

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN TIẾN QUANG

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG XẠ TRỊ ÁP SÁT SUẤT LIỀU CAO
KẾT HỢP XẠ NGOÀI VÀ CISPLATIN ĐIỀU TRỊ UNG TH-
CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN IIB - IIIB**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2013

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một trong ba ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên toàn thế giới. Năm 2008, có 529.800 ca mới mắc UT CTC (chiếm 9% tổng số mới mắc do các ung thư) và 275.100 ca tử vong (chiếm 8% tổng số chết vì ung thư), trong tổng số các ca chết vì UT CTC thì Châu Phi có 53.000 ca, vùng Mỹ la tinh và Caribe (31.700 ca), Châu Á (159.800 ca). Hơn 85% các trường hợp mới mắc và tử vong ở các nước đang phát triển [30].

Tại Việt Nam, theo kết quả ghi nhận ung thư tại Hà nội trong 20 năm (1988 đến 2007), trong số 28.672 số trường hợp phụ nữ bị ung thư thì có 2.093 trường hợp ung thư cổ tử cung chiếm 7,3% tổng số ung thư ở nữ với tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi ASR là 6,8/100.000 dân [10].

Mặc dù, các biện pháp sàng lọc, phát hiện sớm ung thư CTC đã được áp dụng nhưng tỷ lệ ung thư CTC giai đoạn muộn không mổ được (IIB, III) vẫn chiếm trên 50% số trường hợp ung thư CTC mới. Đối với các giai đoạn sớm, ung thư CTC có tỷ lệ chữa khỏi cao bằng phẫu thuật hoặc xạ trị đơn thuần, hoặc phối hợp cả hai phương pháp [17],[23],[24]. Tuy nhiên, các bệnh nhân ở giai đoạn muộn như IIB, III có kết quả điều trị tại vùng thấp và thường xuất hiện tái phát di căn xa, chính điều này đã thúc đẩy các nghiên cứu mới tìm ra các hướng điều trị hiệu quả hơn với những trường hợp bệnh lan rộng, một trong những phác đồ được đề cập đến đó là hoá chất kết hợp với xạ trị đồng thời. Vai trò của hoá chất đồng thời với xạ trị nhằm mục đích làm tăng độ nhạy cảm của u với xạ trị đồng thời có tác dụng tiêu diệt các tổn thương vi di căn [33],[36],[99]. Một loạt các thử nghiệm tiến cứu đã chỉ ra rằng hoá chất

đặc biệt là Cisplatin kết hợp đồng thời với xạ trị cho kết quả có ý nghĩa so với xạ trị đơn độc [80],[101],[121].

Trong thực hành xạ trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB- IIIb có sự phối hợp giữa xạ ngoài và xạ trong, đối với xạ ngoài người ta sử dụng máy gia tốc với chùm photon, còn đối với xạ trong có thể sử dụng xạ trị áp sát suất liều thấp bằng nguồn Radium 226, Cesium 137 với kỹ thuật nạp nguồn sau hoặc sử dụng xạ trị áp sát suất liều cao bằng nguồn Ir-192 [5],[25]. Tuy nhiên, trong những năm gần đây nhờ sự phát triển của công nghệ điện tử và máy tính xạ trị áp sát suất liều cao với nguồn Ir-192 đã dần thay thế xạ trị áp sát suất liều thấp. Đối với các bệnh nhân điều trị bằng xạ trị áp sát suất liều thấp, mỗi lần xạ trị bệnh nhân phải nằm liên tục trong buồng cách ly từ 30-40 giờ, trong khi đó với các bệnh nhân điều trị bằng xạ trị áp sát suất liều cao Ir-192 sử dụng hệ thống tính liều hiện đại, mức độ cố định bệnh nhân tốt hơn, mỗi lần điều trị chỉ kéo dài không quá 30 phút và khả năng kiểm soát tại chỗ, tại vùng tốt [2],[9],[16],[54]. Tại Bệnh viện K, xạ trị áp sát liều cao bắt đầu được áp dụng trong điều trị ung thư CTC từ tháng 8/2008, bước đầu đem lại kết quả điều trị khả quan, thời gian điều trị ngắn, tỷ lệ biến chứng mức độ nặng thấp. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài "**Nghiên cứu ứng dụng xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIb**" với mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIb.

2. Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ ngoài và Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIb.

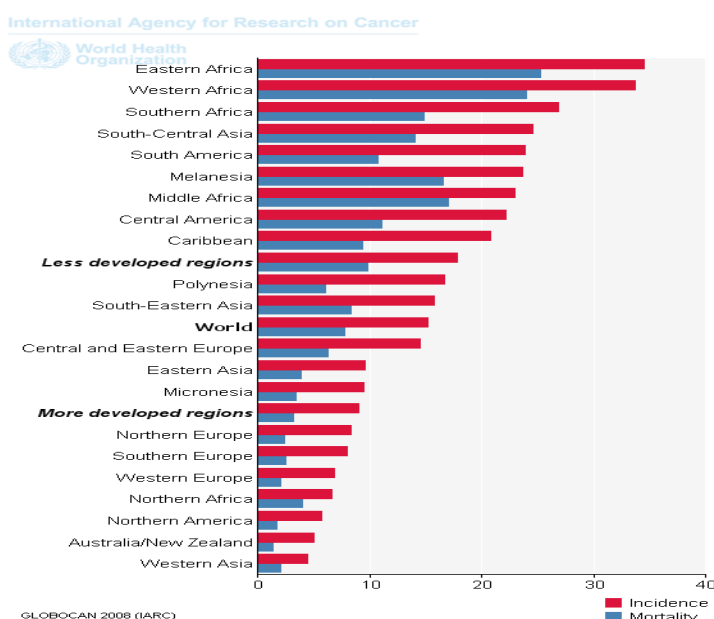
CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. GÁNH NẶNG CỦA UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Gánh nặng do ung thư trên toàn thế giới ngày càng cao do sự gia tăng tuổi thọ, tăng trưởng dân số, thói quen ăn uống, hút thuốc lá, lối sống. Theo GLOBOCAN 2008, mỗi năm có khoảng 12.700.000 trường hợp mới mắc và 7.600.000 ca tử vong do ung thư. Trong số này, có 56% các trường hợp mới mắc và 64% các ca tử vong xảy ra ở các nước đang phát triển.

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là một trong ba ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên toàn thế giới, hơn 85% các trường hợp mới mắc và tử vong ở các nước đang phát triển. Khu vực có tỉ lệ mắc và chết cao nhất là Đông và Tây Phi (ASR trên 30/100.000 dân), tiếp đó là Nam phi (26,8/100.000 dân), Nam- Trung á (24,6/100.000 dân), Nam Mỹ (23,9/100.000 dân), Trung phi (23,0/100.000 dân). Các vùng mắc thấp trên thế giới là Tây á, Bắc Mỹ và Australia [30].



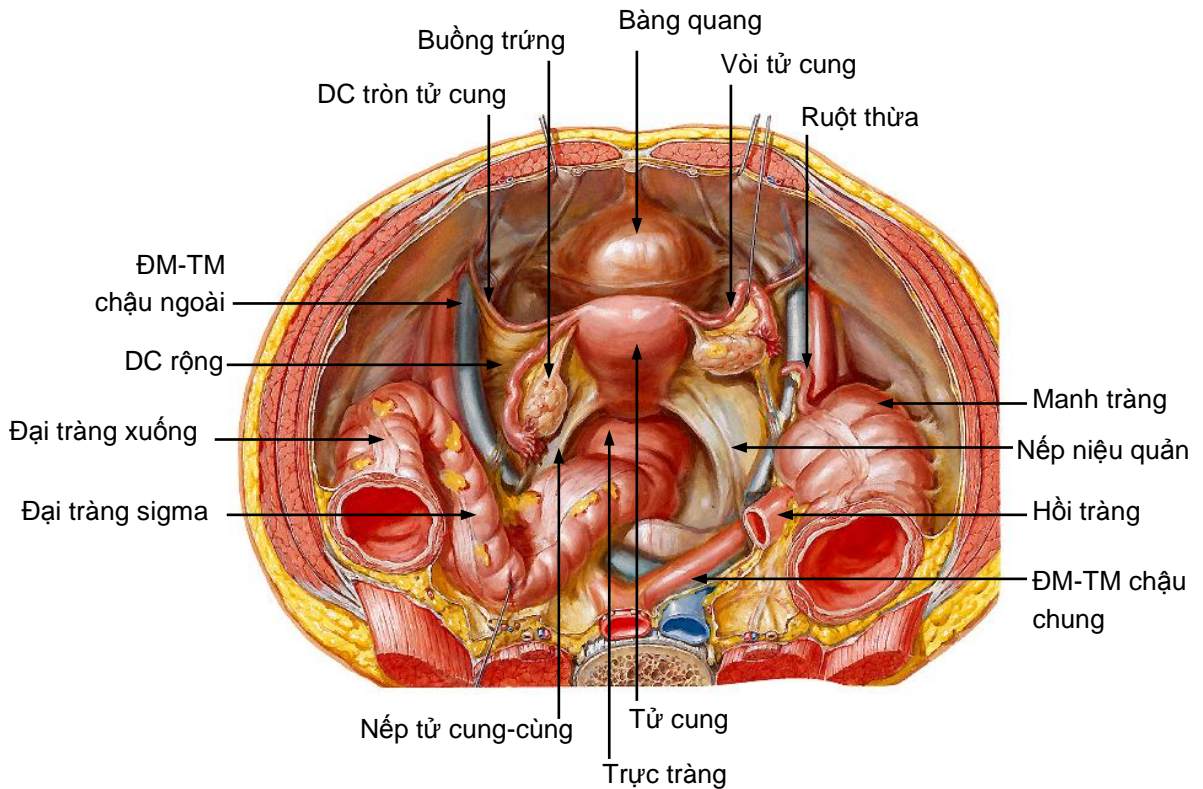
Hình 1.1: Gánh nặng của ung thư cổ tử cung

Tại Việt nam, theo kết quả ghi nhận ung thư tại Hà nội trong 20 năm (1988 đến 2007), trong số 28.672 số trường hợp phụ nữ bị ung thư thì có 2.093 trường hợp ung thư cổ tử cung chiếm 7,3% tổng số ung thư ở nữ với tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi ASR là 6,8/100.000 dân [10].

1.2. GIẢI PHẪU, CẤU TRÚC MÔ HỌC CỔ TỬ CUNG

1.2.1. Giải phẫu

Tử cung khi không mang thai cùng với các cấu trúc khác thuộc cơ quan sinh dục trong (buồng trứng, vòi tử cung và âm đạo) nằm trong chậu hông bé, tử cung là một túi cơ rỗng hình quả lê, có thành dày. Ở phụ nữ trưởng thành mà chưa mang thai, tử cung dài khoảng 7,5cm, rộng khoảng 5cm, dày khoảng 2,5cm và nặng 30-40g [79]. Tử cung được chia thành hai phần: thân tử cung chiếm 2/3 trên và cổ tử cung ở 1/3 dưới. Thân tử cung là một khoang rỗng bên trong dẹt theo chiều trước-sau. Các vòi tử cung gắn vào hai bên phần trên của thân tử cung và có các lỗ nhỏ mở vào khoang rỗng này. Phần dưới của cổ tử cung thì chui vào lòng của âm đạo [109].



Hình 1.2: Các tạng chậu hông tại chỗ (nhìn từ trên)

Ở phụ nữ trưởng thành chưa mang thai cổ tử cung hẹp hơn và có hình trụ hơn so với thân tử cung. Vị trí rộng nhất là ở khoảng giữa của cổ tử cung. Đầu trên của cổ tử cung liên tiếp với thân tử cung tại lỗ trong giải phẫu (*anatomical internal os*), đầu dưới mở vào lòng của âm đạo qua lỗ ngoài của tử cung (*external os of uterus*). Ở phụ nữ chưa sinh, lỗ ngoài của tử cung là một lỗ tròn, trong khi những phụ nữ sau sinh thì lỗ này là một khe hẹp ngang. Có hai gờ dọc trên thành trước và sau của cổ tử cung, từ các gờ này tách ra các nếp hình lá cọ (*palmate folds*) nhỏ chạy chéo lên trên, các nếp của các thành đối diện sẽ đan vào nhau để đóng kín ống cổ tử cung [37].

Cổ tử cung ở phía trước tiếp giáp với vùng sau dưới của bàng quang, phần này ngăn cách với bàng quang bởi mô liên kết gọi là mô cận tử cung (*parametrium*), mô này chạy sang hai bên cổ tử cung tới giữa hai lá của dây

chăng rộng. Do không được ngăn cách bởi phúc mạc nên ung thư tại cổ tử cung có thể lan trực tiếp sang đáy bàng quang, hai bên cổ tử cung là đáy dây chằng rộng (parametre) có niệu quản và bó mạch thần kinh đi qua, phía sau là lá phúc mạc vén lên phủ trực tràng tạo thành túi cùng Douglas. Phần tiếp theo là đường bám (rộng khoảng 1/3-1/2 cm) của đỉnh âm đạo theo hình vòng cung, chệch từ 1/3 dưới ở phía trước và lên 2/3 ra phía sau. Cuối cùng, phần mỏng mè là đỉnh hình nón có lỗ thông ở giữa (lỗ ngoài CTC) nằm gọn trong âm đạo, hơi chệch xuống dưới và ra phía sau nên túi cùng trước ngắn hơn túi cùng sau và ngược lại, môi trước CTC lại dài hơn môi sau, còn 2 cùng đồ bên nằm ở 2 bên sườn mỏng mè [113].

1.2.2. Cấu trúc mô học ở cổ tử cung

Cổ tử cung và phần trên âm đạo có nguồn gốc từ ống Muller, cấu trúc lớp niêm mạc CTC bao gồm lớp biểu mô vảy che phủ ở mặt ngoài CTC và biểu mô tuyến vùng ống cổ. Ranh giới giữa hai vùng biểu mô phủ giữa cổ trong và cổ ngoài của CTC là vùng biểu mô chuyển tiếp. Hầu hết các tổn thương cổ tử cung đều xuất phát từ vùng biểu mô chuyển tiếp này [12],[21], [76].

1.3. YẾU TỐ NGUY CƠ MẮC UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

1.3.1. Human Papilloma Virus (HPV)

Có nhiều bằng chứng cho thấy có sự liên quan giữa UTCTC và nhiễm HPV. Nhiễm HPV được coi như nguyên nhân gây ra 95% trường hợp UTCTC. Các virut liên quan đến ung thư hiện tại bao gồm bốn phân típ nguy cơ cao (16, 18, 31 và 45), chín phân típ nguy cơ trung bình (33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 và 68). 75% ung thư cổ tử cung nhiễm HPV-16, 18, 31 hoặc 45. Nhiễm HPV bắt đầu khi virut xâm nhập được vào các tế bào đáy của biểu mô vảy bề mặt thông qua các chấn thương nhỏ hay trong quá trình sinh hoạt tình dục [108, [120]. Những tổn thương nhìn thấy trên lâm sàng thường gặp nhất

do HPV ở hệ thống sinh dục dưới của nữ là mụn cơm sinh dục và mụn cơm hoa liễu (*condylomata acuminata*). Điển hình, các tổn thương này phát triển dạng u nhú, nhiều ổ, giới hạn rõ ở âm hộ, miệng âm đạo, tầng sinh môn, hậu môn và hiếm khi có thể thấy ở cổ tử cung. Hầu hết các nhiễm HPV cổ tử cung được chẩn đoán bằng PCR và các phương pháp chẩn đoán phát hiện axit nucleic là thoáng qua. Tỷ lệ phụ nữ sạch virus tăng ở nhóm tuổi trẻ và khoảng cách giữa các lần lấy mẫu kéo dài, nhiễm HPV nhóm nguy cơ thấp [26], [51], [122].

Vac-xin phòng ung thư cổ tử ung

Hiện nay, đã có một số vac-xin được bào chế để tiêm chủng, phòng một số typ HPV, đặc biệt là typ 16 và 18 là những typ đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của 70% UTCTC. Gardasil là một vac-xin tứ giá phối hợp 4 loại vac-xin phòng 4 typ HPV [104]. Ngoài việc phòng hai typ 16,18, vac-xin đa giá này còn giúp phòng các typ 6 và 11 gây nên mụn cóc sinh dục. Đây là vac-xin đầu tiên được chấp thuận trong phòng ngừa UTCTC và đã được sử dụng ở nhiều nước trên thế giới đặc biệt áp dụng tiêm chủng cho những phụ nữ trẻ từ 9 đến 26 tuổi chưa có quan hệ tình dục. Một vac-xin khác đã được đưa vào sử dụng là Cervarix, có tác dụng phòng được 2 typ HPV 16 và 18 [18], [104], [122].

1.3.2. Các yếu tố nguy cơ khác

Ung thư CTC là ung thư được gây ra bởi nhiều yếu tố phức hợp, ngoài yếu tố chủ yếu nhiễm HPV, người ta còn kể đến các yếu tố nguy cơ khác như: hành vi tình dục, nhiễm trùng, nhiễm herpes virus, trạng thái suy giảm miễn dịch, hút thuốc lá, dinh dưỡng [116].

1.4. TIẾN TRIỂN TỰ NHIÊN CỦA UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Quá trình tiến triển

Với sự phát triển của những nghiên cứu tế bào học và mô bệnh học, sự tiến triển tự nhiên của ung thư CTC đã được hiểu rõ hơn. Diễn biến các loại tổn thương thường bắt đầu từ các tổn thương lộ tuyến ở CTC. Các biểu mô tuyến xuất hiện ở lỗ ngoài CTC sẽ bị dị sản, dưới tác dụng của pH axit ở âm đạo, cũng như dưới tác dụng khác như: virus, vi khuẩn, các dị sản đó có thể biệt hoá thành biểu mô vảy hoặc thành tổn thương loạn sản [15], [45].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng, loạn sản được bắt đầu từ một hay một nhóm tế bào nội biểu mô phát triển dần theo năm tháng từ nhẹ đến nặng (khoảng 10-15 năm) rồi mới trở thành ung thư. Trong thời gian đó nếu ta bắt gặp trong giai đoạn đầu là loạn sinh sản nhẹ, giữa là loạn sản trung bình, cuối là loạn sản nặng rồi đến ung thư tại chỗ (Carcinoma in situ - CIS), ung thư xâm nhập (Invasive carcinoma - IC) [76].

Sự phát triển xâm nhập của ung thư CTC từ giai đoạn vi xâm nhập tới xâm nhập vùng tiểu khung và xâm nhập ra ngoài tiểu khung có thể nhanh hoặc chậm tùy trường hợp nhưng là một quá trình *nặng dần có qui luật và theo từng giai đoạn*. Trong thực tế lâm sàng người ta hầu như không gặp bệnh ung thư CTC lan tràn toàn thân ngay lập tức [11],[23].

Ung thư CTC sau một thời gian dài đến tiến triển tại vùng tiểu khung sau đó tiến triển vượt ra ngoài vùng tiểu khung và được coi là giai đoạn muộn.

Tại vùng tiểu khung ung thư tiến triển theo hình thức nặng dần. Tổ chức ung thư lúc đầu xâm nhập cách mạch bạch huyết, tĩnh mạch sau đó lan ra các tổ chức xung quanh [31], [34].

Xâm lấn

Xâm lấn theo chiều sâu

Xâm lấn trong cấu trúc của CTC, có thể chiếm 1/3 trong, đến 1/3 giữa, 1/3 ngoài. Tuy nhiên, có thể ung thư có kích thước đến 8 cm mà chỉ xâm lấn giới hạn tại CTC.

Xâm lấn âm đạo

Ung thư tử CTC xâm lấn cùng đồ, xâm lấn âm đạo có thể đến 1/3 dưới âm đạo và tổ chức xung quanh. Sự xâm lấn này có thể là trực tiếp (hay gặp nhất) hoặc qua đường bạch huyết.

Xâm lấn trước sau

Xâm lấn trước có thể vào bàng quang, niệu đạo. Đây là xâm lấn xảy ra tương đối sớm cho dù về giải phẫu học bàng quang và CTC có mạc bàng quang - âm đạo ngăn cách. Xâm lấn ra sau vào trực tràng, niệu quản thường xảy ra muộn hơn [83], [88], [92].

Xâm lấn bàng quang thường là xâm lấn trực tiếp trong khi đó xâm lấn trực tràng và niệu quản thường là xâm lấn qua đường bạch huyết.

Xâm lấn thân tử cung

Xâm lấn thân tử cung và vòi trứng rất hiếm gặp.

Xâm lấn tổ chức xung quanh

Xâm lấn tổ chức xung quanh (parametre) thường theo đường bạch huyết, hiếm gặp xâm lấn trực tiếp qua đường đi của các sợi thần kinh. Tổ chức ung thư thường nằm trong chức đệm (40%) hoặc giữa các mạch máu (40%). Từ parametre ung thư có thể tiến triển xâm lấn thành xương tiểu khung [32], [35], [60].