

# HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

## TUYẾN TIỀN LIỆT

### ❖ 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 tầm soát ung thư vì là thực hiện trên một quần thể đông nên sự tốn kém rất nhiều là không thể tránh khỏi. 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. Những bất lợi trong việc tầm soát ung thư tuyến tiền liệt:

Tuy có mục đích tốt nhưng việc tiến hành tầm soát ung thư tuyến tiền liệt cũng có những bất lợi rất lớn như:

1.1. Chẩn đoán quá mức: đối với bệnh nhân không có bệnh nhưng phải tiến hành quá nhiều xét nghiệm tầm soát và một số xét nghiệm lại có tính xâm hại.

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 nhất là trong trường hợp ung thư tuyến tiền liệt có đặc thù là có những trường hợp có diễn tiến rất tốt có thể tồn tại suốt cuộc đời bệnh nhân mà không gây triệu chứng, song song đó lại có những trường hợp diễn tiến tới tử vong nhanh chóng. Vì thế khi tiến hành tầm soát ung thư tuyến tiền liệt 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.

1.3. Sự sai lệch của các xét nghiệm chẩn đoán: cho đến nay, trong tầm soát ung thư tuyến tiền liệt chưa có xét nghiệm nào chính xác 100% về độ chuyên biệt cũng như độ tin cậy, 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.

1.4. 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.

1.5. Tần suất ung thư tuyến tiền liệt thay đổi theo từng quốc gia: ở Việt Nam lúc trước chưa có chương trình tầm soát nên kết quả có thể phản ánh trung thực.

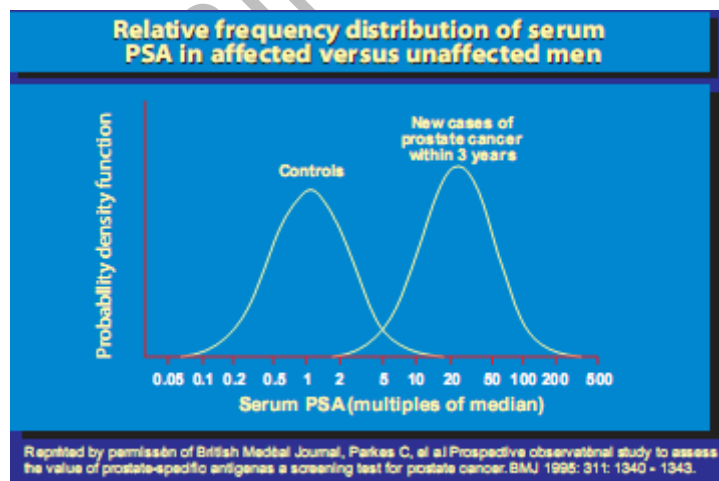
1.6. Ích lợi trong việc giảm tử suất chưa rõ ràng lắm: cần có thời gian theo dõi lâu dài để xác định lợi ích này. Tuy nhiên, kết quả ban đầu của một số chương trình nghiên cứu như Tyrol ở Áo cho thấy tử suất giảm 33%, các chương trình tầm soát ở Mỹ, Anh, Pháp cũng cho kết quả ban đầu đáng khích lệ.

## 2. Cách thức tầm soát ung thư tuyến tiền liệt:

Cho tới hiện nay, các biện pháp để tầm soát ung thư tuyến tiền liệt chủ yếu cũng dựa vào thăm khám trực tràng, đo nồng độ PSA và siêu âm qua ngã trực tràng.

2.1. Thăm khám trực tràng: thăm khám trực tràng có giá trị khi khối u ở vùng ngoại vi, thể tích khối u lớn hơn 0,2ml, giá trị tiên đoán chỉ khoảng 21-50% và các trường hợp chẩn đoán được thì đa số khối u đã xâm nhập ra khỏi vỏ bọc tuyến tiền liệt. Do đó, thăm khám trực tràng không thể sử dụng đơn độc trong tầm soát ung thư tuyến tiền liệt.

2.2. Đo nồng độ PSA: là một xét nghiệm có giá trị trong tầm soát và chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt, tuy nhiên PSA chỉ chuyên biệt cho cơ quan hơn là chuyên biệt cho bệnh lý ung thư tuyến tiền liệt. Ngoài ra, xét nghiệm PSA có nhược điểm rất lớn là không có ngưỡng xác định ung thư tuyến tiền liệt, có những trường hợp PSA rất cao nhưng không có ung thư và song song có những trường hợp ung thư được xác định với trị số PSA rất thấp. Do vậy, việc xác định với trị số nào của PSA thì bệnh nhân sẽ được tiến hành các xét nghiệm sâu hơn như sinh thiết tuyến tiền liệt là vấn đề tranh cãi tùy thuộc điều kiện của các quốc gia khác nhau.



Giá trị PSA	Nguy cơ bị ung thư TTL
0-0,5	6,6%
0,6-1	10,1%
1,1-2	17%
2,1-3	23,9%
3,1-4	26,9%

2.3. Nhằm mục đích tăng độ nhạy và độ chuyên biệt của xét nghiệm PSA, một số các nhà nghiên cứu ngoại quốc đề nghị làm thêm các xét nghiệm chuyên sâu như đo vận tốc 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 ung thư tuyến tiền liệt tăng theo tuổi, giữa hai nhóm dưới 50 tuổi và trên 50 tuổi có sự tăng vọt; ngoài ra tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần nếu dưới 20% thì nghi ngờ ung thư nhiều hơn.

2.4. Siêu âm tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng và sinh thiết: hình ảnh khối u tuyến tiền liệt có thể là một khối echo kém hay khối echo dày, thậm chí không phân biệt được với mô tuyến xung quanh. Do đó, siêu âm không thể dùng như là một xét nghiệm chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt mà chỉ dùng để xác định có sang thương nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt, và để định vị sinh thiết chính xác hơn. Ngoài ra, vì có những sang thương có cấu trúc giống mô tuyến bình thường nên phải sinh thiết nhiều vị trí khác nhau.

2.5. Siêu âm qua ngã trực tràng kết hợp sinh thiết là một xét nghiệm có giá thành cao và là thủ thuật xâm nhập có thể có tai biến, biến chứng nên không thể là xét nghiệm thường qui. Các tác giả ngoại quốc đề nghị chỉ định của xét nghiệm này là: Khi khám phát hiện có nhân cứng, PSA có trị số lớn hơn 4 ng/ml là tiêu chuẩn kinh điển. Còn tại Canada, tiêu chuẩn là khi PSA lớn hơn 3 ng/ml đối với bệnh nhân trên 50 tuổi và trên 2,5 ng/ml nếu bệnh nhân nhỏ hơn 50 tuổi. Tại Áo, trị số PSA để chỉ định sinh thiết là từ 3,5 ng/ml trở lên còn tại Hà Lan vẫn áp dụng với trị số PSA từ 4 ng/ml trở lên.

### **3. Các chỉ định 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 ung thư tuyến tiền liệt 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
- ✓ Vì vậy, nên tiến hành tầm soát ở bệnh nhân hơn 50 tuổi, một độ tuổi có suất độ cao, xét nghiệm 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 chẩn đoán 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.

## ❖ CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

### 1. Tổng quan:

- Nguyên tắc: Cắt toàn bộ tuyến tiền liệt, túi tinh và bóng của ống dẫn tinh
- Các phương pháp phẫu thuật:
  - o Mở mở (open surgery): qua đường sau xương mu (RRP) hoặc qua ngã hội âm (PRP)
  - o Mở nội soi (laparoscopy): Nội soi ổ bụng (LRP) hoặc ROBOT (RoRP)
- Phẫu thuật mở hay nội soi có cùng chỉ định như nhau, việc quyết định phương pháp nào là tùy thuộc sự lựa chọn của bác sĩ điều trị.
- Đường mổ qua hội âm 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 rõ không có di căn hạch (PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7, tốt nhất là sinh thiết hạch chậu âm tính).

### 2. Chỉ định mổ:

- Ung thư còn khu trú: T1-T2, Nx-N0, M0
- Thời gian kỳ vọng sống  $\geq 10$  năm
- Không có bệnh đi kèm như tim mạch, tiểu đường...
- 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  $\leq 8$
- 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

### 3. Chỉ định mổ theo từng giai đoạn của bệnh:

#### 3.1. Giai đoạn T1a-T1b:

- T1a: ung thư  $\leq 5\%$  mô tuyến tiền liệt
- T1b: ung thư  $> 5\%$  mô tuyến tiền liệt hoặc biệt hóa kém
- Ung thư tuyến tiền liệt phát hiện sau cắt đốt nội soi có thể tiếp tục xạ trị ngoài (không áp dụng brachytherapy)
- Bảo tồn thần kinh cương

#### 3.2. 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

### **3.3. Giai đoạn T2:**

- T2a: có khả năng cắt tuyến tiền liệt tận gốc
- T2b: Ung thư chiếm hơn ½ thùy hoặc cả 2 thùy
- Bảo tồn thân kinh cương 1 bên
- Lựa chọn xạ trị cho bệnh nhân lớn tuổi có bệnh lý khác đi kèm như tim mạch, tiểu đường

### **3.4. Giai đoạn T3:**

- T3a: xâm lấn vỏ bao tuyến tiền liệt
- T3b: xâm lấn túi tinh
- 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 định chọn lọc cắt tuyến tiền liệt tận gốc với khối bướu nhỏ, không dính
- Lựa chọn tốt nhất: điều trị nội tiết kết hợp với xạ trị

### **4. 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>20 ng/ml hoặc Gleason > 8)
- Phương pháp:
  - Nạo hạch chậu giới hạn: chỉ lấy hạch chậu–bịt (khoảng 8-10 hạch)
  - Nạo mở rộng: lấy hạch vùng chậu–bịt lên đến động mạch chậu chung (khoảng 20 hạch)
  - Thông thường chỉ cần nạo giới hạn, không cần nạo mở rộng.

### **5. Biến chứng:**

#### **5.1. Cắt tuyến tiền liệt tận gốc:**

- Rối loạn cương (liệt dương)
- Tiểu không kiểm soát
- Hẹp cổ bàng quang
- Rò nước tiểu

#### **5.2. 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.

## ❖ ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT

**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, Leuprorelin, 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, Medroxyprogesterone 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: một 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 ước muốn tình dục (libido), năng lực thể chất chung và mật độ khoáng trong xương.*

### **1.3. Ức 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 nội tiết.
- 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 nội tiết.

## **2. Chỉ định điều trị nội tiết**

Được xem là tiêu chuẩn vàng cho ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn tiến triển.

### **2.1. Chỉ định chung:**

- 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.

- 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 thái 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**

- Với cắt tuyến tiền liệt tận căn
  - Tân hỗ trợ: điều trị nội tiết trước cắt tuyến tiền liệt tận căn 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.
- 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 gần triệt tiêu (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. 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 căn 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 căn 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.

Xạ trị là một cách điều trị ung thư tuyến tiền liệt khi bướu còn tại chỗ, chưa di căn hạch hoặc di căn xa. Có thể dùng xạ trị cho bệnh nhân ở mọi độ tuổi, cho những trường hợp có chống chỉ định phẫu thuật vì lý do bệnh lý hoặc cho những bệnh nhân không muốn phẫu thuật.

### **❖ CHỈ ĐỊNH XẠ TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT**

#### **1. Những thông tin cần có trước khi điều trị bệnh nhân:**

- Giai đoạn lâm sàng T, N, M
  - Loại giải phẫu bệnh
  - Độ ác tính (điểm Gleason)
  - Nồng độ PSA/ huyết thanh
  - Tuổi bệnh nhân và thời gian kỳ vọng sống thêm
  - Các bệnh lý nội khoa đi kèm
- Các yếu tố này giúp chúng ta quyết định chọn lựa phương pháp điều trị

## 2. Xếp nhóm nguy cơ (nguy cơ tái phát) cho bệnh nhân:

- Nguy cơ thấp: T1-T2a và Gleason  $\leq 6$  và PSA  $< 10\text{ng/ml}$
- Nguy cơ trung bình: T2b-T2c hoặc Gleason 7-8 hoặc PSA 10-20ng/ml
- Nguy cơ cao: T3a hoặc Gleason 9-10 hoặc PSA  $> 20\text{ng/ml}$
- Nguy cơ rất cao: T3b-T4

## 3. Chỉ định xạ trị:

### 3.1. Xạ trị triệt để

- Xạ trị triệt để là một chọn lựa điều trị khi bướu còn tại chỗ gồm các giai đoạn bướu T1, T2, T3, và một số trường hợp T4 (nếu bướu chưa lan rộng vào các cơ quan vùng chậu), N0, M0.
- Xạ trị có thể dùng để bổ túc vào nền bướu sau cắt tuyến tiền liệt, nếu diện cắt (+). (Lưu ý: nếu hạch chậu có di căn thì không xạ trị bổ túc mà chuyển sang dùng ức chế nội tiết).

### 3.2. Xạ trị tạm bợ: dùng trong các tình huống sau đây:

- Xạ trị giảm đau ổ di căn xương (có thể kiểm soát đau đến 80%)
- Xạ trị giải ép tủy khi cột sống bị di căn

Tổng liều xạ trị giảm đau thường dùng là 30 Gy/ 10 lần, phân liều 3 Gy/ lần.

### 3.3. Xạ trị cứu vớt (salvage radiotherapy):

Nếu sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc mà:

- PSA/ huyết thanh không âm tính hoàn toàn, hoặc
- Khi theo dõi định kỳ sau phẫu thuật, có hiện tượng tái phát sinh học, PSA tăng dần sau 2 lần xét nghiệm ( $>0,2\text{ ng/ml}$  trong khoảng 3-6 tháng), và
- Nếu kết quả sinh thiết lại vùng nền tuyến tiền liệt (+) mà không có bằng chứng của di căn hạch, di căn xa, thì có thể cân nhắc xạ trị cứu vớt + ức chế nội tiết.

## 4. Thể tích và liều xạ trị triệt để:

### 4.1. Kỹ thuật xạ trị ngoài:

- Tốt nhất là xạ trị bằng máy gia tốc thẳng với mức năng lượng cao từ 15-25 MV.
- Máy Cobalt cũng có thể sử dụng được cho các bệnh nhân gầy ốm.
- Thường dùng 3-4 trường chiếu tập trung vào vùng bướu.
- Thể tích xạ gồm: bướu + tuyến tiền liệt, túi tinh  $\pm$  xạ hạch chậu 2 bên
  - Nguy cơ thấp: tuyến tiền liệt  $\pm$  túi tinh 70-75 Gy
  - Nguy cơ trung b.nh/ cao: tuyến tiền liệt  $\pm$  túi tinh 75-80Gy  $\pm$  thuốc ức chế nội tiết từ 6 tháng - 3 năm
  - Nguy cơ cao: xạ ph.ng ngừa thêm vào hạch chậu 45-50 Gy.
- Tổng liều xạ trị vào bướu: từ 70-80 Gy tùy vào nguy cơ, thời gian kỳ vọng sống thêm, thể trạng bệnh nhân, các bệnh nội khoa đi kèm. Phân liều xạ từ 1,8 Gy-2Gy/ lần. Nếu

tổng liều xạ > 75 Gy, cần có những phương tiện kiểm tra chính xác mô đích để không chế biến chứng xạ trên bàng quang và trực tràng, như kỹ thuật xạ sát hợp mô đích IMRT, kiểm tra vị trí tuyến tiền liệt hàng ngày bằng siêu âm...

- Đối với bệnh nhân nguy cơ cao và rất cao, nên kết hợp xạ trị + ức chế nội tiết.
- Ưu và nhược điểm của xạ trị ngoài

*Ưu điểm:*

- Bệnh nhân không bị những tai biến liên quan đến phẫu thuật
- Bệnh nhân ở các độ tuổi đều có thể xạ trị
- Tỷ lệ tiểu không kiểm soát thấp (1,3%)
- 50%-65% bệnh nhân duy trì được khả năng hoạt động tình dục nếu trước điều trị khả năng này bình thường

*Nhược điểm:*

- Viêm bàng quang, tiểu máu (3%), xơ hẹp niệu đạo (4,4%)
- Viêm trực tràng, viêm hậu môn... (2%)
- Thời gian điều trị kéo dài 7- 8 tuần

#### **4.2. Xạ trị trong**

1. Phương pháp cấy lưu những hạt Iode 125 vào mô tuyến tiền liệt dành cho ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn sớm T1-T2a, nguy cơ thấp. Thủ thuật này được thực hiện một lần, dưới gây mê, với sự kết hợp chặt chẽ của các bác sĩ niệu khoa và bác sĩ xạ trị.

2. Phương pháp xạ trị trong với máy nạp nguồn sau suất liều cao, dùng để tăng cường liều vào bướu sau xạ trị ngoài. Nguồn đồng vị phóng xạ thường là Iridium 192.

(Hiện nay ở Việt Nam chưa thực hiện các kỹ thuật xạ trị trong này).

#### **5. Xạ trị + ức chế nội tiết**

- Đối với ung thư tuyến tiền liệt tiến triển tại chỗ (T3-T4), phương pháp kết hợp xạ trị + ức chế nội tiết cho kết quả tốt hơn xạ trị đơn thuần.
- Liệu pháp nội tiết gồm cắt 2 tinh hoàn hoặc dùng chất đồng vận-LHRH, thuốc kháng androgen, estrogen, progestogen...

#### **6. Theo dõi sau xạ trị triệt để**

*Việc theo dõi gồm:*

- Đo PSA mỗi 6 tháng trong 5 năm đầu, sau đó mỗi năm một lần
- Thăm khám trực tràng mỗi năm một lần.

Nếu PSA tăng  $\geq 2\text{ng/ml}$  so với trị số PSA thấp nhất từ sau xạ trị +/- ức chế nội tiết hoặc thăm trực tràng thấy bướu phát triển, cần đánh giá lại để xét điều trị cứu vớt.

#### **7. Xử trí khi bệnh tái phát tại chỗ sau xạ trị**

*Cần đánh giá các yếu tố sau đây, để xét điều trị cứu vớt:*

- Các điều kiện thuận lợi cho điều trị tại chỗ:

- Giai đoạn bệnh ban đầu: T1-T2, Nx hoặc N0
- Khả năng sống thêm dự kiến > 10 năm
- PSA hiện tại < 10ng/ml

- Nếu thuận lợi, các bước tiến hành tiếp theo gồm:

- Sinh thiết lại bướu
- Làm xạ h.nh xương
- Chụp CT/ MRI vùng chậu

- Nếu kết quả sinh thiết (+), bệnh còn tại chỗ, chưa di căn:

- Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt cứu vớt
- Hoặc điều trị nội tiết
- Hoặc xạ trị trong

Lưu ý! Phẫu thuật cắt bướu tuyến tiền liệt tái phát sau xạ trị thường rất khó thực hiện do vùng tuyến tiền liệt đã bị xơ dính do tác dụng của bức xạ ion-hóa, nguy cơ biến chứng phẫu thuật rất cao.

- Nếu bệnh đã di căn hạch hoặc di căn xa, hoặc nếu bệnh nhân không đủ các điều kiện thuận lợi cho điều trị tại chỗ, thì theo dõi hoặc điều trị nội tiết.

#### **Kết luận:**

*Để việc xạ trị ung thư tuyến tiền liệt đạt hiệu quả tốt, cần đánh giá kỹ nguy cơ, thời gian kỳ vọng*

*sống thêm, thể trạng và các bệnh lý đi kèm nhằm cân nhắc giữa lợi ích và biến chứng của việc điều trị. Ngoài mục tiêu kéo dài thêm thời gian sống còn, chất lượng sống của các bệnh nhân lớn tuổi rất đáng được quan tâm.*

#### **❖ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TRONG UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT**

Điều trị hóa chất trong ung thư tuyến tiền liệt không bao giờ là biện pháp điều trị bước đầu được lựa chọn v. loại ung thư này thường rất nhạy với nội tiết. Tuy nhiên vì tính chất không đồng nhất trong khối u nên độ nhạy của ung thư ở từng cá thể là rất khác nhau và luôn dẫn đến tình trạng kháng nội tiết mà cơ chế còn chưa rõ hoàn toàn nhưng đều có thái độ xử trí chung là có thể phải tiếp tục điều trị với hóa chất.

##### **1. Mục đích của điều trị hóa chất trong ung thư tuyến tiền liệt kháng nội tiết:**

**1.1.** Kéo dài thời gian sống còn: Khi ung thư kháng nội tiết có di căn nhỏ thì thời gian sống còn là từ 14-16 tháng; còn nếu có di căn nhiều thì thời gian sống còn chỉ khoảng 9-12 tháng nếu không có điều trị bổ túc.

**1.2.** Trì hoãn diễn tiến bệnh: khi có kháng nội tiết nhưng chưa phát hiện di căn thì điều trị hóa chất sớm sẽ làm chậm diễn tiến đến di căn đại thể.

**1.3.** Cải thiện chất lượng cuộc sống do làm giảm đau nhức do ung thư di căn gây ra: đây có lẽ là mục tiêu chính của điều trị hóa chất với các trường hợp ung thư kháng nội tiết.

## **2. Chỉ định:**

Điều trị hóa chất trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt thường có nhiều tác dụng phụ, đắt tiền và hiệu quả không cao hơn nữa bệnh nhân trong giai đoạn này thường kiệt quệ cả về sức khỏe lẫn tài chính nên chỉ định điều trị cần phải đúng để bệnh nhân có thể hưởng lợi nhiều nhất. Các chỉ định cụ thể như sau:

**2.1.** Ung thư tuyến tiền liệt kháng nội tiết rõ, đã điều trị với các phương pháp khác như kháng androgen ngoại vi, bỏ nguồn nội tiết nhưng vẫn tiến triển.

**2.2.** PSA phải tăng sau 2 lần thử liên tiếp: đây là biện pháp bảo đảm tránh những sai số khi thử và ngoài ra người ta nhận thấy khi điều trị hóa chất mặc dù có hiệu quả nhưng cho tới hiện nay vẫn chưa có bằng chứng là điều trị sớm ngay khi có dấu hiệu kháng nội tiết sẽ tốt hơn điều trị trễ nên không cần phải quá vội tiến hành điều trị ngay.

**2.3.** PSA phải lớn hơn 5 ng/ml: đây là tiêu chuẩn đề ra để dễ theo dõi kết quả của hóa trị với hóa chất.

## **3. Đánh giá kết quả điều trị với hóa chất:**

Trong các bước phân mềm khác đa số người ta đánh giá hiệu quả điều trị bằng cách đo kích thước bướu trước và sau điều trị nhưng với ung thư tuyến tiền liệt thì phương pháp này không khả thi, ngoài ra trong các trường hợp có di căn xương thì theo dõi tình trạng di căn xương trước và sau điều trị cũng không cho kết quả trung thực nên đánh giá theo các tiêu chuẩn sau được đa số các chuyên gia chấp nhận

**3.1.** Theo dõi PSA: vì lý do này mà trong chỉ định điều trị hóa chất có tiêu chuẩn PSA lớn hơn 5ng/ml. Theo các nghiên cứu của Kelly nếu PSA giảm hơn 50% sẽ cho kết quả sống còn cao hơn nhóm chứng (25 tháng so với 8,6 tháng) và Smith cũng nhận thấy nếu PSA giảm hơn 50% trong thời gian hơn 8 tháng sẽ cho kết quả tốt hơn nhóm chứng (91 tuần so với 38 tuần)

**3.2.** Đối với các trường hợp không có di căn xương thì có thể đánh giá theo tiêu chuẩn Recist bao gồm đo tổng chiều dài của các sang thương trước và sau điều trị bằng phương tiện hình ảnh học như CT, MRI.. nếu gọi là đáp ứng hoàn toàn khi các sang thương hoàn toàn biến mất, nếu giảm trên 30% là đáp ứng một phần, nếu tăng trên 20% là bệnh tiến triển.

**3.3.** Nếu trong trường hợp ung thư tiến xa có triệu chứng thì đánh giá dựa vào triệu chứng cũng là một tiêu chuẩn có giá trị vì mục đích chính của điều trị bằng hóa chất là cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

## **4. Điều trị với hóa chất:**

Khi nghiên cứu các mẫu bệnh phẩm ung thư tuyến tiền liệt người ta nhận thấy có sự thể hiện gen bcl-2 nhiều và gen này chịu trách nhiệm trong việc bảo vệ sự toàn vẹn của các vi ống

chống lại sự chết có lập trình của các tế bào bươu khi có sự hiện diện của các chất ức chế androgennên điều trị bằng các chất tác dụng vào hệ thống vi ống có thể có hiệu quả và trên thực nghiệm khi điều trị với các Taxane là các chất chống bươu dựa vào cơ chế tác động trên vi ống có hiệu quả tốt. Theo các nghiên cứu tiền cứu pha 3 về hiệu quả của hóa chất điều trị ung thư tuyến tiền liệt người ta nhận thấy có 2 phác đồ có hiệu quả nhất là:

**4.1.** Docetaxel 75mg / m<sup>2</sup> da ngày 1 với Prednisone 10mg/ngày cho chu kỳ 21 ngày

**4.2.** Mitoxantron 12mg/m<sup>2</sup> da ngày 1 với Prednisone 10mg/ngày cho chu kỳ 21 ngày. Tuy nhiên, người ta nhận thấy phác đồ Docetaxel có vẻ có hiệu quả hơn, thể hiện qua tỉ lệ PSA giảm hơn 50% so với 27% và thời gian trung bình làm chậm tiến triển kéo dài hơn là 6,3 tháng so với 3,2 tháng. Song song có nhiều phác đồ cũng đang được nghiên cứu nhưng ít thông dụng hơn, như điều trị đơn chất với Doxorubixin, Cisplatin, 5FU, Methotrexate, Cyclophosphamide, Estramustine, Vinblastine, Paclitaxel hay sử dụng các phác đồ phối hợp như Paclitaxel + Estramustine; Doxorubicine + cyclophosphamide; Docetaxel + Vinorelbine; Docetaxel + Capecitabine; Paclitaxel + Estramustine + Carboplatine...

Ngoài ra, khi điều trị với hóa chất cần chú ý tác động hợp đồng của thuốc với các chất khác như biphosphonate, cũng như chú ý kết hợp điều trị đa mô thức.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. *Phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Hội Tiết niệu-Thận học Việt Nam (VUNA) 2013*