

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

(Tái bản và cập nhật năm 2014)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI, 2014

BAN SOẠN THẢO

PGS.TS. VŨ LÊ CHUYÊN

Chủ tịch VUNA
Phó giám đốc Bệnh viện Bình Dân

PGS.TS. VŨ NGUYỄN KHẢI CA

Phó Chủ tịch Thường Trực VUNA
Trưởng khoa Tiết niệu, Bệnh viện Việt Đức

GS.TS. TRẦN NGỌC SINH

Tổng thư ký VUNA
Trưởng Bộ Môn Tiết niệu học, Đại học Y Dược
TP Hồ Chí Minh

PGS.TS. CUNG THỊ TUYẾT ANH

Phó Trưởng Bộ môn Ung thư, Đại Học Y Dược
TP Hồ Chí Minh

PGS.TS. TRẦN VĂN HINH

Phó Chủ tịch VUNA
Trưởng Bộ môn Tiết niệu, Học viện Quân Y

PGS.TS. LÊ ĐÌNH KHÁNH

Phó Tổng thư ký VUNA
Phó Trưởng Bộ môn Ngoại, Đại học Y Dược Huế

GS.TS. MAI TRỌNG KHOA

Trưởng Trung Tâm Y Học Hạt Nhân và Điều trị
ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

PGS.TS. HOÀNG VĂN TÙNG

Trưởng Khoa Ngoại Tiết niệu, Bệnh viện Trung ương Huế

PGS.TS. NGUYỄN TUẤN VINH

Trưởng Khoa Niệu B, Bệnh viện Bình Dân

TS.BS. TRẦN CẮC

Trưởng khoa Tiết niệu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

TS.BS. PHẠM XUÂN DŨNG

Phó giám đốc Bệnh viện Ung bướu TP Hồ Chí Minh

TS.BS. ĐÀO QUANG OÁNH

Nguyên Trưởng khoa Niệu B, Bệnh viện Bình Dân

TS.BS. VŨ HỒNG THỊNH

Bộ môn Tiết niệu học, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

TS.BS. VŨ VĂN VŨ

Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh

ThS.BS. ĐỖ NGỌC THỂ

Khoa Tiết niệu, Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108

MỤC LỤC

| | |
|--|----|
| LỜI MỞ ĐẦU | 5 |
| THUẬT NGỮ | 6 |
| Y HỌC CHỨNG CỨ | 7 |
| ĐẠI CƯƠNG UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT | 8 |
| CHẨN ĐOÁN, TẦM SOÁT UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT | 10 |
| 1. Phát hiện sớm và tầm soát ung thư tuyến tiền liệt | 10 |
| 2. Chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt | 11 |
| 3. Xác định giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt..... | 14 |
| CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT | 19 |
| 1. Tiếp cận bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt..... | 19 |
| 2. Chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt | 19 |
| 3. Chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc..... | 20 |
| 4. Chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt sau xạ trị | 21 |
| 5. Chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn kháng cắt tinh hoàn | 21 |
| PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT | 23 |
| 1. Nguyên tắc phẫu thuật trong ung thư tuyến tiền liệt | 23 |
| 2. Các phương pháp phẫu thuật | 23 |
| 3. Chỉ định can thiệp phẫu thuật | 23 |
| 4. Biến chứng phẫu thuật trong phẫu thuật ung thư tuyến tiền liệt..... | 25 |
| XẠ TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT | 26 |
| 1. Nguyên tắc xạ trị trong ung thư tuyến tiền liệt | 26 |
| 2. Kỹ thuật xạ trị..... | 26 |

| | |
|--|-----------|
| ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT | 30 |
| 1. Các dạng điều trị nội tiết | 30 |
| 2. Chỉ định điều trị nội tiết | 31 |
| 3. Chống chỉ định điều trị nội tiết | 32 |
| 4. Các biến tấu trong điều trị nội tiết | 32 |
| 5. Theo dõi khi điều trị nội tiết | 33 |
| 6. Một số điểm cần chú ý | 33 |
| ĐIỀU TRỊ THẤT BẠI: LÀM GÌ KHI PSA TĂNG SAU PHẪU THUẬT HAY XẠ TRỊ TRIỆT CĂN | 35 |
| 1. Mở đầu | 35 |
| 2. Xác định chẩn đoán tái phát | 35 |
| 3. Chọn lựa điều trị cho tái phát tại chỗ | 36 |
| 4. Kết luận | 40 |
| UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT KHÁNG CẮT TINH HOÀN | 41 |
| 1. Khái niệm ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn | 41 |
| 2. Chiến lược xử trí | 41 |
| 3. Các thuốc điều trị | 42 |
| 4. Một số khuyến cáo trong thực hành chung | 45 |
| LIỆU PHÁP GIẢM NHẸ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT TIẾN XA | 48 |
| 1. Điều trị giảm đau | 48 |
| 2. Điều trị cụ thể cho một số vị trí ung thư tuyến tiền liệt di căn | 50 |
| PHỤ LỤC 1: ĐÁNH GIÁ TUỔI THỌ DỰ KIẾN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT CAO TUỔI (≥ 70 TUỔI) (THEO HƯỚNG DẪN CỦA EAU 2008)..... | 53 |
| 1. Hướng điều trị dựa theo tình trạng sức khỏe bệnh nhân..... | 53 |
| 2. Tuổi thọ dự kiến của bệnh nhân cao tuổi..... | 55 |
| PHỤ LỤC 2: BẢNG KỲ VỌNG SỐNG CỦA NAM GIỚI VIỆT NAM NĂM 2011 | 56 |
| PHỤ LỤC 3: TOÁN ĐỒ TIỀN LƯỢNG GIAI ĐOẠN BỆNH UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT DỰA TRÊN GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG, NỒNG ĐỘ PSA VÀ ĐIỂM GLEASON (PARTIN'S TABLES)..... | 57 |

LỜI MỞ ĐẦU

Ung thư tuyến tiền liệt là loại ung thư chiếm tỷ lệ cao ở các nước phát triển. Ở nước ta, khi điều kiện kinh tế ngày càng phát triển, tuổi thọ ngày càng kéo dài, tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt có xu hướng gia tăng.

Việc tiếp cận với các phương pháp tầm soát và chẩn đoán hiện đại như xét nghiệm PSA, siêu âm và sinh thiết qua trực tràng, hóa mô miễn dịch...; các phương pháp điều trị hiện đại như phẫu thuật nội soi, nội tiết, hóa trị và xạ trị đã đem lại nhiều sự lựa chọn cho các bác sỹ chuyên khoa tiết niệu, đồng thời cũng đem lại cho người bệnh nhiều cơ hội được chẩn đoán sớm, điều trị có hiệu quả, cuộc sống được kéo dài và chất lượng tốt hơn.

Với phương châm giúp các Bác sỹ đang thực hành lâm sàng được chuẩn hóa các phương pháp tầm soát, chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt, năm 2010 Hội Tiết niệu và Thận học Việt Nam (VUNA) đã xây dựng cuốn “Phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt”. Cuốn này đã được đồng nghiệp đón nhận và đánh giá cao. Trải qua 3 năm, Hội Tiết niệu và Thận học Việt Nam đã cập nhật, tái bản lại và cho ra mắt bạn đọc phiên bản mới và xuất bản tại Nhà xuất bản Y học. Xin chân thành giới thiệu cùng bạn đọc.

Hội đồng khoa học, Ban biên tập mặc dù đã cố gắng những chắc chắn sẽ còn những thiếu sót nhất định, rất mong nhận được góp ý phản hồi từ Hội viên.

Ngày 20 tháng 7 năm 2014

TM Ban biên soạn

Chủ tịch Hội Tiết Niệu - Thận học Việt Nam



PGS.TS. Vũ Lê Chuyên

THUẬT NGỮ

| Tiếng Việt | Tiếng Anh | Viết tắt |
|--|--|----------|
| Điều trị cứu vớt ung thư tuyến tiền liệt | Salvage therapy in prostate cancer | — |
| Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt | Prostatic Specific Antigen | PSA |
| Mức độ chứng cứ | Level of Evidence | LE |
| Mức độ khuyến cáo | Grade of Recommendation | GR |
| Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc | Radical prostatectomy | RP |
| Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc qua đường sau xương mu | Retropubic radical prostatectomy | RRP |
| Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc qua đường đáy chậu | Perineal radical prostatectomy | PRP |
| Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc có hỗ trợ của rô bốt | Robot—assisted radical prostatectomy | RaRP |
| Phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt tận gốc | Laparoscopic radical prostatectomy | LRP |
| Phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt tận gốc qua phúc mạc (qua ổ bụng) | Transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy | TLRP |
| Phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt tận gốc sau phúc mạc | Retroperitoneal laparoscopic radical prostatectomy | RLRP |
| PSA gần triệt tiêu | PSA undetectable | — |
| PSA thấp nhất | PSA nadir | — |
| Tái phát sinh học của ung thư tuyến tiền liệt | Biochemically recurrent prostate cancer | — |
| Ung thư tuyến tiền liệt | Prostate Cancer | UT TTL |
| Xạ trị từ ngoài | External beam radiation therapy | EBRT |

Y HỌC CHỨNG CỨ

CÁC MỨC ĐỘ CHỨNG CỨ (Level of Evidence – LE)

| Mức độ (LE) | Loại chứng cứ |
|-------------|---|
| 1a | Chứng cứ thu thập được từ việc phân tích tổng hợp kết quả của nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng |
| 1b | Chứng cứ thu thập được từ ít nhất 1 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng |
| 2a | Chứng cứ thu thập được từ 1 nghiên cứu có thiết kế khoa học, có nhóm chứng, không ngẫu nhiên |
| 2b | Chứng cứ thu thập được từ 1 nghiên cứu có thiết kế khoa học, có thực nghiệm |
| 3 | Chứng cứ thu thập được từ các nghiên cứu có thiết kế khoa học, không thực nghiệm, ví dụ các nghiên cứu so sánh, nghiên cứu tương quan, các báo cáo trường hợp điển hình (case-report) |
| 4 | Chứng cứ thu thập được từ ý kiến của hội đồng chuyên môn, quan điểm hoặc kinh nghiệm lâm sàng của chuyên gia có uy tín |

CÁC MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO (Grade of Recommendation – GR)

| Mức độ (GR) | Cơ sở của khuyến cáo |
|-------------|--|
| A | Dựa trên những nghiên cứu lâm sàng có chất lượng tốt, có định hướng nhất quán trong việc đưa ra các khuyến cáo chuyên biệt, và có ít nhất 1 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng |
| B | Dựa trên những nghiên cứu lâm sàng có chất lượng tốt, nhưng trong đó không có nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng |
| C | Được đưa ra mặc dù thiếu những nghiên cứu lâm sàng phù hợp có chất lượng tốt |

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heidenreich A., Bastian P. J., et al. (2013). EAU guidelines on prostate cancer 2013.
2. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf.

ĐẠI CƯƠNG UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là vấn đề sức khỏe quan trọng trên phạm vi toàn cầu vì xuất độ (a) và tử suất (b) cao, chất lượng sống của bệnh nhân bị sút giảm và gánh nặng chi phí điều trị chăm sóc nhiều. Đây là bệnh lý ác tính thường gặp ở nam giới cao tuổi với đỉnh cao xuất độ và tử vong trong khoảng 70 tuổi nhưng do diễn tiến chậm và liên tục với nhiều mức độ ác tính khác nhau nên bệnh có tầm ảnh hưởng đến khoảng tuổi rộng hơn [4].

Theo số liệu của Cơ quan Thế giới Nghiên cứu Ung thư IARC, UTTTL có xuất độ cao thứ tư toàn cầu tính chung cả hai giới (sau ung thư phổi, vú, đại-trực tràng) với khoảng 1.112.000 ca mới mỗi năm, chiếm 7,9% tổng số ung thư các loại, xuất độ chuẩn hóa theo tuổi ASR(d) là 31,1; tử suất 7,8. Tính riêng cho nam giới, UTTTL đứng hàng thứ hai sau ung thư phổi và chiếm 15% tổng số các ung thư giới nam [5]. Do tính chất đặc thù là diễn tiến bệnh thường chậm và điều trị có hiệu quả dù bệnh ở giai đoạn tiến xa, UTTTL có độ lưu hành bệnh (c) toàn cầu 5 năm rất cao với gần 4.000.000 người bệnh chiếm 25% tổng số bệnh nhân ung thư nam giới và 12% bệnh nhân ung thư hai giới (chỉ sau ung thư vú) [5].

Tại Việt Nam, theo số liệu ghi nhận ung thư quần thể của Cơ quan Thế giới Nghiên cứu Ung thư IARC, ung thư tuyến tiền liệt có xuất độ và tử suất chuẩn theo tuổi lần lượt là 3,4 và 2,5. Bệnh thường gặp hàng thứ 10 trong các ung thư ở hai giới cũng như riêng cho giới nam với 1.275 trường hợp mắc mới và 872 trường hợp tử vong ước tính mỗi năm trên cả nước [5]. Nhìn chung, Việt nam cũng như các nước châu Á có xuất độ UTTTL thấp (4,5–10,5) so với các khu vực có xuất độ trung bình như Nam Âu, Mỹ Latinh (60,1–79,8) và xuất độ cao như Úc, Bắc Mỹ, Bắc Âu (97,2–111,6) [4],[5].

Nguyên nhân bệnh UTTTL chưa được xác định rõ [2]. Các nghiên cứu không xác lập được sự liên hệ với thói quen hút thuốc lá [6] và uống rượu bia [1]. Các yếu tố dinh dưỡng như ăn nhiều thịt, chất béo không liên quan rõ rệt đến UTTTL [9]. Vai trò phòng ngừa của các acid béo có thành phần omega 3 cũng không được minh chứng rõ ràng [8]. Sự liên quan đến các yếu tố chuyển hóa, nội tiết... không được khẳng định qua nhiều nghiên cứu khác nhau [7]. Cho đến hiện nay người ta vẫn chưa tìm thấy các gen có ý nghĩa sinh ung thư dù nhiều quan sát lâm sàng ghi nhận có vai trò của yếu tố gia đình trong UTTTL, tuy nhiên đây là hướng nghiên cứu đang được tập trung chú ý [3],[10],[11].

Với sự hữu hiệu của xét nghiệm định lượng PSA và kỹ thuật sinh thiết tuyến tiền liệt, ngày càng có nhiều trường hợp UTTTL được tầm soát và chẩn đoán sớm. Việc chẩn đoán sớm UTTTL trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi có bệnh lý kết hợp đặt ra nhiều thái độ xử trí khác biệt từ theo dõi chủ động đến các phương pháp điều trị đặc hiệu tích cực khác nhau. Nhiều mô thức thuật toán hướng dẫn thái độ xử trí được đề xuất dựa theo phân lớp nguy cơ bệnh lý và thời gian dự kiến sống còn của từng bệnh nhân. Quyết định áp dụng phương thức xử trí nào tùy thuộc nhiều yếu tố trong đó bao gồm cả tính khả thi hiện có của phương pháp điều trị và sự chọn lựa của bệnh nhân [4].

Diễn tiến của UTTTL thường được quan niệm như một quá trình nhiều bước với những đặc điểm riêng biệt về sinh học, trong đó sự phụ thuộc vào androgen để tăng trưởng có ý nghĩa rất quan trọng trong hầu hết quá trình

diễn tiến của bệnh. Điều trị UTTL là một chiến lược tổng thể phối hợp đa mô thức bao gồm các biện pháp điều trị đặc hiệu tại chỗ hoặc toàn thân, các biện pháp nâng đỡ chăm sóc giảm nhẹ. Ngay cả khi ở giai đoạn tiến xa, sự vận dụng khéo léo các mô thức điều trị vẫn có thể giúp cải thiện đáng kể chất lượng và kéo dài thời gian sống còn cho người bệnh.

Với sự gia tăng đều đặn tuổi thọ bình quân của dân số nước ta, bệnh UTTL đang dần trở thành một gánh nặng cho sức khỏe cho cộng đồng cũng như một thách thức cho những người làm công tác chăm sóc sức khỏe thuộc nhiều lĩnh vực chuyên khoa khác nhau. Sự phối hợp liên chuyên khoa, liên ngành là điều cần thiết để đem lại hiệu quả tốt nhất trong điều trị và chăm sóc bệnh nhân UTTL.

Ghi chú:

- (a) *xuất độ (incidence): số trường hợp bệnh mới mắc tính trên 100.000 người trong thời gian một năm.*
- (b) *tử suất (mortality): số trường hợp bệnh tử vong tính trên 100.000 người trong thời gian một năm.*
- (c) *độ lưu hành bệnh (prevalence): tổng số trường hợp bệnh gồm cả cũ lẫn mới tính trên một quần thể dân số trong khoảng thời gian xác định.*
- (d) *ASR (age–standardized rate): xuất độ chuẩn hóa theo tuổi.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. (2007). Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 8: 292–293.
2. Boyle P, Severi G, Giles GG (2003). The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 30: 209–217.
3. Camp NJ, Cannon–Albright LA, Farnham JM, et al. (2007). Compelling evidence for a prostate cancer gene at 22q12.3 by the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Hum Mol Genet* 16: 1271–1278.
4. Denis LJ., Gospodarowicz M.K., Griffiths K.. Cancer of the Prostate. In Pollock R.E., Doroshow J.H., Khayat D., Nakao A., O’Sullivan B.; UICC Manual of Clinical Oncology; International Union against Cancer, 8th Ed. 2004: 585 – 598.
5. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. IARC Lyon 2014.
6. IARC (2004). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 83, Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
7. IARC. Prostate cancer. World cancer Report 2008 _ IARC. Chapter 5.21: Prostate Cancer – 455.
8. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, et al. (2006). Effects of omega–3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA* 295: 403–415.
9. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, et al. (2007). Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study. *Int J Cancer* 121: 1339–1345.
10. Schaid DJ, McDonnell SK, Zarfas KE, et al. (2006). Pooled genome linkage scan of aggressive prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Hum Genet* 120: 471–485.
11. Zheng SL, Sun J, Cheng Y, et al. (2007). Association between two unlinked loci at 8q24 and prostate cancer risk among European Americans. *J Natl Cancer Inst* 99: 1525–1533.

CHẨN ĐOÁN, TẦM SOÁT UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

1. Phát hiện sớm và tầm soát ung thư tuyến tiền liệt

Trước hết cần phải phân biệt tầm soát ung thư và phát hiện sớm ung thư. Tầm soát là thực hiện các xét nghiệm và khám ở cộng đồng người có nguy cơ nhưng không có triệu chứng. Trong khi đó, phát hiện sớm ung thư là thực hiện trên từng cá nhân đơn lẻ. Tuy cả hai đều có chung mục đích là phát hiện ung thư ở giai đoạn sớm và làm giảm tỉ lệ tử vong, nhưng vì tầm soát ung thư được thực hiện trên một quần thể đồng nên rất tốn kém. Vì vậy, tùy điều kiện kinh tế của quốc gia mà một số các xét nghiệm có thể bỏ qua cho một số đối tượng nào đó, và chấp nhận có khả năng bỏ sót một số trường hợp nhất định.

1.1. Những bất lợi trong việc tầm soát ung thư tuyến tiền liệt

Mặc dù có mục đích tốt, nhưng việc tiến hành tầm soát ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) cũng có những bất lợi.

1.1.1. Chẩn đoán quá mức

Những người không có bệnh sẽ phải chịu quá nhiều xét nghiệm tầm soát, trong đó có một số xét nghiệm có tính xâm hại. Dựa trên nghiên cứu tầm soát UTTTL của châu Âu, người ta nhận thấy tầm soát dựa vào PSA có thể làm giảm tỷ lệ tử vong do UTTTL 20%, nhưng lại liên quan đến tình trạng chẩn đoán quá mức (LE: 1b).

1.1.2. Sai lệch về tần suất sống còn

Trước khi thực hiện chương trình tầm soát, các trường hợp điều trị ung thư là các trường hợp có triệu chứng và tần suất sống còn là dựa trên các số liệu này. Khi tiến hành chương trình tầm soát chúng ta sẽ phát hiện những trường hợp rất sớm nên tần suất sống còn sẽ thay đổi, đặc biệt đối với UTTTL có đặc thù là sẽ có những trường hợp diễn tiến chậm có thể tồn tại suốt cuộc đời mà không gây triệu chứng, ngược lại có những trường hợp diễn tiến tới tử vong nhanh chóng. Vì thế khi tiến hành tầm soát UTTTL hàng loạt, chúng ta sẽ khám phá ra nhiều trường hợp ung thư thuộc loại chưa cần điều trị và sẽ có ảo tưởng là điều trị quá tiến bộ, tử suất của ung thư giảm nhiều so với trước.

1.1.3. Ích lợi trong việc giảm tỉ lệ tử vong chưa rõ ràng

Kết quả ban đầu của một số chương trình nghiên cứu như Tyrol ở Áo cho thấy tử suất giảm 33%, [6] (LE: các chương trình tầm soát ở Mỹ, Anh, Pháp cũng cho kết quả ban đầu đáng khích lệ [17]. Tuy nhiên nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt trong việc giảm tỉ lệ tử vong do UTTTL (LE:), thậm chí cho sự khác biệt rất lớn trong việc xét nghiệm PSA và điều trị. Cần có thời gian theo dõi lâu dài để xác định lợi ích này.

1.1.4. Sự sai lệch của các xét nghiệm và kết quả thăm khám để chẩn đoán

Cho đến nay, trong tầm soát UTTTL chưa có xét nghiệm nào chính xác 100% về độ nhạy và độ đặc hiệu, vì vậy phải thực hiện nhiều xét nghiệm một lúc. Nhưng dù có tiến hành như vậy thì sự chính xác của kết quả cũng có giới hạn nhất định.

1.1.5. Chi phí thực hiện chương trình tầm soát quá cao

Không phải chỉ tốn phí tiến hành các xét nghiệm đơn thuần mà còn phải lưu ý đến nhiều phí khác như phí quảng cáo trong cộng đồng về ích lợi của chương trình, phí giáo dục người dân ý thức được việc bảo vệ sức khỏe của mình cũng như phí điều trị tai biến, biến chứng.

1.2. Tầm soát ung thư tuyến tiền liệt

Qua những phân tích cũng như các nghiên cứu, người ta đã đưa đến thống nhất là việc tầm soát UTTL trên diện rộng hiện nay là không cần thiết. Thay vào đó việc phát hiện sớm cần được đặt ra ở những nam giới có đầy đủ thông tin cần thiết.

Với ý nghĩa phát hiện sớm UTTL, người ta khuyến cáo:

- Xác định PSA ban đầu ở tuổi 40, dựa vào đó để đánh giá về sau [7] (GR: B).
- Một khoảng thời gian sàng lọc 8 năm có thể đủ ở nam giới với PSA ban đầu mức < 1 ng/mL [23].
- Không khuyến cáo làm xét nghiệm PSA ở nam giới trên 75 tuổi vì phát hiện sớm ở đối tượng này sẽ không có ý nghĩa lâm sàng [25].

1.3. Tầm soát ung thư tuyến tiền liệt tại Việt Nam

Cần xác định các đặc thù tại Việt Nam là:

- Việt Nam không phải là vùng nóng đối với UTTL trên bản đồ thế giới.
- Kinh tế nước ta còn kém so với các nước Châu Âu và Bắc Mỹ.

Ý thức tầm soát ung thư, bảo vệ sức khỏe của nhân dân ta còn chưa bằng nhân dân ở các nước phát triển.

- Lợi ích của tầm soát chưa có kết luận chắc chắn với theo dõi lâu dài.

Vi vậy, nên tiến hành khám và xét nghiệm ở bệnh nhân hơn 50 tuổi, một độ tuổi có suất độ cao, chủ yếu là thăm khám trực tràng và làm xét nghiệm PSA toàn phần. Chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt khi phát hiện có nhân cứng, còn khi PSA lớn hơn 4ng/ml thì giải thích ích lợi và nguy cơ khi làm xét nghiệm. Không làm tầm soát ung thư mà là phát hiện sớm ung thư, tức là chỉ thực hiện trên từng cá thể riêng biệt chứ không tiến hành hàng loạt. Các xét nghiệm PSA tự do cũng rất đắt tiền, nên trong chương trình tầm soát cũng không nên thực hiện.

2. Chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Chẩn đoán xác định UTTL dựa vào sự khẳng định của giải phẫu bệnh các mẫu bệnh phẩm từ sinh thiết hoặc phẫu thuật.

Để chẩn đoán, về mặt lâm sàng cần thực hiện thăm khám tuyến tiền liệt qua trực tràng, xác định nồng độ PSA huyết thanh và siêu âm qua trực tràng.

Khám trực tràng thấy bất thường hoặc PSA tăng cao có thể biểu thị UTTL. Giá trị PSA bình thường vẫn chưa được xác định, nhưng giá trị nhỏ hơn 4ng/ml thường được xem là bình thường những nam giới trẻ tuổi.

2.1. Thăm khám tuyến tiền liệt qua trực tràng

Hầu hết các UTTL xuất hiện ở vùng ngoại vi của tuyến tiền liệt và có thể được phát hiện qua thăm khám trực tràng khi thể tích khoảng 0,2 mL hoặc lớn hơn.

Khoảng 18% của tất cả các bệnh nhân, UTTL được phát hiện nhờ thăm khám trực tràng đơn thuần [24] (LE: 2a). Một bệnh nhân có nghi ngờ khi khám trực tràng và có nồng độ PSA đến 2 ng/ml thì giá trị dự báo dương tính khoảng 5–30% [8] (LE: 2a).

Khám trực tràng thấy nghi ngờ là một chỉ định tuyệt đối sinh thiết tuyến tiền liệt và là một dự báo khả năng ung thư (với điểm Gleason > 7) tuyến tiền liệt rất cao [21].

2.2. Xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA)

2.2.1. Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA)

Sự phát hiện PSA đã mang lại một cuộc cách mạng trong chẩn đoán UTTL. Nồng độ PSA được xem như là một biến độc lập và là một yếu tố dự báo UTTL chính xác hơn so thăm khám trực tràng và siêu âm qua đường trực tràng [9]. Tuy nhiên, nồng độ PSA có thể tăng trong trường hợp tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, viêm tuyến tiền liệt và một số bệnh lý không ác tính khác.

Hiện nay nồng độ PSA để chẩn đoán UTTL vẫn đang còn được bàn cãi. Tuy nhiên người ta thấy rằng nồng độ PSA càng cao, thì khả năng tồn tại UTTL càng lớn. Bảng 1 dưới đây cho tỷ lệ UTTL liên quan đến PSA huyết thanh ở 2.950 nam giới có giá trị PSA < 4 ng/ml [26].

Bảng 1. Nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt liên quan đến giá trị PSA thấp

| Nồng độ PSA (ng/mL) | Nguy cơ ung thư TTL | Nguy cơ Gleason ≥ 7 ung thư TTL |
|---------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 0–0,5 | 6,6% | 0,8% |
| 0,6–1 | 10,1% | 1,0% |
| 1,1–2 | 17,0% | 2,0% |
| 2,1–3 | 23,9% | 4,6% |
| 3,1–4 | 26,9% | 6,7% |

Bảng trên thể hiện rõ ràng sự xuất hiện của UTTL ngay cả ở mức PSA rất thấp (LE: 3). Sử dụng toán đồ có thể giúp giảm số lượng sinh thiết tuyến tiền liệt không cần thiết [12]. Một số nghiên cứu ở Việt nam cũng cho rằng ngưỡng bình thường PSA của nam giới là ≤ 4 ng/ml [1–5].

2.2.2. Tỷ lệ PSA tự do/toàn phần (f/t-PSA)

Tỉ lệ PSA tự do/toàn phần là thông số được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng để phân biệt giữa tăng sinh lành tính và UTTL. Tỉ lệ này được sử dụng trong trường hợp nồng độ PSA từ 4 đến 10 ng/mL và thăm khám trực tràng không có dấu hiệu nghi ngờ UTTL. Trong một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm, người ta đã phát hiện UTTL qua sinh thiết ở 56% nam giới với f/t PSA < 0,10; nhưng chỉ có 8% nam giới với f/t PSA > 0,25 [10] (LE: 2a). Do sự khác biệt về tỉ lệ phát hiện ung thư liên quan đến tỉ lệ f/t-PSA, cho nên sự chọn lựa giá trị để ứng dụng lâm sàng cũng khác nhau ở một số tác giả, và thay đổi từ 0,15 đến 0,25. Trên lâm sàng, phần lớn các tác giả nghi ngờ UTTL khi tỉ lệ f/t-PSA < 20% [1,3,4,11].

2.2.3. Cách tính khác liên quan đến PSA

Nhằm mục đích tăng độ nhạy và độ chuyên biệt của xét nghiệm PSA, một số tác giả đã đề nghị làm thêm các xét nghiệm chuyên sâu như đo vận tốc PSA, thời gian tăng gấp đôi PSA, tỉ trọng PSA, tỉ lệ PSA tự do, PSA theo

tuổi... Bước đầu các tác giả ghi nhận được một số kết luận có ý nghĩa là tỉ lệ người mắc UTTL tăng theo tuổi, giữa hai nhóm dưới 50 tuổi và trên 50 tuổi có sự tăng vọt; ngoài ra tỉ lệ f/t–PSA nếu dưới 20% thì nghi ngờ ung thư nhiều hơn.

2.3. Siêu âm qua trực tràng

Không phải lúc nào cũng có thể thấy được hình ảnh kinh điển của một vùng giảm âm ở ngoại vi của tuyến tiền liệt qua siêu âm. Siêu âm qua trực tràng không thể phát hiện vùng UTTL với độ tin cậy đầy đủ [15]. Do đó, sinh thiết các vùng nghi ngờ không thể sử dụng như là một phương pháp thường quy để chẩn đoán. Tuy nhiên, có thể có ích khi sinh thiết thêm các khu vực nghi ngờ.

2.4. Sinh thiết tuyến tiền liệt

2.4.1. Sinh thiết cơ bản

Chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt dựa trên cơ sở nồng độ PSA và/hoặc có nghi ngờ khi thăm khám trực tràng. Cũng cần phải xem xét đến các yếu tố tuổi, bệnh kèm theo và hậu quả điều trị. Việc phân tầng nguy cơ là một công cụ quan trọng để giảm sinh thiết tuyến tiền liệt không cần thiết.

Bệnh nhân có nồng độ PSA cao lần xét nghiệm đầu tiên không nên chỉ định sinh thiết ngay lập tức. Cần xét nghiệm lại PSA sau một vài tuần trong các điều kiện tiêu chuẩn (không xuất tinh và không làm các thủ thuật, như đặt thông niệu đạo bàng quang, soi bàng quang hoặc cắt đốt nội soi qua niệu đạo, và không có nhiễm trùng đường tiểu) ở cùng một nơi xét nghiệm và cùng phương pháp đã tiến hành lần trước [13] (LE: 2a).

Hiện nay sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của siêu âm (có thể qua trực tràng hoặc qua đáy chậu) được xem là tiêu chuẩn. Tỷ lệ phát hiện UTTL dựa vào sinh thiết qua đáy chậu và qua trực tràng là ngang nhau [14] (LE: 1b). Tuy nhiên sinh thiết qua trực tràng là phương pháp được đề nghị trong hầu hết các trường hợp nghi ngờ UTTL (GR: B)

Cần gây tê bằng tiêm thuốc vào vùng quanh tuyến qua trực tràng khi sinh thiết tuyến tiền liệt (GR: A).

2.4.2. Sinh thiết lặp lại

Chỉ định cho sinh thiết lặp lại là: (1) PSA tăng và/hoặc cao liên tục, (2) Thăm khám tuyến tiền liệt có nghi ngờ; (3) tăng sinh dạng nang nhỏ không điển hình (atypical smallacinarproliferation), và (4) tân sinh trong biểu mô tuyến lan tỏa (extensive prostatic intraepithelial neoplasia – PIN) (GR: B).

Sinh thiết thêm (lần thứ ba hoặc nhiều lần hơn) không được khuyến cáo, cần phải xem xét trên từng cá thể riêng biệt (GR: C).

PIN với độ mô học cao không phải là một chỉ định cho sinh thiết lặp lại [18] (LE: 2a). Nếu PIN lan tỏa thì nên sinh thiết lặp lại sớm, vì có nguy cơ tăng nhẹ UTTL. Nếu về mặt lâm sàng vẫn nghi ngờ là thư tuyến tiền liệt mặc dù sinh thiết âm tính, thì cần chụp cộng hưởng từ (MRI) để tìm kiếm khả năng vị trí ung thư ở phía trước, và tiếp theo sinh thiết những vùng nghi ngờ dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc MRI [16].

2.4.3. Sinh thiết toàn bộ (Saturation biopsy)

Tỷ lệ UTTL phát hiện bởi sinh thiết toàn bộ lặp lại (> 20 mẫu) là từ 30% đến 43% và phụ thuộc vào số lượng mẫu trong những sinh thiết trước đó [27] (LE: 2a). Trong những trường hợp đặc biệt, sinh thiết toàn bộ có thể

được thực hiện qua đây chấu. Điều này sẽ giúp phát hiện thêm 38% của thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ bí tiểu cấp sau sinh thiết cao (10%) là một nhược điểm của phương pháp [19] (LE: 2b).

2.4.4. Vị trí và số mẫu sinh thiết

Vị trí sinh thiết nên càng phía sau và bên càng tốt trong vùng ngoại vi. Các mẫu bổ sung nên được lấy từ khu vực nghi ngờ qua thăm khám trực tràng/siêu âm qua trực tràng.

Sinh thiết 6 mẫu hiện nay không còn được xem là đủ để chẩn đoán nữa. Một tuyến có thể tích 30–40 ml, cần sinh thiết ít nhất là 8 mẫu và có thể nhiều hơn đối với tuyến tiền liệt có thể tích lớn hơn (GR: B).

2.4.5. Cắt đốt nội soi tuyến tiền liệt qua niệu đạo để chẩn đoán

Việc sử dụng cắt đốt nội soi tuyến tiền liệt qua niệu đạo để chẩn đoán thay vì sinh thiết lặp lại không đủ để phát hiện ung thư [28] (LE: 2a).

2.4.6. Sinh thiết vùng chuyển tiếp

Các mẫu từ vùng chuyển tiếp trong sinh thiết cơ bản có một tỷ lệ phát hiện bệnh rất thấp, do đó nên lặp lại sinh thiết [22] (LE: 1b). Cho nên sinh thiết vùng chuyển tiếp không được khuyến khích trong lần sinh thiết đầu tiên (GR: C).

2.4.7. Sinh thiết bằng kim nhỏ

Sinh thiết hút bằng kim nhỏ không còn dùng nữa.

2.4.8. Các biến chứng của sinh thiết

Các biến chứng bao gồm đái máu đại thể và xuất tinh ra máu. Nhiễm trùng nặng sau sinh thiết được báo cáo <1% các trường hợp, nhưng tỷ lệ này tăng lên trong vài năm gần đây do sự phát triển của các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh trong khi tỷ lệ biến chứng do không phải nhiễm trùng vẫn như cũ.

Bệnh nhân đang dùng liều thấp aspirin không còn là một chống chỉ định tuyệt đối (LE: 1b).

2.4.9. Điểm Gleason

Phân độ mô học theo hệ thống thang điểm Gleason hiện nay được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán UTTL nhằm phục vụ cho điều trị và theo dõi, tiên lượng.

Điểm Gleason là tổng của độ mô học Gleason chiếm ưu thế nhất và nhì. Nếu chỉ có một độ mô học, thì điểm được tính bằng cách nhân đôi độ mô học đó. Nếu một độ mô học <5% khối lượng ung thư, thì loại này không được tính trong điểm Gleason (quy tắc 5%). Độ mô học ưu thế nhất và nhì được biểu diễn thông qua số điểm Gleason (ví dụ Gleason số 7 [4+3]) và được phân chia thành các mức độ:

- Gleason ≤6: tế bào biệt hoá tốt.
- Gleason 7: tế bào biệt hoá trung bình.
- Gleason từ 8–10: tế bào kém hoặc không biệt hoá.

3. Xác định giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt

Đánh giá sự lan rộng của UTTL chủ yếu dựa vào thăm trực tràng, xét nghiệm PSA, và chụp xạ hình xương,

bổ sung chụp cắt lớp vi tính (CT–Scan) hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) và chụp X–quang trong các trường hợp đặc biệt.

Xác định giai đoạn khu trú (T–staging) cần dựa trên phim chụp MRI. Số lượng và bên sinh thiết tuyến tiền liệt dương tính, độ mô học của u và nồng độ PSA huyết thanh là những thông tin cụ thể hơn về tình trạng của UTTL (GR: C).

- Đối với xác định giai đoạn khu trú, không nên sử dụng siêu âm qua trực tràng vì có độ nhạy thấp và có xu hướng xác định giai đoạn thấp hơn thực tế.
 - + Đánh giá hạch (N–staging) chỉ thực hiện khi có kế hoạch điều trị triệt căn (GR: B).
 - + Bệnh nhân giai đoạn T2 hoặc ít hơn, PSA <20 ng/ml và điểm Gleason <6 có khả năng di căn hạch thấp hơn 10% có thể không cần đánh giá hạch (GR: B).
 - + Trong trường hợp UTTL khu trú về mặt lâm sàng, xác định giai đoạn phải được thực hiện bằng cách bóc hạch chậu vì đây là phương pháp đáng tin cậy, (chẩn đoán hình ảnh khó phát hiện những di căn nhỏ < 5mm)(GR: B).
- Di căn xương (M–staging) được đánh giá tốt nhất bằng chụp xạ hình xương. Không nhất thiết chỉ định cho bệnh nhân không có triệu chứng nếu nồng độ PSA huyết thanh <20 ng/ml kèm điểm Gleason < 7.
- Trong trường hợp không rõ ràng, nên thực hiện chụp PET/CT hoặc MRI toàn thân.

Phân loại ung thư tuyến tiền liệt theo TMN (2010) [20]

T – U nguyên phát

Tx – U nguyên phát không thể đánh giá

T0 – Không có bằng chứng của u nguyên phát

T1 – Về mặt lâm sàng u không thể sờ được cũng như không nhìn thấy qua hình ảnh

T1a – U phát hiện tình cờ về mô học ít hơn 5% của những mẫu được cắt

T1b – U phát hiện tình cờ về mô học nhiều hơn 5% của những mẫu được cắt

T1c – U xác định bằng sinh thiết kim (ví dụ vì PSA cao)

T2 – U còn trong tuyến tiền liệt

T2a – U ít hơn 1/2 của 1 thùy

T2b – U chiếm hơn 1/2 của 1 thùy, và chỉ ở trong 1 thùy

T2c – U có cả ở 2 thùy

T3 – U xâm lấn khỏi vỏ bao tuyến tiền liệt.

T3a – U xâm lấn ngoài vỏ bao (một bên hay 2 bên)

T3b – U xâm lấn túi tinh

T4 – U dính hoặc xâm lấn vào cấu trúc xung quanh hơn là túi tinh: bàng quang, các cơ nâng hậu môn, và/hoặc thành chậu

N – Hạch vùng

NX – Không đánh giá được hạch vùng

N0 – Không có di căn hạch vùng

N1 – Có di căn hạch vùng

M – Di căn xa

MX – Không đánh giá được di căn xa

M0 – Không có di căn xa

M1 – Có di căn xa

M1a – Không có hạch vùng

M1b – Di căn xương

M1c – Di căn các bộ phận khác có hoặc không kèm ở xương

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Lê Chuyên, Đào Quang Oánh, Vũ Văn Ty, Nguyễn Tuấn Vinh, Nguyễn Tiến Đệ, Nguyễn Đạo Thuấn, Đỗ Anh Toàn, Trần Ngọc Khắc Linh, Đỗ Lệnh Hùng, Trà Anh Duy, Nguyễn Duy Điền, Nguyễn Phước Vĩnh, Phạm Hữu Đoàn, Nguyễn Hồ. Tầm soát ung thư tiền liệt tuyến: Kết quả bước đầu tại Bệnh viện Bình Dân. Y học TP Hồ Chí Minh. 2010, tập 14 số 1, trq. 534–538.
2. Đỗ Khánh Hỷ. Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học của ung thư tiền liệt và đánh giá vai trò của PSA huyết thanh trong chẩn đoán và tiên lượng. LA Tiến Sĩ. ĐH Y Hà Nội. 2004.
3. Lê Đình Khánh, Nguyễn Thị Tân. Tìm hiểu mối liên hệ giữa lượng PSA huyết thanh và kết quả giải phẫu bệnh tiền liệt tuyến tại BV trung ương Huế. Y học Thực hành tập 475, số 3/2004: 27–30.
4. Đào thị Hồng Nga, Trương Thị Minh Nguyệt, Trần Ước và CS. PSA tự do và toàn phần trong huyết thanh ở nam giới khỏe mạnh và u tiền liệt tuyến. Y học VIỆT NAM 4–5–6/2001: 132–137.
5. Vũ Văn Ty, Phan Thanh Hải, Nguyễn Tuấn Vinh. Vai trò kháng nguyên PSA, thăm khám trực tràng và siêu âm qua trực tràng trong bướu tiền liệt tuyến. Y học TP Hồ Chí Minh. 2002, 2:391–394.
6. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology 2001 Sep;58(3):417–24.
7. Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, et al. [Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. Urologe A 2010 Feb;49(2):181–9. [Article in German].
8. Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. J Urol 1999 Mar;161:835–9.

9. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283–90.
10. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA* 1998 May 20;279(19):1542–7.
11. Dalva I, Akan H, Yildiz O, Telli C, Bingol N. The clinical value of the ratio of free prostate specific antigen to total prostate specific antigen. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(5):675–80.
12. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of pre-treatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008 Jul; 180(1): 150–4; discussion 154.
13. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May 28; 289(20): 2695–700.
14. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008 Feb; 71(2):191–5.
15. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989 Mar; 170 (3 Pt 1):609–15.
16. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009 Feb; 19(2):470–80.
17. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, et al. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002 Oct; 325(7367):740.
18. Moore CK, Karikhehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan; 173(1): 70–2.
19. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct; 176(4 Pt 1):1376–81.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Prostate Cancer Early Detection, V.1.2014.ST–1.
21. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec; 70(6): 1117–20.
22. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005 Dec; 48(6): 916–21; discussion 921.
23. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005 Feb; 65(2):343–6.
24. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct; 42(4):365–74.

25. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2009 Apr;181(4):1606–14; discussion 1613–4.
26. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239–46.
27. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006 Sep;50(3):498–505.
28. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003 Nov;62(5):883–7.

CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

1. Tiếp cận bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt

Bước 1: Chẩn đoán ban đầu

- Khám lâm sàng: thăm khám hậu môn trực tràng.
- PSA.
- Điểm số Gleason (qua sinh thiết tuyến tiền liệt).

Bước 2: Ước tính thời gian sống còn

Ước tính thời gian sống còn của bệnh nhân ít hơn 5 năm và không có triệu chứng thì không xử trí gì thêm.

Nếu khả năng bệnh nhân sống hơn 5 năm hay hiện có triệu chứng thì phải xử trí thêm.

- Xạ hình xương khi: (T1 và PSA > 20 ng/ml), hay (T2 và PSA > 10 ng/ml), hay (\geq T3).
- CT-Scan hay MRI khi: (\geq T3) hay khi dự đoán có hạch hơn 10% và khi xét nghiệm nghi có hạch thì phải sinh thiết.

Bước 3: Phân nhóm nguy cơ.

- Nguy cơ rất thấp: T1c và điểm Gleason \leq 6 và PSA < 10 ng/ml và ít hơn 3 mẫu sinh thiết dương tính và tỉ trọng PSA < 0,15 ng/ml/g.
- Nguy cơ thấp: (T1 hay T2a) và (điểm Gleason \leq 6) và (PSA < 10 ng/ml).
- Nguy cơ trung bình: (T2b hay T2c) hay (điểm số Gleason = 7) hay (PSA trong khoảng 10–20 ng/ml).
- Nguy cơ cao: T3a hay điểm số Gleason từ 8–10 hay PSA > 20 ng/ml.
- Nguy cơ rất cao: \geq T3b hay N1 hay M1.

2. Chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt

2.1. Trường hợp nguy cơ rất thấp và thấp

2.1.1. Ước lượng thời gian sống dưới 10 năm

- Theo dõi bệnh nhân và điều trị triệu chứng tùy theo tình huống lâm sàng hoặc biến đổi về PSA.

2.1.2. Ước lượng thời gian sống trên 10 năm

- Theo dõi tích cực: PSA mỗi 6 tháng, sinh thiết mỗi 12 tháng.
- Xạ trị ngoài hay xạ trị áp sát.

- Cắt tuyến tiền liệt tận gốc: nếu khả năng di căn hạch hơn 20% thì nạo hạch rộng.

2.2. Trường hợp nguy cơ trung bình

2.2.1. Ước lượng thời gian sống dưới 10 năm

- Theo dõi tích cực.
- Xạ trị triệt để phối hợp liệu pháp nội tiết ngắn ngày (hỗ trợ hay tân hỗ trợ).

2.2.2. Ước lượng thời gian sống trên 10 năm

- Cắt tuyến tiền liệt tận gốc + nạo hạch rộng nếu nguy cơ di căn hạch hơn 20%.
- Xạ trị triệt để phối hợp liệu pháp nội tiết ngắn ngày (hỗ trợ hay tân hỗ trợ).
- Điều trị nội tiết chỉ được xem như một lựa chọn tùy những tình huống hết sức cụ thể (xem phần 'Điều trị nội tiết').

2.3. Trường hợp nguy cơ cao

- Xạ trị + liệu pháp nội tiết dài ngày trong 2 – 3 năm (LE: 1).
- Cắt tuyến tiền liệt tận gốc + nạo hạch rộng.

2.4. Trường hợp nguy cơ rất cao

- Xử trí giống như trường hợp nguy cơ cao.

2.5. Trường hợp di căn hạch đơn thuần

- Liệu pháp nội tiết kéo dài.
- Xạ trị + liệu pháp nội tiết kéo dài (LE: 1).

2.6. Trường hợp di căn xa

- Liệu pháp nội tiết.

3. Chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc

Sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc (RP) thì PSA phải đạt đến mức gần triệt tiêu. Trong thực tế lâm sàng có thể gặp PSA sau mổ vẫn ở mức có thể xác định được hay sau mổ một thời gian thì PSA xuất hiện và tăng dần.

Cần làm các xét nghiệm sau:

- Xạ hình xương.
- CT–Scan/MRI/Siêu âm.
- Sinh thiết chỗ nổi bàng quang niệu đạo.

Dựa vào kết quả có thể xác định:

Không có di căn xa:

- Xạ trị ± liệu pháp nội tiết.
- Có thể theo dõi đơn thuần tùy tình trạng bệnh nhân.

Có di căn xa:

- Liệu pháp nội tiết + xạ trị chỗ di căn (nếu được).
- Có thể theo dõi đơn thuần tùy tình trạng bệnh nhân.

Nếu đã áp dụng liệu pháp nội tiết đúng nhưng PSA vẫn tăng hay xuất hiện thêm nhiều ổ di căn thì phải xét đến trường hợp UTTL kháng cắt tinh hoàn.

4. Chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt sau xạ trị

Sau xạ trị bệnh nhân được theo dõi, nếu PSA tăng hay/và thăm trực tràng thấy có nhân cứng, thì xác định 2 trường hợp có thể gặp:

4.1. Bệnh nhân không phải là đối tượng có thể điều trị tại chỗ

- Có thể áp dụng liệu pháp nội tiết, hoặc
- Theo dõi nếu điều kiện bệnh nhân không cho phép.

4.2. Bệnh nhân có thể điều trị tại chỗ

Khi ước lượng bệnh nhân có thể sống thêm hơn 10 năm và PSA <10 ng/ml, và giai đoạn lâm sàng là T1–T2; trước khi quyết định điều trị cần làm thêm xét nghiệm:

- Sinh thiết tuyến tiền liệt.
- CT–Scan/MRI/ Siêu âm qua trực tràng.
- PSADT.
- Xạ hình xương.

4.2.1. Sinh thiết dương tính nhưng không có di căn xa, có thể

- Cắt tuyến tiền liệt tận gốc.
- Xạ áp sát.
- Theo dõi nếu điều kiện bệnh nhân không cho phép điều trị.

4.2.2. Sinh thiết âm tính nhưng có di căn xa, có thể

- Liệu pháp nội tiết.
- Thử nghiệm lâm sàng.
- Theo dõi nếu điều kiện bệnh nhân không cho phép điều trị.

Sau khi điều trị nội tiết nếu các ổ di căn xuất hiện thêm hay/và PSA tiếp tục tăng, thì cần xem xét tình trạng kháng cắt tinh hoàn.

5. Chiến lược điều trị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn kháng cắt tinh hoàn

Đa số bệnh nhân được điều trị UTTL một thời gian sẽ đi đến giai đoạn kháng cắt tinh hoàn. Tiêu chuẩn chẩn đoán UTTL kháng cắt tinh hoàn là:

- PSA tăng liên tục 3 lần và trên 2ng/ml; và/hoặc xuất hiện thêm các ổ di căn mới.
- Nồng độ testosterone huyết thanh < 50ng/dl.

Khi đã xác định UTTL kháng cắt tinh hoàn thì bệnh nhân được phân ra 6 nhóm:

Nhóm 1: không triệu chứng, không di căn, tổng trạng tốt và chưa được hóa trị với Docetaxel.

- Tiếp tục dùng liệu pháp nội tiết cổ điển đồng vận LHRH và theo dõi.
- Có thể dùng kháng androgen cổ điển như Flutamide, Bicalutamide...
- Có thể dùng Ketoconazole + Corticoid.

Nhóm 2: không/ít triệu chứng, có di căn, tổng trạng tốt và chưa được hóa trị với Docetaxel.

- Điều trị với Abiraterone + prednisone (GR: A), Docetaxel (GR: B), Sipuleucel T (GR: B), Ketoconazole + Corticoid (GR: C).

Nhóm 3: có triệu chứng, có di căn, tổng trạng tốt và chưa được hóa trị với Docetaxel.

- Docetaxel là thuốc ưu tiên được chọn (GR: B).
- Abiraterone + Prednisone là thuốc khuyến nên dùng (GR: C).
- Các thuốc có thể lựa chọn dùng là Ketoconazole (GR: C), Mitoxantrone (GR: B), đồng vị phóng xạ (GR: C).
- Không dùng Estramustine hay Sipuleucel trong nhóm bệnh nhân này.

Nhóm 4: có triệu chứng, có di căn, tổng trạng kém và chưa được hóa trị với Docetaxel.

- Có thể dùng Abiraterone + Prednisone (GR: C).
- Nếu không thể dùng Abiraterone + Prednisone thì có thể dùng Ketoconazole + Corticoid hay dùng đồng vị phóng xạ (GR: C).
- Có thể dùng Docetaxel nếu tổng trạng kém đơn thuần do ung thư gây ra (ý kiến chuyên gia).
- Không dùng Sipuleucel cho nhóm bệnh nhân này (GR: C).

Nhóm 5: có triệu chứng, có di căn, tổng trạng tốt và đã được hóa trị với Docetaxel.

- Abiraterone + Prednisone (GR: A), Enzalutamide (GR: A), Cabazitaxel (GR: B) là những lựa chọn chuẩn.
- Có thể dùng Ketoconazole + Corticoid nếu không thể dùng các thuốc trong nhóm chuẩn (GR: C).
- Có thể thử dùng lại Docetaxel (GR: C).

Nhóm 6: có triệu chứng, có di căn, tổng trạng kém và đã được hóa trị với Docetaxel.

- Điều trị nâng đỡ là lựa chọn trong trường hợp này.
- Có thể điều trị với Abiraterone + Prednisone, Enzalutamide, Ketoconazole + Corticoid, đồng vị phóng xạ (LE: 4).
- Không nên hóa trị toàn thân cho nhóm bệnh nhân này (LE: 4).

Lưu ý: Trong các trường hợp nếu có di căn xương có thể dùng phối hợp với Denosumab (LE: 1) hay zoledronic acid (LE: 1), và trong suốt quá trình điều trị nên giữ nồng độ testosterone ở mức < 50 ng/dl.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Castration– Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline (2013) for Urologists.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer, Version 1.2014.

PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

1. Nguyên tắc phẫu thuật trong ung thư tuyến tiền liệt

- Cắt toàn bộ tuyến tiền liệt, túi tinh và bóng của ống dẫn tinh.
- Nạo hạch chậu từ hạch chậu bịt đến vùng chia đôi động mạch chậu chung.
- Nạo hạch mở rộng: đến chỗ chia đôi động mạch chủ bụng.
- Bảo tồn bó mạch – thần kinh cương tối đa có thể.

2. Các phương pháp phẫu thuật

Tên phẫu thuật là 'cắt tuyến tiền liệt tận gốc'. Phẫu thuật này có nhiều loại và tên gọi: theo mổ mở hay mổ nội soi; theo đường tiếp cận tuyến tiền liệt qua phúc mạc, sau phúc mạc hay qua đường đáy chậu là:

- Phẫu thuật (mở) cắt tuyến tiền liệt tận gốc (RP).
- Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc qua đường đáy chậu (PRP).
- Phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt tận gốc qua phúc mạc (TRP).
- Phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt tận gốc qua đường sau phúc mạc (LRP).
- Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc có hỗ trợ của rô-bốt (RaRP).

3. Chỉ định can thiệp phẫu thuật

3.1. Chỉ định phẫu thuật theo loại kỹ thuật và đường tiếp cận tuyến tiền liệt

- Phẫu thuật mở hay nội soi có cùng chỉ định như nhau, việc quyết định phương pháp nào là tùy thuộc sự lựa chọn và kinh nghiệm của phẫu thuật viên.
- Riêng với đường mổ qua vùng đáy chậu nên được khuyến khích cho ung thư giai đoạn khu trú, vì cho kết quả tốt và đảm bảo thẩm mỹ. Tuy nhiên, khi lựa chọn đường mổ này cần phải xác định là: không có di căn hạch, với các tiêu chuẩn kèm theo là PSA < 10ng/ml, Gleason < 7, tốt nhất là có sinh thiết hạch chậu âm tính.

3.2. Chỉ định theo bệnh lý của ung thư tuyến liệt

3.2.1. Nguyên tắc của chỉ định phẫu thuật trong ung thư tuyến tiền liệt

- Căn cứ vào giai đoạn tiến triển của ung thư theo hệ thống TNM (cập nhật hàng năm theo y học chứng cứ và đồng thuận quốc tế).
- Theo độ ác tính của tế bào UTTTL (loại adenocarcinoma) là điểm Gleason.

- Theo thời gian kỳ vọng sống thêm.
- Theo tình trạng của các bệnh kèm theo của người cao tuổi như: bệnh tim mạch, bệnh đái tháo đường, di chứng tai biến mạch máu, bệnh của hệ thần kinh...

3.2.3. Các chỉ định phẫu thuật trong ung thư tuyến tiền liệt

Chỉ định phẫu thuật điển hình

- Ung thư giai đoạn khu trú: T1–T2, Nx–N0, M0.
- Thời gian kỳ vọng sống thêm ≥ 10 năm.
- Không có bệnh kèm theo như: tim mạch, đái tháo đường, di chứng tại biến mạch máu não...
- Chưa di căn hạch (thực tế khoảng 2–4% bệnh nhân đã có di căn hạch chậu vẫn có thể được cắt tuyến tiền liệt tận gốc).
- Điểm Gleason ≤ 8 .
- PSA < 20 ng/ml (tại Việt Nam, nhiều bệnh nhân có trị số PSA cao hơn con số này vẫn có thể mổ được).
- Cho bệnh nhân biết khả năng sẽ phải điều trị đa mô thức sau mổ.

Chỉ định phẫu thuật theo các giai đoạn của bệnh

Giai đoạn T1a–T1b:

- UTTL phát hiện sau cắt đốt nội soi có thể tiếp tục xạ trị ngoài (không áp dụng brachytherapy).
- Bảo tồn thần kinh cương.

Giai đoạn T1c:

- Chưa có biểu hiện lâm sàng.
- Chẩn đoán dựa vào PSA tăng cao và kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt PIN cao: nên sinh thiết lại sau 3 đến 6 tháng.
- Cắt tuyến tiền liệt tận gốc kèm bảo tồn thần kinh cương.

Giai đoạn T2:

- Bảo tồn thần kinh cương 1 bên.
- Lựa chọn xạ trị cho bệnh nhân lớn tuổi có bệnh khác đi kèm như tim mạch, đái tháo đường.

Giai đoạn T3:

- T3a: với nguy cơ cao có thể phẫu thuật tận gốc. Cần nhắc điều trị hỗ trợ nội tiết. Ưu điểm của phẫu thuật so với xạ trị còn giúp đánh giá đúng giai đoạn và độ ác tính, từ đó thiết kế liệu pháp điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật hiệu quả.

Khuyến cáo:

- Giai đoạn T3 có nguy cơ tái phát cao, đã di căn hạch nên không được khuyến khích cắt tuyến tiền liệt tận gốc.
- Chỉ nên thực hiện phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc giai đoạn T3a tại những trung tâm có điều kiện.

Chỉ định nạo hạch chậu

Tiêu chuẩn chỉ định nạo hạch chậu:

- PSA < 10 ng/ml và điểm Gleason < 7 có ít nguy cơ di căn hạch thì không cần nạo hạch chậu.
- Chỉ định nạo hạch chậu cho bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao (T3a, PSA>20ng/ml hoặc Gleason > 8).

Các kỹ thuật nạo hạch chậu:

- Nạo hạch chậu giới hạn: chỉ lấy hạch chậu – bít (khoảng 8 đến 10 hạch).
- Nạo hạch chậu mở rộng: lấy hạch vùng chậu – bít lên đến động mạch chậu chung (khoảng 20 hạch).
- Thông thường chỉ cần nạo giới hạn, không cần nạo mở rộng.

4. Biến chứng phẫu thuật trong phẫu thuật ung thư tuyến tiền liệt

4.1. Cắt tuyến tiền liệt tận gốc

- Thủng trực tràng lúc mổ.
- Viêm phúc mạc do rò phân, rò nước tiểu vào ổ bụng.
- Rò phân sau mổ do thủng trực tràng (đường mổ sau phúc mạc, đường mổ qua đáy chậu).
- Rối loạn cương (liệt dương).
- Tiểu không kiểm soát.
- Hẹp cổ bàng quang.
- Rò nước tiểu ra vết mổ (đường mổ sau phúc mạc), rò nước tiểu vào ổ bụng (đường mổ trong phúc mạc).

4.2. Nạo hạch chậu

- Tụ dịch bạch huyết.
- Phù bạch huyết.
- Thuyên tắc tĩnh mạch sâu.
- Thuyên tắc phổi.

Cần phải giải thích đầy đủ về các biến chứng cho bệnh nhân trước khi quyết định phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Lê Chuyên, Nguyễn Tiến Đệ: Kết quả phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt tận gốc. 2014.
2. VUNA: Phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt. 2009.
3. Heidenreich A., Bastian P. J., et al. (2013). EAU guidelines on prostate cancer 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf.
4. NCCN Practical guideline on Oncology (NCCN Guideline®): Prostate cancer. Version 1.2014.

XẠ TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

1. Nguyên tắc xạ trị trong ung thư tuyến tiền liệt

Quyết định điều trị ung thư tuyến tiền liệt dựa trên các yếu tố sau đây:

- Nguy cơ tái phát.
- Thời gian kỳ vọng sống thêm.
- Nguyên vọng của bệnh nhân.

2. Kỹ thuật xạ trị

2.1. Thể tích xạ trị

2.1.1. Xạ trị ngoài vào vùng chậu

Chỉ định:

- U giai đoạn T4.
- Hạch chậu (+).
- Túi tinh bị xâm lấn.
- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao.
- Nguy cơ di căn hạch > 15% , tính theo công thức Roach:

Nguy cơ di căn hạch = $(2/3) \times \text{PSA} + [(GS - 6) \times 10]$

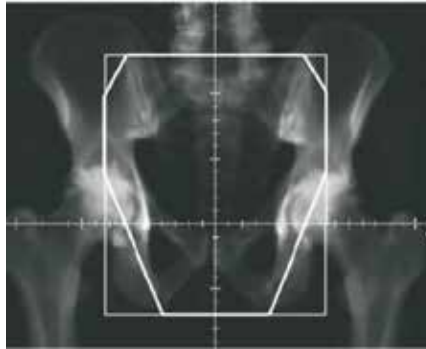
Thiết kế các trường chiếu xạ trị ngoài: kỹ thuật hình hộp.

Hai trường chiếu trước-sau và sau-trước:

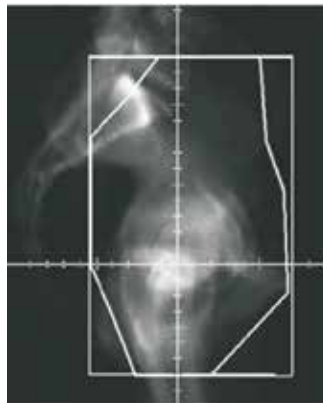
- Giới hạn trên: khe giữa L5–S1.
- Nếu hạch chậu (+): khe giữa L4–L5.
- Giới hạn dưới: dưới hai ụ ngồi.
- Giới hạn hai bên: 1–1,5 cm phía ngoài của khung chậu bé (che chắn đầu xương đùi và cánh chậu).

Trường chiếu hai bên:

- Giới hạn trên và dưới: giống như của trường chiếu trước-sau.
- Giới hạn trước: phía trước của khớp mu.
- Giới hạn sau: đi qua khe S2–S3.



Hình 1. Trường chiếu vùng chậu trước–sau, sau–trước.



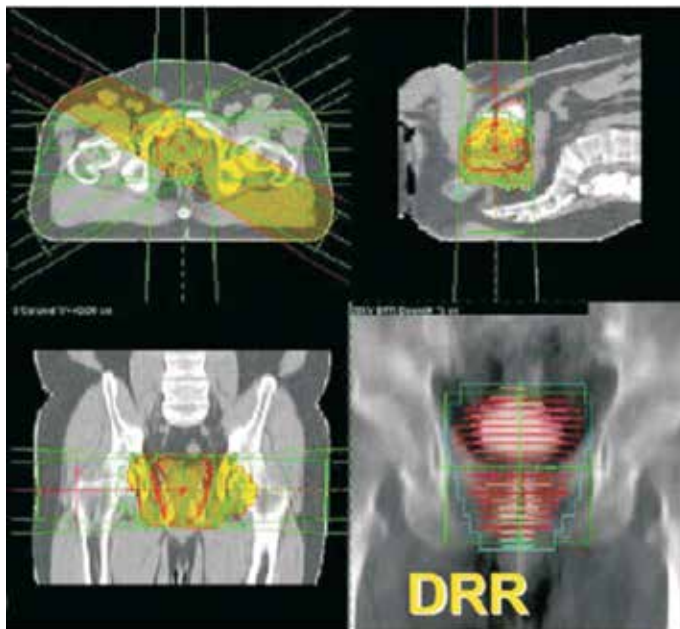
Hình 2. Trường chiếu vùng chậu hai bên (trong hình là bên phải).

2.1.2. Xạ trị khu trú vào tuyến tiền liệt

Chỉ định:

- U giai đoạn sớm (T1, T2).
- Hạch chậu (–).
- Túi tinh không bị xâm lấn.
- Nguy cơ di căn hạch < 15%, tính theo công thức Roach.
- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp đến trung bình.
- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao, kèm điều trị nội tiết dài hạn.

Để xạ trị khu trú vào tuyến tiền liệt, cần sử dụng kỹ thuật xạ trị phù hợp mô đích (conformal radiotherapy) với máy CT–mô phỏng. Do đó không sử dụng mốc xương để giới hạn trường chiếu.



Hình 3. Các trường chiếu xạ khu trú vào tuyến tiền liệt (4–5 trường chiếu)

Tư thế nằm của bệnh nhân khi mô phỏng và xạ trị:

- Bệnh nhân thường nằm ngửa, kê gối dưới khoeo chân. Đây là tư thế nằm thoải mái nhất.
- Cũng có thể cho bệnh nhân nằm sấp để ruột non được đẩy lên trên, ra ngoài vùng chiếu xạ.
- Nên cho bệnh nhân uống nước nhiều trước khi mô phỏng và xạ trị để làm căng bàng quang.
- Khi mô phỏng nên tiêm tĩnh mạch một lượng nhỏ chất cản quang (40–50ml) để thấy rõ bàng quang và dễ phân biệt đáy tuyến tiền liệt với cổ bàng quang.

Xác định các thể tích xạ khi dùng kỹ thuật xạ trị phù hợp mô đích:

- GTV (Gross tumor volume – Thể tích u thô): thường không sử dụng trong xạ trị UTTTL, vì khó nhìn thấy nhân ung thư trong mô tuyến trên CT. Thể tích thường dùng là CTV.
- CTV (Clinical target volume – Thể tích đích lâm sàng): toàn bộ tuyến tiền liệt (thường bao gồm 1/3 thể tích túi tinh) ± túi tinh (nếu túi tinh bị xâm lấn).
- PTV (Planning target volume – Thể tích đích theo kế hoạch): CTV + 1cm về mọi hướng ngoại trừ hướng ra phía sau chỉ là 8 mm.

Liều xạ tối đa trên các cơ quan quan trọng:

Trực tràng

Dưới 5–10% xảy ra độc tính độ III–IV trên trực tràng nếu:

- V50 (thể tích trực tràng nhận liều > 50 Gy) là 60–65%.
- V60 (thể tích trực tràng nhận liều > 60 Gy) là 45–50%.
- V70 (thể tích trực tràng nhận liều > 70 Gy) là 25–30%.

Bàng quang

- Toàn bộ bàng quang: < 65 Gy.
- Một phần nhỏ bàng quang: 75–80 Gy. Không quá 3% thể tích bàng quang nhận liều > 78 Gy.
- Đầu xương đùi: liều trung bình < 50 Gy.

2.2. Liều xạ và mức năng lượng chùm tia

- Phân liều mỗi ngày: 1,8 – 2Gy.
- Chọn năng lượng chùm tia tùy vào độ dày của bụng bệnh nhân. Thường dùng tia X 6–18 MV của máy xạ trị gia tốc thẳng.
- Xạ vào vùng chậu (khi có chỉ định): 45–50 Gy.

Sau đó xạ khu trú vào tuyến tiền liệt (\pm túi tinh) cho đến 70–76Gy

- Xạ triệt để khu trú vào tuyến tiền liệt: 70–76 Gy.
- Xạ vào nền tuyến tiền liệt sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tạt gốc:
 - + 64–66 Gy nếu còn sót u vi thể.
 - + \geq 70 Gy nếu còn sót u đại thể.

Với các kỹ thuật xạ trị mới như IMRT (Intensity modulated radiotherapy – Xạ trị điều biến cường độ), IGRT (Image guided radiotherapy – Xạ trị có hình ảnh hướng dẫn) có thể cho phép nâng liều xạ tại tuyến tiền liệt lên đến 80 Gy.

Xạ trị áp sát: có thể dùng kỹ thuật nạp nguồn sau suất liều cao (High dose rate afterloading brachytherapy) hoặc kỹ thuật cấy lưu các hạt lốt phóng xạ (Iodine 125) vào tuyến tiền liệt.

Xạ trị giảm đau vào ổ di căn xương: nếu di căn xương cột sống, xạ vào ổ di căn 30Gy/ 10 phân liều/ 2 tuần; nếu di căn xương ngoài cột sống, có thể chỉ xạ 8Gy/ 1 lần duy nhất.

Nếu di căn xương đa ổ toàn thân, đau nhức: xạ trị giảm đau bằng dược chất phóng xạ như: strontium 89, samarium 153 hoặc radium 223.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Murat Beyzadeoglu, Cuneit Ebruli, Gokhan Ozyigit. Basic Radiation Oncology. Springer–Verlag, Berlin Heidelberg. 2010.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer, Version 1.2014.

ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Định nghĩa phương pháp điều trị nội tiết: là dùng những thuốc chống lại sự hoạt động của androgen và sự tăng sinh của tuyến tiền liệt, bao gồm nội tiết tố và những chất không phải nội tiết tố.

1. Các dạng điều trị nội tiết

1.1. Cắt tinh hoàn

Ngoại khoa: phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn nhanh chóng làm giảm lượng testosterone trong máu xuống dưới 50 ng/dl. Chỉ trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật, nồng độ testosterone còn lại xuống dưới 10% so với trước mổ. Về mặt kỹ thuật, có thể cắt trọn 2 tinh hoàn hoặc để lại vỏ bao (cắt tinh hoàn dưới bao) vì lý do thẩm mỹ hoặc tâm lý.

Nội khoa:

- Estrogen: thường dùng nhất là Diethylstilboestrol (DES), có tác dụng ức chế ngược trên trục nội tiết mạnh hơn testosterone. Liều tấn công là từ 5 mg trở lên mỗi ngày; liều duy trì là 1 mg mỗi ngày. Tác dụng phụ trên hệ tim mạch giới hạn việc sử dụng.
- Đồng vận LHRH: tạo hiện tượng mất hoạt hóa thụ thể LHRH của tuyến yên. Trong một số ngày đầu, trong vòng 10 – 20 ngày, có thể gây nên hiện tượng bùng phát với sự gia tăng LH và testosterone trong máu. Các LHRH-a thường sử dụng là: Buserelin, Goserelin, Leuporelin, Triptorelin.
- Đối vận LHRH: gắn kết và tranh chấp thụ thể với LHRH tuyến yên, có thể làm giảm trên 80% lượng LH trong 24 giờ đầu; không gây nên hiện tượng bùng phát như LHRH-a. Abarelix là đối vận LHRH duy nhất được FDA Hoa Kỳ cấp phép, nhưng chỉ giới hạn cho những bệnh nhân bị ung thư di căn có triệu chứng mà không thể dùng được liệu pháp nào khác.

1.2. Kháng nội tiết tố nam (kháng androgen)

Steroid: Cyproterone acetate, Megesterone acetate, Medroxy-progesterone acetate. Cyproterone acetate thường được sử dụng nhất, liều 100 mg, 2 – 3 lần mỗi ngày. Kháng nội tiết nam steroid có tác dụng kép: ức chế thụ thể androgen tại tuyến tiền liệt và ức chế ngược trên trục nội tiết. Tác dụng phụ cần chú ý trên hệ tim mạch và chức năng gan.

Không steroid:

- Flutamide: 250 mg, 3 lần mỗi ngày.
- Bicalutamide: kháng androgen không steroid mạnh nhất do khả năng gắn kết cao với thụ thể và có dung nạp tốt nhất. Liều dùng: 1 lần trong ngày, 50 mg/ngày nếu là liệu pháp kết hợp và 150 mg/ngày nếu là đơn trị liệu.

- Nilutamide: liều: 1 lần trong ngày, 300 mg/ngày trong tháng đầu tiên và tiếp tục 150 mg/ngày trong những tháng sau.

Về mặt lý thuyết, sử dụng kháng androgen không steroid trong đơn trị liệu giúp cải thiện chất lượng sống và tuân thủ điều trị hơn cắt tinh hoàn vì không làm giảm lượng testosterone trong máu; được cho là bảo tồn được libido, năng lực thể chất chung và mật độ khoáng trong xương.

1.3. Ưu chế tổng hợp nội tiết nam

- Aminoglutethimide: liều 1000mg/ngày; ức chế tổng hợp testosterone qua ức chế chuyển hóa cholesterol thành pregnenolone; vì aminoglutethimide cũng ức chế tổng hợp aldosterone và cortisol nên hệ quả được xem như cắt thượng thận nội khoa; hiện chỉ được sử dụng trong ung thư giai đoạn kháng cắt tinh hoàn.
- Ketoconazol: liều 300 mg, 3 lần mỗi ngày; ức chế tổng hợp testosterone và cả steroid thượng thận; tương tự như đối với aminoglutethimide, hiện chỉ được sử dụng trong ung thư giai đoạn kháng cắt tinh hoàn.

2. Chỉ định điều trị nội tiết

Được xem là tiêu chuẩn vàng cho UTTL giai đoạn tiến triển.

2.1. Chỉ định chung

Ung thư giai đoạn khu trú (T1a – T2c):

- Không nên áp dụng ‘kháng androgen đơn trị’ vì có dự hậu xấu hơn ‘theo dõi tích cực’.
- Trên nhóm nguy cơ cao, điều trị nội tiết trước–trong–sau xạ trị sẽ làm tăng thời gian sống còn toàn bộ.

Ung thư giai đoạn tiến triển tại chỗ (T3, T4):

- Chỉ định trên những bệnh nhân có triệu chứng, u lan rộng tại chỗ, nồng độ PSA cao (trên 25 ng/ml).
- Sự kết hợp nội tiết với xạ trị cho kết quả tốt hơn là xạ trị đơn độc.
- Thời gian điều trị nội tiết kết hợp với xạ trị ngoài từ 3 năm trở lên cải thiện thời gian sống còn toàn bộ.

Ung thư di căn (N+, M+):

- Điều trị nội tiết là liệu pháp chuẩn, đặc biệt là đối với bệnh nhân đã có triệu chứng.

2.2. Chỉ định cắt tinh hoàn

- Tiến triển tại chỗ (T3, T4) có triệu chứng: cải thiện thời gian sống còn không ung thư (CFS: cancer–free survival).
- N+: kéo dài thời gian sống còn bệnh không tiến triển (PFS: progression–free survival), và ngay cả sống còn toàn bộ (OS: overall survival).
- M1 không triệu chứng: làm chậm diễn tiến bệnh sang giai đoạn có triệu chứng và ngăn ngừa các biến chứng do diễn tiến bệnh nặng.
- M1 có triệu chứng: thuyên giảm các triệu chứng và giảm nguy cơ dẫn đến các biến chứng nặng nề do bệnh tiến triển (chèn ép tủy, gãy xương bệnh lý, chèn ép niệu quản, di căn các cơ quan khác ngoài xương).

2.3. Chỉ định kháng androgen

- Liệu trình ngắn hạn: giảm nguy cơ đợt bùng phát PSA ở các bệnh nhân có ung thư di căn dự định điều trị bằng LHRH–A.
- Kháng androgen không steroid (bicalutamide): dùng đơn trị đầu tay thay cho cắt tinh hoàn ở bệnh nhân có ung thư tiến triển tại chỗ.

3. Chống chỉ định điều trị nội tiết

3.1. Cắt tinh hoàn ngoại khoa

- Khi tâm lý không sẵn sàng cho phẫu thuật cắt 2 tinh hoàn.

3.2. Estrogen

- Có bệnh tim mạch đi kèm.

3.3. Đồng vận LHRH

- Ung thư di căn có nguy cơ bùng phát PSA cao, ví dụ: di căn xương.

3.4. Kháng androgen:

- Không được sử dụng như điều trị ban đầu cho ung thư khu trú và trên bệnh nhân có suy giảm chức năng gan.

4. Các biến tấu trong điều trị nội tiết

4.1. Đơn trị liệu

Thường là điều trị nội tiết đầu tay, áp dụng một trong 2 cách: cắt tinh hoàn (nội hay ngoại khoa) hoặc kháng androgen.

4.2. Điều trị phối hợp

4.2.1. Với cắt tuyến tiền liệt tận gốc

- Tân hỗ trợ: Điều trị nội tiết trước cắt tuyến tiền liệt tận gốc không được khuyến khích, không làm tăng dự hậu sống còn (Witjes 1997, Gleave 2003), ngoài ra còn làm việc xét nghiệm giải phẫu bệnh sau mổ thêm khó khăn.
- Hỗ trợ: Sau cắt tuyến tiền liệt, khi có hiện tượng tái phát sinh học thì việc điều trị nội tiết sớm được khuyến khích vì có hiệu quả.

4.2.2. Với xạ trị

Kết quả của nhiều công trình (Bolla 2002, D'Amico 2002, Lawton 2003, Cook 2004) cho thấy sự phối hợp giữa điều trị nội tiết và xạ trị cho nhiều kết quả khả quan trên tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không diễn tiến bệnh và tử vong do ung thư, đặc biệt đối với nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao.

4.3. Ức chế androgen toàn phần/ tối đa (CAB/MAB)

Quan điểm kết hợp cắt tinh hoàn (nội hoặc ngoại khoa) và kháng androgen dựa trên lý luận là phải ức chế cả nguồn sản xuất androgen từ thượng thận vì có thể chỉ một lượng nhỏ androgen từ thượng thận cũng đủ kích thích tế bào ung thư phát triển. Có những công trình chứng tỏ sự kết hợp này có hiệu quả (Crawford 1989, Dijkman 1997, Denis 1998, Miyamoto và Chang 2000). Ngược lại, cũng có công trình cho thấy sự kết hợp này không đem lại lợi ích (Eisenberger 1988, Prostate Cancer Trialist' Collaborative Group 2000).

4.4. Ức chế androgen ngắt quãng & Ức chế androgen liên tục

Có một số tác giả (Akakura 1993, Sato 1996) chủ trương điều trị ngắt quãng sẽ làm chậm xuất hiện tình trạng kháng nội tiết. Thêm nữa, cách thức điều trị này sẽ bớt tốn kém và giảm tác dụng phụ của suy giảm nội tiết nam.

Thời gian điều trị: mỗi đợt điều trị kéo dài từ 6–9 tháng, khi nào PSA xuống đến trị số thấp nhất có thể được thì ngưng dùng thuốc. Trong chu kỳ đầu thì PSA có thể xuống đến mức thấp nhất (PSA nadir), càng về sau thì càng khó đạt trị số nadir như lúc đầu. Kinh nghiệm cho thấy nếu PSA hạ xuống nhanh thì sẽ tăng trở lại chậm khi ngưng thuốc và ngược lại. Khi PSA tăng lại, thông thường từ 5–10 ng/ml thì có thể khởi sự đợt điều trị tiếp theo.

5. Theo dõi khi điều trị nội tiết

- Việc theo dõi nên điều chỉnh cho phù hợp với từng bệnh nhân (tùy thuộc vào yếu tố tiên lượng, triệu chứng lâm sàng, phương thức điều trị).
- Nên đánh giá lại sau mỗi 3 – 6 tháng: triệu chứng, tác dụng phụ, khám trực tràng, đo lường PSA và Testosterone.
- Nếu áp dụng phương thức ‘điều trị ngắt quãng’, nên đánh giá lại sau mỗi 3 tháng.
- Khi chưa có di căn và đáp ứng tốt với điều trị nội tiết thì chỉ cần đánh giá lại sau 6 tháng.
- Nếu đã có di căn nên đánh giá lại sau mỗi 3–6 tháng: đo lường Hb, creatinin và alkaline phosphatase/huyết thanh. Cần chú ý và phát hiện đến các dấu hiệu của chèn ép tủy.

6. Một số điểm cần chú ý

- Sự đáp ứng ban đầu với điều trị nội tiết, nhanh hay chậm, có thể là điều kiện để cho thấy trước thời gian hiệu quả của phương thức trị liệu này dài hay ngắn.
- Việc áp dụng điều trị nội tiết ở những bệnh nhân có ung thư khu trú và nguy cơ thấp sẽ làm tăng tỷ lệ tử vong do tác dụng phụ (tử vong không do ung thư).
- Không nên điều trị nội tiết tân hỗ trợ trước phẫu thuật tận gốc đối với ung thư khu trú trên lâm sàng.
- Kết hợp điều trị nội tiết với xạ trị giúp kéo dài thời gian sống còn.
- Điều trị nội tiết tức thì sau phẫu thuật tận gốc mà phát hiện có di căn hạch, sẽ giúp tăng tỷ lệ sống còn toàn bộ.
- Điều trị nội tiết sớm tốt hơn điều trị trì hoãn ở bệnh nhân ung thư tiến triển, khi phát hiện tái phát sinh học hay di căn.
- Luôn nhớ khi điều trị nội tiết liên tục, các tác dụng phụ sẽ cùng tăng theo nếu kéo dài thời gian điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akaza H. Combined androgen blockade for prostate cancer: Review of efficacy, safety and cost–effectiveness (2011). Cancer Science 102(1):51–56.
2. Bolla M, Collette L, Blank L, et al (2002). Long–term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 360:103–106.

3. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study (2010). *Lancet Oncology* 11:1066–1073.
4. D’Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al (2004). 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:821–827.
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F (2013) Guidelines on Prostate Cancer – European Association of Urology 2013.
6. Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al (2005). Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85–31. *J Clin Oncol* 23(4) :800–807.
7. Prostate Cancer. NCCN guideline version 3.2012
8. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al (2008). Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG–7/SFUO–3): an open randomised phase III trial. *The Lancet* 373: 301–308.
9. Wolff JM, M. Mason M (2013). Drivers for change in the management of prostate cancer – Guidelines and new treatment techniques. *BJU Int* 109 (Suppl 6) : 33–41.

ĐIỀU TRỊ THẤT BẠI: LÀM GÌ KHI PSA TĂNG SAU PHẪU THUẬT HAY XẠ TRỊ TRIỆT CĂN

1. Mở đầu

Mặc dầu chúng ta đã chọn lựa rất kỹ trước khi phẫu thuật, những tiến bộ về kỹ thuật mổ cũng như xạ trị ung thư tuyến tiền liệt khu trú, tỷ lệ thất bại sau điều trị ban đầu vẫn còn cao. Vì thế, khi tình trạng ung thư trong lúc mổ cho thấy bệnh đã không được đánh giá đúng mức bằng những xét nghiệm tiền phẫu, phẫu thuật viên thường quyết định khởi sự sử dụng nội tiết như một phương pháp hỗ trợ sau khi điều trị triệt căn thất bại. Tái phát sinh học chiếm từ 5 đến 40% tùy theo thời gian theo dõi, giai đoạn lâm sàng (TMN), PSA trước phẫu thuật, điểm Gleason, và giai đoạn bệnh học (xâm lấn vỏ bao, bờ cắt dương tính, túi tinh, xâm lấn hạch). Chiến lược đánh giá và điều trị cho bệnh nhân có tái phát sinh học thường không rõ ràng. Điều quan trọng là phải xác định trước tiên xem bệnh nhân bị tái phát bệnh hay ung thư còn sót lại tại chỗ hoặc đó là di căn ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL); và sau đó là với nhóm bệnh nhân có bệnh lý tại chỗ, nhóm nào thích hợp với điều trị nội tiết hỗ trợ (trước 3 tháng) hoặc bổ sung (sau 3 tháng), hoặc đó chỉ là PSA nên không cần để ý.

2. Xác định chẩn đoán tái phát

2.1. PSA

Giới hạn sinh học có thể phát hiện (The biologic detection limit:BDL) của PSA là $< 0,4$ ng/mL. Hầu hết bệnh nhân sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc (RP) có PSA huyết thanh $> 0,4$ ng/mL sẽ tái phát trong vòng 6 đến 49 tháng. Dấu sao, không phải tất cả đối tượng có lượng PSA huyết thanh cao do phòng xét nghiệm phát hiện đều có phát triển bệnh trên lâm sàng. Mỗi quan hệ lâm sàng – xét nghiệm chưa được xác định rõ, và lại, kết quả PSA có thể thay đổi tùy phòng xét nghiệm. Hơn nữa, nếu phẫu thuật để lại một phần nhỏ mô lành tính thì cũng có thể cho kết quả PSA dương tính giả. Thời gian PSA tăng gấp đôi sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc cho thấy là một chỉ thị tốt để xác định đó là tái phát tại chỗ hay bệnh di căn xa tùy theo thời gian này lớn hơn hay ngắn hơn 6 tháng. PSA vẫn còn cao sau khi cắt toàn phần tuyến tiền liệt cho thấy một khối lớn ung thư còn sót lại hoặc bệnh nhân đã có di căn và là một yếu tố tiên lượng kém.

2.2. Siêu âm

Siêu âm Doppler màu qua trực tràng làm tăng cường khả năng phát hiện UTTTL còn sót hoặc tái phát so với siêu âm qua trực tràng đơn thuần. Hơn nữa, y văn đã cho thấy siêu âm qua trực tràng không có giá trị hơn thăm khám trực tràng và PSA trong việc tiên đoán bệnh nhân nào nên sinh thiết sau khi xạ trị. Siêu âm qua trực tràng chỉ có giá trị hướng dẫn trong khi sinh thiết chỗ nổi hoặc tuyến tiền liệt mà thôi.

2.3. Thăm khám trực tràng

Đóng một vai trò quan trọng trong việc theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc. Thăm khám một lần không đủ độ nhạy và độ chuyên biệt để phát hiện tái phát tại chỗ. Do đó cần thăm khám trực tràng liên tiếp nhiều lần để có nhiều dữ kiện hơn.

2.4. Chụp cắt lớp vi tính (CT scan)

Chỉ cho kết quả dương tính trong 36% trường hợp; 41% trường hợp bị chẩn đoán dưới mức, CT scan hiện nay thường được sử dụng rộng rãi để xác định hạch di căn. Đáng tiếc là dù đã có những phát triển kỹ thuật đáng kể, CT scan chỉ có độ nhạy từ 30 đến 80%. Và cũng chỉ có 50% trong số bệnh nhân này có tổn thương phần mềm đủ lớn để đo được, và đa số đó là những hạch có kích thước từ 2,5 cm trở lên.

2.5. Chụp cộng hưởng từ

Chẩn đoán được tái phát tại chỗ sau phẫu thuật đông băng tuyến tiền liệt. Khả năng của cộng hưởng từ trong việc định giai đoạn di căn hạch không khá hơn CT scan.

2.6. Xạ hình xương

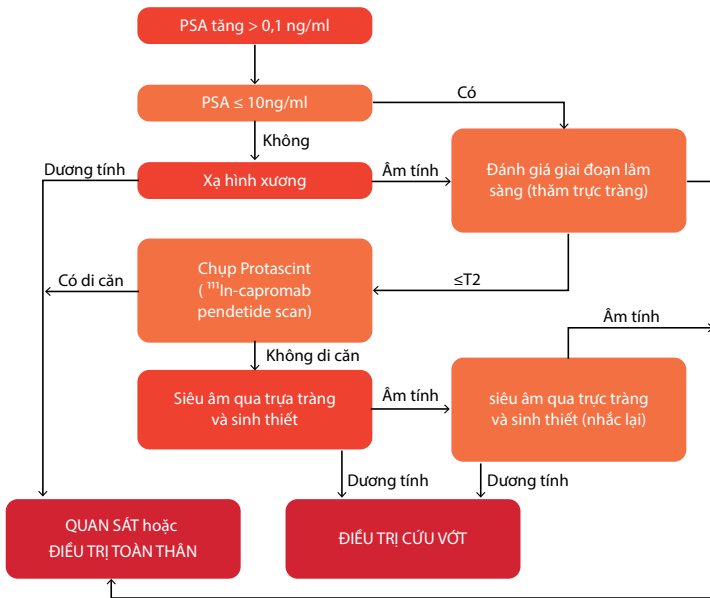
Là phương pháp đáng tin cậy nhất để chẩn đoán UTTTL di căn xương, nhưng nó ít khi cho kết quả tốt trừ phi PSA huyết thanh cao hơn 8 ng/mL; do đó ít có vai trò trong xác định chẩn đoán ở giai đoạn tái phát sinh học.

2.7. Sinh thiết chỗ nổi

Vai trò của sinh thiết chỗ nổi bàng quang niệu đạo dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng còn nhiều bàn cãi. Với bệnh nhân có PSA huyết thanh tăng và thăm khám trực tràng không phát hiện gì, sinh thiết chỗ nổi dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng chỉ cho kết quả dương tính trong 50% trường hợp. Vì nguy cơ âm tính giả như vậy, sinh thiết chỗ nổi không được áp dụng rộng rãi và không được xem là một biện pháp theo dõi thường quy.

3. Chọn lựa điều trị cho tái phát tại chỗ

Trước khi quyết định điều trị, bác sĩ niệu khoa cần cân nhắc việc điều trị có thật cần thiết hay không trên cơ sở liệu ung thư có thể làm gì bệnh nhân so với việc giảm chất lượng cuộc sống. Việc lượng PSA tăng cao đơn thuần không nhất thiết có nghĩa là bệnh sẽ phát triển lại hoặc bệnh nhân sẽ chết do bệnh. Bệnh nhân sẽ được chia làm 3 nhóm: Theo dõi tích cực, Điều trị tích cực hoặc Giải quyết biến chứng.



Sơ đồ 1. Chẩn đoán và chọn lựa phương pháp điều trị UTTTL tại phát

3.1. Xạ trị cứu vớt

Được chỉ định tốt nhất khi có tái phát tại chỗ sau khi cắt toàn phần tuyến tiền liệt mặc dù có những biến chứng tiêu hóa và tiết niệu tương đối nặng. Dù với liều cao, xạ trị cho thấy có thể dung nạp được và cải thiện chất lượng sống.

Bảng 2. Tóm tắt dữ liệu lâm sàng trong một loạt nghiên cứu hiện nay về xạ trị cứu vớt ung thư tuyến tiền liệt *

| Tác giả | Số BN | Tỷ lệ % | | | |
|-------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------|------------|--------------------------|
| | | Biến chứng tiêu hoá | Tiểu không kiểm soát | Liệt dương | DFS ^s (tháng) |
| Zeitman và CS. ⁵⁵ | 84 [†] | NS | 0 | NS | 60 (60) |
| | 14 [‡] | NS | 0 | NS | 35 (60) |
| Forman và CS. ⁵⁶ | 47 [†] | 13 | 4 | NS | 64 (38) |
| Morris và CS. ⁵⁷ | 48 [†] | 8 | 32 | 56 | 69 (31) |
| Syndikus và CS. ⁵⁸ | 26 [‡] | 4 | 53 | 100 | 69 [†] (60) |
| Medini và CS. ⁶⁰ | 40 [†] | NS | NS | NS | 30 (60) |

| Tác giả | Số BN | Tỷ lệ % | | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------|------------|--------------------------|
| | | Biến chứng tiêu hoá | Tiểu không kiểm soát | Liệt dương | DFS [§] (tháng) |
| Cadeddu và CS. ¹³ | 57 [†] | NS | NS | NS | 26 (24) |
| | 25 [‡] | NS | NS | NS | 8 (24) |
| Schild và CS. ⁶¹ | 46 | 100 | 100 [§] | NS | 50 (60) |
| Vander Kooy và CS. ⁶² | 35 [†] | 26 | NS | NS | 56 (60) |
| Lange và CS. ⁶⁴ | 29 [†] | 13,8 | NS | NS | 43 (23) |
| Kaplan và Bagshaw. ⁶⁵ | 39 [†] | Không trăm trọng | Không trăm trọng | NS | 44 (26) |
| Hudson và Catalona. ⁶⁶ | 21 [†] | 3,5 | 3,5 | NS | 29 (24) |
| Link và CS. ⁶⁷ | 25 [†] | 12 | 8 | NS | 32 (24) |
| Wu và CS. ⁶⁸ | 53 [†] | 15,2 | 8,5 | 1,7 | 30 (15) |

DFS (disease-free survival): Thời gian sống không bệnh.

NS (not stated): Không nhắc đến.

* Sau cắt tuyến tiền liệt tận gốc.

[†] Tái phát sinh học đơn thuần.

[‡] Tái phát tại chỗ (sờ thấy được).

[§] Một bệnh nhân được đặt cơ thắt nhân tạo.

□ PSA gần triệt tiêu.

[¶] Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ.

3.2. Cắt tuyến tiền liệt cứu vớt và đông băng tuyến tiền liệt cứu vớt

Đều là những phẫu thuật đầy thách thức và đi theo là những tỷ lệ biến chứng cao. Thường được chỉ định cho những bệnh nhân tương đối trẻ, được chọn lọc kỹ càng. Tỷ lệ biến chứng gấp 10 lần hơn nhóm bệnh nhân chưa qua xạ trị, và tỷ lệ lành bệnh không có biến chứng nặng thường dưới 20%.

Bảng 3. Tóm tắt dữ liệu lâm sàng trong một loạt nghiên cứu hiện nay về phẫu thuật cứu vớt ung thư tuyến tiền liệt *

| Tác giả | Số BN | Tỷ lệ % | | | |
|-------------------------------|-------|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------|
| | | Tổn thương trực tràng | Chít hẹp cổ bàng quang | Tiểu không kiểm soát | DFS (tháng) |
| Thompson và CS. ³⁷ | 5 | 0 | 20 | 20 | NS |
| Neehut và CS. ³⁸ | 16 | 20 | 25 | 73 | 88 (20) |

| Tác giả | Số BN | Tỷ lệ % | | | |
|---|-------|---|------------------------|----------------------|----------------------|
| | | Tổn thương trực tràng | Chít hẹp cổ bàng quang | Tiểu không kiểm soát | DFS (tháng) |
| Moul và Paulson. ³⁹ | 22 | 35 | NS | 54 | 33 (50) |
| Link và Freiha. ⁴⁰ | 14 | 0 | 0 | 45 | 43 (9) |
| Ahlering và CS. ⁴¹ | 34 | 0 | 0 | 36 | 65 (114) |
| Stein và CS. ⁴² | 13 | 8 | 15 | 36 | NS |
| Pontes và CS. ⁴³ | 43 | 9 | 11 | 30 | 28 (12–120) |
| Rogers và CS. ³⁴ | 40 | 15 | 27,5 | 58 | 47 (39) |
| Lerner† và CS. ¹² | 122 | 7 | 20,2 | NS | NS |
| Gheiler và CS. ³³ | 40 | 2,5 | 12,5 | 49 | 47 (36) |
| Garzotto [§] và Wajsman. ⁴⁴ | 29 | 6,9 | 6,9 | 66 | 79 [‡] (60) |
| DFS (disease-free survival): Thời gian sống không bệnh. NS (not stated): Không nhắc đến. * Đối với những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tái phát tại chỗ sau xạ trị. | | [†] 38 trường hợp phẫu thuật cắt bàng quang – tuyến tiền liệt và 5 trường hợp phẫu thuật lấy bỏ toàn bộ cơ quan vùng chậu. Loạt bệnh nhân này được điều trị từ năm 1992 đến năm 1996. [‡] Sau phẫu thuật, có 21/29 bệnh nhân (72%) tiếp tục điều trị nội tiết kéo dài. [§] 24 bệnh nhân được điều trị nội tiết tân hỗ trợ. | | | |

3.3. Triệu chứng đường tiểu dưới

Được điều trị theo triệu chứng

Cho dù cắt đốt nội soi có thể được thực hiện trên bệnh nhân có bế tắc sau xạ trị và đông băng, nó thường đi theo tỷ lệ biến chứng cao, tiểu không kiểm soát và không nên dùng sau xạ trị áp sát (bradytherapy) trừ phi sau 3 năm. Triệu chứng kích thích đường tiểu dưới như tiểu gấp, tiểu không kiểm soát, tiểu nhiều lần thường do thay đổi độ dung nạp của bàng quang, dung tích bàng quang, cơ bàng quang bất ổn định... thường chỉ được điều trị nội khoa.

Điều trị nội tiết có thể được dùng với bệnh nhân có bế tắc niệu quản, kết hợp với dexamethasone. Trong trường hợp bế tắc nặng, có thể bệnh nhân phải được mở thận ra da hoặc đặt thông JJ.

3.4. Điều trị nội tiết

Điều trị nội tiết trên bệnh nhân thất bại sau điều trị triệt căn có lẽ thích hợp cho những bệnh nhân nguy cơ cao hoặc trong giai đoạn di căn. Nhiều nghiên cứu đã kết luận rằng ức chế nội tiết tối đa (MAB) không chứng minh được khả năng kéo dài sự sống so với đơn trị liệu. Kết luận logic rằng không cần phải tốn kém vô ích cho MAB mà chỉ cần cắt hai tinh hoàn hoặc sử dụng một thuốc đồng vận LHRH hoặc thuốc kháng androgen.

4. Kết luận

Bệnh nhân bị tái phát sau điều trị triệt căn thường rơi từ ứng viên tốt xuống tình trạng xấu. Bên cạnh việc chọn lựa cẩn thận những phương pháp điều trị thích hợp và tích cực, việc hỗ trợ tâm lý cho bệnh nhân là rất cần thiết để tăng cường chất lượng sống cho những đối tượng này. Điều trị cũng đều đang được bàn cãi và những kết luận có giá trị hơn vẫn cần có những nghiên cứu sâu rộng hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Christopher Cheng (2009) Challenges in Prostate cancer Treatment in Asia. 17th FAUA Annual Meeting—p 48.
2. Vũ lê Chuyên (2008) Preo/ative assesement and post o/ative evauation of prostate cancer after radical prosrtatectomy. Idian Journal of Urology. No 24— p 5129.
3. Vũ lê Chuyên (2007) Treatment of failures: What to do when PSA rises after surgery or radiation—15th FAUA Annual Meeting—p 48.
4. Frans M.J. Debruyne (2009) LHRH antagonists in the management of BPH and prostate cancer. 17th FAUA Annual Meeting—p 50.
5. Paul F. Schellhammer, M.D. (2009) Treatment of PSA failure after radical prostatectomy. 17th FAUA Annual Meeting—p 49.

UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT KHÁNG CẮT TINH HOÀN

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là một bệnh lý ác tính lệ thuộc nội tiết. Trong nhiều tình huống lâm sàng, điều trị nội tiết là biện pháp điều trị chính nhưng sau một thời gian đáp ứng bệnh có biểu hiện tiến triển và chuyển sang giai đoạn trên lâm sàng thường được gọi là “ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn” (Castration-resistant prostate cancer – CRPC).

1. Khái niệm ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn

Bệnh nhân đang khi được điều trị bằng các biện pháp triệt androgen mà có các biểu hiện bệnh tiến triển (tăng PSA, tiến triển các tổn thương cũ, xuất hiện thêm tổn thương mới) được xem là “kháng cắt tinh hoàn” [5]. Khái niệm này được dùng thay thế khái niệm cũ “kháng nội tiết” hay “không lệ thuộc nội tiết” trước kia. Tình trạng UTTTL tiến triển đang khi điều trị nội tiết không có nghĩa là u không còn lệ thuộc hoàn toàn vào androgen hoặc không còn đáp ứng với các biện pháp điều trị kháng androgen kể tiếp nữa [5]. Các cơ chế liên quan đến tình trạng “kháng cắt tinh hoàn” có thể do hoạt hóa thụ thể androgen của tế bào u, do sự tăng tạo androgen từ tế bào u để tự kích thích tăng trưởng chính nó (hiện tượng tự tiết) hoặc từ tế bào u lân cận (cận tiết). Dù với cơ chế nào thì sự tái lập và duy trì nồng độ androgen ở nồng độ thấp như khi cắt tinh hoàn vẫn có ý nghĩa kiểm soát được sự tăng trưởng của u [11].

Hiện vẫn chưa có sự thống nhất về định nghĩa thế nào là UTTTL kháng cắt tinh hoàn. Một vài nhóm đưa ra các khuyến cáo về tiêu chuẩn để xếp vào UTTTL kháng tinh hoàn [7,14] như:

- Nồng độ testosterone trong huyết thanh $< 50 \text{ ng/dL}$ hay $< 1,7 \text{ nmol/L}$.
- Tăng PSA trong 3 lần định lượng liên tiếp, cách nhau mỗi tuần, với hai lần tăng 50% so với giá trị cực tiểu, $\text{PSA} > 2 \text{ ng/mL}$.
- Ngưng kháng androgen ít nhất 4 tuần đối với flutamide và 6 tuần đối với bicalutamide.
- Tiến triển PSA mặc dù thay đổi điều trị nội tiết.

2. Chiến lược xử trí

Ung thư tuyến tiền liệt có bệnh sử tự nhiên kéo dài và ngay cả khi thất bại với điều trị nội tiết bước đầu, bệnh nhân vẫn có cơ hội sống dài và sống tốt bằng chiến lược điều trị:

- Nhiều bước kế tiếp với các thuốc khác nhau (nhiều bước).
- Kết hợp với các biện pháp điều trị đặc hiệu và nâng đỡ (đa mô thức).

Những tiến bộ mới trong thập niên qua đã cung cấp thêm nhiều chọn lựa điều trị nhưng vẫn chưa xác lập được trình tự tối ưu của sự phối hợp các chọn lựa điều trị này. Do vậy sự lựa chọn áp dụng phương thức và trình tự điều trị phải căn nhắc theo từng bệnh nhân với các tình huống lâm sàng đặc thù chính như [11]:

- Có hoặc không có tổn thương di căn.
- Có hoặc không có triệu chứng lâm sàng.

3. Các thuốc điều trị

Các thuốc được phát triển và chấp thuận sử dụng trong tình huống UTTL kháng cắt tinh hoàn có thể phân theo các nhóm:

- Thuốc nội tiết: abiraterone, enzalutamide.
- Thuốc gây độc tế bào: docetaxel, mitoxantrone, cabazitaxel.
- Thuốc nhóm kích thích miễn dịch: sipuleucel–T.
- Dược chất phóng xạ: Radium 223.
- Thuốc nhằm tổn thương hủy xương: zoledronic acid, denosumab.

3.1. Nhóm thuốc nội tiết

Abiraterone:

Hai nghiên cứu pha III cho thấy phối hợp abiraterone/prednisone có hiệu quả tăng thời gian sống còn và cải thiện triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân đã hoặc chưa hóa trị trước với docetaxel [4,13]. Nghiên cứu pha III COU–301 đã chứng minh abiraterone phối hợp với prednisone đã cải thiện thời gian sống còn so với nhóm chứng (15,8 tháng so với 11,2 tháng, HR:0,74 95%CI 0,64–0,86 $p<0,0001$). Thời gian cho đến khi tiến triển trên X–Quang, giảm PSA, giảm đau cũng cải thiện rõ ở nhóm dùng abiraterone. Nghiên cứu COU–302 cũng cho kết quả lâm sàng tương tự. Thuốc dung nạp tốt; tác dụng phụ gồm giữ nước, giảm kali/máu, cao huyết áp. Lưu ý sử dụng corticoid đồng thời vì nguy cơ suy thượng thận. Thuốc được phê duyệt sử dụng cho bệnh nhân UTTL kháng cắt tinh hoàn sau hoặc trước hóa trị với docetaxel [11]. Hiện chưa có dữ kiện về hiệu quả của abiraterone sau khi đã dùng enzalutamide.

Enzalutamide:

Tác động trên nhiều vị trí của đường tổng hợp androgen: ngăn cản kết hợp androgen và thụ thể, ức chế chuyển vị và ngăn kết hợp với DNA của thụ thể androgen tại nhân tế bào. Nghiên cứu pha III AFFIRM cho thấy enzalutamide cải thiện sống còn hơn so với placebo (18,4 tháng so với 13,6 tháng, HR: 0,63) trên bệnh nhân tiến triển sau docetaxel [15]. Một nghiên cứu pha III khác (PREVAIL) đánh giá hiệu quả của enzalutamide trên bệnh nhân chưa hóa trị trước cũng cho hiệu quả lâm sàng tương tự [17]. Thuốc chống chỉ định cho bệnh nhân có tiền căn co giật dù tác dụng phụ này rất hiếm xảy ra (0,6%) [15]. Hiện cũng chưa có dữ kiện về hiệu quả của enzalutamide sau khi đã dùng abiraterone.

Một số phương pháp điều trị nội tiết khác:

- Các kháng androgen: có hiệu quả khi điều trị nội tiết bước đầu chỉ là cắt tinh hoàn đơn thuần. Có thể cân nhắc dùng sau hóa trị docetaxel nếu không còn chọn lựa điều trị nào khác. Các kháng androgen có thể chuyển đổi lẫn nhau vì ít kháng chéo [5], bao gồm: nhóm không phải steroid (flutamide, bicalutamide, và nilutamide) và nhóm steroid (cyproterone acetate).
- Ngưng kháng androgen khi bệnh nhân đang dùng thuốc mà có biểu hiện tiến triển bệnh có thể cải thiện triệu chứng lâm sàng trên 20% bệnh nhân đang điều trị nội tiết kết hợp (cắt tinh hoàn và kháng androgen) [5].

- Ketaconazole: thuốc kháng nấm ức chế tổng hợp androgen tại thượng thận.
- Glucocorticoid: prednisone, dexamethasone, hydrocortisone,...
- Estrogen, progesteron, DES...

3.2. Nhóm thuốc gây độc tế bào (hóa trị)

Hiện chỉ có các taxane được chứng tỏ là các thuốc gây độc tế bào có hiệu quả trên UTTL kháng cắt tinh hoàn.

Docetaxel:

Nghiên cứu pha III TAX 327 ghi nhận docetaxel 75mg/m² mỗi 3 tuần phối hợp với prednisone 10mg/ngày có hiệu quả cải thiện thời gian sống còn hơn so với mitoxantrone/prednisone [2]. Theo kết quả này, docetaxel/prednisone đã trở thành phối hợp tiêu chuẩn điều trị bước 1 UTTL kháng cắt tinh hoàn [1].

Cabazitaxel:

Một dẫn xuất taxane tổng hợp mới cho thấy có hiệu quả tăng thời gian sống còn khi phối hợp với prednisone điều trị bệnh nhân tiến triển sau docetaxel. Trong một nghiên cứu pha III quy tụ 755 bệnh nhân, phối hợp cabazitaxel 25mg/m² và prednisone cải thiện thời gian sống còn toàn bộ hơn 2,4 tháng so với mitoxantrone/prednisone (HR: 0,72) [3]. Tác dụng phụ chính là phản ứng viêm truyền và độc tính tủy.

Mitoxantrone:

Thuốc gây độc tế bào đầu tiên được chấp thuận cho UTTL di căn. Hiệu quả cải thiện triệu chứng lâm sàng. Hiện chỉ định thu hẹp cho những bệnh nhân có chỉ định hóa trị nhưng không dung nạp được taxane [5].

3.3. Nhóm thuốc kích thích miễn dịch

Sipuleucel–T: vaccin cấu tạo bởi các tế bào có nhánh tạo ra từ các bạch cầu đơn nhân chiết xuất từ máu ngoại biên được gây đáp ứng miễn dịch với PAP (prostatic acid phosphatase). Các tế bào có đáp ứng miễn dịch này được truyền trở lại bệnh nhân sau 3 ngày thu thập. Các nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên ghi nhận sipuleucel–T tăng thời gian sống còn so với placebo trên bệnh nhân UTTL di căn ít triệu chứng lâm sàng [10]. Tác dụng phụ thường gặp chủ yếu là các phản ứng huyết thanh [11]. Hiện không có số liệu về hiệu quả của sipuleucel–T trên bệnh nhân chỉ tiến triển PSA đơn thuần hay trên bệnh nhân di căn có nhiều triệu chứng lâm sàng. Sipuleucel–T không cải thiện rõ thời gian sống còn không bệnh tiến triển hay PSA do vậy rất khó khăn để đánh giá hiệu quả riêng trên từng bệnh nhân.

3.4. Dược chất phóng xạ

Radium–223 là một dược chất phóng xạ phát ra bức xạ alpha. Radium có ái lực mạnh với mô xương bị tổn thương. Tại đây hiện tượng phân rã phóng xạ tạo ra các bức xạ năng lượng cao trong phạm vi ngắn hơn rất nhiều so với các đồng vị phát bức xạ beta. Điều này giúp tránh độc tính trên tủy xương và các cơ quan lân cận. Một nghiên cứu pha III cho thấy radium 223 có tính dung nạp cao, cải thiện thời gian sống còn toàn bộ và làm chậm thời gian xuất hiện các biến chứng liên quan di căn xương (như đau xương tri giảm đau, gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy, phẫu thuật chỉnh hình...) [12]. Chỉ định chủ yếu điều trị triệu chứng cho bệnh nhân UTTL di căn xương không có các tổn thương nội tạng quan trọng.

Các dược chất phóng xạ phát bức xạ beta khác: strontium–89, samarium–153, ...v.v...

3.5. Thuốc nhắm đích di căn xương

Zoledronic acid: thuốc thuộc nhóm bisphosphonate, có hiệu quả giảm triệu chứng và tần suất các biến cố liên quan di căn xương [16].

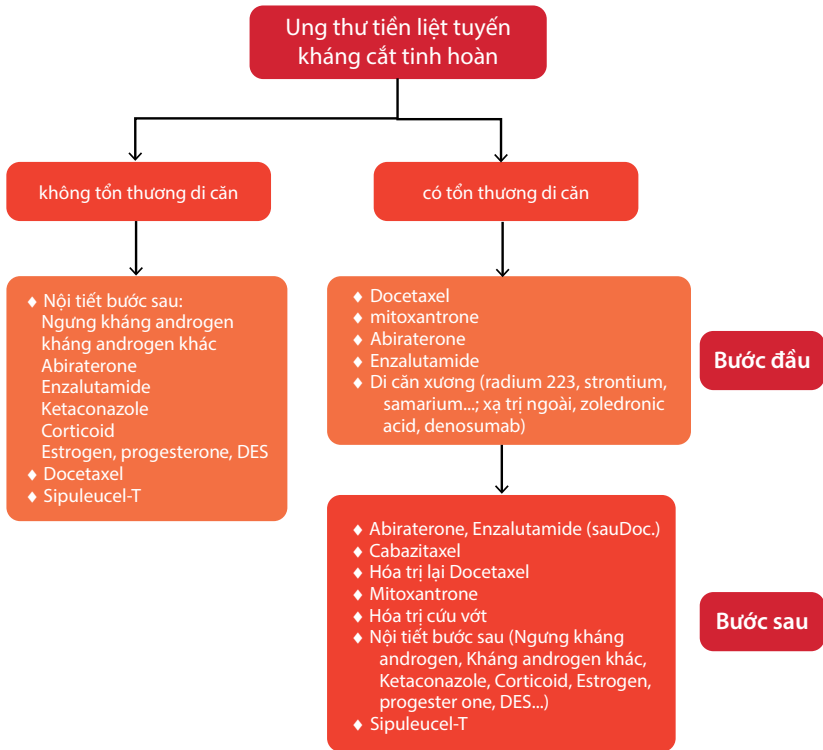
Denosumab: một kháng thể đơn dòng người có tác dụng ức chế chất kết nối RANK, qua đó ức chế hoạt động hủy cốt bào. Một nghiên cứu pha III cho thấy denosumab có hiệu quả và tác dụng phụ hầu như tương đương với zoledronic acid [6].

Bảng 4. Tóm tắt một số thuốc mới điều trị UTTL kháng cắt tinh hoàn

| Thuốc | Chỉ định | Cách dùng | Steroids | Triệu chứng, mức độ tổn thương | Chống chỉ định | Đáp ứng của PSA | Ích lợi sống còn |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------------|---|-----------------|--------------------------|
| Abiraterone | UTTLT kháng cắt tinh hoàn, di căn | Uống mỗi ngày | Cần thiết | — | Suy gan nặng; giảm kali máu; suy tim | Có | Sau docetaxel: 4,6 tháng |
| Enzalutamide | Sau docetaxel | Uống mỗi ngày | Không cần | — | Có giật | Có | 4,8 tháng |
| Sipuleucel—T | Trước/sau docetaxel | IV, mỗi 2 tuần x 3 liều | Có thể chống chỉ định | Không hoặc ít triệu chứng | Steroids; narcotics; GM—CSF; di căn gan | Không | 4,1 tháng |
| Docetaxel | UTTLT kháng cắt tinh hoàn, di căn | IV, mỗi 3 tuần | Cần thiết | — | Suy gan vừa, giảm bạch cầu | Có | 2,5 tháng |
| Cabazitaxel | Sau docetaxel | IV, mỗi 3 tuần | Cần thiết | — | Suy gan vừa; Giảm bạch cầu | Có | 2,4 tháng |
| Radium—223 | Di căn xương, không di căn nội tạng | IV, mỗi 4 tuần | Không cần | Di căn xương có triệu chứng | Di căn nội tạng | Không ghi nhận | 3,6 tháng |

4. Một số khuyến cáo trong thực hành chung

Do thiếu các dữ kiện mang tính thuyết phục cao thu nhận từ các nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên, các tổ chức, nhóm nghiên cứu đưa ra một số khuyến cáo trong thực hành lâm sàng chung dựa vào các mức độ chứng cứ và khuyến cáo khác nhau [8,9,11].



Sơ đồ 2. Các chọn lựa điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn

- Bệnh nhân UTTL kháng cắt tinh hoàn nên được tiếp tục duy trì ức chế androgen và nên được cân nhắc tiếp tục điều trị nội tiết bước sau; hóa trị được ưu tiên lựa chọn trong tình huống bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị nội tiết bước đầu hoặc có nhiều triệu chứng nặng. Trường hợp bệnh tiến triển sau hóa trị docetaxel, có thể cân nhắc điều trị với abiraterone hay enzalutamide nếu các thuốc này chưa được dùng trước đó (LE:2, GR:A).
- Hóa trị với Docetaxel liệu trình mỗi 3 tuần nên được cân nhắc cho bệnh nhân UTTL kháng cắt tinh hoàn có triệu chứng lâm sàng (LE:1, GR:A).
- Cabazitaxel hiệu quả hơn mitoxantrone trên bệnh nhân đã hóa trị với docetaxel (LE:1, GR:B).

- Xạ trị ngoài nên được chỉ định cho bệnh nhân di căn xương số lượng ít có kèm đau (liều duy nhất 8 Gy có hiệu quả giảm đau tương đương với kỹ thuật đa phân liều (LE:1, GR:A).
- Bệnh nhân di căn xương có đau nên được cân nhắc điều trị nhắm đích di căn xương với các dược chất phóng xạ phát beta (LE:2, GR:B).
- Bệnh nhân di căn xương có nguy cơ biến chứng cao nên được sử dụng denosumab hoặc zoledronic acid, một nghiên cứu quy tụ nhiều bệnh nhân cho thấy denosumab làm chậm xuất hiện biến chứng liên quan di căn xương hơn zoledronic acid, tuy nhiên cả hai thuốc đều không cải thiện thời gian sống còn (LE:1, GR:B).
- Bệnh nhân di căn cột sống có đau lưng nên được chụp MRI khảo sát tình trạng chèn ép tủy sống chưa biểu hiện lâm sàng (LE:3, GR:B).
- Bệnh nhân có chứng cứ u chuyển dạng theo hướng thần kinh nội tiết nên được hóa trị hơn là điều trị nội tiết (LE:4, GR:B).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone–refractory (castration–resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5313.
2. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26:242.
3. deBono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration–resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open–label trial. *Lancet* 2010; 376:1147.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995.
5. Dawson N.A. Overview of the treatment of disseminated prostate cancer. Uptodate. Topic 6941 Version 24.0 Nov 2013.
6. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration resistant prostate cancer: a randomized, double–blind study' *Lancet* 2011; 377: 813–822.
7. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001 Feb;39(2):121–30.
8. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., Mason M.D., Matveev V., Mottet N., van der Kwast T.H., Wiegel T., Zattoni F.. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013.
9. Horwich A., Parker C., de Reijke T., Kataja V (on behalf of the ESMO Guidelines Working Group). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. (last update May 2013). *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi106–vi114, 2013.

10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:411.
11. National Cancer Comprehensive Network. NCCN Clinical Practice Guidelines on Oncology. Prostate Cancer Version 1.2014. (www.nccn.org).
12. Parker C, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). Abstract 1LBA, European Multidisciplinary Congress, 2011
13. Ryan CJ, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2012; (suppl: abstract LBA 4518).
14. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008 Mar;26(7):1148–59.
15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol* 2012; 30.
16. Saad F., Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 879–882.
17. <http://www.clinicaltrials.gov/> (Accessed on July 03, 2012).

LIỆU PHÁP GIẢM NHẸ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT TIẾN XA

Những năm gần đây, tần số mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) tăng lên rõ rệt do được chẩn đoán bệnh sớm nhờ các phương pháp chẩn đoán hiện đại. Hiện nay có thể chẩn đoán sớm UTTTL bằng các phương pháp như định lượng nồng độ PSA (Prostate-specific antigen) trong máu, siêu âm, CT scan, MRI, xạ hình xương, PET/CT, sinh thiết tuyến tiền liệt.... Nếu bệnh được chẩn đoán sớm, tỉ lệ chữa khỏi cao. Tuy nhiên vẫn có một tỉ lệ nhất định khi phát hiện, bệnh đã ở giai đoạn tiến xa. Việc điều trị giảm nhẹ triệu chứng đóng vai trò quan trọng trong điều trị UTTTL, đặc biệt ở giai đoạn tiến xa.

Nguyên tắc điều trị giảm nhẹ cho UTTTL giai đoạn tiến xa là phối hợp đa mô thức gồm phẫu thuật giải phóng chèn ép, xạ trị giảm đau, xạ trị chống chèn ép, điều trị di căn, điều trị giảm đau, chăm sóc tâm lý...

1. Điều trị giảm đau

1.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật giải phóng chèn ép do khối u, hoặc do tổn thương di căn xa

Phẫu thuật đưa niệu quản qua da, phẫu thuật dẫn lưu bàng quang.

1.2. Xạ trị từ ngoài (EBRT)

- Thiết bị: máy xạ trị gia tốc hoặc máy Cobalt-60.
- Liều xạ trị: tùy theo vị trí di căn.
 - + Di căn xương: xạ trị vào vị trí xương bị di căn liều 30Gy/10 buổi hoặc 20Gy/5 buổi một số ít trường hợp xạ 1 liều 8Gy/1 buổi.
 - + Di căn chèn ép tủy sống: xạ trị liều 30Gy/10 buổi.
 - + Di căn gây chảy máu: xạ trị cầm máu khi các phương pháp nội khoa không hiệu quả liều 30Gy/10 buổi.
 - + Di căn não đa ổ: xạ trị gia tốc toàn não liều 30Gy/10 buổi hoặc 20Gy/5 buổi hoặc 40Gy/20 buổi tùy thể trạng bệnh nhân.
 - + Di căn não 1–3 ổ, tổn thương mỗi ổ dưới 3cm: xạ phẫu (bằng dao gamma, dao gamma quay... vào các ổ tổn thương di căn não, liều khoảng 18 Gy).

1.3. Điều trị nội khoa ung thư nhằm giảm nhẹ triệu chứng

- Điều trị nội khoa ung thư giúp kéo dài thời gian sống thêm và giảm nhẹ triệu chứng cho bệnh nhân.
- Các thuốc: lựa chọn tùy theo việc bệnh nhân đã sử dụng các thuốc trước đó. Có thể dùng: Docetaxel, Mitoxantron, Paclitaxel, Cyclophosphamide, Casodex, Zytiga (Abiraterone acetate) phối hợp với Prednisolon.
- Một số phác đồ cụ thể:

1.3.1. Một số phác đồ điều trị nội tiết

Bảng 5. Một số phác đồ điều trị nội tiết

| Phác đồ | Thuốc/ liều lượng |
|---|---|
| Thuốc giống với Luteinizing hormone–releasing hormone (LH–RH) và giống với gona–dotropin–releasing hormone (GnRH) | Triptoréline (Diphereline) 3,75 mg, tiêm bắp mỗi 3 tuần |
| Leupolide (Tác dụng tương tự nhưng mạnh hơn GnRH) | – Leupolide 1 mg/1 lọ, tiêm dưới da bụng 1 lọ/ngày, tiêm hàng ngày. – Hoặc Leupolide 3,5mg – 7,5 mg, tiêm bắp chậm, hàng tháng. – Hoặc Leuprolide 11,25 và 22,5 mg, tiêm bắp cho mỗi 3 tháng và 30mg cho mỗi 4 tháng. |
| Goserelin acetate (anti androgens) | Zoladex 3,6 mg/ lọ, 1 lọ tiêm dưới da bụng chậm, nhắc lại mỗi đợt sau 28 ngày. |
| Triptoréline | Diphereline 3,75 mg, tiêm bắp, chu kỳ mỗi 4 tuần |
| Anti–androgens ‘non–steroid’ | – Casodex 50mg, uống, hàng ngày – Flutamide 250 mg, uống 3 lần/ngày. – Nilutamide (Nilandron) 300mg uống hàng ngày trong 30 ngày, sau 150mg uống hàng ngày. |

1.3.2. Một số phác đồ hoá chất

Bảng 6. Một số phác đồ hoá chất

| Phác đồ | Thuốc/ Liều lượng |
|---------------------------------|--|
| Cyclophosphamide (uống) | Cyclophosphamide 150 mg, uống, ngày 1 đến ngày 14, chu kỳ mỗi đợt 28 ngày |
| Doxorubicin đơn thuần | Doxorubicin 60 mg/m ² , truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày |
| 5 FU đơn thuần | 5 Fluororacil 500mg/m ² , truyền tĩnh mạch, hàng tuần |
| Methotrexate đơn thuần | Methotrexate 40 mg/ m ² , truyền tĩnh mạch, hàng tuần |
| Cisplatin đơn thuần | Cisplatin 40 mg/m ² , truyền tĩnh mạch, 3 tuần/lần |
| Doxorubicine + Cyclophosphamide | Doxorubicine 40mg/m ² , truyền tĩnh mạch, ngày 1 Cyclophosphamide 1200mg/m ² , truyền tĩnh mạch, ngày 1 |

| Phác đồ | Thuốc/ Liều lượng |
|----------------------------------|--|
| Mitoxantrone + Prednisone | Mitoxantrone 12mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1 Prednisone 5 mg hàng ngày Chu kỳ 3 tuần |
| Docetaxel + Prednisone | Docetaxel 75 mg/m ² , truyền tĩnh mạch ngày 1 Prednisone 5 mg, uống hàng ngày Chu kỳ 3 tuần |
| Abiraterone acetate + Prednisone | Abiraterone acetate (Zytiga) 250mg x 4 viên/ngày Prednisolone (prednisone) 10mg/ngày |

1.4. Điều trị bằng thuốc giảm đau

- Theo bậc thang giảm đau của Tổ chức y tế thế giới.
- Theo giờ: điều trị mà không chờ đến khi bệnh nhân đau. Nên cho thuốc giảm đau đều đặn để liều kế tiếp có tác dụng trước khi cơn đau xảy ra.
- Theo từng cá thể: không có liều chuẩn cho các thuốc Opioid, liều đúng là liều có tác dụng giảm đau cho bệnh nhân.

1.5. Chăm sóc tâm lý

Bệnh nhân UTTL giai đoạn cuối cũng như các bệnh ung thư khác cần được chăm sóc nâng đỡ tâm lý phù hợp. Hầu hết các bệnh nhân ý thức được tiến trình bất khả kháng của bệnh tật ở giai đoạn cuối, dù có được giải thích hay không. Vì vậy việc hỗ trợ và động viên tinh thần cho bệnh nhân để bệnh nhân có giảm giác nhẹ nhàng hơn, giúp bệnh nhân vượt qua các lo lắng sợ hãi. Nếu cần thiết có thể phải gửi khám tâm thần và điều trị tâm thần hỗ trợ.

1.6. Các điều trị nội khoa khác

- Các điều trị khác bao gồm: chống thiếu máu, cầm máu khi chảy máu, điều trị khó thở, tăng cường dinh dưỡng.
- Điều trị suy thận: tiến hành lọc máu ngoài cơ thể khi suy thận nặng (có chỉ định lọc máu).
- Điều trị suy hô hấp: do di căn phổi giai đoạn muộn.

2. Điều trị cụ thể cho một số vị trí ung thư tuyến tiền liệt di căn

UTTL giai đoạn muộn thường hay di căn xương hoặc vì di căn xương bệnh nhân mới phát hiện được bệnh, điều này cho thấy vai trò của điều trị di căn ung thư vào xương trong bệnh lý này.

2.1. Xạ trị từ ngoài bằng máy gia tốc thẳng hoặc Cobalt-60 với liều 30Gy/10 buổi hoặc 20Gy/5 buổi vào vị trí xương bị di căn giúp giảm đau, cải thiện triệu chứng.

2.2. Dùng các thuốc chống hủy xương dạng biphosphonat gồm: Pamidronate (Pamisol 90mg, Aredia 90mg) pha trong 250ml NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; Acid Zoledronic (Zometa 4mg, Sunzobone 4mg, Zole-talis 4mg) pha trong 100–250ml NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch trong 15 phút. Chu kỳ điều trị 3–4 tuần 1 đợt.

2.3. Điều trị đau do ung thư di căn vào xương bằng thuốc phóng xạ

2.3.1. Nguyên lý của phương pháp

Dựa vào các đặc tính chuyển hoá đặc hiệu của tổ chức xương đối với canxi và phospho nên thường dùng các nguyên tố phóng xạ hoặc các hợp chất đánh dấu thuộc hai nhóm này và phát tia β với mức năng lượng phù hợp để điều trị các tổn thương ở xương.

2.3.2. Dưới đây liệt kê một số đồng vị phóng xạ (thuốc) dùng trong điều trị chống đau do di căn ung thư vào xương

Phospho – 32 (^{32}P)

Thuốc được ứng dụng đầu tiên dưới dạng dung dịch $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$. ^{32}P có thời gian bán rã vật lý $T_{1/2}$ là 14,3 ngày, năng lượng β trung bình là 0,695 MeV, phù hợp với điều trị bằng phương pháp chiếu trong. Tại chỗ di căn ung thư vào xương, ^{32}P tập trung gấp 3÷5 lần tổ chức bình thường, liều 7–10 mCi.

Stronti – 89 (^{89}Sr)

Dạng dung dịch $^{89}\text{SrCl}_2$, còn được gọi là Metastron. ^{89}Sr có thời gian bán rã vật lý $T_{1/2}$ của ^{89}Sr là 50,5 ngày, phát tia beta với năng lượng là 1,53 MeV chuyển hoá giống canxi, được giữ lâu trong tổ chức xương. Trong tổ chức xương tia β đi được 2 mm, trong mô mềm đi được 7 mm. Liều dùng: $1,2 \div 1,5 \text{ MBq/kg}$ cân nặng ($0,3 \div 0,4 \text{ mCi/kg}$ cân nặng). Tổng liều có thể lên tới 150 MBq (4,05 mCi), tiêm tĩnh mạch chậm. Hiệu quả điều trị: 80% bệnh nhân hết đau. Biến chứng: Tạm thời ức chế tủy xương dẫn tới giảm tiểu cầu. Tủy xương tự hồi phục sau 3 ÷ 6 tuần. Nhiều công trình nghiên cứu cho rằng ^{89}Sr ít độc hơn ^{32}P .

Rhenium – 186 (^{186}Re)

Thường được gắn với HEDP (hydroxy ethylen diphosphonate). ^{186}Re có thời gian bán rã vật lý là 89,3 giờ, phát tia β với năng lượng là 1,07 MeV, tia γ với năng lượng là 137 keV. Do có tia γ nên ngoài điều trị giảm đau còn có thể ghi xạ hình để phát hiện các di căn. Tỷ lệ tập trung phóng xạ cao giữa tổ chức bệnh và tổ chức lành (20/1). Liều cho 1295 MBq ($30 \div 35 \text{ mCi}$), tiêm tĩnh mạch. Hiệu lực giảm đau đạt 75 ÷ 86%, ít độc cho tủy xương nhưng giá thành cao. Biến chứng: với liều cao tới 3515 MBq (94,9 mCi) mới có thể gây độc cho hệ tạo huyết.

Rhenium – 188 (^{188}Re)

Gần đây người ta đã tạo được nguồn chiết đồng vị phóng xạ (Generator $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$) để tách chiết riêng ^{188}Re . Thời gian bán rã của ^{188}W là 69,4 ngày còn của ^{188}Re là 16,9 giờ. ^{188}Re phát ra β năng lượng rất lớn (2,1 MeV) và tia γ năng lượng 155 keV. Thông thường ^{188}Re được gắn vào trong hợp chất hữu cơ EDTMP (ethylene diamine tetra methylene phosphonate) hoặc DTAP (diethylene triamine penta acetic acid) để điều trị. Liều trung bình là $31 \pm 6 \text{ mCi}$ ($1147 \pm 222 \text{ MBq}$). Kết quả rất tốt và ít độc hại cho tủy xương.

Samarium – 153 (^{153}Sm)

^{153}Sm phát ra 3 loại tia β với các mức năng lượng khác nhau: 810 keV (20%), 710 keV (50%) và 640 keV (30 %). Ngoài ra nó cũng phát ra tia γ với năng lượng 1,103 MeV. Thời gian bán rã là 1,95 ngày. Các tia β của ^{153}Sm có thể xuyên qua 3÷ 4 mm mô mềm. ^{153}Sm cũng được gắn vào EDTMP để tiêm vào tĩnh mạch khi điều trị. Liều lượng $22 \div 36 \text{ MBq/kg}$ cân nặng. ^{153}Sm cho kết quả giảm đau ở tỷ lệ cao và ít xâm hại đến tủy xương.

Bảng 7. Các dược chất phóng xạ (DCPX) thường dùng trong điều trị đau do di căn ung thư vào xương

| DCPX | T _{1/2} (giờ) | Năng lượng β (MeV) | Năng lượng γ (keV) | Dạng hoá chất |
|-----------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| Arsenic – 76 | 26,3 | 2,97 | 559 (43) | Phosphonate |
| Holmium – 166 | 26,8 | 1,84 | 806 (6) | Chelate |
| Iodine – 131 | 193 | 0,61 | 365 (81) | Nal |
| Phosphorus – 32 | 343 | 1,71 | Không có | Phosphates |
| Rhenium – 186 | 90,6b | 1,07 | 137 (9) | Phosphonate |
| Rhenium – 188 | 17,0 | 2,12 | 155 (10) | Phosphonate |
| Samarium – 153 | 46,7 | 0,8 | 103 (28) | Chelate |
| Tin – 117m | 327 | | 159 (86) | Chelate |
| Strontium – 89 | 1212 | 1,46 | Không có | Ionic |
| Yttrium – 90 | 64 | 2,27 | Không có | Citrate |

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn ung thư trường đại học Y Hà Nội (2011). Bài giảng ung thư học, ung thư tiền liệt tuyến. Nhà xuất bản y học. Tr 224–227.
2. Bệnh viện K. (2011). Hướng dẫn thực hành chẩn đoán bệnh ung thư, chẩn đoán và điều trị ung thư tiền liệt tuyến. Nhà xuất bản y học. Tr 321–323.
3. Nguyễn Bá Đức. (2003). Hoá chất điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản y học. Tr 213–215.
4. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Kử. (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
5. Mai Trọng Khoa và cộng sự. (2012). Y học hạt nhân (Sách dùng cho sau đại học). Nhà xuất bản Y học.
6. Baxter Oncology. (2005). Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors. Tr 431–434.
7. Michael J. Zelefsky, James A. Eastham, Oliver A. Sartor, Philip Kantoff (2011): Cancer of the Prostate, Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition.
8. NCCN Clinical Practice Guideline on Oncology – Prostate Cancer, Version 1. 2014
9. Principles and Practice of Oncology. (2003). Prostate cancer, 431–434.

PHỤ LỤC 1

ĐÁNH GIÁ TUỔI THỌ DỰ KIẾN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT CAO TUỔI (≥ 70 TUỔI) (THEO HƯỚNG DẪN CỦA EAU 2008)

1. Hướng điều trị dựa theo tình trạng sức khỏe bệnh nhân

| Phân nhóm bệnh nhân theo tình trạng sức khỏe | | | |
|---|---|--|---|
| Nhóm 1 (Khỏe mạnh) | Nhóm 2 (Trung bình, bệnh tật có thể hồi phục) | Nhóm 3 (Yếu, bệnh tật không thể hồi phục) | Nhóm 4 (Bệnh nặng, giai đoạn cuối) |
| <ul style="list-style-type: none"> Bệnh đi kèm: độ 0, 1 hoặc 2 Sinh hoạt bình thường, không cần trợ giúp (IADL*=0) Không suy dinh dưỡng <p style="text-align: center;">↓</p> | <ul style="list-style-type: none"> Bệnh đi kèm: có ít nhất một bệnh độ 3 Sinh hoạt hàng ngày cần trợ giúp (≥ 1 IADL= 1) Có nguy cơ suy dinh dưỡng <p style="text-align: center;">↓</p> | <ul style="list-style-type: none"> Bệnh đi kèm: nhiều bệnh độ 3 hoặc ít nhất một bệnh độ 4 Chăm sóc bản thân: cần sự giúp đỡ ít nhất trong một việc (ADL*) Suy dinh dưỡng nặng Tri giác không tỉnh táo, tiếp xúc chậm <p style="text-align: center;">↓</p> | <ul style="list-style-type: none"> Ung thư giai đoạn cuối Nằm liệt giường Nhiều bệnh đi kèm rất nặng Tri giác lơ đãng, không tiếp xúc được <p style="text-align: center;">↓</p> |
| Điều trị tiêu chuẩn như đối với các BN trẻ hơn | Điều trị tiêu chuẩn như đối với BN trẻ hơn ngoại trừ PT cắt TTL tận gốc | Điều trị triệu chứng đặc hiệu, bao gồm nội tiết, cắt đốt nội soi... | Chỉ điều trị nâng đỡ |
| | <p style="text-align: center;">↓</p> <p>← Nếu bệnh lý đi kèm hồi phục, BN có thể chuyển sang nhóm 1</p> | | |

Chỉ số IADL (Instrumental Activities of Daily Living): đánh giá khả năng sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân, gồm 4 câu hỏi căn bản:

| Điểm số | 0 | 1 | 2 |
|--|--|---|--|
| BN có tự lấy thuốc và uống thuốc được không? | Không cần trợ giúp: uống đúng liều và đúng lúc | Cần người soạn thuốc và nhắc uống thuốc | Hoàn toàn không thể tự uống thuốc |
| BN có tự quản lý tiền bạc của mình được không? | Không cần ai giúp | Cần giúp đôi chút | Không thể tự giữ tiền |
| BN có tự sử dụng điện thoại được không? | Không cần ai giúp | Cần giúp đôi chút | Không thể sử dụng |
| BN có thể tự di chuyển hoặc đi chơi xa (xa hơn việc đi bộ quanh nhà) được không? | Không cần ai giúp | Cần giúp đôi chút | Không thể di chuyển, trừ khi có sự chuẩn bị đặc biệt |

Chỉ số ADL (Activities of Daily Living): đánh giá khả năng tự chăm sóc trong sinh hoạt cơ bản cá nhân của người bệnh, gồm 6 việc sau đây:

| Điểm số | 0 | 1 |
|-------------------|--------------------|-------------------------|
| Tắm rửa | Không cần trợ giúp | Cần trợ giúp |
| Mặc quần áo | Không cần trợ giúp | Cần trợ giúp |
| Đi vệ sinh | Không cần trợ giúp | Cần trợ giúp |
| Đi đứng di chuyển | Không cần trợ giúp | Cần trợ giúp |
| Ăn uống | Không cần trợ giúp | Cần trợ giúp |
| Tiểu tiện tự chủ | Tự kiểm soát được | Không tự kiểm soát được |

Đánh giá độ nặng của các bệnh đi kèm

| Các loại bệnh đi kèm | Điểm số độ nặng |
|--|-----------------|
| Bệnh tim | |
| Bệnh mạch máu | |
| Bệnh hệ tạo huyết | |
| Bệnh hô hấp | |
| Bệnh mắt/ tai/ mũi/ họng/ thanh quản | |
| Bệnh đường tiêu hóa trên | |
| Bệnh dạ dày/ ruột | |
| Bệnh gan | |
| Bệnh thận | |
| Bệnh đường tiết niệu/ sinh dục | |
| Bệnh hệ cơ/ xương khớp/ da lông | |
| Bệnh hệ thần kinh | |
| Bệnh hệ nội tiết/ chuyển hóa/ tuyến vú | |
| Bệnh tâm thần | |
| Tổng số loại bệnh BN mắc phải | |
| Số loại bệnh nặng độ 3 | |
| Số loại bệnh nặng độ 4 | |

Quy định về điểm số độ nặng các loại bệnh:

0: không bị bệnh.

1: bệnh nhẹ hoặc bệnh nặng nhưng đã khỏi.

2: bệnh trung bình hoặc có biến chứng nhẹ, cần điều trị bước 1.

3: bệnh nặng kéo dài và không kiểm soát được.

4: bệnh rất nặng, cần điều trị khẩn cấp, suy chức năng cơ quan tận cùng.

2. Tuổi thọ dự kiến của bệnh nhân cao tuổi

Số năm dự kiến sống thêm

| Tuổi | 70 | 75 | 80 | 85 | 90 | 95 |
|---------------------|------|------|------|-----|-----|-----|
| Nhóm 1 (mạnh khỏe) | 18 | 14,2 | 10,8 | 7,9 | 5,8 | 4,3 |
| Nhóm 2 (trung bình) | 12,4 | 9,3 | 6,7 | 4,7 | 3,2 | 2,3 |
| Nhóm 3 (yếu) | 6,7 | 4,9 | 3,3 | 2,2 | 1,5 | 1,0 |

PHỤ LỤC 2

BẢNG KỲ VỌNG SỐNG CỦA NAM GIỚI VIỆT NAM
– NĂM 2011 –

| Nhóm tuổi | Năm | Nhóm tuổi | Năm |
|-----------|-------|-----------|-------|
| < 1 | 73,06 | 50 – 54 | 28,1 |
| 1 – 4 | 73,52 | 55 – 59 | 23,83 |
| 5 – 9 | 69,89 | 60 – 64 | 19,68 |
| 10 – 14 | 65,06 | 65 – 69 | 15,97 |
| 15 – 19 | 60,24 | 70 – 74 | 12,6 |
| 20 – 24 | 55,54 | 75 – 79 | 9,64 |
| 25 – 29 | 50,93 | 80 – 84 | 7,01 |
| 30 – 34 | 46,24 | 85 – 89 | 5,0 |
| 35 – 39 | 41,72 | 90 – 94 | 3,5 |
| 40 – 44 | 37,12 | 95 – 99 | 2,48 |
| 45 – 49 | 32,56 | 100 + | 1,86 |

Nguồn: World Health Organization – Global Health Observatory Data Repository – <http://apps.who.int/gho/data/view.main.61830>.

PHỤ LỤC 3

TOÁN ĐỒ TIỀN LƯỢNG GIAI ĐOẠN BỆNH UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT
DỰA TRÊN GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG, NỒNG ĐỘ PSA VÀ ĐIỂM GLEASON (PARTIN'S TABLES)

| PSA (ng/ml) | Giai đoạn bệnh | Điểm Gleason | | | | |
|--|----------------------------|--------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 6 | 3 + 4 = 7 | 4 + 3 = 7 | 8 | 9 – 10 |
| Giai đoạn lâm sàng T1c (u chỉ phát hiện được qua sinh thiết do PSA tăng) | | | | | | |
| 0 – 2,5 | Khu trú trong tuyến | 93 (91–95) | 83 (78–87) | 80 (74–85) | 79 (72–85) | 74 (61–83) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 7 (5–8) | 15 (11–20) | 17 (12–22) | 18 (12–24) | 20 (12–29) |
| | Xâm lấn túi tinh | 0 (0–1) | 2 (0–3) | 3 (1–6) | 3 (1–6) | 5 (1–12) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 0 (0–1) | 0 (0–2) | 0 (0–2) | 2 (0–6) |
| 2,6 – 4 | Khu trú trong tuyến | 87 (85–89) | 71 (67–75) | 66 (60–71) | 65 (57–72) | 56 (44–67) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 12 (10–14) | 25 (22–29) | 27 (22–32) | 28 (22–34) | 29 (20–40) |
| | Xâm lấn túi tinh | 0 (0–1) | 2 (1–4) | 4 (2–7) | 4 (2–8) | 7 (3–12) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 1 (0–2) | 3 (1–5) | 3 (1–6) | 8 (3–16) |
| 4,1 – 6 | Khu trú trong tuyến | 84 (83–86) | 66 (63–69) | 60 (55–65) | 59 (51–66) | 50 (38–60) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 15 (13–16) | 29 (26–33) | 31 (26–36) | 32 (25–38) | 32 (23–42) |
| | Xâm lấn túi tinh | 1 (0–1) | 4 (2–5) | 6 (4–9) | 6 (4–10) | 10 (5–16) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 1 (0–2) | 3 (2–5) | 3 (1–6) | 8 (4–15) |
| 6,1 – 10 | Khu trú trong tuyến | 80 (78–82) | 59 (55–63) | 53 (47–58) | 52 (44–59) | 42 (31–52) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 18 (16–20) | 34 (30–38) | 35 (30–40) | 36 (29–43) | 36 (26–46) |
| | Xâm lấn túi tinh | 1 (1–2) | 6 (4–8) | 9 (6–13) | 9 (5–14) | 14 (8–21) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 1 (0–2) | 3 (1–5) | 3 (1–6) | 8 (4–14) |
| > 10 | Khu trú trong tuyến | 69 (64–74) | 42 (36–48) | 34 (28–40) | 33 (26–40) | 23 (15–32) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 27 (22–31) | 42 (36–47) | 28 (32–45) | 39 (31–47) | 33 (24–44) |
| | Xâm lấn túi tinh | 3 (2–5) | 13 (9–18) | 20 (14–27) | 20 (12–28) | 25 (15–36) |
| | Di căn hạch | 0 (0–1) | 3 (1–5) | 8 (4–14) | 8 (3–14) | 18 (9–30) |

| PSA (ng/ml) | Giai đoạn bệnh | Điểm Gleason | | | | |
|--|----------------------------|--------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 6 | 3 + 4 = 7 | 4 + 3 = 7 | 8 | 9 – 10 |
| Giai đoạn lâm sàng T2a (thăm trực tràng (+) ở 1 thùy, u < ½ khối lượng của 1 thùy) | | | | | | |
| 0 – 2,5 | Khu trú trong tuyến | 90 (87–92) | 76 (70–81) | 72 (65–79) | 71 (62–79) | 65 (51–76) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 10 (7–13) | 22 (17–28) | 24 (17–30) | 24 (18–33) | 27 (18–39) |
| | Xâm lấn túi tinh | 0 (0–1) | 2 (0–4) | 3 (1–7) | 3 (1–7) | 6 (1–13) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 0 (0–1) | 1 (0–4) | 1 (0–3) | 2 (0–9) |
| 2,6 – 4 | Khu trú trong tuyến | 82 (78–84) | 61 (56–66) | 56 (48–62) | 54 (46–63) | 45 (33–56) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 18 (15–21) | 34 (29–39) | 35 (29–42) | 36 (29–44) | 36 (26–49) |
| | Xâm lấn túi tinh | 1 (0–1) | 3 (1–5) | 5 (2–8) | 5 (2–9) | 7 (3–14) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 1 (0–3) | 4 (1–8) | 4 (1–10) | 11 (4–23) |
| 4,1 – 6 | Khu trú trong tuyến | 78 (74–81) | 56 (51–60) | 49 (43–56) | 48 (40–56) | 39 (28–50) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 21 (18–24) | 38 (34–43) | 39 (33–46) | 40 (32–48) | 39 (28–50) |
| | Xâm lấn túi tinh | 1 (1–1) | 4 (3–6) | 7 (4–10) | 7 (4–11) | 10 (5–16) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 2 (1–3) | 4 (2–7) | 4 (2–8) | 11 (4–21) |
| 6,1 – 10 | Khu trú trong tuyến | 73 (68–77) | 48 (43–54) | 42 (36–49) | 41 (33–50) | 32 (23–43) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 26 (22–30) | 44 (39–49) | 44 (37–50) | 45 (36–52) | 43 (31–54) |
| | Xâm lấn túi tinh | 1 (1–2) | 6 (4–9) | 10 (6–15) | 10 (5–16) | 14 (7–22) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 1 (1–3) | 4 (2–7) | 4 (1–8) | 10 (4–20) |
| > 10 | Khu trú trong tuyến | 60 (53–66) | 32 (26–39) | 25 (20–31) | 24 (18–32) | 16 (10–24) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 36 (30–42) | 50 (43–56) | 44 (36–53) | 45 (35–55) | 37 (25–49) |
| | Xâm lấn túi tinh | 4 (2–6) | 14 (8–20) | 20 (12–29) | 20 (11–30) | 24 (13–38) |
| | Di căn hạch | 1 (0–2) | 4 (2–7) | 10 (4–18) | 10 (4–20) | 22 (10–37) |
| Giai đoạn lâm sàng T2b (thăm trực tràng (+), u > ½ khối lượng của 1 thùy, khu trú trong 1 thùy), hoặc T2c (thăm trực tràng (+) ở cả 2 thùy tuyến). | | | | | | |
| 0 – 2,5 | Khu trú trong tuyến | 82 (76–87) | 61 (52–70) | 55 (45–66) | 54 (44–66) | 45 (32–60) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 17 (12–23) | 33 (25–42) | 34 (25–44) | 35 (24–46) | 35 (23–48) |
| | Xâm lấn túi tinh | 1 (0–2) | 5 (1–10) | 8 (2–16) | 8 (2–16) | 13 (3–24) |
| | Di căn hạch | 0 (0–0) | 1 (0–3) | 2 (0–9) | 3 (0–9) | 7 (0–21) |

| PSA (ng/ml) | Giai đoạn bệnh | Điểm Gleason | | | | |
|----------------|----------------------------|--------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 6 | 3 + 4 = 7 | 4 + 3 = 7 | 8 | 9 – 10 |
| 2,6 – 4 | Khu trú trong tuyến | 70 (63–75) | 44 (37–51) | 36 (29–44) | 35 (27–44) | 24 (16–35) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 28 (22–35) | 46 (39–53) | 43 (35–51) | 44 (34–53) | 37 (26–51) |
| | Xâm lấn túi tinh | 2 (1–3) | 6 (3–10) | 10 (5–16) | 10 (5–17) | 13 (6–23) |
| | Di căn hạch | 1 (0–2) | 4 (2–8) | 11 (5–20) | 11 (4–21) | 25 (12–42) |
| 4,1 – 6 | Khu trú trong tuyến | 64 (58–70) | 38 (32–44) | 30 (24–37) | 30 (22–37) | 20 (13–29) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 32 (27–39) | 49 (42–56) | 45 (38–52) | 46 (37–55) | 38 (26–51) |
| | Xâm lấn túi tinh | 2 (1–4) | 9 (6–13) | 14 (9–20) | 13 (8–21) | 17 (9–28) |
| | Di căn hạch | 1 (0–2) | 4 (2–8) | 11 (5–17) | 11 (5–19) | 24 (12–40) |
| 6,1 – 10 | Khu trú trong tuyến | 58 (50–65) | 31 (25–37) | 24 (19–31) | 24 (18–31) | 16 (10–23) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 38 (32–45) | 52 (46–59) | 47 (40–55) | 48 (39–57) | 40 (28–52) |
| | Xâm lấn túi tinh | 4 (2–6) | 12 (8–18) | 19 (12–25) | 18 (10–26) | 23 (12–34) |
| | Di căn hạch | 1 (0–2) | 4 (2–7) | 10 (5–16) | 10 (5–18) | 22 (10–35) |
| > 10 | Khu trú trong tuyến | 42 (34–50) | 17 (13–23) | 12 (8–16) | 11 (8–16) | 6 (4–11) |
| | Xâm lấn ra ngoài bao tuyến | 47 (39–55) | 50 (41–59) | 39 (30–49) | 40 (28–51) | 27 (18–40) |
| | Xâm lấn túi tinh | 9 (5–14) | 23 (15–33) | 30 (20–41) | 29 (18–42) | 30 (17–45) |
| | Di căn hạch | 2 (0–4) | 9 (4–16) | 20 (10–31) | 20 (9–32) | 36 (20–53) |

(Giá trị trong bảng là tỷ lệ % khả năng giai đoạn bệnh ung thư tuyến tiền liệt, với độ tin cậy 95%).

Nguồn: Eifler J.B., Feng Z., Lin B.M., et al. (2013). An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. British Journal of Urology International, 111(1), 22–29.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Chịu trách nhiệm xuất bản

Tổng giám đốc CHU HÙNG CƯỜNG

Biên tập viên: **BS. Nguyễn Hải Yến**

Sửa bản in: **Hải Yến**

Trình bày: **Nguyệt Thu**

IN THEO ĐƠN ĐẶT HÀNG

In 1.300 cuốn, khổ 15x20,5cm, tại Công ty cổ phần in Hưng Việt.

Giấy phép xuất bản số:-2014/CXB/....-..../YH.

Số xuất bản:/QĐ-YH ngày ... tháng ... năm 2014

In xong nộp lưu chiểu quý III/2014.