

KẾT QUẢ XẠ TRỊ NGOÀI UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Nguyễn Thanh Ái¹, Phạm Như Hiệp¹, Tôn Thất Cầu¹, Nguyễn Đình Tùng¹,
Phạm Nguyên Tường¹, Nguyễn Việt Dũng¹, Phan Cảnh Duy¹, Cao Khả Châu¹,
Võ Thế Thọ¹, Nguyễn Văn Phúc¹, Nguyễn Cao Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả xạ trị ngoài ung thư cổ tử cung bằng máy Chisobalt

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu tiến cứu ngẫu nhiên không đối chứng 258 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được xạ trị ngoài tại Trung tâm Ung Bướu- Bệnh viện Trung ương Huế, từ tháng 6/1996 đến tháng 11/2011.

Kết quả: Các triệu chứng lâm sàng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao. Biến chứng trong điều trị thường gặp nhất trên da và ruột. Biến chứng sau điều trị đa dạng, trong đó biến chứng thường gặp là viêm trực tràng xuất huyết, xơ hóa vùng xạ trị. Thời gian tái phát trung bình là $2,21 \pm 2,09$ năm, sớm nhất là 3 tháng, muộn nhất là 10,56 năm. Tái phát trước 2 năm chiếm 22,0% (57 bệnh nhân), tái phát trong 5 năm đầu chiếm 30,11% (78 bệnh nhân). Thời gian di căn trung bình là $2,04 \pm 1,93$ năm, di căn trước 2 năm chiếm tỷ lệ 9,65% (25 bệnh nhân), di căn trước 5 năm chiếm tỷ lệ 13,9% (36 bệnh nhân). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $6,24 \pm 0,38$ năm. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 40,9%, sau 10 năm là 24,1%, sau 15 năm là 18,5%.

Kết luận: Xạ trị ngoài đạt hiệu quả nhất định trong điều trị ung thư cổ tử cung

Từ khóa: xạ trị ngoài, ung thư cổ tử cung

ABSTRACT

TREATMENT RESULTS OF EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER

Nguyen Thanh Ai¹, Pham Nhu Hiep¹, Ton That Cau¹, Nguyen Dinh Tung¹,
Pham Nguyen Tuong¹, Nguyen Viet Dung¹, Phan Canh Duy¹,
Cao Kha Chau¹, Vo The Tho¹, Nguyen Van Phuc¹, Nguyen Cao Dung¹

Objectives: Evaluate of treatment results of external beam radiotherapy for cervical cancer by Chisobalt- 60.

Patients and method: a prospective controlled study 258 cervical cancer patients were treated by external beam radiotherapy at Oncology Center- Hue Central Hospital from June 1996 to November 2011.

Results: Overall response rate of clinical symptoms was highest. Complications were most frequent for skin and intestine. Late complications of radiation therapy were diversified, hemorrhagic proctitis and irradiative area fibrosis were common.

Average recurrence time was 2.21 ± 2.09 years, 3 months for shortest time, 10.56 years for longest time. Recurrent in before 2 years accounted for 22.0% (57 patients), recurrent in the first 5 years accounted for 30.11% (78 patients). Mean time of metastasis was 2.04 ± 1.93 years, metastasis in 2 years ago, accounted for 9.65% (25 patients), in 5 years ago accounted for 13.9% (36 patients). Median overall survival time was

1. Trung tâm Ung Bướu, BVTW Huế

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2013; Ngày phản biện (revised): 25/7/2013;
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: TS Phùng Phương, TS Trần Thừa Nguyên
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thanh Ái
- Email:

6.24 ± 0.38 years, 5 years overall survival rate was 40.9%, 10 years overall survival rate was 24.1%, 15 years overall survival rate was 18.5%.

Conclusions: external beam radiotherapy was obtained a good clinical outcome in the treatment of cervical cancer.

Key words: external beam radiotherapy, cervical cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, ung thư cổ tử cung là loại ung thư phổ biến, xếp thứ hai trong các loại ung thư ở phụ nữ sau ung thư vú. Tại Hoa Kỳ, ước tính trong năm 2013 có 12.340 ca mới mắc và 4030 ca tử vong do ung thư cổ tử cung; theo ghi nhận ung thư tại Việt Nam thì đây là ung thư có tỷ lệ tăng lên trong khoảng hơn 10 năm trở lại đây, số ca mới mắc năm 2000 từ 5260 ca đã tăng lên 5664 ca trong năm 2010 và dự kiến cho 10 năm sau, số ca mới mắc hàng năm sẽ tăng lên thêm khoảng 1000 ca nữa.

Điều trị ung thư cổ tử cung chủ yếu vẫn là xạ trị, phẫu thuật, hóa xạ trị phối hợp trong đó xạ trị là phương pháp điều trị chính. Để làm rõ vai trò của xạ trị ngoài đối với ung thư cổ tử cung trong thời gian dài theo dõi, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

Đánh giá kết quả xạ trị ngoài ung thư cổ tử cung

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: nghiên cứu ngẫu nhiên không đối chứng 258 bệnh nhân điều trị theo phác đồ xạ trị ngoài tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 6/1996 đến tháng 11/2011

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân có kết quả mô bệnh học là ung thư và không có bệnh lý toàn thân kèm theo

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu

Vật liệu nghiên cứu

- Xếp giai đoạn lâm sàng theo FIGO 1995
- Xạ trị ngoài bằng máy Chisobalt60-với nguồn Coban 60 do Tiệp Khắc sản xuất
- Phác đồ xạ trị ngoài: Xạ trị toàn khung chậu 50Gy và khu trú tại cổ tử cung thêm 10-20Gy

Thời gian theo dõi:

Bệnh nhân có thời gian theo dõi ngắn nhất là 0,32 năm, dài nhất là 16,01 năm

Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng chương trình SPSS 19.0, trong đó các biến định lượng được mô tả bằng trung bình cộng, độ lệch chuẩn, giá trị tối đa-tối thiểu; các biến định tính được mô tả theo tỉ lệ phần trăm. Xác suất sống thêm được tính theo phương pháp Kaplan-Meier, so sánh xác suất sống thêm bằng kiểm định Logrank

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đáp ứng của các triệu chứng lâm sàng

Bảng 1: Tình trạng và tỷ lệ đáp ứng của các triệu chứng lâm sàng (N=258)

	Khí hư		R M Â Đ		Đau hạ vị-thắt lưng		Vô-thiểu niệu		U Cổ tử cung	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Đ U H T sau 10Gy	2	8,7	43	17,8					1	0,5
Đ U H T sau 20Gy	14	60,9	94	38,8						
Đ U H T sau 30Gy	5	21,7	87	36,0	3	27,3				

Đ U H T sau 40Gy	2	8,7	18	7,4	5	45,5	1	33,3	14	5,4
Đ U H T sau 50Gy					1	9,1	1	33,3	44	17,1
Đ U H T sau 60Gy					1	9,1			117	45,3
Đ U H T sau 70Gy									29	11,2
Đ U bán phần					1	9,1	1	33,3	53	20,5
Không đáp ứng										
Cộng	23	100,0	242	100,0	11	100,0	3	100,0	258	100,0

(Đ U H T: Đáp ứng hoàn toàn; R M Â Đ: Ra máu âm đạo)

Nhận xét: Triệu chứng ra máu âm đạo Đ U H T sau 10- 40Gy chiếm tỷ lệ 100%

U cổ tử cung Đ U H T sau 40- 60Gy chiếm tỷ lệ 70,0%; đáp ứng bán phần chiếm tỷ lệ 20,5%.

Biến chứng trong xạ trị

Bảng 2: Tình trạng và tỷ lệ các biến chứng trong xạ trị (N=258)

	Đau rất da		Đỏ da		Xạm da		Loét da		Viêm ruột	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
sau 10Gy									9	5,9
sau 20Gy	10	4,4	1	0,5					45	29,4
sau 30Gy	110	48,0	29	13,6	3	1,6			70	45,8
sau 40Gy	103	45,0	101	47,4	46	24,9	4	4,2	28	18,3
sau 50Gy	6	2,6	82	38,5	121	65,4	54	56,8	1	0,7
sau 60Gy					14	7,6	36	37,9		
sau 70Gy					1	0,5	1	1,1		
Cộng	229	100,0	223	100,0	185	100,0	95	100,0	153	100,0

Biến chứng loét da xuất hiện sau 50-60Gy, chiếm tỷ lệ 94,7%

Biến chứng viêm ruột xuất hiện sau 20-40Gy, chiếm tỷ lệ 93,4%

Biến chứng sau xạ trị

Bảng 3: Tình trạng và tỷ lệ các biến chứng sau xạ trị (N=258)

Biến chứng	n	Sớm nhất (tháng)	Muộn nhất (tháng)	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Viêm bàng quang	2	22	28	25,00	4,24
Viêm bàng quang xuất huyết	7	12	46	33,86	14,24
Viêm trực tràng	3	6	60	34,33	27,10
Viêm trực tràng xuất huyết	61	3	114	27,51	23,69
Dò bàng quang-âm đạo	5	12	82	33,60	27,69
Dò trực tràng-âm đạo	1	12			
Xơ hóa vùng xạ trị	26	10	72	31,08	20,37
Loét cùng cụt	2	4	87	45,55	58,62

Nhận xét: Biến chứng xảy ra đa dạng, biến chứng thường gặp là viêm trực tràng xuất huyết chiếm tỷ lệ 23,64% (61 bệnh nhân), xơ hóa vùng xạ trị chiếm 10,07%.

Tái phát

Bảng 4: Thời gian tái phát (N=258)

Thời gian tái phát (năm)	n	%
< 1	31	35,6
1-2	26	29,9
2-3	9	10,3
3-4	8	9,2
4-5	4	4,6
>5	9	10,3
Cộng	87	100,0

Thời gian tái phát trung bình là $2,21 \pm 2,09$ năm, sớm nhất là 3 tháng, muộn nhất là 10,56 năm. Tỷ lệ tái phát trước 2 năm chiếm 22% (57 BN), tái phát trong 5 năm đầu chiếm 30,11% (78 BN), tái phát chủ yếu xảy ra trong 2 năm đầu sau điều trị (65,5%)

Bảng 5: Vị trí tái phát

Vị trí tái phát	n	%
Tại chỗ	55	63,2
Tại chỗ+Xâm lấn rộng	32	36,8
Cộng	87	100,0

Di căn

Bảng 6: Thời gian di căn (N=258)

Thời gian DC (năm)	n	%
<1	14	35,0
1-2	11	27,5
2-3	7	17,5
3-4	3	7,5
4-5	1	2,5
>5	4	10,0
Cộng	40	100,0

Di căn trước 2 năm chiếm 9,65% (25 BN). Di căn trước 5 năm có tỷ lệ 13,9% (36 BN). Thời gian di căn trung bình là $2,04 \pm 1,93$ năm, sớm nhất là 0,01 năm, muộn nhất là 8,11 năm.

Bảng 7: Vị trí di căn (N=258)

Vị trí di căn	n	%
Gan	7	17,5
Xương	5	12,5
Hạch thượng đòn	4	10,0
Hạch DMC	1	2,5
Phổi	19	47,5
Hạch bẹn	2	5,0
Vị trí khác	2	5,0
Cộng	40	100,0

Di căn phổi chiếm 47,5%, gan chiếm 17,5%, sau đó là xương và hạch thượng đòn

Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $6,24 \pm 0,38$ năm

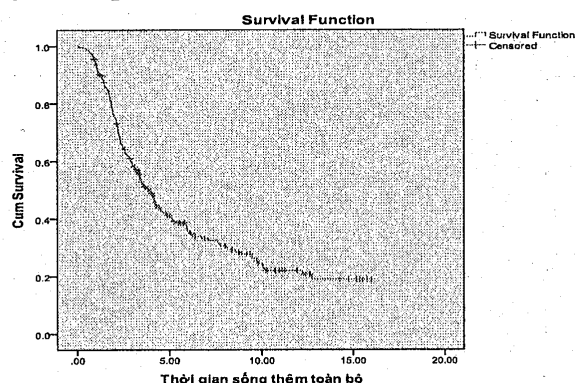
Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 93,8%

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm là 75,1%

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 40,90%

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 10 năm là 24,1%

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 15 năm là 18,5%

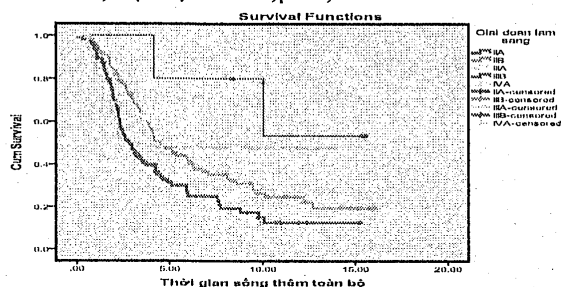


Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm toàn bộ Sống thêm theo GDLS

Bảng 8: Thời gian sống thêm trung bình theo giai đoạn lâm sàng (n=258)

Giai đoạn	Trung bình (năm)	Độ lệch chuẩn
IIA	11,792	2,085
IIB	6,882	0,569
IIIA	7,730	1,258
IIIB	4,954	0,500
IVA	3,659	0,508
	6,243	0,378

So sánh thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng bằng kiểm định Logrank, kết quả $\chi^2 = 11.321$, bậc tự do = 4, $p = 0,023 < 0,05$



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn lâm sàng

IV. BÀN LUẬN

Xạ trị là phương pháp điều trị chính trong ung thư cổ tử cung, nhược điểm của xạ Cobalt so với xạ gia tốc là có mức năng lượng thấp hơn do đó có đặc tính xuyên thấu ít hơn, liều xạ cao có thể gây độc tính đối với các cơ quan tiết niệu, tiêu hóa lân cận, ngoài ra phân bố liều còn cao ở da và tổ chức dưới da [12]. Từ tháng 6 năm 1996, chúng tôi đã triển khai xạ trị Cobalt cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung.

Phác đồ xạ trị ngoài toàn khung chậu 50Gy giúp đưa đủ liều vào hệ hạch chậu và chu cung, sau đó nâng liều khu trú vào cổ tử cung 10-20Gy bằng xạ ngoài, với chỉ định như vậy, kết quả đáp ứng của các triệu chứng lâm sàng: triệu chứng ra máu âm đạo đáp ứng hoàn toàn sau 10-40Gy (tỷ lệ 100,0%), khối u cổ tử cung đáp ứng hoàn toàn sau 40-70Gy chiếm 79,0% trong khi đáp ứng một phần có tỷ lệ 20,5%; đối chiếu với nghiên cứu của Lê Trung Dũng và Nguyễn Đình Giang (2010) cũng với liệu pháp tương tự trên 108 bệnh nhân có thể thấy có chênh lệch khá lớn về đáp ứng hoàn toàn của u cổ tử cung, 79,8% của chúng tôi so với 48,14% [4], đáp ứng hoàn toàn với triệu chứng ra máu là tương đương giữa hai nghiên cứu; tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên u còn phụ thuộc vào giai đoạn lâm sàng và phương pháp xạ trị, theo Lê Anh Phương (2008), nghiên cứu 128 bệnh nhân điều trị năm 2006 với xạ trị ngoài bằng gia tốc thẳng tổng liều 50Gy kết hợp xạ trong suất liều cao, khối u tan hết sau 1 tháng điều trị đạt 82,5% [3]; nghiên cứu của Trần Đặng Ngọc Linh (2008) với 267 bệnh nhân được xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật, tỷ lệ đáp ứng

hoàn toàn là 91,8% [2]; trên thế giới, nghiên cứu của Tattersall và Ramirez (1992), ứng dụng xạ đơn thuần gồm xạ ngoài và xạ áp sát đã đạt được tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên khối u cao 89% nhưng với mẫu nghiên cứu nhỏ hơn [11]; như vậy chúng ta có thể thấy, với liều xạ ngoài 60-70Gy có thể kiểm soát tốt khối u và các triệu chứng tại chỗ.

Bên cạnh ưu điểm kiểm soát tốt bệnh tại chỗ tại vùng thì xạ trị ngoài bằng nguồn Cobalt cũng gây ra nhiều biến chứng, sau liều xạ 50Gy toàn khung chậu, cần nâng liều tại chỗ từ 10 đến 20Gy để đạt được đáp ứng hoàn toàn đối với khối u, và mặc dù được che chắn tốt, các cơ quan lân cận như bàng quang, trực tràng vẫn không thể tránh được các độc tính do xạ trị gây ra, các biến chứng xảy ra trong quá trình xạ trị được xem là các biến chứng sớm cần được theo dõi và xử trí như biến chứng trên da, niêm mạc ruột, niêm mạc âm đạo, tùy sống. Các biến chứng xảy ra sau khi xạ trị được xem là các biến chứng muộn bao gồm tình trạng xuất huyết, xơ hóa, nhồi máu cục bộ tổ chức; liều xạ ngoài càng lớn làm gia tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng; xạ trị toàn khung chậu gây nên tình trạng viêm bàng quang mạn tính do xạ trị với các biểu hiện xơ teo, triệu chứng kích thích đường niệu, xuất huyết; xạ trị còn gây teo âm đạo dẫn đến giao hợp đau, viêm trực tràng và đại tràng sigma gây đau và nguy cơ xuất huyết; có một tỷ lệ nhỏ dò trực bàng quang âm đạo hoặc dò trực tràng âm đạo do tăng liều tại cổ tử cung...; các biến chứng muộn thường là nặng và khó xử trí gây ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống và sức khỏe của bệnh nhân sau xạ trị [12]. Các biến chứng trong xạ trị phổ biến trong nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm như sau: loét da xảy ra sau 50-60Gy (93,5%), viêm ruột thường gặp sau 20-40Gy (93,5%); như vậy, với xạ trị Cobalt, biến chứng xảy ra trên da và niêm mạc ruột là hết sức phổ biến cần được điều trị nhằm tăng cơ hội điều trị đủ liều xạ và giảm nhẹ các triệu chứng cho bệnh nhân. Các biến chứng muộn hơn sau xạ trị xảy ra đa dạng, biến chứng thường gặp là viêm trực tràng xuất huyết chiếm tỷ lệ 23,64% (61 bệnh nhân)-đây là biến chứng nặng, do tăng liều điểm A, xơ hóa vùng xạ trị chiếm tỷ lệ 10,07%, viêm bàng quang xuất huyết gặp tỷ lệ thấp, rất hiếm trường hợp có dò bàng quang âm đạo hay dò trực tràng âm đạo. Nghiên cứu của Lê Anh Phương (2008) trên 128 bệnh nhân

được điều trị năm 2006 với xạ trị ngoài bằng gia tốc thẳng tổng liều 50Gy và xạ trong suất liều cao, tác dụng phụ sớm xảy ra trong 14,7% trường hợp chủ yếu là tiêu chảy và buồn nôn, thường xảy ra sau liều xạ 20- 30Gy, quá trình theo dõi 3 năm không phát hiện tác dụng phụ muộn [3]; Cũng với áp dụng xạ trị ngoài đơn thuần, nghiên cứu của Maduroa (2003) cho thấy phân bố của các biến chứng cấp trong điều trị bao gồm 61% trên trực tràng ruột, 27% trên hệ tiết niệu, 27% trên da và 20% trên phụ khoa trong đó độc tính nặng và trung bình trên ruột là 5-7% và trên hệ tiết niệu là 1-4%; các biến chứng muộn xảy ra đa dạng trên các cơ quan tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục, hệ xương, mạch máu; biến chứng muộn trên tiêu hóa thường xảy ra trong 2 năm đầu sau xạ trị và có tỷ lệ 10%, biến chứng trên hệ tiết niệu có tỷ lệ trên 10% và tăng lên theo thời gian sau điều trị [7]. Có mối tương quan giữa liều xạ và độc tính; trong nghiên cứu của Montana (1989), nguy cơ viêm bàng quang do xạ trị là 3% với liều xạ < 50Gy nhận được tại bàng quang và tăng lên 12% nếu liều xạ trên 80gy; tương tự, viêm trực tràng do xạ trị chỉ 2% nếu liều xạ nhận được tại trực tràng dưới 50Gy và tăng lên 18% nếu liều xạ là trên 80 Gy [8].

Tái phát là thất bại của điều trị tại chỗ; trong nghiên cứu, tái phát trước 5 năm gặp trong 30,11%, tái phát chủ yếu xảy ra trong hai năm đầu sau xạ trị với tỷ lệ 67,6%, thời gian tái phát trung bình là $2,21 \pm 2,09$ năm, sớm nhất là 3 tháng, muộn nhất là 10,56 năm; tái phát tại chỗ chiếm 61,8%, tái phát tại chỗ và xâm lấn tạng gặp trong 38,2% bệnh nhân. Tỷ lệ tái phát sau 5 năm trong nghiên cứu của Trần Đặng Ngọc Linh (2007) là 26,7% ứng dụng xạ trị ngoài Cobalt kết hợp xạ trị trong suất liều cao cho 325 bệnh nhân ung thư cổ tử cung trong năm 2000 [1]; so với các nghiên cứu trên thế giới, nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng về thời gian tái phát (chủ yếu trong hai năm đầu) [12]

Di căn sau điều trị phản ánh tình trạng bệnh lan tràn, trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được thời điểm di căn trước 2 năm chiếm 62,5%; thời gian di căn trung bình là $2,04 \pm 1,93$ năm, sớm nhất là 0,01

năm, muộn nhất là 8,11 năm; các vị trí di căn thường gặp là phổi chiếm 47,5%, gan chiếm 17,5% và sau đó là xương.

Kết quả điều trị với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $6,24 \pm 0,38$ năm, thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 40,9%, thời gian sống thêm toàn bộ sau 10 năm là 24,1% và thời gian sống thêm toàn bộ sau 15 năm là 18,5%, đây là một kết quả khá tích cực so với các nghiên cứu. Thời gian sống thêm giảm dần theo sự biến thiên của các giai đoạn lâm sàng, điều này hoàn toàn tương đồng với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Với $p=0,023 < 0,05$ và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình giảm dần từ giai đoạn IIA đến IVA, cho thấy giai đoạn lâm sàng càng lớn thì thời gian sống thêm toàn bộ trung bình càng nhỏ.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu ngẫu nhiên không đối chứng 258 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được xạ trị ngoài tại Trung tâm ung bướu- Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi có các kết luận như sau:

- Các triệu chứng lâm sàng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao
- Biến chứng trong điều trị chủ yếu gặp trên da và ruột
- Biến chứng sau điều trị đa dạng trong đó biến chứng thường gặp là viêm trực tràng xuất huyết, xơ hóa vùng xạ trị, viêm bàng quang xuất huyết gặp tỷ lệ thấp
- Thời gian tái phát trung bình là $2,21 \pm 2,09$ năm, tái phát trong hai năm đầu sau xạ trị chiếm 67,6%
- Thời gian di căn trung bình là $2,04 \pm 1,93$ năm, di căn trước 2 năm chiếm 62,5%, chủ yếu là di căn tạng
- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $6,29 \pm 0,38$ năm
- Thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 40,9 %
- Thời gian sống thêm toàn bộ sau 10 năm là 24,1 %
- Thời gian sống thêm toàn bộ sau 15 năm là 18,5 %

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 12 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin đọc giả liên hệ với tác giả