

Đáp ứng sớm của điều trị xạ trị lập thể định vị thân ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I

Early response of stereotactic body radiation therapy in stage I non-small cell lung cancer patients

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 đáp ứng sớm điều trị xạ trị lập thể định vị thân ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (T_1 - $T_{2a}N_0M_0$). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 25 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn T_1 - $T_{2a}N_0M_0$ được điều trị xạ trị lập thể định vị thân và đánh giá mỗi 3 tháng từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2020. Đáp ứng điều trị sớm sau 3 tháng được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và PERCIST 1.0, đánh giá tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Mỹ. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 65,32 tuổi, kích thước trung bình của khối u trên CT ngực là 3,33cm, trên PET/CT 3,21cm, giá trị FDG trung bình 8,01. Giai đoạn của khối u đa số là T_{2a} (56%). Bệnh nhân được chỉ định SBRT do COPD chiếm 60%. Liều điều trị trung bình 4208cGy, 40% điều trị 1 phân liều, còn lại là 3 - 5 phân liều. Theo RECIST, không có đáp ứng hoàn toàn, 44% đáp ứng 1 phần, 36% bệnh ổn định, 5 bệnh nhân có bệnh tiến triển, tỉ lệ đáp ứng khách quan là 44%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 80%. Theo PERCIST, có 1 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, các tỷ lệ khác lần lượt là 68%, 24%, 8%, 68% và 92%, sự khác biệt giữa 2 tiêu chuẩn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. CEA và giá trị SUVmax có mối liên quan đến đáp ứng sau điều trị ($p < 0,05$). Tác dụng không mong muốn hay gặp là viêm phổi do xạ: 11 bệnh nhân, chủ yếu là độ 1, không có viêm phổi do xạ độ 4, 5. Không có sự thay đổi về chức năng hô hấp của bệnh nhân sau điều trị SBRT. **Kết luận:** SBRT là phương pháp điều trị cho đáp ứng tốt ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I với tỷ lệ kiểm soát bệnh 92%, đồng thời đây là một biện pháp điều trị an toàn cho người bệnh.

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

Summary

Objective: To evaluate the early response of SBRT in stage I NSCLC patients (T_1 - $T_{2a}N_0M_0$). **Subject and method:** Prospective, follow-up 25 patients with stage T_1 - $T_{2a}N_0M_0$ NSCLC, who were received SBRT and evaluated every three months from January, 2015 to December, 2020. The response in third month was assessed according to RECIST 1.1 and PERCIST 1.0, the toxicity was evaluated by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03/2010. **Result:** The average age was 65.32 years-old, the mean of diameter on the Chest CT was 3.33cm, on the PET/CT 3.21cm, the mean of FDG value was 8.01. The stage of the tumor was mostly T_{2a} (56%). Patients were indicated SBRT due to COPD: 60%. The mean of the doses was 4208cGy, 40% of patients was treated by 1 fraction, others were 3 - 5 fractions. According to RECIST criteria, no patients completion response (CR), 44% partial response (PR),

Ngày nhận bài: 04/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 29/1/2021

Người phản hồi: Phạm Văn Luận, Email: drluan108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

36% stable disease (SD) and 5 patients progression disease (PD), the objective response rate (ORR) was 44%, the disease control rate (DCR) was 80%. By PERCIST, there was 1 patient CR, the others ratios were 68%, 24%, 8%, 68% and 92%, respectively, the difference between two criteria was statistically significant ($p < 0.05$). CEA and SUVmax value were related to the response after treatment ($p < 0.05$). The common of adverse events was pneumonitis due to SBRT at 11 patients, but mainly was grade 1, no patients had pneumonitis grade 4 and 5. No clinically significant changes in pulmonary function following SBRT for early stage NSCLC. *Conclusion:* SBRT was the treatment for a good response in stage I NSCLC patients with a disease control rate of 92%, and was a safe treatment for patients.

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

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 80% và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) khoảng 15%. Dù đã có những tiến bộ trong sàng lọc, chẩn đoán và điều trị ung thư phổi nói chung và UTPKTBN nói riêng, song vẫn có tới 80% bệnh nhân ung thư phổi nhập viện ở giai đoạn cuối của bệnh [1]. Điều trị UTPKTBN hiện nay là điều trị đa mô thức với sự kết hợp của phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch và các biện pháp điều trị tại chỗ. Trong đó, phẫu thuật là biện pháp tốt nhất để điều trị cho các trường hợp giai đoạn sớm của bệnh. Tuy nhiên, có đến 25% các trường hợp bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm ($T_{1-2a}N_0M_0$) 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, với sự ra đời của các máy xạ trị thể hệ mới tiên tiến, bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm có thêm một biện pháp điều trị triệt căn 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, 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]. Hiện nay ở Việt Nam chưa có báo cáo nào về điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm với xạ trị lập thể định vị thân. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá đáp ứng sớm của điều trị xạ trị lập thể định vị thân ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 25 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I ($T_{1-2a}N_0M_0$) 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 12/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: UTPKTBN giai đoạn I ($T_{1-2a}N_0M_0$), theo phiên bản 7 của Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ (AJCC - American Joint Committee on Cancer) kích thước $u \leq 5\text{cm}$, 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... hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật. $FEV1 \geq 1$ lít/phút khi đo chức năng hô hấp. Thời gian sống thêm dự đoán ít nhất 12 tháng. 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, theo dõi dọc, chọn mẫu thuận tiện.

Các bước nghiên cứu bao gồm: 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 (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: Khoa Nội Hô hấp, Khoa Phẫu thuật lồng ngực, Khoa Xạ trị - xạ phẫu quyết định phương pháp điều trị. Lập kế hoạch điều trị và tiến hành điều trị SBRT.

Theo dõi và đánh giá: Bệnh nhân được theo dõi vào thời điểm mỗi 3 tháng sau điều trị cho đến 1 năm và sau đó định kỳ mỗi 6 tháng (khám lâm sàng, marker ung thư, chụp cắt lớp vi tính (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) và tiêu chuẩn PET đánh giá đáp ứng 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 năm 2010.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu theo đúng tiêu chuẩn lựa chọn của mạng lưới ung thư Quốc gia Hoa Kỳ. Phương pháp điều trị SBRT đã thông qua Hội đồng khoa học của Bệnh viện. Bệnh nhân đồng ý tham gia điều trị đều có đơn tự nguyện.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Các đặc điểm	Số lượng (n = 25)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình	65,32 ± 9,06 (45 - 83)	
Giới		
Nam	16	64
Nữ	9	36
Hút thuốc		
Có	14	56
Không	11	44
Lí do vào viện		
Ho khan	11	44
Ho ra máu	2	8
Đau ngực	8	32
Khó thở	0	00
Mệt mỏi	1	4
Không triệu chứng	3	12

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 65,32 tuổi, cao nhất là 83 tuổi, thấp nhất là 45 tuổi. Tỷ lệ nam giới/nữ giới là 1,8/1. Đa số bệnh nhân có tiền sử hút thuốc chiếm tỷ lệ 56%, với trung bình 28,21 bao - năm. Lý do chủ yếu khiến bệnh nhân vào viện là ho khan (44%), tiếp theo là đau ngực 32%. Có 3 bệnh nhân chiếm 12% không có triệu chứng khi vào viện.

Bảng 2. Đặc điểm khối u trước điều trị, mô bệnh học

Các đặc điểm	Số lượng (n = 25)	Tỷ lệ %
Đặc điểm khối u		
Phải	14	56
Trái	11	44
Kích thước trung bình trên CT	3,33 ± 1,28 (1,7 - 6)	
Kích thước trung bình trên PET/CT	3,21 ± 0,92 (1,7 - 5)	
Mức độ tăng FDG	8,01 ± 3,24 (3,5 - 16,6)	
Mô bệnh học		
Ung thư biểu mô tuyến	19	76
Ung thư biểu mô vảy	3	12
Ung thư biểu mô tuyến-vảy	1	4
UTPKTBN chưa phân typ	2	8
Giai đoạn T		
T _{1a}	5	20
T _{1b}	6	24
T _{2a}	14	56

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có khối u nằm bên phổi phải chiếm 56%, kích thước trung bình trên CT ngực là 3,33cm, lớn nhất là 6cm, nhỏ nhất là 1,7cm. Trên PET/CT, kích thước trung bình là 3,21cm, lớn nhất là 5cm, bé nhất là 1,7cm. Giá trị SUVmax trung bình là 8,01; cao nhất là 16,6; thấp nhất là 3,5. Có 76% bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô (UTBM) tuyến, các typ biểu mô khác chiếm tỉ lệ thấp hơn: UTBM vảy 12%, UTBM tuyến - vảy 4% và UTPKTBN chưa phân typ 8%. Giai đoạn T của khối u lần lượt là 20% T_{1a}, 24% T_{1b}, 56% T_{2a}.

Bảng 3. Lý do điều trị SBRT và phân bố liều điều trị

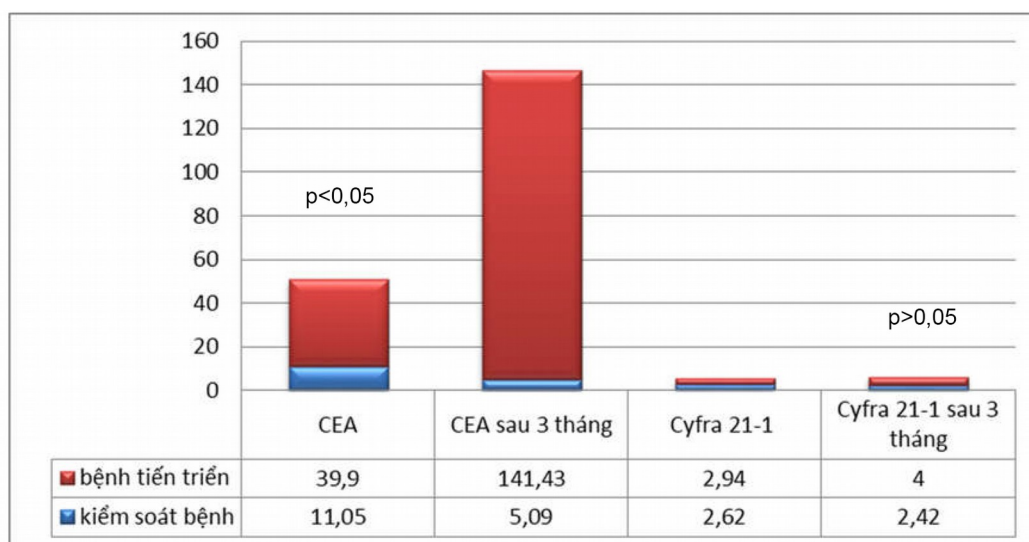
Các đặc điểm		Số lượng (n = 25)	Tỷ lệ %
Lí do điều trị SBRT			
COPD		15	60
Bệnh kết hợp nặng		2	8
Không đồng ý phẫu thuật		8	32
Liều điều trị (cGy)		4208 ± 1325,68 (2500 - 7600)	
Phân liều	1	10	40
	2	00	00
	3	5	20
	4	3	12
	5	7	28

Nhận xét: 60% bệnh nhân được chỉ định điều trị SBRT vì COPD, có 2 bệnh nhân có bệnh kết hợp nặng là rung nhĩ và suy tim, 8 bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật. Liều điều trị trung bình là 4208cGy, cao nhất là 7600cGy, thấp nhất là 2500cGy. Có 10 bệnh nhân chiếm 40% được điều trị 1 phân liều, 20% nhận được 3 phân liều, 12% nhận 4 phân liều và 28% được điều trị 5 phân liều.

Bảng 4. Đánh giá đáp ứng sau điều trị 3 tháng

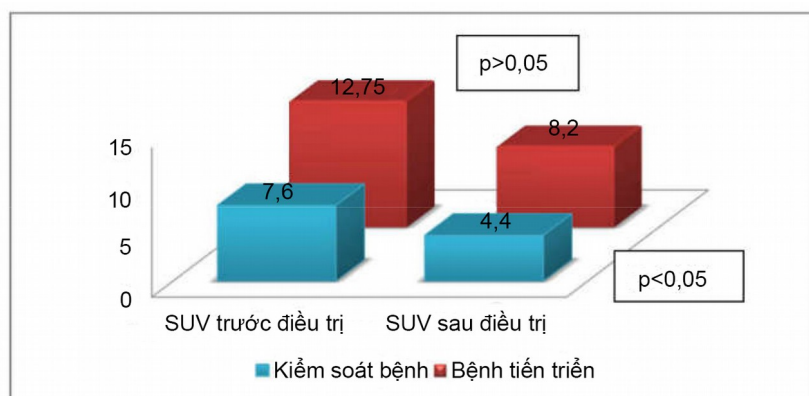
Các đặc điểm	RECIST		PERCIST		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Đáp ứng sau điều trị	0	0	1	4	
Đáp ứng một phần	11	44	16	64	<0,05
Bệnh ổn định	9	36	6	24	<0,05
Bệnh tiến triển	5	20	2	8	<0,05
Tỷ lệ đáp ứng khách quan		44	8	68	<0,05
Tỷ lệ kiểm soát bệnh		80		92	<0,05

Nhận xét: Tháng thứ 3 sau điều trị, theo tiêu chuẩn RECIST, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 44% bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần, 36% bệnh nhân bệnh ổn định, có 5 bệnh nhân chiếm 20% bệnh tiến triển, tỉ lệ đáp ứng khách quan là 44%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 80%. Theo tiêu chuẩn PERCIST, có 1 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, các tỉ lệ khác lần lượt là 68%, 24%, 8%, 68% và 92%, sự khác biệt giữa 2 tiêu chuẩn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



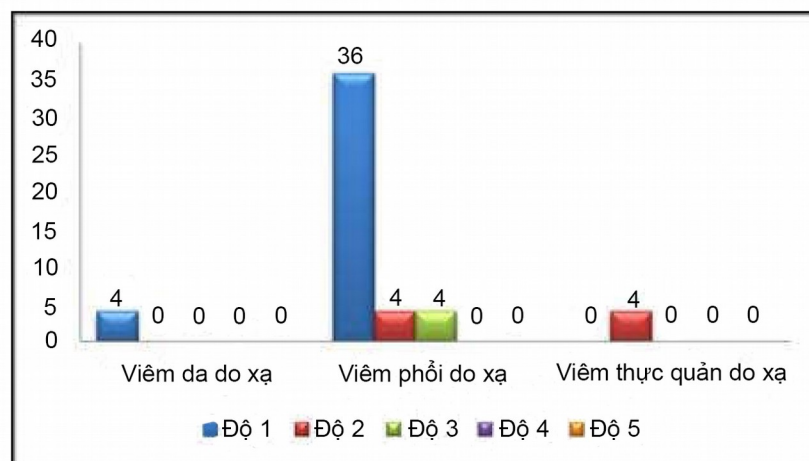
Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa giá trị CEA và Cyfra 21-1 trước và sau điều trị theo đáp ứng điều trị.

Giá trị trung bình của CEA trước điều trị ở bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh sau điều trị thấp hơn so với nhóm bệnh tiến triển sau điều trị với giá trị lần lượt là 11,05mmol/l và 39,9mmol/l. Đồng thời giá trị CEA trước điều trị ở nhóm kiểm soát bệnh đã giảm 2 lần xuống 5,09mmol/l sau điều trị, ngược lại trong nhóm bệnh tiến triển, CEA tăng từ 39,9mmol/l lên 141,43mmol/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong khi đó, giá trị trung bình của chỉ số Cyfra 21-1 trước điều trị ở nhóm kiểm soát và bệnh tiến triển sau điều trị lần lượt là 2,62mmol/l và 2,94mmol/l, tuy nhiên, sau điều trị giá trị trung bình của Cyfra 21-1 thay đổi không có ý nghĩa ở cả nhóm có kiểm soát bệnh cũng như nhóm bệnh tiến triển ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Mối liên quan giữa mức độ tăng SUVmax trước và sau điều trị so với đáp ứng điều trị

Ở nhóm kiểm soát bệnh, giá trị trung bình của chỉ số SUVmax trước điều trị là 7,6 thấp hơn so với giá trị trung bình của SUVmax ở nhóm có bệnh tiến triển: 12,75, đồng thời có sự giảm của giá trị SUVmax trước điều trị xuống 4,4 sau điều trị ở nhóm kiểm soát bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong khi đó, sự thay đổi giá trị trung bình của SUVmax ở nhóm bệnh tiến triển khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



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

Tổn thương viêm da do xạ chỉ gặp 1 bệnh nhân độ 1 chiếm 4%, tổn thương viêm phổi do xạ có 9 bệnh nhân chiếm 36% có viêm phổi do xạ độ 1, độ 2 và độ 3 có 1 bệnh nhân chiếm 4% cho mỗi mức độ, không có viêm phổi độ 4, 5. Viêm thực quản do xạ chỉ gặp 1 bệnh nhân độ 2, chiếm 4%.

Bảng 5. Giá trị trung bình của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau điều trị

Chỉ tiêu	FVC		FEV1		PEF	
	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Trước điều trị	Sau 3 tháng
Trung bình	89,7 ± 24,05	89,4 ± 25,3	1,79 ± 0,45	1,64 ± 0,49	48,88 ± 30,5	55,23 ± 33,1
<i>p</i>	>0,05		>0,05		>0,05	

Viết tắt: TB: Trung bình, FVC: Dung tích sống thở mạnh, FEV1: Thể tích thở ra tối đa ở giây đầu tiên, PEF: Lưu lượng đỉnh thì thở ra.

Không thấy sự thay đổi giá trị của một số chỉ tiêu thông khí phổi trước và sau điều trị bằng SBRT.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 65,32 tuổi, cao nhất là 83 tuổi, thấp nhất là 45 tuổi. Tỷ lệ nam giới và nữ giới gần tương đương nhau. Đa số bệnh nhân có tiền sử hút thuốc chiếm tỷ lệ 56%, với trung bình 28,21 bao - năm. Kết quả của chúng tôi tương tự các nghiên cứu hiện nay khi thấy rằng, tuổi cao và tiền sử hút thuốc là những yếu tố nguy cơ rất cao của ung thư phổi. Các số liệu thống kê cho thấy, có đến khoảng 80 - 90% bệnh nhân ung thư phổi có liên quan đến tiền sử hút thuốc [1]. Lý do chủ yếu khiến bệnh nhân vào viện là ho khan, tiếp theo là đau ngực. Tuy nhiên, cũng có tỉ lệ nhỏ bệnh nhân vào viện mà hoàn toàn không có triệu chứng, họ chỉ phát hiện ra khối u khi đi khám sức khỏe hoặc đi khám vì bệnh kết hợp khác.

Về giai đoạn T của khối u được điều trị, đa số ở giai đoạn T_{2a}, với 56%, giai đoạn T_{1a} và T_{1b} lần lượt là 20%, 24%. Hiện nay, hướng dẫn của các hiệp hội ung thư lớn trên thế giới như NCCN, ACCP, ASTRO hay ESMO đều thống nhất đưa ra chỉ định điều trị SBRT ở bệnh nhân UTPKTBN với khối u không quá 5cm [1-3], [11], [12]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên Thế giới cho thấy, bệnh nhân được điều trị thường có kích thước khối u ở giai đoạn T_{1a} và T_{1b} [8], [13], [14]. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của việc tầm soát, sàng lọc ung thư phổi để tăng tỉ lệ bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm. Về phân typ mô bệnh học, đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chẩn đoán ung thư biểu mô (UTBM) tuyến. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác, khi ung thư biểu mô tuyến là typ mô bệnh học phổ biến ở bệnh nhân UTPKTBN [8], [13], [14].

Điều trị SBRT ở bệnh nhân UTPKTBN được chỉ định chủ yếu với các trường hợp không có chỉ định phẫu thuật do bệnh lý kết hợp nặng như COPD, suy tim, rung nhĩ, nhồi máu cơ tim chưa ổn định... hoặc

bệnh nhân cao tuổi, hoặc bệnh nhân từ chối chỉ định phẫu thuật [1-4]. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân của chúng tôi chủ yếu được chỉ định điều trị SBRT vì COPD chiếm tỷ lệ 60%, có 2 bệnh nhân có bệnh kết hợp nặng là rung nhĩ và suy tim, 8 bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật. Trong nghiên cứu pha II của Baumann năm 2010, về lí do chỉ định điều trị SBRT có 65% bệnh nhân COPD, 25% bệnh nhân có bệnh tim mạch, ngoài ra cũng có 4 bệnh nhân chiếm 7% từ chối phẫu thuật [10].

Về phân liều điều trị, các nghiên cứu pha 1, pha 2 trên thế giới đã đưa ra các cách thức phân bố liều điều trị SBRT để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu nhất và hạn chế được tác dụng không mong muốn đáng kể nhất. Do đó, việc điều trị SBRT cho các trường hợp 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 $\geq$ 100Gy [5-10], [15], [16]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi điều trị SBRT cho bệnh nhân với liều điều trị trung bình là 4208cGy, với 10 bệnh nhân chiếm 40% được điều trị 1 phân liều, 20% nhận được 3 phân liều, 12% nhận 4 phân liều và 28% được điều trị 5 phân liều.

Đánh giá đáp ứng điều trị SBRT cả theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và PERCIST 1.0 được chúng tôi thực hiện tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, kết quả thu được cho thấy, theo tiêu chuẩn RECIST không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 44% bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần, 36% bệnh nhân bệnh ổn định, có 5 bệnh nhân chiếm 20% bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng khách quan là 44%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 80%. Theo tiêu chuẩn PERCIST, có 1 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, các tỷ lệ khác lần lượt là 68%, 24%, 8%, 68% và 92%, sự khác biệt giữa 2 tiêu chuẩn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu RTOG 0236, đánh giá bằng tiêu chuẩn RECIST cho tỷ lệ kiểm soát khối u thời điểm 3 năm là 97,6%, tỷ lệ kiểm soát tại vùng là 87,2% [7]. Nghiên cứu của Baumann cho kết quả tỷ lệ kiểm soát bệnh ở thời điểm 3 năm là 92% [10]. Một nghiên cứu đa trung tâm tại Nhật Bản ở 180 bệnh

nhân, trong đó có 120 bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật, 60 bệnh nhân vẫn có chỉ định phẫu thuật được điều trị SBRT, tỷ lệ kiểm soát khối u tại thời điểm 3 năm cho nhóm bệnh nhân có kích thước u 3cm hoặc bé hơn là 86%, còn nhóm có kích thước u trên 3cm là 73% [8].

Đánh giá về mối liên quan giữa giá trị các dấu ấn ung thư trước điều trị và giá trị SUVmax trên PET/CT so với mức độ đáp ứng sau điều trị SBRT, chúng tôi thấy rằng giá trị trung bình của CEA trước điều trị ở bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh sau điều trị thấp hơn so với nhóm bệnh tiến triển sau điều trị. Đồng thời giá trị CEA trước điều trị ở nhóm kiểm soát bệnh đã giảm 2 lần sau điều trị, ngược lại trong nhóm bệnh tiến triển, CEA tăng lên rất cao sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong khi đó, giá trị trung bình của chỉ số Cyfra 21-1 trước điều trị và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa ở cả nhóm có kiểm soát bệnh cũng như nhóm bệnh tiến triển ($p > 0,05$). Ở nhóm kiểm soát bệnh, giá trị trung bình của chỉ số SUVmax trước điều trị là 7,6 thấp hơn so với giá trị trung bình của SUVmax ở nhóm có bệnh tiến triển là 12,75, đồng thời có sự giảm của giá trị SUVmax trước điều trị xuống 4,4 sau điều trị ở nhóm kiểm soát bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong khi đó, sự thay đổi giá trị trung bình của SUVmax ở nhóm bệnh tiến triển khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Takeda cũng đưa ra nhận định rằng, giá trị SUVmax của PET/CT là một yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm điều trị SBRT [17].

Một vấn đề khác được quan tâm khi điều trị SBRT đó là các tác dụng không mong muốn. Các cơ quan hay xảy ra tác dụng không mong muốn khi điều trị SBRT ở bệnh nhân UTPKTBN bao gồm da, nhu mô phổi lành và thực quản. Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp chủ yếu là tổn thương viêm phổi do xạ, nhưng chủ yếu là độ 1, có 1 bệnh nhân độ 3, không có viêm phổi độ 4, 5. Tổn thương viêm da do xạ chỉ gặp ở 1 bệnh nhân với độ 1, còn viêm thực quản do xạ chỉ gặp 1 bệnh nhân độ 2. Theo Onishi và cộng sự (2004) không có BN nào có tai biến viêm phổi và viêm thực quản do xạ trị từ độ 2 trở lên [6].

Nghiên cứu RTOG 0236, gặp 7 bệnh nhân có tác dụng không mong muốn độ 4 và 2 bệnh nhân độ 4, không có bệnh nhân nào tử vong liên quan đến điều trị SBRT [7]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy, SBRT là một biện pháp điều trị có tính an toàn cao, thậm chí không xảy ra trường hợp tử vong nào so với phẫu thuật cắt thùy phổi [18]. Về vấn đề ảnh hưởng của SBRT đối với chức năng hô hấp của bệnh nhân 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 và các nghiên cứu điều trị SBRT trước đây trên Thế giới [19], [20].

5. Kết luận

Đánh giá đáp ứng sớm ở thời điểm 3 tháng sau điều trị xạ trị lập thể định vị thân ở 25 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I ($T_1-2aN_0M_0$) cho đáp ứng tốt với tỉ lệ kiểm soát bệnh 92%, tỉ lệ đáp ứng khách quan 68%. Đồng thời đây là một biện pháp điều trị an toàn cho người bệnh, các tác dụng không mong muốn hay gặp chủ yếu là độ 1, độ 2, không có bệnh nhân nào gặp độ 4, độ 5.

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 CM, Constatin 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: 46.
9. Umberto R, Andrea RF, 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. Gregory MM Videtic, Jessica D, Meredith Giuliani et al (2017) *Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: An ASTRO evidence-based Guideline*. Practical Radiation Oncology.
12. Vansteenkiste J, Crino L, Douillard JY et al (2014) *2nd ESMO Consensus conferencer on lung cancer: Early stage non-small cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 00: 1-13.
13. Alex KB, Robert CM, Ajay PS et al (2018) *Stereotactic body radiation therapy versus surgery for early lung cancer among US Veterans*. Ann Thorac Surg 105: 425-31.
14. 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 multicenter study*. Cancer: 2078-2084.
15. Luca N, Chiara R, Linda A et al (2019) *Long term results of single high dose stereotactic body radiation therapy in the treatment of primary lung tumors*. Scientific report 9: 15498.
16. Michael CR, Cliff GR, Todd AD et al (2018) *Stereotactic body radiation therapy for central early stage NSCLC: Results of a Prospective Phase I/II trial*. Journal of Thoracic Oncology 13(11): 1727-1732.
17. 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.
18. William AS, Michael RB, Robert AM et al (2018) *Post-treatment mortality after surgery and Stereotactic Body Radiation Therapy for early-stage Non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol 36: 642-651.
19. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD et al (2014) *No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer an analysis of RTOG 0236*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 88(5): 1092-1099.
20. Bishawi M, Kim B, Moore WH, Bilfinger TV (2012) *Pulmonary function testing after stereotactic body radiotherapy to the lung*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(1): 107-110.