

Ung thư tuyến tiền liệt

Ts. Cung thị Tuyết Anh

Mục tiêu bài giảng

- 1- Học viên kể được các tình huống lâm sàng của bệnh ung thư tuyến tiền liệt
- 3- Học viên nêu được các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng giúp chẩn đoán vị trí bướu, giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh ung thư tuyến tiền liệt
- 4- Học viên trình bày được nguyên tắc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt

1. Dịch tễ

Ung thư tuyến tiền liệt là ung thư đứng hàng đầu ở nam giới Hoa kỳ, (ngoài ung thư da), xuất độ 124,8/100.000 nam. Năm 2008 có khoảng 186.320 trường hợp và đây là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai (28.660 trường hợp tử vong năm 2008) sau ung thư phổi (90.810 ca tử vong)

Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư quần thể năm 2002 có 756 ca ung thư tuyến tiền liệt mới được chẩn đoán, xuất độ 2,8/100.000 nam và 475 trường hợp tử vong Năm mươi phần trăm số trường hợp có tuổi vào lúc chẩn đoán là 70, nhưng ngày nay nhờ việc tầm soát, đã phát hiện bệnh ở đàn ông tuổi ngày càng trẻ hơn.

Do bệnh thường diễn tiến chậm, nhiều bệnh nhân có thể không hưởng được lợi ích từ việc điều trị nếu thời gian kỳ vọng sống thêm của họ không lâu dài (< 5-10 năm) và nếu bệnh của họ ở giai đoạn sớm, độ ác tính thấp.

2. Bệnh học

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

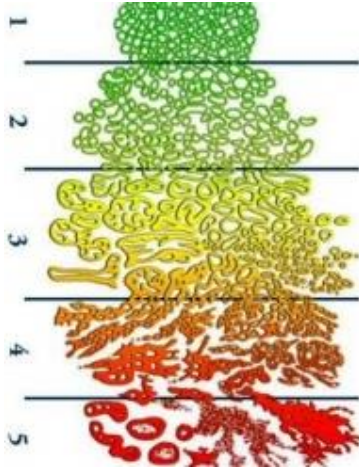
Khoảng 50-85% bướu nằm ở cực trên của TTL và khoảng 85% BN có bướu đa ổ. Ở vùng đỉnh TTL, ranh giới vỏ bao tuyến không rõ, nên thường khó xác định bướu có xâm lấn vỏ bao thực sự hay không. Sự xâm lấn vỏ bao thường xảy ra ở mặt sau bên của tuyến, là vùng có thần kinh chi phối.

Hơn 95% ung thư TTL thuộc loại carcinôm tuyến.

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 u có độ

biệt hoác rõ được xếp vào độ 1 và những u có độ biệt hóa kém nhất được xếp vào độ 5.



Hình 1. Dạng vi thể của ung thư tuyến tiền liệt theo thang điểm Gleason

Gleason nhận thấy có nhiều độ mô học trên cùng một u, và trên cùng một u lấy 2 độ mô học khác nhau chiếm tỉ lệ cao nhất và cao nhì (hay còn gọi là độ mô học nguyên phát và thứ phát) thì tiên lượng của bệnh nhân thuộc loại mô học trung gian giữa 2 độ mô học chiếm ưu thế đó.

Từ đó, tác giả đưa ra cách tính điểm Gleason bằng cách cộng điểm của 2 độ mô học chiếm tỷ lệ nhiều nhất lại với nhau. Vì vậy thang điểm Gleason sẽ dao động từ 2 điểm (biệt hóa rõ nhất) đến 10 điểm (biệt hóa kém nhất).

Kháng nguyên đặc hiệu cho tiền liệt tuyến (PSA: Prostate Specific Antigen): là một enzym glycoprotein được sản xuất bởi cả mô TTL bình thường và mô bướu. PSA tăng trong hầu hết những trường hợp ung thư TTL. 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 TTL 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 TTL có giá trị dương giả cao. Khoảng 15% trường hợp tăng sản lành tính TTL có tăng nồng độ PSA. Ngoài ra, PSA cũng có thể tăng trong những tình trạng viêm TTL, sau thủ thuật nội soi hay phẫu thuật, nhưng không tăng sau thăm khám trực tràng. Sau sinh thiết TTL, PSA tăng tối

thiếu 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 TTL lành tính với ung thư TTL ở đàn ông có PSA tăng vừa (4-10 ng/ml) và ấn chẩn TTL bình thường. Ung thư làm tăng nồng độ PSA / thể tích TTL, cao hơn trường hợp tăng sản lành tính TTL. Như vậy trong ung thư TTL mật độ PSA thường tăng. Để đánh giá mật độ PSA, lấy kết quả PSA/ huyết thanh chia cho thể tích TTL (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 TTL.
- **Tốc độ tăng PSA**
Nồng độ PSA tăng nhanh ở bệnh nhân ung thư TTL 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 TTL 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 bệnh ung thư TTL. Xét nghiệm này nhằm xác định có nên sinh thiết lại TTL 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.

$$\text{Tỷ lệ \% PSA tự do} = [\text{PSA tự do} / (\text{PSA tự do} + \text{PSA gắn kết})] \times 100$$

Bệnh nhân ung thư TTL có tỷ lệ % PSA tự do thấp hơn so với người không bệnh. Nguy cơ ung thư TTL 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.

Tầm soát ung thư TTL

Việc tầm soát ung thư TTL định kỳ hiện chưa được Hội Ung thư Hoa kỳ khuyến cáo, nhưng nếu thực hiện tầm soát thì nên bắt đầu với đo nồng độ PSA/ máu (Prostatic specific antigen) và khám TTL bằng ngón tay cho nam giới từ tuổi 50, nếu thời gian kỳ vọng sống thêm trên 10 năm. Có thể nên tầm soát sớm hơn từ 40-45 tuổi đối với những người có nguy cơ cao mắc ung thư TTL, bao gồm người Mỹ gốc Phi, người có thân nhân trực hệ bị ung thư TTL dưới 65 tuổi.

3. Diễn tiến bệnh

Ung thư TTL thường đa ổ, diễn tiến chậm, xâm lấn vỏ bao, xâm lấn các túi tinh, cổ và đáy bàng quang, niệu đạo.

Thường di căn đến các hạch bịt, 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.

4. Chẩn đoán

Triệu chứng cơ năng: hiện nay ở Âu-Mỹ, phần lớn bệnh được phát hiện khi còn ở giai đoạn sớm, chưa biểu hiện triệu chứng 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. Một số ít trường hợp phát hiện bệnh khi được cắt đốt TTL qua ngã nội soi niệu đạo vì những tăng sản lành tính.

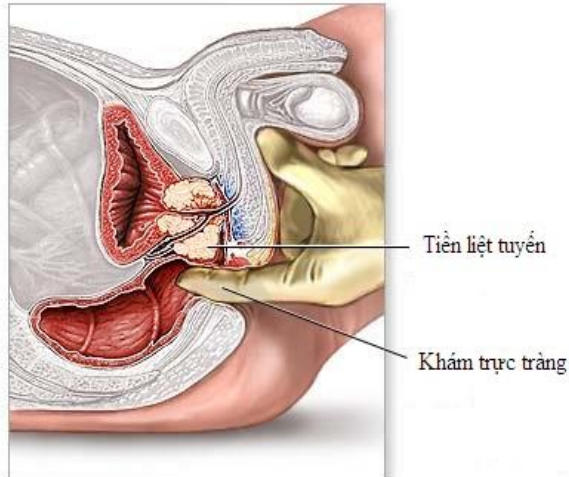
Khi đã có triệu chứng lâm sàng thì bệnh thường đã ở giai đoạn tiến triển, bao gồm những biểu hiện của rối loạn thói quen đi tiểu: tiểu ngập ngừng, tiểu vội, tiểu đêm, tiểu nhỏ giọt, dòng nước tiểu yếu hay tiểu máu cuối dòng.

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.

Khám thực thể:

Thực hiện thăm khám trực tràng bằng ngón tay để đánh giá TTL, 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.



Hình 2. Khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay

Khám hạch bẹn đánh giá khả năng di căn hạch.

Đánh giá những vị trí có thể cho di căn xa, đặc biệt hệ xương.

Chẩn đoán phân biệt với tuyến tiền liệt to:

- Viêm TTL cấp tính hay mạn tính.
- Tăng sản TTL lành tính.

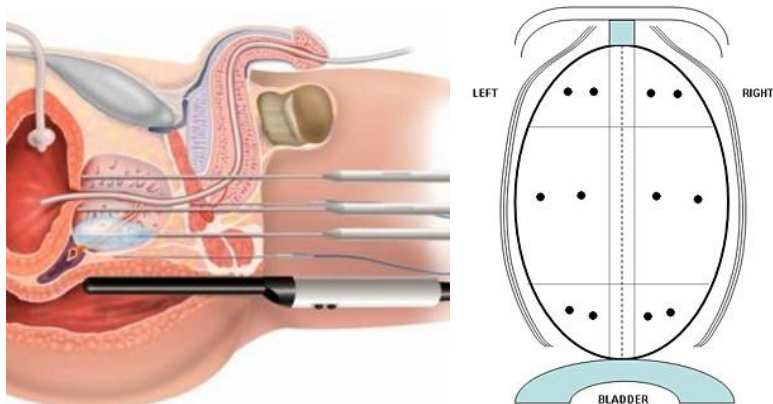
Cận lâm sàng

Những xét nghiệm thường quy: công thức máu, chức năng gan, thận, phosphatase alkaline, canxi/máu, tổng phân tích nước tiểu và x-quang ngực.

Đo kháng nguyên đặc hiệu của TTL (PSA)

Sinh thiết tiền liệt tuyến: là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định ung thư tiền liệt tuyến. ***Sinh thiết bằng lõi kim dưới sự trợ giúp của siêu âm trong lòng trực tràng.*** Cần thực hiện sinh thiết nhiều vị trí trong mô tuyến nhằm làm tăng khả năng phát hiện những ổ ung thư và giúp xác định độ mô học chính xác của bướu (thang điểm Gleason). Khi sinh thiết ≥ 6 mẫu mô thì tỷ lệ phát hiện bệnh tăng cao.

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.



Hình 3: Hệ thống 12 lõi kim để lấy những mẫu mô vùng đáy, đỉnh, vùng trung tâm và 2 bên của tuyến

CT Scan và MRI vùng chậu: dùng để đánh giá sự lan tràn của bướu tại chỗ (xâm lấn túi tinh, các cấu trúc quanh TTL) và hạch vùng (hạch chậu, hạch bịt, hạch quanh bàng quang, hạch hạ vị, hạch trước xương thiêng, hạch cạnh đại động mạch).

Xạ hình xương: Nên thực hiện thường quy đối với bướu T3-4, điểm Gleason ≥ 8 , PSA ≥ 20 hoặc bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng. Khả năng phát hiện di căn xương qua xạ hình xương rất thấp khi nồng độ PSA < 10 ng/ml hoặc bệnh không biểu hiện triệu chứng.

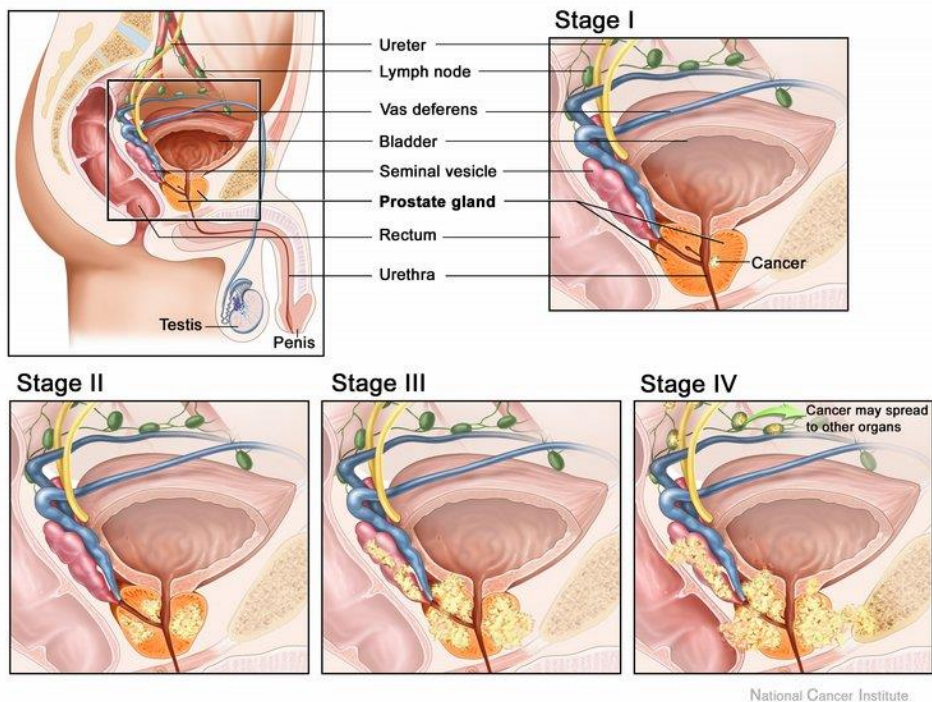
Xếp hạng TNM: theo AJCC (2002)

Bướu nguyên phát	
T1	<i>Bướu dưới lâm sàng (không thể phát hiện qua khám trực tràng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh học)</i>
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	<i>Phát hiện qua sinh thiết (do PSA tăng cao)</i>
T2	<i>Bướu khu trú trong mô tuyến</i>
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	<i>Bướu ăn lan ra khỏi vỏ bao tuyến</i>
T3a	Xâm lấn ngoài vỏ bao (1 bên hay 2 bên)
T3b	Xâm lấn túi tinh
T4	<i>Bướu xâm nhiễm cứng hoặc xâm lấn cơ</i>

	<i>bằng quang, trực tràng, cơ thắt ngoài hậu môn, vách chậu...</i>
Hạch vùng	
N0	<i>Không có di căn hạch vùng</i>
N1	<i>Có di căn hạch vùng</i>
Di căn xa	
M0	<i>Không có di căn xa</i>
M1	<i>Di căn xa</i>
M1a	<i>Di căn hạch ngoài nhóm hạch vùng: hạch trên đòn</i>
M1b	<i>Di căn xương</i>
M1c	<i>Di căn những vị trí ngoài hạch, xương: gan, phổi...</i>
Độ mô học	
G1	<i>Gleason 2-4 (biệt hóa tốt)</i>
G2	<i>Gleason 5-6 (biệt hóa trung bình)</i>
G3	<i>Gleason 7-10 (biệt hóa kém)</i>

Xếp giai đoạn: theo AJCC (2002)

Giai đoạn	Xếp hạng TNM	Độ mô học
I	T1a N0 M0	G1
II	T1–2 N0 M0	G2, 3–4
III	T3 N0 M0	Bất kỳ G
IV	T4 N0 M0; bất kỳ T N1 M0; bất kỳ T bất kỳ N M1	Bất kỳ G



Hình 4. Các giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt

5. Điều trị

Những thông tin cần có trước khi điều trị bệnh nhân ung thư TTL: loại giải phẫu bệnh, độ ác tính (điểm Gleason), nồng độ PSA/ huyết thanh, giai đoạn lâm sàng TNM, tuổi bệnh nhân và thời gian kỳ vọng sống thêm, các bệnh lý nội khoa đi kèm. Các yếu tố này giúp quyết định chọn lựa phương pháp điều trị.

Xếp nhóm nguy cơ (nguy cơ tái phát)

- Nguy cơ thấp: T1-T2a hoặc Gleason ≤ 6 hoặc PSA < 10 ng/ml
- Nguy cơ trung bình: T2b-T2c hoặc Gleason 7-8 hoặc PSA 10-20 ng/ml
- Nguy cơ cao: T3a hoặc Gleason 9-10 hoặc PSA > 20 ng/ml
- Nguy cơ rất cao: T3b – T4

Chỉ định điều trị

Giai đoạn khu trú tại TTL (T1-3, N0, M0)

Bước T1-2

Phương pháp điều trị tiêu chuẩn đối với giai đoạn bướu còn khu trú trong mô tuyến (T1-2) bao gồm: cắt tiền liệt tuyến tận gốc, xạ trị ngoài, xạ trị trong hoặc theo dõi tích cực. Hiện không có những chứng cứ lâm sàng cho thấy sự ưu thế về hiệu quả điều trị giữa những phương pháp này. Vì vậy, sự lựa chọn phương pháp điều trị nào sẽ phụ thuộc vào: thời gian kỳ vọng sống thêm và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, nhóm nguy cơ và biến chứng của từng phương pháp điều trị.

Biến chứng do phẫu thuật: sau mổ thường gặp tiểu không tự chủ (thường cải thiện sau phẫu thuật) và liệt dương.

Biến chứng do xạ trị: dò niệu đạo-trực tràng (hiếm), xơ hẹp niệu đạo-cổ bàng quang hay những triệu chứng kích thích đường ruột (viêm trực tràng, hậu môn).

Bước T3

Đối với nhóm bệnh nhân T3 theo lâm sàng: lựa chọn xạ trị ngoài kết hợp với ức chế nguồn nội tiết tố nam (cắt 2 tinh hoàn, dùng thuốc kháng androgen hoặc đồng vận-LHRH) hoặc phẫu thuật cắt tiền liệt tuyến tận gốc kết hợp xạ trị hỗ trợ.

Đối với nhóm bệnh nhân T3 theo bệnh học, bờ diện cắt dương tính, xạ trị sau mổ giúp cải thiện thời gian sống còn không di căn.

Giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ-tại vùng, di căn xa

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 TTL ác tính. Điều trị liệu pháp nội tiết kéo dài có thể gây nên nhiều tác dụng phụ: bùng 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: cắt 2 tinh hoàn, dùng thuốc đồng vận LHRH và 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 (LupronTM) và Goserelin (ZoladexTM), có hiệu quả tương đương với phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn, nhưng có thể hồi phục. Tuy nhiên giá thuốc là một vấn đề cần được cân nhắc.

Chất đồng vận LHRH hoặc cắt hai tinh hoàn kết hợp với thuốc *kháng androgen* như Flutamide (EulexinTM), Bicalutamide (CasodexTM) ... 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.

Khoảng 1 thập niên gần đây 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 dùng LHRH-a + anti-androgen 3 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.

Những thuốc khác có thể sử dụng khi bệnh không còn đáp ứng với ức chế nội tiết nam: Progestins, Aminoglutethimide hay Ketoconazole, Corticosteroids...

Điều trị tạm bợ, giảm nhẹ triệu chứng:

Phẫu thuật: cắt đốt TTL 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 xuất huyết trên đại thể.

Hóa trị: Khi đã thất bại với điều trị nội tiết, có thể hóa trị tạm bợ với Docetaxel (TaxotereTM) 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 Mitoxantrone và Carboplatin. Có khoảng 10% trường hợp đáp ứng với cách điều trị này.

Kết luận

Ung thư TLT là bệnh của nam giới, tiến triển chậm, tiên lượng BN tồi tệ vì cao bệnh muộn.

Cần theo dõi sát sao và phát hiện sớm bằng thăm dò PSA định kỳ, không chỉ phí/lỗi ích chữa thuyết phục.

Việc nhiều trò chơi mới cần nhắc nhở cho tổng cộng hội nhà nước sáng tạo lại của BN mới thoải mái nhất.