

Kết quả sớm xạ trị giảm phân liều ở bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn tại chỗ

Early results of hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer patients

Nguyễn Đình Châu, Nguyễn Xuân Kiên, Bùi Quang Biểu,
Phạm Quang Trung, Lê Mạnh Đức, Quách Ngọc Mai,
Nguyễn Văn Hiến, Nguyễn Tùng Dương, Lê Lương Sơn,
Vương Xuân An, Trần Duy Hưng, Nguyễn Thị Thanh Hương

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm của xạ trị giảm phân liều trên đối tượng bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn tại chỗ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp tiến cứu, không đối chứng với 30 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn T1-3bN0M0 được xạ trị triệt căn bằng kỹ thuật xạ trị giảm phân liều với tổng liều 60-65Gy/20-25 buổi có hoặc không kết hợp điều trị nội tiết. Sử dụng đường cong Kaplan-Meier để đánh giá tỷ lệ kiểm soát PSA và sống thêm. Đánh giá tác dụng phụ sớm theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0. **Kết quả:** Trung vị thời gian theo dõi là 22,5 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tái phát PSA và sống thêm không bệnh tại thời điểm 30 tháng lần lượt là 92,3% và 90,0%. Hầu hết các tác dụng phụ sớm trên hệ tiêu hóa và tiết niệu ở độ 1-2 gồm: Viêm trực tràng (40,0%), viêm đường tiết niệu (33,4%) và viêm ruột (10,0%); không có tác dụng phụ sớm độ 3 trở lên. **Kết luận:** Xạ trị giảm phân liều ung thư tiền liệt tuyến có kết quả điều trị sớm khả quan và an toàn.

Từ khóa: Ung thư tiền liệt tuyến, xạ trị giảm phân liều, kết quả sớm.

Summary

Objective: To evaluate the early results of hypofractionated radiotherapy in prostate cancer patients with localized stage. **Subject and method:** A prospective, uncontrolled intervention study on 30 prostate cancer patients with stage T1-3bN0M0 underwent radical radiotherapy at 60-65Gy in 20-25 fractions with or without endocrine therapy. The Kaplan-Meier curve was used to estimate PSA control and survival rates. Evaluation of early side effects according to CTCAE 5.0 criteria. **Result:** Median follow-up time was 22.5 months. PSA recurrence-free survival and disease-free survival at 30 months were 92.3% and 90.0%, respectively. Most of the early lower digestive tract and urinary side effects were grade 1-2, including proctitis (40.0%), cystitis (33.4%), and enteritis (10.0%); no early side effects were grade 3 or higher. **Conclusion:** Hypofractionated radiotherapy in localized prostate cancer has promising results and is safe.

Keywords: Prostate cancer, hypofractionated radiotherapy, early results.

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

Người phản hồi: Nguyễn Đình Châu, Email: chaunm108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

1. Đặt vấn đề

Ung thư tiền liệt tuyến là bệnh lý ác tính phổ biến hàng đầu ở nam giới, phân bố chủ yếu tại các nước phương Tây [1]. Bệnh có diễn tiến chậm và có tiên lượng sống dài hơn so với nhiều bệnh lý ung thư khác. Phần lớn bệnh được phát hiện ở giai đoạn tại chỗ. Phẫu thuật hoặc xạ trị kết hợp nội tiết là các phương pháp điều trị chủ yếu đối với giai đoạn này. Các nghiên cứu về xạ trị triệt căn có kết quả tương đương trong khi tác dụng phụ ít nặng nề hơn phẫu thuật [2].

Xạ trị ngoài là phương pháp can thiệp không xâm lấn, có hiệu quả cao và khá an toàn trong điều trị triệt căn ung thư tiền liệt tuyến. Trước đây, phác đồ xạ trị với tổng liều 74 -78 Gy theo cách phân liều thông thường (1,8-2Gy/phân liều) kéo dài từ 8 đến 9 tuần. Điều này không những khiến chi phí điều trị cao mà còn gây áp lực cho bệnh nhân và nhân viên y tế. Những năm gần đây, kỹ thuật xạ trị giảm phân liều ngày càng được ứng dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng đã mang lại nhiều lợi ích về kinh tế và xã hội, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Do ung thư tiền liệt tuyến có chỉ số α/β thấp nên người ta đặt ra giả thuyết xạ trị giảm phân liều có thể tăng khả năng kiểm soát u mà không làm tăng tác dụng phụ trên cơ quan lành [3], [4]. Các nghiên cứu so sánh pha III cho thấy xạ trị giảm phân liều có hiệu quả và tác dụng phụ tương đương với xạ trị phân liều thông thường trong khi rút ngắn tổng thời gian điều trị lên tới 50% [3], [5], [6], [7].

Khoa Xạ trị - xạ phẫu, Bệnh viện TWQĐ 108 đã từng bước ứng dụng kỹ thuật xạ trị giảm phân liều cho nhiều bệnh lý ung thư. Đối với ung thư tiền liệt tuyến, trước đây chúng tôi tiến hành xạ trị theo phân liều thông thường; từ năm 2020, hầu hết các bệnh nhân đều được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị giảm phân liều. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả sớm của kỹ thuật xạ trị giảm phân liều ở nhóm bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn tại chỗ.*

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp, không đối chứng trên 30 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến được theo dõi và điều trị tại Khoa Xạ trị - xạ phẫu, Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 01/2020 tới tháng 9/2022.

Các tiêu chuẩn lựa chọn gồm: Kết quả sinh thiết u là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, giai đoạn bệnh T1-3bN0M0 (theo AJCC 8), ECOG 0-1, bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật cắt tiền liệt tuyến triệt căn và bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Các tiêu chuẩn loại trừ gồm: Đã điều trị hóa chất trước đó, bệnh nhân có tiền sử xạ trị vùng khung chậu, viêm trực tràng hoặc tiết niệu cấp tính, có ung thư khác trong vòng 5 năm, có bệnh nặng kết hợp.

Quy trình điều trị: Các bệnh nhân được xét nghiệm chỉ số PSA và sinh thiết chẩn đoán trước điều trị qua đường trực tràng để xác chẩn mô bệnh học, đánh giá điểm Gleason (GS). Các xét nghiệm chẩn đoán giai đoạn gồm MRI tiểu khung và CLVT ngực-chậu, xạ hình xương chỉ định đối với nguy cơ trung bình và cao. Bệnh nhân được hội chẩn hội đồng ung thư để thống nhất phác đồ điều trị.

Nhóm nguy cơ cao (GS 8-10/PSA toàn phần $\geq 20\text{ng/mL}$ / $\geq T2c$) được chỉ định điều trị nội tiết trước xạ từ 2-3 tháng. Phác đồ xạ trị tổng liều 60Gy trong 20 phân liều (mỗi phân liều 3Gy) tại tiền liệt tuyến \pm túi tinh. Khi có chỉ định xạ trị hạch chậu, ban đầu chúng tôi sử dụng kỹ thuật nâng liều đồng thời 65Gy tại tiền liệt tuyến và 45Gy tại khung chậu trong 25 phân liều. Từ năm 2020 trở lại đây, cách phân liều thường áp dụng là 60Gy tại tiền liệt tuyến và 44Gy tại khung chậu trong 20 phân liều. Sử dụng bảng Partin để đánh giá nguy cơ xâm lấn túi tinh và di căn hạch chậu và chỉ định xạ trị vào các thể tích này khi nguy cơ tính được $> 15\%$ [8].

Tất cả bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật VMAT và kiểm tra trước điều trị bằng CBCT hàng ngày. Sau xạ trị, bệnh nhân được duy trì thuốc nội tiết tới 4-6 tháng với nhóm nguy cơ trung bình và 2-3 năm với nguy cơ cao. Theo dõi định kỳ mỗi 3-6 tháng trong vòng 2 năm đầu và mỗi 6 tháng trong 3 năm tiếp theo để đánh giá tái phát, di căn. Đánh giá tác dụng phụ điều trị theo CTCAE 5.0.

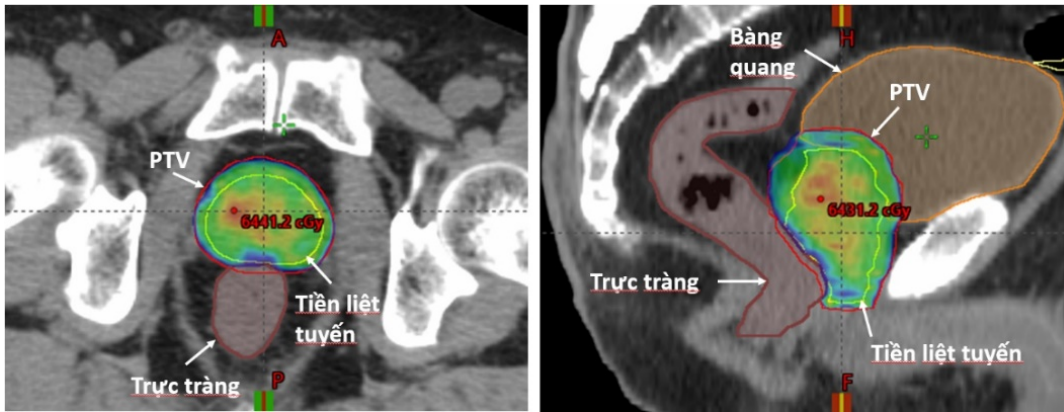
Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Tái phát PSA được định nghĩa theo tiêu chí Phoenix khi PSA tăng so với giá trị thấp nhất ≥ 2 đơn vị tính từ thời điểm sau xạ trị. Sử dụng biểu đồ Kaplan-Meier để ước lượng các tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm không tái phát PSA. Thời gian theo dõi tính từ ngày kết thúc xạ trị.

3. Kết quả

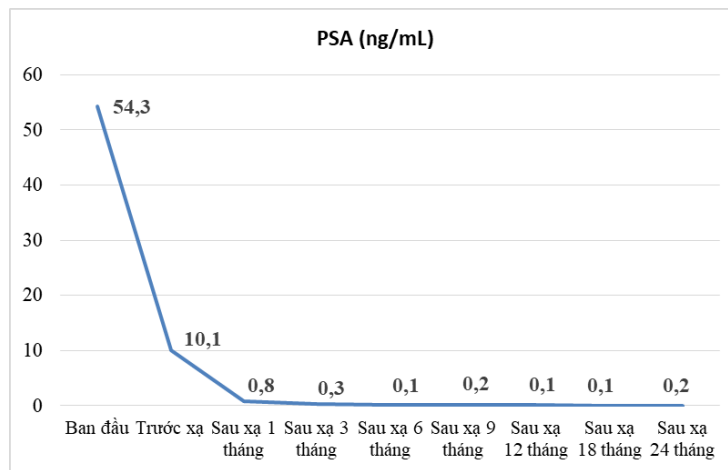
Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Tuổi phát hiện bệnh trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất)		72,7 ± 5,9 (64-85)	
Triệu chứng	Tiểu khó	20	66,6
	Tiểu nhiều lần	10	33,3
	Tiểu buốt	4	13,3
	Tiểu ra máu	3	10,0
PSA toàn phần (ng/mL)	5-10	3	10,0
	10,1-20	9	30,0
	> 20	18	60,0
GS	6	2	6,6
	7	9	30,0
	8	12	40,0
	9	7	23,4
Giai đoạn u	T1c	3	10,0
	T2a	5	16,7
	T2b	1	3,3
	T2c	13	43,4
	T3a	4	13,3
	T3b	4	13,3
Nguy cơ	Thấp	1	3,3
	Trung bình	4	13,3
	Cao	25	83,4
Điều trị trước xạ	Không	4	13,3
	Cắt tinh hoàn ngoại khoa	12	40,0
	Cắt tinh hoàn bằng thuốc	14	46,7
Phân liều xạ	60Gy/20 phân liều	18	60,0
	65Gy/25 phân liều	12	40,0
Xạ hạch chậu dự phòng	Có	17	56,7
	Không	13	43,3
Trung vị thời gian theo dõi (tháng)		22,5 (6-33)	

Các bệnh nhân có tuổi phát hiện bệnh trung bình là 72,7. Biểu hiện triệu chứng thường gặp là tiểu khó (66,6%) và tiểu nhiều lần (33,3%). Tại thời điểm chẩn đoán bệnh, 60% bệnh nhân có PSA > 20ng/mL, 63,4% có điểm Gleason 8-9, u giai đoạn T2 chiếm 63,4%. Các bệnh nhân chủ yếu thuộc nhóm nguy cơ cao (86,7%). Tỷ lệ cắt tinh hoàn ngoại khoa và bằng thuốc trước xạ tương ứng là 40,0% và 46,7%. Phần lớn bệnh nhân được chỉ định xạ 60Gy/20 phân liều (60,0%). Có 56,7% bệnh nhân được chỉ định xạ trị hạch chậu kết hợp. Trung vị thời gian theo dõi là 22,5 tháng.

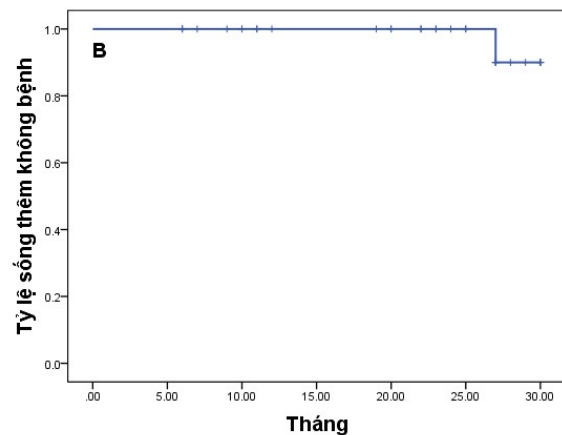
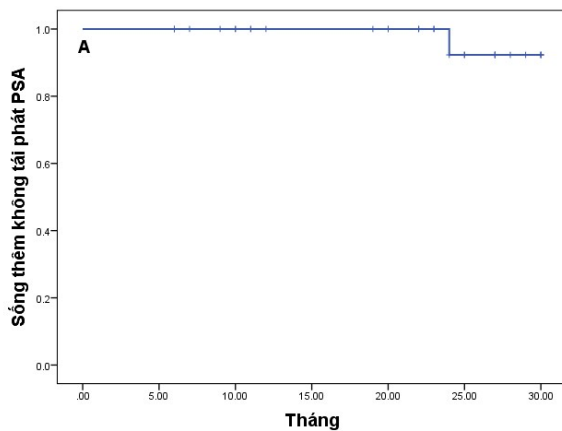


Hình 1. Phân bố liều kế hoạch xạ trị giảm phân liều ung thư tiền liệt tuyến. Tiền liệt tuyến (màu vàng), trực tràng (màu nâu), bàng quang (màu cam). Vùng màu xanh lá cây tương ứng với liều 60Gy bao phủ toàn bộ thể tích lập kế hoạch PTV (màu đỏ). Nguồn: Khoa Xạ trị - xạ phẫu, Bệnh viện TWQĐ 108.



Biểu đồ 1. Diễn biến nồng độ PSA toàn phần

Nồng độ PSA trung bình ban đầu và trước xạ trị là 54,3ng/mL và 10,1ng/mL. Chỉ số này có xu hướng giảm dần sau xạ trị. Giá trị trung bình của PSA thấp nhất sau điều trị là 0,05 ± 0,11ng/mL. Trung vị thời gian để PSA đạt ngưỡng thấp nhất là 4 tháng (1-12 tháng).



Biểu đồ 2. Sống thêm không tái phát PSA (A) và sống thêm không bệnh (B)

Tỷ lệ sống thêm không tái phát PSA và sống thêm không bệnh tại thời điểm 30 tháng tương ứng là 92,3% và 90,0%. Không có bệnh nhân nào tử vong hoặc mất liên lạc.

Bảng 2. Tác dụng phụ sớm

	Độ 1		Độ 2		Độ 3-5	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Mệt mỏi	2	6,7	1	3,3	0	0,0
Buồn nôn	1	3,3	0	0,0	0	0,0
Mẫn ngứa	0	0	1	3,3	0	0,0
Viêm tiết niệu	5	16,7	5	16,7	0	0,0
Viêm trực tràng	5	16,7	7	23,3	0	0,0
Viêm ruột	0	0,0	3	10,0	0	0,0

Các tác dụng phụ của xạ trị đều ở độ 1 và 2. Trong đó, hay gặp nhất là viêm trực tràng (40,0%), viêm đường tiết niệu (33,4%) và viêm ruột (10,0%). Không có tác dụng phụ từ độ 3 trở lên.

4. Bàn luận

Trong ung thư tiền liệt tuyến, phân loại nguy cơ có vai trò quyết định chiến thuật điều trị. Các yếu tố phân tầng nguy cơ bao gồm giai đoạn u (T), nồng độ PSA toàn phần và mô bệnh học (điểm Gleason). Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu thuộc nhóm nguy cơ cao (83,4%) với tỷ lệ T3 là 26,6%, PSA trên 20ng/mL chiếm 80,0% và 43,4% có điểm Gleason 8-9. Ở nước ta, do nhận thức của người dân chưa đầy đủ và các chương trình sàng lọc phát hiện sớm ung thư tiền liệt tuyến chưa hiệu quả dẫn tới phần lớn bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn tiến triển (nguy cơ cao), thậm chí đã có di căn. Quá trình điều trị nhóm bệnh này phức tạp hơn và kéo dài hơn nhóm nguy cơ thấp và trung bình.

Trong nghiên cứu có 40,0% bệnh nhân được cắt tinh hoàn ngoại khoa và 46,7% bệnh nhân cắt tinh hoàn bằng thuốc. Hiện nay, vấn đề cắt tinh hoàn bằng thuốc hay bằng ngoại khoa đã được chứng minh có hiệu quả điều trị tương đương đối với ung thư tiền liệt tuyến nguy cơ cao. Tuy nhiên, mỗi phương pháp đều có những ưu và nhược điểm khác nhau. Cắt tinh hoàn ngoại khoa thường được ưu tiên cho các bệnh nhân ở xa, không có điều kiện theo dõi và điều trị kéo dài.

Về cách phân liều, chúng tôi đã từng bước áp dụng xạ trị giảm phân liều một cách cẩn trọng. Đặc biệt đối với các bệnh nhân có chỉ định xạ hạch chậu, ban đầu chúng tôi sử dụng 65Gy/25 phân liều cho tiền liệt tuyến và 45Gy/25 phân liều cho hạch vùng với lý do còn e ngại tác dụng phụ trên ruột, trực tràng và bàng quang. Từ năm 2020, sau khi cập nhật các hướng dẫn mới, chúng tôi áp dụng thường quy hơn phác đồ 60Gy/20 phân liều cho tiền liệt tuyến và 44Gy/20 phân liều cho hạch chậu. Hai cách phân liều này có hiệu quả sinh học đối với u tương đương nhau. Xạ trị giảm phân liều đã được chứng minh có hiệu quả tương đương với xạ trị phân liều thông thường trong khi rút ngắn thời gian điều trị thông qua các nghiên cứu CHHiP và PROFIT [6], [7].

Về diễn biến nồng độ PSA, chúng tôi nhận thấy PSA giảm khá nhanh sau khi điều trị cắt tinh hoàn, từ giá trị 54,3ng/mL ban đầu xuống 10,1ng/mL tại thời điểm trước xạ trị (Biểu đồ 1). PSA thường đạt ngưỡng thấp nhất trong vòng 12 tháng đầu sau xạ trị. Giá trị trung bình của PSA thấp nhất là $0,05 \pm 0,11$ ng/mL. Thông thường, PSA giảm rất nhanh xuống dưới ngưỡng phát hiện sau phẫu thuật. Tuy nhiên sau xạ trị, PSA thường chỉ giảm về mức thấp. Bên cạnh vai trò đánh giá đáp ứng và theo dõi tái, di căn, một số nghiên cứu chỉ ra PSA trước xạ và PSA thấp nhất sau xạ còn có vai trò dự báo và tiên lượng kết quả điều trị [9], [10].

Do thời gian theo dõi ngắn (trung vị theo dõi là 22,5 tháng) nên chúng tôi chỉ báo cáo kết quả sớm.

Tỷ lệ sống thêm không tái phát PSA và sống thêm không bệnh tại thời điểm 30 tháng là 92,3% và 90,0%. Có 1 bệnh nhân xuất hiện di căn xương tại thời điểm 27 tháng. Kết quả này khá khả quan và cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây với tỷ lệ sống thêm không tái phát PSA 3 năm từ 90,6-95% [3], [6], [7]. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm trong nghiên cứu PROFIT là 99%, có thể do các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều thuộc nhóm nguy cơ trung bình [7]. Về sống thêm toàn bộ, trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào tử vong tại thời điểm kết thúc theo dõi. Có thể do thời gian theo dõi ngắn và số lượng mẫu nghiên cứu nhỏ nên dẫn tới khác biệt về kết quả sống thêm toàn bộ so với các nghiên cứu trên thế giới. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo nghiên cứu HYPRO và CHHiP là 90%-95% [3], [6].

Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa và tiết niệu là những vấn đề cần hết sức lưu tâm trong xạ trị giảm phân liều ung thư tiền liệt tuyến. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các tác dụng phụ sớm đều ở độ 1-2. Trong đó, hay gặp nhất là viêm trực tràng (40,0%), viêm đường tiết niệu (33,4%) và viêm ruột (10,0%). Tỷ lệ này khá thấp so với một số nghiên cứu trên thế giới. Các nghiên cứu trước đây có báo cáo tác dụng phụ độ 3 nhưng với tỷ lệ thấp (dưới 4%), không có độ 4 và 5. Theo thử nghiệm CHHiP, tác dụng phụ sớm trên hệ tiêu hóa và bàng quang xuất hiện chủ yếu ở tuần thứ 4-5 với tỷ lệ độ 1-2 và độ 3 tương ứng là 65%, 1% và 82%, 3%. Tới tháng thứ 6, tác dụng phụ sớm độ 2 trở lên trên hệ tiêu hóa và bàng quang chỉ còn 3% và 6% [6]. Theo nghiên cứu PROFIT, các dụng phụ sớm độ 1-2 và 3 trên hệ tiết niệu là 72% và 3,9%; trên hệ tiêu hóa là 59% và 0,7% [7]. Để giảm tác dụng phụ trên trực tràng và bàng quang, chúng tôi thường điều trị nội tiết trước để giảm kích thước tiền liệt tuyến ở những bệnh nhân nguy cơ cao. Bên cạnh đó, khi mô phỏng và điều trị, bệnh nhân được hướng dẫn uống nước làm đầy bàng quang và trực tràng rỗng, nhờ đó giúp giảm thể tích cơ quan lành bị chiếu xạ. Do sử dụng CBCT hàng ngày để đánh giá vị trí trước điều trị nên chúng tôi thường mở biên từ CTV ra PTV khá hẹp (3-5mm) về phía trực tràng nhằm hạn chế liều chiếu trên cơ quan này.

Do chưa đủ thời gian theo dõi nên chúng tôi chưa thể đề cập về tác dụng phụ muộn trong nghiên cứu này. Các nghiên cứu so sánh pha III về xạ trị giảm phân liều hiện nay mới chỉ báo cáo kết quả theo dõi 5 năm. Mặc dù hầu hết các tác dụng phụ muộn xuất hiện trong 4 năm đầu tiên [7]. Tuy nhiên, do ung thư tiền liệt tuyến có thời gian sống thêm toàn bộ khá dài nên cần chờ thêm các kết quả theo dõi dài hơn để đánh giá đầy đủ tác dụng phụ muộn của xạ trị giảm phân liều.

5. Kết luận

Xạ trị giảm phân liều trong ung thư tiền liệt tuyến có kết quả theo dõi sớm khả quan và an toàn. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân nhiều hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá toàn diện hiệu quả của kỹ thuật này.

Tài liệu tham khảo

1. Cancer today. <<http://gco.iarc.fr/today/home>>, accessed: 03/11/2023.
2. Aydh A, Motlagh RS, Abufaraj M et al (2022) *Radiation therapy compared to radical prostatectomy as first-line definitive therapy for patients with high-risk localised prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis*. Arab J Urol 20(2): 71-80.
3. Incrocci L, Wortel RC, Alemanyeh WG et al (2016) *Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology 17(8): 1061-1069.
4. Brenner DJ and Hall EJ (2018) *Hypofractionation in prostate cancer radiotherapy*. Transl Cancer Res 7(6): 632-639.
5. Bruner DW, Pugh SL, Lee WR et al (2016) *NRG Oncology/RTOG 0415, phase 3 noninferiority study comparing 2 fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer: Prostate-specific quality of life results*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 96(2): 2-3.
6. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H et al (2016) *Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate*

- cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. The Lancet Oncology* 17(8): 1047-1060.
7. Catton CN, Lukka H, Gu CS et al (2017) *Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. JCO* 35(17): 1884-1890.
 8. Partin Nomogram (2023) *Estimate Likelihood of Prostate Cancer Stage Johns Hopkins Brady Urological Institute.* <https://www.hopkinsmedicine.org/brady-urology-institute/conditions_and_treatments/prostate_cancer/risk_assessment_tools/partin-nomograms.html>, accessed: 03/11/2023.
 9. Geara FB, Bulbul M, Khauli RB et al (2017) *Nadir PSA is a strong predictor of treatment outcome in intermediate and high risk localized prostate cancer patients treated by definitive external beam radiotherapy and androgen deprivation. Radiat Oncol* 12(1): 149.
 10. Kazama A, Saito T, Takeda K et al (2019) *Achieving PSA < 0.2ng/ml before radiation therapy is a strong predictor of treatment success in patients with high-risk locally advanced prostate cancer. Prostate Cancer*: 1-6.