

Thời gian sống thêm lâu dài ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm được điều trị bằng xạ trị lập thể định vị thân

Long-term survival in patients with early-stage non-small cell lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy

Phạm Văn Luận*, Nguyễn Đình Tiến,
Lê Ngọc Hà, Bùi Quang Biểu, Mai Hồng Sơn,
Nguyễn Minh Hải và Nguyễn Anh Tuấn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) 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 và bước đầu đã được áp dụng tại Việt Nam. **Mục tiêu:** Đánh giá thời gian sống thêm lâu dài sau SBRT ở BN UTPKTBN giai đoạn I không có chỉ định phẫu thuật. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 32 BN UTPKTBN giai đoạn T1-T2aN0M0, phân loại theo phiên bản AJCC 7.2010, u phổi ngoại vi, được SBRT từ tháng 01/2015 đến 11/2021 và sau đó được theo dõi và đánh giá đến tháng 11/2024. Tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tỉ lệ sống còn tại các thời điểm 3 năm, 4 năm, 5 năm. Tiêu chuẩn phụ là cập nhật thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và tác dụng không mong muốn. **Kết quả:** Trung vị PFS 26 tháng, tỉ lệ PFS 2 năm là 53,1%, 3 năm là 43,8% và 4 năm là 36,3%. Trung vị OS 68 tháng, tỉ lệ OS ước tính tại thời điểm 3 năm là 81,3%, 4 năm là 64,4%, 5 năm là 51%. BN có giá trị SUVmax của u phổi trước SBRT > 5 có tỉ lệ tiến triển bệnh 76,9% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN có SUVmax ≤ 5 với tỉ lệ 16,7%, p=0,005. Không gặp thêm BN nào xuất hiện tác dụng không mong muốn. **Kết luận:** SBRT là một biện pháp điều trị triệt căn mang lại hiệu quả tốt về thời gian sống thêm lâu dài và an toàn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm không phẫu thuật được với u phổi ngoại vi.

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

Summary

Background: Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is indicated for the treatment of patients with early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) who are not candidates for surgery and has been initially applied in Vietnam. The objective of this study is to evaluate the long-term survival rate after SBRT in patients with stage I NSCLC (T1-T2aN0M0) who are not candidates for surgery. **Subject and method:** Prospective study, longitudinal follow-up of 32 patients with stage T1-T2aN0M0 NSCLC, classified according to AJCC version 7.2010, peripheral lung tumors, who received SBRT from January 2015 to November 2021 and then they were followed and evaluated until November 2024. The main criteria were overall survival (OS), survival rates of 3 years, 4 years, and 5 years. Secondary endpoints were

Ngày nhận bài: 13/8/2025, ngày chấp nhận đăng: 13/10/2025

* Tác giả liên hệ: Drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

update of progression-free survival (PFS) and adverse events. *Result:* Median PFS was 26 months, 2-year PFS was 53.1%, 3-year PFS was 43.8%, and 4-year PFS was 36.3%. Median OS was 68 months, estimated OS at 3 years was 81.3%, 4-year OS was 64.4%, and 5-year OS was 51%. Patients with a SUVmax value pre-SBRT > 5 had a progression rate of 76.9%, which was statistically significantly higher than patients with SUVmax ≤ 5 at 16.7%, $p = 0.005$. No additional patients experienced late adverse events. *Conclusion:* SBRT is a radical treatment that provides good long-term survival and is safe for patients with early-stage NSCLC with peripheral lung tumors inoperable.

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

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn T1-2aN0M0 theo phân loại AJCC phiên bản 7 năm 2010, với kích thước của khối u không quá 5cm được xem là giai đoạn sớm của bệnh. Với các BN giai đoạn này, phẫu thuật là phương pháp hiệu quả nhất giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ cho người bệnh với 82% BN giai đoạn IA và 66% BN giai đoạn IB còn sống ở thời điểm 5 năm¹. Tuy nhiên, có đến 25% BN UTPKTBN giai đoạn sớm 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 thuật²⁻⁴. Do đó, một biện pháp điều trị triệt căn thay thế cho phẫu thuật là vô cùng quan trọng trong thực hành lâm sàng để kéo dài thời gian sống còn cho các BN này. Xạ trị lập thể định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT) từ khi ra đời 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 nhu mô phổi lành xung quanh, do đó làm tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm các tai biến, biến chứng đối với vùng phổi lành³. Các nghiên cứu đã cho thấy biện pháp điều trị này cho kết quả 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 là 43 - 60%⁵⁻¹⁰. Thậm chí, gần đây một số nghiên cứu pha III so sánh hiệu quả của SBRT và phẫu thuật ở BN UTPKTBN giai đoạn sớm còn chỉ định phẫu thuật cho thấy, SBRT có tỉ lệ OS 3 năm, 5 năm cao hơn phẫu thuật, đồng thời SBRT giảm đến 58,9% nguy cơ tử vong so với phẫu thuật ở nhóm BN này¹¹. Hiện nay tại Việt Nam vẫn

còn ít báo cáo về điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm với xạ trị lập thể định vị thân. Gần đây, chúng tôi đã có một báo cáo bước đầu về kết quả điều trị SBRT ở BN UTPKTBN giai đoạn I (T1-2aN0M0) có u phổi ngoại vi với trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression Free Survival - PFS) là 29 tháng, tỷ lệ PFS 2 năm và 3 năm lần lượt là 59,8% và 42,3%¹². Tuy nhiên, trong báo cáo ban đầu này, chỉ có 11 trong số 32 BN trong nghiên cứu xảy ra biến cố tử vong nên chưa phản ánh đầy đủ dữ liệu về OS lâu dài của người bệnh. Do đó, trong phân tích này, mục tiêu của chúng tôi nhằm đánh giá thời gian sống thêm lâu dài của BN UTPKTBN giai đoạn sớm không có chỉ định phẫu thuật được xạ trị lập thể định thân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn I (T1-2aN0M0), có u phổi ngoại vi được SBRT sau đó đánh giá 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 thu nhận BN: từ tháng 01/2015 đến tháng 11/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn BN: (1) 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. (2) 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). (3) Không có chỉ định phẫu thuật như do tuổi cao ≥ 75 tuổi, BN từ chối phẫu thuật hoặc có bệnh lý kèm theo nặng như COPD, nhồi máu cơ tim chưa ổn định, suy tim, rung nhĩ. (4) FEV1 ≥ 1 lít/phút khi đo thông khí phổi. (5)

BN có chỉ số toàn trạng tốt tính theo ECOG 0-2. (6) BN đồng ý SBRT.

Tiêu chuẩn loại trừ BN: BN có u phổi tái phát sau phẫu thuật, BN 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. 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: BN được 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 sọ não để phát hiện 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: 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 + 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 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) tối ưu.

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 2,5 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.

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, 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 4.03/2010 và cập nhật phiên bản 5.0/2017.

Các BN tiến triển sau SBRT được điều trị hóa chất hoặc điều trị đích hoặc miễn dịch tùy theo tình trạng đột biến gen, toàn trạng của người bệnh. Các biện pháp điều trị tại chỗ như xạ trị di căn não, xạ giảm đau xương, dùng thuốc chống hủy xương được thực hiện phối hợp trong quá trình điều trị cho BN.

Thời điểm kết thúc và phân tích số liệu ban đầu: tháng 05 năm 2022.

Thời điểm kết thúc và phân tích số liệu sống thêm lâu dài: Tháng 11/2024.

Các chỉ tiêu nghiên cứu: thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS) và tỉ lệ sống còn toàn bộ thời điểm 3 năm, 5 năm, cập nhật PFS 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. Việc lập kế hoạch xạ trị theo hướng dẫn của Hiệp hội xạ trị ung thư Hoa Kỳ (ASTRO). Đề tài nghiên cứu đã được thông qua bởi Quyết định 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

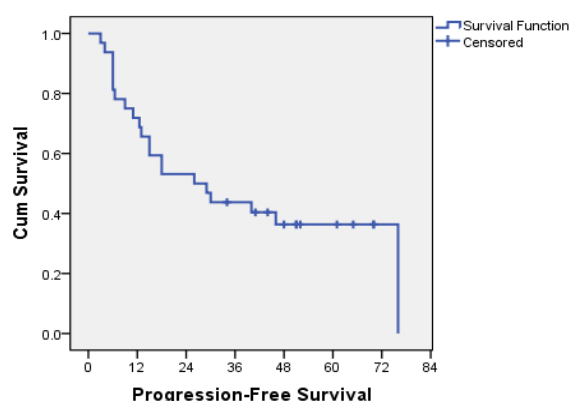
Kaplan-Meier. Mỗi liên quan giữa thời gian sống thêm với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được tính toán bằng hàm Cox-Regression. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

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
Thang điểm toàn trạng (ECOG)	0	3	9,4
	1	13	40,6
	2	16	50
Mô bệnh học	UTBM tuyến	25	78,1%
	UTMB vảy	4	12,5
	UTBM tuyến – vảy	1	3,1
	UTPKTBN không phân loại	2	6,3
Giai đoạn bệnh	T1a	8	25
	T1b	10	31,3
	T2a	14	43,7
Lí do 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)	Trung bình	116,33 ± 31,96 (87,5 – 268,28)	

Có 32 BN được điều trị SBRT với 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% và 50% BN có ECOG 2 điểm. Triệu chứng của BN vào viện chủ yếu là ho khan (62,5%), đau ngực 46,9%, chỉ có 3 BN (9,4%) không có triệu chứng. 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. Có 46,9% BN được chỉ định điều trị SBRT vì COPD, có 1 BN có bệnh suy tim, 1 BN rung nhĩ, 6 BN tuổi cao ≥ 75 tuổi, 8 BN từ chối phẫu thuật. Liều hiệu quả sinh học trung bình (BED) là 116,33Gy, cao nhất 268,28Gy, thấp nhất 87,5Gy. Trong đó, BN được điều trị 5 phân liều chiếm tỷ lệ cao nhất với 37,5%, điều trị 1 phân liều chiếm 31,3%. Có 12,5% BN nhận được 4 phân liều và 18,7% nhận được 3 phân liều.



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

Trung vị PFS cập nhật là 26 tháng, với 21/32 BN đã tiến triển sau điều trị, (KTC 95%: 9,4 – 42,6 tháng). Tỷ lệ PFS ước tính 2 năm là 53,1%, 3 năm là 43,8% và 4 năm là 36,3%.

Bảng 2. Đặc điểm tiến triển và di căn xa của bệnh nhân

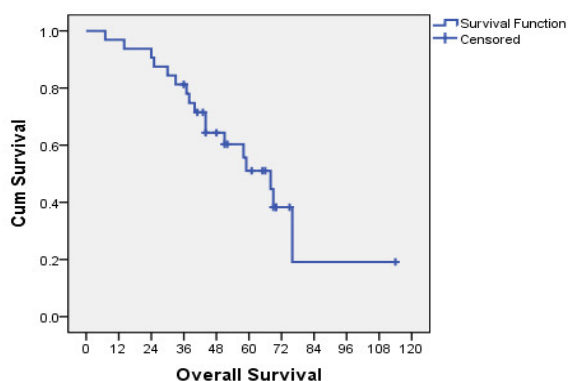
Đặc điểm tiến triển và di căn xa		Số lượng (n=21)	Tỷ lệ %
Tiến triển tại chỗ		17	81
Di căn xa	Tổng	13	61,9
	Di căn phổi đối diện	6/13	46,2
	Di căn màng phổi	3/13	23,1
	Di căn não	1/13	7,7
	Di căn gan	3/13	23,1
	Di căn xương	3/13	23,1
	Di căn tuyến thượng thận	0	0

Trong 21 BN tiến triển, 81% số BN tiến triển tại chỗ, 61,9% BN có di căn xa. Trong đó, di căn phổi đối diện cao nhất 46,2%, di căn màng phổi, di căn gan và di căn xương cùng chiếm 23,1%. Chỉ có 1 BN di căn não chiếm 7,7% và không có BN nào di căn tuyến thượng thận.

Bảng 3. Một số đặc điểm khối u liên quan đến tình trạng tiến triển sau SBRT

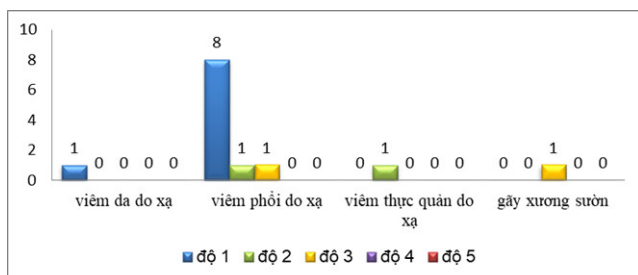
Đặc điểm khối u		Tỷ lệ tiến triển (%)	p
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn Ia	55,6	0,17
	Giai đoạn Ib	78,6	
Vị trí u phổi	Thùy trên 2 bên và thùy giữa phải	73,9	0,11
	Thùy dưới 2 bên	44,4	
SUVmax trước SBRT	≤ 5	16,7	0,005
	>5	76,9	

BN được chẩn đoán ở giai đoạn Ib có tỷ lệ tiến triển bệnh xu hướng cao hơn so với BN giai đoạn Ia lần lượt là 78,6% và 55,6%, $p = 0,17$. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tiến triển sau SBRT giữa BN có u phổi nằm ở các vị trí thùy trên 2 bên và thùy giữa bên phải với thùy dưới 2 bên, $p = 0,11$. BN có giá trị SUVmax của u phổi trước SBRT > 5 có tỷ lệ tiến triển bệnh 76,9% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN có SUVmax ≤ 5 với 16,7%, $p = 0,005$.



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

17 trong số 32 BN đã xảy ra biến cố tử vong, trung vị OS là 68 tháng, (KTC 95%: 49,5 – 86,5 tháng). Tỷ lệ OS ước tính tại thời điểm 3 năm là 81,3%, 4 năm là 64,4%, 5 năm là 51% và 6 năm là 38,3%.



Biểu đồ 3. Tác dụng không mong muốn ở BN điều trị SBRT

Viêm phổi do xạ gặp nhiều nhất với 10 BN, trong đó 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. Có 1 BN viêm dạ độ 1 và 1 BN bị viêm thực quản độ 2 do xạ. 1 BN bị gãy xương sườn do xạ độ 3.

IV. BÀN LUẬN

Báo cáo của chúng tôi về kết quả điều trị SBRT ở BN UTPKTBN giai đoạn I (T1-2aN0M0) có u phổi ngoại vi đã đưa ra phân tích ban đầu với trung vị PFS là 29 tháng, tỷ lệ PFS 2 năm và 3 năm lần lượt là 59,8% và 42,3%¹². Tuy nhiên, sau 3 năm từ khi kết thúc điều trị cuối cùng, chúng tôi có 21 BN tiến triển tức là chỉ thêm 3 BN xuất hiện tiến triển bệnh so với thời điểm phân tích số liệu ban đầu vào tháng 5/2022. Kết quả này một phần ảnh hưởng đến trung vị PFS với kết quả hiện tại là 26 tháng giảm hơn 1 chút so với kết quả ban đầu. Kết quả này có thể được giải thích do số lượng BN chưa tiến triển tại

thời điểm 3 năm, thậm chí là 4 năm vẫn có khá cao ở thời điểm hiện tại với tỷ lệ PFS ước tính 3 năm là 43,8% và 4 năm là 36,3% theo lần lượt. Trong phân tích cập nhật này, chúng tôi ghi nhận 17 BN trong số 32 BN đã xảy ra biến cố tử vong do mọi nguyên nhân bao gồm cả do ung thư phổi, bệnh kết hợp và do tuổi cao và không phải do bệnh. Kết quả trung vị OS đạt được là 68 tháng với tỷ lệ OS ước tính tại thời điểm 3 năm là 81,3%, 4 năm là 64,4%, 5 năm là 51% và 6 năm là 38,3%. Đây là một kết quả khá ấn tượng, cung cấp thêm dữ liệu OS ở các BN được điều trị bằng SBRT. Trong nghiên cứu RTOG 0236, với 55 BN UTPKTBN giai đoạn T1-T2N0M0 không có chỉ định phẫu thuật, u phổi ngoại vi, được SBRT với 54 Gy trong 3 phân liều, với trung vị theo dõi 34,4 tháng, kết quả trung vị thời gian sống thêm không bệnh (Disease Free Survival - DFS) là 34,4 tháng, tỷ lệ DFS 3 năm là 48,3% cao hơn không đáng kể 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 tôi⁷. Cập nhật kết quả từ nghiên cứu RTOG 0236 cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm là 92,7% và tỷ lệ OS 5 năm là 40%¹³. Trong một nghiên cứu pha II của Baumann P và cộng sự, các tác giả đã báo rằng tỷ lệ PFS 3 năm BN đạt được là 52%, tỷ lệ OS ở 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 86%, 65% và 60%¹⁰. Kết quả về OS trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng cao hơn so với các nghiên cứu khác trước đó có thể được giải thích do trong số 21 BN tiến triển sau SBRT đã có 03 BN có đột biến gen EGFR và được điều trị đích, có 02 BN nhận được điều trị tiếp theo bằng điều trị miễn dịch kết hợp với hóa chất sau khi tiến triển, các BN nhận được hóa trị sau tiến triển cũng đạt được đáp ứng tốt giúp kéo dài thời gian sống thêm. Có 2 nghiên cứu pha III đã được tiến hành để so sánh kết quả điều trị của SBRT so với phẫu thuật ở các BN UTPKTBN giai đoạn sớm (T1-2aN0M0) gồm nghiên cứu ROSEL và nghiên cứu Accuray Cyberknife - STARS, tuy nhiên 2 nghiên cứu này đã sớm phải dừng lại do thời gian theo dõi quá dài. Một phân tích gộp từ 2 nghiên cứu này cho thấy, có 31 BN được điều trị SBRT và 27 BN được phẫu thuật. Trung vị thời gian theo dõi ở nhóm SBRT là 40,2 tháng, nhóm phẫu thuật là 35,4 tháng. Có 6 BN ở nhóm phẫu thuật tử vong và chỉ có 1 BN ở nhóm SBRT tử

vong sau thời gian theo dõi trên. Tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm ước tính là 95% ở nhóm SBRT và 79% ở nhóm phẫu thuật ($p=0,037$). Thời gian sống thêm không có bệnh tái phát tương đương ở 2 nhóm với 86% ở nhóm SBRT và 80% ở nhóm phẫu thuật ($p=0,54$)¹⁴. Cập nhật dữ liệu từ nghiên cứu STARS với 80 BN được SBRT với trung vị thời gian theo dõi 61 tháng cho tỷ lệ OS và PFS ở thời điểm 3 năm lần lượt là 91% và 80%, thời điểm 5 năm là 87% và 77%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa BN được SBRT và phẫu thuật cắt thùy phổi qua VATS về PFS, thời gian sống thêm đặc hiệu của ung thư phổi, cũng như tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa. Mặt khác, nhánh SBRT có OS dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm phẫu thuật với 91% so với 82% ở 3 năm và 87% so với 72% ở 5 năm, $p=0,012$ và SBRT làm giảm 58,9% nguy cơ tử vong so với phẫu thuật (HR 0,411, $p=0,021$)¹¹.

Các nghiên cứu mặc dù cho thấy SBRT là một biện pháp hiệu quả cho BN UTPKTBN giai đoạn sớm, u phổi ngoại vi, không có chỉ định phẫu thuật. tuy nhiên, vẫn có khoảng 15-25% bệnh nhân xuất hiện di căn xa trong vòng 3-5 năm sau điều trị, phần lớn xảy ra trong 2-3 năm đầu. Trong đó, não là vị trí di căn xa thường gặp nhất, chiếm khoảng 20-30%, đặc biệt ở BN adenocarcinoma. Phổi đối bên cũng thường bị di căn khi tiến triển với tỷ lệ khoảng 15-25%. Di căn xương chiếm khoảng 10-20%, thường gặp là cột sống, xương sườn, xương chậu. Gan khoảng 5-15% và tuyến thượng thận 5-10% ít gặp hơn và thường phát hiện tình cờ trên CT hoặc PET/CT^{15,16}. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ di căn xa là 61,9% cao hơn một số báo cáo hiện nay, trong đó di căn phổi đối diện chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,2%, di căn xương tương tự các nghiên cứu khác với tỷ lệ 23,1%. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp 1 BN di căn não và không có BN nào di căn tuyến thượng thận được ghi nhận. Ngoài ra, nghiên cứu hiện nay cũng cho thấy, nguy cơ di căn xa cao hơn ở những trường hợp u có kích thước > 3cm, SUVmax cao trên PET/CT, hoặc mô học ác tính cao¹⁷. Cũng với xu hướng tương tự, chúng tôi ghi nhận thấy rằng, BN được chẩn đoán ở giai đoạn Ib có tỷ lệ tiến triển bệnh là 78,6% cao hơn so với BN giai đoạn Ia 55,6% mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,17$. BN có giá

trị SUVmax của u phổi trước SBRT > 5 có tỷ lệ tiến triển bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN có $SUVmax \leq 5$ với tỷ lệ lần lượt là 76,9% và 16,7%, $p=0,005$.

Về tác dụng không mong muốn, nghiên cứu RTOG 0236 ghi nhận 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.⁷ Trong nghiên cứu này, trong suốt quá trình theo dõi kể từ BN điều trị cuối cùng, chúng tôi không ghi nhận thêm trường hợp nào có các tác dụng không mong muốn ngoài 10 BN viêm phổi sau xạ (01 BN độ 3), 01 BN viêm thực quản độ 2, viêm da độ 1 ở 01 BN, và 01 BN gãy xương sườn độ 3 do xạ. Trong nghiên cứu JCOG 0403, có 10 BN được ghi nhận viêm phổi sau xạ độ 3 và 1 BN được ghi nhận viêm phổi sau xạ độ 4, không có BN nào có tác dụng không mong muốn độ 5⁸. Đối với tác dụng không mong muốn lên thành ngực, trong một nghiên cứu trên 289 khối u được SBRT với liều 48 - 60Gy trong 4 phân liều, có 17% BN xuất hiện gãy xương sườn liên quan đến điều trị khối u, trong đó 56% không triệu chứng. Các tác giả thấy rằng, vị trí của khối u liên hệ với thành ngực là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa đối với tình trạng gãy xương sườn¹⁸.

Hạn chế của nghiên cứu này là số lượng BN còn ít và BN được điều trị với nhiều mức phân liều khác nhau nên chưa được ra được lựa chọn liều và phân liều nào là hiệu quả nhất.

V. KẾT LUẬN

SBRT là một biện pháp điều trị triệt căn mang lại hiệu quả về thời gian sống thêm lâu dài cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm với u phổi ngoại vi không có chỉ định phẫu thuật. Hầu hết các bệnh nhân khi bệnh tiến triển đều có tiến triển tại chỗ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Goldstraw P, Kari Chansky K Crowley J et al (2016) *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of Thoracic

- Oncology 11(1): 39-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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): 677-82.
6. 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): 1623-31.
7. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al (2010) *Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early-Stage Lung Cancer*. JAMA 303(11): 1070-6.
8. 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(Suppl): 46-46.
9. 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.
10. 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.
11. Chang JY, Mehran RJ, Lei Feng et al (2021) *Stereotactic ablative radiotherapy in operable stage I NSCLC patients: Long-term results of the expanded STARS clinical trial*. Journal of Clinical Oncology. 39(15) Abstract 8056. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15.
12. Pham Van Luan, Nguyen Đình Tien Le Ngoc Ha et al (2022) *The result of treatment for early-stage non-small cell lung cancer patients by stereotactic body radiation therapy*. Journal of 108-clinical medicine and pharmacy 17(5): 28-38.
13. Timmerman RD, Hu C, Michalski JM et al (2018) *Long-term Results of Stereotactic Body Radiation Therapy in Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer*. JAMA Oncol 5 4(9):1287-1288. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1258.
14. Chang JY, Suresh Senan, Paul MA et al (2015) *Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials*. Lancet Oncol 16(6): 630-637.
15. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ et al (2012) *Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: A retrospective analysis*. J Thorac Oncol 7(11): 1858-1864. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826bb7c1.
16. Huang K, Senthil S, Palma DA et al (2014) *High-risk clinical and pathologic features for early distant metastasis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 88(2): 368-374. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.10.033.
17. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y et al (2011) *Maximum standardized uptake value on FDG-PET predicts distant metastasis in stage I non-small-cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy*. Radiother Oncol 101(2): 291-297. doi: 10.1016/j.radonc.2011.08.033.
18. Thibault I, Chiang A, Erler D et al (2016) *Predictors of Chest Wall Toxicity after Lung Stereotactic Ablative Radiotherapy*. Clin Oncol (R Coll Radiol) 28: 28-35.