

Kết quả bước đầu xạ phẫu di căn não đa ổ ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ

Preliminary outcome of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer

Nguyễn Anh Tuấn*, Bùi Quang Biểu*,
Hoàng Đào Chinh*, Phạm Quang Trung*,
Nguyễn Thị Vân Anh*, Trần Thanh Tôn**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu và độc tính của kỹ thuật xạ phẫu (SRS) trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn não đa ổ. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu hồi cứu trên 34 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn não từ 2-15 ổ, được điều trị bằng kỹ thuật SRS, theo dõi từ tháng 8/2019 đến tháng 3/2023. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển tại não, thời gian sống thêm toàn bộ (OS), và các tác dụng phụ. *Kết quả:* Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,4%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần lần lượt là 26,5%, 52,9%, bệnh ổn định 14,7%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển tại não lần lượt là 12 tháng; 10 tháng. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ sau 4 tháng, 6 tháng lần lượt là 94,1%, 76,5%. Tác dụng phụ sau xạ trị chủ yếu là độ 1-2 bao gồm đau đầu 32,3%, buồn nôn, chóng mặt 17,6%, có 3 BN tác dụng phụ độ 3 (8,8%). *Kết luận:* SRS là phương pháp có hiệu quả và an toàn trong điều trị di căn não đa ổ ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ với độc tính mức độ nhẹ đến vừa.

Từ khóa: Xạ phẫu, di căn não đa ổ, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Summary

Objective: To evaluate the initial result and toxicity of stereotactic radiosurgery (SRS) for patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Subject and method:* A retrospective study on 34 NSCLC patients with 2-15 brain metastases were treated by SRS; follow-up between August, 2019 to March, 2023. Evaluation criteria were Objective Response Rate (ORR), Brain Progression Free Survival (PFS), Overall Survival (OS) and toxicity. *Result:* Objective response rate (ORR) 79.4%, complete response rate 26.5%, partial response rate 52.9%, stable disease 14.7%. Median OS and brain PFS were 12 months and 10 months. The rate of local control after 4 months and 6 months were 97.1%, 82.4%, respectively. The main toxicities were grade 1-2 include headache 32.3%, nausea, dizziness 17.6%. There were 3 cases of grade 3 toxicity (8.8%). *Conclusion:* SRS is a safe and effective treatment option for NSCLC patients with multiple brain metastases with minor toxicity.

Keywords: Stereotactic radiosurgery, non-small cell lung cancer, multiple brain metastases.

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 10/4/2023

Người phản hồi: Nguyễn Anh Tuấn, Email: drtuang108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

1. Đặt vấn đề

Di căn não là một diễn biến thường gặp trong các bệnh lý ung thư - phổ biến hơn u não nguyên phát khoảng 10 lần. Tỷ lệ di căn não tại thời điểm chẩn đoán ban đầu cũng khác nhau giữa các loại ung thư, trong đó thường gặp nhất là ung thư phổi, ung thư vú hoặc ung thư hắc tố. Di căn não có tiên lượng xấu, gây ảnh hưởng đến chức năng thần kinh, chất lượng sống và thời gian sống thêm của người bệnh. Các nghiên cứu cho thấy, có khoảng 80% bệnh nhân có di căn não nhiều hơn 1 ổ, 1/2 trong số đó có di căn từ 3 ổ trở lên [1]. Về điều trị, trong khoảng 10 năm trở lại đây, xạ phẫu là lựa chọn tối ưu cho các trường hợp di căn não ít ổ (1-4 ổ) với hiệu quả kiểm soát các tổn thương di căn cao và tác dụng phụ tối thiểu. Xạ trị toàn não thường được chỉ định cho các trường hợp di căn não đa ổ (5 ổ trở lên). Tuy nhiên, xạ trị toàn não gây nhiều độc tính về thần kinh lâu dài cho bệnh nhân cũng như khó kiểm soát được các ổ di căn não kích thước lớn.

Với sự phát triển của các hệ thống máy xạ trị tiên tiến, vai trò của xạ phẫu điều trị di căn não đa ổ ngày càng được khẳng định. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy xạ phẫu điều trị tổn thương di căn não đa ổ (từ 5-15 ổ) cho kết quả tốt, an toàn với tác dụng phụ tối thiểu so với xạ trị toàn não. Từ năm 2021, hiệp hội xạ trị ung thư Mỹ (ASTRO) đã đưa ra khuyến cáo mức độ 1 (mức cao nhất) sử dụng xạ phẫu cho những bệnh nhân có 4-15 ổ di căn não có thể điều trị được bằng xạ phẫu [2]. Tại Việt Nam, kỹ thuật xạ phẫu SRS điều trị di căn não đa ổ đã được áp dụng tại một số trung tâm, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu được công bố. Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Viện Ung thư, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 với trang thiết bị hiện đại, đồng bộ đã triển khai điều trị xạ phẫu cho bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não đa ổ (2-15 ổ) từ năm 2019, kết quả bước đầu rất khả quan. Xuất phát từ những vấn đề trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu chính: *Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của kỹ thuật SRS điều trị di căn não đa ổ trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

34 bệnh nhân UTPKTBN có từ 2-15 ổ di căn não được điều trị SRS tại Khoa Xạ trị-Xạ phẫu, Viện Ung thư, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thời gian từ tháng 08 năm 2019 đến tháng 03 năm 2023.

Chỉ định điều trị SRS cho BN UTPKTBN di căn não đa ổ theo Hướng dẫn của Mạng lưới Ung thư toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ NCCN Guidelines năm 2023 [3] và Hướng dẫn của hiệp hội xạ trị Mỹ ASTRO năm 2021 [2].

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân UTPKTBN có từ 2-15 ổ di căn não mới, được tiểu ban ung thư hội chẩn xác định là di căn, có chỉ định xạ phẫu.

Đường kính tối đa của ổ di căn lớn nhất <4cm hoặc thể tích tối đa của ổ di căn lớn nhất < 10cm³. Tổng thể tích tích lũy các ổ di căn ≤ 25cm³.

Không có bằng chứng về di căn màng não.

Điểm KPS ≥ 70 hoặc KPS < 70 nhưng tiên lượng có khả năng cải thiện các chức năng thần kinh tốt sau xạ phẫu.

Điểm tiên lượng thời gian sống thêm RPA 1, 2.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN có 2 hoặc nhiều khối u ác tính ban đầu.

Bệnh nhân có thai hoặc cho con bú.

Bệnh nhân có tình trạng rối loạn chức năng thần kinh được chẩn đoán trước đó.

Chống chỉ định với MRI hoặc dị ứng với thuốc đối quang từ gadolinium.

Bệnh nhân có bất kỳ can thiệp phẫu thuật hoặc xạ trị vào hộp sọ hoặc trong não trước đó.

Máy móc, phương tiện tiến hành nghiên cứu

Máy xạ trị TrueBeam STx của Varian với hệ thống ống chuẩn trực (MLC) gồm 120 lá chì; các lá ở vị trí trung tâm có độ dày 2,5 mm; bàn chuyển động 6 bậc tự do.

Phương tiện cố định bệnh nhân: mặt nạ xạ phẫu chuyên dụng Encompass Qfix.

Phần mềm lập kế hoạch xạ phẫu Eclip 13.6. Hệ thống theo dõi bề mặt OSMS Vision RT

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu.

Các bước tiến hành: BN được hội chẩn tiểu ban ung thư xác định có di căn não đa ổ, có chỉ định xạ phẫu, chụp CT mô phỏng có tiêm cản quang với độ dày lát cắt 1,25mm, sử dụng mặt nạ xạ phẫu chuyên dụng. Vẽ thể tích khối u thô (GTV) và cơ quan lành trên CT mô phỏng sử dụng hình ảnh MRI (chụp trong thời gian 2 tuần trước xạ) đã fusion, cộng biên từ GTV 1-2 mm tạo thành PTV. Kê liều điều trị theo nghiên cứu (RTOG 90-05): Đơn phân liều 24 Gy, 18 Gy, và 15 Gy cho các ổ di căn có đường kính lớn nhất <20 mm, 21–30 mm và 31–40 mm hoặc đa phân liều 18-27Gy/3Fx. Lập kế hoạch điều trị trên phần mềm Eclipse 13.6 (Varian, Mỹ). Kiểm chuẩn kế hoạch và tiến hành điều trị SRS dưới hướng dẫn hình ảnh bằng chụp CT liều thấp trước điều trị và hệ thống theo dõi bề mặt OSMS đảm bảo sai số cho phép ở mức 1mm. Sau điều trị, bệnh nhân được theo dõi định kỳ sau 1 tháng, 4 tháng, 6 tháng, 12 tháng...

Các chỉ số đánh giá:

Đáp ứng tại u: dựa theo tiêu chuẩn RANO của Hội Ung thư Thần kinh (Response Assessment in Neuro-Oncology) chia làm 4 mức [4]:

Đáp ứng hoàn toàn: các tổn thương biến mất, không cần sử dụng corticosteroid, tổn thương

không phải đích biến mất + tình trạng lâm sàng ổn định hoặc cải thiện.

Đáp ứng một phần: Giảm $\geq 30\%$ tổng kích thước của các tổn thương đích + các tổn thương không phải đích không tiến triển + sử dụng corticosteroid giữ nguyên hoặc giảm + tình trạng lâm sàng ổn định hoặc cải thiện.

Bệnh ổn định: Tổn thương đích giảm dưới 30% hoặc tăng không quá 20% tổng kích thước, tổn thương không đích không tiến triển + sử dụng corticosteroid giữ nguyên hoặc giảm + tình trạng lâm sàng ổn định hoặc cải thiện.

Bệnh tiến triển: có một trong các yếu tố sau: tăng $\geq 20\%$ tổng kích thước các tổn thương đích, tổn thương không phải đích tiến triển, xuất hiện tổn thương mới, tình trạng lâm sàng xấu hơn.

Đánh giá thời gian sống thêm:

Sống thêm toàn bộ: Là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi có thông tin cuối cùng hoặc bệnh nhân tử vong.

Sống thêm không tiến triển tại não: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi tổn thương di căn não tiến triển (tăng kích thước, xuất hiện tổn thương mới).

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, sử dụng đường cong Kaplan–Meier để biểu diễn tỉ lệ sống thêm toàn bộ của BN.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu (n = 34)

Đặc điểm	Nhỏ nhất - lớn nhất		Trung bình \pm SD; %
Tuổi	32-80 ≥ 65 < 65		57,1 \pm 12,8 10 (29,4%) 24 (70,6%)
Giới	Nam Nữ	21 13	61,8% 38,2%
KPS trước xạ	60-100 ≥ 80 ≤ 70		80,0 \pm 12,6 19 (55,88%) 15 (44,11%)
Mô bệnh học	AC SCC Non-AC/SCC	32 1 1	94,2% 2,9% 2,9%

Đặc điểm	Nhỏ nhất - lớn nhất		Trung bình \pm SD; %
	Có	Không	
Đột biến gen EGFR/ALK	Có	18	52,9%
	Không	16	47,1%
RPA	1	10	29,4%
	2	21	61,8%
	3	3	8,8%
Triệu chứng thần kinh	Có	24	70,6%
	Không	10	29,4%
Tình trạng bệnh lý nguyên phát	Đ.ứ hoàn toàn/1 phần	13	38,2%
	Bệnh ổn định	15	44,1%
	Tiến triển	6	17,7%

BN nghiên cứu có tuổi trung bình: $57,1 \pm 12,8$, cao nhất là 80 tuổi. Có 23 BN nam giới chiếm 61,8%. Đa số các BN có type mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến: 32 BN (94,2%), 1 BN ung thư biểu mô vảy, 1 BN ung thư biểu mô chế nhầy. Tỷ lệ bệnh nhân có đột biến gene EGFR/ALK trong nghiên cứu là 18 BN (52,9%).

Điểm toàn trạng KPS trước xạ trung bình là $80 \pm 12,6$, có 15/34 BN điểm KPS ≤ 70 trong đó có 3 BN KPS 60 (8,8%) tiên lượng có khả năng phục hồi thần kinh sau xạ phẫu. 21 BN có điểm tiên lượng thời gian sống thêm RPA 2 (recursive partitioning analysis classification) chiếm 61,8%, 3 BN RPA 3 tương ứng với điểm toàn trạng KPS 60.

Đa số các BN trong nghiên cứu có tình trạng bệnh lý nguyên phát ổn định 15 BN (44,1%) hoặc đáp ứng với phác đồ điều trị 13 BN (38,2%). Có 24 BN (70,6%) trước điều trị có triệu chứng thần kinh, chủ yếu là đau đầu, chóng mặt, 10 BN không có triệu chứng.

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương, liều xạ và điều trị phối hợp.

Đặc điểm	Đặc điểm		Trung bình \pm SD; %
Đặc điểm di căn não	Số ổ di căn:	2-11	$3,65 \pm 2,16$
	2-4 ổ	25	73,52%
	5-11 ổ	9	26,47%
	ĐK max (cm)	1,07-4,40	$2,31 \pm 0,84$
	Tổng thể tích (cm ³)	0,81-28,58	$8,88 \pm 7,65$
Liều/Phân liều	Liều xạ	15-27	$19,5 \pm 3,4$
	1 phân liều	27	79,41%
	3 phân liều	7	20,59%
Điều trị trước xạ	Hóa chất	11	32,4%
	Đích	7	20,6%
	HC+đích	6	17,6%
	Chưa đtri	10	29,4%
Điều trị sau xạ	Hóa chất	15	44,1%
	Đích	15	44,1%
	HC + đích	4	11,8%
	Không điều trị	0	0

Trong nghiên cứu có di căn não từ 2-11 ổ, trung bình $3,65 \pm 2,16$ ổ, trong đó đa số là di căn 2-4 ổ (25 BN chiếm 73,52%). Đường kính ổ lớn nhất trung bình là $2,31 \pm 0,84$ cm, tổng thể tích các ổ trung bình là $8,88 \pm 7,65$ cm³. Liều xạ phẫu từ 15-27Gy, trung bình $19,5 \pm 3,4$ Gy, đa số xạ 1 phân liều (27 BN 79,41%).

Trước xạ trị, có 10 BN chưa điều trị gì, 13 BN có điều trị đích hoặc kết hợp đích+hóa chất. Sau xạ phẫu, có 19 BN được điều trị đích hoặc kết hợp với hóa chất.

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát tại chỗ sau xạ trị

Đặc điểm	Nhóm	n	Tỷ lệ %
Tỷ lệ đáp ứng	Hoàn toàn	9	26,5
	1 phần	18	52,9
	Bệnh ổn định	5	14,7
	Tiến triển	2	5,9
Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại sau xạ trị	4 tháng	32	94,1
	6 tháng	26	76,5
	12 tháng	11	32,4

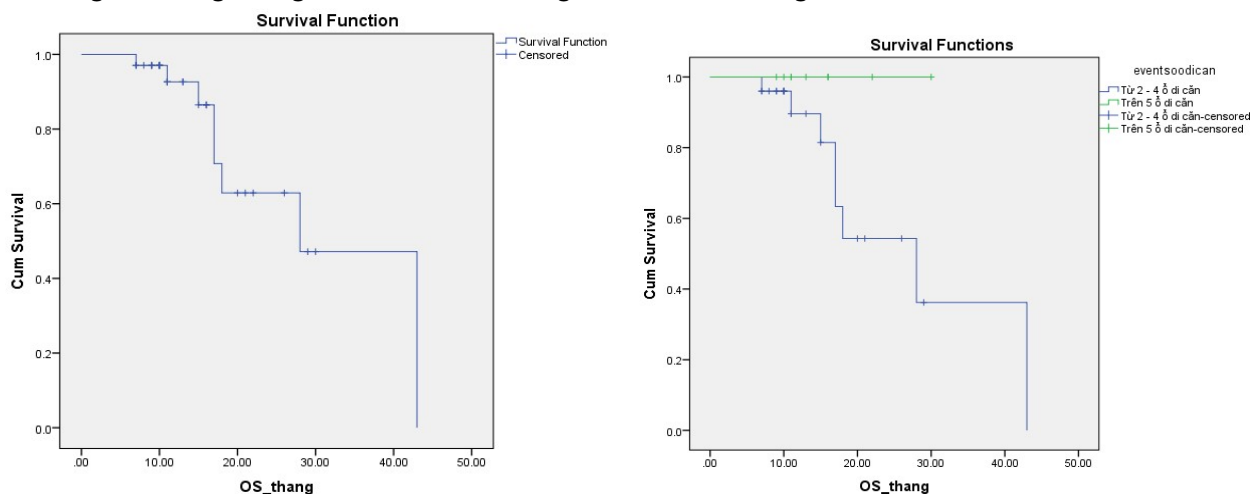
Tỷ lệ đáp ứng đánh giá sau xạ phẫu 3-4 tháng: Đáp ứng chung là 79,4%, trong đó đáp ứng 1 phần chiếm tỷ lệ 52,9%, bệnh ổn định 14,7%, có 2 BN tiến triển (5,9%).

Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ sau 4 tháng, 6 tháng lần lượt là 94,1%, 76,5%. Tại thời điểm 12 tháng, chỉ có 17 BN đủ thời gian theo dõi, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ là 32,4%. Có 17 BN chưa đủ thời gian theo dõi 12 tháng.

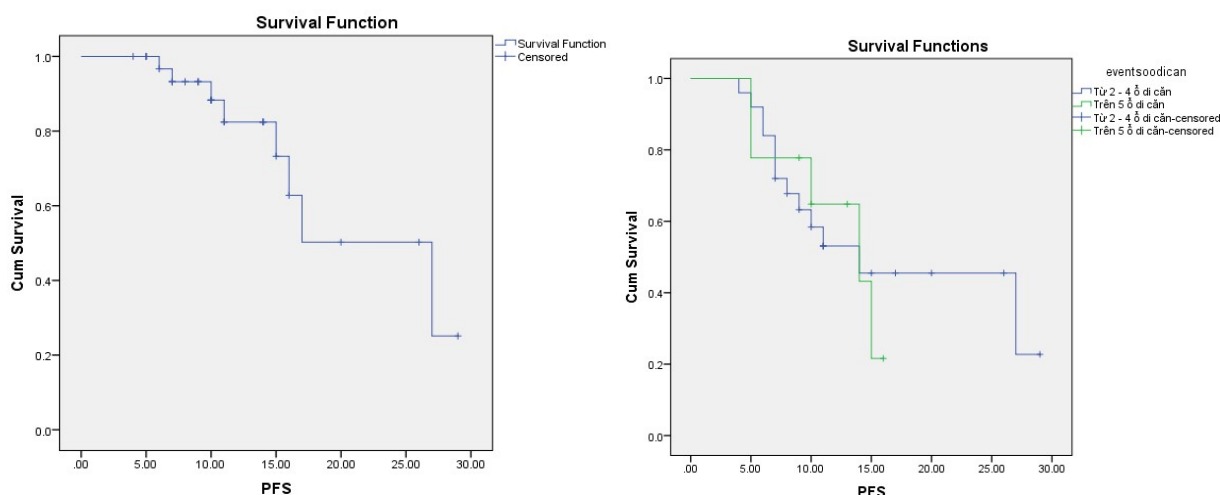
Bảng 4. Kết quả thời gian sống thêm

Thời gian (tháng)	Nhóm	Nhỏ nhất-lớn nhất	Trung bình ± SD	Trung vị
Sống thêm toàn bộ	2-4 ổ	7-43	15,3 ± 8,7	11
	Từ 5 ổ	9-30	15,3 ± 6,8	13
	Chung	7-43	15,3 ± 8,1	12
Sống thêm không tiến triển tại não	2-4 ổ	4-29	11,8 ± 6,9	10
	Từ 5 ổ	5-16	10,7 ± 4,1	10
	Chung	4-29	11,5 ± 6,3	10

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển tại não của BN nghiên cứu lần lượt là 12 tháng, 10 tháng, trung bình 15,3 ± 8,1 tháng và 11,5 ± 6,3 tháng.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không tiến triển tại não

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm 2-4 ổ và nhóm 5-11 ổ lần lượt là 11 và 13 tháng, trung bình $15,3 \pm 8,7$ và $15,3 \pm 6,8$ tháng.

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển tại não của nhóm 2-4 ổ và nhóm 5-11 ổ đều là 10 tháng, trung bình $11,8 \pm 6,9$ và $10,7 \pm 4,1$ tháng.

Bảng 5. Các tác dụng phụ sau điều trị SRS (n = 34)

Tác dụng phụ	Độ 1 - 2		Độ 3		Độ 4-5	
	n	%	n	%	n	%
Đau đầu	11	32,3	0	0	0	0
Nôn-chóng mặt	6	17,6	0	0	0	0
Yếu chân tay	0	0	2	5,9	0	0
Co giật	0	0	1	2,9	0	0

Trong thời gian nghiên cứu ghi nhận tác dụng phụ chủ yếu là đau đầu 32,3%, buồn nôn, chóng mặt 17,6%. Độc tính chủ yếu là độ 1-2, chỉ có 3 BN tác dụng phụ độ 3 (8,8%), không có độc tính độ 4-5.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm của nhóm BN nghiên cứu

34 BN nghiên cứu có tuổi trung bình 57,1, trong đó có 10 bệnh nhân 65 tuổi trở lên (29,4%), cao nhất là 80 tuổi. BN nam giới chiếm đa số 61,8%. Tại Việt Nam, theo thống kê của Globocan 2020, ung thư phổi thường gặp thứ 2 sau ung thư gan, với lứa tuổi thường gặp nhất ở độ tuổi 55-65. Tỷ lệ mắc ở nam là 35,4/100.000 và ở nữ là 11,1/100 000 [5]. Đa số các BN trong nghiên cứu có type mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến: 32/34 BN (94,2%), trong đó tỷ lệ bệnh nhân có đột biến gene EGFR/ALK trong nghiên

cứu là 18 BN (52,9%) (Bảng 1). Điều này cũng phù hợp với tỷ lệ đột biến gene EGFR ở khu vực Châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng (khoảng 64%) thường cao hơn so với các khu vực khác như Châu Âu và Bắc Mỹ (khoảng 15-20%). BN sau xạ phẫu trong nghiên cứu được điều trị đích hoặc kết hợp hóa chất+đích: 19 BN (55,9%) (Bảng 2).

BN trong nghiên cứu có di căn não từ 2-11 ổ, trong đó đa số là di căn 2-4 ổ (25 BN chiếm 73,52%), nhóm di căn 5-11 ổ chỉ có 9 BN. Điều này 1 phần do nhiều BN di căn não đa ổ gửi đến chúng tôi thường ở thời điểm muộn khi các triệu chứng thần kinh rầm rộ, chỉ số toàn trạng kém nên không còn chỉ định xạ phẫu. Hơn nữa, đến năm 2021 Hiệp hội Xạ trị Mỹ ASTRO mới đưa ra khuyến cáo mức độ 1 cho xạ phẫu di căn não đa ổ sau khi có kết quả đầy hứa hẹn của các nghiên cứu pha 3 nên việc áp dụng còn chưa phổ biến.

Liều xạ phẫu trung bình trong nghiên cứu là $19,5 \pm 3,4\text{Gy}$ (15-27Gy). Liều xạ này cũng phù hợp với liều xạ trung bình cho các ổ di căn não thông thường 18-20Gy/1 phân liều, tùy thuộc vị trí, thể tích u ($\leq 10\text{cm}^3$). Nghiên cứu của Yamamoto (2014) trên 720 BN di căn não đa ổ với liều xạ trung bình là 20,62Gy (10-25) [6]. Tương tự với tác giả Hughes (2019) liều xạ trung bình là 18,5Gy (17,5-20,3) trên 2083 BN di căn não đa ổ [7]. Sở dĩ liều xạ trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi không cao do tổng thể tích trung bình u khá lớn ($8,88\text{cm}^3$) và liều điều trị phụ thuộc nhiều yếu tố như vị trí u, thể tích não lành nhận liều 12Gy (V12) và liều giới hạn cho các cơ quan lành xung quanh.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng

BN trong nghiên cứu được đánh giá đáp ứng sau xạ phẫu 3-4 tháng. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,4%, trong đó đáp ứng 1 phần là chủ yếu (52,9%), đáp ứng hoàn toàn (26,5%), tỷ lệ bệnh ổn định 14,7% (Bảng 3). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Phạm Hồng Phúc và cộng sự (2022) tại Bệnh viện K: Đánh giá kết quả điều trị xạ phẫu ung thư vú di căn não 1-10 ổ trên 36 BN bằng dao GammaKnife, sau 3 tháng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 75%, đáp ứng 1 phần là 61,1%, đáp ứng hoàn toàn 13,9% [8]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Kiên (2021) trên 53BN UTPKTBN di căn 1-3 ổ, đường kính ổ lớn nhất $< 5\text{cm}$ được xạ phẫu bằng dao Gamma quay kết hợp thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) tại Bệnh viện Bạch Mai cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau >3 tháng là 69,1%, trong đó đáp ứng 1 phần là 66,7% [9]. Thực tế, các nghiên cứu nước ngoài về xạ phẫu di căn não đa ổ thường không đánh giá về tỷ lệ đáp ứng mà sử dụng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ sau các mốc thời gian để đánh giá hiệu quả điều trị.

Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ trong nghiên cứu sau xạ 4 tháng, 6 tháng lần lượt là 94,1%, 76,5%. Tại thời điểm 4 tháng, có 1 BN tiến triển và xuất hiện tổn thương di căn não mới đã xạ toàn não, hiện tại bệnh ổn định. Tại thời điểm 12 tháng, chỉ có 17 BN đủ thời gian theo dõi, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ là 32,4% (Bảng 3). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của

Phạm Hồng Phúc với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ sau 3 tháng (91,7%), 6 tháng (75%) [8] và nghiên cứu của Nguyễn Văn Kiên đạt tỷ lệ kiểm soát bệnh 95,2% sau > 3 tháng. Nghiên cứu hồi cứu của Takaaki Mizuno (2019) tiến hành trên 44 bệnh nhân UTPKTBN có từ 10-20 ổ di căn não trong đó 24 bệnh nhân (54,5%) được xạ phẫu, tỷ lệ thất bại kiểm soát tại chỗ sau 6 tháng, 1 năm lần lượt là 29,9%, 69,9% [10]. Trong thử nghiệm pha III của Li J - Trung tâm Ung thư MD Anderson Mỹ so sánh xạ phẫu với xạ trị toàn não trên 72 bệnh nhân có từ 4-15 ổ di căn não cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ sau xạ 4 tháng đạt 95% ở nhóm xạ phẫu [11]. Nhìn chung trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN thất bại kiểm soát tại chỗ chủ yếu do tổng thể tích u lớn $> 10\text{cm}^3$ hoặc đường kính u $> 3,5\text{cm}$ và nằm sát các cơ quan lành quan trọng như thân não, giao thoa thị nên việc nâng liều kiểm soát u là khó khăn, hạn chế.

4.2.2. Thời gian sống thêm

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) của BN trong nghiên cứu là 12 tháng, trung bình $15,3 \pm 8,1$ tháng. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu đa trung tâm của Takashi Shuto (2018) về xạ phẫu gamma knife cho 784 bệnh nhân UTPKTBN di căn não 1- 10 ổ được chia thành 3: nhóm A (1 ổ di căn, n = 299), nhóm B (2-4 ổ di căn, n = 342) và nhóm C (5-10 ổ di căn, n = 143). Kết quả cho thấy, trung vị thời gian sống thêm là 13,9 tháng trong nhóm A, 12,3 tháng ở nhóm B và 12,8 tháng ở nhóm C [12]. Trung vị sống thêm của nhóm 2-4 ổ trong nghiên cứu của chúng tôi là 11 tháng, thấp hơn so với tác giả Shuto, có thể do tiêu chuẩn lựa chọn giữa 2 nghiên cứu khác nhau: tổng thể tích u trung bình $2,41\text{cm}^3$ (Shuto) so với $8,88\text{cm}^3$ và đường kính trung bình u lớn nhất 1,51cm (Shuto) so với 2,31cm (Bảng 2). Kết quả trung vị OS trong nghiên cứu cũng cao hơn so với tác giả Hughes là 11,2 tháng [7] và Li J là 10,4 tháng [11] chủ yếu do các BN trong 2 nghiên cứu đều di căn 4-15 ổ trong khi nhóm 5-11 ổ trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 26,47%.

Bên cạnh đó, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển tại não của nhóm 2-4 ổ và nhóm 5-11 ổ đều là 10 tháng, trung bình $11,8 \pm 6,9$ và $10,7 \pm$

4,1 tháng. Nguyên nhân tiến triển tại não chủ yếu do xuất hiện các ổ di căn mới và đa số được chỉ định xạ toàn não và đối phác đồ hóa chất hoặc thuốc đích kết hợp.

Trong thời gian nghiên cứu có 8 BN tử vong chiếm 23,5%. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là do u nguyên phát tiến triển 6BN (17,6%) và 2BN (5,8%) do nguyên nhân thần kinh. Không có trường hợp nào tử vong do tác dụng phụ hoặc tai biến của kỹ thuật SRS.

4.3. Các tác dụng phụ của SRS

Sau điều trị SRS, các tác dụng phụ BN thường gặp đa số là đau đầu 32,3%, buồn nôn, chóng mặt 17,6%. Độc tính chủ yếu là độ 1-2, chỉ có 3 BN tác dụng phụ độ 3 (8,8%) gồm yếu liệt hoặc co giật. không có độc tính độ 4-5. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như nghiên cứu của 1 số tác giả. Nghiên cứu Shuto (2018) tác dụng phụ xảy ra ở 145BN (12,1%), bao gồm 100BN độ 1-2, 29 BN độ 3, 11BN độ 4 [12]. Vì vậy SRS là 1 trong những phương pháp điều trị có hiệu quả và an toàn cho BN UTPKTBN di căn não đa ổ.

5. Kết luận

Kết quả của nghiên cứu cho thấy xạ phẫu (SRS) bước đầu mang lại hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân UTPKTBN có di căn não đa ổ (2-11 ổ). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,4%, trong đó đáp ứng 1 phần là chủ yếu (52,9%). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 12 tháng, sống thêm không tiến triển tại não là 10 tháng. Các độc tính chủ yếu độ 1-2 gồm đau đầu, buồn nôn, chóng mặt. Không có trường hợp nào phải dừng điều trị do tác dụng phụ hoặc tử vong do kỹ thuật xạ trị. Tuy nhiên cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, nhóm từ 5 ổ trở lên còn ít, cần tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và so sánh kết quả điều trị SRS giữa nhóm từ 2-4 ổ và 5-15 ổ.

Tài liệu tham khảo

1. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP (2006) *Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis*. J Clin Oncol 24(8):1295-304.
2. ASTRO (2021) Issues clinical guideline on radiation therapy for brain metastases, 2021.
3. NCCN Guidelines Version 2.2022, Central Nervous System Cancers.
4. Chukwueke UN, Wen PY (2019) *Use of the response assessment in neuro-oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice*. CNS oncology 8 (1), CNS 28.
5. 704-viet-nam-fact-sheets.pdf. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
6. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y et al (2014) *Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors: Clinical article*. J Neurosurg 121(2): 16-25.
7. Hughes RT, Masters AH, McTyre ER et al (2019) *Initial SRS for Patients With 5 to 15 Brain Metastases: Results of a Multi-Institutional Experience*. Int J Radiat Oncol 104(5): 1091-1098.
8. Phạm Hồng Phúc và cộng sự (2022) *Đánh giá kết quả điều trị ung thư vú di căn não bằng phương pháp xạ phẫu gamma knife*. Tạp chí Y học Việt Nam tập 518 - tháng 9 - Số 2 - 2022.
9. Kiên N.V., Phương P.C., a Thảo N.T.P. (2021) *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến egfr bằng thuốc ức chế tyrosine kinase kết hợp xạ phẫu dao gamma quay tại Bệnh viện Bạch Mai*. Tạp chí Y học Việt Nam, 506(2).
10. Mizuno T, Takada K, Hasegawa T, Yoshida T, Murotani K, Kobayashi H, Sakurai T, Yamashita Y, Akazawa N, Kojima E (2019) *Comparison between stereotactic radiosurgery and whole-brain radiotherapy for 10-20 brain metastases from non-small cell lung cancer*. Molecular And Clinical Oncology 10: 560-566.
11. Li J et al (2020) *Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for patients with 4-15 brain metastases: A phase III randomized controlled trial*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.
12. Shuto T, Akabane A, Yamamoto M et al (2018) *Multiinstitutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer (JLKG0901 study-NSCLC)*. J Neurosurg 129(1): 86-94.