

Không có sự khác biệt giữa giá trị trung bình của các chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau SBRT với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị độ tuổi của BN là 67 tuổi, với 75% số BN từ 60 tuổi trở lên, tỷ lệ nam/nữ là 2/1, đa số BN có tiền sử hút thuốc. Về các triệu chứng lâm sàng, trong nghiên cứu ở BN UTP giai đoạn I, Christopher GC và cộng sự thấy rằng, chỉ có khoảng 19-31% BN có triệu chứng ho khan, ho ra máu chiếm khoảng 17-25% các trường hợp, đau ngực là triệu chứng thường gặp ở BN UTP, nhưng cũng chỉ chiếm khoảng 6-16% ở BN giai đoạn I [10]. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận ho khan và đau ngực là 2 triệu chứng thường gặp nhất, sự khác biệt này được giải thích do trong nghiên cứu của tác giả chủ yếu BN giai đoạn I có kích thước nhỏ hơn [10]. Kích thước khối u lớn hơn sẽ thường gây chèn ép và kích thích niêm mạc phế quản gây nên triệu chứng ho và đau ngực ở người bệnh. Khó thở ở BN UTP giai đoạn sớm có thể gặp khoảng 3-18% các trường hợp, thường do bệnh lý kết hợp như COPD hay bệnh tim mạch hơn là khối u gây ra [10], tỷ lệ này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với 9,4% BN. Đặc biệt, chúng tôi cũng có 9,4% số BN hoàn toàn không có triệu chứng khi vào viện, họ tình cờ phát hiện u phổi khi đi khám định kỳ hoặc đi khám bệnh lý kết hợp. Tuy nhiên, đối với BN UTPKTBN giai đoạn sớm, rất khó để phân biệt rõ ràng đâu là triệu chứng của UTP, đâu là triệu chứng của bệnh kết hợp.

Về kích thước khối u, khác với một số nghiên cứu về SBRT ở BN UTPKTBN giai đoạn sớm có trung vị kích thước khối u khoảng 2-2,1cm và BN chủ yếu ở giai đoạn T1a và T1b [6], [7], [9], trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN có trung vị kích thước khối u lớn hơn với 2,65cm, chủ yếu BN ở giai đoạn T2a. Kết quả này có thể là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị tại khối u, bởi kích thước khối u càng nhỏ, hiệu quả càng cao. Nghiên cứu pha II của Baumann P và cộng sự cho thấy, nếu BN ở giai đoạn T1a, tỷ lệ thất bại tại chỗ sau 3 năm SBRT là 0%, trong khi đó, giai đoạn T1b và T2a, tỷ lệ này ước tính

lần lượt là 25,4% và 40,8% [9]. Về phân tít mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến là tít tế bào thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi, tiếp theo là ung thư biểu mô vảy. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác khi ung thư biểu mô tuyến là tít mô bệnh học phổ biến nhất [4-7].

Về lí do SBRT, theo nghiên cứu của Baumann P và cộng sự năm 2009, trong các lí do để SBRT cho 57 BN, tác giả có 37 BN chẩn đoán COPD, 14 BN chẩn đoán bệnh tim mạch mạn tính, 4 BN từ chối phẫu thuật [9]. Schonewolf CA và cộng sự trong nghiên cứu của mình, các tác giả có 73,1% BN COPD, 2,2% BN được chẩn đoán xơ phổi kẽ vô căn, 21,5% BN đại tháo đường [11]. Trong nghiên cứu này, sau khi các BN được đánh giá lý lượng về thông khí phổi cũng như các xét nghiệm tim mạch, chúng tôi có 46,9% BN được chẩn đoán COPD, 9,4% có các bệnh lý kết hợp nặng là suy tim, rung nhĩ, 6 BN chiếm 18,8% BN được SBRT do tuổi cao trên 75 tuổi, bên cạnh đó, chúng tôi cũng có 1/4 số BN không đồng ý với phẫu thuật. Mặc dù các khuyến cáo hiện nay chưa đồng thuận cho việc lựa chọn SBRT là một biện pháp điều trị triệt căn thay thế cho phẫu thuật ở BN UTPKTBN giai đoạn sớm, tuy nhiên ngày càng nhiều nghiên cứu về SBRT ở nhóm BN vẫn phẫu thuật được và cho thấy kết quả rất khả quan [11], [12]. Về liều hiệu quả sinh học (Biologically Effective Dose-BED), Onishi H. và cộng sự năm 2004, đã đánh giá mối liên quan giữa giá trị BED với thời gian sống thêm cũng như tỷ lệ tiến triển bệnh của các BN nghiên cứu. Qua đó các tác giả khuyến cáo BN UTPKTBN giai đoạn sớm được SBRT nên điều trị với liều BED tối thiểu 100Gy để đạt được hiệu quả cao nhất [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị BED bệnh nhân nhận được là 116,33Gy, trong đó có 4 BN nhận được BED < 100Gy và 5 BN nhận được liều BED > 120Gy. Các BN nhận được liều BED < 100Gy đều là BN được điều trị bằng CyberKnife với cách lập kế hoạch điều trị theo liều và đường đồng liều. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Baumann P và cộng sự với liều BED trung bình cho khối u ngoại vi là 113Gy [9]. Trong một nghiên cứu khác, Takeda K và cộng sự có 17 BN nhận được tối thiểu BED 100Gy chiếm 65% tổng số BN và 35% số BN còn lại chỉ nhận được liều BED < 100Gy [13].

Tại thời điểm 3 tháng sau SBRT, chúng tôi đánh giá đáp ứng của BN theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và tiêu chuẩn PERCIST 1.0. Kết quả nghiên cứu cho thấy, sử dụng tiêu chuẩn PERCIST 1.0 làm thay đổi tỷ lệ các mức độ đáp ứng điều trị sau SBRT so với tiêu chuẩn RECIST 1.1. Đặc biệt, đã có sự thay đổi tỷ lệ BN tiến triển bệnh từ 20,7% theo RECIST 1.1 xuống còn 2 BN chiếm 6,9% ở tiêu chuẩn PERCIST 1.0, sự khác biệt về tỷ lệ các mức độ đáp ứng điều trị giữa 2 tiêu chuẩn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,021$. Điều này có ý nghĩa quan trọng, bởi nếu chỉ đơn thuần đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, sẽ có tới 13,8% BN được chẩn đoán bệnh tiến triển và không được hưởng lợi ích điều trị triệt căn của SBRT. Trong nghiên cứu của mình, Sheikhabaei S và cộng sự đã đưa ra kết luận rằng, sử dụng PET/CT để đánh giá sau SBRT không chỉ là một yếu tố tiên lượng đáp ứng mà nó còn giúp đưa ra một kế hoạch điều trị tiếp theo chính xác hơn [14].

Về PFS, trong nghiên cứu RTOG 0236 [6], với trung vị theo dõi 34,4 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh (Disease Free Survival-DFS) (trong điều trị triệt căn có thể dung DFS hoặc PFS) là 34,4 tháng, tỷ lệ DFS 3 năm là 48,3% cao hơn một chút so với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên trung vị OS là 48,1 tháng và tỷ lệ OS 3 năm là 55,8% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu JCOG 0403, tỷ lệ OS 3 năm là 59,9% đối với BN có bệnh kết hợp và 76,5% đối với nhóm BN vẫn có chỉ định phẫu thuật [6]. Nghiên cứu pha II của Baumann P và cộng sự, tỷ lệ PFS 3 năm là 52%, tỷ lệ OS ở 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 86%, 65% và 60% [9]. Nghiên cứu của Lê Hải Sơn và cộng sự năm 2022 về phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi ở BN UTPKTBN cho thấy, đối với các BN giai đoạn Ia, tỷ lệ OS 1 năm là 96,2%, 2 năm là 84,6%, 3 năm và 4 năm đều là 77,5%; đối với giai đoạn Ib, tỷ lệ OS 1 năm là 100%, tỷ lệ OS 2, 3 và 4 năm đều là 87,5% [15]. Một nghiên cứu khác của Trần Minh Bảo Luân và cộng sự năm 2018 cho kết quả tỷ lệ OS 3 năm và 5 năm ở BN giai đoạn Ia là 94,1% và 85,6%, ở giai đoạn Ib, tỷ lệ OS 3 năm và 5 năm đều là 89,8% [16]. Kết quả của 2 nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ OS 1 năm đến 3 năm, tuy nhiên, tỷ lệ OS 4 năm và 5 năm trong nghiên cứu của chúng

tôi thấp hơn 1 chút so với các tác giả này. Điều này được giải thích do BN trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình cao hơn so với độ tuổi trung bình 61,3 tuổi trong nghiên cứu của Lê Hải Sơn và 59,18 tuổi trong nghiên cứu của Trần Minh Bảo Lâm [15], [16]. Bên cạnh đó, BN được chỉ định phẫu thuật trong các nghiên cứu này đều là BN có thang điểm toàn trạng tốt, không có bệnh kết hợp nặng, do đó, sau khi tiến triển bệnh BN vẫn có thể dung nạp được các biện pháp điều trị toàn thân khác như hóa trị, điều trị đích, miễn dịch giúp kéo dài OS của BN.

Về mối liên quan giữa tỷ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 với thời gian sống thêm của BN, Pierson C. và cộng sự thấy rằng, tiêu chuẩn PERCIST đánh giá đáp ứng điều trị sau SBRT có liên quan đến việc cải thiện tỷ lệ kiểm soát tại chỗ nói chung và PFS, trong khi đó nó không giúp cải thiện OS của người bệnh [17]. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận trung vị PFS của BN đạt kiểm soát bệnh ở thời điểm 3 tháng theo PERCIST 1.0 dài hơn trung vị PFS của nhóm không đạt kiểm soát bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Đối với OS, chúng tôi cũng thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$ giữa trung vị OS ở nhóm đạt kiểm soát bệnh là 59 tháng, cao hơn 8 lần so với trung vị OS ở nhóm tiến triển bệnh. Khi phân tích hàm Cox-Regression chúng tôi còn thấy rằng BN đạt kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 còn giảm rất rõ nguy cơ tử vong với $HR = 0,053$, $p = 0,039$. Như vậy có thể thấy, sử dụng tiêu chuẩn PERCIST 1.0 để đánh giá đáp ứng sau SBRT không chỉ cải thiện tỷ lệ đáp ứng so với tiêu chuẩn RECIST 1.1 mà nó còn lại một yếu tố tiên lượng đối với PFS và OS của người bệnh. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm với giá trị SUVmax trước điều trị, trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy giá trị SUVmax bằng 5 làm ngưỡng để phân chia BN thành nhóm có $SUV_{max} < 5$ và nhóm còn lại có $SUV_{max} \geq 5$. Đánh giá mối liên quan giữa giá trị SUVmax với thời gian sống thêm chúng tôi thấy trung vị PFS ở nhóm $SUV_{max} < 5$ dài hơn so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Tuy nhiên đối với OS, sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,31$. Xu

hướng tương tự cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu của Takeda K. và cộng sự, các tác giả chỉ thấy mối liên quan giữa giá trị SUVmax với PFS ($p=0,03$) mà không thấy liên quan với OS ($p=0,08$) [13]. Cũng với ngưỡng SUVmax là 5, Horne ZD và cộng sự thấy giá trị SUVmax là tiên lượng với cả PFS và OS với $p=0,024$, tuy nhiên, đây không phải là yếu tố tiên lượng với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ [18].

Đánh giá giá trị tiên lượng của một số đặc điểm cận lâm sàng đến PFS và OS của BN nghiên cứu chúng tôi thấy, nồng độ Cyfra 21-1 trước và sau 3 tháng điều trị cũng như kích thước khối u là yếu tố tiên lượng đối với PFS, trong khi đó, chỉ có nồng độ Cyfra 21-1 sau 3 tháng SBRT là yếu tố tiên lượng đối với OS. Trong một nghiên cứu năm 2017, Shintani T. đã phân tích trên 129 BN UTPKTBN giai đoạn I được SBRT, kết quả cho thấy CEA là một yếu tố tiên lượng đối với PFS ở BN được điều trị SBRT với HR = 1,73, $p=0,013$ khi nồng độ CEA > 5ng/ml, tuy nhiên tác giả không thấy ý nghĩa tiên lượng của Cyfra 21-1 với $p>0,05$. Bên cạnh đó, tỷ lệ OS 3 năm ở nhóm BN có CEA > 5ng/ml là 57% thấp hơn so với nhóm BN có nồng độ CEA ≤ 5ng/ml là 63%, tuy nhiên không thấy được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,39$ [19]. Kết quả này có sự khác biệt so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Các tác dụng không mong muốn này xảy ra với tỷ lệ khác nhau tùy theo nghiên cứu. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận có 10 BN xuất hiện tác dụng không mong muốn sau SBRT chiếm 31,2% số BN điều trị, bao gồm viêm phổi sau xạ, viêm thực quản, tổn thương da và gãy xương sườn. Tuy nhiên đa số các tác dụng không mong muốn này đều là độ 1, độ 2, chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp có viêm phổi độ 3 cần can thiệp điều trị. Trong nghiên cứu RTOG 0236, trong số 55 BN được SBRT, các tác giả 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 hiếm gặp khác dù là độ 1, độ 2 như ho ra máu, biến chứng trên tim mạch, thần kinh [6]. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng thấy rằng không có sự thay đổi giá trị của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau SBRT, kết quả này tương tự như nghiên cứu

RTOG 0236 [20]. Phân tích từ nghiên cứu RTOG 0236 các tác giả thấy rằng, BN có chức năng hô hấp kém không phải là yếu tố tiên lượng đối với các tác dụng không mong muốn cũng như làm xấu đi kết cục điều trị cho người bệnh. Thậm chí, các BN có chức năng hô hấp kém được lựa chọn để SBRT còn có trung vị OS dài hơn cả những BN có chức năng hô hấp bình thường nhưng có bệnh tim mạch mắc kèm [6], [20].

5. Kết luận

SBRT là một biện pháp điều trị triệt căn hiệu quả về thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm không phẫu thuật được. Giá trị SUVmax trước điều trị, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại thời điểm 3 tháng sau SBRT theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 và Cyfra 21-1 trước và sau điều trị 3 tháng là những yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân. Đồng thời, đây là một phương pháp an toàn.

Tài liệu tham khảo

1. Donington J, Ferguson M, Mazzone P et al (2012) *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 142(6): 1620-1635.
2. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB et al (2017) *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 36: 710-719.
3. Shinde A, Li R, Kim J et al (2018) *Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly*. Seminars in Oncology 45: 210-219.
4. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT et al (2009) *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 75(3): 677-682.
5. Onishi H, Araki T, Shirato H et al (2004) *Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: Clinical outcomes in*

- 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 101(7): 1623-1631.
6. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al (2010) *Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early-Stage Lung Cancer*. *JAMA* 303(11): 1070-1076.
 7. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T et al (2012) *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* 84: 46-46.
 8. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A et al (2010) *Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial*. *Lung cancer* 68(1): 72-77.
 9. Baumann P, Nyman J, Hoyer M et al (2009) *Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with Stereotactic Body Radiation Therapy*, *J Clin Oncol* 27: 3290-3296.
 10. Christopher GC, Greenberg ER, Baron J et al (1985) *Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in new hampshire and vermont*. *Cancer* 56: 2107-2111.
 11. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI et al (2018) *Stereotactic body radiation therapy for operable early-stage lung cancer: Findings from the NRG oncology RTOG 0618 trial*. *JAMA Oncol* 4: 1263-1266.
 12. Zheng X, Schipper M, Kidwell K et al (2014) *Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 90(3): 603-611.
 13. Takeda K, Takanami K, Shirata Y et al (2017) *Clinical utility of texture analysis of 18F-FDG PET/CT in patients with Stage I lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy*. *Journal of Radiation Research* 58(6): 862-869.
 14. Sheikhabaehi S, Mena E, Yanamadala A et al (2017) *The value of FDG PET/CT in treatment response assessment, follow-up, and surveillance of lung cancer*. *AJR* 208: 420-433.
 15. Lê Hải Sơn, Trần Trọng Kiểm, Mai Văn Viện, Ngô Vi Hải (2022) *Mối liên quan giữa di căn hạch với sống thêm toàn bộ sau phẫu thuật nội soi lồng ngực điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ*. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, tập 17, số 1, tr. 108-113.
 16. Trần Minh Bảo Luân, Vũ Chí Thanh (2018) *Các yếu tố tiên lượng thời gian sống còn sau phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ*. *Tạp chí Phẫu thuật tim mạch và lồng ngực Việt Nam*, 23, tr. 75-85.
 17. Pierson C, Grinchak T, Sokolovic C et al (2018) *Response criteria in solid tumors (PERCIST/RECIST) and SUVmax in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy*. *Radiation Oncology* 13: 34.
 18. Horne ZD, Clump DA, Vargo JA et al (2014) *Pretreatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy*. *Radiation Oncology* 9: 41.
 19. Shintani T, Matsuo Y, Iizuka Y et al (2017) *Prognostic significance of serum CEA for non-small cell lung cancer patients receiving stereotactic body radiotherapy*. *Anticancer Research* 37: 5161-5167.
 20. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD et al (2014) *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* 88(5): 1092-1099.