

Mối liên quan giữa kết quả điều trị xạ trị lập thể định vị thân với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm có khối u ngoại vi

Relationship between the results of stereotactic body radiation therapy with some clinical and paraclinical characteristics in patients with peripheral early stage non-small cell lung cancer

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 mối liên quan giữa kết quả xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn sớm (T1-T2aN0M0) có khối u ngoại vi. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, 23 bệnh nhân UTPKTBN ở ngoại vi giai đoạn I (T1-T2aN0M0) được điều trị SBRT, theo dõi và đánh giá từ tháng 01/2015 đến 01/2020. Chỉ tiêu của nghiên cứu là mối liên quan của tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), thời gian sống thêm toàn bộ (OS) với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 65,1 tuổi, kích thước trung bình của khối u là 3,31cm. Tỷ lệ đáp ứng khách quan 91,3%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 95,7%. Trung vị PFS 26 tháng, trung vị OS 58 tháng. Giá trị trung bình của SUVmax trước điều trị là 7,77 giảm xuống 4,99 sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,000$), sự thay đổi của CEA và Cyfra 21-1 không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Bệnh nhân không hút thuốc, không sụt cân, thang điểm toàn trạng 0 - 1 điểm, bệnh nhân có $u \leq 3\text{cm}$ có trung vị PFS và OS cao hơn bệnh nhân hút thuốc, sụt cân, toàn trạng 2 điểm, bệnh nhân có $u > 3\text{cm}$ ($p>0,05$). Không có sự khác biệt về trung vị PFS và OS giữa bệnh nhân từ chối phẫu thuật và không phẫu thuật được do bệnh đồng mắc nặng. Không thấy mối tương quan giữa thời gian hút thuốc, số bao - năm, liều SBRT, giá trị CEA, Cyfra 21-1, SUVmax trước và sau điều trị 3 tháng điều trị với thời gian sống thêm ở bệnh nhân điều trị SBRT. **Kết luận:** SBRT là phương pháp điều trị cho kết quả tốt. Giá trị SUVmax có mối liên quan đến đáp ứng điều trị nhưng không phải là yếu tố tiên lượng đối với thời gian sống thêm của bệnh nhân. Không có đặc điểm nào liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân SBRT.

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

Summary

Objective: To evaluate the relationship between the result of stereotactic body radiation therapy (SBRT) with some clinical and paraclinical in peripheral early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (T1-2aN0M0). **Subject and method:** Prospective, follow-up 23 NSCLC patients stage I (T1-2aN0M0) with peripheral tumor, who were received SBRT, follow-up and evaluated from January, 2015 to December, 2020. The endpoints were the relationship between some clinical and paraclinical to the

Ngày nhận bài: 02/4/2021, ngày chấp nhận đăng: 5/5/2021

Người phản hồi: Phạm Văn Luận, Email: Drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

response rate, progression free survival (PFS) and overall survival (OS). *Result:* The average age was 65.1 years-old, the mean of diameter was 3.31cm. The median of follow-up was 26 months, objective response rate was 91.3%, disease control rate was 95.7%. The median PFS was 26 months, median OS was 58 months. Mean of SUVmax was 7.77 decrease to 4.99 after SBRT, the difference was statistically significant with $p=0.000$, the change of CEA and Cyfra 21-1 was no statistically significant ($p>0.05$). The median PFS and OS higher in patients with no smoking, no weight loss, performance status (PS) 0 - 1 and patients with tumor ≤ 3 cm compare patients with smoking, weight loss, PS 2 and patients with tumor > 3 cm ($p>0.05$). There was no statistically significant in median PFS and OS between patients refused surgery and those who have medical inoperable. There was no correlation between time of smoking, pack-year, the dose of SBRT, CEA, Cyfra 21-1 and SUVmax before and after to survival time of patients. *Conclusion:* SBRT was a good option of treatment for patients with early stage NSCLC. SUVmax relate to response of SBRT but it was not prognostic factor to survival time. There were not characteristics relate to survival time of patients after SBRT.

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

1. Đặt vấn đề

Phẫu thuật là biện pháp tốt nhất để điều trị cho các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn sớm (T1-2aN0M0) [1]. Tuy nhiên, có đến 25% các trường hợp bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn này không có chỉ định phẫu thuật do tuổi cao hoặc có bệnh kết hợp nặng như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy tim, nhồi máu cơ tim chưa ổn định, đột quỵ não, đái tháo đường typ 2 chưa ổn định... hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật [2], [4]. Những năm gần đây, xạ trị lập thể định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT) là biện pháp điều trị triệt căn có thể thay thế cho phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân này. SBRT được xem là biện pháp phẫu thuật không xâm lấn, đã khắc phục được các nhược điểm của kỹ thuật xạ trị thông thường, cho phép nâng liều điều trị tại khối u và giảm liều chiếu đối với các tổ chức lành xung quanh, do đó làm tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm các tai biến, biến chứng đối với tổ chức lành [3]. Các nghiên cứu đã cho thấy kỹ thuật này cho kết quả điều trị tốt hơn xạ trị thông thường và tương đương với phẫu thuật ở các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm từ 87 - 92%, thời gian sống thêm sau 3 năm từ 43 - 60% [5], [10]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu cũng đã chỉ ra mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đặc biệt là giá trị SUVmax của khối u trước điều trị với thời gian sống thêm ở bệnh nhân được SBRT [11]. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm:

Đánh giá mối liên quan giữa kết quả điều trị xạ trị lập thể định thân với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm với u phổi ngoại vi.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

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

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

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: UTPKTBN giai đoạn I (T1-2aN0M0), theo phân loại phiên bản 7 của Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ (AJCC - American Joint Committee on Cancer) kích thước $u \leq 5$ cm, u phổi ngoại vi (khoảng cách từ u phổi đến phế quản chính > 2 cm trên cắt lớp vi tính ngực (CT) hoặc không thấy tổn thương trên nội soi phế quản), không có chỉ định phẫu thuật do bệnh lý kèm theo nặng như COPD, nhồi máu cơ tim chưa ổn định, suy tim, rung nhĩ... tuổi cao trên 75 tuổi hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật. FEV1 ≥ 1 lít/phút khi đo chức năng hô hấp. Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 0-2 và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

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

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, 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 tủy mô bệnh học. Chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não để phát hiện tổn thương di căn não, chụp FDG- PET/CT để đánh giá giai đoạn và tham khảo lập kế hoạch xạ trị. Sau khi đã chẩn đoán bệnh và giai đoạn bệnh, BN được hội chẩn giữa các Khoa Nội Hô hấp, Phẫu thuật lồng ngực, Xạ trị - xạ phẫu quyết định phương pháp điều trị. Lập kế hoạch điều trị và tiến hành điều trị SBRT bằng hệ thống CyberKnife hoặc Truebeam STx.

Lập kế hoạch điều trị:

Bệnh nhân điều trị bằng Cyberknife G3 (Accuray, Mỹ) được đặt các mốc đánh dấu (fiducial markers) bằng 6 hạt vàng vào gai ngang hai bên của 3 đốt sống liền nhau gần nhất với khối u phổi dưới hướng dẫn của CT. Tiến hành chụp CT mô phỏng trên máy CT 580RT (GE, Mỹ). Chuyển hình ảnh CT mô phỏng về máy tính lập kế hoạch điều trị trên phần mềm Multi Plan. Vẽ các thể tích điều trị bao gồm: Thể tích khối u thô (GTV), thể tích lập kế hoạch (PTV) = GTV + 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 tương đương sinh học (BED) $\geq 100\text{Gy}$.

Bệnh nhân được điều trị trên máy Truebeam STx (Varian, Mỹ) được cố định bằng dụng cụ ép bụng hoặc chụp 4D CT 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 tương đương sinh học (BED) đạt trên 100Gy.

Theo dõi và đánh giá: Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá vào thời điểm mỗi 3 tháng sau điều trị cho đến 1 năm và sau đó định kỳ mỗi 6 tháng bằng khám lâm sàng, marker ung thư, chụp CT ngực – bụng, MRI sọ não, xạ hình xương, PET/CT (sau 3 tháng), chức năng hô hấp. Đánh giá đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của các khối u đặc với điều trị - RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Tại thời điểm 3 tháng được đánh giá thêm bằng tiêu chuẩn PET đánh giá đáp ứng chuyển hóa của các khối u với điều trị PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors). Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ sau SBRT. 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.

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

Các chỉ tiêu nghiên cứu: Đánh giá mối liên quan của một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đến tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression Free Survival - PFS), thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS).

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

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm tính toán bằng phương pháp Kaplan-Meier. Mối liên quan đến thời gian sống thêm được tính toán bằng phương pháp

Cox - Kaplan - Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Các đặc điểm	Số lượng (n = 23)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình	65,1 ± 8,9 (45 – 83)	
Giới		
Nam	15	65,2
Nữ	8	34,8
Hút thuốc		
Có	13	56,5
Không	10	43,5
Triệu chứng vào viện		
Ho khan	14	60,9
Ho ra máu	2	8,7
Đau ngực	11	47,8
Khó thở	1	4,3
Sút cân	7	30,4
Không triệu chứng	3	13
Thang điểm toàn trạng (ECOG)		
0	2	8,7
1	8	39,1
2	12	52,2

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

Bảng 2. Đặc điểm khối u trước điều trị

Các đặc điểm	Số lượng (n = 23)	Tỷ lệ %
Phổi phải	13	56,5
Phổi trái	10	43,5
Kích thước trung bình(cm)	3,31 ± 0,88 (1,7 – 5)	
Mức độ tăng SUVmax	7,77 ± 2,76 (3,5 – 14)	
CEA (ng/ml)	11,40 ± 33,85 (1,18 – 16,28)	
Cyfra 21-1 (ng/ml)	2,67 ± 2,03 (0,82 – 8,01)	
Ung thư biểu mô tuyến	17	73,9
Ung thư biểu mô vảy	3	13
Ung thư biểu mô tuyến-vảy	1	4,3
UTPKTBN chưa phân typ	2	8,7

Giai đoạn T		
T1a	3	13
T1b	6	26,2
T2a	14	60,9

Đa số BN có khối u nằm bên phổi phải 56,5%, kích thước trung bình của khối u là 3,31cm, lớn nhất 5cm, bé nhất 1,7cm. Giá trị SUVmax trung bình 7,77; cao nhất 14; thấp nhất 3,5. Giá trị trung bình của CEA và Cyfra 21-1 lần lượt là 11,40ng/ml và 2,67ng/ml. Có 73,9% BN được chẩn đoán ung thư biểu mô (UTBM) tuyến, UTBM vảy 13%, UTPKTBN chưa phân typ 8,7%. Giai đoạn T của khối u lần lượt là 13% T1a, 26,2% T1b, 60,9% T2a.

Bảng 3. Liều điều trị SBRT và phân bố liều điều trị

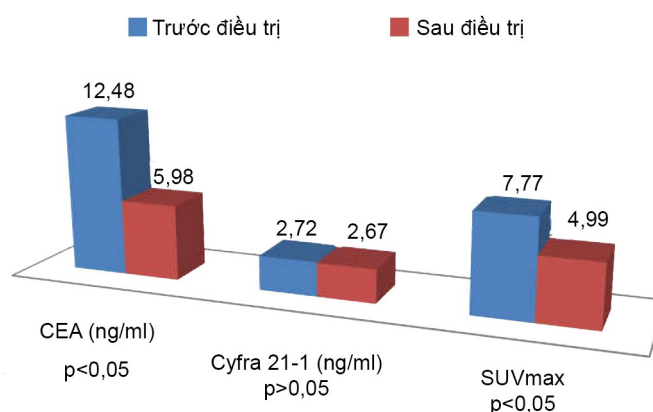
Các đặc điểm		Số lượng (n = 23)	Tỷ lệ %
Liều điều trị (cGy)		4117 ± 1343,21 (2500 - 7600)	
Phân liều	1	10	43,5
	2	00	00
	3	5	21,7
	4	3	13
	5	5	21,7

Liều điều trị trung bình là 4117cGy, cao nhất 7600cGy, thấp nhất 2500cGy. Có 10 BN chiếm 43,5% được điều trị 1 phân liều, có 21,7% nhận được 3 phân liều, 13% nhận 4 phân liều và 21,7% được điều trị 5 phân liều.

Bảng 4. Đánh giá đáp ứng điều trị theo PERCIST 1.0

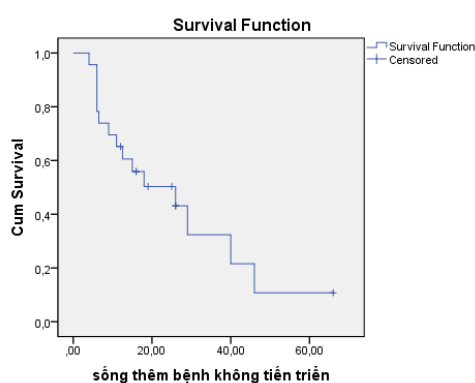
Trung vị thời gian theo dõi (tháng)	26 ± 20,14 (7 - 69)	
Đáp ứng sau điều trị	Số lượng	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	4	17,4
Đáp ứng một phần (PR)	17	73,9
Bệnh ổn định (SD)	1	4,3
Bệnh tiến triển (PD)	1	4,3
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR)		91,3
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)		95,7

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



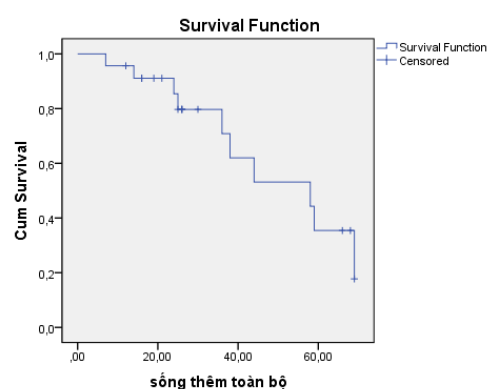
Biểu đồ 1. Sự thay đổi một số đặc điểm cận lâm sàng trước và sau 3 tháng điều trị

Giá trị trung bình của CEA và Cyfra 21-1 trước điều trị là $12,48 \pm 36,28$ ng/ml và $2,72 \pm 2,01$ ng/ml giảm xuống $5,98 \pm 9,48$ ng/ml và $2,67 \pm 1,73$ ng/ml sau điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Giá trị trung bình của SUVmax trước điều trị là $7,77 \pm 2,76$ giảm xuống còn $4,99 \pm 2,33$ sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,000$.



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

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là $26 \pm 9,82$ tháng (khoảng tin cậy 95%: 6,74 - 45,25 tháng).



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ

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

Bảng 5. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		Trung vị thời gian sống thêm			
		PFS	p	OS	p
Giới	Nam	$18 \pm 4,91$	$>0,05$	$58 \pm 28,55$	$>0,05$
	Nữ	$26 \pm 11,37$		$44 \pm 14,09$	
Tiền sử hút thuốc	Có	$15 \pm 4,86$	$>0,05$	$38 \pm 14,77$	$>0,05$
	Không	$26 \pm 10,68$		$69 \pm 20,77$	
Sụt cân	Có	$18 \pm 12,03$	$>0,05$	$38 \pm 1,63$	$>0,05$
	không	$26 \pm 14,14$		$59 \pm 11,21$	
Toàn trạng	0-1	$29 \pm 11,29$	$>0,05$	$59 \pm 12,88$	$>0,05$

	2	15 ± 7,79		44 ± 10,77	
Chỉ định phẫu thuật	Có chỉ định	46	>0,05	59 ± 25,96	>0,05
	Không có chỉ định	18 ± 9,42		44 ± 14,06	
Giai đoạn T	≤ 3cm	40 ± 18,79	>0,05	58 ± 25,96	>0,05
	> 3cm	12,5 ± 8,41		44 ± 8,54	

Trung vị PFS ở nữ 26 tháng, cao hơn nam 18 tháng; trung vị OS của nam cao hơn nữ (58 tháng so với 44 tháng). Trung vị PFS và OS ở người không hút thuốc là 26 tháng và 69 tháng, cao hơn ở người hút thuốc 15 tháng và 38 tháng theo thứ tự. BN không có sụt cân có trung vị PFS và OS cao hơn BN có sụt cân (26 tháng và 59 tháng so với 18 tháng và 38 tháng theo lần lượt). BN có kích thước ≤ 3cm đạt được trung vị PFS và OS là 40 tháng và 58 tháng, cao hơn so với bệnh nhân có u > 3cm (12,5 tháng và 44 tháng theo thứ tự). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trung vị thời gian sống thêm giữa nhóm BN vẫn có chỉ định phẫu thuật được điều trị SBRT so với nhóm không có chỉ định phẫu thuật do bệnh kết hợp hoặc tuổi cao là 46 tháng và 18 tháng (PFS), 59 tháng và 44 tháng (OS) theo thứ tự, $p > 0,05$.

Bảng 6. Cox-Kaplan Meier giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với thời gian sống thêm sau SBRT

Đặc điểm	Thời gian sống thêm					
	PFS			OS		
	B	p	OR	B	p	OR
Số năm hút thuốc lá	0,654	0,267	1,924	0,429	0,817	1,535
Số bao - năm	-0,195	0,783	0,823	-0,381	0,835	0,683
CEA trước SBRT	0,223	0,766	1,250	0,084	0,959	1,087
Cyfra 21-1 trước SBRT	-2,669	0,576	0,069	2,746	0,802	15,575
Kích thước khối u	2,672	0,789	14,469	-7,505	0,774	0,001
Giá trị SUVmax	-0,441	0,809	0,643	-1,444	0,856	0,236
Liều điều trị	0,003	0,220	1,003	0,001	0,946	1,001
CEA sau 3 tháng	0,257	0,806	1,293	2,473	0,563	11,855
Cyfra 21-1 sau 3 tháng	1,362	0,746	3,906	-0,606	0,947	0,545
SUVmax sau 3 tháng	1,925	0,679	6,854	-0,781	0,925	0,458

Không thấy mối tương quan giữa thời gian hút thuốc, số bao - năm, liều điều trị SBRT, giá trị CEA, Cyfra 21-1 cũng như SUVmax trước và sau điều trị 3 tháng điều trị với thời gian sống thêm ở bệnh nhân điều trị SBRT.

4. Bàn luận

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là người cao tuổi, nam giới và liên quan đến tiền sử hút thuốc. Lý do chủ yếu vào viện là ho khan, tiếp theo là đau ngực. Số BN có thang điểm toàn trạng 2

điểm chiếm chủ yếu. Các bệnh nhân được điều trị hầu hết có khối u ở phổi phải và ung thư biểu mô tuyến. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác khi ung thư biểu mô tuyến là tủy mô bệnh học phổ biến ở bệnh nhân UTPKTBN [8], [12]. Về giai đoạn T của khối u được điều trị SBRT, trong các nghiên cứu trên Thế giới, BN điều trị thường có khối u ở giai đoạn T1a và T1b [7], [8], [12]. Trong khi đó, chúng tôi có đến 2/3 số BN ở giai đoạn T2a. Điều này cũng có thể sẽ là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị của bệnh nhân, cho thấy vai trò của việc sàng lọc và

phát hiện sớm ung thư phổi. Về phân liều điều trị SBRT cho bệnh nhân UTPKTBN hiện nay có xu hướng phân thành 1 - 5 phân liều để đảm bảo được liều hiệu quả sinh học (Biologically Effective Doses – BED $\geq 100\text{Gy}$ [5], [10]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi điều trị SBRT cho BN với liều điều trị trung bình là 4117cGy, với chủ yếu là 1 phân liều, tiếp theo là 3 và 5 phân liều. Các BN điều trị 1 phân liều trong nghiên cứu của chúng tôi đa số được điều trị bằng CyberKnife.

Với thời gian theo dõi trung bình là 34,39 tháng, chúng tôi có 17,4% BN đạt đáp ứng hoàn toàn, 73,9% đáp ứng 1 phần, ORR là 91,3%, DCR là 95,7%. Nghiên cứu RTOG 0236, cho tỷ lệ kiểm soát khối u 3 năm là 97,6%, tỷ lệ kiểm soát tại vùng là 87,2% [7]. Nghiên cứu của Baumann cho kết quả DCR ở 3 năm 92% [10]. Một nghiên cứu đa trung tâm tại Nhật Bản ở 180 BN, trong đó có 120 BN không có chỉ định phẫu thuật, 60 BN vẫn có chỉ định phẫu thuật được SBRT, DCR tại 3 năm cho nhóm có kích thước u 3cm hoặc bé hơn là 86%, còn nhóm có u trên 3cm là 73% [8]. Đánh giá sự thay đổi của các giá trị CEA, Cyfra 21-1 và SUVmax trước và sau điều trị 3 tháng, chúng tôi thấy rằng, sự thay đổi của CEA và Cyfra 21-1 trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Trong khi đó, có sự giảm của giá trị trung bình của SUVmax trước điều trị từ 7,77 xuống 4,99 sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,000$. Tuy nhiên, đây không phải là yếu tố tiên lượng đối với PFS và OS khi không thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Takeda và cộng sự đưa ra nhận định rằng, giá trị SUVmax của PET/CT là một yếu tố tiên lượng đối với OS và PFS ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm điều trị SBRT [11]. Sự khác nhau này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ. Đây cũng là một trong những hạn chế của nghiên cứu này.

Về thời gian sống thêm sau điều trị, chúng tôi có trung vị PFS là 26 tháng (khoảng tin cậy 95%: 6,74 - 45,25 tháng). Về OS, trong số 23 BN điều trị, chúng tôi có 10 BN đã tử vong (6 ca tử vong do UTP tiến triển, 4 ca tử vong do bệnh kết hợp). Trung vị OS là 58 tháng (khoảng tin cậy 95%: 26,67 - 89,32 tháng). Đồng thời, chúng tôi cũng phân tích mối liên quan

của một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng đến thời gian sống thêm của các BN thì thấy rằng, trung vị PFS ở nữ cao hơn nam, trong khi đó trung vị OS của nam lại cao hơn nữ. Trung vị PFS và OS ở BN không hút thuốc và BN không có sụt cân cao hơn so với BN hút thuốc và BN có sụt cân trước khi điều trị. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các yếu tố trên là không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. BN có u $\leq 3\text{cm}$ đạt được trung vị PFS và OS là 40 tháng và 58 tháng, cao hơn so với BN có u $> 3\text{cm}$ (12,5 tháng và 44 tháng theo thứ tự) ($p>0,05$). Đồng thời, chúng tôi thấy rằng các giá trị về số năm hút thuốc, số bao – năm, liều điều trị, CEA và Cyfra 21-1 trước và sau điều trị không có mối tương quan với thời gian sống thêm của bệnh nhân với $p>0,05$. Trong nghiên cứu RTOG 0236, với trung vị theo dõi 34,4 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh (Disease Free Survival - DFS) là 34,4 tháng, còn trung vị OS là 48,1 tháng; các tác giả cũng so sánh trung vị thời gian sống thêm giữa nhóm u T1 và T2 thì thấy, đối với u T1, trung vị DFS 36,1 tháng, trung vị OS không xác định, còn với u T2, trung vị DFS và OS lần lượt là 30,8 tháng và 33,7 tháng [7]. Fakiris và cộng sự cho trung vị sống thêm là 32,4 tháng. Tác giả cũng so sánh thời gian sống thêm giữa nhóm có khối u T1 và T2 thì thấy, kết quả trung vị lần lượt là 38,7 tháng cho T1 và 24,5 tháng cho T2 ($p>0,05$) [5]. Bên cạnh đánh giá về trung vị thời gian sống thêm, các nghiên cứu đã đánh giá tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm thì thấy, tỷ lệ này dao động từ 43 - 60% [5], [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ OS tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 95,7%, 65,2%, 39,1%, 26,1% và 17,4%. Tỷ lệ sống còn 3 năm của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trên Thế giới được giải thích do thời gian theo dõi sau điều trị của chúng tôi ngắn hơn thời gian theo dõi của các tác giả khác. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đánh giá sự khác biệt về PFS và OS giữa nhóm BN vẫn có chỉ định phẫu thuật được điều trị SBRT so với nhóm BN không có chỉ định phẫu thuật do bệnh kết hợp hoặc tuổi cao, kết quả tương đồng với các nghiên cứu khác khi thấy rằng, sự khác biệt giữa 2 nhóm BN được điều trị SBRT là không có ý nghĩa thống kê [8], [13]. Một số nghiên cứu đã được tiến hành để so

sánh hiệu quả giữa SBRT và phẫu thuật cắt thùy phổi ở BN UTPKBN giai đoạn I, kết quả từ các phân tích gộp cho thấy SBRT hứa hẹn là một biện pháp thay thế cho phẫu thuật ở nhóm BN vẫn có chỉ định phẫu thuật [14], [15].

5. Kết luận

Xạ trị lập thể định vị thân là phương pháp điều trị cho kết quả tốt với tỷ lệ đáp ứng khách quan là 91,3%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95,7%, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 26 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 58 tháng.

Đáp ứng điều trị sau xạ trị lập thể định vị thân có mối liên quan với giá trị SUVmax, tuy nhiên, SUVmax không phải là yếu tố tiên lượng đối với thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Chưa thấy có mối liên quan giữa thời gian sống thêm của bệnh nhân sau xạ trị lập thể định vị thân với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

1. NCCN Guideline Insights (2020) *Non – Small Cell Lung Cancer, version 6.2020, feature updates to the NCCN Guidelines*.
2. Jessica D, Mark F, Peter M 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. Bryan JS, Megan ED, Erin BK 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. Ashwin S, Richard L, Jae K et al (2018) *Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for early stage lung cancer in the elderly*. Seminars in Oncology 45: 210-219.
5. Achilles JF, Ronald CMcG, Constaitin TY 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.
6. Hiroshi O, Tsutomu A, Hiroki S et al (2004) *Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study*. Cancer 101(7): 1623-1631.
7. Robert T, Rebecca P, Jame G et al (2010) *Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer*. JAMA 303(11): 1070-1076.
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. Umberto R, Andrea Riccardo F, Alessia G 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. Pia B, Jan N, Morten H 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. Atsuya T, Naoko S, Hirofumi F et al (2014) *Maximim standardized uptake value on FDG-PET is a strong predictor of overall and disease-free survival for non-small cell lung cancer patients after stereotactic body radiationtherapy*. J Thorac Oncol 9: 65-73.
12. Yuta S, Chisa H, Fumiya B et al (2012) *Stereotactic body radiation therapy using a radiobiology-based regimen for stage i non-small cell lung cancer, a muticenter study*. Cancer 15: 2078-2084.
13. Caitlin AS, Marian H, Abigail D et al (2018) *Five-year long term outcomes of Stereotactic Body Radiation Therapy for operable versus medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: analysis by operability, fractionation regimen, tumor size and tumor location*. Clinical Lung Cancer 20(1): 63-71.
14. Qingren L, Xiaojiang S, Ning Z et al (2019) *Outcomes of stereotactic body radiotherapy*

versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis. BMC Pulmonary Medicine 19: 98.

lobectomy for operable stage I non-small cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncology 16(6): 630-637.

15. Joe YC, Suresh S, Marinus AP et al (2015)
Stereotactic ablative radiotherapy versus