

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ ĐỒNG THỜI VỚI KỸ THUẬT XẠ TRỊ VMAT KẾT HỢP XẠ ÁP SÁT 3D TRONG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ

Đặng Thị Vân Anh<sup>1,2\*</sup>, Tô Anh Dũng<sup>2</sup>, Trần Thị Huyền<sup>2</sup>, Đào Thị Thanh Nhân<sup>2</sup>,  
Bùi Văn Giang<sup>3</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>1,2</sup>, Phùng Thị Huyền<sup>2</sup>

## TÓM TẮT:

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm tái phát di căn và tỷ lệ kiểm soát bệnh ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ VMAT và áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp, tiền cứu gồm 72 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3 đến IIIC2 theo FIGO 2018.

**Kết quả:** Thời gian theo dõi trung vị 33 tháng (12-37 tháng), có 17 (23,6%) tái phát di căn, trong đó chủ yếu là di căn xa với 15 bệnh nhân (20,8%). Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại hạch, toàn thân ở thời điểm 3 năm tương ứng là 97,2%, 97,2% và 76,4%. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân có sự khác biệt giữa giai đoạn hạch (N0, N1, N2) với  $p=0,014$ . Di căn hạch chậu chung, di căn hạch chủ bụng, kích thước hạch chậu  $> 15\text{mm}$  là yếu tố tiên lượng độc lập của tỷ lệ kiểm soát toàn thân.

**Kết luận:** Hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật VMAT và áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã làm thay đổi kiểu hình tái phát di căn và cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại hạch cao. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân có liên quan tới giai đoạn hạch.

**Từ khóa:** Ung thư cổ tử cung, hóa xạ trị đồng thời, VMAT, áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh.

## OUTCOME OF CHEMORADIATION USING VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY FOLLOWED BY IMAGE-GUIDED BRACHYTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

---

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

<sup>3</sup>Đại học VinUni

\*Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Vân Anh

Email: dr.dang411@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/9/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

## ABSTRACT:

**Objectives:** The study aims to describe the pattern of failure and the disease control rate in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy using the VMAT radiation technique and image-guided brachytherapy.

**Patients and Methods:** This interventional prospective study included 72 patients with cervical cancer stages IB3 to IIC2 according to FIGO 2018.

**Results:** The median follow-up time was 33 months (ranging from 12 to 37 months), with 17 patients (23.6%) experiencing metastasis and recurrence, primarily distant metastases in 15 patients (20.8%). The local, nodal, and systemic control rates at the 3-year were 97.2%, 97.2%, and 76.4%, respectively. There was a significant difference in systemic control rates between nodal stages (N0, N1, N2) with  $p=0.014$ . Common iliac lymph node metastasis, para-aortic lymph node metastasis, and pelvic lymph nodes larger than 15 mm were identified as independent prognostic factors for systemic control rates.

**Conclusions:** The concurrent chemoradiotherapy using the VMAT technique and image-guided brachytherapy has altered the pattern of failure and achieved high rates of local and nodal control. Systemic control related to nodal stage.

**Keywords:** Cervical cancer, chemoradiation, VMAT, IGBT (image-guided brachytherapy).

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là ung thư thường gặp đứng thứ tư về tỷ lệ mới mắc cũng như tỷ lệ tử vong do ung thư ở nữ giới [1]. Theo Globocan năm 2022, trên thế giới ước tính có 661.044 ca mới mắc và 348.186 ca tử vong do ung thư cổ tử cung, trong số đó có 69.886 ca mới mắc và 38.703 ca tử vong ở khu vực Đông Nam Á, chiếm thứ 2 về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong chỉ sau ung thư vú [1].

Tại Việt Nam tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung chuẩn hóa theo tuổi tương ứng là 7,1/100.000 phụ nữ và 3,8/100.000 phụ nữ [1].

Chiến lược điều trị ung thư cổ tử cung tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm có thể chữa khỏi, trong khi đó ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ (FIGO IB3-IVA) lại là thách thức của điều trị

bởi tỷ lệ thất bại sau điều trị cao. Phác đồ chuẩn trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ là hóa xạ đồng thời bao gồm xạ trị ngoài kết hợp đồng thời với hóa chất sử dụng cisplatin và xạ trị áp sát nhằm nâng liều tại cổ tử cung, đây là phác đồ được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị của các hiệp hội xạ trị quốc tế [2]. Trong hai thập kỉ qua, xạ trị ngoài chuyển từ xạ trị 2 chiều (2D) dựa trên mốc xương sang xạ trị 3 chiều (3D-CRT) với hình ảnh 3D đã giúp xác định vị trí và thể tích xạ trị cũng như cơ quan nguy cấp, và bước tiến mới hơn nữa là xạ trị điều biến liều (IMRT) đã giúp tăng khả năng phân bố liều xạ cao tại thể tích điều trị và giảm liều xạ tại cơ quan nguy cấp. Xạ trị điều biến thể tích hình cung (VMAT) lần đầu được giới thiệu vào năm 2007 là một kỹ thuật xạ trị mới cho phép lập kế hoạch xạ trị tương đương với kế hoạch xạ trị điều biến liều nhưng rút ngắn thời gian phát xạ [3]. Bên cạnh

những tiến bộ trong xạ ngoài, tiến bộ trong xạ trị áp sát ung thư cổ tử cung được đánh dấu bằng việc thay thế xạ trị áp sát 2D dựa trên liều điểm A bằng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã được chứng minh giúp cải thiện một cách có ý nghĩa tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cũng như giảm tác dụng không mong muốn của xạ trị thông qua các thử nghiệm lâm sàng đơn và đa trung tâm [4]. Sự kết hợp xạ ngoài với kỹ thuật VMAT và xạ áp sát 3D trong điều trị ung thư cổ tử cung đã được khuyến cáo sử dụng trong hướng dẫn điều trị ung thư cổ tử cung của hiệp hội xạ trị ung thư châu Âu [2].

Tại Việt Nam, việc áp dụng kỹ thuật xạ ngoài VMAT và xạ áp sát 3D trong điều trị ung thư cổ tử cung chưa được triển khai đồng bộ tại các cơ sở. Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh mới áp dụng xạ trị áp sát 3D từ 2022. Bệnh viện K bắt đầu triển khai sử dụng xạ trị VMAT và xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D từ năm 2017. Tuy nhiên, do hạn chế về trang thiết bị cũng như đòi hỏi nhiều thời gian cho đào tạo nhân lực cũng như thời gian thực hiện kỹ thuật VMAT và xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D, việc kết hợp đồng bộ kỹ thuật VMAT với xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong ung thư cổ tử cung chưa thành phác đồ chuẩn tại Việt Nam. Do vậy, hiện tại chưa có nhiều dữ liệu về hiệu quả của phương pháp này trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung ở Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

- Nhận xét đặc điểm tái phát, di căn của nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ VMAT và áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D tại Bệnh viện K, giai đoạn 2021-2024

- Đánh giá tỷ lệ kiểm soát bệnh và một số yếu tố liên quan.

## **2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng**

Đối tượng nghiên cứu gồm bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3 đến IIIC theo FIGO 2018 có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến hoặc ung thư biểu mô tuyến vảy, chưa được điều trị ung thư trước đó. Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG từ 0 - 2, số lượng bạch cầu trên 3 G/l, Hemoglobin trên 95 g/l, tiểu cầu trên 100 G/l, chức năng gan bình thường, độ thanh thải creatinin trên 50 ml/phút. Những bệnh nhân có tiền sử cắt tử cung bán phần, có chống chỉ định chụp cộng hưởng từ (MRI), nhiễm HIV, viêm gan virus B, C thể hoạt động bị loại khỏi nghiên cứu.

### **2.2. Phương pháp**

#### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu.

#### **2.2.2. Phương pháp chọn mẫu**

Chọn mẫu toàn bộ với cỡ mẫu gồm 72 bệnh nhân (BN) vào viện từ 01/7/2021 đến 15/12/2021 đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu.

#### **2.2.3. Điều trị**

Hóa chất: Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> da/tuần×5 tuần.

Xạ trị ngoài: Xạ toàn khung chậu hoặc xạ trị trường chiếu mở rộng (trong trường hợp có di căn ≥ 3 hạch chậu, và/ hoặc di căn hạch chậu chung và/ hoặc di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng). Hạch di căn được xác định là hạch có đường kính trục ngắn ≥ 1cm trên CT hoặc

MRI hoặc đường kính trục ngắn từ 0,5 đến 1 cm trên MRI kèm theo đặc điểm về hình thái: Bờ không đều, tăng tín hiệu và/hoặc có hình tròn. Thể tích và liều lượng xạ trị được áp dụng theo phác đồ EMBRACE-II. Liều xạ 45 Gy trong 25 phân liều, 5 phân liều/tuần. Nâng liều hạch đồng thời với hạch chậu lên 55 Gy/25 phân liều và hạch chậu chung, hạch cạnh động mạch chủ bụng lên 57,5 Gy/25 phân liều. Xạ trị sử dụng kỹ thuật VMAT với CT mô phỏng. Bệnh nhân được chuẩn bị bàng quang (BN đi tiểu hết và uống 500ml nước trước thời điểm chụp mô phỏng 1 giờ) và chuẩn bị trực tràng (BN được sử dụng thuốc nhuận tràng trước chụp mô phỏng và trong quá trình xạ trị để duy trì phân nát). Chụp cắt lớp vi tính với chùm tia hình nón (CBCT) ngay trước xạ để kiểm tra tư thế bệnh nhân hằng ngày trước chiếu xạ.

Xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D: Xạ áp sát được tiến hành ngay sau kết thúc xạ ngoài hoặc vào tuần thứ 5 của xạ ngoài. BN được chụp MRI tiểu khung trước khi thực hiện phân liều xạ trị áp sát đầu tiên nhằm đánh giá tổn thương cổ tử cung trước áp sát. Xạ trị áp sát sử dụng CT mô phỏng, lát cắt 2mm. Trong trường hợp u cổ tử cung còn xâm lấn mô cạnh tử cung, sử dụng xạ trị áp sát trong khoang kết hợp với cấy kim trong mô. Thể tích và liều lượng xạ trị được áp dụng theo hướng dẫn của GEC-ESTRO/ICRU 89. Tổng liều xạ ngoài và xạ áp sát được quy đổi ra liều tương đương sinh học 2 Gy (EQD2) với  $\alpha/\beta = 10$  tại u và  $\alpha/\beta = 3$  tại cơ quan nguy cấp.

Tổng thời gian xạ trị gồm xạ ngoài và xạ áp sát giới hạn dưới 50 ngày nhằm cải thiện hiệu quả điều trị.

#### **2.2.4. Đánh giá kết quả điều trị**

Nghiên cứu nhằm đánh giá tỷ lệ kiểm soát

tại chỗ, tại hạch, tỷ lệ kiểm soát toàn thân. Kiểm soát tại chỗ được định nghĩa là không có bất kỳ tổn thương tái phát hay tiến triển tại cổ tử cung, âm đạo, thân tử cung, chu cung; kiểm soát tại hạch được định nghĩa là không có bất kỳ tái phát hoặc tiến triển tại hạch vùng trong trường chiếu xạ. Kiểm soát toàn thân được định nghĩa là không có xuất hiện tổn thương di căn ngoài trường chiếu xạ.

#### **2.3. Xử lý số liệu**

Sử dụng các thuật toán thống kê mô tả (trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất) và các thuật toán thống kê phân tích, phân tích sống thêm bằng phương pháp Kaplan - Meier để đánh giá tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng và tỷ lệ kiểm soát toàn thân. Phân tích hồi quy COX đơn biến hoặc đa biến đánh giá tỉ suất nguy cơ (HR) để ước lượng mối tương quan giữa tỷ lệ kiểm soát hoặc sống thêm với một số yếu tố nguy cơ.

#### **2.4. Đạo đức nghiên cứu**

BN được giải thích đầy đủ về phương pháp điều trị và hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những bệnh nhân từ chối không tham gia nghiên cứu không bị phân biệt đối xử trong quá trình điều trị và chăm sóc. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu mà không sử dụng với bất kỳ mục đích nào khác, các thông tin cá nhân được mã hoá và bảo mật kỹ càng. Nghiên cứu được sự đồng ý và phê duyệt của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội ngày 19/4/2021, số chứng nhận 465/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN, với mã số IR-BVN01.001/IRB00003121/FWA 00004148.

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 72 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3 đến IIIC2 với tuổi trung bình là 50 (24-73), kích thước u trung bình là 4,5cm. Số bệnh nhân có di căn hạch chậu chiếm 72,2%, di căn hạch chủ bụng chiếm khoảng 15%, di căn hạch chậu chung khoảng

20%. Phần lớn bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy (83,3%) Bảng 1.

Về điều trị, hầu hết bệnh nhân nhận đủ 5 tuần hóa chất (94,4%) và thời gian điều trị  $\leq 50$  ngày (93,1%). Có 19 BN (24,4%) nhận xạ trị trường chiếu mở rộng và 6,9% BN được điều trị xạ trị áp sát trong khoang kết hợp cắm kim trong mô.

*Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng*

| Đặc điểm (n=72)                                            |                | Số lượng BN/%    |
|------------------------------------------------------------|----------------|------------------|
| Tuổi trung bình (năm)                                      |                | 50 $\pm$ 11      |
| Kích thước u (mm)                                          |                | 44,5 (30-70)     |
| Xâm lấn parametria                                         |                | 37 (51,4%)       |
| Di căn hạch chậu                                           |                | 52 (72,2%)       |
| Kích thước hạch chậu lớn nhất (mm)                         |                | 10 (5-35)        |
| Di căn hạch chậu chung                                     |                | 14 (19,4%)       |
| Hạch cạnh động mạch chủ bụng                               |                | 11 (15,3%)       |
| Giai đoạn FIGO 2018                                        | IB3            | 6 (8,3%)         |
|                                                            | IIA            | 5 (6,9%)         |
|                                                            | IIB            | 8 (11,1%)        |
|                                                            | IIIB           | 1 (1,4%)         |
|                                                            | IIIC1          | 41 (56,9%)       |
|                                                            | IIIC2          | 11 (15,3%)       |
| Mô bệnh học                                                | UTBM vảy       | 60 (83,3%)       |
|                                                            | UTBM tuyến     | 11 (15,3%)       |
|                                                            | UTBM tuyến-vảy | 1 (1,4%)         |
| Tổng thời gian điều trị (ngày)                             |                | 45 (41-57)       |
|                                                            |                | $\leq 50$ ngày   |
|                                                            |                | 67 (93,1%)       |
|                                                            |                | $> 50$ ngày      |
|                                                            |                | 5 (6,9%)         |
| Số chu kỳ cisplatin                                        |                | 4 chu kỳ         |
|                                                            |                | 5 chu kỳ         |
|                                                            |                | 4 (5,6%)         |
|                                                            |                | 68 (94,4%)       |
| Xạ trị trường chiếu mở rộng                                |                | 19 (24,4%)       |
| Thể tích InitHR CTV-T (cm <sup>3</sup> )                   |                | 62 (24,9-248,4)  |
| Xạ áp sát trong khoang                                     |                | 67 (93,1%)       |
| Xạ áp sát trong khoang + trong mô                          |                | 5 (6,9%)         |
| Thể tích HR-CTV tại thời điểm xạ áp sát (cm <sup>3</sup> ) |                | 18,8 (8,6-162,2) |
| Tổng liều EQD2 D90 CTV-HR (Gy)                             |                | 90.6 (86.8-99.6) |

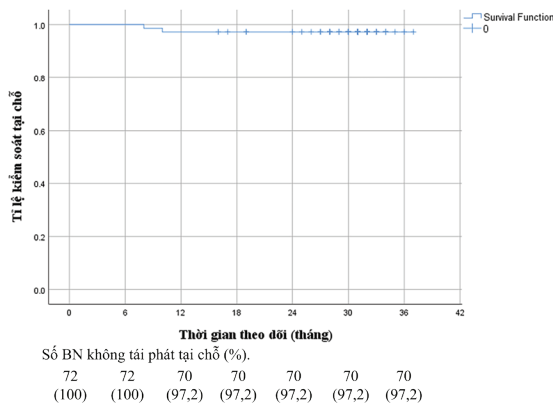
### 3.2. Đặc điểm tái phát, di căn

Có 17 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu xuất hiện tái phát, di căn ở trong khoảng thời gian theo dõi trung vị 33 (12-37) tháng, trong đó 1 trường hợp vừa tái phát tại chỗ tại vùng và di căn nhiều vị trí, 1 trường hợp tái phát tại cổ tử cung, 1 trường hợp tái phát hạch chậu, còn lại là di căn xa. Hạch thượng đòn là vị trí di căn thường gặp nhất (5/17 bệnh nhân).

*Bảng 2: Đặc điểm tái phát, di căn*

| Vị trí tái phát, di căn (n=72)               | Số BN (Tỷ lệ %) (n=72) |
|----------------------------------------------|------------------------|
| Tái phát tại chỗ                             | 2 (2,8%)               |
| Tái phát hạch chậu                           | 1 (1,4%)               |
| Di căn hạch chủ bụng (ngoài trường xạ)       | 2 (2,8%)               |
| Di căn hạch thượng đòn                       | 5 (6,9%)               |
| Di căn gan                                   | 2 (2,8%)               |
| Di căn phổi                                  | 3 (4,2%)               |
| Di căn xương                                 | 1 (1,4%)               |
| Di căn phúc mạc                              | 1 (1,4%)               |
| Di căn nhiều vị trí                          | 3 (4,2%)               |
| Thời gian xuất hiện tái phát, di căn (tháng) | 14 (4-32)              |

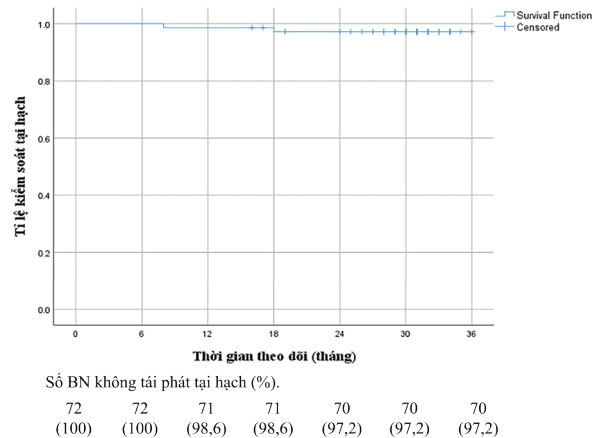
### 3.3. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ



*Biểu đồ 1: Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ*

Với thời gian theo dõi trung vị là 33 tháng (12-37), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm là 97,2%. Có 2 bệnh nhân tái phát tại chỗ trong thời gian theo dõi, 1 bệnh nhân xuất hiện tái phát ở thời điểm 8 tháng (BN vừa tái phát tại cổ tử cung, tại hạch và di căn xa nhiều vị trí), 1 bệnh nhân tái phát tại cổ tử cung ở thời điểm 10 tháng. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm là 97,2%.

### 3.4. Tỷ lệ kiểm soát tại hạch



*Biểu đồ 2: Tỷ lệ kiểm soát tại hạch*

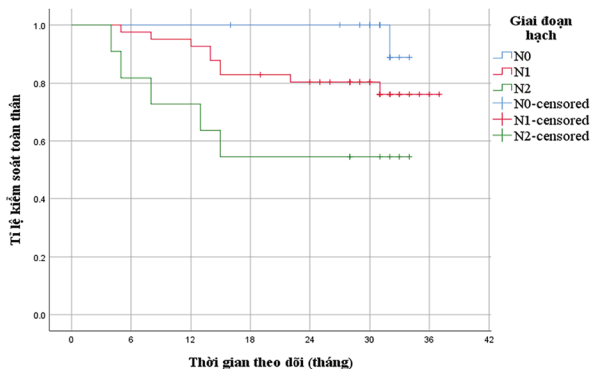
Tỷ lệ kiểm soát tại hạch vùng ở thời điểm 1 năm là 98,6%, thời điểm 2 năm và 3 năm là 97,2%. Có 2 bệnh nhân tái phát tại hạch vùng trong trường chiếu xạ, 1 bệnh nhân tái phát ở thời điểm 8 tháng (vừa tái phát tại cổ tử cung, tại hạch và di căn xa), 1 bệnh nhân tái phát ở thời điểm 18 tháng tại hạch chậu.

### 3.5. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân

Trong thời gian theo dõi trung vị là 33 (12-37) tháng, có 15 bệnh nhân có di căn xa ngoài vùng chiếu xạ, phần lớn các trường hợp di căn xa này đều xuất hiện trong 2 năm đầu. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân ở thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng là 91,7%, 81,9% và 76,4%.



Tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân ở nhóm không có di căn hạch ở thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 100%, 100% và 88,9%; tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân ở nhóm có hạch N1 thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 92,7%, 80,4% và 76,2%; tỷ lệ kiểm soát toàn thân ở nhóm N2 thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 72,7%, 54,5% và 54,5%. Sự khác biệt giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p=0,014$ .



|                         |       |        |        |        |        |        |        |
|-------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Số BN không đi căn (%). |       |        |        |        |        |        |        |
| N0                      | 20    | 20     | 20     | 20     | 20     | 20     | 19     |
|                         | (100) | (100)  | (100)  | (100)  | (100)  | (100)  | (88,9) |
| N1                      | 41    | 40     | 38     | 34     | 33     | 33     | 32     |
|                         | (100) | (97,6) | (97,2) | (82,9) | (80,4) | (80,4) | (76,2) |
| N2                      | 11    | 9      | 8      | 6      | 6      | 6      | 6      |
|                         | (100) | (81,8) | (72,7) | (54,5) | (54,5) | (54,5) | (54,5) |

**Biểu đồ 3: Tỷ lệ kiểm soát toàn thân và giai đoạn hạch**

### 3.6. Một số yếu tố liên quan tới tỷ lệ kiểm soát toàn thân

Phân tích hồi quy Cox đơn biến cho kết quả tỷ lệ kiểm soát toàn thân phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ gồm di căn hạch chủ bụng, di căn hạch chậu chung, kích thước hạch di căn, thể tích bia lâm sàng nguy cơ cao ở thời điểm áp sát (HR-CTV). Phân tích hồi quy Cox đa biến với một số yếu tố khác gồm tuổi, nồng độ Hb trước điều trị, mô bệnh học cho kết quả di căn hạch chủ bụng và/hoặc di căn hạch chậu chung, kích thước hạch trên 15mm là yếu tố tiên lượng độc lập với tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân.

**Bảng 3: Một số yếu tố liên quan tới tỷ lệ kiểm soát toàn thân**

| Đặc điểm (phân nhóm)                                    | Tỷ lệ kiểm soát toàn thân |       |                   |       |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|-------|-------------------|-------|
|                                                         | Phân tích đơn biến        |       | Phân tích đa biến |       |
|                                                         | HR (95% CI)               | P     | HR (95% CI)       | P     |
| Di căn hạch chậu chung và/hoặc hạch chủ bụng (không/có) | 3,47 (1,25-9,62)          | 0,017 | 3,93 (1,37-11,26) | 0,011 |
| Số lượng hạch chậu di căn (<3/≥ 3)                      | 2,54 (0,86-7,44)          | 0,09  | 2,78 (0,93-8,31)  | 0,067 |
| Kích thước hạch chậu (≤15mm/>15mm)                      | 4,17 (1,5-11,56)          | 0,006 | 5,12 (1,69-15,48) | 0,004 |
| Thể tích HR-CTV ban đầu (≤ 80ml/> 80ml)                 | 2,29 (0,83-6,33)          | 0,11  | 3,38 (0,92-12,41) | 0,066 |
| Thể tích HR-CTV áp sát (≤30ml/> 30ml)                   | 3,09 (1,06-9,05)          | 0,04  | 2,8 (0,89-8,82)   | 0,078 |

| Đặc điểm<br>(phân nhóm)                                   | Tỷ lệ kiểm soát toàn thân |       |                   |       |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------|-------|-------------------|-------|
|                                                           | Phân tích đơn biến        |       | Phân tích đa biến |       |
|                                                           | HR (95% CI)               | P     | HR (95% CI)       | P     |
| Kích thước u ( $\leq 5\text{cm}/>5\text{cm}$ )            | 1,06 (0,34-3,34)          | 0,917 | 0,89 (0,23-3,38)  | 0,86  |
| Xâm lấn parametrium (không/có)                            | 0,45 (0,15-1,31)          | 0,143 | 0,38 (0,12-1,2)   | 0,098 |
| Hb trước điều trị ( $\leq 120\text{g/l}/>120\text{g/l}$ ) | 0,88 (0,31-2,46)          | 0,801 | 0,95 (0,34-2,7)   | 0,93  |
| Tuổi ( $\leq 50/>50$ )                                    | 1,75 (0,6-5,13)           | 0,31  | 2 (0,66-6,03)     | 0,218 |
| Mô bệnh học (UTBM tuyến, tuyến vảy/UTBM vảy)              | 0,59 (0,19-1,86)          | 0,366 | 0,41 (0,12-1,38)  | 0,149 |

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm tái phát, di căn

Với thời gian theo dõi trung vị là 33 tháng, nghiên cứu của chúng tôi xuất hiện 17 trường hợp tái phát di căn, trong đó có 1 trường hợp tái phát tại cổ tử cung, 1 trường hợp tái phát tại hạch chậu, 1 trường hợp vừa tái phát tại chỗ, tại hạch đồng thời di căn nhiều vị trí, còn lại là 14 trường hợp di căn ngoài trường chiếu xạ. Di căn hạch thượng đòn là vị trí thường gặp nhiều nhất. Phần lớn các biến cố tái phát di căn (15/17 trường hợp) xuất hiện trong 2 năm đầu theo dõi của nghiên cứu, ở năm thứ 3 có thêm 2 trường hợp xuất hiện di căn xa. Nghiên cứu của tác giả Tan và cộng sự (2019) về sự thay đổi kiểu hình tái phát di căn khi áp dụng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D lấy dữ liệu từ nghiên cứu RetroEMBRACE, kết quả cho thấy xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã làm thay đổi kiểu hình tái phát, di căn, trong đó thất bại chủ yếu của điều trị hóa xạ trị đồng thời khi có sử dụng xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D là thất bại toàn thân (di căn ngoài trường chiếu xạ). Trong tổng số 222 trường hợp tái phát di căn của RetroEMBRACE, có 21% chỉ tái phát tại vùng chậu, 57% chỉ di căn xa, 23% vừa tái phát tại vùng chậu vừa có di căn xa. Có 40 đến 50% trường hợp tái phát di căn trong năm đầu, có thêm 20-30% tái phát di căn trong năm thứ hai. Tỷ lệ thất bại điều trị tại chỗ, tại vùng,

hạch chủ bụng không thay đổi sau năm thứ 3, tuy nhiên những thất bại toàn thân (di căn xa) tiếp tục xuất hiện tới thời điểm 10 năm [5]. Tại Việt Nam, năm 2014, tác giả Trần Đặng Ngọc Linh công bố kết quả nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời (xạ ngoài 3D và xạ áp sát 2D) trên 296 bệnh nhân ung thư cổ tử cung, với thời gian theo dõi 43 tháng, tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng là 15,2%, tỷ lệ di căn xa là 17,2%, vừa tái phát vừa di căn xa là 5,1%. Tác giả ghi nhận thời gian tái phát trung vị là 10 tháng, không có trường hợp nào tái phát sau 3 năm. Thời gian trung vị của di căn xa là 14 tháng. Chủ yếu xuất hiện trong 3 năm đầu (24%), tỷ lệ cộng dồn ở thời điểm 5 năm là 28,8%. Trong đó di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng gặp nhiều nhất (5,7%), tiếp đó là di căn hạch thượng đòn (3,4%), phổi là vị trí di căn hay gặp thứ 3 (2,7%) [6]. Như vậy, có thể thấy, tái phát di căn sau điều trị hóa xạ trị ung thư cổ tử cung chủ yếu xuất hiện trong 2 năm đầu sau điều trị, việc áp dụng kỹ thuật xạ trị ngoài VMAT ± nâng liều đồng thời và xạ trị trường chiếu mở rộng với những trường hợp nguy cơ cao, cùng với xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã giúp giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng, đồng thời giảm tỷ lệ di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng.

### 4.2. Tỷ lệ kiểm soát bệnh

Trong lịch sử, xạ trị áp sát sử dụng hình ảnh X-quang trực giao hai chiều (2D) để xác định



vị trí bộ dụng cụ và chỉ định xạ trị dựa trên liều điểm A là điểm đại diện cho liều tại khối u để đạt được sự phân bố đường đồng liều hình quả lê, do vậy liều chỉ định không thể hiện đầy đủ liều tại khối u thực tế và không phụ thuộc vào kích thước cũng như hình dạng khối u. Điều này dẫn tới việc có thể quá liều hoặc hụt liều cho khối u. Thất bại tại vùng chậu ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị đồng thời với xạ trị áp sát 2D (xạ trị áp sát tính liều điểm A) đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu, tỷ lệ thất bại này phụ thuộc vào giai đoạn của khối u. Nghiên cứu của Vale và cộng sự (2010) trên 471 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị đồng thời với xạ trị áp sát 2D, tỷ lệ thất bại tại vùng chậu là 22% [7]. Tỷ lệ này được cải thiện một cách rõ rệt còn 13% trong kết quả từ nghiên cứu hồi cứu RetroEMBRACE (2016) trên 731 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị với xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D [8]. Kết quả từ nghiên cứu EMBRACE-I của Potter và cộng sự công bố năm 2021 cũng đã cho kết quả đáng kinh ngạc về tỷ lệ kiểm soát tại chỗ là 92% (95% CI 90-93) ở thời điểm 5 năm và tỷ lệ kiểm soát bệnh tại vùng chậu ở thời điểm 5 năm là 87% (95% CI 85-89), kết quả này có được là nhờ sử dụng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh MRI và qua đó, EMBRACE-I đã chứng thực cho những khuyến cáo của GEC ESTRO và ICRU về xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D cho ung thư cổ tử cung [4]. Tương tự với các tác giả trên, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ kiểm soát tại chỗ thời điểm 3 năm là 97,2%.

Tỷ lệ kiểm soát u tại chỗ phụ thuộc vào tổng liều xạ tại u và kỹ thuật xạ trị áp sát. Xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đang thay

thế dần cho xạ trị áp sát 2D bởi nó đã chứng minh được khả năng nâng liều cao tại u giúp tăng khả năng kiểm soát tại u đồng thời giảm độc tính của xạ trị. Sự kết hợp giữa xạ áp sát trong khoang và xạ áp sát cắm kim trong mô đã được chứng minh là đem lại hiệu quả cao trong kiểm soát tại chỗ khối u được chỉ định trong các trường hợp u to, xâm lấn rộng ở thời điểm xạ áp sát hoặc trong những trường hợp cấu trúc giải phẫu không thuận lợi. Từ dữ liệu của RetroEMBRACE, tác giả Fokdal và cộng sự (2016) đã tiến hành phân tích nhằm so sánh kết quả điều trị và độc tính giữa hai nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung được điều trị xạ trị triệt căn có hoặc không có hóa chất, trong đó một nhóm được điều trị áp sát bằng xạ trị áp sát trong khoang (N=310) và một nhóm được điều trị áp sát bằng xạ trị áp sát trong khoang kết hợp với cắm kim trong mô (N=300). Kết quả cho thấy, D90 tại CTV-HR đã tăng từ  $83 \pm 14$  Gy lên  $92 \pm 13$  Gy ( $p < 0,01$ ). Với thời gian theo dõi 45 tháng (3-169), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm là 94% ở nhóm kết hợp xạ áp sát trong khoang và cắm kim trong mô, 89% ở nhóm xạ trị áp sát trong khoang ( $p = 0,06$ ). Ở những bệnh nhân có thể tích khối u lớn (thể tích CTV-HR  $\geq 30$  ml), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm ở nhóm xạ trị áp sát trong khoang kết hợp cắm kim trong mô là 92% và tỷ lệ này là 82% ở nhóm xạ trị áp sát trong khoang ( $p = 0,02$ ). Trong khi đó, ở những bệnh nhân có thể tích u nhỏ (thể tích CTV-HR  $< 30$  ml), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm tương ứng là 97% ở nhóm xạ trị kết hợp áp sát trong khoang và cắm kim trong mô và 96% ở nhóm xạ trị áp sát trong khoang ( $p = 0,5$ ) [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể tích trung vị của CTV-HR ở thời điểm áp sát là 18,8 (8,6-61,2) ml, có 84,7% bệnh nhân có thể tích CTV-HR ở thời điểm áp sát  $< 30$  ml, 15,3% bệnh nhân có

thể tích CTV-HR  $\geq 30\text{ml}$  và 6,9% bệnh nhân được điều trị xạ trị áp sát trong khoang kết hợp với cấy kim trong mô. Do vậy, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 97,2%. Với kết quả kiểm soát u tại chỗ cao, xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã trở thành phương thức điều trị chủ đạo và thay thế dần cho xạ áp sát 2D. MRI với khả năng phân biệt mô mềm vượt trội giúp xác định mức độ xâm lấn xung quanh của u đã trở thành tiêu chuẩn vàng trong xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D. Do độ tương phản hình ảnh cao, MRI đã chứng minh được khả năng nâng cao độ chính xác của liều xạ vào thể tích u cần điều trị đồng thời giảm liều vào cơ quan nguy cấp. Tuy nhiên việc sử dụng thường quy xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI lại là một vấn đề khó tiếp cận ở nhiều cơ sở xạ trị do những khó khăn về điều kiện máy móc, phần mềm cũng như việc cần nhiều thời gian để thực hiện quy trình này. Do vậy, xạ trị áp sát sử dụng CT mô phỏng hiện đang là phương pháp sử dụng phổ biến nhất tại nhiều cơ sở xạ trị. Để hạn chế nhược điểm của CT, sử dụng MRI chẩn đoán để đánh giá khối u ở thời điểm chẩn đoán và thời điểm trước xạ trị áp sát giúp xác định chính xác hơn thể tích điều trị khi sử dụng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn CT. Năm 2021, hiệp hội xạ trị áp sát Ấn Độ (IBS) và hiệp hội xạ trị và phụ khoa châu Âu (GEC ESTRO), hiệp hội xạ trị áp sát Mỹ (ABS) đã đưa ra hướng dẫn về thể tích điều trị cho xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh CT, việc sử dụng MRI ở thời điểm chẩn đoán và trước áp sát giúp đạt độ chính xác cao nhất khi sử dụng xạ áp sát dưới hướng dẫn CT [10]. Đây cũng là mô hình phù hợp với các nước thu nhập trung bình - thấp với áp lực về số lượng bệnh nhân cũng như trang thiết bị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc áp dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời với xạ ngoài sử dụng kỹ thuật xạ trị VMAT có nâng liều hạch đồng thời đã đem lại tỷ lệ kiểm soát hạch vùng cao (97,2% ở thời điểm 3 năm). Việc kiểm soát hạch vùng tùy thuộc vào liều xạ tại hạch. Nghiên cứu của tác giả Wakatsuki và cộng sự (2014) trên 245 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được điều trị xạ trị ngoài và áp sát có hoặc không có nâng liều hạch. Kết quả tác giả ghi nhận với liều xạ 50 Gy, tỷ lệ kiểm soát hạch chậu là 96,7% ở nhóm hạch kích thước nhỏ hơn 10mm và 75,7% ở nhóm hạch  $\geq 10\text{ mm}$  ( $p < 0,001$ ), có 9 trên 16 trường hợp tái phát hạch với liều xạ  $\leq 58\text{ Gy}$ , trong khi đó không có trường hợp nào tái phát trong số 21 trường hợp có hạch xạ với liều  $> 58\text{ Gy}$  ( $p = 0,0003$ ). [11]. Theo hướng dẫn của ESGO/ESTRO/ESP về điều trị ung thư cổ tử cung năm 2023, xạ trị ngoài ung thư cổ tử cung nên sử dụng kỹ thuật xạ VMAT hoặc IMRT với liều 45 Gy trong 25 phân liều hoặc 46 Gy trong 23 phân liều, hạch di căn nên được nâng liều đồng thời bằng xạ trị ngoài để đạt được tổng liều EQD2 là 60 Gy [2].

Trong khi tỷ lệ kiểm soát u tại chỗ, tại hạch vùng phụ thuộc nhiều vào kỹ thuật và liều xạ, thì tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân phụ thuộc vào giai đoạn hạch. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân ở thời điểm 2 năm, 3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 81,9% và 76,4%. Nhóm bệnh nhân N2 có tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân ở thời điểm 2/3 năm là 54,5%/54,5%, nhóm N1 là 80,4%/76,2% và N0 là 100%/88,9%. Tác giả Horeweg và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 155 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-IVA cho thấy tỷ lệ kiểm soát toàn thân ở thời điểm 3 năm là 72,6% và 5 năm là 70,2%, di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của tỷ lệ kiểm soát toàn thân ( $p = 0,007$ ) [12].

Có nhiều mô hình tiên lượng bệnh khác nhau được xây dựng cho ung thư cổ tử cung. Trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống của tác giả He và cộng sự (2021) về các mô hình tiên lượng cho ung thư cổ tử cung, với nhóm giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng, tác giả phân tích trên 27 mô hình, trong đó các yếu tố tiên lượng được đưa vào mô hình như tình trạng di căn hạch gặp ở 23 mô hình (85%), kích thước u gặp trong 16 mô hình (59%), giai đoạn FIGO có trong 15 mô hình (56%), mô bệnh học (48%), tuổi (37%) [13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi nhận thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân với một số yếu tố bao gồm di căn hạch chủ bụng, di căn hạch chậu chung, kích thước hạch di căn. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ kiểm soát toàn thân với thể tích HR-CTV trước điều trị và thời điểm xạ áp sát, xâm lấn parametrium, số lượng hạch chậu di căn, mô bệnh học, nồng độ Hb trước điều trị, tuổi. Do phác đồ điều trị đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh, vì vậy khi áp dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời với xạ trị ngoài VMAT có nâng liều đồng thời tại hạch di căn, cùng với việc áp dụng xạ trị trường chiếu mở rộng với trường hợp di căn từ 3 hạch chậu, di căn hạch chậu chung, di căn hạch chủ bụng và xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã góp phần cải thiện kết quả sống thêm, điều đó có thể lý giải cho việc không tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thể tích HR-CTV ban đầu và trước xạ áp sát, số lượng hạch chậu di căn, xâm lấn parametrium với tỉ lệ kiểm soát bệnh toàn thân.

Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu là số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu chưa đủ lớn và cần thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá tốt hơn vai trò của phác đồ xạ VMAT và áp

sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong ung thư cổ tử cung.

## 5. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ VMAT kết hợp xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại hạch cao. Kiểu hình tái phát, di căn sau điều trị có xu hướng thay đổi với thất bại điều trị chủ yếu do di căn ngoài trường xạ. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân phụ thuộc vào giai đoạn hạch. Di căn hạch chậu chung, hạch chủ bụng và kích thước hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của tỷ lệ kiểm soát toàn thân.

---

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. “Cancer Today.” Accessed: Feb. 12, 2024. [Online]. Available: <https://gco.iarc.who.int/today/>
- [2]. D. Cibula *et al.*, “ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023\*,” *International Journal of Gynecologic Cancer*, vol. 33, no. 5, May 2023, doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
- [3]. P. Knapp *et al.*, “The role of volumetric modulated arc therapy (VMAT) in gynaecological radiation therapy: A dosimetric comparison of intensity modulated radiation therapy versus VMAT,” *J Med Radiat Sci*, vol. 66, no. 1, pp. 44-53, Mar. 2019, doi: 10.1002/jmrs.311.

- [4]. R. Pötter *et al.*, “MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multi-centre prospective cohort study,” *The Lancet Oncology*, vol. 22, no. 4, pp. 538-547, Apr. 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1.
- [5]. L.-T. Tan *et al.*, “Change in Patterns of Failure After Image-Guided Brachytherapy for Cervical Cancer: Analysis From the RetroEMBRACE Study,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 104, no. 4, pp. 895–902, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.038.
- [6]. Trần Đăng Ngọc Linh, “Hiệu quả xạ trị trong ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB,” Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh, 2014.
- [7]. C. L. Vale, J. F. Tierney, S. E. Davidson, K. J. Drinkwater, and P. Symonds, “Substantial Improvement in UK Cervical Cancer Survival with Chemoradiotherapy: Results of a Royal College of Radiologists’ Audit,” *Clinical Oncology*, vol. 22, no. 7, pp. 590-601, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.clon.2010.06.002.
- [8]. A. Sturdza *et al.*, “Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multi-center cohort study,” *Radiother Oncol*, vol. 120, no. 3, pp. 428-433, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.011.
- [9]. L. Fokdal *et al.*, “Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study” *Radiother Oncol*, vol. 120, no. 3, pp. 434-440, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.020.
- [10]. U. Mahantshetty *et al.*, “IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer,” *Radiother Oncol*, vol. 160, pp. 273-284, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.radonc.2021.05.010.
- [11]. M. Wakatsuki *et al.*, “Impact of boost irradiation on pelvic lymph node control in patients with cervical cancer,” *J Radiat Res*, vol. 55, no. 1, pp. 139-145, Jan. 2014, doi: 10.1093/jrr/rrt097.
- [12]. N. Horeweg *et al.*, “Efficacy and toxicity of chemoradiation with image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer,” *Int J Gynecol Cancer*, vol. 29, no. 2, pp. 257–265, Feb. 2019, doi: 10.1136/ijgc-2018-000057.
- [13]. B. He *et al.*, “Prediction Models for Prognosis of Cervical Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal,” *Front Public Health*, vol. 9, p. 654454, May 2021, doi: 10.3389/fpubh.2021.654454.