

Mục tiêu

1. Nêu được đặc điểm sinh học và diễn tiến tự nhiên của ung thư tuyến tiền liệt.
2. Trình bày được quy trình chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.
3. Nêu được nguyên tắc lựa chọn điều trị cho các trường hợp ung thư tuyến tiền liệt diễn tiến tại chỗ.

1. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

1.1 Dịch tễ học

Ung thư tuyến tiền liệt là loại bệnh lý ác tính thường gặp thứ hai ở nam (sau ung thư phổi) và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 5 trên thế giới. Theo thống kê của GLOBOCAN 2018, có 1.276.106 ca mới mắc và 358.989 ca tử vong vì loại ung thư này (chiếm 3,8% nguyên nhân tử vong do tất cả ung thư ở nam giới). Tại Việt Nam, ung thư tuyến tiền liệt chỉ xếp thứ 11 với 3.959 ca mới mắc và tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 13 với 1873 ca.

Xuất độ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong tăng theo tuổi với độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 66 tuổi. Bệnh gặp nhiều ở các nước phát triển, điều này phản ánh sự khác nhau trong việc sử dụng các phương tiện chẩn đoán.

Mặc dù xuất độ còn cao nhưng hầu hết các trường hợp ở Âu – Mỹ đều phát hiện khi bướu còn ở giai đoạn khu trú trong tuyến tiền liệt. Tỷ lệ sống còn 5 năm tại Hoa Kỳ đạt 98%, ở châu Âu trong giai đoạn 2003 - 2007 là 83%.

Trong những thập kỉ qua, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong việc phát hiện ra cơ chế phân tử và các yếu tố nguy cơ nhưng ung thư tuyến tiền liệt vẫn là nguyên nhân dẫn đến tỉ lệ tử vong đứng hàng thứ 2 do ung thư ở nam giới Hoa Kỳ. Phần lớn ung thư tuyến tiền liệt diễn tiến chậm, do đó nam giới có thể tránh được việc điều trị ngay lập tức bằng cách theo dõi tích cực, nếu bệnh được phát hiện ở giai đoạn thật sớm.

Chưa có bằng chứng rõ ràng nào về các biện pháp phòng ngừa ung thư tuyến tiền liệt hữu hiệu nhưng có thể giảm nguy cơ mắc bệnh bằng cách cắt giảm chế độ ăn giàu năng lượng, tăng cường rau quả và tập thể dục thường xuyên.

1.2 Yếu tố nguy cơ

Tuổi: ung thư tuyến tiền liệt có xu hướng gia tăng theo tuổi, đặc biệt sau 50 tuổi ở đàn ông da trắng và sau 40 tuổi ở người da đen có tiền căn gia đình. Khoảng 30% nam

giới trên 50 tuổi tử vong do các bệnh lý khác có bằng chứng của ung thư tuyến tiền liệt trên mẫu tử thiết.

Chủng tộc: Xuất độ ung thư tuyến tiền liệt rất khác nhau ở các chủng tộc. Tại Hoa Kỳ, con số này thấp nhất ở người Mỹ gốc Ấn/ Alaska (46,9), cao hơn ở người gốc Á (52,4) và người da trắng (93,9), cao nhất ở người Mỹ gốc Phi (157,6) trên 100.000 dân. Điều này có thể do sự khác biệt về điều kiện kinh tế xã hội, môi trường sống và các yếu tố về gen.

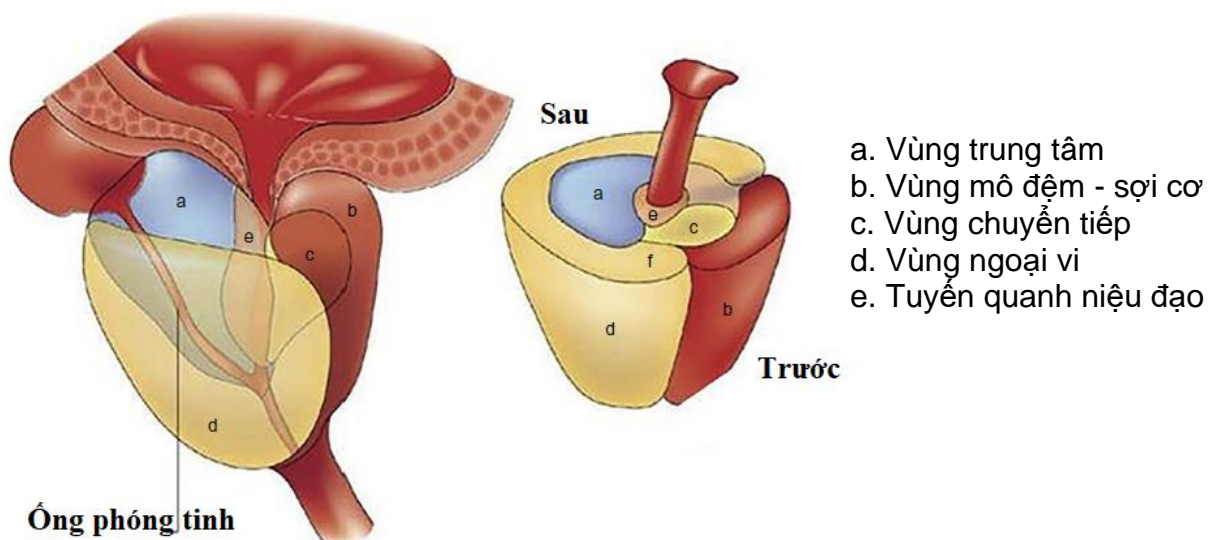
Yếu tố gia đình và gen: Ung thư tuyến tiền liệt do ảnh hưởng trực tiếp từ đột biến gen chỉ chiếm 5-9%. Những trường hợp thật sự do di truyền thường khởi phát bệnh sớm hơn 6 – 7 năm so với dân số chung với bệnh diễn tiến hung hãn hơn. Khoảng 11,8% trường hợp bệnh di căn có đột biến tế bào mầm ở những gen điều hòa quá trình sửa chữa DNA, chẳng hạn BRCA1/2 và HOXB13. Người mang đột biến BRCA thường có tiên lượng xấu hơn.

Chế độ ăn nhiều mỡ động vật, béo phì, lười vận động có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt.

2. SINH BỆNH HỌC VÀ DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN

2.1 Giải phẫu học tuyến tiền liệt

Cấu tạo tuyến tiền liệt gồm vùng ngoại vi (chiếm 70% thể tích tuyến và cũng là vị trí xuất phát của hầu hết các trường hợp ung thư), vùng trung tâm (25% thể tích tuyến), vùng chuyển tiếp (bao quanh niệu đạo) và một vách mô đệm sợi-cơ phía trước.



Hình 1. Phân khu giải phẫu tuyến tiền liệt

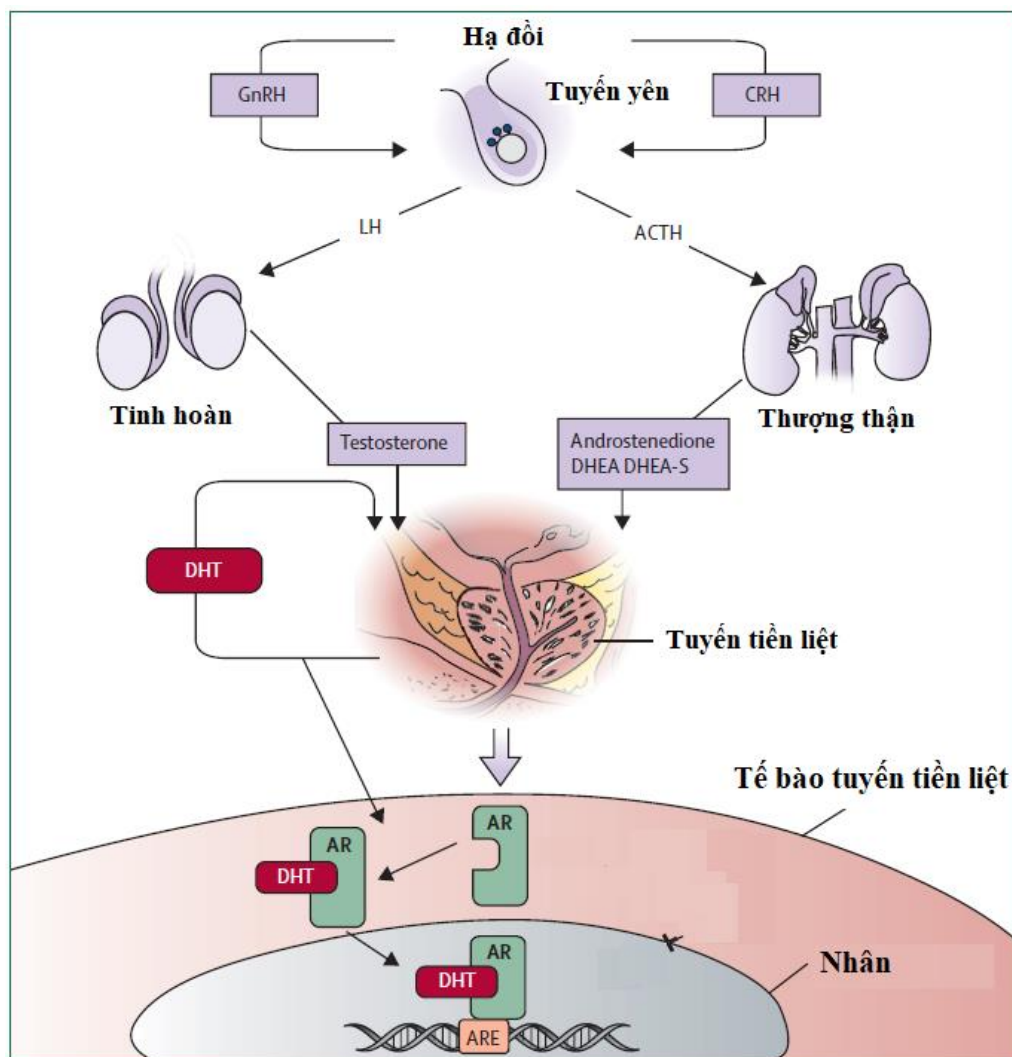
Khoảng 50-85% bướu nằm ở cực trên của tuyến và 85% bệnh nhân có bướu đa ổ. Ở vùng đỉnh tuyến, ranh giới vỏ bao tuyến không rõ, nên thường khó xác định bướu

có xâm lấn vỏ bao thực sự hay không. Sự xâm lấn vỏ bao thường xảy ra ở mặt sau bên của tuyến, là vùng có thần kinh chi phối.

2.2 Vai trò của trục nội tiết androgen

Trục nội tiết androgen đóng vai trò quan trọng trong việc kích thích các tế bào tuyến tiền liệt cũng như tế bào bướu phát triển. Ở nam giới, testosterone là loại androgen quan trọng nhất, được sản xuất chủ yếu ở tinh hoàn và một lượng nhỏ từ tuyến thượng thận. Để trở thành dạng hoạt động, testosterone phải được chuyển hóa thành dihydro-testosterone (DHT). DHT sẽ gắn kết với thụ thể androgen ở tế bào chất. Sau đó phức hợp này đi vào bên trong nhân tế bào, kết nối với DNA để thúc đẩy quá trình sao mã và tạo ra các protein chức năng có tác dụng giúp cho tế bào bướu sống sót, tăng trưởng và kháng lại quá trình chết theo lập trình (apoptosis).

Như vậy giảm lượng androgen hoặc ngăn chặn chúng xâm nhập vào tế bào giúp kìm hãm sự phát triển của ung thư tuyến tiền liệt.



DHT : dihydro-testosterone, AR :androgen receptor, ARE: androgen-response element

Hình 2. Trục nội tiết androgen

2.3 Diễn tiến tự nhiên

Ung thư tuyến tiền liệt là loại bệnh diễn tiến chậm, các tế bào bướu có thể bắt đầu xuất hiện ở độ tuổi 50 và gây ra triệu chứng ở độ tuổi trung bình 70 , phần lớn các trường hợp tử vong sau 75 tuổi.

Bướu thường đa ổ, xâm lấn vỏ bao, xâm lấn các túi tinh, cổ và đáy bàng quang, niệu đạo.

Bướu thường di căn đến các hạch bẹn, hạch quanh bàng quang, hạch hạ vị, hạch trước xương thiêng, hạch cạnh đại động mạch

Khi hạch vùng bị xâm lấn thì hầu như cũng đã có di căn xa. Bệnh thường di căn xa nhiều nhất đến xương và biểu hiện qua hình ảnh những ổ tạo xương tăng đậm độ. Bệnh cũng có thể di căn đến gan và não. Phổi và mô mềm là những vị trí di căn hiếm gặp hơn.

3. TẦM SOÁT

Các nghiên cứu tầm soát ung thư tuyến tiền liệt bằng PSA và khám lâm sàng đã cho thấy một số bất lợi cần lưu ý. Phương tiện tầm soát có độ chuyên biệt và độ tin cậy không cao. Việc này làm gia tăng số trường hợp bị chẩn đoán quá mức, dẫn đến nguy cơ sinh thiết tuyến tiền liệt và điều trị không cần thiết. Do đó, tầm soát ung thư tuyến tiền liệt chưa trở thành chương trình y tế chính thức ở bất kỳ quốc gia nào.

Mục tiêu của tầm soát ung thư tuyến tiền liệt là tối ưu hóa lợi ích của xét nghiệm PSA và giảm thiểu các tác hại mà nó mang lại. Hiện tại, một số nguyên tắc đối với tầm soát ung thư này được đặt ra.

Tầm soát được tiến hành ở nam giới trên 50 tuổi. Không tầm soát PSA cho những trường hợp không triệu chứng và có kỳ vọng sống còn ngắn. Vì vậy, đàn ông trên 75 tuổi chỉ nên tầm soát trong một số tình huống đặc biệt, chẳng hạn PSA đo trước tuổi 70 cao hơn trị số trung bình theo tuổi, hoặc có tình trạng sức khỏe rất tốt.

Nếu PSA < 1 ng/ml, có thể giãn cách thời gian tầm soát, chẳng hạn mỗi 5 năm, và kết thúc tầm soát lúc 60 tuổi nếu lúc này PSA vẫn duy trì ở mức thấp hơn 1 ng/ml. Đối với trường hợp PSA cao hơn so với độ tuổi nhưng thấp hơn ngưỡng cần sinh thiết, cần phải được tư vấn về nguy cơ và việc tầm soát tiến hành thường xuyên hơn. Chỉ định sinh thiết không đơn thuần dựa vào PSA, mà cần phối hợp với các thông tin về động học PSA, độ tuổi, tiền căn gia đình, chủng tộc, tình trạng sức khỏe và ý kiến của bệnh nhân.

Đừng điều trị cho những người không cần điều trị. Phần lớn những trường hợp ung thư tuyến tiền liệt phát hiện qua tầm soát không cần điều trị ngay lập tức, mà chuyển qua chiến lược theo dõi tích cực.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1 Lâm sàng

Các tình huống lâm sàng

Ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn sớm thường không có triệu chứng lâm sàng và có thể được phát hiện nhờ vào thăm khám trực tràng thường quy, đo nồng độ PSA/máu. Hiện nay ở Âu-Mỹ, phần lớn bệnh được phát hiện trong tình huống này.

Một số ít trường hợp phát hiện bệnh khi được cắt đốt tuyến tiền liệt qua ngã nội soi niệu đạo vì những tăng sản lành tính gây tắc nghẽn đường tiểu.

Khi đã có triệu chứng lâm sàng thì bệnh thường đã ở giai đoạn tiến triển, bao gồm những biểu hiện của rối loạn thói quen đi tiểu: tiểu ngập ngừng, tiểu vội, tiểu đêm, tiểu nhỏ giọt, dòng nước tiểu yếu hay tiểu máu cuối dòng.

Sự xuất hiện đột ngột và diễn tiến nhanh chóng những triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu ở những người nam ở độ tuổi trung niên trở lên, cũng gợi ý khả năng bệnh.

Khi đã di căn xa, bệnh có thể biểu hiện qua triệu chứng: đau lưng, đau vùng chậu, đau xương. Sự xuất hiện đột ngột những triệu chứng thần kinh như yếu liệt hai chân, tiểu không tự chủ gợi ý bệnh di căn đến cột sống và chèn ép tủy.

Thăm khám

Thực hiện thăm khám trực tràng bằng ngón tay để đánh giá tuyến tiền liệt, ghi nhận các nhân và tính chất cứng chắc của tổn thương. Ngoài ra cần phải đánh giá sự bất thường của túi tinh và rãnh giữa. Bệnh thường biểu hiện qua những tổn thương nhân trong mô tuyến, có mật độ cứng chắc và không đau. Tuy nhiên khám tuyến tiền liệt bình thường cũng không được loại trừ ung thư tuyến tiền liệt.

Khám hạch bẹn, hạch trên đòn đánh giá khả năng di căn hạch, mặc dù đây là những vị trí di căn ít gặp.

Đánh giá những vị trí có thể cho di căn xa, đặc biệt hệ xương. Cần chú ý các triệu chứng đau nhức xương, các triệu chứng thần kinh và dấu hiệu chèn ép tủy sống.

Chẩn đoán phân biệt với tuyến tiền liệt to: viêm tuyến tiền liệt cấp tính hay mạn tính, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

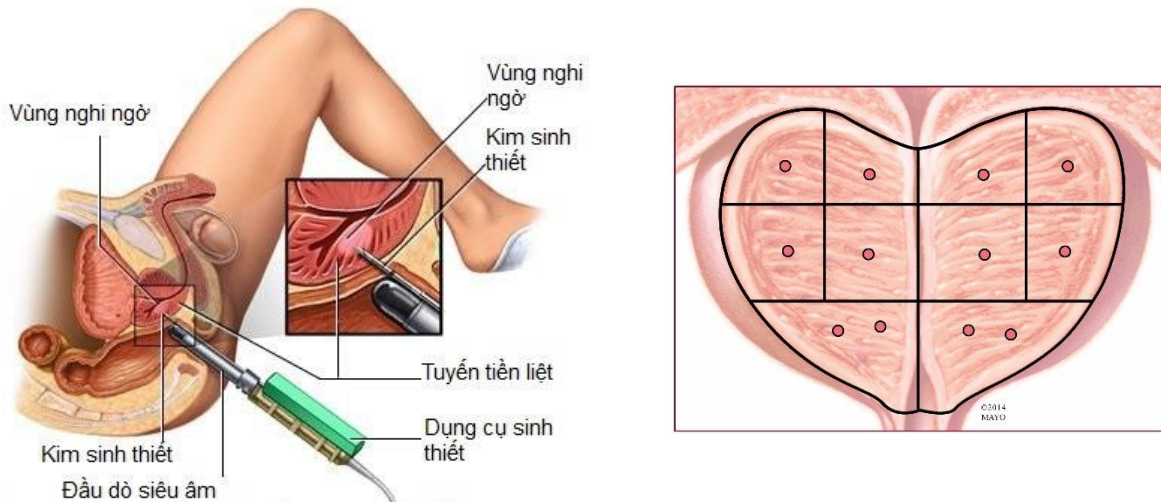
4.2 Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Sinh thiết tuyến tiền liệt: là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định ung thư tiền liệt tuyến.

Các mẫu sinh thiết cung cấp thông tin:

- Chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt với bằng chứng giải phẫu bệnh.

- Xác định mức độ ác tính thông qua thang điểm Gleason, có xâm lấn quanh thần kinh hoặc xâm lấn vỏ bao hay không (đặc điểm này hiếm quan sát thấy trên mẫu sinh thiết).
- Độ lan rộng của bướu trong tuyến tiền liệt: số lượng lõi sinh thiết dương tính trên tổng số lõi.



Hình 3. Sinh thiết tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng dưới hướng dẫn siêu âm

Số lượng mẫu sinh thiết được đề xuất 12 : 2 mẫu vùng đáy, 2 mẫu vùng đỉnh và 2 mẫu ở giữa cho mỗi bên thùy của tuyến tiền liệt . Sinh thiết qua ngã trực tràng, dưới hướng dẫn của siêu âm và gây tê tại chỗ. Trước ngày sinh thiết cần chuẩn bị đại tràng sạch và uống kháng sinh dự phòng.

Các biến chứng có thể gặp: đau vùng chậu, tiểu máu, nhiễm trùng, đi cầu ra máu, xuất tinh máu. Các triệu chứng này thường nhẹ và không cần can thiệp ngoại khoa.

Cắt đốt tiền liệt tuyến qua ngã niệu đạo (TURP: Transurethral Resection of the Prostate): khoảng 5% trường hợp thực hiện cắt đốt tiền liệt tuyến qua ngã niệu đạo vì tăng sản lành tính, phát hiện được bệnh ung thư.

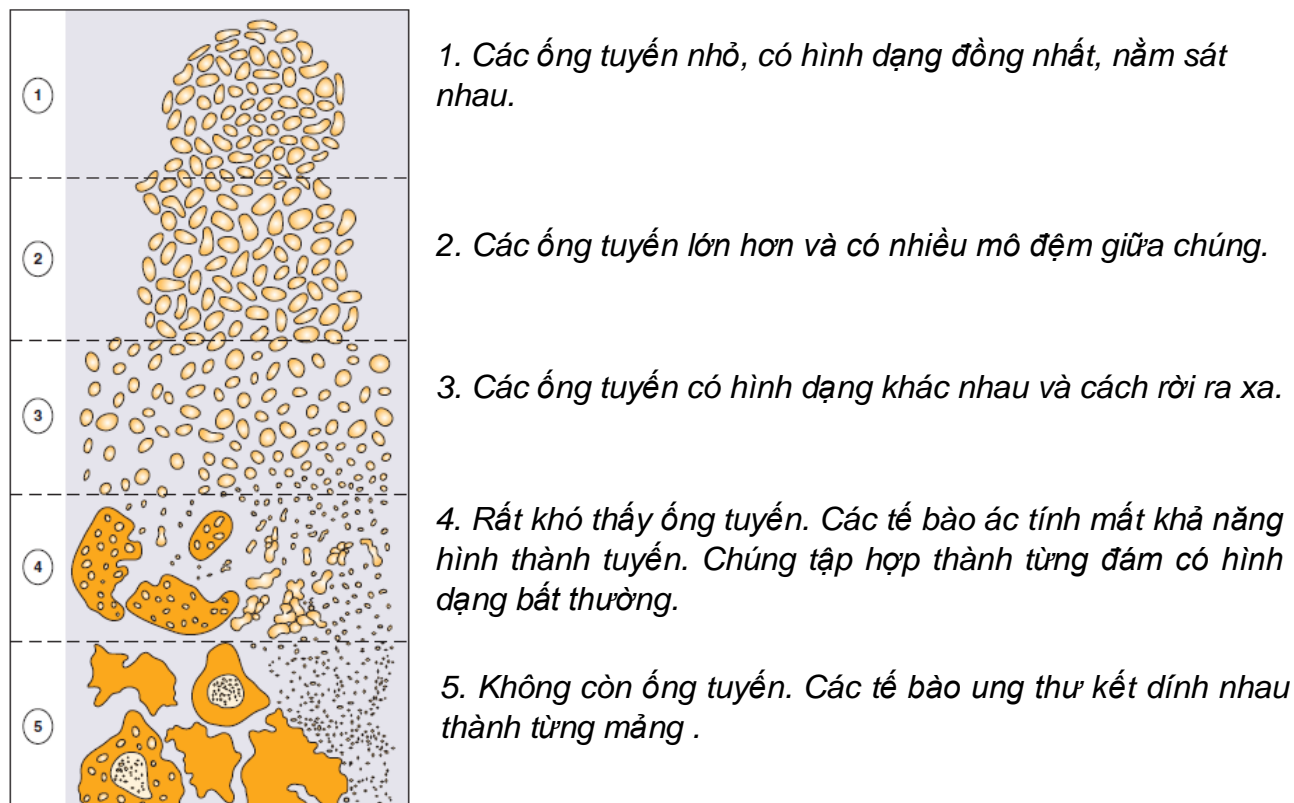
Giải phẫu bệnh

Trên 95% là carcinôm tuyến tiền liệt, thường xuất phát từ vùng ngoại vi của tuyến. Các loại giải phẫu bệnh khác ít gặp: carcinôm tế bào nhỏ, carcinôm dạng nhày, carcinôm tế bào đáy, sarcôm.

Thang điểm Gleason

Độ mô học của bướu có ảnh hưởng lớn đến đặc tính sinh học của dạng carcinôm tuyến. Bướu có độ mô học thấp có thể khu trú trong mô tuyến trong suốt một thời gian dài. Độ mô học của bướu là yếu tố tiên lượng quan trọng. Bướu có độ mô học cao thường di căn hạch và di căn xa. Hiện nay, thang điểm Gleason là hệ thống đánh giá độ mô học thường được sử dụng nhất.

Thang điểm Gleason chỉ dựa vào hình thái và cấu trúc tuyến chứ không dựa vào đặc điểm nhân, do đó chỉ cần quan sát vi thể ở độ phóng đại 40 và 100. Chính vì thế, thang điểm này rất dễ áp dụng. Gleason chia thành 5 mức độ. Những bướu có độ biệt hoá rõ được xếp vào độ 1 và những bướu có độ biệt hóa kém nhất được xếp vào độ 5.



Hình 4. Độ mô học của ung thư tuyến tiền liệt

Gleason nhận thấy có nhiều độ mô học trên cùng một bướu, cách tính điểm Gleason bằng cách cộng hai độ mô học với nhau.

- **Trên mẫu sinh thiết lõi kim**

Điểm Gleason = Độ mô học chiếm tỷ lệ nhiều nhất + Độ mô học cao nhất

- **Trên mẫu phẫu thuật tuyến tiền liệt tận gốc**

Điểm Gleason = Độ mô học chiếm tỷ lệ nhiều nhất + Độ mô học chiếm tỷ lệ nhiều thứ 2. Nếu có vùng độ mô học cao hơn nhưng chỉ chiếm tỷ lệ < 5% thì sẽ ghi thêm là “kèm tỷ lệ nhỏ độ ...” Ví dụ: Độ Gleason 3 = 96% và độ 4 = 4%, thì điểm Gleason sẽ được ghi là “Gleason 6 (3+3) kèm tỷ lệ nhỏ độ 4”. Nếu vùng có độ mô học cao này chiếm tỷ lệ ≥ 5% thì sẽ dùng độ mô học đó làm độ mô học đứng thứ hai. Ví dụ: Độ Gleason 3=95% và độ 4=5%, Điểm Gleason sẽ là 7(3+4).

Điểm Gleason 6 (3+3) tương đương với bướu có mức độ biệt hóa tốt nhất và có tiên lượng tốt. Điểm Gleason 10 (5+5) với bướu có độ biệt hóa kém và tiên lượng xấu

nhất (thường tử vong vì di căn xa). Điểm Gleason 7 có 2 trường hợp (3+4) với grad 3 nổi trội và (4+3) với grad 4 nổi trội. Hai trường hợp này có mức độ bệnh hung hãn khác nhau.

Năm 2016, một phân loại mới ra đời dựa trên tổng điểm Gleason, phân chia giải phẫu bệnh tuyến tiền liệt thành 5 nhóm, tương ứng với các mức độ tiên lượng khác nhau.

Nhóm 1 = Gleason ≤ 6

Nhóm 2 = Gleason 3 + 4

Nhóm 3 = Gleason 4 + 3

Nhóm 4 = Gleason 8 (4+4) (3+5) (5+3)

Nhóm 5 = Gleason 9 hoặc 10 (4+5) (5+4) (5+5)

4.3 Dấu ấn sinh học PSA

Kháng nguyên đặc hiệu cho tiền liệt tuyến (PSA: Prostate Specific Antigen): là một enzym glycoprotein được sản xuất bởi cả mô tuyến tiền liệt bình thường và mô bướu. PSA tăng trong hầu hết những trường hợp ung thư tuyến tiền liệt. PSA huyết thanh được sử dụng để chẩn đoán bệnh, xác định mức độ lan rộng của bệnh, đánh giá đáp ứng điều trị, theo dõi sự tái phát và di căn. Vai trò của PSA trong việc tầm soát bệnh hiện còn nhiều bàn cãi. Khi làm xét nghiệm PSA/ huyết thanh để tầm soát bệnh, nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt được ghi nhận như sau:

- PSA < 4 ng/mL: "bình thường"
- 4 - 10 ng/mL: nguy cơ ung thư là 20 - 30%
- 10 - 20 ng/mL: nguy cơ ung thư là 50 - 75%
- Trên 20 ng/mL: nguy cơ ung thư đến 90%

Xét nghiệm PSA trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt có giá trị dương giả cao. Khoảng 15% trường hợp tăng sản lành tính có tăng nồng độ PSA. Ngoài ra, PSA cũng có thể tăng trong những tình trạng viêm tuyến tiền liệt, sau thủ thuật nội soi hay phẫu thuật, nhưng không tăng sau thăm khám trực tràng. Sau sinh thiết, PSA tăng tối thiểu từ 6 đến 8 tuần. Một số ít trường hợp ung thư tụy, tuyến nước bọt và ung thư vú được ghi nhận thấy có tăng nồng độ PSA huyết thanh.

Vì vậy để cải thiện khả năng chẩn đoán của PSA trong ung thư tiền liệt tuyến, gần đây có một số khái niệm được đưa vào sử dụng: mật độ PSA, tốc độ tăng PSA, tỷ lệ giữa PSA tự do và PSA phức hợp

- **Mật độ PSA** được dùng để phân biệt tăng sản lành tính với ung thư tuyến tiền liệt ở đàn ông có PSA tăng vừa (4-10 ng/ml) và ấn chẩn tuyến tiền liệt bình thường. Ung thư làm tăng nồng độ PSA / thể tích tuyến tiền liệt, cao hơn trường hợp tăng sản lành tính. Như vậy trong ung thư, mật độ PSA thường tăng. Để đánh giá mật độ PSA, lấy kết quả PSA/ huyết thanh chia cho thể tích tuyến tiền liệt (ước lượng qua

siêu âm trong lòng trực tràng). Phương pháp này chưa thật sự chính xác nhưng các nghiên cứu cho thấy khi mật độ PSA tăng trên 0,15 báo động nguy cơ cao ung thư tuyến tiền liệt.

- **Tốc độ tăng PSA**

Nồng độ PSA tăng nhanh ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt hơn ở người không bệnh. Để tính tốc độ tăng PSA một cách hiệu quả, cần đo PSA ít nhất 3 lần trong thời gian 2 năm. Các nghiên cứu cho thấy khoảng 70% nam giới có tốc độ tăng PSA $\geq 0,75/\text{ml}$ mỗi năm, có ung thư khi PSA ban đầu của họ trong khoảng 4-10 ng/ml. Nếu tốc độ tăng PSA $< 0,75/\text{ml}$ mỗi năm, chỉ khoảng 50% có ung thư. Xét nghiệm này nhằm xác định có nên sinh thiết lại tuyến tiền liệt khi nồng độ PSA trong khoảng 4-10 ng/ml và sinh thiết trước đó âm tính.

- **Tỷ lệ % giữa PSA tự do và PSA gắn kết**

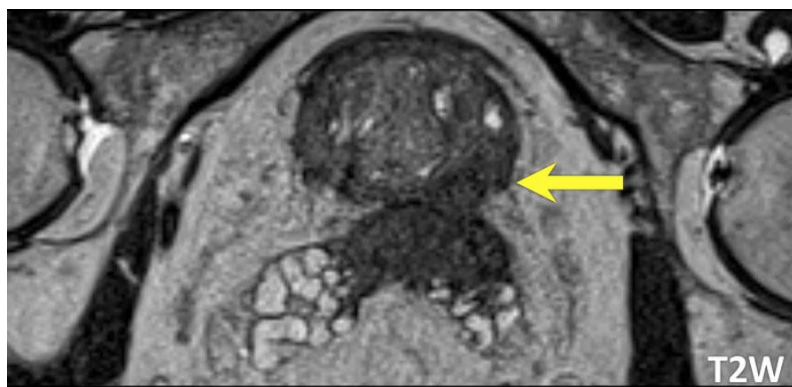
PSA tự do là PSA không gắn kết với protein.

$$\text{Tỷ lệ \% PSA tự do} = \frac{\text{PSA tự do}}{\text{PSA tự do} + \text{PSA gắn kết}} \times 100$$

Bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có tỷ lệ % PSA tự do thấp hơn so với người không bệnh. Nguy cơ ung thư tăng khi tỷ lệ này từ 25% trở xuống. Đo tỷ lệ % PSA tự do có thể giúp loại trừ việc sinh thiết không cần thiết ở đàn ông có nồng độ PSA trong khoảng 4-10 ng/ml.

4.4 Chẩn đoán độ lan rộng của bệnh

MRI vùng chậu: MRI ưu thế hơn CT về độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc đánh giá bướu xâm lấn khỏi vỏ bao và xâm lấn túi tinh. MRI cũng giúp ước lượng chính xác kích thước và hình dạng tuyến tiền liệt, xâm lấn bó mạch thần kinh kế cận, cơ vòng niệu đạo, xâm lấn cổ bàng quang. Những điều này làm MRI trở thành công cụ hữu dụng đánh giá những trường hợp trước phẫu thuật



Hình 5. MRI tuyến tiền liệt: Bướu nằm ở thùy bên trái, xâm lấn túi tinh

Xạ hình xương: đánh giá di căn xương. Với những trường hợp PSA $< 10 \text{ ng/ml}$, không có đau xương, tỷ lệ di căn xương trên xạ hình xương $< 1\%$. Khi PSA ở khoảng 10 – 50 ng/ml và $> 50 \text{ ng/ml}$, tỷ lệ xạ hình xương dương tính lần lượt là 10% và 50%.

Do đó, xạ hình xương chỉ được chỉ định khi bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ trung bình, cao.

CT scan ngực, bụng, chậu: phát hiện di căn hạch, di căn xương và các di căn ít gặp.

4.6 Xếp giai đoạn TNM (AJCC 2017)

Bướu nguyên phát	Đặc điểm
T1	Bướu dưới lâm sàng (không thể phát hiện qua khám trực tràng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh học)
T1a	$\leq 5\%$ mẫu mô là ung thư, phát hiện tình cờ qua TURP
T1b	$> 5\%$ mẫu mô là ung thư, phát hiện tình cờ qua TURP
T1c	Phát hiện qua sinh thiết (do PSA tăng cao)
T2	Bướu khu trú trong mô tuyến
T2a	Xâm lấn $\leq \frac{1}{2}$ của 1 thùy
T2b	Xâm lấn $> \frac{1}{2}$ của 1 thùy
T2c	Xâm lấn cả 2 thùy
T3	Bướu ăn lan ra khỏi vỏ bao tuyến
T3a	Xâm lấn ngoài vỏ bao (1 bên hay 2 bên)
T3b	Xâm lấn túi tinh
T4	Bướu xâm nhiễm cứng hoặc xâm lấn cổ bàng quang, trực tràng, cơ thắt ngoài hậu môn, vách chậu...
Hạch vùng	
N0	Không có di căn hạch vùng
N1	Có di căn hạch vùng
Di căn xa	
M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa
M1a	Di căn hạch ngoài nhóm hạch vùng: hạch trên đòn
M1b	Di căn xương
M1c	Di căn những vị trí ngoài hạch, xương: gan, phổi...

Giai đoạn	T	N	M	PSA (ng/ml)	Nhóm Gleason
I	cT1a-c	N0	M0	<10	1
	cT2a	N0	M0	< 10	1
	pT2	N0	M0	< 10	1
IIA	cT1a-c	N0	M0	≥ 10, < 20	1
	cT2a	N0	M0	≥ 10, < 20	1
	pT2	N0	M0	≥ 10, < 20	1
	cT2b	N0	M0	< 20	1
	cT2c	N0	M0	< 20	1
IIB	T1-2	N0	M0	< 20	2
IIC	T1-2	N0	M0	< 20	3
	T1-2	N0	M0	< 20	4
IIIA	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	Bất kỳ	1-4
IIIC	Bất kỳ	N0	M0	Bất kỳ	5
IVA	Bất kỳ	N1	M0	Bất kỳ	Bất kỳ
IVB	Bất kỳ	Bất kỳ	M1	Bất kỳ	Bất kỳ

4.7 Nhóm nguy cơ

Đối với những trường hợp bệnh còn khu trú tại chỗ, phân nhóm nguy cơ dựa vào 3 yếu tố: độ lan rộng của bướu (yếu tố T trong TNM), điểm Gleason và chỉ số PSA

Khả năng tái phát của nhóm nguy cơ thấp là 5%. Con số này tăng lên 20 – 30% đối với nguy cơ trung bình và 50 % đối với nguy cơ cao.

Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
Bướu < T2b Và PSA ≤ 10 ng/ ml Và Gleason ≤ 6	Bướu T2b – T2c Hoặc PSA 10 – 20 ng/ml Hoặc Gleason 7	Bướu ≥ T3 Hoặc PSA ≥ 20ng/ml Hoặc Gleason ≥ 8

5. ĐIỀU TRỊ GIAI ĐOẠN TẠI CHỖ

5.1 Các mô thức điều trị

Xạ trị ngoài: Với kỹ thuật xạ trị ngoài, thể tích điều trị bao gồm tuyến tiền liệt và các cấu trúc xung quanh có nguy cơ xâm lấn, di căn. Liều xạ 74 – 80 Gy cho tuyến tiền liệt và 46 Gy cho hạch chậu. Với các tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ngoài như xạ trị điều biến liều (IMRT) đã đem lại kết quả tốt cho điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Xạ trị có thể kết hợp với liệu pháp nội tiết (kháng LHRH) đối với những trường hợp nguy cơ trung bình – cao. Thời gian sử dụng kéo dài từ 6 tháng (nguy cơ trung bình) cho đến 2- 3 năm (nguy cơ cao).

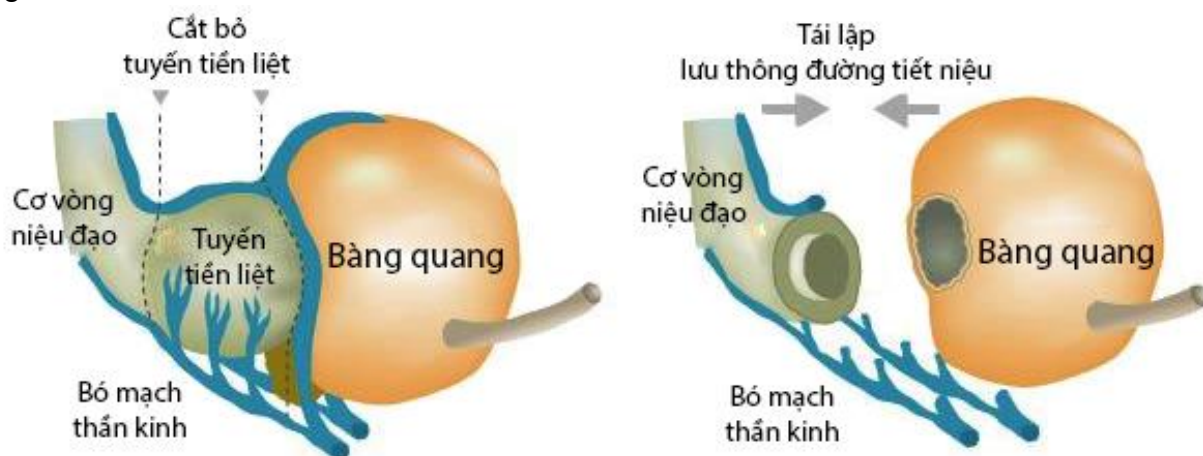
Xạ trị ngoài được chỉ định trong các trường hợp:

- Xạ trị triệt để
- Xạ trị bổ túc sau phẫu thuật đối với những trường hợp nguy cơ cao: diện cắt dương tính, xâm lấn vỏ bao, xâm lấn túi tinh.
- Xạ trị cứu vớt cho bệnh nhân tái phát sinh học sau phẫu thuật

Xạ trị trong: nguồn phóng xạ được đặt vào trong mô tuyến tiền liệt dưới gây mê hoặc gây tê tùy sống. Các nguồn phóng xạ thường sử dụng là Iod 125 hoặc Iridium 192. Xạ trị trong chỉ được áp dụng cho những trường hợp nguy cơ thấp. Đối với những trường hợp nguy cơ trung bình – cao, cần phối hợp xạ trị trong và xạ trị ngoài

Phẫu thuật: Phẫu thuật tiêu chuẩn dành cho những trường hợp nguy cơ trung bình, cao bao gồm cắt tuyến tiền liệt tận gốc, túi tinh và nạo hạch chậu. Nạo hạch chậu khi nguy cơ di căn hạch trên 2% (theo toán đồ Briganti). Có thể thực hiện bằng mổ mở hoặc mổ nội soi, mổ robot. Vì nguy cơ biến chứng cao, phẫu thuật chỉ nên chỉ định cho những trường hợp không có bệnh lý nội khoa nặng. Ngoài các biến chứng ngoại khoa chung, phẫu thuật tuyến tiền liệt có thể gây đi tiểu không kiểm soát và rối loạn cương dương.

Ưu điểm của phẫu thuật là có thể lấy hết mô tuyến tiền liệt, giúp dễ dàng theo dõi bằng PSA sau điều trị.



Hình 6. Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc

Theo dõi tích cực là một trong những lựa chọn cho bệnh nhân nguy cơ thấp có ước vọng sống còn trên 10 năm. Do những trường hợp này bệnh tiến triển rất chậm và bệnh nhân có thể tránh được các tác dụng phụ do điều trị gây nên.

Trong quá trình theo dõi, cần xét nghiệm PSA mỗi 6 tháng trong suốt 18 tháng. Nếu PSA tăng lên, cần xem xét sinh thiết lại tuyến tiền liệt. Nếu bệnh nhân có chuyển nguy cơ cao hơn thì bắt đầu tiến hành điều trị triệt để.

5.2 Nguyên tắc lựa chọn các phương pháp điều trị

Lựa chọn điều trị cần cân nhắc dựa vào các nguyên tắc sau:

- Nhóm nguy cơ
- Kỳ vọng sống thêm (theo EAU 2008)
- Nguyên vọng của bệnh nhân
- Phương tiện sẵn có
- Ích lợi, tác dụng phụ và chống chỉ định của các phương pháp điều trị

Lựa chọn điều trị theo nguy cơ

Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi tích cực - Phẫu thuật - Xạ trị 	<ul style="list-style-type: none"> - Phẫu thuật - Xạ trị + nội tiết ngắn hạn - Theo dõi tích cực 	<ul style="list-style-type: none"> - Xạ trị + nội tiết dài hạn - Phẫu thuật ± nội tiết

Nhóm nguy cơ thấp: có thể theo dõi tích cực, tiến hành điều trị khi bệnh nhân có chuyển đổi nguy cơ cao hơn. Lựa chọn khác bao gồm xạ trị trong, giúp ưu tiên bảo tồn chức năng tình dục và tránh được các rối loạn đường tiểu. Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt ưu tiên chỉ định cho những bệnh nhân có triệu chứng đường tiểu. Khả năng kiểm soát bệnh của các mô thức này đạt đến 90 – 95% trong 5 năm

Nguy cơ trung bình: Có hai lựa chọn chính là phẫu thuật và xạ trị ngoài. Xạ trị ngoài cần kết hợp thêm với liệu pháp nội tiết trong 6 tháng. Xạ trị trong được chỉ định giới hạn ở những đối tượng nguy cơ trung bình “thấp” (PSA < 15 ng/ml hoặc Gleason 3+4).

Nguy cơ cao: Lựa chọn ưu tiên là xạ trị ngoài kết hợp với điều trị nội tiết từ 2 – 3 năm. Phẫu thuật tận gốc, nếu lựa chọn, cần được bàn bạc kỹ lưỡng trong hội chẩn đa chuyên khoa, lưu ý đến các tình huống cần phải xạ trị và điều trị nội tiết hỗ trợ sau phẫu thuật. Lựa chọn phẫu thuật có thể ưu tiên cho những bệnh nhân “trẻ tuổi”.

Theo dõi sau điều trị triệt để

Theo dõi bằng xét nghiệm PSA và khám lâm sàng. Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh không được chỉ định thường quy nếu không có nghi ngờ tái phát.

6. TÁI PHÁT SINH HỌC

Sau khi hoàn tất điều trị tại chỗ tại vùng, PSA tăng cao là chỉ điểm đầu tiên của sự tái phát. Sự gia tăng PSA thường xuất hiện vài năm trước khi có dấu hiệu trên chẩn đoán hình ảnh hoặc triệu chứng lâm sàng.

Gia tăng PSA nhưng không có dấu hiệu tái phát thực thể (trên hình ảnh, hoặc lâm sàng) được gọi là tái phát sinh học.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tái phát sinh học tùy thuộc vào mô thức điều trị triệt để ban đầu

- Sau phẫu thuật triệt để : PSA ≥ 0.2 ng/ml được xác định hai lần liên tiếp
- Sau xạ trị triệt để : PSA tăng trên 2 ng/ml so với giá trị PSA thấp nhất (nadir) bất chấp có điều trị bằng liệu pháp nội tiết hay không

Các yếu tố tiên lượng xấu khi có tái phát sinh học:

- Thời gian PSA tăng gấp đôi < 6 tháng
- Điểm Gleason ≥ 8
- Thời gian từ lúc điều trị tại chỗ đến lúc tái phát sinh học < 2 năm

7. ĐIỀU TRỊ DI CĂN XA

7.1 Liệu pháp nội tiết là phương pháp điều trị chủ yếu cho những trường hợp bệnh tiến triển, di căn, do testosterone là yếu tố tăng trưởng chính đối với những tế bào tuyến tiền liệt ác tính. Điều trị liệu pháp nội tiết kéo dài có thể gây nên nhiều tác dụng phụ: bừng mặt, tăng cân, liệt dương, loãng xương và tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch và tiểu đường.

Liệu pháp này bao gồm nhiều phương pháp: phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn, hoặc dùng thuốc đồng vận LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) và thuốc kháng androgen. Những phương pháp này giúp giảm nhẹ triệu chứng trong 80% trường hợp.

Cắt 2 tinh hoàn: làm sụt giảm nồng độ testosterone nhanh chóng. Đây là 1 phương pháp điều trị hiệu quả nhưng không thể phục hồi và là lựa chọn điều trị hàng đầu cho những giai đoạn bệnh tiến triển, di căn.

Chất đồng vận LHRH: như Leuprolide (Lupron™) và Goserelin (Zoladex™), có hiệu quả tương đương với phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn, nhưng có thể hồi phục.

Chất đồng vận LHRH hoặc cắt hai tinh hoàn kết hợp với thuốc *kháng androgen* như Flutamide (Eulexin™), Bicalutamide (Casodex™) ... Phương thức ức chế androgen toàn bộ (complete androgen blockade) này cho thấy có ích lợi về sống còn cho số lượng đáng kể bệnh nhân bệnh tiến triển.

Nhiều công trình nghiên cứu so sánh liệu pháp ức chế androgen toàn bộ liên tục với liệu pháp ức chế androgen ngắt quãng. Trong liệu pháp ngắt quãng, sau khi khởi sự điều trị nội tiết 6 -7 tháng, nếu PSA giảm xuống < 4 ng/ml, bệnh nhân sẽ được tạm ngưng điều trị, và theo dõi PSA mỗi 3 tháng. Khi PSA tăng trở lại > 10 ng/ml bệnh nhân

lại được điều trị lại đợt 2. Và cứ thế cho đến khi nào bệnh không còn đáp ứng với cách điều trị này nữa thì chuyển sang liệu pháp dòng 2. Các công trình cho thấy hai cách ức chế androgen liên tục và ngắt quãng cho kết quả tương đương nhau về tỷ lệ tử vong, thời gian sống còn bệnh không tiến triển, tuy nhiên với cách ngắt quãng bệnh nhân có những giai đoạn không điều trị thì chất lượng sống được cải thiện và chi phí thuốc giảm đi rất nhiều.

7.2 Hóa trị: Có thể lựa chọn điều trị bước 1 hoặc khi đã thất bại với điều trị nội tiết. Docetaxel (Taxotere™) chu kỳ mỗi 3 tuần giúp cải thiện sống còn và giảm nhẹ những triệu chứng. Sau thất bại điều trị với Docetaxel, có thể chuyển sang hóa trị bước 2 với Cabazitaxel.

7.3 Các điều trị giảm nhẹ

Phẫu thuật: cắt đốt tuyến tiền liệt qua ngã niệu đạo giúp giảm nhẹ triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu (cổ bàng quang) hoặc phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn cũng cho thấy có hiệu quả.

Xạ trị: chỉ định xạ trị trong giai đoạn này bao gồm

- Xạ trị giảm đau những ổ di căn xương.
- Xạ chống chèn ép tủy sống do bệnh di căn thân sống và ngoài màng cứng; đây là tình huống xử trí cấp cứu.
- Giảm nhẹ triệu chứng: xạ trị giảm đau vùng chậu, xạ trị cầm máu khi có tiểu máu trên đại thể.

8. UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT KHÁNG CẮT TINH HOÀN

Ung thư tuyến tiền liệt sau một thời gian điều trị bằng các biện pháp triệt androgen (đặc biệt là các trường hợp di căn xa), bệnh tiến triển trở lại dưới hình thức PSA tăng cao hoặc tiến triển tổn thương cũ, xuất hiện các tổn thương mới, được gọi là “ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn”.

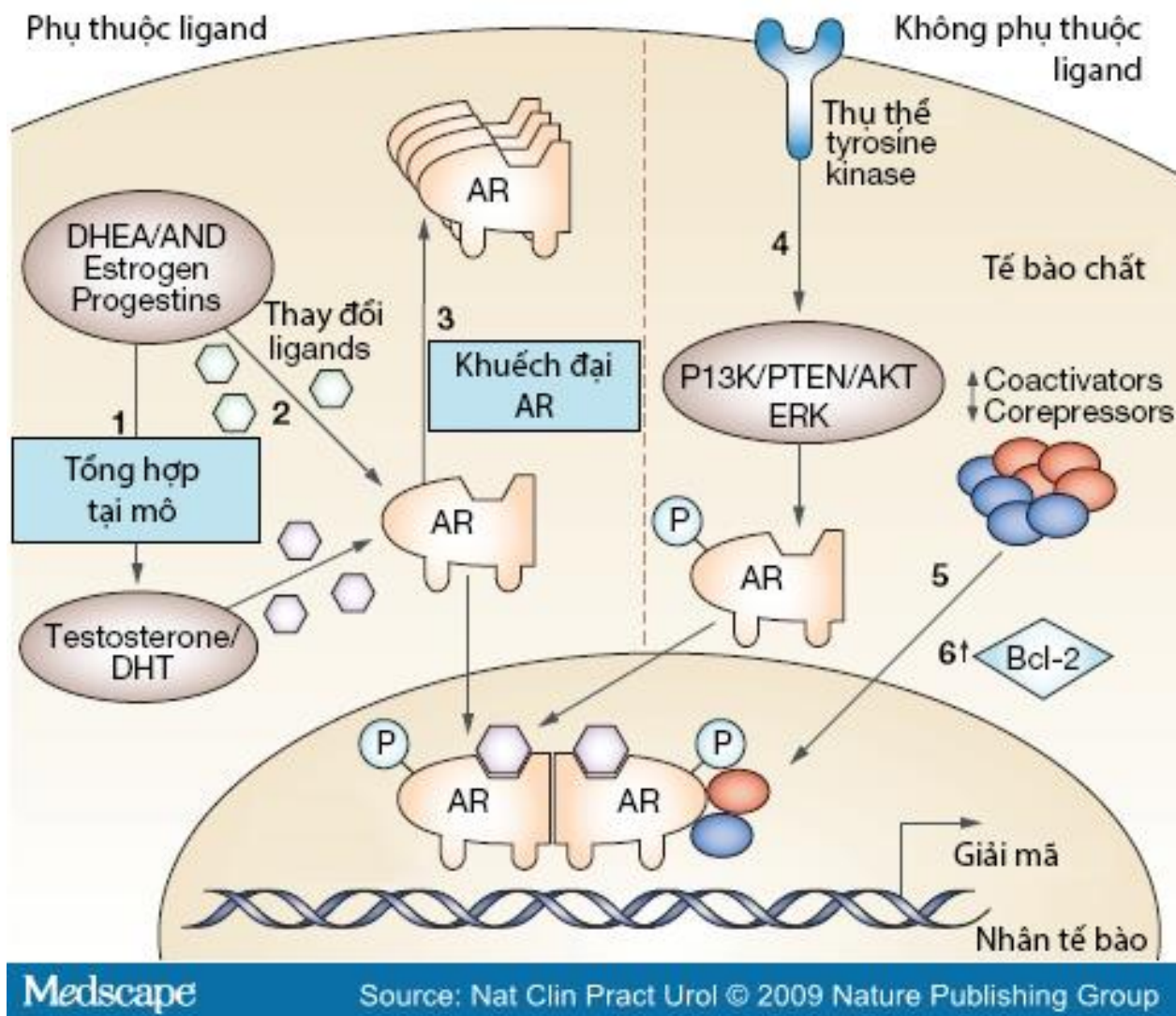
Đây là thuật ngữ thay thế cho khái niệm cũ “kháng nội tiết”, vì thực tế, bệnh tiến triển nhưng không có nghĩa là bướu không còn lệ thuộc vào androgen. Do đó, liệu pháp nội tiết vẫn được chỉ định trong những trường hợp này. Cơ chế kháng cắt tinh hoàn được thể hiện ở hình vẽ dưới đây.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Testosterone huyết thanh < 50 ng/ml khi vẫn đang điều trị nội tiết (ADT) kèm 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

- Tiến triển sinh hóa : PSA tăng 3 lần liên tiếp (mỗi lần thử cách nhau 1 tuần) với chỉ số PSA tăng trên 50% và ≥ 2 ng/ml so với giá trị thấp nhất (nadir).
- Tiến triển hình ảnh: xuất hiện ≥ 2 tổn thương xương hoặc mô mềm.

Lưu ý: tiến triển triệu chứng đơn thuần không đủ tiêu chuẩn để đưa vào chẩn đoán.



Hình 7. Cơ chế kháng cắt tinh hoàn trong ung thư tuyến tiền liệt

- (1) Mô buồng và mô tuyến tiền liệt có thể tự tổng hợp testosterone mà không cần thông qua con đường “kinh điển” ở tinh hoàn.
- (2) Đột biến trên thụ thể androgen (AR) làm cho thụ thể này có thể tiếp nhận các ligand khác không phải testosterone.
- (3) Tăng sản xuất thụ thể androgen để tăng tiếp nhận testosterone.
- (4) Hoạt hóa các con đường dẫn truyền tín hiệu của các thụ thể khác (như tyrosine kinase), từ đó tạo các tín hiệu chéo dẫn đến phosphoryl hóa thụ thể androgen khiến thụ thể này trở nên hoạt động mà không cần gắn với testosterone.
- (5) Tăng các tín hiệu hoạt hóa và giảm các tín hiệu bất hoạt thụ thể androgen.
- (6) Tăng cường hoạt động của các phân tử chống lại apoptosis, như Bcl-2

Lựa chọn điều trị

- Abiraterone: ức chế CYP17, là enzyme giúp tổng hợp testosterone.
- Enzalutamide: ức chế thụ thể androgen.
- Hóa trị : Docetaxel, Cabazitaxel
- Các điều trị hướng di căn xương : Acid zoledronic, denosumab, radium-223

9. KẾT LUẬN

Ung thư tuyến tiền liệt là bệnh của đàn ông lớn tuổi, tiến triển chậm, đa số bệnh nhân tử vong vì các bệnh khác. Có thể tầm soát, phát hiện sớm bằng thăm khám trực tràng và đo PSA định kỳ nhưng chi phí/ lợi ích chưa thuyết phục. Việc điều trị cần cân nhắc cho từng trường hợp để cuộc sống còn lại của bệnh nhân được thoải mái nhất.

► TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN 2018 , <https://gco.iarc.fr/>
2. Iczkowski KA1 Grading (Gleason), Pathology Outlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/prostategrading.html>.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Brier E, et al (2019), "The European Association of Urology (EAU) Guidelines on Prostate Cancer" , <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
4. Rawlar P (2019), "Epidemiology of Prostate Cancer", *World J Oncol*, 10(2): 63-89.
5. Zelefsky MJ, Morris MJ, Eastham AJ (2019), "Cancer of the Prostate", *DeVita , Hellman and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology*, 11th edition, Wolter Kluwer, Philadelphia.