

# Điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ ở người lớn tuổi

## Radiation therapy for locally advanced cervical cancer in the elderly patients

Phan Thị Phương Minh, Lê Thị Thanh Hồng,  
Trần Đặng Ngọc Linh

Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả và độc tính điều trị ở bệnh nhân lớn tuổi ( $\geq 70$  tuổi) mắc ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ. **Đối tượng và phương pháp:** Hồi cứu 73 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ (IB3, IIA2, IIB-IVA) được điều trị triệt để tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh từ 5/2018 đến 4/2019. Phác đồ xạ trị đơn thuần gồm xạ trị ngoài vùng chậu toàn phần tổng liều 50Gy, phân liều 2Gy, che chì đường giữa sau 40Gy phối hợp với xạ trị áp sát suất liều cao tử cung âm đạo 7Gy/phân liều, 3 phân liều cách nhau mỗi tuần có 59 bệnh nhân. Hóa trị 5 chu kỳ cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>/tuần đồng thời với xạ trị có 14 bệnh nhân. Tiêu chuẩn đánh giá là độc tính và sống còn toàn bộ. **Kết quả:** 100% bệnh nhân hoàn tất phác đồ xạ trị (xạ trị ngoài và xạ trị áp sát). Sống còn toàn bộ 4 năm là 56,4%. Biến chứng sớm gồm tiêu chảy là 27,6%, huyết học 31,5%, thận-niệu 9,6%. Biến chứng muộn là 11,2% gồm viêm bàng quang xuất huyết, viêm trực tràng xuất huyết, tiêu chảy mạn tính. **Kết luận:** Xạ trị triệt để cho bệnh nhân lớn tuổi mắc ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ có độ dung nạp tốt, an toàn và hiệu quả.

**Từ khóa:** Ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ, xạ trị triệt để, người lớn tuổi.

### Summary

**Objective:** To evaluate the efficacy and toxicity of definitive treatment in elderly patients ( $\geq 70$  years-old) with locally advanced cervical cancer. **Subject and method:** We reviewed 73 patients with locally advanced cervical cancer (stage IB3, IIA2, IIB-IVA) treated by curative intent from May 2018 to April 2019 at Hochiminh city Oncology Hospital. Definitive radiation therapy consisted of external beam radiation therapy (50Gy to whole pelvis, central shielding after 40Gy/fraction 2Gy) and brachytherapy 7Gy, 3 fractions were given in 59 patients. Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) with weekly cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>, 5 cycles concurrent with RT were given in 14 patients. Treatment toxicity and efficacy (overall survival) were analyzed. **Result:** All patients completed treatment. The 4-years overall survival rate was 56.4%. Acute diarrhea, hematological, urinary toxicity incidences were 27.6%, 31.5% and 9.6%. Long-term toxicity rate was 11.2%, included hemorrhagic cystitis, hemorrhagic proctitis and chronic diarrhea. **Conclusion:** Definitive treatment in elderly cervical cancer patients was safe and effective.

**Keywords:** Locally advanced cervical cancer, definitive treatment, radiation therapy, CCRT, elderly patients.

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 5/4/2023

Người phản hồi: Phan Thị Minh Phương, Email: bspuongminh1988@gmail.com - Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư cổ tử cung là một trong những loại ung thư thường gặp. Theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu (GLOBOCAN) 2020, tần suất mới mắc của ung thư cổ tử cung đứng hàng thứ 5 ở nữ giới trên toàn thế giới. Độ tuổi thường gặp nhất lúc chẩn đoán là 35 đến 44 tuổi, trong đó tỷ lệ bệnh nhân trên 70 tuổi chiếm 13,55%. Tại Việt Nam, số trường hợp mắc mới ghi nhận trong năm 2020 là 4.132 trường hợp, trong đó số trường hợp trên 70 tuổi là 1.100 trường hợp, chiếm 26,6%.

Xạ trị là mô thức điều trị chính cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ. Xạ trị triệt để bao gồm sự kết hợp giữa xạ trị ngoài vào vùng chậu và xạ trị áp sát vào tử cung - âm đạo, có hoặc không có hóa trị đồng thời.

Ở bệnh nhân lớn tuổi, việc điều trị có thể gặp trở ngại do các đặc điểm sinh học thay đổi theo tuổi và các bệnh lý mạn tính kèm theo. Điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng điều trị, kéo dài thời gian điều trị hoặc không thể hoàn thành được phác đồ điều trị do độc tính. Tuy nhiên, ảnh hưởng của tuổi lên sống còn đối với những bệnh nhân xạ trị hiện vẫn còn tranh cãi với nhiều luồng ý kiến khác nhau.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu hồi cứu này để trả lời cho câu hỏi "Hiệu quả của điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ ở người lớn tuổi như thế nào?" với mục tiêu: *Xác định tỷ lệ sống còn toàn bộ, các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn và độc tính của xạ trị lên những bệnh nhân này.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên tất cả bệnh nhân từ 70 tuổi trở lên mắc ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ (theo FIGO 2018) được xạ trị triệt để tại Khoa Xạ trị phụ khoa, Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh từ 01/5/2018 đến 30/4/2019. Chỉ nhận những bệnh nhân có giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai hoặc carcinôm tuyến, hoàn tất phác đồ xạ trị hoặc không hoàn tất phác đồ do biến chứng của điều trị mà không do bất kỳ nguyên nhân nào khác.

### 2.2. Phác đồ xạ trị

Xạ trị ngoài vào vùng chậu với các thể tích xạ bao gồm: Bướu, tử cung, một phần âm đạo, chu cung, hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ bụng (nếu có). Liều xạ trị ngoài là 50Gy, phân liều 2Gy, che chì đường giữa sau 40Gy, xạ mỗi ngày từ thứ 2 đến thứ 6. Kỹ thuật xạ trị ngoài là 3D-CRT. Xạ trị áp sát tử cung-âm đạo liều 7Gy vào điểm A 3 đợt, cách nhau 1 tuần, bắt đầu thực hiện từ sau khi xạ trị ngoài được 20 phân liều. Xạ trị áp sát kỹ thuật nạp nguồn sau, suất liều cao, mô phỏng bằng hình ảnh 2D (X-quang).

### 2.3. Phác đồ hóa trị

Bệnh nhân được hóa trị với cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> da mỗi tuần, liều tối đa là 70mg, thực hiện 5 chu kỳ. Chu kỳ đầu tiên thực hiện cùng ngày bắt đầu xạ trị ngoài. Bệnh nhân được xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan, thận, điện giải đồ trước mỗi chu kỳ hóa trị. Nếu không đủ tiêu chuẩn để hóa trị, bệnh nhân sẽ được hoãn lại 1 chu kỳ để đợi hồi phục. Ngưng hóa trị nếu biến chứng nặng và không hồi phục.

### 2.4. Đánh giá độc tính

Các biến chứng điều trị được đánh giá bằng khám lâm sàng và cận lâm sàng cần thiết, phân độ theo bảng phân loại CTCAE 5.0

### 2.5. Theo dõi

Sau khi xuất viện, bệnh nhân được tái khám định kỳ sau 1 tháng xuất viện, mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong 3 năm tiếp theo. Khi tái khám bác sĩ sẽ đánh giá tình trạng bệnh (đáp ứng, tiến triển, tái phát) và các tác dụng phụ của điều trị, có thể thực hiện một số xét nghiệm nếu cần, bác sĩ sẽ ghi vào hồ sơ hoặc phần mềm khám bệnh tại phòng khám. Bệnh nhân mất dấu được định nghĩa là bệnh nhân trễ hẹn tái khám hơn 6 tháng kể từ lần khám cuối và không liên lạc được qua điện thoại.

## 3. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Có tổng số 73 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu. Độ tuổi trung bình là 76,2 tuổi, thấp nhất là 70 tuổi, lớn nhất là 90 tuổi. Tất cả bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể tốt (ECOG = 0-2). Bệnh lý đồng

mắc thường gặp nhất là bệnh tim mạch chiếm 53,4%, sau đó là đái tháo đường chiếm 19,2%. Các đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được mô tả trong Bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân**

Đặc điểm		Số trường hợp	Tỷ lệ %
Tuổi	70-75	37	50,7
	76-80	23	31,5
	> 80	13	17,8
ECOG	0	32	43,8
	1	36	49,4
	2	5	6,8
Bệnh đồng mắc	Tim mạch	39	53,4
	Đái tháo đường	14	19,2
	Bệnh khác	22	30,1
Kích thước bướu	≤ 4cm	61	83,6
	> 4cm	12	16,4
Giai đoạn bệnh	IB3	1	1,4
	IIA2-IIIB	37	50,6
	IIIA-IIIC2	33	45,2
	IVA	2	2,8
Di căn hạch ổ bụng	Có	14	19,2
	Không	59	80,8

### 3.2. Hiệu quả điều trị

Có 59 bệnh nhân được xạ trị đơn thuần và 14 bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời triệt để, tất cả bệnh nhân đều hoàn tất phác đồ xạ trị. Trong số 14 bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời (nhóm tuổi 70-75 tuổi), có 13 bệnh nhân (92,8%) hoàn tất được 4-5 chu kỳ hóa trị. Thời gian điều trị trung bình là 47 ngày, trong đó có 6 bệnh nhân (chiếm 9,7%) có thời gian điều trị kéo dài trên 8 tuần.

Thời gian theo dõi trung bình của nghiên cứu là 30,44 tháng, trung vị là 36 tháng, tỷ lệ mất dấu là 15%. Khi kết thúc nghiên cứu có 34 bệnh nhân còn sống (33 bệnh nhân không bệnh, 1 bệnh nhân di căn xa), 28 bệnh nhân tử vong. Phần lớn các bệnh nhân tử vong không khai thác được tình trạng bệnh lý ung thư tại thời điểm tử vong do bệnh nhân không tái khám theo hẹn tại bệnh viện Ung Bướu hoặc tại các bệnh viện địa phương vì tình trạng phong tỏa do dịch COVID-19, do đó không đánh giá được chính xác thời gian sống còn không bệnh.

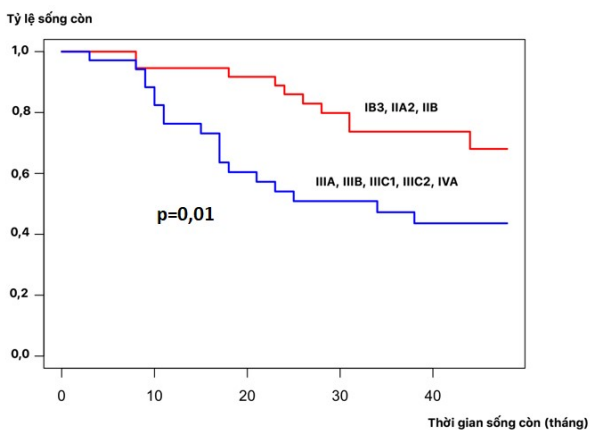
Sống còn toàn bộ 3 năm là 61,1% (KTC 95%: 50,3-74,1), sống còn toàn bộ 4 năm là 56,4% (KTC 95%: 50,1-81,1). Ở nhóm bệnh nhân hóa xạ trị đồng thời có sống còn toàn bộ 3 năm và 4 năm lần lượt là 84,6% (KTC 95%: 67,1-100) và 84,6% (KTC 95%: 67,1-100). Sống còn toàn bộ 3 năm và 4 năm của nhóm bệnh nhân xạ trị đơn thuần lần lượt là 57,2% (KTC 95%: 45,3-72,3) và 51,1% (KTC 95%: 38,4-68).

Nhóm bệnh nhân có giai đoạn ung thư theo FIGO từ giai đoạn III trở lên có nguy cơ tử vong cao gấp 2,7 lần so với nhóm IB3, IIA2, IIB, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (HR 2,7, KTC 95%: 1,2-5,8, p=0,01) (Biểu đồ 1).

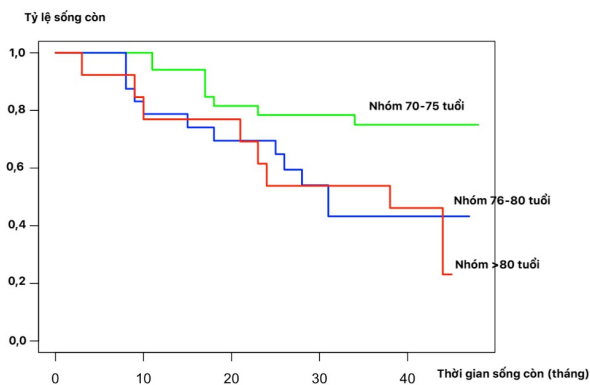
Nhóm bệnh nhân từ 76-80 tuổi có nguy cơ tử vong cao hơn nhóm 70-75 tuổi gấp 2,9 lần (HR = 2,9, KTC 95%: 1,2-7,1, p=0,02). Nhóm >80 tuổi có nguy cơ tử vong cao hơn nhóm 70-75 tuổi 3,2 lần (HR = 3,2, KTC 95%: 1,2-8,4, p=0,02). Sự khác biệt về nguy cơ tử vong ở các nhóm tuổi là có ý nghĩa thống kê, khi tuổi bệnh nhân tăng lên 1 tuổi thì nguy cơ tử vong tăng gấp 1,1 lần (HR = 1,1, KTC 95%: 1,0-1,2, p<0,01) (Biểu đồ 2).

Kích thước bướu có liên quan đến sống còn, khi kích thước bướu tăng lên 1cm, thì nguy cơ tử vong tăng lên 1,6 lần (HR = 1,6, KTC 95%: 1,1-2,4, p=0,02).

Các yếu tố như các bệnh lý đi kèm, BMI, tình trạng thiếu máu trong lúc điều trị, biến chứng sớm và biến chứng muộn sau xạ trị đều không có mối liên quan với tử vong.



**Biểu đồ 1.** Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh và sống còn toàn bộ



**Biểu đồ 2.** Mối liên quan của các nhóm tuổi và sống còn toàn bộ

**3.3. Độc tính điều trị**

Có 19 bệnh nhân (chiếm 29%) xảy ra biến chứng sớm của xạ trị, chủ yếu là tiêu chảy độ 1-3. Các biến

chứng do hóa xạ trị đồng thời thường gặp là các độc tính từ độ 1 đến độ 4: Thiếu máu (52,1%), giảm bạch cầu (4,2%), tổn thương thận cấp (9,6%), nôn ói (5,4%). Có 1 bệnh nhân (1,4%) viêm gan cấp sau thủ thuật gây mê để xạ trị áp sát, bệnh nhân không hồi phục và tử vong sau đó.

Số bệnh nhân có biến chứng muộn sau xạ trị tính chung là 11,2%, bao gồm viêm trực tràng xuất huyết (3,2%), viêm bàng quang xuất huyết (3,2%), tiêu chảy mạn tính (4,8%). Tất cả bệnh nhân đều được điều trị nội khoa, không có ca nào phải can thiệp ngoại khoa.

**4. Bàn luận**

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn tất phác đồ xạ trị triệt để. Nghiên cứu của Mitchell có đến 20% bệnh nhân từ 70-79 tuổi và 40% bệnh nhân từ 80 tuổi trở lên không được thực hiện xạ trị áp sát vì các bệnh lý đi kèm ảnh hưởng đến quá trình gây mê (50%), do những vấn đề về kỹ thuật (7%) và do bệnh tiến triển (14%), điều này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi [4].

Trong nghiên cứu này, thời gian xạ trị trung bình là 47 ngày, có 67 bệnh nhân xạ trị trong khoảng thời gian khuyến cáo chiếm 91,7% và chỉ có 6 bệnh nhân (chiếm 9,7%) xạ trị kéo dài trên 8 tuần. Điều này cho thấy khả năng dung nạp điều trị trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu là khá tốt. So sánh với nghiên cứu Weiping Wang trên 73 bệnh nhân ≥ 70 tuổi chỉ có 79,5% bệnh nhân xạ trị trong vòng 8 tuần [7].

Kết quả sống còn toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Vì hạn chế về thời gian theo dõi nên chúng tôi chưa tính được sống còn toàn bộ 5 năm để dễ so sánh hơn, nhưng theo phân tích tỷ lệ sống còn qua từng năm cho thấy từ năm thứ 3 trở đi, biến cố xảy ra trên bệnh nhân giảm hẳn so với 3 năm đầu tiên (Bảng 2).

**Bảng 2. Sống còn toàn bộ ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung lớn tuổi**

Tác giả	Số TH	Độ tuổi	Giai đoạn	SCTB 3 năm %	SCTB 4 năm %	SCTB 5 năm %
Mitchell	60	≥ 70	I-III			46,4
Lin MY	91	≥ 75	I-IV	66,6		54,5
Park JH	105	≥ 65	IB3-IVA			57,1
Wang W	73	≥ 70	IB-IVA			75,6
Nghiên cứu này	73	≥ 70	IB3-IVA	61,1	56,4	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sống còn toàn bộ 4 năm của nhóm hóa xạ trị đồng thời và nhóm xạ trị đơn thuần lần lượt là 84,6% và 51,1%. Nghiên cứu của Weiping Wang cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về sống còn toàn bộ 3 năm giữa hai nhóm hóa xạ trị đồng thời và xạ trị đơn thuần, lần lượt là 83,1% và 54,3% [7]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Nosaka ở bệnh nhân  $\geq 70$  tuổi cho kết quả sống còn toàn bộ 3 năm giữa hai nhóm hóa xạ trị đồng thời và xạ trị đơn thuần, lần lượt là 82,1% và 54,3%, không có ý nghĩa thống kê [5]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không so sánh sống còn giữa 2 nhóm bệnh nhân do đây là 2 đối tượng bệnh nhân khác nhau về độ tuổi, tổng trạng và không có sự lựa chọn ngẫu nhiên từ đầu. Tuy hóa xạ trị đồng thời là điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại chỗ nhưng trên thực tế, đa số bệnh nhân lớn tuổi được chỉ định xạ trị đơn thuần do tổng trạng kém, các bệnh lý kèm theo và cả tâm lý e ngại của bác sĩ điều trị khi chưa có những bằng chứng vững mạnh về ích lợi của hóa xạ trị đồng thời ở bệnh nhân lớn tuổi.

Các biến chứng sớm trong nghiên cứu của chúng tôi nhìn chung nhẹ hơn so với những nghiên cứu khác. Weiping Wang ghi nhận trong nghiên cứu của mình tỷ lệ biến chứng cấp độ 3-4 hệ huyết học, dạ dày ruột và thận niệu lần lượt là 31,5%, 19,1% và 12,3%. Trong nghiên cứu của Nosaka ghi nhận biến chứng cấp độ 3-4 nhiều hơn ở nhóm hóa xạ trị đồng thời là thiếu máu (35%), giảm bạch cầu (15%), tiêu chảy (10%).

Về biến chứng muộn, so sánh với các nghiên cứu khác cho thấy biến chứng muộn cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Theo Ming Yin Lin, biến chứng muộn độ 2 trở lên xảy ra trên bệnh nhân lớn tuổi trong nghiên cứu của tác giả này là: Bàn quang 5%, đường ruột 11% và âm đạo 27% [3]. Trong nghiên cứu của Shang-wen Cheng ghi nhận biến chứng muộn độ 3-4 lên trực tràng là 15%, ruột non là 8,9%, bàng quang là 2,5% [2]. So với nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi hơn của Trần Đặng Ngọc Linh, viêm trực tràng xuất huyết là 16,4%, viêm bàng quang xuất huyết là 1% cho thấy biến chứng muộn ở bệnh nhân lớn tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi không cao hơn [1].

## 5. Kết luận

Trước những lo ngại về khả năng dung nạp, hiệu quả điều trị và độc tính của xạ trị lên nhóm bệnh nhân lớn tuổi mắc ung thư cổ tử cung, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân này hoàn toàn có khả năng dung nạp tốt phác đồ xạ trị với hiệu quả tốt và biến chứng không cao. Ngoài ra, hóa xạ trị đồng thời triệt để cho thấy tỷ lệ sống còn toàn bộ khá cao. Do đó, chúng ta không nên "buông xuôi" mà nên đặt mục tiêu điều trị triệt để cho nhóm bệnh nhân lớn tuổi mắc ung thư cổ tử cung để người bệnh nhận được những lợi ích tốt nhất.

## Tài liệu tham khảo

1. Trần Đặng Ngọc Linh (2013) *Tái phát, di căn của ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB xạ trị đơn thuần*. Luận án tiến sĩ.
2. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Lin FJ (2003) *High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer*. Japanese journal of clinical oncology 33(5): 221-228.
3. Lin MY, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P, Narayan K (2016) *Carcinoma of the cervix in elderly patients treated with radiotherapy: patterns of care and treatment outcomes*. J Gynecol Oncol 27(6):e59. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e59.
4. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ (1998) *Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy*. Gynecol Oncol 71(2): 291-298.
5. Nosaka K, Shibata K, Utsumi F, Yoshida K, Niimi K, Sekiya R, Suzuki S, Kajiyama H, Kikkawa F (2016) *Feasibility and Benefit of Concurrent Chemoradiotherapy for Elderly Patients with Uterine Cervical Cancer*. Tumori. 2016 Dec 1;102(6):600-605. doi: 10.5301/tj.5000530.
6. Park JH, Kim YS, Ahn SD, Choi EK, Shin SS, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Yi SY, Nam JH (2010) *Concurrent Chemoradiotherapy or Radiotherapy Alone for Locally Advanced Cervical Cancer in Elderly Women*. Tumori Journal 96(6).
7. Wang W, Hou X, Yan J et al (2017) *Outcome and toxicity of radical radiotherapy or concurrent Chemoradiotherapy for elderly cervical cancer women*. BMC cancer 17(1): 510.