

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

PHẠM VĂN LUẬN

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN SỚM
BẰNG XẠ TRỊ LẬP THỂ ĐỊNH VỊ THÂN**

**Chuyên ngành: Nội Hô hấp.
Mã số: 62.72.01.44**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – 2022

Công trình được hoàn thành
tại Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Đình Tiến
2. PGS.TS. Lê Ngọc Hà

Phản biện:

- 1.
- 2.
- 3.

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 20.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn sớm (T1-2aN0M0), phẫu thuật là lựa chọn điều trị hàng đầu vì cho kết quả điều trị khả quan với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm đạt 50% – 86,8% đối với giai đoạn Ia và 43 - 73,9% đối với giai đoạn Ib [7]. Tuy nhiên, có tới 25% bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm không thể phẫu thuật được do các nguyên nhân khác nhau như bệnh lý mắc kèm nặng, tuổi cao hoặc từ chối phẫu thuật... do đó một biện pháp điều trị triệt căn hiệu quả để có thể thay thế phẫu thuật ở nhóm BN này là rất cần thiết [8-10].

Trong những năm gần đây, nhờ sự phát triển của kỹ thuật xạ trị cùng với sự ra đời của các máy xạ trị tiên tiến như CyberKnife hay TrueBeam STx, các BN UTPKTBN giai đoạn sớm có thêm một lựa chọn điều trị triệt căn đó là xạ trị lập thể định vị thân (Stereotactic body radiation therapy - SBRT). SBRT 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, làm tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm các tai biến đối với tổ chức lành. Các nghiên cứu cho thấy SBRT mang lại kết quả điều trị tốt hơn xạ trị thông thường và tương đương với phẫu thuật ở các BN UTPKTBN giai đoạn sớm với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 3 năm từ 87 – 92%, thời gian sống thêm sau 3 năm từ 43 – 60% [11-16].

Tại Việt Nam, chúng tôi đã tiến hành Đề tài Nghiên cứu Khoa học cấp Nhà nước “Nghiên cứu ứng dụng PET/CT và CyberKnife trong chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp và ung thư phổi”, nghiệm thu năm 2015 [17],[18]. Trên cơ sở đó, chúng tôi triển khai đề tài “Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm bằng xạ trị lập thể định vị thân” với mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh PET/CT của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T1-2aN0M0) không phẫu thuật được trước khi xạ trị lập thể định vị thân.

2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T1-2aN0M0) bằng xạ trị lập thể định vị thân.

Chương I TỔNG QUAN

1.1. Khái quát chung về ung thư phổi

1.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi giai đoạn sớm

1.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng:

Triệu chứng lâm sàng của UTP đa dạng nhưng không đặc hiệu và không có khác nhau giữa các tốp mô bệnh học khác nhau, dễ nhầm với các bệnh hô hấp mạn tính khác như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hay bệnh tim mạch như suy tim, cơn đau thắt ngực...do đó đa số BN UTP thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, chỉ 1/4 số BN (BN) được chẩn đoán ở giai đoạn sớm. Triệu chứng lâm sàng của BN UTP giai đoạn sớm thường nghèo nàn, nhiều BN hoàn toàn không có triệu chứng (khoảng 5 – 15%), họ phát hiện ra bệnh một cách tình cờ sau khi đi khám sức khỏe định kỳ. Các triệu chứng lâm sàng có thể gặp ở BN UTP giai đoạn sớm bao gồm các triệu chứng tại chỗ của cơ quan hô hấp hoặc triệu chứng của các hội chứng cận u và toàn thân.

1.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

- *Đặc điểm trên Xquang ngực thẳng, nghiêng:*

Đối với UTP giai đoạn sớm, đặc điểm trên Xquang ngực thường quy hay gặp là bóng mờ dạng tròn, có thể là nốt mờ đơn độc kích thước $\leq 3\text{cm}$ hoặc khối mờ kích thước trên 3cm nhưng không quá 5cm , bờ xung quanh có thể đều hoặc không đều (đa cung, tua gai, có khe nứt...), ít nhất 1 phần được bao quanh bởi nhu mô phổi, thường hình cầu, trong lòng thuần nhất, đôi khi có hoại tử trong khối u (thường là hoại tử lệch tâm, thành dày, bờ trong nhám nhò, không có mức nước ngang, trừ trường hợp hoại tử khối u áp xe hóa). Tuy nhiên, nốt mờ đơn độc dễ bị bỏ sót trên phim Xquang.

- *Đặc điểm u phổi trên phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực:*

Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography - CT) là phương pháp có hiệu quả cao trong đánh giá khối u, hạch và trung thất. Đặc điểm khối u phổi giai đoạn sớm trên CT ngực về cơ bản giống như hình ảnh Xquang thường quy, tuy nhiên, hình ảnh CT có độ nhạy cao hơn trong việc phát hiện nốt mờ ở phổi cũng như cho phép quan sát và đánh giá chi tiết hơn về vị trí, kích thước, bờ, đặc điểm ngấm thuốc cản quang. Nó cho phép có thể quan sát được những nốt mờ $< 1\text{cm}$, những tổn

thương ở vị trí bị che lấp bởi trung thất và cơ hoành không thấy được trên phim X quang thường [5], [24].

- *Chụp cắt lớp phát xạ Positron (Positron Emission Tomography/ Computed Tomography - PET/CT):*

Đối với UTP, PET/CT có vai trò rất quan trọng trong việc phát hiện tổn thương bao gồm u nguyên phát, hạch và di căn xa, từ đó cho phép chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh [24], [26]. Trong PET/CT, giá trị lớn nhất của nồng độ hấp phụ chuẩn (maximum Standard Uptake Value - SUVmax) tại 2,5 được lấy làm giá trị ngưỡng để phân biệt giữa tổn thương lành tính và ác tính. Độ nhạy và độ đặc hiệu của PET/CT với nốt mờ đơn độc ở phổi qua các nghiên cứu có sự khác nhau nhỏ, khoảng 95 – 97% và 82 – 85% theo lần lượt [27], [28], giá trị dự báo dương là 91%, giá trị dự báo âm là 90% [28].

- *Nội soi phế quản ống mềm (Flexible Bronchoscopy)*

Có 2 vai trò chính của nội soi phế quản ống mềm trong chẩn đoán UTP là phát hiện tổn thương để sinh thiết chẩn đoán xác định UTP và chẩn đoán giai đoạn UTP. Các khối u không quan sát thấy tổn thương trên hình ảnh nội soi phế quản được xem là khối u ngoại vi [4], [19].

1.1.3. Chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ

1.1.3.2. Chẩn đoán giai đoạn TNM:

Về phân giai đoạn bệnh theo TNM, từ năm 2017, AJCC đã đưa ra phiên bản 8 với việc phân các giai đoạn chi tiết hơn liên quan đến chỉ định điều trị và thời gian sống thêm của BN. Tuy nhiên, vì đề tài triển khai từ năm 2015, do đó để đảm bảo tính thống nhất, trong khuôn khổ đề tài này chúng tôi vẫn phân chia giai đoạn TNM theo phiên bản 7 năm 2010. Trong đó, giai đoạn sớm của UTPKTBN được tính là giai đoạn 0 hoặc giai đoạn I (T1-2aN0M0) [9], [19].

1.1.3. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm

1.2. Điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm bằng xạ trị lập thể định vị thân

1.2.2. Liều hiệu quả sinh học trong xạ trị lập thể định vị thân cho UTPKTBN giai đoạn sớm.

Liều hiệu quả sinh học (Biologically Effective Dose – BED) cho phép đánh giá định lượng các tác động sinh học liên quan đến các mô hình phân phối bức xạ khác nhau. Đối với chiếu xạ ngoài: $BED = Nd \times [1 + d/(\alpha/\beta)]$. Trong đó N số phân liều và d là liều xạ cho mỗi phân

liều. Trong đa số các nghiên cứu về SBRT ở BN UTPKTBN giai đoạn sớm, tỉ lệ α/β được các tác giả chọn là 10 [60],[61].

1.2.3. Chỉ định và chống chỉ định xạ trị lập thể định vị thân UTPKTBN

1.2.3.1. Chỉ định xạ trị lập thể định vị thân trong UTPKTBN

Theo Hướng dẫn của Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Mỹ về UTPKTBN [2] và hướng dẫn của Hiệp hội xạ trị ung thư Hoa Kỳ (ASTRO) [7] chỉ định SBRT cho BN UTPKTBN như sau:

- SBRT triệt căn đơn thuần: giai đoạn I (T1-2aN0M0) theo phân loại phiên bản 7 (khối u có kích thước ≤ 5 cm).

- BN không có khả năng phẫu thuật do có bệnh lý nặng kết hợp như: COPD hoặc bệnh phổi mạn tính có giảm oxy hoặc tăng CO₂ máu, nhồi máu cơ tim, suy tim, suy thận, đột quỵ não, đái tháo đường chưa kiểm soát tốt có biến chứng đối với các cơ quan đích.

- Nguy cơ tai biến phẫu thuật cao: FEV1 < 50% hoặc <1 lít/phút; dung tích khuếch tán của phổi với carbon monoxide (DLCO) < 50%, tuổi ≥ 75 .

- BN từ chối phẫu thuật.

- Điểm toàn trạng ECOG 0-2.

1.2.3.2. Chống chỉ định xạ trị lập thể định vị thân UTPKTBN

- Điểm toàn trạng kém: ECOG 3-4.

- UTPKTBN giai đoạn II, III, IV.

- BN không hợp tác điều trị được.

- Suy hô hấp hoặc suy tim nặng.

1.2.4. Liều và phân liều xạ trị lập thể định vị thân ở BN UTPKTBN.

Hiện tại, chỉ định liều/phân liều SBRT ung thư phổi chưa có tiêu chuẩn thống nhất trên thế giới. BED tối ưu ≥ 100 Gy liên quan đến thời gian sống thêm và kiểm soát tại chỗ tốt hơn [2], [9], [13], [14], [16].

1.2.5. Các nghiên cứu về xạ trị lập thể định vị thân ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm

Onishi H. và cs (2004) nghiên cứu ở 245 BN UTPKTBN T1-2N0 trong đó có 155 BN T1N0M0 và 90 BN T2N0M0, được điều trị 18-75 Gy trong 1-22 phân liều. Tỷ lệ điều trị thất bại tại chỗ là 8,1% nếu liều hiệu quả sinh học (BED) ≥ 100 Gy so với 26,4% nếu BED < 100 Gy. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 3 năm ở BN có chỉ định phẫu

thuật là 88,4% với BED \geq 100 Gy và 69,4% với BED < 100 Gy. Do đó tác giả đề nghị liều điều trị phải đảm bảo BED \geq 100 Gy [13]. Kết quả cập nhật của tác giả ở 257 BN được điều trị xạ phẫu với liều trong tự cho thấy, OS ở thời điểm 5 năm của các BN vẫn có chỉ định phẫu thuật là 70,8% nếu BED \geq 100 Gy và 30,2% với BED < 100 Gy [66].

Nghiên cứu pha II - RTOG 0236 của Timmerman R. và cộng sự trên 55 BN UTPKTBN T1-2N0M0 (44 T1 và 11 T2) được SBRT với liều 18Gy mỗi phân liều trong 3 phân liều (tổng 54Gy), điều trị trong thời gian 1,5 – 2 tuần cho thấy tỷ lệ kiểm soát khối u nguyên phát là 97,6%, tỉ lệ kiểm soát tại thùy sau 3 năm là 90,6%, tỷ lệ kiểm soát tại vùng là 87,2%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ sau 3 năm là 48,3% và 55,8%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 48,1 tháng. Tác dụng không mong muốn độ 3 gặp ở 7 BN, độ 4 có 2 BN, không có BN nào có tác dụng không mong muốn độ 5 [14]. Nghiên cứu pha II của Baumann P. và cộng sự năm 2009 ở 67 BN, trong đó có 70% BN giai đoạn T1N0M0 và 30% giai đoạn T2N0M0, được điều trị 3 phân liều, 15Gy mỗi phân liều, kết quả cho thấy tỉ lệ BN có sống thêm bệnh không tiến triển ở 3 năm là 52%, thời gian sống thêm toàn bộ ở 1, 2, 3 năm lần lượt là 86%, 65% và 60%. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa BN có khối u T1 và T2. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ thời điểm 3 năm 92%. Tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa ở BN T2 (41%) cao hơn BN T1 (18%) ($p = 0,027$) [68].

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 ở Hà Lan 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, 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 điều trị SBRT tử vong. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 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 ($p = 0,54$) [76]. Cập nhật dữ liệu từ nghiên cứu STARS với 80 BN được SBRT với trung vị thời gian theo dõi là 61 tháng cho tỉ lệ OS và PFS ở thời điểm 3 năm lần lượt là 91% và 80%,

thời điểm 5 năm là 87% và 77%. Có 1,3% BN có tác dụng không mong muốn độ 3 và không có BN gặp độ 4,5. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa BN được SBRT và phẫu thuật cắt thù phổi qua VATS về PFS, thời gian sống thêm đặc hiệu của UTP, cũng như tỉ 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 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, $p = 0,021$) [77].

Tại Việt Nam, xạ trị ở BN UTP đã có những bước phát triển vượt bậc, nhiều trung tâm điều trị ung thư đã được trang bị các hệ thống xạ trị hiện đại. Xạ trị lập thể định vị thân ở một số bệnh ung thư như ung thư đầu mặt cổ, ung thư gan, UTP cũng đã dần được tiếp cận và bước đầu thực hiện ở một số trung tâm lớn trong nước. Tuy nhiên, xạ trị lập thể định vị thân ở BN UTPKTBN giai đoạn sớm còn hạn chế, liên quan đến việc trang bị máy xạ trị như CyberKnife hay TrueBeam STx, khó khăn trong việc chẩn đoán xác định giai đoạn bằng PET/CT, mà đặc biệt là lập kế hoạch điều trị dựa trên hình ảnh PET/CT cũng như kiểm soát nhịp hô hấp của BN trong quá trình xạ trị để đạt hiệu quả điều trị cao nhất. Chính vì vậy, cần có nghiên cứu bài bản và đầy đủ về vấn đề này.

Chương II

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu 32 BN UTPKTBN giai đoạn I (T1-2aN0M0) với khối u ngoại vi, được xạ trị lập thể định vị thân và theo dõi tại Khoa Hô hấp và Khoa Xạ trị - Xạ phẫu - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- Thời gian lấy số liệu: tháng 01 năm 2015 đến tháng 11 năm 2021.
- Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

+ BN UTPKTBN giai đoạn I (T1-2a N0 M0) theo phân loại của AJCC 7, năm 2010, khối u kích thước ≤ 5 cm, nằm ở ngoại vi (khoảng cách từ khối u đến phế quản chính > 2 cm trên cắt lớp vi tính ngực (CT) hoặc không thấy tổn thương trên nội soi phế quản). BN đã được chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh bằng PET/CT, MRI sọ não.

- + BN từ chối phẫu thuật hoặc không có khả năng phẫu thuật do bệnh lý kết hợp như COPD, bệnh phổi kẽ, suy tim, rung nhĩ, loạn nhịp hoàn toàn.
- + FEV1 \geq 1 lít/phút.
- + Toàn trạng tốt: thang điểm toàn trạng tính theo ECOG 0-2.
- + BN đồng ý điều trị SBRT.
- Tiêu chuẩn loại trừ:
 - + BN có UTP thứ phát hoặc tái phát sau phẫu thuật.
 - + BN có khối u trung tâm (khoảng cách từ khối u đến phế quản chính \leq 2cm trên cắt lớp vi tính ngực (CT) hoặc thấy tổn thương trên nội soi phế quản).
 - + BN đã được xạ trị, hóa trị trước đó.
 - + Toàn trạng kém: ECOG 3-4
 - + BN có suy hô hấp, suy tim nặng.
 - + BN không đồng ý điều trị SBRT.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: can thiệp không có nhóm chứng, theo dõi dọc, tiến cứu.

2.2.2. Phương pháp lấy mẫu: thuận tiện

2.2.3. Nội dung nghiên cứu:

2.2.3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh PET/CT của bệnh nhân trước khi xạ trị lập thể định vị thân

2.2.3.2. Kết quả điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm bằng xạ trị lập thể định vị thân

2.2.5. Các phương tiện và quy trình điều trị

Các BN trong nghiên cứu được điều trị bằng 1 trong 2 hệ thống xạ trị, bao gồm Hệ thống CyberKnife thực hiện trên 11 BN từ tháng 01/2015 đến tháng 01/2017 và Hệ thống TrueBeam STx thực hiện trên 21 BN từ tháng 01/2017 đến tháng 11 năm 2021, tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu – Bệnh viện TWQĐ 108, với cách thức lập kế hoạch xạ trị có một số điểm khác nhau.

2.2.5.1. Quy trình xạ trị trên hệ thống CyberKnife

- BN được đặt các mốc đánh dấu 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 sử dụng bộ cố định SBRT chuyên dụng có đai hoặc cầu ép bụng để hạn chế sự di động của khối u theo nhịp thở với độ dày lát cắt 2,5 mm và không tiêm cản quang. Chuyển hình ảnh CT mô phỏng về máy tính lập kế hoạch điều trị trên phần mềm Multi Plan.

- Bác sỹ vẽ các thể tích điều trị trên CT mô phỏng bao gồm: GTV, PTV ($PTV = GTV + 5 \text{ mm}$), kê liều vào đường đồng liều khoảng 60%

- 80% bao trùm toàn bộ PTV sao cho đạt được BED tối ưu $\geq 100 \text{ Gy}$.

- Vẽ các cơ quan lành như tim, phổi, thực quản, tủy sống, khí phế quản, mạch máu lớn, thành ngực, xương sườn.

- Kỹ sư lập kế hoạch bằng kỹ thuật không đồng tâm (Non-isocentric) và không đồng phẳng (Nonco-planar), tối ưu hóa kế hoạch tạo phân bố liều tối ưu đảm bảo 95% PTV nhận đủ liều kê và liều của các tổ chức lành nằm trong giới hạn cho phép.

- Trước điều trị, BN được nằm trên bàn điều trị, sử dụng bộ thiết bị cố định SBRT chuyên dụng với tư thế giống như khi chụp CT mô phỏng. Tiến hành chụp Xquang kỹ thuật số để kiểm tra tư thế BN và vị trí khối u, hiệu chỉnh các thông số theo yêu cầu bàn điều trị 6D, sai số 3 chiều tịnh tiến $< 1 \text{ mm}$ và 3 chiều quay $< 1^\circ$. Sau đó máy sẽ phát tia từ động điều trị BN khi các sai số nằm trong giới hạn cho phép.

2.2.5.2. Quy trình xạ trị trên hệ thống TrueBeam STx

- BN điều trị SBRT trên máy Truebeam STx được cố định bằng bộ dụng cụ SBRT chuyên dụng ép bụng sử dụng đai hoặc cầu ép hoặc nằm trên đệm chân không chụp 4D CT mô phỏng với độ dày lát cắt 2,5 mm, không tiêm thuốc cản quang. Hình ảnh CT mô phỏng được chuyển sang máy tính lập kế hoạch điều trị trên phần mềm Eclipse 13.6 (Varian, Mỹ).

- Bác sỹ vẽ các thể tích điều trị: GTV (khi sử dụng thiết bị ép bụng) hoặc ITV trên chuỗi CT trung bình (average CT) và cộng biên 5 mm để tạo thành PTV, vẽ các cơ quan nguy cấp như tim, phổi, tủy sống, thực quản, đám rối thần kinh cánh tay, khí phế quản, mạch máu lớn. Bác sỹ kê liều điều trị cho PTV sao cho BED tối ưu $\geq 100 \text{ Gy}$.

- Kỹ sư vật lý lập kế hoạch điều trị theo phương thức lập kế hoạch ngược sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT) cho phép tối ưu hóa liều xạ vào thể tích cần điều trị đồng thời hạn chế liều xạ ở các tổ chức lành. Đảm bảo

trên 95% thể tích điều trị nhận được 100% liều chỉ định trở lên và liều các cơ quan lành trong giới hạn cho phép.

- Sau khi bác sỹ phê duyệt thông qua kế hoạch điều trị, kỹ sư vật lý sẽ kiểm chuẩn kế hoạch đảm bảo chỉ số gamma đạt trên 95%. Khi tiến hành điều trị BN nằm trên bàn máy, sử dụng thiết bị cố định với tư thế giống như khi chụp CT mô phỏng. Kỹ thuật viên xạ trị chụp conebeam CT kiểm tra vị trí BN và khối u, điều chỉnh tư thế BN và bàn điều trị sao cho sai số < 3 mm và 1 độ thì tiến hành phát tia theo kế hoạch.

2.2.6. Phương pháp đánh giá

2.2.7. Theo dõi BN sau điều trị

- Trong năm đầu tiên sau SBRT, BN được theo dõi vào thời điểm mỗi 3 tháng. Trong những năm tiếp theo, BN được theo dõi mỗi 6 tháng bằng: khám lâm sàng, chụp CT lồng ngực – bụng, MRI sọ não, xạ hình xương, đo chức năng hô hấp, xét nghiệm CEA, Cyfra 21-1, riêng tháng thứ 3 sau điều trị được chụp thêm PET/CT.

- Đánh giá đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của các khối u với điều trị RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

- Đánh giá đáp ứng về chuyển hoá của khối u với SBRT bằng PET/CT theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors).

- Các BN sau khi tiến triển bệnh sau SBRT, nếu không có đột biến gen hoặc BN không có điều kiện để điều trị miễn dịch, BN được điều trị hóa chất đơn thuần kết hợp với chăm sóc giảm nhẹ. Nếu toàn trạng BN quá yếu, chỉ tiến hành chăm sóc giảm nhẹ. Việc điều trị các triệu chứng như ho, đau ngực, khó thở và các bệnh ký kết hợp được duy trì thường xuyên trước, trong và sau quá trình SBRT.

- Tiêu chuẩn chính của nghiên cứu: tỉ lệ đáp ứng khách quan (ORR), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

- Tiêu chuẩn phụ của nghiên cứu: tỉ lệ kiểm soát tại chỗ thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tỉ lệ OS tại các thời điểm 1, 2, 3, 4, 5 năm sau điều trị, tác dụng không mong muốn của điều trị và chức năng hô hấp của BN sau điều trị 3 tháng.

2.3. Đạo đức nghiên cứu:

BN được lựa chọn SBRT theo hướng dẫn của mạng lưới ung thư Hoa Kỳ và được thông qua Tiểu ban ung thư phổi – trung thất của

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trước khi chỉ định điều trị. 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. BN đồng ý tham gia điều trị đều có đơn tự nguyện.

2.4. Xử lý số liệu:

Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0 của hãng IBM. Thời gian sống thêm được biểu thị bằng đường cong Kaplan Meier. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với các đặc điểm phân tích bằng Cox-Regression. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Chương III

KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh PET/CT của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T1-2aN0M0) trước khi xạ trị lập thể định vị thân.

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

3.1.1.2. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.4: Triệu chứng vào viện của bệnh nhân nghiên cứu

| Triệu chứng lâm sàng | Số lượng (n=32) | Tỷ lệ (%) |
|-----------------------------|------------------------|------------------|
| Ho khan | 20 | 62,5 |
| Ho ra máu | 2 | 6,3 |
| Đau ngực | 15 | 46,9 |
| Khó thở | 3 | 9,4 |
| Gây sút | 10 | 31,3 |
| Ngón dùi trống | 1 | 3,1 |
| Không triệu chứng | 3 | 9,4 |

Ho khan là triệu chứng thường gặp nhất, chiếm 62,5% số BN nghiên cứu, tiếp theo là đau ngực chiếm 46,9%. Ho ra máu và khó thở chiếm tỉ lệ thấp hơn, lần lượt là 6,3% và 9,4%. Có 3 BN không có triệu chứng khi vào viện, chiếm 9,4%. Gây sút cân là triệu chứng toàn thân hay gặp nhất, chiếm 31,3%, có 1 BN có ngón dùi trống, không gặp biểu hiện của hội chứng cận u và toàn thân khác.

3.1.1.3. Triệu chứng cận lâm sàng

Bảng 3.7: Phân giai đoạn khối u trước điều trị trên CT ngược theo AJCC 7

| Giai đoạn bệnh | | Số lượng (n=32) | Tỷ lệ (%) |
|----------------|-----|-----------------|-----------|
| Giai đoạn Ia | T1a | 8 | 25 |
| | T1b | 10 | 31,3 |
| Giai đoạn Ib | Ta2 | 14 | 43,7 |

Hầu hết BN ở giai đoạn T2a, chiếm tỉ lệ 43,7%, chỉ có 25% số BN ở giai đoạn T1a, còn lại là 31,3% BN giai đoạn T1b.

3.1.2. Đặc điểm hình ảnh PET/CT

Bảng 3.11: Mức độ tăng chuyển hóa FDG biểu hiện qua chỉ số SUVmax

| Giá trị SUVmax | Số lượng (n=32) | Tỷ lệ (%) |
|------------------|------------------------|-----------|
| Trung vị SUVmax | 7,95 ± 3,56 (3,5 - 18) | |
| 2,5 ≤ SUVmax < 5 | 5 | 15,6 |
| SUVmax ≥ 5 | 27 | 84,4 |

Trung vị giá trị SUVmax là 7,95, thấp nhất 3,5, cao nhất 18. Trong đó hầu hết BN có giá trị SUVmax tối thiểu bằng 5, chiếm tỉ lệ 84,4%.

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

3.2.1. Lập kế hoạch điều trị

Bảng 3.14: Liều hiệu quả sinh học (BED) trong SBRT

| Các đặc điểm | Số lượng (n=32) | Tỷ lệ (%) |
|---------------------|--------------------------------|-----------|
| Trung bình BED (Gy) | 116,33 ± 31,96 (87,5 – 268,28) | |
| < 100 Gy | 4 | 12,5 |
| 100 – 120 Gy | 23 | 71,9 |
| >120 Gy | 5 | 15,6 |

Liều hiệu quả sinh học trung bình của BN nghiên cứu là 116,33Gy, thấp nhất là 87,5Gy, cao nhất là 268,28Gy. Trong đó, đa số BN nhận được tối thiểu 100Gy, với 71,9% nhận liều 100 – 120Gy và 15,6% BN được điều trị liều > 120Gy. Có 4 BN liều dưới 100Gy.

3.2.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Bảng 3.16: So sánh đáp ứng sau 3 tháng theo RECIST 1.1 và PERCIST 1.0

| Đáp ứng sau điều trị (n=29) | RECIST 1.1 | | PERCIST 1.0 | | p |
|--------------------------------|------------|------|-------------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Đáp ứng hoàn toàn | 0 | 0 | 1 | 3,4 | |
| Đáp ứng một phần | 12 | 41,4 | 19 | 65,5 | 0,021 |
| Bệnh ổn định | 11 | 37,9 | 7 | 24,1 | 0,021 |
| Bệnh tiến triển | 6 | 20,7 | 2 | 6,9 | 0,021 |
| Tỉ lệ đáp ứng khách quan | | 41,4 | | 68,9 | |
| Tỉ lệ kiểm soát bệnh | | 79,3 | | 93 | |

Theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0, tỉ lệ BN đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần tăng lên so với tiêu chuẩn RECIST 1.1, ngược lại, tỉ lệ BN bệnh ổn định và bệnh tiến triển giảm hơn giữa tiêu chuẩn PERCIST 1.0 so với tiêu chuẩn RECIST 1.1, $p = 0,021$.

Bảng 3.18: Đáp ứng điều trị của BN trong suốt quá trình theo dõi

| Mức độ đáp ứng sau điều trị | Số lượng (n = 32) | Tỉ lệ (%) |
|-----------------------------|-------------------|-----------|
| Đáp ứng hoàn toàn | 5 | 15,6 |
| Đáp ứng một phần | 23 | 71,9 |
| Bệnh ổn định | 2 | 6,3 |
| Bệnh tiến triển | 2 | 6,3 |
| Tỉ lệ đáp ứng khách quan | 28 | 87,5 |

Có 5 BN đạt đáp ứng hoàn toàn chiếm 15,6%, đáp ứng 1 phần chiếm tỉ lệ cao nhất 71,9%, chỉ có 2 BN bệnh ổn định và 2 BN tiên có tiến triển bệnh. Tỉ lệ đáp ứng khách quan là 87,5%.

Bảng 3.20: So sánh mức độ đáp ứng SBRT giữa 2 hệ thống xạ trị

| Máy xạ trị | Đáp ứng | | Không đáp ứng | | p |
|---------------------|----------|---------|---------------|---------|------|
| | Số lượng | Tỉ lệ % | Số lượng | Tỉ lệ % | |
| CyberKnife | 10 | 90,9 | 1 | 9,1 | 0,67 |
| TrueBeam STx | 18 | 85,7 | 3 | 14,3 | 0,67 |

Không có sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng của 2 hệ thống xạ trị CyberKnife và TrueBeam STx, $p = 0,67$.

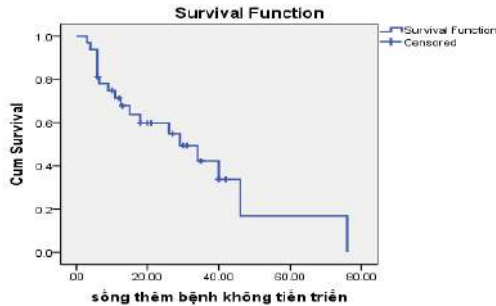
Bảng 3.21: Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại thời điểm 1, 2 và 3 năm

| Kiểm soát tại chỗ | 1 năm | 2 năm | 3 năm |
|-------------------|-------|-------|-------|
| Số lượng | 21 | 12 | 5 |
| Tỷ lệ % | 65,6 | 37,5 | 15,6 |

Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ thời điểm 1 năm là 65,6%, 2 năm 37,5%, 3 năm 15,6%.

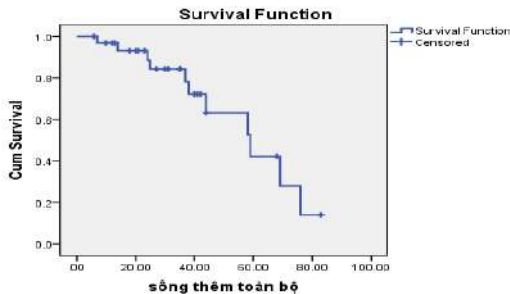
3.2.3. Đánh giá thời gian sống thêm

3.2.3.1. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3.7: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ($n = 32$).

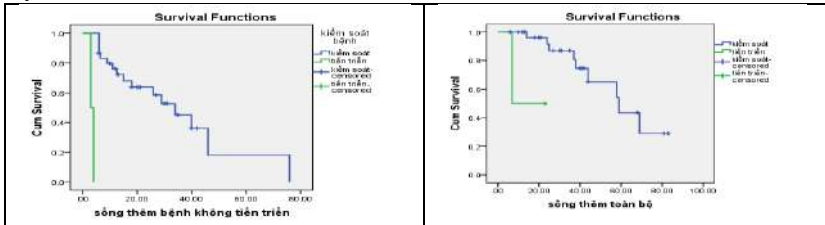
Trung vị PFS là $29 \pm 9,23$ tháng (CI 95%: 10,89 – 47,1 tháng). Tỷ lệ PFS 2 năm và 3 năm ước tính lần lượt là 59,8% và 42,3%.



Biểu đồ 3.8: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ($n = 32$)

Trung vị OS là $59 \pm 10,42$ tháng, (CI 95%: 38,57 – 79,43). Tỷ lệ OS ước tính tại thời điểm 1 năm là 96,8%, 2 năm 88,6%, 3 năm 84,2%, 4 và 5 năm lần lượt là 63,1% và 42,1%.

3.2.3.4. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với tỉ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0.

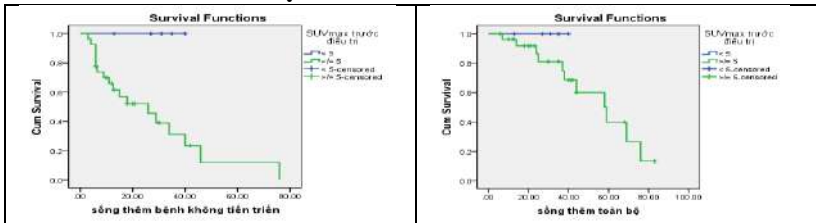


Biểu đồ 3.11: Mối liên quan giữa PFS và OS với tình trạng kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST tại thời điểm 3 tháng.

Trung vị PFS của nhóm đạt kiểm soát bệnh là $34 \pm 7,12$ tháng (CI 95%: 20,04 – 47,95 tháng). Trung vị PFS của nhóm không đạt kiểm soát bệnh là 3 tháng, $p < 0,01$. Trung vị OS của nhóm kiểm soát bệnh là $59 \pm 10,38$ tháng (CI 95%: 38,65 – 79,35 tháng), trung vị OS nhóm tiến triển bệnh là 7 tháng (CI 95%: NR - NR), $p = 0,004$.

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

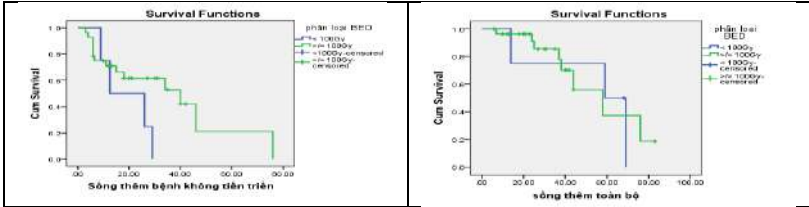
3.2.3.7. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với giá trị SUVmax trước điều trị



Biểu đồ 3.14: Mối liên quan giữa PFS và OS với giá trị SUVmax trước điều trị

Trung vị PFS có nhóm SUVmax < 5 dài hơn so với nhóm SUVmax ≥ 5 , $p = 0,032$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa BN có giá trị SUVmax trước điều trị < 5 và BN có SUVmax ≥ 5 , $p = 0,31$.

3.2.3.8. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với liều hiệu quả sinh học



Biểu đồ 3.15: Mối liên quan giữa PFS và OS với BED.

Trung vị PFS của BN nhận được BED < 100Gy là $12,5 \pm 8,5$ tháng (CI 95%: 0 – 29,16 tháng). Trung vị PFS của nhóm nhận tối thiểu 100Gy là $40 \pm 15,11$ tháng (CI 95%: 10,38 – 69,6 tháng), $p = 0,09$. Trung vị OS của BN nhận được BED < 100 Gy là $59 \pm 18,33$ tháng (CI 95%: 23,07 – 94,93). Trung vị OS của BN nhận BED ≥ 100 Gy là $58 \pm 13,87$ tháng (CI 95%: 30,82 – 85,18 tháng), $p = 0,9$.

3.2.4. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.28: Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn sau SBRT

| Đặc điểm | Số lượng (n= 32) | Tỷ lệ % |
|-----------------------|------------------|---------|
| Tỷ lệ chung | 10 | 31,2 |
| Viêm phổi sau xạ | 10 | 31,2 |
| Viêm thực quản sau xạ | 1 | 3,1 |
| Viêm da sau xạ | 1 | 3,1 |
| Gãy xương sườn | 1 | 3,1 |

Có 10 BN xuất hiện tác dụng không mong muốn chiếm 31,2% số BN, trong đó viêm phổi sau xạ xảy ra ở cả 10 BN, viêm thực quản ở 1 BN với độ 2, viêm da ở 1 BN với độ 1 và gãy xương sau xạ ở 1 BN.

Bảng 3.30: Sự thay đổi giá trị trung bình của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau SBRT

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

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

Chương IV BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh PET/CT của BN ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T1-2aN0M0) trước khi xạ trị lập thể định vị thân.

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

4.1.1.2. Triệu chứng lâm sàng

Về các triệu chứng lâm sàng, trong nghiên cứu ở BN UTP giai đoạn I, Christopher G.C. và cộng sự thấy rằng, chỉ có khoảng 19 – 31% BN có triệu chứng ho khan, ho ra máu chiếm khoảng 17– 25% các trường hợp, đau ngực là triệu chứng thường gặp ở BN UTP, nhưng cũng chỉ chiếm khoảng 6– 16% ở BN giai đoạn I [21]. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy rằng, ho khan và đau ngực là 2 triệu chứng thường gặp nhất. Sự khác biệt này được giải thích do trong nghiên cứu của tác giả chủ yếu BN giai đoạn I có kích thước nhỏ hơn [21]. Khả năng ở BN UTP giai đoạn sớm có thể gặp khoảng 3– 18% các trường hợp, thường do bệnh lý kết hợp như COPD hay bệnh tim mạch hơn là khối u gây ra [21], tỉ lệ này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với 9,4% BN. Đặc biệt, chúng tôi cũng có 9,4% số BN hoàn toàn không có triệu chứng khi vào viện, họ tình cờ phát hiện u phổi khi đi khám định kỳ hoặc đi khám bệnh lý kết hợp. Các nghiên cứu trên Thế giới cho thấy, tỉ lệ này chiếm khoảng 5 – 15% số BN UTP giai đoạn sớm [20]. Các triệu chứng toàn thân có thể gặp ở BN UTP giai đoạn sớm bao gồm: sốt gặp ở 7– 25% BN, chán ăn ở 6– 15% và gầy sút cân xảy ra ở 13– 36% các trường hợp [11]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp gầy sút cân với tỉ lệ 31,3% BN, có 1 BN xuất hiện ngón dài trỏ mà không gặp các triệu chứng toàn thân nào khác. Tuy nhiên, đối với BN UTPKTBN giai đoạn sớm, rất khó để phân biệt rõ ràng đâu là triệu chứng của UTP, đâu là triệu chứng của bệnh kết hợp.

4.1.1.3. Triệu chứng cận lâm sàng:

Về kích thước khối u, khác với một số nghiên cứu về SBRT ở BN UTPKBTN giai đoạn sớm có trung vị kích thước khối u khoảng 2cm – 2,1cm và BN chủ yếu ở giai đoạn T1a và T1b [14], [15], [68], trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN có trung vị kích thước khối u lớn hơn với 2,65cm trên CT ngực, chủ yếu BN ở giai đoạn T2a chiếm

43,7%, tỉ lệ giai đoạn T1a là 25% và giai đoạn T1b là 31,3%. Kết quả này có thể là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị tại khối u, bởi kích thước khối u càng nhỏ, hiệu quả càng cao. Nghiên cứu pha II của Baumann P. và cộng sự cho thấy, nếu BN ở giai đoạn T1a, tỉ lệ thất bại tại chỗ sau 3 năm SBRT là 0%, trong khi đó, giai đoạn T1b và T2a, tỉ lệ này ước tính lần lượt là 25,4% và 40,8% [68].

4.1.2. Đặc điểm hình ảnh PET/CT

Trong nghiên cứu này, các BN có kích thước trực tràng ngắn nhất của hạch rốn phổi trung thất ≥ 1 cm hoặc có tăng chuyển hóa FDG với giá trị SUVmax $\geq 2,5$ đều bị loại ra khỏi nghiên cứu, do đó, nghiên cứu chỉ tập trung phân tích đối với khối u. Với sự tăng chuyển hóa FDG với giá trị SUVmax $\geq 2,5$ được xem là khối ác tính, chúng tôi có trung vị giá trị SUVmax của khối u là 7,95, cao nhất là 18, thấp nhất là 3,5. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Lee J. và cộng sự với giá trị trung vị SUVmax là 8,1 [99].

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

4.2.1. Lập kế hoạch điều trị

Về liều hiệu quả sinh học (BED), Onishi H. và cộng sự năm 2004, đã đánh giá mối liên quan giữa giá trị BED với thời gian sống thêm cũng như tỉ lệ tiến triển bệnh của các BN nghiên cứu. Qua đó các tác giả khuyến cáo BN UTPKTBN giai đoạn sớm được SBRT nên được điều trị với liều BED tối thiểu 100Gy để đạt hiệu quả cao nhất [13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị BED trung bình BN nhận được là 116,33Gy, cao nhất là 268,28Gy, thấp nhất là 87,5Gy, trong đó có 4 BN nhận được BED < 100 Gy và 5 BN nhận được liều BED > 120 Gy. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Baumann P. và cộng sự với liều BED trung bình cho khối u ngoại vi là 113 Gy [68]. Trong một nghiên cứu khác, Takeda K. và cộng sự có 17 BN nhận được tối thiểu BED 100Gy chiếm 65% tổng số BN và 35% số BN còn lại chỉ nhận được liều BED < 100Gy [105].

4.2.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Tại thời điểm 3 tháng sau SBRT, sử dụng tiêu chuẩn đánh giá PERCIST 1.0 làm thay đổi tỉ lệ các mức độ đáp ứng so với tiêu chuẩn RECIST 1.1. Tỉ lệ BN đạt đáp ứng khách quan là 68,9%, còn tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 93%. Sự khác biệt về tỉ lệ các mức độ đáp ứng điều trị

giữa 2 tiêu chuẩn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,021$. Điều này có ý nghĩa quan trọng, bởi nếu chỉ đơn thuần đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, sẽ có tới 13,8% BN được chẩn đoán bệnh tiến triển và không được hưởng lợi ích điều trị triệt căn của SBRT. Trong nghiên cứu của mình, Sheikhabahaei. S và cộng sự đã đưa ra kết luận rằng, sử dụng PET/CT để đánh giá sau SBRT không chỉ là một yếu tố tiên lượng đáp ứng mà nó còn giúp đưa ra một kế hoạch điều trị tiếp theo chính xác hơn [107]. Chụp PET/CT đánh giá sự tăng chuyển hóa của tế bào, sự thay đổi về chuyển hóa này xảy ra sớm hơn so với thay đổi về giải phẫu, do đó có thể đánh giá đáp ứng sớm chính xác hơn, do đó một số tác giả đề nghị sử dụng kết hợp tiêu chuẩn PERCIST để đánh giá đáp ứng sau SBRT. Tuy nhiên, sự tăng chuyển hóa FDG cũng bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm sau xạ trị, dẫn đến dương tính giả [87]. Sau thời gian theo dõi với trung vị là 33 tháng, chúng tôi có 5 BN đạt đáp ứng hoàn toàn, chiếm 15,6% số BN nghiên cứu, 71,9% BN đạt đáp ứng 1 phần, tỉ lệ đáp ứng khách quan là 87,5%.

Trong điều kiện của nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành điều trị cho BN bằng 2 hệ thống máy xạ trị là CyberKnife và TrueBeam STx, cả 2 hệ thống xạ trị này đều có thể thực hiện SBRT và đã được áp dụng điều trị trong nhiều nghiên cứu trên Thế giới [68-70], [76], [111], [112]. Qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận thấy rằng, không có sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng sau SBRT giữa 2 hệ thống xạ trị này với $p = 0,67$. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Claude L. và cộng sự năm 2020, khi các tác giả này so sánh hiệu quả SBRT ở BN UTPKTBN giai đoạn sớm bằng 2 hệ thống LINAC và CyberKnife [112]. Từ kết quả của các nghiên cứu này có thể thấy, CyberKnife và TrueBeam STx đều là những hệ thống xạ trị mang lại hiệu quả cao khi thực hiện SBRT cho BN UTPKTBN giai đoạn sớm.

Các nghiên cứu về SBRT ở BN UTPKTBN giai đoạn sớm hiện nay cho thấy, SBRT mang lại hiệu quả cao về tỉ lệ kiểm soát bệnh 2 năm, 3 năm cho người bệnh [12-15], [68], [69]. Trong nghiên cứu này, đánh giá tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm, chúng tôi có kết quả lần lượt là 65,6%, 37,5% và 15,6%. Kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu khác trên Thế giới do chúng tôi chỉ có 62,5% số BN có thời gian theo dõi tối thiểu 2 năm và 40,6% BN được theo dõi tối thiểu 3 năm. Điều này do một số BN còn sống nhưng chưa

được theo dõi kéo dài, một số khác tử vong do tuổi cao và bệnh kết hợp trước khi đến thời điểm đánh giá. Nghiên cứu của Baumann P. và cộng sự, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 3 năm lên đến 92% [68]. Trong nghiên cứu RTOG 0236, tỉ lệ kiểm soát tại thùy phổi 3 năm là 90,6% [14].

4.2.3. Đánh giá thời gian sống thêm

4.2.3.1. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

Về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), trong số 32 BN trong nghiên cứu của chúng tôi, đã có 18 BN xuất hiện tiến triển bệnh, với trung vị PFS là 29 tháng, tỉ lệ BN có PFS tại thời điểm 2 năm và 3 năm ước tính lần lượt là 59,8% và 42,3%. Về thời gian sống thêm toàn bộ, trong nghiên cứu này, chúng tôi có 11 trong số 32 BN xảy ra biến cố, 6 ca tử vong do UTP tiến triển, 5 ca tử vong do tuổi cao và bệnh kết hợp, trung vị OS của BN nghiên cứu là 59 tháng. Tỉ lệ OS ước tính tại thời điểm 1 năm là 96,8%, 2 năm 88,6%, 3 năm 84,2%, 4 và 5 năm lần lượt là 63,1% và 42,1%. 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 cao hơn một chút so với nghiên cứu của chúng tôi, trung vị OS là 48,1 tháng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả cũng thấy, tỉ lệ thời gian sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm là 48,3 cao hơn 1 chút so với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên, tỉ lệ OS 3 năm 55,8% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [14]. Trong một nghiên cứu khác, Horne Z. D. và cộng sự có trung vị PFS là 25,3 tháng, trung vị OS là 40,3 tháng [82]. Nghiên cứu pha II của Baumann P. và cộng sự, tỉ lệ PFS 3 năm là 52%, tỉ lệ OS ở 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 86%, 65% và 60% [68]. Nghiên cứu của Lê Hải Sơn và cộng sự năm 2022 về phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi ở BN UTPKTBN cho thấy, đối với các BN giai đoạn Ia, tỉ lệ OS 1 năm là 96,2%, 2 năm là 84,6%, 3 năm và 4 năm đều là 77,5%; đối với giai đoạn Ib, tỉ lệ OS 1 năm là 100%, tỉ lệ OS 2, 3 và 4 năm đều là 87,5% [114]. Kết quả của nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của chúng tôi về tỉ lệ OS 1 năm đến 3 năm, tuy nhiên, tỉ lệ OS 4 năm và 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn 1 chút so với các tác giả. Điều này được giải thích do BN trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình cao hơn so với độ tuổi trung bình 61,3 tuổi trong nghiên cứu của Lê Hải

Son [114]. Bên cạnh đó, BN được chỉ định phẫu thuật trong các nghiên cứu này đều là BN có thang điểm toàn trạng tốt, không có bệnh kết hợp nặng, do đó, sau khi tiến triển bệnh BN vẫn có thể dung nạp được các biện pháp điều trị toàn thân khác.

4.2.3.4. Mỗi liên quan giữa thời gian sống thêm với tỉ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0.

Về mối liên quan giữa tỉ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 với thời gian sống thêm của BN, Pierson C. và cộng sự thấy rằng, tiêu chuẩn PERCIST đánh giá đáp ứng điều trị sau SBRT có liên quan đến việc cải thiện tỉ lệ kiểm soát tại chỗ nói chung và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, trong khi đó nó không giúp cải thiện OS của người bệnh [109]. Trong nghiên cứu này chúng tôi có trung vị PFS của nhóm BN đạt kiểm soát bệnh là 34 tháng dài hơn trung vị PFS của nhóm không đạt kiểm soát bệnh là 3 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Đối với OS, chúng tôi có trung vị OS ở nhóm đạt kiểm soát bệnh là 59 tháng, cao hơn 8 lần so với trung vị OS ở nhóm tiến triển bệnh là 7 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$. Khi phân tích hàm Cox-Regression chúng tôi còn thấy rằng BN đạt kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 còn giảm rất rõ nguy cơ tử vong với $HR = 0,053$, $p = 0,039$. Như vậy, sử dụng tiêu chuẩn PERCIST 1.0 để đánh giá đáp ứng sau SBRT không chỉ cải thiện tỉ lệ đáp ứng so với tiêu chuẩn RECIST 1.1 mà nó còn lại một yếu tố tiên lượng đối với PFS và OS.

4.2.3.7. Mỗi liên quan giữa thời gian sống thêm với giá trị SUVmax trước điều trị

Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm với giá trị SUVmax trước điều trị, Takeda A. và cộng sự đã phân tích giá trị của SUVmax đối với thời gian sống thêm, các tác giả thấy rằng, giá trị SUVmax là yếu tố giúp tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ [88]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy giá trị SUVmax bằng 5 làm ngưỡng để phân chia BN thành nhóm có $SUV_{max} < 5$ và nhóm còn lại có $SUV_{max} \geq 5$. Đánh giá mối liên quan giữa giá trị SUVmax với thời gian sống thêm chúng tôi có 5 BN có giá trị SUVmax trước điều trị < 5 , tất cả đều chưa có tiến triển bệnh vào thời điểm chốt số liệu. Có 18/27 BN trong nhóm $SUV_{max} \geq 5$ xuất hiện tiến triển bệnh. Trung vị PFS có nhóm $SUV_{max} < 5$ dài hơn so

với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Đối với OS, cả 5 BN có giá trị SUVmax trước điều trị < 5 đều chưa xảy ra biến cố tử vong, bên cạnh đó có 11/27 BN có SUVmax ≥ 5 xảy ra biến cố, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,31$. Kết quả của nghiên cứu có thể được giải thích do số BN tử vong ở 2 nhóm còn ít, đặc biệt là nhóm SUVmax < 5 không có biến cố nào xảy ra, thời gian theo dõi chưa dài và cỡ mẫu còn hạn chế cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả. Cũng ngưỡng SUVmax là 5, Horne Z. D. và cộng sự thấy giá trị SUVmax là tiên lượng đối với cả PFS và OS, $p = 0,024$, tuy nhiên, không phải là yếu tố tiên lượng đối với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ [82].

4.2.3.8. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với BED

Các nghiên cứu gần đây cho thấy sử dụng liều BED giới hạn 100Gy không đạt được sự khác biệt về hiệu quả PFS cũng như OS [120]. Heal C. và cộng sự thấy giá trị BED không phải là yếu tố tiên lượng đối với OS [113]. Takeda K. và cộng sự cũng không thấy sự khác biệt về PFS và OS giữa nhóm BN nhận được liều BED < 100 Gy và nhóm nhận được tối thiểu 100Gy, $p = 0,07$ với PFS và $p = 0,62$ với OS [105]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị PFS của BN nhận được < 100 Gy là 12,5 tháng, ngắn hơn khoảng 3 lần so với trung vị PFS của BN nhận được tối thiểu 100Gy, tuy nhiên chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,09$. Về OS, BN nhận được liều BED < 100 Gy có trung vị OS là 59 tháng, không khác biệt so với BN nhận liều BED ≥ 100 Gy trung vị OS là 58 tháng, $p = 0,9$.

4.2.4. Tác dụng không mong muốn

Các loại tác dụng không mong muốn này xảy ra với tỉ lệ khác nhau tùy theo nghiên cứu. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận có 10 BN xuất hiện tác dụng không mong muốn sau SBRT chiếm 31,2% số BN điều trị, trong đó viêm phổi sau xạ xảy ra ở cả 10 BN, viêm thực quản ở 1 BN, tổn thương da ở 1 BN, viêm thực quản ở 1 BN và gãy xương ở 1 BN. Tuy nhiên đa số các tác dụng không mong muốn này đều là độ 1, độ 2, chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp có viêm phổi độ 3 cần can thiệp điều trị. Trong nghiên cứu RTOG 0236, trong số 55 BN được SBRT, các tác giả gặp 7 BN có tác dụng không mong muốn độ 3 và 2 BN độ 4, không có BN nào tử vong liên quan đến SBRT, tuy nhiên tác giả cũng gặp một số tác dụng không mong muốn hiếm gặp khác dù là độ 1, độ 2 như ho ra máu, biến chứng trên tim mạch, thần kinh [14].

Các tác dụng không mong muốn này không gặp trong nghiên cứu của chúng tôi. Đối với tác dụng không mong muốn lên thành ngực, gãy xương sườn là tác dụng phụ có thể gặp sau 13 – 22 tháng [124].

Về vấn đề ảnh hưởng của SBRT đối với chức năng hô hấp sau điều trị, chúng tôi thấy rằng không có sự thay đổi giá trị của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau điều trị bằng SBRT, kết quả này tương tự như nghiên cứu RTOG 0236 [67].

4.3. Hạn chế của đề tài:

- Số lượng BN còn ít, do đa số BN được chỉ định phẫu thuật cắt thùy phổi, do đó, việc thu thập số liệu gặp khó khăn, thời gian thu thập số liệu kéo dài.
- Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau điều trị còn thấp liên quan đến thời gian theo dõi của một số BN còn ngắn.
- Một số BN trong nghiên cứu được điều trị với liều hiệu quả sinh học chưa đạt tối thiểu 100Gy.
- BN được điều trị bằng 2 hệ thống xạ trị khác nhau. Tuy nhiên, việc sử dụng 2 phương tiện xạ trị này không có sự khác nhau về kết quả điều trị cũng như không ảnh hưởng đến kết quả chung của nghiên cứu.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh PET/CT của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T1-2aN0M0) không phẫu thuật được, trước khi xạ trị lập thể định vị thân.

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu khác với đa số BN là nam giới và có tiền sử hút thuốc, các bệnh đồng mắc hay gặp là COPD, suy tim, rung nhĩ, tăng huyết áp, đái tháo đường. Ho khan là triệu chứng thường gặp nhất, chiếm 62,5%, tiếp theo là đau ngực chiếm 46,9%. Có 9,4% BN không có triệu chứng. Tuy nhiên, trung vị tuổi của BN là 67 tuổi, thấp hơn các nghiên cứu hiện nay.
- Tỷ lệ tăng CEA và Cyfra 21-1 thấp. Cyfra 21-1 trước và sau SBRT 3 tháng có giá trị tiên lượng đối với thời gian sống thêm của BN.
- Trung vị kích thước u phổi là 2,65cm. Hầu hết BN ở giai đoạn T2a, chiếm 43,7%. Kích thước khối u trước điều trị to làm tăng nguy cơ

tiến triển bệnh. Trung vị giá trị SUVmax là 7,95. BN có SUVmax trước điều trị < 5 có PFS dài hơn BN có SUVmax ≥ 5 .

- Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất 78,1%, các tủy mô bệnh học khác chiếm tỉ lệ thấp hơn.

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

- Xạ trị lập thể định vị thân là phương pháp điều trị hiệu quả cho BN UTPKTBN giai đoạn sớm với thời gian sống thêm của BN đạt được cao, cụ thể là trung vị PFS 29 tháng, tỉ lệ PFS ước tính 2 năm là 59,8% và 3 năm là 42,3%. Trung vị OS là 59 tháng, tỉ lệ OS ước tính tại thời điểm 1 năm 96,8%, 2 năm 88,6%, 3 năm 84,2%, 4 và 5 năm lần lượt 63,1% và 42,1%. Tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 1 năm, 2 năm, 3 năm còn thấp.

- Có mối liên quan giữa thời gian sống thêm với tình trạng kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 và đặc điểm mô bệnh học. Có mối liên quan giữa trung vị PFS với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 1 năm, 2 năm, 3 năm và có mối liên quan OS với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm. Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa thời gian sống thêm với tiền sử hút thuốc, giai đoạn bệnh, chỉ định SBRT và liều hiệu quả sinh học.

- Đây cũng là một biện pháp điều trị an toàn với 31,2% BN xuất hiện tác dụng không mong muốn sau SBRT, hay gặp nhất là viêm phổi sau xạ, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Không có sự khác biệt giữa giá trị trung bình của các chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau SBRT.

KIẾN NGHỊ

1. Áp dụng phương pháp xạ trị lập thể định vị thân trong thực tiễn điều trị cho các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm cao tuổi hoặc có bệnh lý kết hợp nặng hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật để bệnh nhân vẫn được điều trị triệt căn.

2. Tiếp tục nghiên cứu về xạ trị lập thể định vị thân ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn, liều hiệu quả sinh học cao hơn.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến, Lê Ngọc Hà (2022), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh PET/CT ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm có chỉ định xạ trị lập thể định vị thân, *Tạp chí y dược học lâm sàng 108*, 17(4), trang 6 – 13.
2. Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến, Lê Ngọc Hà (2022), Đánh giá đáp ứng sau 3 tháng xạ trị lập thể định vị thân ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm theo tiêu chuẩn RECIST và PERCIST, *Tạp chí nghiên cứu y học*, 155 (7), trang 129 – 138.
3. Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến, Lê Ngọc Hà, Bùi Quang Biểu (2022), Kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm bằng xạ trị lập thể định vị thân, *Tạp chí y dược học lâm sàng 108*, 17(5), trang 28 – 38.