

# ĐỘC TÍNH PHÁC ĐỒ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI KỸ THUẬT VMAT VÀ ÁP SÁT 3D UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Đặng Thị Vân Anh<sup>1,✉</sup>, Tô Anh Dũng<sup>2</sup>, Trần Thị Huyền<sup>1</sup>, Đào Thị Thanh Nhân<sup>2</sup>  
Bùi Văn Giang<sup>3</sup>, Phùng Thị Huyền<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

<sup>3</sup>Đại học VinUni

Nghiên cứu nhằm mô tả một số độc tính của phác đồ hóa xạ trị đồng thời kỹ thuật xạ VMAT và áp sát 3D ung thư cổ tử cung. Nghiên cứu trên 73 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3 - IIC2 (FIGO 2018) điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin kết hợp xạ ngoài VMAT và áp sát 3D. Độc tính cấp và muộn được theo dõi và phân độ theo CTCAE v5.0. Kết quả cho thấy các độc tính cấp chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, mất ngủ, hạ tiểu cầu, tăng men gan, tăng creatinin chủ yếu độ 1, 2. Hạ bạch cầu đa nhân trung tính gặp độ 3, 4 nhưng không gây gián đoạn điều trị. Có mối liên quan giữa một số độc tính cấp với thể tích mô lành nhận xạ. Tỷ lệ độc tính muộn thấp. Xạ trường chiếu mở rộng không làm tăng đáng kể độc tính. Như vậy, độc tính của phác đồ hóa xạ đồng thời kỹ thuật xạ VMAT và áp sát 3D chủ yếu mức độ nhẹ, vừa và có thể kiểm soát được.

**Từ khóa:** Độc tính, hóa xạ đồng thời, xạ điều biến thể tích hình cung (VMAT), xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D (3D-IGBT), ung thư cổ tử cung.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là ung thư hay gặp thứ tư và cũng là nguyên nhân tử vong đứng thứ tư trên thế giới trong các bệnh ung thư ở nữ giới theo Globocan 2020. Ở những nước có thu nhập thấp và trung bình thấp thì tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung đứng hàng thứ hai ở nữ giới chỉ sau ung thư vú.<sup>1</sup>

Tại Việt Nam, ung thư cổ tử cung được dự đoán sẽ là 1 trong 5 ung thư hay gặp nhất ở nữ giới trong thập kỷ tới.<sup>2</sup>

Với ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ, hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị chuẩn được đưa vào hướng dẫn điều trị từ năm 1999 dựa trên một số thử nghiệm lâm sàng lớn.<sup>3</sup> Việc kết hợp hóa chất đồng thời với xạ trị đã làm

tăng độc tính cấp của điều trị khi so sánh với xạ trị đơn thuần. Phân tích gộp Cochrane từ 24 thử nghiệm lâm sàng trên 4921 bệnh nhân ung thư cổ tử cung đã cho thấy độc tính cấp trên hệ tạo huyết và độc tính cấp về tiêu hóa tăng một cách có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị hóa xạ đồng thời.<sup>4</sup> Những độc tính cấp như hạ bạch cầu đa nhân trung tính, buồn nôn, nôn, tiêu chảy có thể dẫn tới tăng nguy cơ trì hoãn điều trị và do đó có thể giảm tỷ lệ sống thêm.<sup>5</sup> Độc tính muộn của xạ trị cũng là một điều đáng lo ngại trong điều trị ung thư cổ tử cung do ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng sống của người bệnh. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận tỷ lệ độc tính độ 3, 4 ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung sau điều trị hóa xạ trị đồng thời là 10 - 18%.<sup>6</sup> Xạ trị điều biến liều (IMRT) và một bước tiến hơn nữa là xạ trị điều biến thể tích hình cung (VMAT) cùng với xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D (IGBT) áp dụng trong điều trị ung thư cổ tử cung là những kỹ thuật tiên bộ, không chỉ góp phần cải thiện

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Vân Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dr.dang411@gmail.com

Ngày nhận: 25/10/2022

Ngày được chấp nhận: 22/11/2022

kết quả điều trị bệnh mà còn giảm độc tính của xạ trị tới mô lành xung quanh.<sup>7</sup> Tại Việt Nam, việc áp dụng kỹ thuật xạ trị VMAT và xạ áp sát 3D trong ung thư cổ tử cung đã được triển khai trong những năm gần đây, tuy nhiên chưa có nghiên cứu ghi nhận những độc tính của phác đồ này trong điều trị ung thư cổ tử cung. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Độc tính phác đồ hóa xạ trị đồng thời kỹ thuật VMAT và áp sát 3D ung thư cổ tử cung” nhằm mô tả một số độc tính của phác đồ hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ ngoài VMAT kết hợp xạ áp sát 3D trong ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3 đến IIIC theo FIGO 2018 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, Hb trên 95 g/l, tiểu cầu trên 100 G/l chức năng gan bình thường, độ thanh thải creatinin trên 50ml/phút. Những bệnh nhân có tiền sử cắt tử cung bán phần, có chống chỉ định chụp cộng hưởng từ (MRI) hoặc nhiễm HIV, viêm gan virus B, C thể hoạt động sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

#### *Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

#### *Phương pháp chọn mẫu*

Chọn mẫu toàn bộ với cỡ mẫu gồm 73 bệnh nhân vào viện từ 1/7/2021 đến 15/12/2021 đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu.

#### *Điều trị*

Hóa chất: cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>/tuần, 5 tuần.

Xạ trị ngoài: xạ trị toàn khung chậu hoặc xạ trị trường chiếu mở rộng (trường hợp di căn  $\geq$  3 hạch chậu, và/hoặc di căn hạch chậu chung,

và/hoặc di căn hạch chủ bụng). Thê tích và liều lượng xạ ngoài được áp dụng theo phác đồ của EMBRACE II.<sup>8</sup> Liều xạ 45 Gy trong 25 phân liều, 5 phân liều mỗi tuần. Năng liều hạch đồng thời với hạch chậu lên 55 Gy trong 25 phân liều và hạch chậu chung hoặc hạch cạnh động mạch chủ bụng lên 57,5 Gy trong 25 phân liều. Xạ trị sử dụng kỹ thuật VMAT với CT mô phỏng. Bệnh nhân được chuẩn bị bàng quang (bệnh nhân cần đi tiểu hết và được uống 500ml nước trước khi mô phỏng hoặc xạ trị 1 giờ) và chuẩn bị trực tràng (bệnh nhân được sử dụng thuốc nhuận tràng trước mô phỏng và trong quá trình xạ trị). Chụp cắt lớp vi tính với chùm tia hình nón (CBCT) được thực hiện hàng tuần để kiểm tra tư thế người bệnh trước xạ trị.

Xạ áp sát: xạ áp sát được tiến hành sau xạ ngoài hoặc vào tuần thứ 5 của xạ ngoài. Bệnh nhân được chụp MRI tiểu khung trước khi thực hiện phân liều áp sát đầu tiên để đánh giá tổn thương cổ tử cung. Xạ áp sát sử dụng CT mô phỏng, lát cắt 2mm. Xạ áp sát trong khoang kết hợp cấm kim trong trường hợp u cổ tử cung còn xâm lấn mô cạnh cổ tử cung tại thời điểm xạ áp sát. Thê tích và liều lượng xạ trị được áp dụng theo hướng dẫn của GEC-ESTRO/ICRU 89.<sup>9</sup> Liều tương đương sinh học 2 Gy (EQD2) của xạ ngoài và xạ áp sát sẽ được quy đổi với  $\alpha/\beta = 10$  tại u và  $\alpha/\beta = 3$  tại cơ quan nguy cấp. Tổng thời gian điều trị của xạ ngoài và xạ áp sát giới hạn dưới 50 ngày để cải thiện hiệu quả điều trị.

#### *Đánh giá độc tính*

Độc tính cấp là những độc tính xuất hiện kể từ ngày bắt đầu điều trị đến thời điểm 3 tháng sau kết thúc xạ trị. Các độc tính cấp được ghi nhận gồm chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, mất ngủ, hạ tiểu cầu, hạ bạch cầu đa nhân trung tính, tăng men gan, tăng creatinine. Bệnh nhân được khám và đánh giá độc tính cấp hàng tuần trong quá trình xạ trị. Tất cả các

độc tính liên quan tới phác đồ điều trị được phân độ theo CTCAE v5.0.<sup>10</sup> Sau khi kết thúc xạ trị, bệnh nhân được khám định kỳ 3 tháng để theo dõi biến chứng muộn của xạ trị gồm viêm trực tràng, viêm bàng quang, viêm ruột, hẹp âm đạo. Biến chứng muộn là biến chứng xuất hiện sau thời điểm 3 tháng kể từ ngày kết thúc xạ trị.

### 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 (T-test so sánh trung bình, Mann-Whitney U so sánh trung vị,  $\chi^2$  so sánh tỉ lệ và kiểm định tính độc lập), các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p \leq 0,05$ . Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0.

### 4. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân được giải thích đầy đủ, việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện. Nghiên cứu chỉ nhằm nâng cao chất lượng điều trị. Không phân biệt đối xử với bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu. Thông tin cá nhân của người bệnh được mã hóa và bảo mật. Những

biến chứng trong và sau điều trị được xử trí theo phác đồ. Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức của nhà trường. Giấy chứng nhận số 456/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 19/04/2021 với mã số IRB-VN01.001/IRB00003121/FWA 00004148.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu tuyển bệnh từ tháng 7/2021 đến tháng 12/2021 với 73 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Bệnh nhân được chẩn đoán chủ yếu ở giai đoạn IIIC1 chiếm 57,5% (42 bệnh nhân). Phần lớn bệnh nhân có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy (82,2%). Về điều trị, phần lớn (94,5%) bệnh nhân điều trị đủ 5 đợt hóa trị hàng tuần, chỉ có 4 bệnh nhân (5,5%) điều trị 4 đợt hóa trị hàng tuần. Trung vị thời gian điều trị là 46 ngày (42 - 58). Có 20 bệnh nhân (27,4%) được xạ trị trường chiếu mở rộng. Hầu hết bệnh nhân được xạ trị áp sát trong khoang (93,2%), chỉ có 5 bệnh nhân (6,8%) được điều trị xạ áp sát trong khoang kết hợp cấy kim trong mô.

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân**

	Đặc điểm	Số lượng BN (tỉ lệ %)
	Trung bình tuổi (năm)	50 ± 11
Giai đoạn FIGO 2018	IB3	6 (8,2%)
	IIA	5 (6,8%)
	IIB	8 (11%)
	IIIB	1 (1,4%)
	IIIC1	42 (57,5%)
	IIIC2	11 (15,1%)
Mô bệnh học	UTBM vảy	60 (82,2%)
	UTBM tuyến	11 (15,1%)
	UTBM tuyến-vảy	2 (2,7%)

Đặc điểm		Số lượng BN (tỉ lệ %)
Trung vị tổng thời gian điều trị		46 (42 - 58)
Tổng thời gian điều trị ≤ 50 ngày		64 (89%)
Tổng thời gian điều trị > 50 ngày		9 (11%)
Số đợt hóa trị	4 đợt	4 (5,5%)
	5 đợt	69 (94,5%)
Xạ trường chiếu mở rộng		20 (27,4%)
Ruột non (cm <sup>3</sup> )	V15Gy	779,7 (87,6 - 2037,5)
	V30Gy	348,8 ± 122,95
	V40Gy	147,4 ± 67,9
	V50Gy	0,1 (0 - 32,3)
Đại tràng sigma (%)	V30 Gy	97,6 (65 - 100)
	V40Gy	83,8 (17,6 - 99,99)
	V50Gy	0 (0 - 30,2)
Bàng quang (%)	V30Gy	94,4 (63,96 - 100)
	V40Gy	67,9 ± 11,8
	V50Gy	0 (0 - 23,1)
Trực tràng (%)	V30Gy	97 (74,3 - 100)
	V40Gy	91,8 (67,1 - 99,98)
	V50Gy	0 (0 - 17,6)
Liều trung bình tủy xương (Gy)		27,8 ± 1,5
Trung vị V43 Gy cơ thể (cm <sup>3</sup> )		1588,95 (1214,8 - 2574,8)
Áp sát trong khoang		68 (93,2%)
Áp sát trong khoang + cấm trong mô		5 (6,8%)
Tổng liều EQD2 D90 CTV-HR (Gy)		90,1 (86,8 - 99,6)
Tổng liều EQD2 D98 CTV-HR (Gy)		81,4 (78,1 - 87,9)
Tổng liều EQD2 D98 CTV-IR (Gy)		62,2 (59,3 - 68)
Tổng liều EQD2 D2cm <sup>3</sup> Bàng quang (Gy)		75,8 ± 6,1
Tổng liều EQD2 D2cm <sup>3</sup> Trực tràng (Gy)		55,2 ± 5,2
Tổng liều EQD2 D2cm <sup>3</sup> Đại tràng sigma (Gy)		62,1 ± 4
Tổng liều EQD2 D2cm <sup>3</sup> Ruột non (Gy)		54 ± 4,7

## 2. Độ tính cấp

### Một số độc tính cấp thường gặp

Các độc tính cấp như chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, mất ngủ đều gặp ở bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu, tuy nhiên chủ yếu độ 1, 2. Độc tính về gan, thận có tỉ lệ rất thấp, chủ yếu độ 1 (15,1% ở gan và 8,2% ở thận). Hạ

tiểu cầu và hạ bạch cầu đa nhân trung tính là hai độc tính trên hệ tạo huyết hay gặp trong quá trình hóa xạ trị đồng thời. Hạ tiểu cầu chủ yếu ở độ 1 (52,1%), chỉ có 3 bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 2 (4,1%). Trong khi đó hạ bạch cầu đa nhân trung tính gặp cả độ 3 (26%) và độ 4 (6,8%).

**Bảng 2. Độ tính cấp (CTCAE v5.0)**

Độc tính cấp	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Chán ăn	16 (21,9%)	50 (68,5%)	5 (6,8%)	0	0
Buồn nôn	19 (26%)	42 (57,5%)	1 (1,4%)	0	0
Nôn	21 (28,8%)	10 (13,7%)	2 (2,7%)	0	0
Tiêu chảy	17 (23,3%)	14 (19,2%)	1 (1,4%)	0	0
Mệt mỏi	39 (53,4%)	27 (37%)	7 (9,6%)	0	0
Mất ngủ	31 (42,5%)	31 (42,5%)	2 (2,7%)	0	0
Hạ tiểu cầu	38 (52,1%)	3 (4,1%)	0	0	-
Hạ BCĐNTT	16 (21,9%)	20 (27,4%)	19 (26%)	5 (6,8%)	-
Tăng men gan	11 (15,1%)	2 (1,4%)	0	0	-
Tăng creatinine	6 (8,2%)	0	0	0	-

### Liên quan độc tính cấp với trường chiếu xạ

So sánh mối tương quan giữa mức độ của độc tính cấp giữa nhóm xạ toàn khung chậu và nhóm xạ trị trường chiếu mở rộng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ chán ăn, nôn, tiêu chảy, mất ngủ từ độ 2

trở lên, và tỉ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3, 4. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân xạ trường chiếu mở rộng có tỉ lệ độc tính buồn nôn, mệt mỏi độ 2 trở lên và tỉ lệ hạ tiểu cầu cao hơn so với nhóm xạ toàn khung chậu.

**Bảng 3. Liên quan độc tính cấp với trường chiếu xạ**

Độc tính	Nhóm NC (n = 73)	Xạ toàn khung chậu (n = 53)	Xạ trường chiếu mở rộng (n = 20)	p
Chán ăn ≥ độ 2	55 (75,3%)	37 (69,8%)	18 (90%)	0,126
Buồn nôn ≥ độ 2	43 (58,9%)	27 (50,9%)	16 (80%)	<b>0,024</b>
Nôn ≥ độ 2	12 (16,4%)	7 (13,2%)	5 (25%)	0,29
Tiêu chảy ≥ độ 2	15 (20,5%)	9 (17%)	6 (30%)	0,329

Độc tính	Nhóm NC (n = 73)	Xạ toàn khung chậu (n = 53)	Xạ trường chiếu mở rộng (n = 20)	p
Mệt mỏi ≥ độ 2	34 (46,6%)	20 (37,7%)	14 (70%)	<b>0,014</b>
Mất ngủ ≥ độ 2	33 (45,2%)	24 (45,3%)	9 (45%)	0,983
Hạ tiểu cầu	41 (56,2%)	25 (47,2%)	16 (80%)	0,012
Hạ bạch cầu ĐNTT độ 3, 4	24 (32,9%)	15 (28,3%)	9 (45%)	0,176

#### Liên quan độc tính cấp với thể tích chiếu xạ

Khi so sánh trung bình và trung vị của thể tích mô lành nhận liều xạ giữa các nhóm mức độ độc tính cấp trong quá trình hóa xạ trị, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thể tích cơ thể nhận liều 43 Gy và 50 Gy giữa nhóm bệnh nhân có triệu chứng mệt mỏi từ độ 2 trở lên và nhóm không

mệt mỏi hoặc mệt mỏi độ 1. Đồng thời cũng ghi nhận có sự khác biệt về thể tích V15 Gy, V30 Gy và V40 Gy của ruột non giữa các nhóm mức độ chán ăn. Về độc tính tiêu chảy, nhóm có tiêu chảy có V43 Gy cơ thể, V30, 40 Gy của đại tràng sigma, V30, 40 Gy của trực tràng cao hơn so với nhóm không tiêu chảy.

**Bảng 4. Liên quan một số độc tính cấp và thể tích chiếu xạ**

Mệt mỏi	< độ 2 (n = 39)	≥ độ 2 (n = 34)	p
Trung vị V43 Gy cơ thể (cm <sup>3</sup> )	1534,1	1698,8	0,043
Trung vị V50 Gy cơ thể (cm <sup>3</sup> )	57,5	135	0,007
Chán ăn	< độ 2 (n = 18)	≥ độ 2 (n = 55)	p
Trung vị V15 Gy ruột non (cm <sup>3</sup> )	550	857,8	0,006
Trung bình V30 Gy ruột non (cm <sup>3</sup> )	282,3 ± 128,1	370,6 ± 114,2	0,007
Trung bình V40 Gy ruột non (cm <sup>3</sup> )	115,7 ± 68	157,8 ± 65,2	0,021
Tiêu chảy	Không (n = 41)	Có (n = 32)	p
Trung vị V43 Gy cơ thể (cm <sup>3</sup> )	1534,1	1702,3	0,03
Trung vị V30 Gy đại tràng sigma (%)	96,3	99,2	0,027
Trung vị V40 Gy đại tràng sigma (%)	72,4	88,8	0,02
Trung vị V30 Gy trực tràng (%)	95,1	99,2	0,016
Trung vị V40 Gy trực tràng (%)	90,2	94	0,044

### 3. Độc tính muộn

Với thời gian theo dõi trung vị là 9 tháng (7 - 12 tháng), có 1 bệnh nhân xuất hiện đi ngoài phân máu mức độ nhẹ (viêm trực tràng độ 2), 5 bệnh nhân có biểu hiện đau bụng không thường xuyên mức độ nhẹ (theo dõi viêm ruột

sau xạ trị), không có bệnh nhân có biểu hiện viêm bàng quang. Có một tỉ lệ nhỏ (8,2%) bệnh nhân hẹp âm đạo ở mức độ 3 gây cản trở thăm khám lâm sàng.

**Bảng 5. Độc tính muộn (CTCAE v5.0)**

Độc tính muộn	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Viêm trực tràng	3 (4,1%)	1 (1,4%)	0	0	0
Viêm bàng quang	0	0	0	0	0
Viêm ruột	6 (8,2%)	0	0	0	0
Hẹp âm đạo	44 (60,3%)	23 (31,5%)	6 (8,2%)	-	-

#### IV. BÀN LUẬN

Xạ trị điều biến thể tích hình cung (VMAT) là một bước tiến mới của xạ trị điều biến liều được mô tả lần đầu năm 2007. Đây là kỹ thuật mà đầu máy gia tốc quay liên tục trong quá trình phát xạ đồng thời với sự thay đổi của 3 yếu tố là tốc độ quay của đầu máy xạ, hình dạng trường chiếu do sự chuyển động của ống chuẩn trực đa lá, suất liều xạ. Chính nhờ vậy mà VMAT có thể tối ưu hóa khả năng phân bố liều phù hợp với hình dạng u, giảm liều tại cơ quan nguy cấp đồng thời giảm thời gian phát tia và liều xạ do máy phát ra (được gọi là đơn vị máy - MU).<sup>11</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể tích nhận liều xạ 43 Gy (95% liều chỉ định) có trung vị là 1588cm<sup>3</sup>. Năm 2021, tác giả Seppenwoolde và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu so sánh thể tích và liều xạ trên 48 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT, VMAT theo phác đồ EMBRACE I và VMAT theo phác đồ EMBRACE II. Kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân được xạ trị kỹ thuật 3D-CRT thể tích nhận liều 43 Gy (V43 Gy) khoảng 2500cm<sup>3</sup>, nhóm xạ kỹ thuật VMAT theo phác đồ EMBRACE I là 2000cm<sup>3</sup> và nhóm xạ kỹ thuật VMAT theo phác đồ EMBRACE II là khoảng 1800cm<sup>3</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi xác định thể tích điều trị và liều lượng xạ trị theo phác đồ EMBRACE II, do vậy V43 Gy thấp, trong đó những bệnh nhân xạ trường chiếu mở rộng (N=20) V43 Gy có trung vị là 1941,9 cm<sup>3</sup> còn nhóm xạ toàn khung chậu (N=53) V43 Gy có trung vị là 1448 cm<sup>3</sup>.

Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Seppenwoolde và cộng sự trong đó V43 Gy ở nhóm xạ trường chiếu mở rộng khoảng 2250cm<sup>3</sup>, còn V43 Gy ở nhóm xạ toàn khung chậu là khoảng 1600cm<sup>3</sup>. Việc giảm V43 Gy đồng nghĩa với việc giảm thể tích bị chiếu xạ và như vậy giảm độc tính điều trị. Kết quả về liều V30 Gy của trực tràng và bàng quang trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Renard-Oldrini và cộng sự (2015). Trong nghiên cứu này, tác giả Renard so sánh liều xạ giữa kỹ thuật VMAT với 3D-CRT và với xạ trị cắt lớp (TOMO). Kết quả nhóm xạ trị kỹ thuật VMAT có V30 Gy trực tràng là 97,2%; V30 Gy của bàng quang là 85,9%.<sup>13</sup> Tuy nhiên, liều V40 Gy tại cơ quan nguy cấp trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của một số tác giả do việc mở biên ra thể tích bia nội tại (ITV) trong nghiên cứu của chúng tôi thường lớn hơn để đảm bảo liều xạ bao phủ được thể tích điều trị khi có sự thay đổi của thể tích bàng quang trong quá trình xạ trị.<sup>14</sup>

Việc sử dụng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong điều trị ung thư cổ tử cung đã đánh dấu bước tiến bộ lớn trong xạ trị áp sát ung thư cổ tử cung. Nhờ vậy, tổng liều xạ EQD2 tại thể tích bia lâm sàng nguy cơ cao (HR-CTV) của chúng tôi đạt được khá cao (trung vị là 90,1 Gy, liều thấp nhất là 86,8 Gy), trong khi đó tổng liều EQD2 tại cơ quan nguy cấp khá thấp (D2cc bàng quang < 80 Gy và D2cc trực tràng và đại tràng sigma đều < 65 Gy). Điều này sẽ góp

phần tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị cũng như kiểm soát khối u tại chỗ, đồng thời giảm biến chứng muộn tại bàng quang và trực tràng.

Độc tính cấp tính trong nghiên cứu của chúng tôi như chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, mất ngủ thường xuất hiện trong quá trình hóa xạ trị, tuy nhiên ở mức độ nhẹ, bệnh nhân có thể dung nạp được và không gây gián đoạn xạ trị và hóa trị. Tương tự với kết quả từ nghiên cứu của Toita và cộng sự (2012) trên 71 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được điều trị hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>da/tuần, tỉ lệ chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt mỏi thường xuất hiện trong quá trình điều trị nhưng chủ yếu ở độ 1 và độ 2; tỉ lệ độc tính độ 3 rất thấp dưới 5%.<sup>15</sup> Tỉ lệ tăng creatinine trong nghiên cứu của chúng tôi là 8,6% và chỉ có tăng độ 1. Ở những bệnh nhân xạ trị trường chiếu mở rộng, một phần thể tích thận sẽ bị chiếu xạ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 20 bệnh nhân (27,4%) được xạ trường chiếu mở rộng nhưng khi so với nghiên cứu của tác giả Toita (không có xạ trường chiếu mở rộng), tỉ lệ tăng creatinine của tác giả Toita cao hơn và có cả độ 2 và 3. Điều này có thể cho thấy độc tính tăng creatinine không liên quan tới trường chiếu xạ mà có thể được lý giải do liên quan tới độc tính của cisplatin trên thận.

Độc tính cấp hệ tạo huyết hay gặp là hạ bạch cầu đa nhân trung tính và hạ tiểu cầu. Hạ tiểu cầu chủ yếu ở độ 1, độ 2. Hạ bạch cầu đa nhân trung tính có thể gặp độ 3, 4 và trong nhiều nghiên cứu đây là nguyên nhân trì hoãn điều trị hóa chất.<sup>16</sup> Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào trì hoãn hóa chất do hạ bạch cầu đa nhân trung tính bởi độc tính này xuất hiện chủ yếu ở thời điểm sau kết thúc 5 tuần hóa chất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 bệnh nhân dừng điều trị tuần 5 hóa chất do hạ tiểu cầu. Phân tích gộp của tác giả Zhou và cộng sự (2021) chỉ ra rằng xạ trị IMRT/VMAT có thể bảo

vệ tủy xương, giúp giảm liều tủy xương và giảm độc tính về huyết học.<sup>17</sup> Theo tác giả Kumar và cộng sự (2019), độc tính huyết học độ 4 có liên quan tới liều trung bình tủy xương vùng chậu > 31 Gy.<sup>18</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều trung bình của tủy xương khá thấp  $27,8 \pm 1,5$  Gy, tuy nhiên chúng tôi chưa nhận thấy có mối liên quan giữa liều trung bình tủy xương với mức độ hạ bạch cầu đa nhân trung tính và tiểu cầu. Từ nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy rằng bạch cầu đa nhân trung tính thường hạ độ 3, 4 ở cuối tuần điều trị thứ 6 tức là khoảng 1, 2 tuần sau khi đã thực hiện hết tuần thứ 5 cisplatin và có xu hướng hồi phục ở tuần thứ 7, 8. Như vậy sau khi kết thúc 5 tuần hóa chất, người bệnh vẫn cần được tiếp tục theo dõi các độc tính về huyết học.

Khi so sánh giữa hai nhóm xạ trị trường chiếu mở rộng và xạ trị toàn khung chậu về mức độ độc tính, chỉ có triệu chứng buồn nôn, mệt mỏi và hạ tiểu cầu là có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên phần lớn độc tính buồn nôn và mệt mỏi ở độ 2 và hạ tiểu cầu độ 1. Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu về xạ trị trường chiếu mở rộng của một số tác giả trước đó.<sup>19</sup> Điều này có thể cho thấy, với kỹ thuật xạ trị VMAT, việc áp dụng xạ trị trường chiếu mở rộng không làm tăng độc tính cấp so với xạ toàn khung chậu một cách có ý nghĩa. Một số độc tính như mệt mỏi, buồn nôn, hạ tiểu cầu có thể tăng nhưng chủ yếu là ở mức độ 1, 2 và có thể kiểm soát được.

Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận có sự khác biệt về thể tích mô lành (thể tích cơ thể, ruột non, đại tràng sigma, trực tràng) nhận liều xạ giữa các nhóm mức độ độc tính khác nhau (gồm mệt mỏi, chán ăn, tiêu chảy). Nghiên cứu của tác giả Seppenwoodle và cộng sự (2021) cũng chỉ ra rằng có mối liên quan giữa liều xạ tại mô lành và độc tính cấp trong điều trị hóa xạ trị ung thư cổ tử cung.<sup>12</sup> Nghiên cứu của Reijtenbagh và cộng sự (2020) cho thấy liều xạ



tại trực tràng cao một cách có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tiêu chảy so với nhóm không tiêu chảy.<sup>20</sup> Do vậy, việc áp dụng những tiến bộ của xạ trị (xạ VMAT và áp sát 3D) sẽ giúp giảm thể tích cơ quan nguy cấp nhận liều xạ nhờ vậy giảm tỉ lệ độc tính cấp nghiêm trọng.

Với thời gian theo dõi trung vị là 9 tháng (7 - 12 tháng), nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân viêm trực tràng chảy máu độ 2, bệnh nhân này được xạ trị áp sát trong khoang kết hợp với cấy kim trong mô. Không có bệnh nhân gặp độc tính muộn độ 3 trên trực tràng và bàng quang. Biến chứng hẹp âm đạo độ 3 gặp trên 6 bệnh nhân (chiếm 8,2%), trong số đó có 3 bệnh nhân có u xâm lấn âm đạo 1/3 giữa và dưới tại thời điểm chẩn đoán. Theo nghiên cứu EMBRACE-I, là nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm trên quy mô lớn về xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong ung thư cổ tử cung, biến chứng muộn của xạ trị trên bàng quang, tiêu hóa, âm đạo lần lượt 6,8%, 8,5%, 5,7%.<sup>21</sup> Các nghiên cứu này đều cho thấy việc áp dụng xạ trị áp sát 3D trong ung thư cổ tử cung giúp giảm biến chứng muộn của xạ trị do giảm được liều xạ vào cơ quan nguy cấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều D2cc tại bàng quang, trực tràng, đại tràng sigma đều thấp (tổng liều EQD2 tương ứng là 75,8; 55,2; 62,1 Gy), do vậy ghi nhận tỉ lệ độc tính muộn của xạ trị thấp. Tuy nhiên hạn chế của nghiên cứu là có thời gian theo dõi ngắn, cần tiếp tục theo dõi và thu thập thêm dữ liệu về độc tính muộn để khẳng định vai trò của phác đồ xạ VMAT kết hợp xạ áp sát 3D trong giảm độc tính muộn của xạ trị.

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ trị VMAT kết hợp xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ giúp giảm thể tích cơ

quan nguy cấp nhận liều xạ cao do vậy có thể giảm độc tính của phác đồ. Độc tính cấp của phác đồ gồm chủ yếu các độc tính toàn thân (mệt mỏi, mất ngủ), độc tính tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy) và các độc tính huyết học (hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu). Các độc tính này chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa. Có sự liên quan giữa một số độc tính cấp với liều và thể tích cơ quan nguy cấp bị chiếu xạ. Về độc tính muộn của xạ trị, nghiên cứu có ghi nhận một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân có biến chứng muộn của xạ trị như viêm ruột, viêm trực tràng, chít hẹp âm đạo ở thời điểm 9 tháng sau xạ trị, tuy nhiên cần theo dõi thêm để đánh giá mối tương quan giữa biến chứng muộn với liều và thể tích chiếu xạ tại cơ quan nguy cấp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cancer today. Accessed July 15, 2022. <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Nguyen SM, Deppen S, Nguyen GH, Pham DX, Bui TD, Tran TV. Projecting Cancer Incidence for 2025 in the 2 Largest Populated Cities in Vietnam. *Cancer Control*. 2019; 26(1): 1073274819865274. doi:10.1177/1073274819865274.
3. NCI Urges Chemo-RT Combination for Invasive Cervical Cancer. 1999; 8(4). Accessed August 13, 2022. <https://www.cancernetwork.com/view/nci-urges-chemo-rt-combination-invasive-cervical-cancer>.
4. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD002225. doi:10.1002/14651858.CD002225.pub2.
5. Ramey SJ, Asher D, Kwon D, et al. Delays in definitive cervical cancer treatment: An analysis of disparities and overall survival impact. *Gynecol Oncol*. 2018; 149(1): 53-62. doi:10.1016/j.ygyno.2017.12.010.

6. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26(35): 5802-5812. doi:10.1200/JCO.2008.16.4368.
7. Mayadev JS, Ke G, Mahantshetty U, Pereira MD, Tarnawski R, Toita T. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 32(3): 436-445. doi:10.1136/ijgc-2021-003001.
8. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018; 9: 48-60. doi:10.1016/j.ctro.2018.01.001.
9. International Commission on Radiation Units and Measurements. *Journal of the ICRU*. 2013; 13(1-2): NP.2-NP. doi:10.1093/jicru/ndw028.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Published online 2017: 155.
11. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*. 2008; 35(1): 310-317. doi:10.1118/1.2818738.
12. Seppenwoolde Y, Majercakova K, Buschmann M, et al. Early morbidity and dose-volume effects in definitive radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer: a prospective cohort study covering modern treatment techniques. *Strahlenther Onkol*. 2021; 197(6): 505-519. doi:10.1007/s00066-021-01781-6.
13. Renard-Oldrini S, Guinement L, Salleron J, et al. [Dosimetric comparaison between VMAT and tomotherapy with para-aortic irradiation for cervix carcinoma]. *Cancer Radiother*. 2015; 19(8): 733-738. doi:10.1016/j.canrad.2015.05.031.
14. Bai W, Kou C, Yu W, et al. Dosimetric comparison of volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 7179-7186. doi:10.2147/OTT.S178336.
15. Toita T, Kitagawa R, Hamano T, et al. Feasibility and acute toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) with high-dose rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) and 40-mg/m<sup>2</sup> weekly cisplatin for Japanese patients with cervical cancer: results of a Multi-Institutional Phase 2 Study (JGOG1066). *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22(8): 1420-1426. doi:10.1097/IGC.0b013e3182647265.
16. Ikushima H, Osaki K, Furutani S, et al. Chemoradiation therapy for cervical cancer: toxicity of concurrent weekly cisplatin. *Radiat Med*. 2006; 24(2): 115-121. doi:10.1007/BF02493277.
17. Zhou P, Zhang Y, Luo S, Zhang S. Pelvic bone marrow sparing radiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2021; 165: 103-118. doi:10.1016/j.radonc.2021.10.015.
18. Kumar T, Schernberg A, Busato F, et al. Correlation between pelvic bone marrow radiation dose and acute hematological toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 6285-6297. doi:10.2147/CMAR.S195989.
19. Huang X, Fang M, Zhu L, et al. Clinical Observation of Prophylactic Extended-Field Intensity-Modulated Radiation Therapy with Synchronous Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e930457. doi:10.12659/MSM.930457.
20. Reijtenbagh DMW, Godart J, Mens JWM, Heijkoop ST, Heemsbergen WD, Hoogeman MS.

Patient-reported acute GI symptoms in locally advanced cervical cancer patients correlate with rectal dose. *Radiotherapy and Oncology*. 2020; 148: 38-43. doi:10.1016/j.radonc.2020.03.035.

21. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al.

MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2021; 22(4): 538-547. doi:10.1016/S1470-2045(20)30753-1.

## Summary

### TOXICITY OF CHEMORADIATION USING VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY FOLLOWING 3D BRACHYTHERAPY IN CERVICAL CANCER

This study described the toxicity of chemoradiation using VMAT technique and 3D image-guided brachytherapy used to treat locally advanced cervical cancer. A total of 73 patients with stage IB3 - IIC2 (FIGO 2018) were treated with chemoradiation with weekly cisplatin and radiation therapy using the VMAT technique and 3D image-guided brachytherapy following protocol EMBRACE II. Acute toxicity and late morbidity were assessed by CTCv5.0. Acute toxicities including anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, insomnia, thrombocytopenia, elevated AST/ALT, and elevated creatinine mostly were grades 1 and 2. Grade 3 and 4 neutropenia was observed in 24 patients (32.9%) and did not interrupt treatment. The extended field radiation therapy did not significantly increase toxicity. There was an association between some acute toxicities and the dose-volume of organs at risk. There was a low rate of late morbidity at a median of 9 months after treatment. In conclusion, the toxicity of chemoradiation using the VMAT technique and 3D image-guided brachytherapy was mainly mild, moderate, and can be tolerated.

**Keywords:** Toxicity, chemoradiation therapy, volumetric modulated arc therapy (VMAT), 3D image-guided brachytherapy (3D-IGBT), cervical cancer.