

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

LÊ THỊ KHÁNH TÂM

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT
UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT GIAI ĐOẠN IV**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

Luận án này được hoàn thành nhờ sự nỗ lực của tôi cùng với sự giúp đỡ của nhiều cá nhân và tập thể. Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Ung thư Trường Đại Học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi tận tình trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc bệnh viện, Phòng Kế Hoạch tổng hợp của Bệnh viện Hữu Nghị và Bệnh viện K, đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành nghiên cứu của mình.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến người hướng dẫn của tôi - PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và truyền cho tôi niềm cảm hứng và say mê trong nghiên cứu khoa học.

Tôi xin trân trọng cảm ơn GS Trần Văn Thuấn - Trưởng Bộ môn Ung thư, PGS.TS. Lê Văn Quảng – phó trưởng Bộ môn Ung thư và các thầy cô trong bộ môn Ung thư Trường Đại Học Y Hà Nội đã giúp đỡ, chỉ bảo, đóng góp những ý kiến quý báu trong quá trình tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình của tập thể Khoa Ung bướu Bệnh viện Hữu Nghị, khoa Nội 3 Bệnh viện K đã tạo điều kiện cho tôi học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bạn đồng nghiệp đã nhiệt tình giúp đỡ, trao đổi và hợp tác với tôi trong công việc chuyên môn và nghiên cứu khoa học để đến ngày hôm nay tôi mới có thể hoàn thành luận án này. Tôi xin bày tỏ sự cảm ơn tới các bệnh nhân thân yêu đã tin tưởng, hỗ trợ và hợp tác giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến người thân và bạn bè đã luôn sát cánh, dành cho tôi sự yêu thương và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Tác giả

Lê Thị Khánh Tâm

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Lê Thị Khánh Tâm**, Nghiên cứu sinh khóa 34 chuyên ngành Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai**.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Người viết cam đoan

Lê Thị Khánh Tâm

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
AJCC	Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ	American Joint Committee on Cancer.
UICC	Hiệp hội phòng chống ung thư quốc tế	Union for International Cancer Control
ASR	Tỷ lệ mắc chuẩn hoá theo tuổi	Age-standardised rate
ADT	Liệu pháp ức chế Androgen	Androgen deprivation therapy
BCTT	Bạch cầu trung tính	
BCLP	Bạch cầu lympho	
CHT	Cộng hưởng từ	
CT	Chụp cắt lớp vi tính	Computed Tomography
ĐMH	Độ mô học	
DRE	Thăm khám tuyến tiền liệt bằng tay qua ngả trực tràng	Digital rectal exam
GLOBOCAN	Tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu	
HMMD	Hoá mô miễn dịch	
LHRH	Hormone giải phóng gonadotropin	Luteinizing hormone-releasing hormone
PSA	Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt	Prostate-specific antigen
SEER	Chương trình Giám sát, Dịch học và Tử vong	The Surveillance, Epidemiology, and End Results
THA	Tăng huyết áp	
TNT	Thời gian xuất hiện PSA nadir	Time to PSA nadir
TTL	Tuyến tiền liệt	
UT TTL	Ung thư tuyến tiền liệt	
UTBM	Ung thư biểu mô	

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC.....	3
1.1.1. Tỷ lệ và xu hướng mắc bệnh.....	3
1.1.2. Tỷ lệ và xu hướng tử vong.....	4
1.1.3. Yếu tố tuổi với nguy cơ mắc ung thư tuyến tiền liệt.	6
1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG UT TTL	6
1.2.1. Bệnh khu trú tại vùng.....	7
1.2.2. Bệnh ở giai đoạn muộn	7
1.3. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG UT TTL.....	8
1.3.1. PSA	8
1.3.2. Vai trò của testosterone trong UT TTL	10
1.3.3. Vai trò của Bạch cầu trung tính	11
1.3.4. Vai trò các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.....	11
1.3.5. Mô bệnh học UT TTL.....	19
1.3.6. Sinh học phân tử trong chẩn đoán và theo dõi điều trị UT TTL. .	27
1.4. CHẨN ĐOÁN UT TTL	29
1.4.1. Chẩn đoán xác định.....	29
1.4.2. Chẩn đoán giai đoạn TNM và xếp nhóm nguy cơ.....	29
1.5. ĐIỀU TRỊ UT TTL.....	31
1.5.1. Nguyên tắc chung.....	31
1.5.2. Điều trị UT TTL theo giai đoạn và yếu tố nguy cơ	32
1.5.3. Điều trị miễn dịch UT TTL.....	38
1.5.4. Một số tác dụng không mong muốn	39

1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ UT TTL GIAI	
ĐOẠN IV	41
1.6.1. Các nghiên cứu UT TTL trên thế giới	41
1.6.2. Các nghiên cứu UT TTL tại Việt Nam.	43
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	44
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	44
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	44
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	45
2.2.2. Cỡ mẫu	45
2.2.3. Các bước tiến hành.....	46
2.2.4. Các biến số nghiên cứu	49
2.2.5. Xử lý và phân tích số liệu	50
2.2.6. Một số định nghĩa được sử dụng trong nghiên cứu	51
2.2.7. Đạo đức y học	51
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ.....	54
3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu	54
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị	55
3.1.3. Đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng.....	62
3.2. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI ĐIỀU TRỊ.....	72
3.2.1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ.....	72
3.2.2. Một số yếu tố liên quan tới sống thêm.....	73

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	77
4.1. VỀ ĐẶC ĐIỂM CỦA MẪU NGHIÊN CỨU.....	77
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ	81
4.3. ĐÁP ỨNG VỚI ĐIỀU TRỊ.....	93
4.3.1. Đáp ứng lâm sàng	93
4.3.2. Đáp ứng PSA và các yếu tố liên quan.....	93
4.3.3. Một số yếu tố liên quan tới điều trị.....	95
KẾT LUẬN.....	104
KIẾN NGHỊ.....	106
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Nồng độ PSA của người bình thường.....	8
Bảng 1.2. Chẩn đoán giai đoạn theo AJCC 8th.....	31
Bảng 1.3. Một số tác dụng không mong muốn thường gặp.....	40
Bảng 2.1. Đánh giá toàn trạng theo ECOG.....	50
Bảng 3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.....	54
Bảng 3.2. Các triệu chứng tiết niệu.....	56
Bảng 3.3. Đặc điểm di căn hạch và chèn ép tủy sống qua khám lâm sàng...	56
Bảng 3.4. Đặc điểm khối u qua thăm trực tràng bằng tay và chẩn đoán hình ảnh.....	57
Bảng 3.5. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị.....	58
Bảng 3.6. Đặc điểm di căn xương.....	59
Bảng 3.7. Đặc điểm di căn tạng.....	61
Bảng 3.8. Phương pháp cắt tinh hoàn.....	62
Bảng 3.9. Thời điểm xuất hiện PSA nadir.....	64
Bảng 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng PSA ^(*)	64
Bảng 3.11. Tỷ lệ đáp ứng PSA và đặc điểm lâm sàng.....	69
Bảng 3.12. Tỷ lệ đáp ứng PSA và phương pháp điều trị.....	70
Bảng 3.13. Tỷ lệ đáp ứng PSA và đặc điểm di căn.....	71
Bảng 3.14. Kết quả phân tích hồi qui đa biến tỷ suất nguy cơ.....	76

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ biểu hiện một số đặc điểm lâm sàng chính	55
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm di căn	59
Biểu đồ 3.3.	Phân bố các vị trí di căn xương	60
Biểu đồ 3.4.	Đặc điểm di căn hạch.....	61
Biểu đồ 3.5.	Diễn biến lâm sàng sau điều trị 3, 12 và 18 tháng.....	62
Biểu đồ 3.6.	Diễn biến của trung bình nồng độ PSA và fPSA sau điều trị.	63
Biểu đồ 3.7.	Mức giảm PSA.....	65
Biểu đồ 3.8.	Giảm PSA sau 1 tháng điều trị ADT	66
Biểu đồ 3.9.	Giảm PSA sau 6 tháng điều trị ADT	66
Biểu đồ 3.10.	Diễn biến của nồng độ Testosterone sau điều trị.....	67
Biểu đồ 3.11.	Thay đổi các chỉ số hóa sinh sau điều trị.....	68
Biểu đồ 3.12.	Tỉ lệ sống thêm	72
Biểu đồ 3.13.	Liên quan giữa PSA sống thêm	73
Biểu đồ 3.14.	PSA nadir với sống thêm.....	74
Biểu đồ 3.15.	Gleason với sống thêm	74
Biểu đồ 3.16.	Số lượng bạch cầu trung tính và xác suất sống thêm	75
Biểu đồ 3.17.	Nồng độ testosterone và xác suất sống thêm.....	75

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Mức độ thay đổi hàng năm (%) về tỷ suất mắc và tử vong do ung thư tuyến tiền liệt ở một số quốc gia trong 10 năm qua	5
Hình 1.2:	Tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt theo nhóm tuổi ở 5 châu lục và Việt Nam.....	6
Hình 1.3:	T2W coronal đi qua phần giữa của TTL	13
Hình 1.4:	Tổn thương UT TTL vùng ngoại vi bên phải, hạn chế khuếch tán trên DWI, giảm TH trên CHT khuếch tán	14
Hình 1.5:	Ồ tổn thương UT TTL vùng ngoại vi bên phải, giảm TH trên T2W, giảm TH trên CHT khuếch tán, tăng ngấm thuốc sau tiêm.	15
Hình 1.6:	Ung thư dạng tuyến với acini hoặc ống dẫn	21
Hình 1.7:	Ung thư dạng tuyến với dây, tổ hoặc lá.....	21

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) là một trong các ung thư phổ biến nhất ở nam giới, đặc biệt là tại các nước phát triển [1]. Theo ước tính của GLOBOCAN 2018, trên thế giới có 1.276.100 trường hợp mắc mới, với tỷ suất 29,3/100.000, và 359.000 trường hợp tử vong do UT TTL, với tỷ suất 7,6/100.000 [2]. Cũng theo GLOBOCAN 2018, số trường hợp mắc mới ung UT TTL tại Việt Nam năm 2018 là 3.959, với tỷ suất 8,4/100.000, và số trường hợp tử vong là 1.873, với tỷ suất 3,4/100.000 [2]. UT TTL là bệnh diễn biến chậm trong nhiều năm, và khi có biểu hiện triệu chứng lâm sàng, bệnh đã ở giai đoạn muộn [3]. Trên thực tế, tỷ lệ chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm còn rất thấp, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Nếu như ở Mỹ, nơi có tỉ lệ UT TTL cao và bệnh nhân được chẩn đoán sớm do việc sàng lọc PSA và sinh thiết tuyến tiền liệt thực hiện tốt thì tỉ lệ UT TTL giai đoạn IV là 6,4% [4]. Tỷ lệ này tại Pháp là 30%, còn tại Việt Nam là trên 50% [5], [6].

Điều trị UT TTL bằng nhiều phương pháp khác nhau bao gồm phẫu thuật, xạ trị, nội tiết, hoá trị và miễn dịch tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, yếu tố nguy cơ và tiên lượng sống thêm của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân ở giai đoạn sớm, yếu tố nguy cơ thấp, tiên lượng sống thêm ngắn, bệnh nhân được theo dõi sát và trì hoãn điều trị tới khi có triệu chứng. Khi bệnh nhân ở giai đoạn IV (di căn hạch và/hoặc di căn xa), điều trị nội tiết là điều trị đầu tay. Việc điều trị nội tiết liên tục có ý nghĩa hơn điều trị ngắt quãng. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy, sau khoảng 18 đến 22 tháng, bệnh tiến triển và kháng với điều trị nội tiết, khi đó bệnh nhân sẽ được chẩn đoán là kháng cắt tinh hoàn và phải thay đổi liệu pháp điều trị. Sự đáp ứng với điều trị nội tiết và sống thêm của bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV rất khác nhau giữa các cá thể. Tìm hiểu các yếu tố tác động đến hiệu quả điều trị

và sống thêm của người bệnh ngay cả khi bệnh nhân đã ở giai đoạn di căn là rất cần thiết. Tuy nhiên tại Việt Nam, mặc dù điều trị nội tiết UT TTL giai đoạn IV đã có từ vài thập kỷ nhưng chưa có nghiên cứu nào tiến hành đánh giá hiệu quả của liệu pháp này trên bệnh nhân Việt Nam và đưa ra các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng như sống thêm của người bệnh. Xuất phát từ câu hỏi nghiên cứu và lợi ích của vấn đề nghiên cứu, chúng tôi thực hiện đề tài: “**Đánh giá kết quả điều trị nội tiết Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV**” nhằm mục tiêu.

- 1. Đánh giá kết quả điều trị nội tiết ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV.*
- 2. Đánh giá một số yếu tố liên quan đến điều trị nội tiết ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. DỊCH TỄ HỌC

1.1.1. Tỷ lệ và xu hướng mắc bệnh

Ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) là một trong những loại ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất trên thế giới. Theo ước tính của GLOBOCAN 2018, trên thế giới có 1.276.100 trường hợp mắc mới, với tỷ suất 29,3/100.000, chiếm khoảng 7,1% tổng số trường hợp mắc ung thư ở cả nam và nữ [2]. Với tỷ lệ này, UT TTL đứng thứ 4 trong số các ung thư phổ biến nhất, sau ung thư phổi, vú, đại-trực tràng [2]. Ở nam giới, UT TTL chiếm khoảng 13,5% tổng số ca ung thư, và đứng thứ 2 sau ung thư phổi. Tỷ lệ mắc UT TTL trên 100.000 nam giới đặc biệt cao ở một số lãnh thổ như Guadeloup (thuộc Pháp) (ASR: 189,1), Martinique (thuộc Pháp) (ASR: 158,4) và Ireland (ASR: 132,2). Nhìn chung, tỷ lệ mắc UT TTL ở các nước có thu nhập cao khoảng 64,4/100.000 nam giới, trong khi tỷ lệ này ở các nước thu nhập thấp khoảng 9,6/100.000. Tỷ lệ mắc thấp nhất được ghi nhận ở khối các nước khu vực Nam-Trung Á, khoảng 5/100.000 [2]. Tính theo các châu lục, Châu Đại dương có tỷ lệ mắc UT TTL/100.000 nam giới cao nhất (ASR là 79,1), năm 2018, sau đó là Bắc Mỹ (ASR là 73,7), Châu Âu (ASR là 62,0). Châu Á có tỷ lệ mắc thấp nhất (ASR là 11,5) [2]. Sự khác biệt về tỷ lệ mắc UT TTL giữa các khu vực trên thế giới và giữa các chủng tộc có thể do nhiều yếu tố. Một trong những yếu tố quan trọng nhất là việc sử dụng PSA (kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt) sớm trong sàng lọc UT TTL ở các nước phát triển. Việc sử dụng xét nghiệm PSA thường xuyên và sử dụng ngưỡng PSA thấp dẫn đến cơ hội được chẩn đoán ung thư cao hơn. Tại Thụy Điển, hàng năm có khoảng 118,97/100.000 nam giới được thực hiện xét nghiệm PSA, năm 2011 [7]. Mặc dù xét nghiệm PSA có thể làm tăng cơ hội chẩn đoán UT TTL, tỷ lệ sử dụng

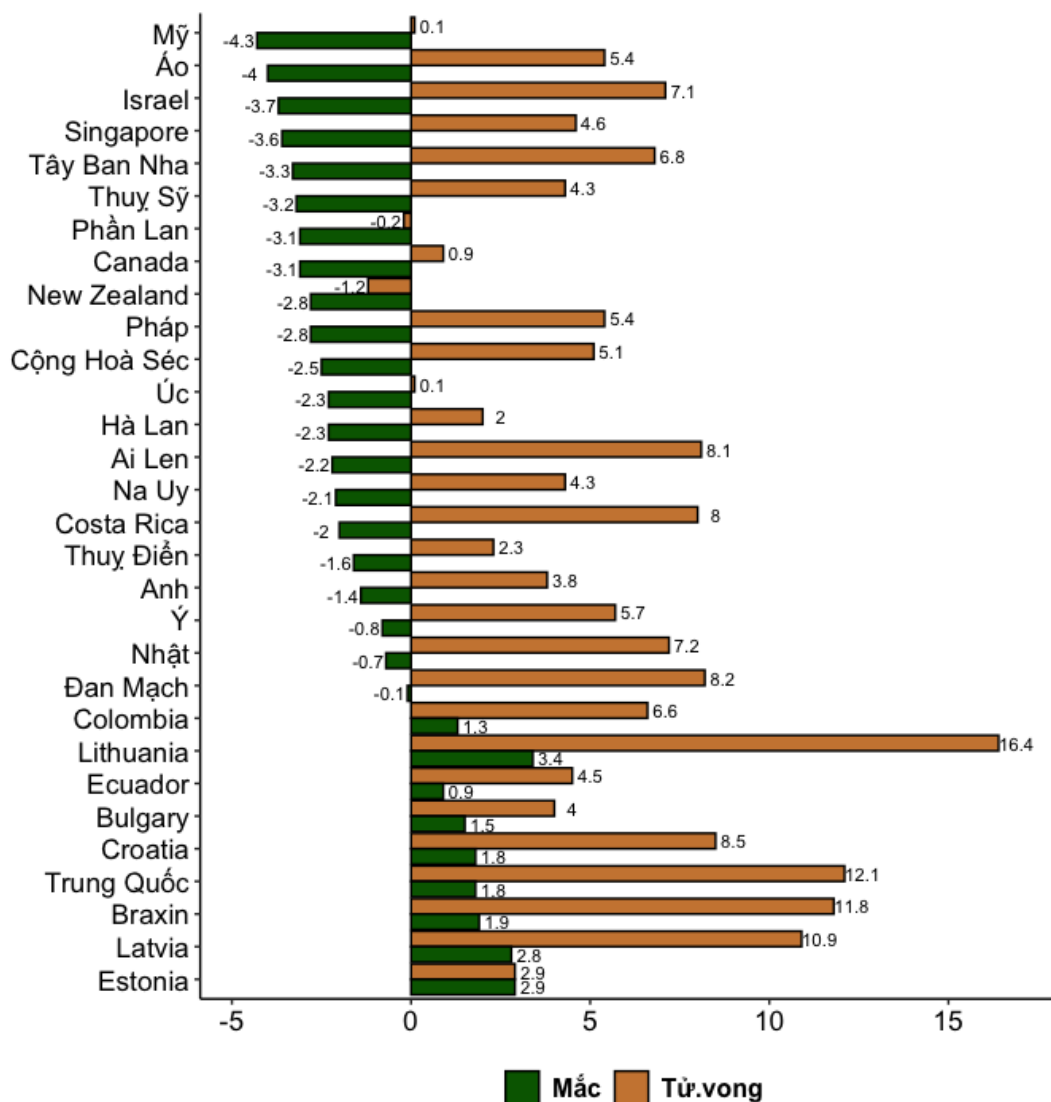
xét nghiệm PSA đơn thuần không đủ để giải thích sự khác biệt về tỷ lệ mắc UT TTL giữa các nước và khu vực trên thế giới. Để giải thích cho sự khác biệt này, ngoài việc sàng lọc, các yếu tố như chủng tộc, thói quen ăn uống và lối sống cũng có ý nghĩa quan trọng. Các tác giả Obinata và cộng sự [8] đã báo cáo rằng người Pháp gốc Châu Phi có nguy cơ mắc UT TTL cao hơn người Pháp gốc Châu Á dù họ cùng sống ở quần đảo Guadeloupe. Chế độ ăn ở các nước phương tây (thường nhiều chất béo và thịt đỏ) được cho là có thể làm tăng nguy cơ mắc UT TTL [9], Một nghiên cứu khác cũng cho thấy rằng tỷ lệ mắc UT TTL ở người Việt Nam di cư sang Mỹ cao hơn nhiều lần so với người Việt Nam sống tại Hà Nội [10]. Sự khác biệt tương tự cũng được ghi nhận giữa người Nhật sống ở Mỹ và người Nhật sống tại nước Nhật [11, 12].

Tại Việt Nam, tỉ lệ mắc UT TTL ngày càng tăng, ước tính của GLOBOCAN 2012, UT TTL đứng hàng 11 về tỉ suất mắc mới ung thư ở nam giới. Tuy nhiên, theo số liệu GLOBOCAN 2018, ung thư này đứng hàng thứ 6 [2].

1.1.2. Tỷ lệ và xu hướng tử vong

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị và chăm sóc y tế, UT TTL vẫn là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở nam giới, chiếm 6,7% tổng số tử vong do ung thư [2]. Khác với tỷ suất mắc, tỷ suất tử vong do UT TTL không khác biệt nhiều giữa các quốc gia và khu vực trên thế giới, tỷ suất này dao động từ 5,2 (ở các nước có thu nhập trung bình thấp) đến 13,1/100.000 ở các nước có thu nhập thấp. Ở các nước có thu nhập cao, tỷ suất này là 8,6/100.000 [2]. Theo tác giả Baade, Youlden và Krnjacki [13], tỷ lệ tử vong do UT TTL ở người Mỹ gốc Phi cao gấp 2 lần người Mỹ gốc Châu Âu. Tương tự, người Châu Âu có nguồn gốc từ vùng bán sa mạc Sahara, Brazil và bán đảo Scandinavia có tỷ lệ tử vong do UT TTL cao hơn người Châu Âu bản địa. Sự khác biệt này có thể liên quan đến các yếu tố di truyền hoặc do chất lượng chăm sóc và điều trị ở các nước phát triển tốt hơn các nước đang phát triển [14]. Nhìn chung, tỷ lệ tử vong do UT TTL trên thế

giới có xu hướng giảm đáng kể trong hơn hai thập kỷ qua. Theo kết quả nghiên cứu số liệu ghi nhận tử vong do ung thư ở 53 quốc gia của Center và cộng sự [15], tỷ lệ tử vong do UT TTL giảm mạnh nhất ở các khu vực phát triển như Châu Đại Dương, Tây Châu Âu và Bắc Mỹ và gia tăng ở khoảng 1/3 số nước còn lại [15]. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tỷ lệ tử vong do UT TTL vẫn có xu hướng gia tăng ở nhiều nước [16].

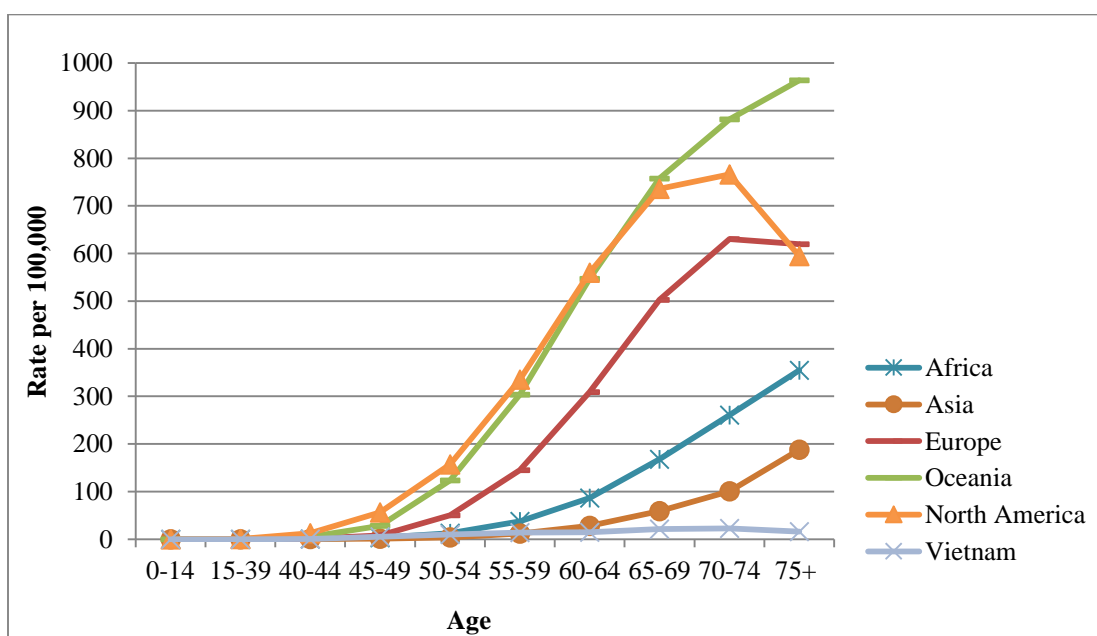


(nguồn: Taitt 2018 [17])

Hình 1.1: Mức độ thay đổi hàng năm (%) về tỷ suất mắc và tử vong do ung thư tuyến tiền liệt ở một số quốc gia trong 10 năm qua

1.1.3. Yếu tố tuổi với nguy cơ mắc ung thư tuyến tiền liệt.

Tuổi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của UT TTL. Rất ít nam giới dưới 40 tuổi được chẩn đoán mắc UT TTL, từ 50 tuổi trở lên, nguy cơ mắc loại ung thư này tăng theo cấp số mũ. Tỷ lệ này ở nhóm tuổi 45-54 là 10,6/100.000, nhưng ở nhóm tuổi 55-64 là 72,9/100.000 [13]. Tại Úc, 85% số trường hợp mắc ung thư có độ tuổi trên 65, và đến độ tuổi 85, 25% nam giới Úc có nguy cơ được chẩn đoán mắc UT TTL [18]. Khi tuổi cao hơn, nồng độ PSA trong huyết thanh cũng cao hơn, và bệnh nhân cũng được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn muộn hơn.



(nguồn: GLOBOCAN [1])

Hình 1.2: Tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt theo nhóm tuổi ở 5 châu lục và Việt Nam

1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG UT TTL

Triệu chứng lâm sàng của UT TTL âm thầm, hoàn toàn không có biểu hiện, khi triệu chứng xuất hiện, khi đó bệnh đã ở giai đoạn muộn. thường bệnh nhân đi khám vì triệu chứng rối loạn tiểu tiện hoặc triệu chứng u lan tràn hoặc đã có di căn.

1.2.1. Bệnh khu trú tại vùng

Triệu chứng cơ năng: Các biểu hiện thể hiện sự xâm lấn hoặc chèn ép của u gây tắc thấp đường tiết niệu:

Hội chứng kích thích đường tiết niệu: tiểu dắt, tiểu ngắt quãng, tiểu nhiều lần về ban đêm.

Hội chứng tắc nghẽn đường tiết niệu: tiểu khó phải rặn, tia nước tiểu yếu, tiểu nhỏ giọt. Đôi khi bí đái, xuất tinh ra máu.

Hiếm gặp hơn, có thể có biểu hiện chèn ép, gây tắc nghẽn ở trực tràng hoặc đau dương vật.

Triệu chứng thực thể:

Thăm trực tràng bằng tay (DRE) là động tác khám đơn giản nhưng có giá trị chẩn đoán cao. Qua DRE có thể đánh giá tuyến tiền liệt về mật độ, phát hiện khối u tuyến tiền liệt, kích thước, mức độ xâm lấn xung quanh, đặc điểm của rãnh giữa; tình trạng của thành trực tràng, sự hẹp lòng trực tràng.

1.2.2. Bệnh ở giai đoạn muộn

Biểu hiện lâm sàng của cơ quan di căn

Biểu hiện di căn xương: đau xương, gãy xương bệnh lý...

Các hội chứng về thần kinh do u di căn đốt sống gây chèn ép tuỷ sống: yếu, tê hoặc liệt hai chi dưới, rối loạn cơ tròn...

Muộn hơn có thể gặp di căn não, phổi, gan, dạ dày, tuyến thượng thận, xuất huyết tiêu hoá.

Bệnh nhân có thể đến viện trong tình trạng suy thận với các biểu hiện gầy sút, phù nề, xanh nhợt, thiếu máu

Hội chứng cận ung thư: Hội chứng Cushing, hội chứng kháng hormon chống bài niệu, hội chứng tăng hoặc giảm can xi huyết.

Hội chứng thiếu máu, đông máu nội mạc rải rác...

1.3. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG UT TTL

1.3.1. PSA

1.3.1.1. Vai trò của PSA đối với chẩn đoán UT TTL

Từ những năm 1980, các nghiên cứu đã khẳng định rằng tổng PSA huyết thanh có thể được sử dụng để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. PSA huyết thanh nhạy hơn so với DRE nhưng kém đặc hiệu hơn. Mặc dù phần lớn các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tăng PSA, nhưng 20 đến 50% nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt phát hiện mới được chẩn đoán ở Hoa Kỳ có giá trị PSA huyết thanh dưới 4,0 ng/ mL [19]. Những Bệnh nhân được phát hiện tại thời điểm PSA huyết thanh < 4,0 ng / mL bị hạn chế hơn so với ung thư phát hiện tại thời điểm mức PSA > 4,0 ng / mL và có tiên lượng tốt hơn [20], khoảng 25% bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt khi PSA trong khoảng 4 - 10 ng/ml và con số này tăng lên 42 - 64% nếu PSA > 10 ng/ml [21].

PSA tăng theo độ tuổi: Nam giới không bị ung thư tuyến tiền liệt có PSA tăng theo kích thước tuyến. Do tuyến tiền liệt tăng theo độ tuổi nên PSA cũng tăng theo. Một nghiên cứu trên 471 nam giới không mắc ung thư tuyến tiền liệt có PSA tăng trung bình 3,2% mỗi năm và đưa ra bảng giá trị PSA như sau [22].

Bảng 1.1. Nồng độ PSA của người bình thường

Tuổi	Nồng độ PSA tương ứng (ng/ml)
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Tốc độ tăng PSA là sự thay đổi nồng độ PSA trong máu theo thời gian. Theo Carter và cộng sự (1992) dùng ngưỡng vận tốc PSA tăng 0,75ng/ml/năm để phân biệt u phì đại lành tính tuyến tiền liệt với UT TTL với độ đặc hiệu 90 - 100% [23].

Tỷ lệ PSA tự do (f / t PSA) được sử dụng khi PSA ở mức < 10 ng /mL. Khi PSA từ 4,1 đến 10 ng / mL, giá trị của f / t PSA càng thấp thì khả năng ung thư tuyến tiền liệt hơn là phì đại lành tính TTL. Ví dụ, trong một nghiên cứu về nam giới có giá trị PSA từ 4,1 đến 10 ng / mL, xác suất ung thư ở nam giới có PS /afa thấp hơn 10% là 56%, so với chỉ 8% nam giới có giá trị > 25% [24]. Vì vậy ngưỡng PSA f/t > 25% không có chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt.

+ PSA đối với giai đoạn của UT TTL: tuổi càng cao, bệnh ở giai đoạn càng muộn và nồng độ PSA trong máu càng tăng, tỉ lệ tiến triển sinh học càng tăng.

PSA <10 ng/ml: Thường khối u khu trú trong tuyến tiền liệt.

PSA >30 ng/ml: 80% khối u TTL ở giai đoạn có xâm lấn túi tinh.

PSA > 50 ng/ml: 80% khối u có xâm lấn túi tinh hoặc di căn hạch.

PSA > 100 ng/ml: 100% khối u có di căn xa.

Tỉ lệ PSA gấp đôi cũng tăng dần theo tuổi 11,6%; 20,9%; 20,8%, và 23,7% với các nhóm tuổi tương ứng < 50 tuổi, 50 - 59 tuổi, 60 - 69 tuổi, và > 70 tuổi [25]. PSA đối với tiên lượng: Bệnh nhân UT TTL có nồng độ PSA càng cao tiên lượng càng xấu.

1.3.1.2. Vai trò của PSA trong đánh giá đáp ứng điều trị UT TTL

Sau cắt TTL toàn bộ triệt căn: nồng độ PSA thường bằng 0 sau phẫu thuật 3 tuần (hoặc < 0,05ng/ml với phương pháp siêu nhạy). Khi nồng độ PSA tăng cao trở lại, báo hiệu sự tiến triển trở lại của bệnh.

Sau điều trị hormone: nồng độ PSA sau 3 tháng có giá trị tiên lượng thời gian sống thêm > 42 tháng.

Sau xạ trị nồng độ PSA sẽ giảm dần (sự giảm nồng độ PSA > 50% sau 6 tháng, nồng độ nhỏ nhất ở tháng thứ 14 -16) [16], [26].

PSA nadir: được định nghĩa là giá trị PSA thấp nhất, gần như triệt tiêu sau khi kết thúc một liệu pháp điều trị (ví dụ tia xạ triệt căn/ phẫu thuật triệt căn).

Thời gian xuất hiện PSA nadir (TNT: time to nadir): được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị (ADT) đến khi PSA đạt mức thấp nhất được ghi nhận lần đầu tiên [27].

PSA đáp ứng (PSA response): được định nghĩa là giá trị PSA thấp nhất, sau đó PSA bắt đầu tăng trở lại trong quá trình điều trị ADT (liệu pháp ức chế Androgen) (PSA nadir khi điều trị ADT) [28]. Thực tế lâm sàng, khái niệm PSA nadir được sử dụng thay cho PSA response.

Liên quan tới sống thêm: Bệnh nhân UT TTL có nồng độ PSA càng cao tiên lượng càng xấu.

1.3.2. Vai trò của testosterone trong UT TTL

Testosterone là một hormon steroid từ nhóm androgen và được tìm thấy trong động vật có vú và các động vật có xương sống. Ở người, testosterone đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của các mô sinh sản của nam như tinh hoàn và tuyến tiền liệt cũng như thúc đẩy các đặc tính sinh dục phụ như làm tăng cơ bắp, xương và hoạt động tình dục.

Tế bào ung thư của TTL cần testosterone để tăng trưởng và phát triển. Cắt nguồn cung cấp testosterone làm các tế bào ung thư của TTL chết hoặc phát triển chậm hơn. Dựa trên đặc tính này, mà các phương pháp ngăn chặn cơ thể sản xuất testosterone được áp dụng để điều trị UT TTL.

Vài năm trở lại đây, các nghiên cứu trên thế giới cho thấy mức testosterone ở thời điểm chẩn đoán bệnh UT TTL cũng như mức giảm testosterone sau khi điều trị ở giai đoạn sớm có liên quan tới sự phát triển trở

lại UT TTL sau khi đã điều trị triệt căn. Mức testosterone cũng như mức giảm testosterone cũng liên quan tới tình trạng kháng cắt tinh hoàn hoặc sống thêm ở bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn sau một thời gian điều trị liệu pháp ADT [28], [29].

1.3.3. Vai trò của Bạch cầu trung tính

Bạch cầu trung tính là loại bạch cầu chiếm ưu thế nhất (50% - 70%) lưu hành trong hệ thống tuần hoàn của con người. Quan sát trong phòng thí nghiệm, người ta thấy BCTT kết hợp chặt chẽ với các tế bào khối u và trong mạch máu khối u. Tuy nhiên, vai trò chính xác của BCTT trong môi trường vi mô tế bào khối u vẫn còn đang tranh cãi. Gần đây có một số nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng của bạch cầu trung tính trong sinh học khối u. BCTT giữ vai trò là hệ thống bảo vệ chủ yếu của cơ thể con người khi có một tác nhân ngoại lai xâm nhập [30]. Tỷ lệ BCTT đối với bạch cầu đơn nhân hoặc bạch cầu lympho trong công thức máu ngoại vi cũng là những chỉ điểm quan trọng của tình trạng viêm hệ thống của cơ thể, có vai trò quan trọng trong quá trình phát sinh và tiến triển của UT TTL [31]. Một số bằng chứng khoa học cho thấy rằng, tỷ lệ bạch cầu trung tính trên bạch cầu lympho cao có thể ảnh hưởng xấu đến thời gian sống thêm của bệnh nhân UT TTL [32]. Qua một phân tích tổng hợp trên cơ sở các bằng chứng khoa học trên cũng cho kết quả là sự gia tăng số lượng BCTT và tỷ lệ bạch cầu trung tính trên bạch cầu lympho trước điều trị cao làm giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân UT TTL [33].

1.3.4. Vai trò các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh

1.3.4.1. Siêu âm ổ bụng

Đánh giá kích thước, khối lượng, cấu trúc của TTL kèm theo các bệnh lý thận, niệu quản, bàng quang, gan, hạch và các cơ quan khác trong ổ bụng.

1.3.4.2. Siêu âm qua trực tràng

Siêu âm qua trực tràng giúp đánh giá chính xác hình dạng, kích thước, khối lượng của tuyến đồng thời cho chúng ta thêm nhiều thông tin về mức độ xâm lấn của u TTL, các tổn thương kèm theo nếu có ở vùng tầng sinh môn và tiểu khung.

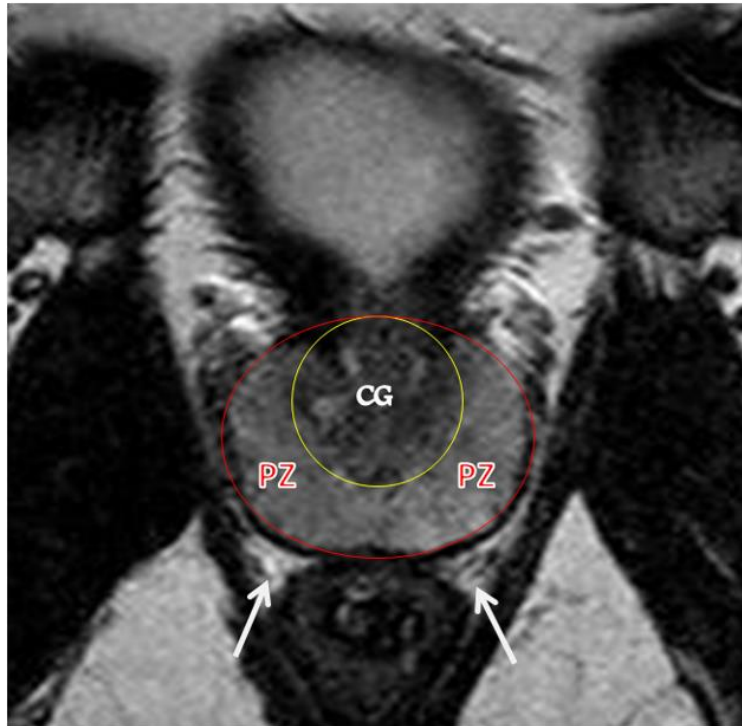
1.3.4.3. Cắt lớp vi tính (CT)

Chụp CT có tiêm thuốc cung cấp thông tin về mức độ xâm lấn các tạng lân cận, hạch hoặc di căn xương, các tổn thương kèm theo nếu có vùng tầng sinh môn và tiểu khung. Tuy nhiên do độ phân giải kém nên CLVT hạn chế trong việc đánh giá các tổn thương trong tuyến.

1.3.4.4. Cộng hưởng từ tuyến tiền liệt

Cộng hưởng từ giúp chẩn đoán xác định tổn thương UT TTL, chẩn đoán giai đoạn, góp phần định hướng cho sinh thiết tuyến tiền liệt được trúng đích, lập kế hoạch điều trị và theo dõi bệnh nhân UT TTL sau điều trị. Theo một số nghiên cứu, cộng hưởng từ có giá trị rất cao trong chẩn đoán UT TTL với độ nhạy từ 69- 95%, độ đặc hiệu từ 63- 96%, độ chính xác 68- 92%, giá trị dự báo dương tính 75- 86%, giá trị dự báo âm tính 80- 95%.

Giải phẫu TTL trên cộng hưởng từ (CHT) được mô tả rất chi tiết các thùy bởi độ phân giải và tương phản cao bao gồm vùng trung tâm hay còn gọi là vùng tuyến trong và vùng ngoại vi hay còn gọi là vùng tuyến ngoài.



Hình 1.3: T2W coronal đi qua phần giữa của TTL, đầu mũi tên: góc trực tràng- TTL, CG: vùng trung tâm, PZ: vùng ngoại vi [34]

*** Hình ảnh ung thư TTL trên CHT**

- Trên chuỗi xung T1W:

Trên chuỗi xung T1W giúp phân biệt giữa tổn thương chảy máu sau sinh thiết (tăng TH trên T1W) với các ổ tổn thương ung thư. Để tránh âm tính giả, chụp CHT TTL thường được tiến hành sau sinh thiết tối thiểu từ 6- 8 tuần.

UT TTL phá vỡ vỏ bao, xâm lấn lớp mỡ quanh tuyến biểu hiện là hình giảm tín hiệu của lớp mỡ và mất cân xứng bó mạch quanh tuyến.

- Trên chuỗi xung T2W:

Trên chuỗi xung T2W, UT TTL thường biểu hiện là vùng giảm tín hiệu đối lập với hình ảnh tăng tín hiệu bình thường của vùng ngoại vi [35].

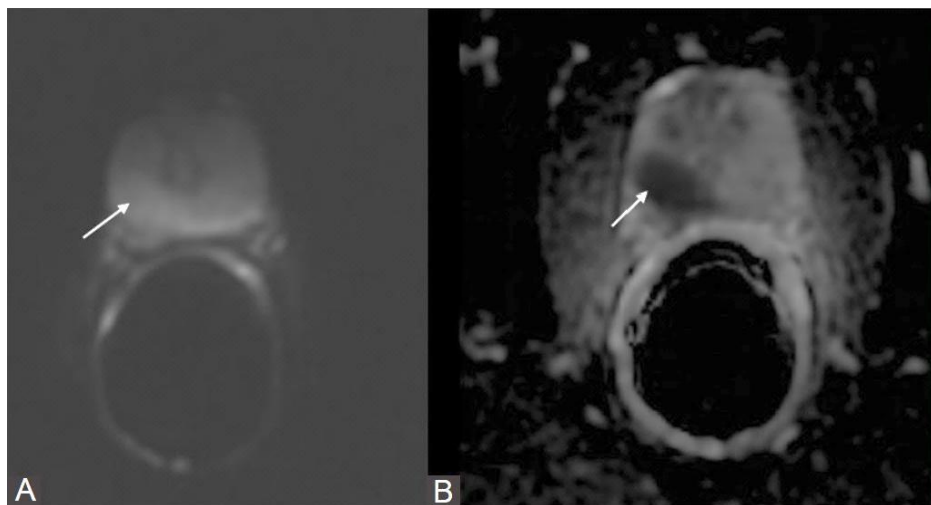
Khối u vùng chuyển tiếp cũng giảm tín hiệu trên T2W và biểu hiện tổn thương thường là dạng hình cầu hoặc thấu kính, bờ không đều và không có vỏ rõ.

Khối u ở vùng trung tâm tuyến có các đặc điểm như bờ rõ nét, vỏ rõ giảm tín hiệu trên T2W và tổn thương hình tròn đề hướng đến chẩn đoán phì đại TTL lành tính.

Vùng mô đệm xơ cơ phía trước có thể bị xâm lấn bởi khối u ở vùng chuyển tiếp, trong khi đó các nốt phì đại lành tính TTL có thể gây đè đẩy chứ không xâm lấn [36].

- CHT khuếch tán

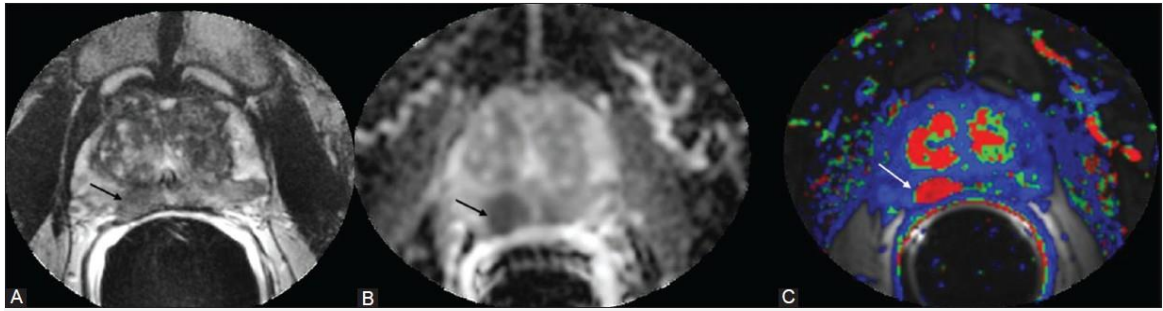
Ở tổn thương UT TTL giàu tế bào, giảm khoảng ngoài tế bào do đó hạn chế khuếch tán trên Diffusion (tăng TH) tương ứng với việc giảm tín hiệu trên bản đồ CHT khuếch tán [37].



Hình 1.4: Tổn thương UT TTL vùng ngoại vi bên phải, hạn chế khuếch tán trên DWI, giảm TH trên CHT khuếch tán [36].

- Cộng hưởng từ tưới máu:

Các ổ tổn thương UT TTL ngấm thuốc sớm, thải thuốc nhanh so với nhu mô tuyến TTL bình thường.



Hình 1.5: Ổ tổn thương UT TTL vùng ngoại vi bên phải, giảm TH trên T2W, giảm TH trên CHT khuếch tán, tăng ngấm thuốc sau tiêm.

Hình ảnh động học sau tiêm thuốc giúp chẩn đoán chính xác UT TTL. Các thông số có thể được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giữa phần tổn thương ung thư và mô lành tính bao gồm: thời gian ngấm thuốc, đỉnh ngấm thuốc, và thời gian thải thuốc, trong đó đỉnh ngấm thuốc là thông số chính xác nhất để xác định vị trí của tổn thương gợi ý ung thư.

- Cộng hưởng từ phổ:

CHT phổ cung cấp thông tin đo lường các chất chuyển hóa và mã hóa tín hiệu thu được dưới dạng đồ thị phổ cho từng chất tương ứng với từng tần số riêng.

CHT phổ TTL thể hiện độ tập trung của các nồng độ Citrate, Creatine và Choline. Nồng độ Choline tăng lên do sự phát triển của mô ác tính. Bởi vậy, từ dữ liệu CHT phổ có thể xác định khối u bằng việc tăng tỷ lệ Choline/Citrate.

* Đánh giá xâm lấn của ung thư TTL:

- Tiêu chuẩn để xác định sự phá vỡ vỏ tuyến trên xung T2W CHT bao gồm ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau:

Hình lồi ra bất thường của vỏ tuyến,

Co kéo hoặc dày lên của vỏ tuyến,

Xâm lấn lớp mỡ quanh TTL,

Vùng khối u tiếp xúc với vỏ (>12mm),

Xóa góc trực tràng – TTL, Sự bất cân xứng của bó thần kinh mạch.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán xâm lấn túi tinh trên T2W CHT: Mất cấu trúc túi tinh bình thường, Vùng giảm tín hiệu khu trú hoặc lan tỏa trong túi tinh do hiệu ứng khối, Ống phóng tinh lớn giảm tín hiệu, Dày ống dẫn tinh, Xóa góc giữa TTL và túi tinh trên ảnh cắt dọc, Xâm lấn trực tiếp của khối u giảm TH từ nền TTL vào túi tinh [38].

* Hạch di căn trên T2W CHT:

- Trong CHT qui ước, tiêu chuẩn chính để đánh giá hạch di căn là kích thước, bề ngang nhỏ, và hình dạng của hạch. Hạch được cho là ác tính nếu đường kính ngang dài ra và lớn hơn 10mm hoặc hạch hình tròn và đường kính lớn hơn 8mm [39]

* Di căn hạch trên DWI: Eiber và cộng sự dùng DWI tiểu khung với 1.5T trong nghiên cứu hạch di căn trên các bệnh nhân UT TTL. Các tác giả tìm ra rằng có sự khác biệt lớn giữa giá trị trung bình ADC của hạch ác tính với hạch lành tính, do vậy dùng DWI để đánh giá trong phân tích các hạch vùng tiểu khung [40].

* Sự phá vỡ vỏ trên CHT phổ: Trong nghiên cứu của Bloch và cộng sự, sơ đồ mã màu đạt được với một mẫu kết hợp ba điểm thời gian từ CHT phổ. Các ảnh này được phân tích về sự có mặt của đám điểm ảnh màu đỏ sáng ngoài vỏ có đường kính lớn hơn 3mm, điều này cho phép hướng tới sự phá vỡ vỏ tuyến.

* Sự xâm lấn túi tinh trên CHT phổ: Sự phối hợp của dấu hiệu đỉnh ngấm thuốc với dấu hiệu rửa thuốc hướng nhiều tới UT TTL.

1.3.4.5. Sinh thiết tuyến tiền liệt

* *Sinh thiết tuyến tiền liệt qua hướng dẫn của siêu âm*

Chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt dựa trên cơ sở nồng độ PSA và/hoặc có nghi ngờ khi thăm khám trực tràng bằng tay. 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 [41].

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 UT TTL dựa vào sinh thiết qua đường đáy chậu và qua đường trực tràng là ngang nhau [7]. Tuy nhiên sinh thiết qua trực tràng là phương pháp được đề nghị trong hầu hết các trường hợp nghi ngờ UT TTL.

Cần gây tê bằng tiêm thuốc vào vùng quanh tuyến qua trực tràng khi sinh thiết tuyến tiền liệt.

** Sinh thiết lặp lại*

Chỉ định cho sinh thiết lặp lại khi: (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).

** 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 - 11 mẫu và có thể nhiều hơn đối với tuyến tiền liệt có thể tích lớn hơn

** 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.

** 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. Cho nên sinh thiết vùng chuyển tiếp không được khuyến khích trong lần sinh thiết đầu tiên.

** 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

1.3.4.6. Các phương pháp thăm khám khác

Chụp niệu đồ tĩnh mạch (UIV): đánh giá chức năng thận, hình ảnh lưu thông của đường bài xuất.

Chụp CLVT ổ bụng: ít giá trị so với chụp CHT

Nội soi bàng quang- niệu đạo: tìm kiếm các tổn thương bàng quang, TTL

Chụp xạ hình xương: đánh giá di căn xương UT TTL. Chỉ định xạ hình xương khi: (T1 và PSA>20 ng/ml), hay (T2 và PSA>10 ng/ml), hay (\geq T3).

PET CT: hiện PET CT sử dụng FDG -18 ít có ý nghĩa đối với chẩn đoán xác định cũng như đánh giá tổn thương của tuyến tiền liệt. (Trên thế giới, sử dụng C - 11 Choline - PET CT).

1.3.5. Mô bệnh học UT TTL

Chẩn đoán mô bệnh học đã trở thành một nguyên tắc quan trọng trong điều trị ung thư nói chung và bệnh UT TTL nói riêng. Chẩn đoán mô bệnh học không chỉ là “tiêu chuẩn vàng” của chẩn đoán xác định mà còn cho biết thể mô bệnh học, độ biệt hóa tế bào, giai đoạn bệnh, yếu tố nguy cơ. Đó là những thông tin rất cần thiết giúp cho việc quyết định điều trị, phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh.

Vào năm 2000, Học viện Bệnh học Quân đội (AFIP) Mỹ do Young và CS đại diện đã biên soạn và đưa ra bảng phân loại mô học về bệnh tuyến tiền liệt. Bảng phân loại này là cơ sở chính cho phân loại mới của WHO năm 2004 về tuyến tiền liệt và chỉ giản lược ở một vài chi tiết.

Bảng phân loại tổn thương ung thư của tuyến tiền liệt theo AFIP

- Ung thư biểu mô tuyến thông thường
- Các biến thể đặc biệt của UTBM tuyến và các UTBM khác
- Ung thư biểu mô tuyến ống (lớn)
- Ung thư biểu mô tuyến nhầy
- Ung thư biểu mô tế bào nhân
- Ung thư biểu mô tuyến vảy
- Ung thư biểu mô tế bào vảy
- Ung thư biểu mô nang dạng tuyến và dạng đáy
- Ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp
- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ
- Ung thư biểu mô dạng sacôm
- Ung thư biểu mô giống u lympho - biểu mô
- Các loại đặc biệt khác

Các u hỗn hợp

U biểu mô – mô đệm

UTBM sacôm

Phân độ mô bệnh học (G):

G_x : không xác định được độ mô bệnh học

G₁ : biệt hóa cao

G₂ : độ biệt hóa trung bình

G₃₋₄: ít biệt hóa hoặc không biệt hóa

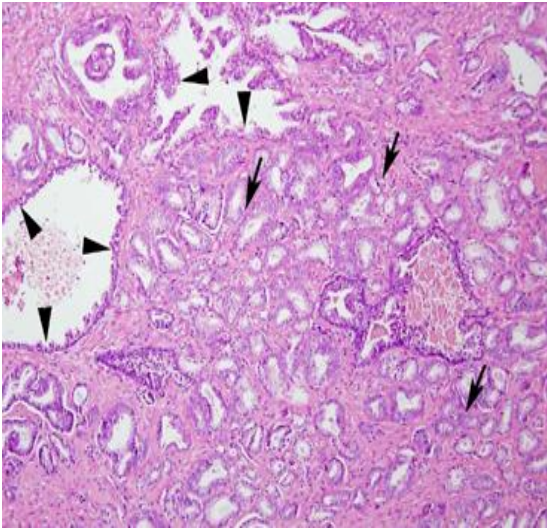
1.3.5.1. Một số đặc điểm tế bào

Tuyến tiền liệt (TTL) gồm các cấu trúc ống trong 3 vùng của tuyến. Các đơn vị tuyến nang đảm nhiệm vai trò chế tiết của tuyến sau đó đổ vào các nhánh ống nhỏ và cuối cùng dồn vào ống chính. Các ống chính thường được lót bởi biểu mô chuyên tiếp nằm gần điểm vào của niệu đạo. Các tuyến nang và các ống nhỏ được lót bởi hai lớp biểu mô gồm lớp tế bào chế tiết và lớp tế bào đáy và không có lớp cơ biểu mô. Các tế bào chế tiết nằm phía trong tế bào đáy sản xuất ra kháng nguyên đặc hiệu TTL và phosphatase acid TTL.

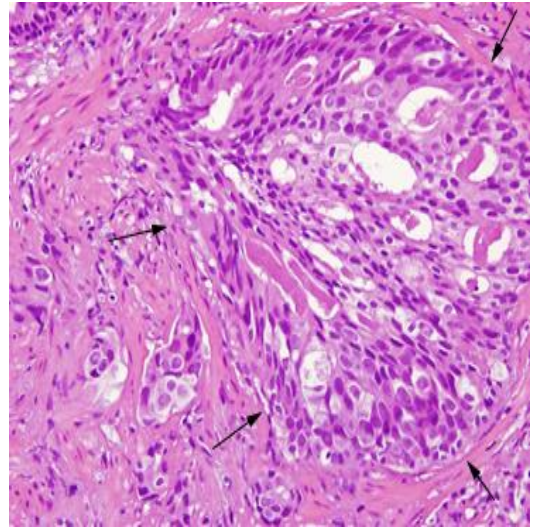
Các tế bào chế tiết chịu trách nhiệm sản xuất và giải phóng các sản phẩm hóa sinh như acid citric và phosphatase acid.

Tế bào đáy không phải là các tế bào cơ biểu mô, khi nhuộm hóa mô miễn dịch, chúng âm tính với protein S-100 và dấu ấn actin sợi cơ trơn.

UT TTL có thể được chẩn đoán bằng sự hiện diện của các tuyến xâm nhập nhỏ với nhú nucleoli: acini hoặc ống dẫn (hình 6) và các tế bào khối u có xu hướng phát triển như dây, tổ hoặc lá, thường xuyên hơn trong các mẫu cribriform (hình 7)



Hình 1.6: Ung thư dạng tuyến với acini hoặc ống dẫn



Hình 1.7: Ung thư dạng tuyến với dây, tổ hoặc lá

1.3.5.2. Một số đặc điểm hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán UT TTL.

Tế bào chế tiết lót vách các ống tuyến âm tính với cytokeratin trọng lượng phân tử cao (34BE12). Tế bào đáy luôn dương tính với cytokeratin trọng lượng phân tử cao (34BE12).

Khi tuyến nang tăng sinh tế bào chế tiết, mất hoàn toàn tế bào đáy là một trong những tiêu chuẩn quan trọng để đánh giá sự ác tính.

PSA

Các kháng thể đơn dòng và đa dòng kháng lại PSA thường dương tính mạnh và lan toả trong bào tương của tế bào chế tiết trong TTL. Hầu hết các ung thư biểu mô TTL dương tính với PSA. Biểu mô túi tinh, ống phóng tinh, biểu mô chuyển tiếp của niệu đạo TTL và các ống quanh niệu đạo đều âm tính với PSA. Các tế bào đáy không nhuộm với PSA.

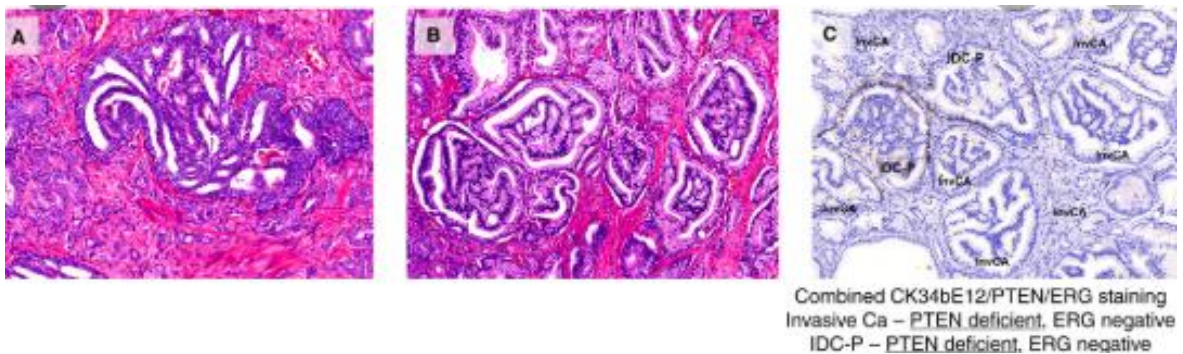
PAP

PAP có ở nhiều cơ quan trong cơ thể do đó không đặc hiệu như PSA. Hiện nay PAP chỉ được dùng để cung cấp thêm bằng chứng trong trường hợp phát hiện di căn của UT TTL.

CK34BE12 (hoặc CK 903)

Các tế bào tuyến nang (tế bào chế tiết) của TTL có dấu ấn cytokeratin. Nếu CK34BE12 cho thấy còn lớp tế bào đáy và dấu ấn miễn dịch của chúng thì đây là tổn thương lành tính [42], [1].

Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR), còn được gọi là P504S, được xác định như là một marker phân tử cho ung thư biểu mô tuyến tiền liệt bằng công nghệ bổ sung vi chuỗi DNA [7], [43]. (ảnh)



Nguồn: Yuri Tolkach, Glen Kristiansen, <https://doi.org/10.1111/his.13821>

P63

p63, một protein hạt nhân có trong tế bào gốc tuyến tiền liệt và không có trong ung thư tuyến tiền liệt tuyến tiền liệt, cũng đã được chứng minh là một marker đáng tin cậy hơn 34bE12 [44]. Sử dụng cocktail "HMMD", bao gồm các kháng thể AMACR, p63 và 34bE12 đem lại hiệu quả chẩn đoán cao nhất.

ERG là một protein được mã hoá bởi gen ERG (một gen liên quan đến ETS). Sự kết hợp giữa ERG và protease màng tế bào, serine 2 (TMPRSS) đã được tìm thấy trong UT TTL. Việc nhuộm hạt nhân của ERG được phát hiện trong khoảng 50% trường hợp u tuyến tiền liệt tuyến tiền liệt. Tuy nhiên độ nhạy của xét nghiệm này còn thấp [45]

1.3.5.3. Hệ thống Gleason về phân độ mô học

Kể từ phân độ mô học do Broder đưa ra từ gần 100 năm trước, cho tới nay, đã có hơn 40 hệ thống phân độ mô học được đưa ra nhưng hệ thống Gleason (dựa trên nghiên cứu tiên cứu của hơn 4000 trường hợp ung thư TTL từ năm 1960 – 1975 tại Mỹ) được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới và hiện nay được coi là hệ thống chuẩn của nhiều nước.

Cơ sở của hệ thống phân loại này là dựa trên sự phát triển khác nhau của u, mức độ thường gặp của tế bào và khả năng biệt hoá của tế bào.

Ban đầu, hệ thống Gleason chỉ sử dụng để phân độ mô học cho UTBM tuyến thông thường của TTL. Hiện nay một số biến thể đặc biệt của UTBM tuyến như UTBM tuyến ống lớn, UTBM nhầy cũng được áp dụng hệ thống phân độ mô học này. Cơ sở của phân ĐMH Gleason là các tiêu chuẩn về cấu trúc của mô ung thư được quan sát ở độ phóng đại nhỏ từ 40 – 100 lần, được chia làm 5 độ.

Mức độ biệt hóa của khối u được chia làm 5 loại, trong đó, ở độ 1 và 2, mỗi độ chỉ duy nhất có một mẫu mô học đặc trưng. Nhưng ở độ 3, 4, 5 lại có nhiều mẫu cấu trúc. Thực tế cho thấy, trong cùng một khối u, người ta có thể quan sát thấy nhiều độ mô học khác nhau cùng tồn tại và khi chẩn đoán mô bệnh học UT TTL, các nhà bệnh học không phân chia nhỏ các dưới típ của độ 3,4 và 5 thành các dưới nhóm A, B hoặc C mà chỉ ghi chung độ mô học là 3,4 hoặc 5.

Hệ thống Gleason về phân độ mô học trong ung thư biểu mô TTL được Gleason sơ đồ hóa, thang điểm Gleason được tính trên kết quả giải phẫu bệnh lấy được từ mảnh sinh thiết tuyến tiền liệt. Độ Gleason được tính bằng cách cộng các độ biệt hóa của 2 mẫu bệnh phẩm đại diện nhất. (do đó Gleason từ 2 đến 10 điểm).

+ Độ 1: Ung thư biểu mô rất biệt hoá, khối u được cấu tạo từ những tuyến tròn hoặc bầu dục, đều đặn, ngăn cách nhau bởi một lớp chất đệm rất mỏng, chúng nhóm lại thành từng khối tròn, giới hạn rất rõ.

+ Độ 2: Ung thư biểu mô tương đối biệt hoá, khối u được tạo nên từ những tuyến tròn hoặc bầu dục kèm đơn dạng hơn, được ngăn cách bởi một lớp chất đệm rất mỏng, khối u giới hạn kém rõ hơn.

+ Độ 3: Ung thư biểu mô biệt hoá trung bình, khối u được tạo thành từ những tuyến dạng biệt hóa đa dạng, được phân cách bởi lớp đệm dày, sắp xếp thành khối u giới hạn kém, có xâm nhập. Người ta cũng tính vào đây những khối lỗ chỗ có giới hạn rõ, nó phần lớn là xâm nhập u trong tuyến.

+ Độ 4: Ung thư biểu mô kém biệt hóa, khối u được tạo nên từ những khối giới hạn kém, ít biệt hóa, ở đó có các tuyến có cấu trúc kém, hợp nhất lại. Ở đây bao gồm những khối u đa nhân giới hạn kém và những khối u hiếm gặp của tế bào giả thận.

+ Độ 5: Ung thư biểu mô không biệt hóa, sự tạo thành tuyến là tối thiểu, khối u được tạo thành từ những dây, những dây hoặc từ những tế bào đơn độc, sự xâm nhập lớp đệm rất lớn. Ở đây cũng bao gồm những khối u từ những khối cứng, giới hạn rõ hoại tử ở trung tâm, giống với ung thư tuyến vú dạng nhân trứng cá.

Thành công của hệ thống phân độ Gleason là ở chỗ:

Các mẫu mô được nhận dạng dựa theo mức độ biệt hóa của tuyến.

Hệ thống Gleason cung cấp nhiều thông tin về sự phát triển khách quan của u: khả năng phổ biến của mô u, khả năng lan tràn và khả năng tiên lượng bệnh.

Khác với các hệ thống phân độ mô học khác, hệ Gleason cung cấp cho ta thông tin về tính không đồng nhất của u thông qua mẫu thứ nhất và thứ hai.

Ý nghĩa lâm sàng của phân độ mô học UT TTL:

Liên quan giữa độ mô học với PSA: Những trường hợp ung thư biểu mô TTL có nồng độ PSA huyết thanh cao so với u có nồng độ PSA bình thường thì thường là những u có độ mô cao hơn và ở giai đoạn bệnh muộn hơn. Những TTL ung thư có trên 30% mẫu Gleason 4 và 5 là những u có thể tích lớn hơn và nồng độ PSA huyết thanh cao hơn những u có dưới 30% mẫu 4 và 5.

Liên quan giữa độ mô học với giai đoạn bệnh: Độ mô học là một trong những yếu tố dự báo hữu ích nhất và có ý nghĩa nhất về giai đoạn bệnh. Khi điểm Gleason là 8 hoặc cao hơn sẽ là yếu tố dự báo có giá trị về di căn hạch.

Liên quan giữa độ mô học với vị trí u: Những UTBM TTL thuộc vùng chuyển tiếp thường có độ mô học thấp hơn và diễn biến lâm sàng nhẹ hơn u thuộc vùng ngoại vi tuyến.

Liên quan giữa độ mô học với thể tích u: Độ biệt hóa của u liên quan đến thể tích của nó. Như vậy, khi u càng lớn thì độ biệt hóa sẽ càng giảm và u càng nhỏ thì độ biệt hóa sẽ càng cao hơn.

Liên quan giữa độ mô học và giai đoạn lâm sàng với khả năng tái phát và thời gian sống thêm: U có phân độ mô học thấp thì thường gặp ở giai đoạn lâm sàng thấp, còn phân độ mô cao (mẫu Gleason 4 và 5) lại thường thấy ở giai đoạn lâm sàng cao [46].

Bên cạnh việc định typ mô học UT TTL, các UTBM tuyến (ung thư biểu mô tuyến thông thường và biến thể ống lớn thuộc nhóm ung thư biểu mô nguyên phát) theo hệ thống phân độ mô Gleason. Các UTBM thứ phát và UTBM tế bào chuyển tiếp nguyên phát không được đánh giá theo hệ thống này.

Mức độ biệt hóa của khối u theo hệ thống Gleason gồm 5 loại, được đánh số từ 1 đến 5 theo thứ tự giảm dần độ biệt hóa (từ biệt hóa cao đến ít biệt

hóa), theo mô tả ở trên. Ở độ 1 và 2, mỗi độ chỉ duy nhất có một mẫu mô học đặc trưng. Nhưng ở độ 3,4,5 lại có nhiều mẫu cấu trúc [47], [48].

Do trong mỗi khối u có nhiều biến thể mô học, ở mỗi biến thể người ta chỉ chú ý đến hai mẫu chiếm ưu thế hơn, trong đó, mẫu thứ nhất (mẫu chiếm diện tích lớn nhất) và mẫu thứ hai (mẫu có diện tích ít hơn). Tổng của hai mẫu thứ nhất và thứ hai chính là điểm Gleason. Trong tổng này, mẫu thứ nhất bao giờ cũng đặt trước mẫu thứ hai.

Như vậy, khi thấy mẫu mô học có điểm Gleason là $4 + 3 = 7$ thì có nghĩa là ở tuyến tiền liệt bị ung thư này cùng tồn tại cả hai vùng độ mô học 4 và 3 và mẫu độ 4 chiếm ưu thế hơn mẫu độ 3. Trường hợp điểm Gleason là $3 + 4 = 7$ mặc dù cùng có điểm Gleason là 7, tuy có cùng tổng số là 7 giống với trường hợp trên, nhưng có ý nghĩa khác nhau và tiên lượng khác nhau hoàn toàn. Nam giới với Gleason $4 + 3$ (nơi vùng độ mô học 4 phổ biến hơn vùng độ mô học 3) có kết quả kém thuận lợi hơn so với những người mắc bệnh Gleason $3 + 4$, nơi vùng độ mô học 3 phổ biến hơn. Một phân tích đa biến của một nhóm 1333 bệnh nhân với ung thư tuyến tiền liệt Gleason 7 đã làm tăng nguy cơ xâm nhập túi tinh ở những người bị bệnh Gleason $4 + 3$ (20 so với 9%, tỷ suất chênh ([OR] 2,26). Hệ thống phân loại nhóm mới, như đã thảo luận ở trên, tách điểm số Gleason 7 thành nhóm 2 (Gleason $3 + 4$) và nhóm 3 (Gleason $4 + 3$) để giải quyết các rủi ro khác nhau liên quan đến mỗi nhóm. Trường hợp mô ung thư chỉ có một loại phân độ mô học thì điểm số Gleason được ghi gấp đôi chỉ số của phân độ này. Ví dụ: một khối u có 3 ĐMH phân bố trên những vùng diện tích khác nhau theo thứ tự vùng độ 3 chiếm 60% diện tích, vùng độ 2 là 30% và vùng độ 4 là 10%; lúc này điểm số Gleason sẽ được ghi là $3 + 4 = 7$.

1.3.6. Sinh học phân tử trong chẩn đoán và theo dõi điều trị UT TTL.

Ki-67

Ki-67 là một protein hạt nhân có liên quan đến tổng hợp RNA ribosome và có thể cần thiết cho quá trình gia tăng chu trình tế bào. Các kháng thể chống lại Ki-67 có thể được phát hiện qua xét nghiệm HMMD trên các mô FFPE gắn cố định formalin được giữ trong parafin. Việc xác định Ki-67 trên nam giới bị UT TTL được điều trị bằng xạ trị và phẫu thuật, cũng như qua các nghiên cứu đã khẳng định giá trị tiên lượng.

Theo nghiên cứu RTOG 92-02, với ngưỡng cut off là 7,1%, Ki-67 lớn hơn 7,1 % tương quan đáng kể với di căn xa và tử vong do ung thư tuyến tiền liệt [49]. Trong một nghiên cứu tiến cứu về phân tích đa biến khác, với ngưỡng dương tính là 11,3 %, Ki-67 cao trên 11,3% liên quan đến sự gia tăng di căn xa, tăng tỉ lệ tử vong và sống còn toàn bộ, với HR lần lượt là 2,95; 2,35 và 1,44 [50]. Ki-67 có ý nghĩa tiên lượng cao hơn so với MDM2 và P53 trong nhóm bệnh nhân này. Một nghiên cứu từ Mayo Clinic trên 445 nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt: 11% bệnh nhân có tỉ lệ Ki-67 cao trên 6% có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ tiến triển của ung thư và tỷ lệ tử vong do ung thư [51].

Khi phân tích Ki-67 trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt đã được điều trị, Ki-67 cũng có giá trị tiên lượng tương tự, với chỉ số HR từ 1,5 đến 4,4 trong các phân tích đa biến [52].

Ki-67 đã được nhóm Transatlantic Prostate Group xét nghiệm trên bệnh phẩm sinh thiết bằng kim từ 243 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được bảo tồn tuyến ở Anh (1990-1996). Bệnh nhân được xét nghiệm PSA sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt và sinh thiết cộng theo dõi trong khoảng thời gian dài 9 năm mà không can thiệp điều trị bằng xạ trị hay phẫu thuật. Kết quả cho thấy tỉ lệ sống thêm của bệnh nhân có Ki-67 <5 % và 5 - 10 % tương tự nhau. Chỉ

có 5% dân số có Ki-67 > 10%. Tuy nhiên, đối với nam giới có tỷ lệ Ki-67 cao >10%, tỷ lệ tử vong vì ung thư tuyến tiền liệt tăng đáng kể, với HR 2,8 trên phân tích đa biến.

Mất PTEN

Ung thư tuyến tiền liệt được đặc trưng bởi một lượng lớn phức tạp của bộ gen, với sự thay đổi số lượng số lượng nhiễm sắc thể (mất đoạn và khuếch đại). Một sự kiện phổ biến, tương đối sớm trong sự tiến hóa vô tính của ung thư tuyến tiền liệt là sự mất đi chất ức chế khối u PTEN trên nhiễm sắc thể 10 [53]. PTEN thường hoạt động để ngăn chặn đường PI3K / AKT, sự kích hoạt dẫn đến sự phát triển của tế bào, sự tồn tại và tính di động [54]. Sự mất gen PTEN được xác định bằng cách lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) và ở mức biểu hiện thông qua hoá mô miễn dịch (IHC) [55]. Kết quả cho thấy tổng cộng, 18% bệnh nhân mất PTEN (qua HMMD). Sự mất PTEN đã tiên lượng được tỷ lệ tử vong cao trên nhóm bệnh ung thư tuyến tiền liệt nguy cơ thấp (những người có điểm Gleason thấp, PSA thấp, Ki-67 thấp và u không xâm lấn rộng) với tỷ lệ nguy cơ [HR] của tử vong do ung thư tuyến tiền liệt là 7,4, $p = 0,012$ ở những người này và 8,13 ở nam giới với tổng Gleason dưới 7).

Trong một nghiên cứu mất gen PTEN bằng HMMD trên gần 400 bệnh nhân, cho thấy mất PTEN là một yếu tố quan trọng quyết định di căn và tử vong sau khi cắt tuyến tiền liệt [55]. Ngược lại, trong nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao (tất cả Gleason 7 đến 10) có điều trị Docetaxel hỗ trợ sau phẫu thuật tiền liệt tuyến, mất PTEN, biểu hiện MYC cao và tăng Ki-67 đều là các dự đoán độc lập về sự tiến triển của bệnh [56]. Sự mất mất đồng hợp tử của PTEN khi XN FISH cũng đã được chứng minh là có khả năng dự báo độc lập về sự tiến triển sinh học trong nhóm bệnh nhân sau phẫu thuật tiền liệt tuyến triệt căn [9].

1.4. CHẨN ĐOÁN UT TTL

1.4.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định UT TTL dựa theo đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định UT TTTL (chi tiết trong phần đặc điểm mô bệnh học)

1.4.2. Chẩn đoán giai đoạn TNM và xếp nhóm nguy cơ

(Chẩn đoán giai đoạn theo AJCC 8th: American Joint Committee on Cancer, UICC: Union for International Cancer Control).

T: u nguyên phát

Tx: không xác định được u nguyên phát

To: không có dấu hiệu của u nguyên phát

T₁: u nguyên phát không sờ thấy trên lâm sàng hoặc không nhìn thấy bằng chẩn đoán hình ảnh.

T_{1a}: u được xác định bằng mô bệnh học $\leq 5\%$ tổ chức cắt bỏ

T_{1b}: u được xác định bằng mô bệnh học $> 5\%$ tổ chức lấy được

T_{1c}: u được xác định bằng sinh thiết kim (ví dụ do hàm lượng PSA tăng cao)

T₂: u còn khu trú ở tuyến tiền liệt

T_{2a}: u chiếm không quá 1/2 của một thùy

T_{2b}: u chiếm trên 1/2 của một thùy nhưng chưa tới thùy đối bên

T_{2c}: u xâm lấn cả hai thùy

T₃: u xâm lấn qua vỏ bao tuyến tiền liệt

T_{3a}: u xâm lấn vỏ bao một hoặc hai bên

T_{3b}: u xâm lấn túi tinh

T₄: u cố định hoặc xâm lấn các cấu trúc kế cận ngoài túi tinh (cổ bàng quang, cơ vòng hậu môn, cơ nâng hậu môn, trực tràng) hoặc cố định vào thành chậu hông.

N: hạch vùng

N_x: không xác định được hạch vùng

N_o: không có di căn hạch vùng

N₁: di căn hạch vùng

M: di căn xa

M_x: không xác định được di căn xa

M_o: không có di căn xa

M_{1a}: di căn hạch ngoài hạch vùng

M_{1b}: di căn xương

M_{1c}: di căn các vị trí khác

G: độ mô bệnh học

G_x: không xác định được độ mô bệnh học

G₁: biệt hóa cao

G₂: độ biệt hóa trung bình

G₃₋₄: ít biệt hóa hoặc không biệt hóa

Xếp nhóm nguy cơ:

Nguy cơ thấp: T1-T2a, Gleason <6, PSA

Nguy cơ trung bình: T2b-T2c, Gleason 7

Nguy cơ cao: T3a, Gleason 8-10

Nguy cơ rất cao: T3b-T4, Gleason bất kỳ

Bảng 1.2. Chẩn đoán giai đoạn theo AJCC 8th

Giai đoạn	T	N	M	PSA	Gleason
I	cT _{1a-c} cT _{2a,p} T ₂	No	Mo	PSA<10	G = 6
IIA	cT _{1a-c} cT _{2a}	No	Mo	10 ≤ PSA < 20	G = 6
	cT _{2b-c}	No	Mo	PSA < 20	G = 6
IIB	T ₁₋₂	No	Mo	PSA < 20	G = 3 + 4
IIC	T ₁₋₂	No	Mo	PSA < 20	G = 4 + 3, 8
IIIA	T ₁₋₂	No	Mo	PSA ≥ 20	G = 6, 3 + 4, 4 + 3, 8
IIIB	T ₃₋₄	No	Mo	PSA bất kỳ	G = 6, 3 + 4, 4 + 3, 8
IIIC	T bất kỳ	No	Mo	PSA bất kỳ	G = 9, 10
IVA	T bất kỳ	N ₁	Mo	PSA bất kỳ	G bất kỳ
IVB	T bất kỳ	N ₀	M ₁	PSA bất kỳ	G bất kỳ

1.5. ĐIỀU TRỊ UT TTL

1.5.1. Nguyên tắc chung

Điều trị UT TTL cần phải được cân nhắc thận trọng dựa trên các yếu tố như tuổi, điểm toàn trạng, giai đoạn bệnh, yếu tố nguy cơ phát triển bệnh, bệnh lý phối hợp và ước lượng thời gian sống thêm. Đối với những trường hợp nguy cơ thấp hoặc trung bình, việc điều trị chỉ nên tiến hành nếu ước lượng sống thêm của người bệnh còn dài. Với giai đoạn tại chỗ, tại vùng, phẫu thuật và xạ trị là những lựa chọn hàng đầu, điều trị nội tiết bổ trợ đem lại nhiều lợi ích về sống thêm không tiến triển bệnh và sống còn toàn bộ. Giai đoạn di căn cần được điều trị nội tiết là chính. Ngay cả trong giai đoạn bệnh

tiến triển khi đang điều trị nội tiết cho giai đoạn di căn, vẫn tiếp tục điều trị nội tiết và kết hợp các biện pháp điều trị khác.

Cách tiếp cận bệnh nhân mới được chẩn đoán, từ đó đề ra biện pháp điều trị phù hợp:

- Chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn, chẩn đoán yếu tố nguy cơ.
- Ước tính thời gian sống còn: nếu ước tính thời gian sống còn của bệnh nhân ít hơn 5 năm và không có triệu chứng thì chỉ cần theo dõi. Nếu khả năng bệnh nhân sống hơn 5 năm hay hiện có triệu chứng thì phải điều trị.

1.5.2. Điều trị UT TTL theo giai đoạn và yếu tố nguy cơ

1.5.2.1. Điều trị UT TTL theo yếu tố nguy cơ

*** Trường hợp nguy cơ rất thấp và thấp**

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.

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 hoặc phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt triệt căn: nếu khả năng di căn hạch hơn 20% thì nạo hạch rộng.

*** Trường hợp nguy cơ trung bình**

Ước lượng thời gian sống dưới 10 năm: Theo dõi tích cực hoặc xạ trị triệt căn phối hợp liệu pháp nội tiết (bổ trợ hay bổ trợ trước).

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 căn phối hợp liệu pháp nội tiết (bổ trợ hay bổ trợ trước).
- Điều trị nội tiết áp dụng cho một số trường hợp (được mô tả cụ thể trong phần ‘Điều trị nội tiết’).

*** Trường hợp nguy cơ cao và rất cao:**

- Xạ trị + liệu pháp nội tiết trong 2 – 3 năm.
- Cắt tuyến tiền liệt triệt căn + nạo vét hạch rộng.

1.5.2.2. Điều trị UT TTL theo giai đoạn.

❖ Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn tại chỗ (T1 – T4, N0),

Điều trị phẫu thuật hoặc xạ trị triệt căn với (T1 – T3, N0):

- Chỉ định cho ung thư giai đoạn khu trú: T1–T2, Nx–N0, M0. Với 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, điểm Gleason ≤ 8 và PSA < 20 ng/ml.

*** Các phương pháp phẫu thuật:**

Phẫu thuật triệt căn UT TTL được phân loại 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. Kỹ thuật này là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ TTL và hai túi tinh, có thể tiến hành bằng mổ mở, nội soi hoặc phẫu thuật robot. Mổ nội soi hoặc phẫu thuật robot ít mất máu, khả năng quan sát tốt hơn, chức năng tiểu tiện sau mổ (khả năng nhìn tiểu và trương lực bàng quang) tốt hơn, bệnh nhân nhanh hồi phục và thời gian nằm viện ngắn so với mổ mở.

Đối với mổ mở, lựa chọn phương pháp mổ sau xương mu hoặc qua đường tầng sinh môn tùy thuộc kinh nghiệm và thói quen của phẫu thuật viên [59].

Đường mổ qua tầng sinh môn nên được khuyến khích cho ung thư giai đoạn khu trú: không có di căn hạch, PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7 .

*** Biến chứng của phẫu thuật**

- Các biến chứng thường gặp: bất lực (29 - 100%), không nhìn được tiểu mức độ nhẹ (4 - 50%), không nhìn được tiểu mức độ nặng (0 - 15,4%), chẹn cổ bàng quang (0,5 - 14,6%), tắc tĩnh mạch sâu (0 - 8,3%), tổn thương trực tràng (0 - 5,4%) [58].

Ở giai đoạn này, nếu bệnh nhân không lựa chọn phương pháp phẫu thuật thì có thể chọn phương pháp xạ trị.

*** Xạ trị. (T1 – T3, N0):**

Xạ trị là phương pháp sử dụng tia phóng xạ để diệt tế bào ung thư. Cùng với phẫu thuật, hoá trị, nội tiết, điều trị sinh học... xạ trị là phương pháp cơ bản điều trị bệnh ung thư. Nhiều nghiên cứu cho thấy ung thư tuyến tiền liệt có đáp ứng với tia xạ, và có hiệu quả kiểm soát bệnh triệt để khi bệnh có tính chất tại chỗ. Do vậy xạ trị giữ vai trò quan trọng trong điều trị UT TTL. Chỉ định hiện nay trên thế giới là phối hợp điều trị nội tiết trong một số trường hợp có yếu tố nguy cơ tái phát để kiểm soát bệnh sau phương pháp này.

Bệnh nhân được thiết kế các trường chiếu xạ trị ngoài với kỹ thuật hình hộp trong đó hai trường chiếu trước - sau và sau - trước.

Điều trị nội tiết bổ trợ:

Điều trị nội tiết bổ trợ 2 - 3 năm trong trường hợp nguy cơ cao và rất cao sẽ làm tăng thời gian sống còn toàn bộ

Điều trị nội tiết bổ trợ trước cho giai đoạn T4, N0 -1

Bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ khi u xâm lấn túi tinh u xâm lấn qua vỏ bao tuyến tiền liệt hoặc u cố định hoặc xâm lấn các cấu trúc kế cận ngoài túi tinh (cổ bàng quang, cơ vòng hậu môn, cơ nâng hậu môn, trực tràng) hoặc cố định vào thành chậu hông hoặc di căn hạch, với PSA và điểm Gleason bất kỳ, khi đó điều trị tại chỗ bao gồm xạ trị và nội tiết bổ trợ trước (không quá 6 tháng) và hoặc nội tiết bổ trợ 2- 3 năm. Không điều trị nội tiết tân bổ trợ cho trường hợp tiên lượng có thể phẫu thuật.

❖ **Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn (N1, M1):**

*** Điều trị nội tiết**

Đối với giai đoạn di căn, liệu pháp nội tiết trong điều trị UT TTL còn được gọi là liệu pháp triệt tiêu androgen (ADT) hoặc liệu pháp ức chế androgen có vai trò chủ yếu.

Mục đích của liệu pháp này là để giảm lượng androgen trong cơ thể. Androgens còn gọi là nội tiết tố nam, bao gồm testosterone được sản xuất trong tinh hoàn (chiếm khoảng 95%), dehydroepiandrosterone được sản xuất tại các tuyến thượng thận, và dihydrotestosterone được chuyển đổi từ testosterone trong chính TTL. Hormon hướng sinh dục GnRH được vùng dưới đồi của não bộ tiết ra, kích thích tuyến yên phóng thích Luteinizing Hormone (LH) vào máu. Hormon này kích thích các tế bào Leydig ở tinh hoàn thực hiện những phản ứng sinh hóa để sản sinh testosterone, đây là nguồn sống để các tế bào UT TTL phát triển. Giảm lượng androgen trong cơ thể làm cho tế bào ung thư tuyến tiền liệt không phát triển.

Có thể sử dụng các biện pháp: cắt tinh hoàn ngoại khoa (giảm nguồn sản xuất trực tiếp testosterone) hoặc cắt tinh hoàn nội khoa bằng thuốc (Goserelin Acetate). Goserelin Acetate là một hoạt chất tổng hợp có cấu trúc tương tự với LHRH tự nhiên, khi sử dụng lâu dài dẫn đến ức chế sự tiết LH của tuyến yên do đó làm giảm nồng độ testosterone trong huyết thanh. Tuy nhiên các chất đồng vận LHRH có thể làm tăng tạm thời nồng độ testosterone huyết thanh ở nam giới, do vậy khi bệnh nhân được sử dụng nhóm thuốc này nhằm mục đích cắt tinh hoàn, cần được điều trị bằng thuốc kháng androgen 7 – 14 ngày trước khi điều trị để ngừa cơn bùng phát bệnh.

Cắt 2 tinh hoàn bằng phẫu thuật giúp 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.

Cắt nội khoa: bao gồm các thuốc sau

Đồng vận LHRH: tạo hiện tượng mất hoạt hóa thụ thể LHRH của tuyến yên. Phải điều trị kháng androgen trước 7 - 14 ngày để ngừa cơn flare (cơn bùng phát bệnh).

1. Leuprolid 7,5mg tiêm bắp chậm, một tháng tiêm/lần hoặc leuprolid 22,5mg, TB chậm 3 tháng/lần.

2. Goserelin acetat (Zoladex) 3,6mg, tiêm dưới da bụng chậm, nhắc lại mỗi 28 ngày hoặc 10,8mg dưới da 3 tháng/lần.

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. Degarelix 240 mg tháng đầu tiên, sau đó duy trì 80 mg hàng tháng.

Kháng androgen): cắt testosterone từ tuyến thượng thận. Có nhiều thuốc khác nhau nhưng hiện tại chỉ dùng thuốc Bicalutamid 50mg, uống, hàng ngày do các thuốc thế hệ trước có nhiều độc tính.

Nếu như điều trị ngắt quãng với mục đích làm giảm tình trạng kháng nội tiết, giảm tác dụng phụ và giảm giá thành mà vẫn kiểm soát bệnh, sau thời gian điều trị từ 6 -7 tháng, khi PSA xuống đến trị số thấp nhất có thể được (PSAnadir) thì ngưng thuốc. Khi PSA tăng trở lại đến một trị số nhất định, hoặc tốc độ tăng nhanh thì điều trị tiếp. Ngày càng nhiều nghiên cứu thấy rõ lợi ích của điều trị nội tiết liên tục, đặc biệt cho các trường hợp di căn nhiều vị trí. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ dài hơn ở nhóm điều trị nội tiết liên tục so với điều trị nội tiết ngắt quãng (trung bình 5,8 so với 5,1 năm, HR 1,10, KTC 95% 0,99 - 1,23) [59].

Nếu di căn xa thuộc nhóm high volume disease: điều trị hóa nội tiết, bệnh nhân được điều trị ADT liên tục và Docetaxel 75mg/m²/mỗi 3 tuần x 6 chu kỳ. [60].

*** Xạ trị**

Vai trò của điều trị xạ trị trong giai đoạn này giúp bệnh nhân giảm nhẹ triệu chứng. Có thể xạ trị tại TTL hay tại cơ quan di căn.

Chỉ định xạ trị tại u trên bệnh nhân UT TTL được điều trị ADT nhưng u vẫn tiếp tục phát triển gây bí tiểu cấp hoặc xâm lấn cơ quan lân cận gây đi ngoài ra máu hoặc đi tiểu ra máu.

Chỉ định xạ trị tại vị trí di căn xương trên bệnh nhân UT TTL di căn xương được điều trị ADT nhưng vẫn đau nhiều tại các vị trí di căn và khó kiểm soát bằng Biphosphonat và các thuốc giảm đau thông thường.

*** Phẫu thuật:**

Tại giai đoạn này, vai trò của phẫu thuật không nhiều

Bệnh nhân có thể được phẫu thuật cắt một phần tuyến tiền liệt để nhằm mục đích giảm thể tích u (đang bí tiểu cấp) hoặc lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm giải phẫu bệnh lý hoặc kết hợp cả 2 lý do trên.

❖ Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn kháng cắt tinh hoàn:

- Đa số bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn sau một thời gian điều trị sẽ diễn biến sang giai đoạn kháng cắt tinh hoàn. Tiêu chuẩn chẩn đoán UT TTL kháng cắt tinh hoàn là:

- PSA tăng liên tục 3 lần 3 tuần liên tiếp mỗi lần tăng 50% và trên 2ng/ml; và/hoặc xuất hiện thêm các ổ di căn mới trong khi nồng độ testosterone huyết thanh < 50ng/dl. (ở ngưỡng cắt tinh hoàn).

- Khi đã xác định UT TTL kháng cắt tinh hoàn: tùy thuộc toàn trạng bệnh nhân, các bệnh lý phối hợp, các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng, sẽ điều trị nội tiết, hoá trị hoặc chăm sóc giảm nhẹ.

- Điều trị nội tiết dùng trong giai đoạn này: duy trì testosterone ở ngưỡng cắt tinh hoàn bằng nội khoa hoặc phẫu thuật kết hợp 1 trong 2 phác đồ sau:

Enzalutamid (Xtandi): 160mg/ngày, uống một lần duy nhất

Abirateron acetate - Prednisone: Abirateron acetate (Zytiga): 1000mg uống ngày 1 lần + Prednisone: 5 mg uống ngày 1 v x 2 lần.

- Điều trị hoá trị dùng trong giai đoạn này:

Phác đồ Docetaxel - Prednisone: (Docetaxel 75mg/m², TM 1 giờ, ngày 1 + Prednisolon 5mg/lần, 2 lần/ngày, uống hàng ngày. Chu kỳ 21 ngày) cải thiện sống thêm đối với những bệnh nhân UT tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (bệnh tiến triển khi đang điều trị cắt tinh hoàn ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV) ở thử nghiệm lâm sàng phase III, do đó đã trở thành điều trị bước 1 ở nhóm bệnh nhân này [61].

Đối với những trường hợp không điều trị được phác đồ này, có thể thay thế bằng các phác đồ khác như Mitoxantron - Prednisone (Mitoxantron 12mg/m², TM 1 giờ, ngày 1 + Prednisolon 5mg/lần, 2 lần/ngày, uống hàng ngày, chu kỳ 21 ngày) [62].

- Nếu thất bại với hóa trị bậc 1 là Docetaxel - Prednisone, Cabazitaxel - Prednisone là lựa chọn tốt (Cabazitaxel 25mg/ m² TM 1 giờ, ngày 1 + Prednisolon 5mg/lần, 2 lần/ngày, uống hàng ngày, chu kỳ 21 ngày), cải thiện được sống còn, đáp ứng sinh học và chẩn đoán hình ảnh so với Mitoxantron - prednisone [63]. Hiện thuốc Cabazitaxel chưa có tại Việt Nam.

1.5.3. Điều trị miễn dịch UT TTL

Sipuleucel T (vaccin tế bào đuôi gai) và các liệu pháp miễn dịch được áp dụng cho bệnh nhân khi ở giai đoạn kháng cắt tinh hoàn. Sipuleucel-T là vắc-xin tế bào đuôi gai tự thân được điều chế từ các tế bào đơn nhân máu

ngoại vi thu được bằng phép leukapheresis nhằm tăng cường đáp ứng tế bào T miễn dịch với acid phosphatase tuyến tiền liệt (PAP). Các tế bào này được phối nhiễm exvivo với một protein miễn dịch tái tổ hợp (PA2024). Các tế bào được kích hoạt này sau đó được truyền lại cho bệnh nhân sau khi thu hoạch khoảng ba ngày. Truyền tế bào đuôi gai được lặp đi lặp lại trong khoảng thời gian hai tuần. Trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, sipuleucel-T giúp kéo dài thời gian sống thêm so với giả dược và an toàn với người bệnh.

- Thuốc kháng PD1, PDL1: Từ vài năm gần đây, thuốc điều trị ung thư theo cơ chế miễn dịch ngày càng có nhiều nghiên cứu, nhiều kết quả được công bố và ngày càng thêm nhiều chỉ định điều trị các bệnh ung thư khác nhau của liệu pháp miễn dịch. Ngày 1/10/2018 Ủy ban Giải thưởng Nobel thông báo giải Nobel Y học 2018 được trao cho hai nhà khoa học James P. Allison (Mỹ) và Tasuku Honjo (Nhật) vì công trình nghiên cứu điều trị ung thư bằng cơ chế này.

Cũng đã có một số nghiên cứu mới về các thuốc kháng PD1, PDL1 trên bệnh nhân UT TTL và bước đầu đem lại lợi ích nhất định ở giai đoạn bệnh nhân đã kháng cắt tinh hoàn.

1.5.4. Một số tác dụng không mong muốn

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân có thể gặp phải một số tác dụng không mong muốn. Theo viện nghiên cứu ung thư Hoa Kỳ [66], các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị ung thư tuyến tiền liệt có thể gặp ở nhiều bộ phận khác nhau trên cơ thể như tim mạch, tiết niệu hay trên da. Bảng dưới đây tóm tắt các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất:

Bảng 1.3. Một số tác dụng không mong muốn thường gặp

Tác dụng không mong muốn	Mô tả
Nhiễm khuẩn	Rất thường gặp: nhiễm trùng tiết liệu Thường gặp: nhiễm khuẩn huyết
Rối loạn nội tiết	Không thường gặp: suy tuyến thượng thận
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Rất thường gặp: hạ ka li máu Thường gặp: tăng triglycerid máu
Rối loạn tim mạch	Rất thường gặp: tăng huyết áp Thường gặp: suy tim, loạn nhịp tim, rung nhĩ, nhịp nhanh
Rối loạn hô hấp, trung thất	Hiếm gặp: dị ứng phế nang
Rối loạn tiêu hoá	Rất thường gặp: tiêu chảy Thường gặp: khó tiêu
Rối loạn gan mật	Thường gặp: Tăng men gan Hiếm gặp: viêm/xơ gan cấp
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp: nổi ban
Rối loạn cơ-xương-khớp và mô liên kết	Ít gặp: myopathy, rhabdomyolysis
Rối loạn thận tiết niệu	Thường gặp: tiểu máu
Các rối loạn toàn thân	Thường gặp: phù ngoại biên
Chấn thương	Thường gặp: gãy xương bệnh lý

(nguồn: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.03 [64])

1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ UT TTL GIAI ĐOẠN IV

1.6.1. Các nghiên cứu UT TTL trên thế giới

- Tlep shukov GK (1982) nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân Ung thư TTL giai đoạn IV tỉ lệ di căn hạch chậu chiếm tới 61% trong tổng số 56 bệnh nhân được nghiên cứu.

- Buskirk SJ, Pisansky TM và cộng sự (2001) nghiên cứu đánh giá kết quả thời gian sống thêm ở nhữn bệnh nhân giai đoạn IV được điều trị kết hợp giữa liệu pháp nội tiết cắt bỏ tinh hoàn và xạ trị được cải thiện thời gian sống rõ ràng (nghiên cứu cho thấy thời gian sống trung bình 101 tháng).

- Hsiao W, Mose Ka và cộng sự (2010) đã nghiên cứu đưa ra kết luận thời gian sống thêm của những bệnh nhân Ung thư TTL giai đoạn muộn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: kích thước u, tình trạng di căn hạch, di căn xa, lứa tuổi mắc bệnh (tuổi càng trẻ càng nguy cơ di căn xa cao và thời gian sống thêm ngắn)...

- Nghiên cứu EORTC 30985 (ASCO 2012): là nghiên cứu quan sát trên 3000 nam giới UT TTL giai đoạn IV, được điều trị nội tiết > 7 tháng, kết quả cho thấy, sau 3 tháng: nhóm điều trị nội tiết ngắt quãng dường như ít tác dụng phụ hơn so với nhóm điều trị nội tiết liên tục nhưng sau 15 tháng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm và cuối cùng nhóm điều trị nội tiết liên tục có thời gian sống thêm toàn bộ hơn 7 tháng so với nhóm điều trị nội tiết ngắt quãng, có ý nghĩa thống kê (5,8 năm so với 5,1 năm).

- Thử nghiệm CHAARTED là thử nghiệm đa trung tâm, trên 790 nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn chưa được điều trị hóa trị trước đó, nhạy cảm với cắt tinh hoàn được phân ngẫu nhiên để điều trị ADT cộng với Docetaxel 75 mg/m²/3tuầnx 6 chu kỳ hoặc ADT đơn thuần. Kết quả của nghiên cứu sống thêm toàn bộ tại thời điểm 24 tháng là 76% bệnh nhân, thời gian sống thêm toàn bộ nghiên cứu tăng rõ ở nhóm điều trị hóa nội tiết so với

ADT đơn thuần (trung bình 58 so với 44 tháng, HR = 0,61, 95% CI 0,47-0,80). Tỷ lệ đạt PSA huyết thanh < 0,2 ng/mL ở thời điểm 6 và 12 tháng cao hơn ở nhóm điều trị hóa nội tiết so với ADT đơn thuần (28 so với 14%, và 23 so với 12%,). Thời gian bệnh tiến triển lâm sàng là 33 tháng, dài hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị hóa nội tiết (20 tháng, HR = 0,49, 95% CI 0,37-0,65).

- Trong thử nghiệm GETUG-AFU 15 (2018), 385 nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn được phân ngẫu nhiên để dùng ADT (cắt tinh hoàn bằng đồng vận LHRH hoặc phẫu thuật) cộng với Docetaxel (75 mg/m² mỗi ba tuần cho đến chín chu kỳ) hoặc điều trị ADT đơn thuần. Kết quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sinh học tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm hóa nội tiết (trung bình 22,9 so với 12,9 tháng, HR 0.7, 95% CI 0,6-0,9). Sống thêm toàn bộ cũng tăng ở nhóm điều trị hóa nội tiết so với ADT đơn thuần nhưng không có ý nghĩa thống kê (trung bình 61 so với 47 tháng, HR 0.9, 95% CI 0,7-1,2).

- Thử nghiệm LATITUDE: 1199 nam giới bị UT TTL giai đoạn di căn, nhạy cảm với điều trị cắt tinh hoàn, mới được chẩn đoán đã được chỉ định ngẫu nhiên cho ADT cộng với Abiraterone Acetate và prednison hoặc ADT cộng với giả dược phù hợp [65]. Bệnh nhân có ít nhất hai trong ba triệu chứng thuộc nhóm nguy cơ cao sau: điểm Gleason ≥ 8 , ít nhất ba tổn thương xương và di căn tạng.

Với trung vị 52 tháng theo dõi, sau 406 trường hợp tử vong ở thời điểm 30 tháng, bệnh nhân được chỉ định dùng ADT cộng với giả dược đã được chuyển qua để nhận ADT cộng với Abiraterone Acetate [68], tỷ lệ sống sót đã tăng đáng kể ở nhóm bệnh nhân được phối hợp Abiraterone Acetate cộng với prednison (tỷ lệ sống trung bình 53,3 so với 36,5 tháng, HR 0,7, 95% CI 0,6 -0,8). Các tiêu chí khác như thời gian tiến triển đau, thời gian tiến triển PSA, thời gian xảy ra biến cố xương, thời gian phải điều trị hóa trị đều

cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm có điều trị phối hợp Abiraterone Acetate cộng với Prednison. Tác dụng phụ ở nhóm điều trị Abiraterone Acetate cao hơn so với nhóm giả dược nhưng đa phần là kiểm soát được.

1.6.2. Các nghiên cứu UT TTL tại Việt Nam.

- Vũ Lê Chuyên, Đào Quang Oánh, Nguyễn Tuấn Vinh và cs (2010) Tầm soát ung thư tuyến tiền liệt: Kết quả bước đầu tại Bệnh viện Bình Dân cho thấy ngưỡng PSA bình thường của nam giới Việt Nam $\leq 4\text{ng/ml}$ và nghi ngờ UT TTL khi $f/t \text{ PSA} < 20\%$.

- Vũ Xuân Huy (2011) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV điều trị nội tiết có kết hợp xạ trị, tại nhóm có di căn xa: tỉ lệ sống tại thời điểm 24 tháng là 58% [5].

- Vũ Lê Chuyên, Nguyễn Tiến Đệ (2014) nghiên cứu kết quả phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt tận gốc cho kết quả là phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt tận gốc trong điều trị UT TTL giai đoạn khu trú là phẫu thuật thường quy, hiệu quả và an toàn, cho tỉ lệ không tái phát sinh hóa là 87,8%

- Vũ Lê Chuyên (2016) Kết quả điều trị sau cắt tuyến tiền liệt tận gốc do ung thư giai đoạn muộn. Y học thành phố HCM; 20(2) 232 – 237. Với kết quả 14 bệnh nhân UT TTL giai đoạn muộn mổ mở ngay từ đầu, 12 bệnh nhân chuyển mổ mở trên 28 bệnh nhân UT TTL giai đoạn muộn mổ nội soi, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị nội tiết sau phẫu thuật trong đó có 11 bệnh nhân điều trị ngắt quãng khi PSA xuống thấp và không có bệnh nhân nào tử vong trong vòng 3 năm.

- Ngô Xuân Thái, Nguyễn Ngọc Hà (2016) Nghiên cứu đặc điểm bệnh ung thư tuyến tiền liệt điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 2011- 2015; Y học Việt Nam tập 445, 130 – 138 cho kết quả tỉ lệ UT TTL giai đoạn di căn khi mới chẩn đoán là 70,7%.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu đã được tiến hành trên 75 bệnh nhân nhân UT TTL giai đoạn IV (di căn hạch và/hoặc di căn xa), được điều trị tại Bệnh viện Hữu Nghị và Bệnh viện K, thu thập số liệu trong thời gian từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 8 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UT TTL bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt.

- Có đầy đủ các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng (công thức máu, sinh hóa máu, chẩn đoán giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, xếp giai đoạn theo AJCC 8th).

- Chỉ số toàn trạng 0, 1, 2

- Chưa được điều trị ADT trước đó

- Có chỉ định điều trị ADT ít nhất 6 tháng

- Được điều trị và theo dõi đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu.

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Giải phẫu bệnh không phải là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt.

- Có bệnh mạn tính trầm trọng đe dọa tính mạng trong thời gian tiến hành nghiên cứu.

- Di căn não

- Có ung thư thứ hai.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: *can thiệp không có nhóm chứng*.

- Tuyển chọn bệnh nhân: Tất cả các bệnh nhân thoả mãn các điều kiện lựa chọn và loại trừ trong nghiên cứu.

- Bệnh nhân được can thiệp điều trị bằng điều trị nội tiết ức chế Androgen: Goserelin Acetate hoặc cắt tinh hoàn ngoại khoa. Nếu cắt tinh hoàn ngoại khoa, bệnh nhân được hẹn tái khám mỗi 3 tháng để đánh giá về lâm sàng, cận lâm sàng. Những bệnh nhân không đến khám sẽ theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại, theo phiếu điều tra.

- Theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị và các yếu tố liên quan đến điều trị

- Thời điểm kết thúc nghiên cứu: kết thúc nghiên cứu khi có một trong các lý do sau:

+ Chết hoặc mất theo dõi

+ Do hết thời gian nghiên cứu.

- Tất cả các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn đều được tiến hành nghiên cứu theo các bước thống nhất (mẫu bệnh án nghiên cứu).

2.2.2. Cỡ mẫu

Số lượng đối tượng nghiên cứu được ước tính theo công thức

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-P}{\varepsilon^2 P}$$

Trong đó:

- n: Cỡ mẫu nghiên cứu
 - $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy, với mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$, tương ứng với độ tin cậy là 95% thì $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$
- p: Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm sau 24 tháng điều trị trong nghiên cứu STEMPEDDE: 84,5% [68]

- ϵ : độ chính xác tương đối (=10%)

$n = \sim 70$ bệnh nhân

Để đảm bảo đủ cỡ mẫu cần thiết và tăng cường độ chính xác của các ước tính, toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu (từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 8 năm 2018) đã được tuyển chọn và đưa vào nghiên cứu. Cụ thể, nghiên cứu đã tuyển chọn và thu thập thông tin từ 75 bệnh nhân UT TTL đủ tiêu chuẩn đến khám và điều trị tại Bệnh viện Hữu Nghị và Bệnh viện K.

2.2.3. Các bước tiến hành

- *Lập bảng thu thập số liệu.*

- *Tiến hành chọn bệnh nhân:* những bệnh nhân UT TTL, có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến được đánh giá xếp giai đoạn IV đủ tiêu chuẩn chọn mẫu.

- *Giải thích cho bệnh nhân và hội chẩn điều trị.*

- *Đánh giá trước điều trị:* Tất cả các bệnh nhân được tìm hiểu các thông tin

- Thông tin chung: tuổi, địa chỉ, tiền sử bản thân, thời gian phát hiện bệnh, các triệu chứng cơ năng và bệnh lý kèm theo.
- Triệu chứng cơ năng: tiểu dắt, tiểu ngắt quãng, tiểu nhiều lần về ban đêm, tiểu khó phải rặn, tia nước tiểu yếu, tiểu nhỏ giọt. Triệu chứng đau (theo WHO)
- Đặc điểm lâm sàng: toàn trạng theo thang điểm của ECOG (phụ lục 1), triệu chứng tiết niệu, triệu chứng do khối u xâm lấn, chèn ép và di căn, tình trạng di căn hạch ngoại vi, bệnh lý kèm theo và mức độ.
- Đặc điểm hoá-sinh và mô bệnh học: nồng độ PSA toàn phần, PSA tự do, nồng độ testosterone, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, định lượng hemoglobin, chức năng gan, chức năng thận và điểm Gleason.

- Các kết quả chẩn đoán hình ảnh: mức độ xâm lấn của khối u (siêu âm, CT và MRI), số vị trí di căn chung và vị trí di căn theo vị trí (gan, phổi, hạch và xương).

- Điều trị: Cắt tinh hoàn ngoại khoa hoặc nội khoa là ngẫu nhiên, tùy thuộc sự đồng thuận của bệnh nhân chấp nhận ưu điểm và nhược điểm của 2 phương pháp.

- Cắt tinh hoàn nội khoa: Bicalutamide 50 mg x 1 viên/ ngày x 10 ngày, sau đó ngừng Bicalutamide và tiêm Goserelin Acetate 3,6 mg/ mỗi 28 ngày, liên tục cho tới hết thời gian nghiên cứu
- Cắt tinh hoàn ngoại khoa + Bicalutamide 50 mg x 1 viên/ngày liên tục cho tới hết thời gian nghiên cứu

Kỹ thuật mổ cắt tinh hoàn ngoại khoa:

Vô cảm bằng gây mê toàn thân hoặc gây tê tủy sống.

Rạch da ngang trên nếp da gấp dưới ổ bụng dưới hoặc rạch trên nếp bẹn từ góc bìu chéo lên trên một góc 45° với đường giữa

Rạch cân cơ chéo lớn thừng tinh tới tận lỗ bẹn nông, không làm thương tổn dây thần kinh chậu bẹn chạy dọc theo thừng tinh.

Bóc tách thừng tinh ở phía sau, cặp thừng tinh và bộc lộ cả khối tinh hoàn lên trên qua vết mổ

Buộc động mạch hạ vị và đẩy túi cùng phúc mạc lên cao vào trong. Cặp thừng tinh và buộc hai nút buộc bằng chỉ không tiêu phía trên nếp thừng tinh, sau đó cắt thừng tinh.

Buộc động mạch tinh và tĩnh mạch tinh ở cao. Kiểm tra lại ống bẹn và cầm máu kỹ ống bẹn và ổ tinh hoàn.

Làm lại ống bẹn bằng cách khâu dây chằng kết hợp với cung đùi và đóng gân cơ chéo lớn.

Đặt ống dẫn lưu phía thấp của bìu trong 48-72 giờ.

Đóng lại da và tổ chức dưới da.

Theo dõi và xử trí tai biến sau mổ cắt tinh hoàn:

+ Chảy máu do cầm máu không kỹ, gây tụ máu: băng ép và theo dõi tiếp nếu máu chảy nhiều phải cầm máu lại.

+ Phù vết mổ: băng kép kết hợp điều trị kháng sinh và chống phù nề

Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học, chức năng gan, thận trước mỗi lần điều trị Goserelin acetate.

Tại các thời điểm 1, 3, 6, 12, 15, 18 và 24 tháng điều trị bệnh nhân được kiểm tra thêm siêu âm bụng, chụp X-Quang phổi và xét nghiệm nồng độ PSA toàn phần, nồng độ testosterone, bạch cầu trung tính để đánh giá kết quả điều trị.

Các thuốc điều trị hỗ trợ được bổ sung trong quá trình điều trị như Zomecta 4mg/ tháng nếu bệnh nhân có di căn xương, Morphin và các giảm đau khác nếu bệnh nhân đau.

Hoàn tất liệu trình điều trị 24 tháng (nếu bệnh nhân vẫn có chỉ định điều trị, bệnh nhân vẫn được điều trị ADT tiếp).

- Đánh giá tình trạng bệnh lúc tái khám:

+ Khám lâm sàng

+ Xét nghiệm PSA, fPSA

+ Siêu âm bụng

+ Chụp X quang phổi

Nếu có nghi ngờ tiến triển/kháng với liệu pháp điều trị, tùy theo vị trí tổn thương nghi ngờ, bệnh nhân sẽ được làm thêm các xét nghiệm khác như CT hay CHT.

Nếu bệnh nhân có tiến triển/kháng với liệu pháp điều trị ADT, bệnh nhân sẽ được điều trị theo phác đồ giai đoạn kháng cắt tinh hoàn hoặc chăm sóc nâng đỡ triệu chứng và tiếp tục theo dõi tình trạng sống sót - tử vong.

- Đánh giá kết quả điều trị:

+ Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ thời bắt đầu điều trị liệu pháp ADT đến lúc tử vong hoặc thời điểm biết tin tức cuối của bệnh nhân (lần tái khám cuối cùng, qua điện thoại hoặc thư) hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân đều được ghi nhận các chỉ số nghiên cứu, điều trị, theo dõi và đánh giá thời gian sống thêm.

- Đối chiếu thời gian sống thêm với các yếu tố sau: tuổi, điểm Gleason, PSA, PSA nadir, thời gian đạt PSA nadir, testosterone và số lượng bạch cầu trung tính

2.2.4. Các biến số nghiên cứu

- Tuổi: Được phân vào các nhóm tuổi sau ≤ 49 ; 50-64; 65-79, ≥ 80 .

- Tần suất (%) các đặc điểm lâm sàng (ví dụ, tỷ lệ đau xương, mất ngủ, tiểu máu, số vị trí di căn...) tại các thời điểm theo dõi.

- Giá trị trung bình (kèm độ lệch chuẩn) của PSA, testosterone, hồng cầu và bạch cầu tại các thời điểm theo dõi. Phân bố tỷ lệ biểu hiện các đặc điểm lâm sàng chính.

- Phân bố tỷ lệ các vị trí di căn.

- Thời gian (tháng) đạt PSA nadir và phân bố giá trị PSA nadir.

- Tỷ lệ đáp ứng PSA : mức giảm nồng độ PSA sau điều trị $\geq 50\%$ nồng độ PSA trước điều trị [69].

- Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng PSA và các đặc điểm lâm sàng (điểm Gleason, đặc điểm di căn và phương pháp điều trị).

- Mối liên quan giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ và các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (điểm Gleason, PSA, PSA nadir, thời gian đạt PSA nadir, testosterone và số lượng bạch cầu trung tính)

**Bảng 2.1. Đánh giá toàn trạng theo ECOG
(Eastern Cooperative Oncology Group)**

- 0: Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần trợ giúp của thuốc giảm đau.
- 1: Hạn chế các hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với trợ giúp của thuốc giảm đau.
- 2: Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm việc được. Có thể ngồi hoặc đi lại khoảng > 50% thời gian thức.
- 3: Chỉ chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ tại giường hoặc ghế > 50% thời gian thức.
- 4: Mất khả năng hoàn toàn không thể thực hiện bất kỳ thao tác chăm sóc bản thân nào và hoàn toàn nằm nghỉ tại giường hoặc ghế.
- 5: Bệnh nhân tử vong

2.2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Nhập số liệu và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 15.0.

Dữ liệu được mô tả bằng những bảng hay biểu đồ.

Phân tích đơn biến được sử dụng để mô tả các đặc điểm của mẫu nghiên cứu (thông tin chung, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị). Phân tích sống sót được sử dụng để ước tính tỷ lệ sống thêm toàn bộ, và đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng đối với tỷ lệ sống thêm.

- So sánh các tỉ lệ: kiểm định χ^2 và Fisher exact, với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.
- So sánh các giá trị trung bình: kiểm định student t-test và hoặc ANOVA.
- So sánh các giá trị trung vị: kiểm định Wilcoxon rank-sum

- Phân tích sống sót:

- Ước tính tỷ lệ sống thêm: phương pháp Kaplan-Meier.
- Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm: kiểm định Logrank (đơn biến) và mô hình hồi quy tỷ suất nguy cơ Cox (đa biến).

2.2.6. Một số định nghĩa được sử dụng trong nghiên cứu

- **Sống thêm toàn bộ:** được tính từ thời điểm chẩn đoán đến lúc tử vong hoặc thời điểm biết tin tức cuối của bệnh nhân (lần tái khám cuối cùng hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu).

- **PSA nadir:** được định nghĩa là giá trị PSA thấp nhất, gần như triệt tiêu sau khi kết thúc một liệu pháp điều trị (ví dụ tia xạ triệt căn/ phẫu thuật triệt căn).

- **TNT (time to nadir):** được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị ADT đến khi PSA đạt mức thấp nhất được ghi nhận lần đầu tiên [27].

- **PSA response:** được định nghĩa là giá trị PSA thấp nhất, sau đó PSA bắt đầu tăng trở lại trong quá trình điều trị ADT (PSA nadir khi điều trị ADT) [27].

2.2.7. Đạo đức y học

Đề tài nghiên cứu được hội đồng chấm đề cương Trường Đại học Y Hà Nội thông qua. Đây là công trình nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của một phác đồ đã được áp dụng điều trị từ vài thập kỷ, hiện vẫn được sử dụng phổ biến trên thế giới và Việt Nam, không ảnh hưởng về mặt thể chất và tinh thần của bệnh nhân. Việc tham gia vào nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện. Bệnh nhân được tư vấn và giải thích kỹ trước khi tiến hành điều trị, và hoàn toàn chủ động quyết định có đồng ý điều trị hay không.

Các rủi ro có thể gặp phải trong quá trình tham gia nghiên cứu:

Các phản ứng rất hiếm gặp: Đau khớp, nổi mẩn trên da, tăng hoặc hạ huyết áp thoáng qua, thâm tím nhẹ ở vùng tiêm chích dưới da, nói chung các phản ứng này rất nhẹ và ít gặp, thường tự giảm mà không cần phải can thiệp bằng hoặc ngưng dùng Goserelein acetate.

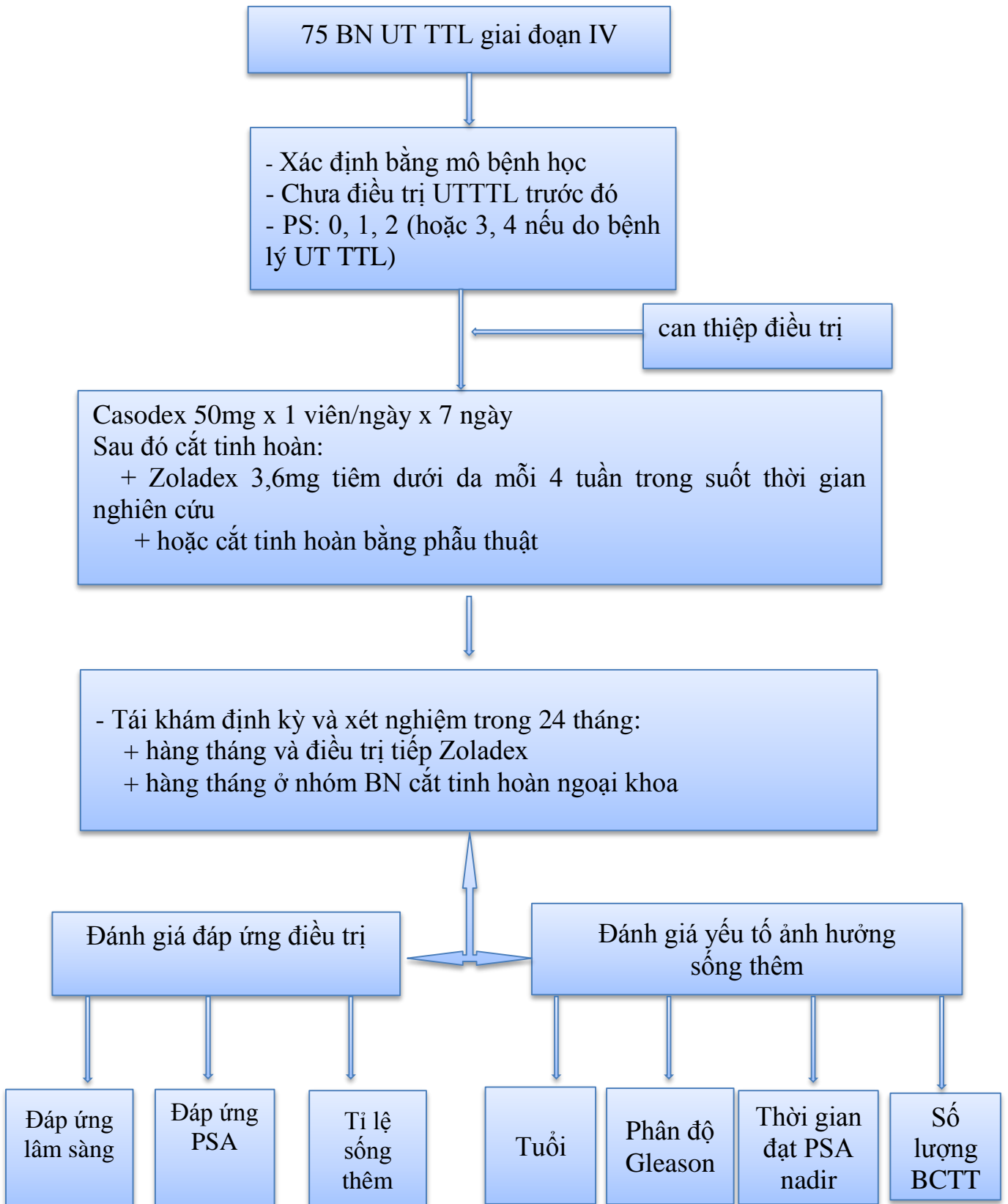
Các phản ứng do ảnh hưởng dược lý (giảm testosterone) ở nam giới bao gồm: nóng bừng mặt, vã mồ hôi, suy giảm tinh dục, hiếm khi cần phải ngưng điều trị. Mật chất khoáng của xương hoặc đôi khi sưng và căng đau ở vú.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, không có bệnh nhân nào xảy ra tai biến do thuốc dẫn tới giảm liều hoặc ngưng điều trị.

Nguyên tắc bảo mật thông tin:

Toàn bộ thông tin cá nhân của người tham gia nghiên cứu này đều được mã hoá và giữ kín. Nghiên cứu chỉ báo cáo các kết quả tổng hợp của mẫu nghiên cứu mà không sử dụng bất cứ thông tin cá nhân nào.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 8 năm 2018, 75 bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV đã được tuyển chọn tham gia nghiên cứu, với tuổi trung bình là $71,8 \pm 7,7$ năm.

Bảng 3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

	n (75)	(%)
Tuổi, năm (Mean, SD)	$71,8 \pm 7,7$	
Nhóm tuổi		
≤ 49	1	1,3
50-64	10	13,3
65-79	56	74,7
≥ 80	8	10,7
Mắc bệnh mạn tính kèm theo	37	49,3
Tăng huyết áp	17	22,7
Đái tháo đường	9	12,0
Viêm, loét dạ dày	2	2,7
Bệnh khác	9	12,0
Phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt		
Đã phẫu thuật	22	29,3
Chưa phẫu thuật	53	70,7
Tiền sử mắc ung thư trong gia đình	2	2,7
Phân loại theo điểm Gleason		
≤ 8	28	37,3
> 8	47	62,7

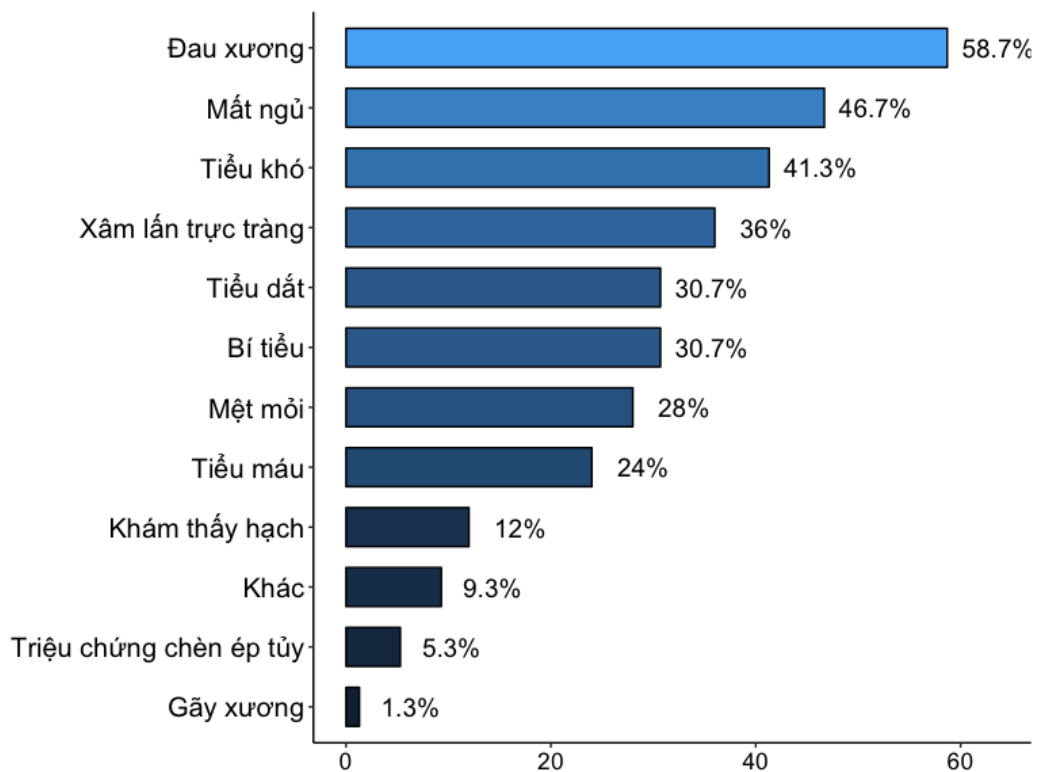
Nhận xét:

- Nhóm tuổi 65 đến 79 chiếm tỷ lệ cao nhất: 74,7%, và chỉ có 1 bệnh nhân dưới 50 tuổi.

- Gần 50% bệnh nhân mắc bệnh mạn tính kèm theo như tăng huyết áp (22,7%), Đái tháo đường (12,0%) và viêm loét dạ dày (2,7%).

- 62.7% bệnh nhân có phân độ Gleason > 8.

- 29.3% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt trước khi điều trị liệu pháp ức chế androgen.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ biểu hiện một số đặc điểm lâm sàng chính

Nhận xét:

- Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau xương 58,7%, mất ngủ 46,7%, các triệu chứng đường tiểu gặp ở 40% bệnh nhân. Số bệnh nhân có hạch trên thăm khám lâm sàng là 12%.

Bảng 3.2. Các triệu chứng tiết niệu

	Tổng (n = 75)	Tình trạng phẫu thuật		p
		Chưa PT (n =53)	Đã PT (n =22)	
Bí tiểu	23 (30,7%)	13 (24,5%)	10 (45,5%)	0,130
Tiểu dắt	23 (30,7%)	16 (30,2%)	7 (31,8%)	1,000
Tiểu khó	31 (41,3%)	21 (39,6%)	10 (45,5%)	0,834
Tiểu máu	18 (24,0%)	13 (24,5%)	5 (22,7%)	1,000
Hồng cầu niệu	26 (34,7%)	20 (37,7%)	6 (27,3%)	0,548

Nhận xét:

Các triệu chứng đường tiểu trong nhóm nghiên cứu chủ yếu là triệu chứng tắc nghẽn (bí tiểu 30,7%; tiểu khó 41,3%). Triệu chứng kích thích đường tiểu (tiểu nhiều lần về đêm, tiểu rất) chiếm tỷ lệ 30,7%

Bảng 3.3. Đặc điểm di căn hạch và chèn ép tủy sống qua khám lâm sàng

	Tổng (n=75)
Khám thấy hạch	9 (12,0%)
Vị trí hạch thường gặp:	
<i>Hạch bẹn</i>	3 (4,00%)
<i>Hạch cổ</i>	3 (4,00%)
<i>Hạch thượng đòn</i>	1 (1,33%)
<i>Dấu hiệu chèn ép tủy</i>	4 (5,33%)
Vị trí và mức độ chèn ép:	
<i>Liệt 2 chân</i>	1 (1,33%)
<i>Tê 2 chân</i>	3 (4,0%)

Nhận xét:

Tỉ lệ di căn hạch trên lâm sàng là 12%, tỉ lệ phát hiện hạch ngoại vi (hạch bẹn, hạch thượng đòn) là 14%. Có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu bị liệt 2 chi dưới ở thời điểm đến khám (1,33%).

Bảng 3.4. Đặc điểm khối u qua thăm trực tràng bằng tay và chẩn đoán hình ảnh

	Tổng (n = 75)	Tình trạng phẫu thuật TTL		p
		Chưa PT (n =53)	Đã PT (n =22)	
Thăm trực tràng bằng tay				
Không sờ thấy u	27 (36,0%)	18 (34,0%)	9 (40,9%)	0,782
Có nhân cứng	21 (28,0%)	14 (26,4%)	7 (31,8%)	
Xâm lấn/hẹp lòng trực tràng	27 (36,0%)	21 (39,6%)	6 (27,3%)	
Siêu âm/CT/MRI				
1-2	29 (38,7%)	20 (37,7%)	9 (40,9%)	0,199
3-4	12 (16,0%)	9 (17,0%)	3 (13,6%)	
5-6	34 (45,3%)	24 (45,3%)	10 (45,5%)	

(Mức độ xâm lấn của khối u qua siêu âm/CT/MRI: 1: khu trú 1 thùy; 2: khu trú 2 thùy; 3: xâm lấn túi tinh 1 bên; 4: xâm lấn túi tinh 2 bên; 5: xâm lấn rộng; 6: đã phẫu thuật 1 phần)

Nhận xét:

- Phần lớn bệnh nhân đến viện khám có nhân cứng hoặc u to gây hẹp lòng trực tràng qua thăm trực tràng bằng tay (64%), tỉ lệ này phát hiện u xâm lấn túi tinh hoặc xâm lấn rộng trên chẩn đoán hình ảnh là 61,3%.

- Tuy vậy, vẫn có một tỉ lệ nhất định tổn thương không sờ thấy qua thăm khám lâm sàng (36%).

- Không có sự khác biệt về đặc điểm khối u qua thăm khám trực tràng và chẩn đoán hình ảnh giữa nhóm đã PT và chưa PT một phần TTL.

Bảng 3.4. Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

	Tổng	Tình trạng phẫu thuật		p
		Chưa PT Trung bình (SD)	Đã PT Trung bình (SD)	
PSA (ng/mL)	219 (359)	211 (355)	240 (377)	0,759
fPSA (ng/mL)	61,1 (106)	53,3 (99,3)	79,8 (121)	0,372
Testosterone (ng/ml)	1,75 (4,33)	1,55 (4,20)	2,23 (4,69)	0,559
Hồng cầu (T/l)	4,24 (0,70)	4,22 (0,70)	4,31 (0,70)	0,578
Bạch cầu TT (G/l)	7,14 (3,91)	7,45 (4,06)	6,41 (3,49)	0,273
Hemoglobin (g/l)	133 (18,8)	131 (19,5)	136 (16,7)	0,248
Tiểu cầu (G/l)	342 (192)	347 (183)	330 (217)	0,755

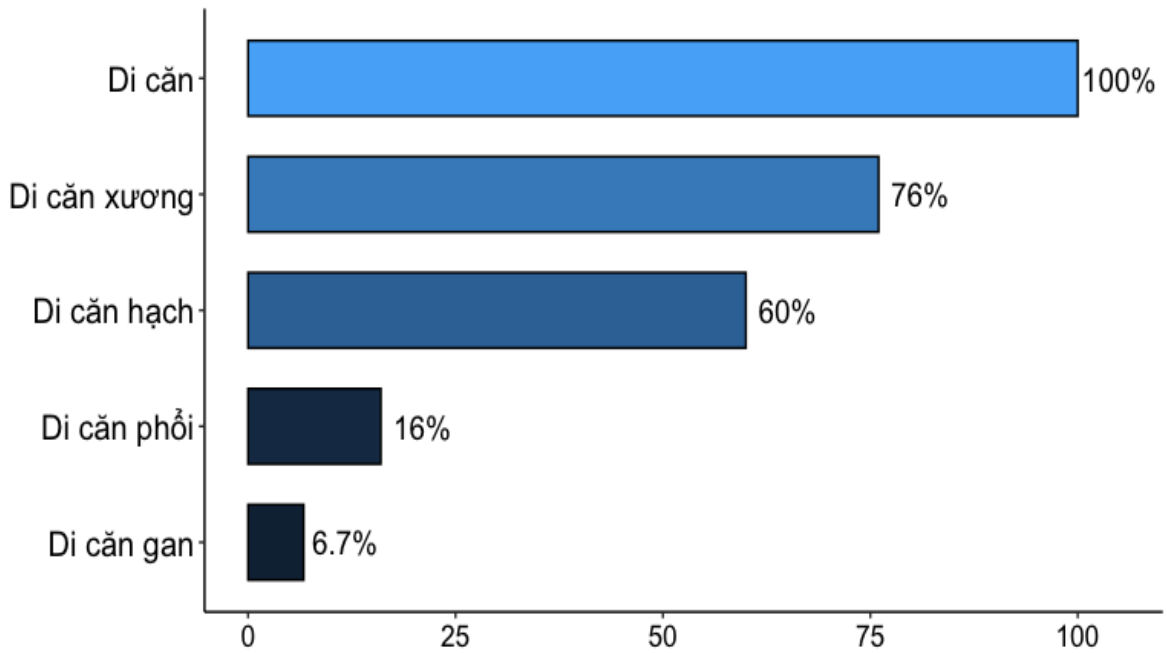
Nhận xét:

- Bệnh nhân UT TTL trong nghiên cứu có nồng độ PSA cao. PSA trung bình là 219,2 ng/ml. PSA ở nhóm đã phẫu thuật 1 phần tuyến tiền liệt cao hơn hẳn ở nhóm chưa phẫu thuật (240 ng/ml so với 211 ng/ml).

- Mức Testosterone trung bình là 1,75 ng/dl. Chức năng gan thận của bệnh nhân trong giới hạn bình thường. Không có bệnh nhân nào trước chẩn đoán cũng như trong quá trình điều trị bị suy thận trầm trọng.

- BCTT trong nghiên cứu này là 7,14 G/l. Bệnh nhân chưa phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt có BCTT trung bình là 7,45 G/l, nhóm đã phẫu thuật có BCTT thấp hơn (6,41 G/l, p = 0,273).

- Bệnh nhân trong nghiên cứu không bị thiếu máu với hồng cầu trung bình 4,24 T/l và huyết sắc tố trung bình là 133 g/l, không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân đã phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt với nhóm chưa phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt.



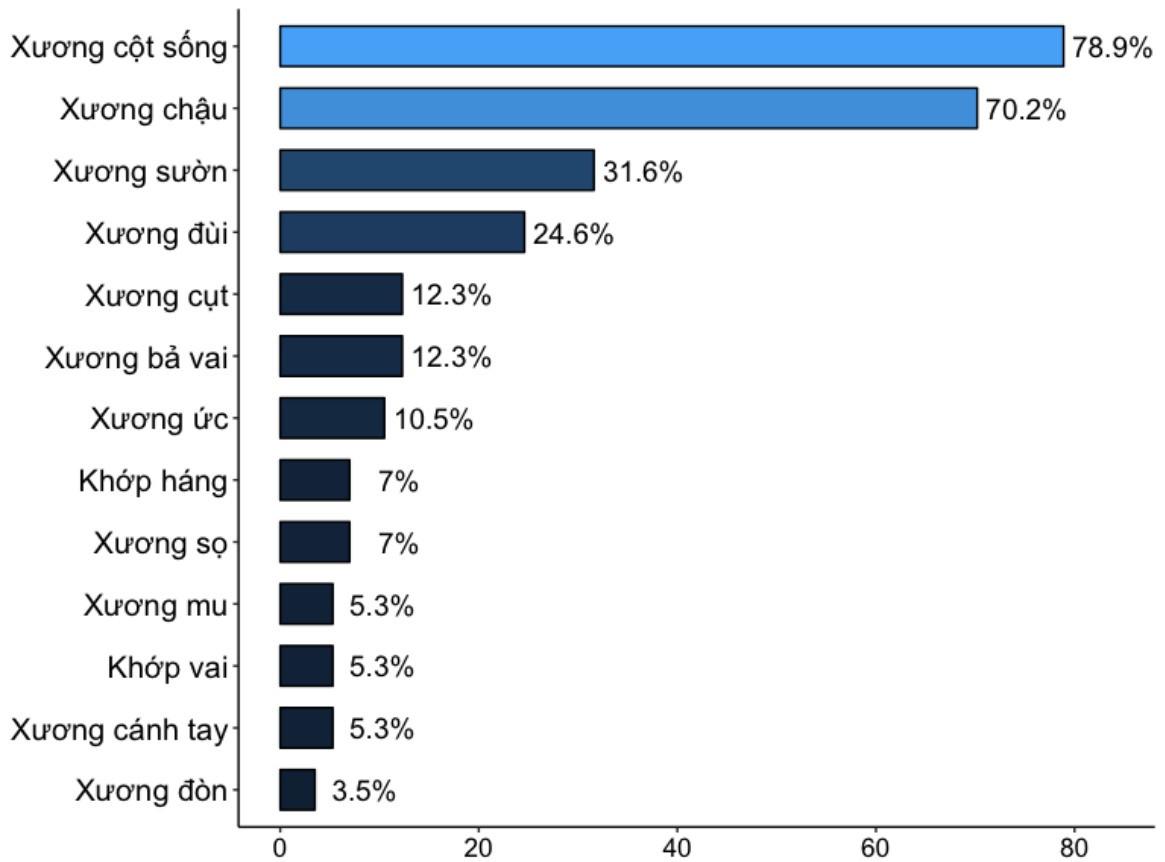
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm di căn

Nhận xét:

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi xương là vị trí di căn thường gặp nhất chiếm 76% bệnh nhân, di căn hạch 60%, di căn phổi và gan ít gặp hơn (16% và 6,7%).

Bảng 3.6. Đặc điểm di căn xương

	Tổng (n=57)	Tình trạng phẫu thuật TTL		p
		Chưa PT (n=41)	Đã PT (n=16)	
Số vị trí di căn xương trung bình (SD)	2,74 ± 1,70	3,02 ± 1,77	2,00 ± 1,26	0,019
<i>Số vị trí di căn:</i>				
1	18 (31,6%)	10 (24,4%)	8 (50,0%)	
2-3	22 (38,6%)	16 (39,0%)	6 (37,5%)	0,094
4+	17 (29,8%)	15 (36,6%)	2 (12,5%)	

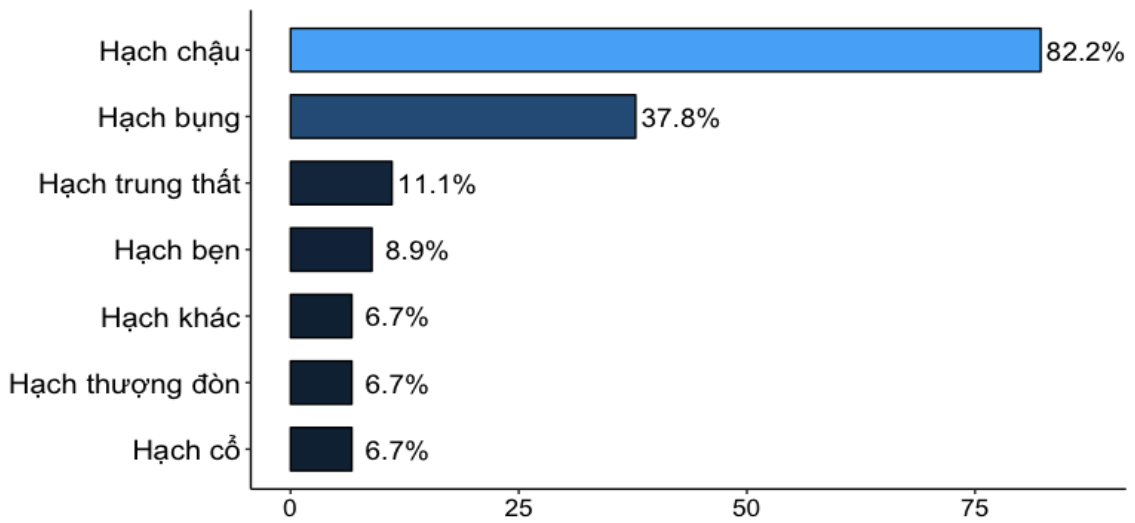


Biểu đồ 3.3. Phân bố các vị trí di căn xương

Nhận xét:

- 76,0% bệnh nhân UT TTL giai đoạn muộn có di căn xương, trong số đó 68,4% là tổn thương đa ổ (từ 2 ổ trở lên), các vị trí thường gặp nhất là xương cột sống 78,9%, tiếp đó là xương chậu 70,2%, xương sườn 31,6%. Các vị trí khác như xương cùng cụt, khớp háng, xương mu... ít gặp hơn với tỉ lệ 3,5% - 12,3%.

- Trong nghiên cứu này, di căn xương của UT TTL gặp tỷ lệ lớn hơn ở nhóm bệnh nhân chưa phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt ($P > 0,05$).



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm di căn hạch

Nhận xét:

- 45/75 bệnh nhân (60%) có di căn hạch.
- Di căn hạch vùng (hạch chậu 49.3%), di căn xa, chủ yếu là hạch chủ bụng (22.7%), chỉ có 1 trường hợp di căn hạch thượng đòn và 1 trường hợp di căn hạch cổ.

Bảng 3.7. Đặc điểm di căn tạng

	Tổng (n = 75)	Chưa PT (n =53)	Đã PT (n =22)	P
Di căn phổi	12 (16,0%)	7 (13,2%)	5 (22,7%)	0,318
Di căn gan	5 (6,7%)	4 (7,6%)	1 (4,6%)	1,000
Số vị trí di căn gan				
1	3 (4,0%)	3 (5,7%)	0 (0,0%)	0,328
2	1 (1,3%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	
3+	1 (1,33%)	0 (0,00%)	1 (4,55%)	

Nhận xét:

- Tỷ lệ di căn phổi gặp ở 16% bệnh nhân và di căn gan là 6,67%.
- Tình trạng di căn gan và số vị trí di căn gan cao hơn ở nhóm bệnh nhân chưa phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

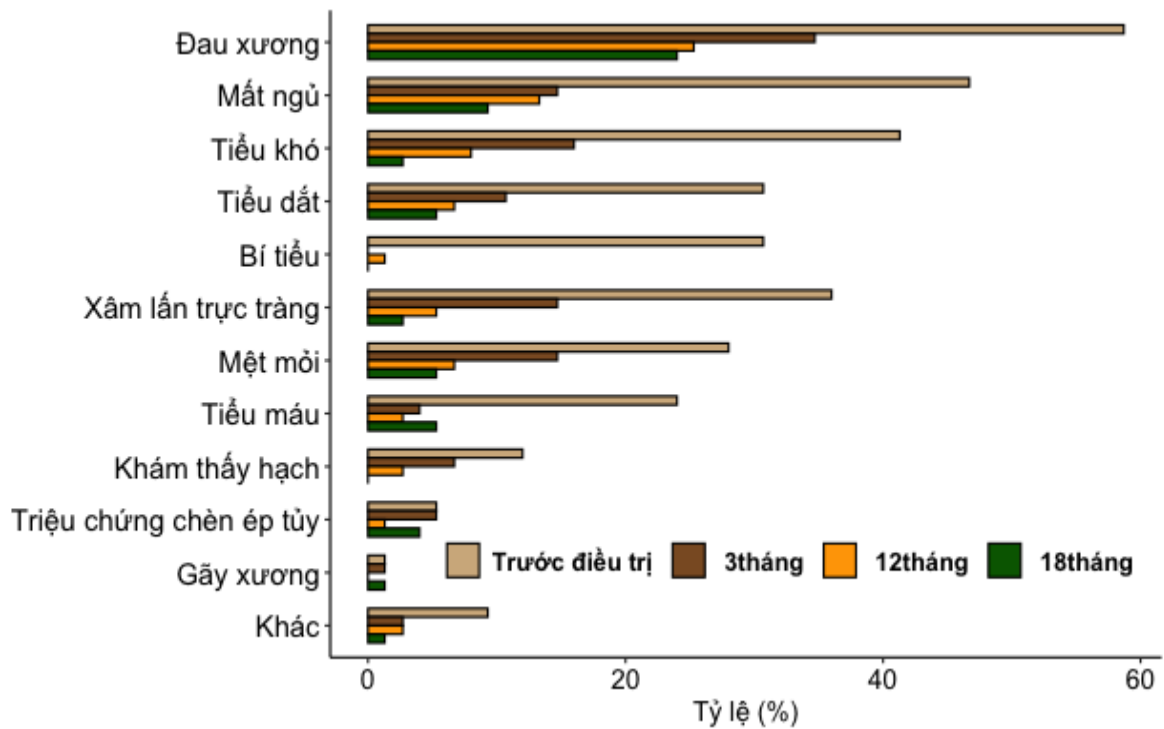
Bảng 3.8. Phương pháp cắt tinh hoàn

		Tổng/ tỉ lệ %	Chưa PT	Đã PT
		(n = 75)	(n =53)	(n =22)
Cắt tinh hoàn	Ngoại khoa	39 (52,0%)	25 (47,2%)	14 (63,6%)
	Nội khoa	36 (48%)	28 (52,8%)	8 (34,4%)

Nhận xét:

- Kết quả của nghiên cứu này có 52% bệnh nhân lựa chọn phương pháp cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật, 48% bệnh nhân lựa chọn cắt tinh hoàn nội khoa.

3.1.3. Đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng



Biểu đồ 3.5. Diễn biến lâm sàng sau điều trị 3, 12 và 18 tháng

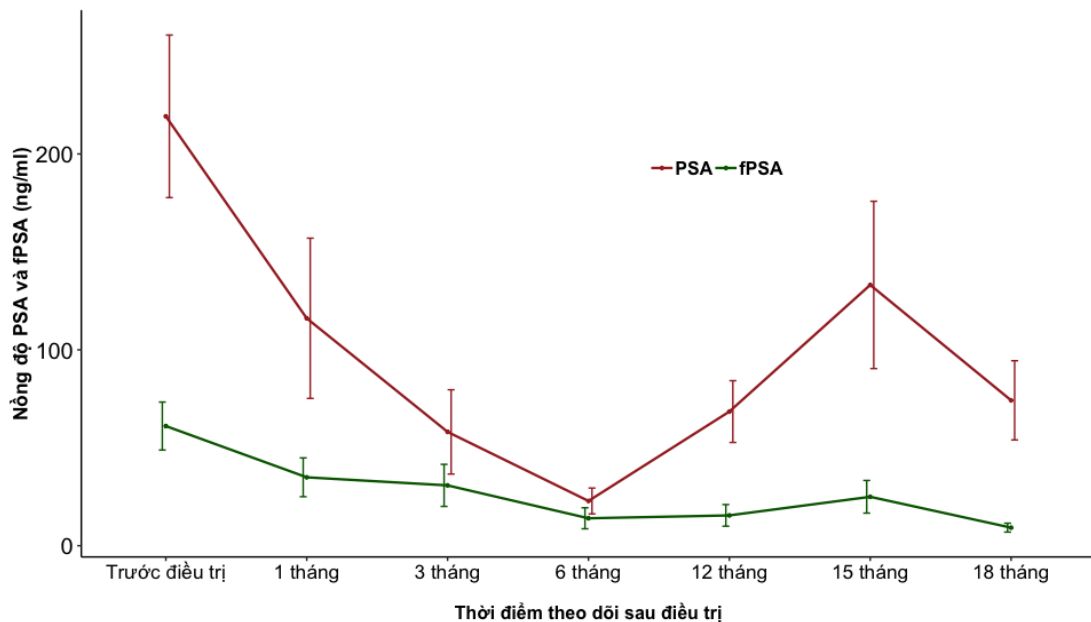
Nhận xét:

Triệu chứng lâm sàng thường gặp tại thời điểm chẩn đoán là đau xương 58,7%, mất ngủ 46,7%, các triệu chứng đường tiểu gặp ở 40% bệnh nhân.

- Sau 3 tháng điều trị, các triệu chứng cũng giảm rõ rệt so với trước điều trị với các triệu chứng gặp với mức độ nhiều nhất là đau xương, mất ngủ, mệt mỏi, tiểu khó và u xâm lấn trực tràng.

- Sau 12 tháng, triệu chứng đau xương vẫn còn và mức độ giảm ít hơn so với thời điểm 3 tháng.

- Sau 18 tháng điều trị, triệu chứng đau xương vẫn là triệu chứng thường gặp nhất, tuy nhiên triệu chứng đường tiểu tại thời điểm 18 tháng chỉ còn chiếm tỉ lệ nhỏ.



PSA	Trước điều trị	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
fpsa	61.1 ± 106.1	34.9 ± 85.8	30.8 ± 93	14 ± 46.5	15.5 ± 47.8	25 ± 72.2	9.2 ± 19.6
psa	219.2 ± 359.4	116.1 ± 354.3	58.1 ± 186.3	22.8 ± 57.1	68.5 ± 136.6	133.1 ± 369.8	74.2 ± 175.2

Biểu đồ 3.6. Diễn biến của trung bình nồng độ PSA và fPSA sau điều trị

Nhận xét:

- Nồng độ PSA trung bình của nhóm BN nghiên cứu rất cao (219,9 ng/ml).
- PSA của bệnh nhân đạt thấp nhất tại thời điểm 6 tháng điều trị ADT (22,8ng/ml)

Bảng 3.9. Thời điểm xuất hiện PSA nadir

Thời gian điều trị (tháng)	Tỷ lệ bệnh nhân đạt PSA nadir, n (%)
Sau 1 tháng	8 (10,7)
Sau 3 tháng	12 (16,0)
Sau 6 tháng	20 (26,7)
Sau 12 tháng	15 (20,0)
Sau 15 tháng	11 (14,7)
Sau 18 tháng	15 (20,0)

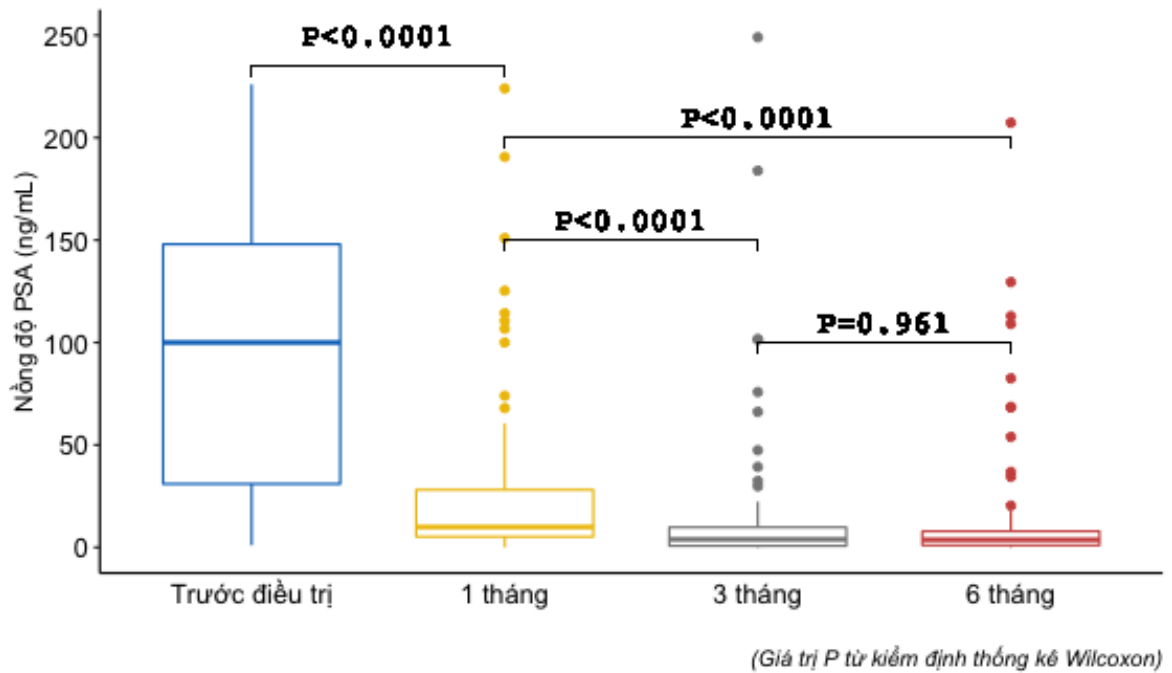
Nhận xét:

53,4% bệnh nhân đạt PSA thấp nhất dưới 6 tháng, 20% bệnh nhân đạt dưới 12 tháng, sau đó có xu hướng tăng trở lại.

Bảng 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng PSA^(*)

Thời gian điều trị (tháng)	Không đáp ứng, n (%)	Đáp ứng, n (%)
Sau 1 tháng	22 (29,3%)	53 (70,7%)
Sau 3 tháng	15 (20,0%)	60 (80,0%)
Sau 6 tháng	14 (18,7%)	61 (81,3%)
Sau 12 tháng	21 (28,0%)	54 (72,0%)
Sau 15 tháng	26 (34,7%)	49 (65,3%)
Sau 18 tháng	25 (33,3%)	50 (66,7%)

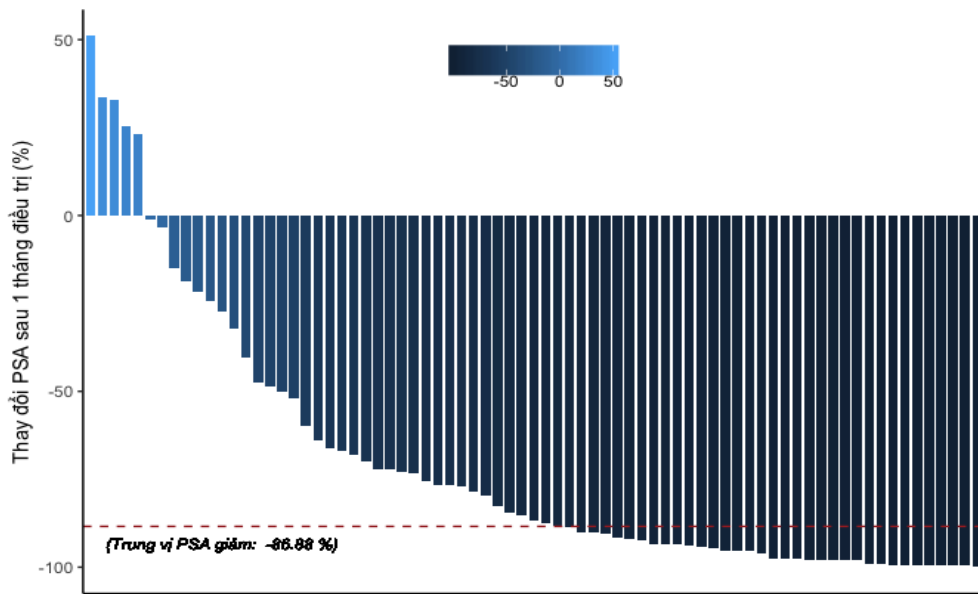
^(*) Đáp ứng PSA: mức giảm nồng độ PSA sau điều trị $\geq 50\%$ nồng độ PSA trước điều trị [69]



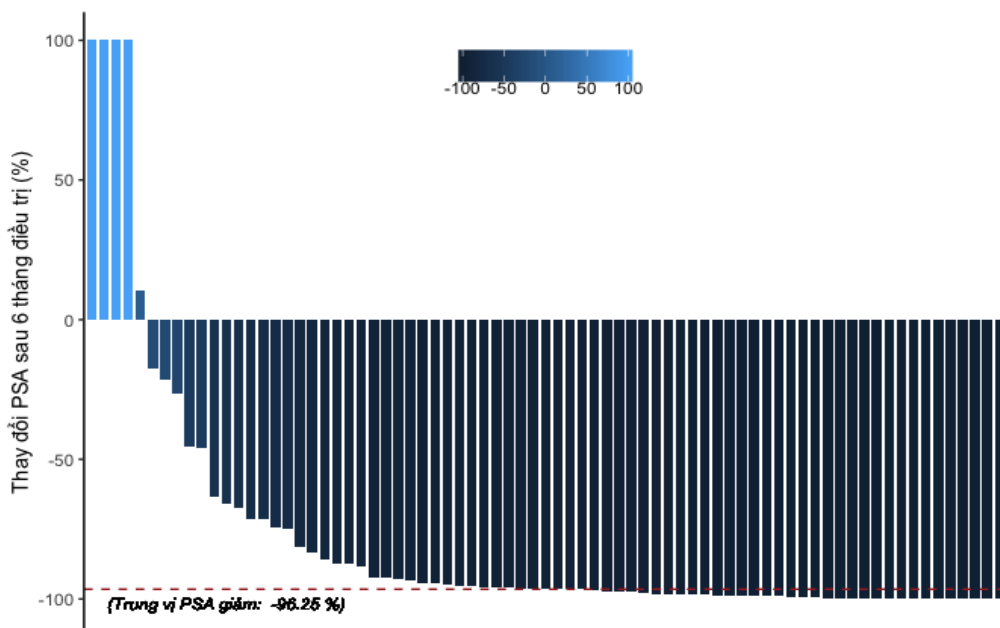
Biểu đồ 3.7. Mức giảm PSA

Nhận xét:

- Sau điều trị ADT 1 tháng, có 70,7% bệnh nhân giảm PSA $\geq 50\%$ có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,0001$).
- PSA tiếp tiếp tục giảm tại thời điểm sau điều trị 3 tháng (80% bệnh nhân giảm PSA $\geq 50\%$) ($p < 0,0001$).
- Tại thời điểm 6 tháng điều trị nội tiết, số lượng bệnh nhân giảm PSA $\geq 50\%$ là cao nhất (81,3%), sau đó, PSA có xu hướng tăng trở lại.



Biểu đồ 3.8. Giảm PSA sau 1 tháng điều trị ADT

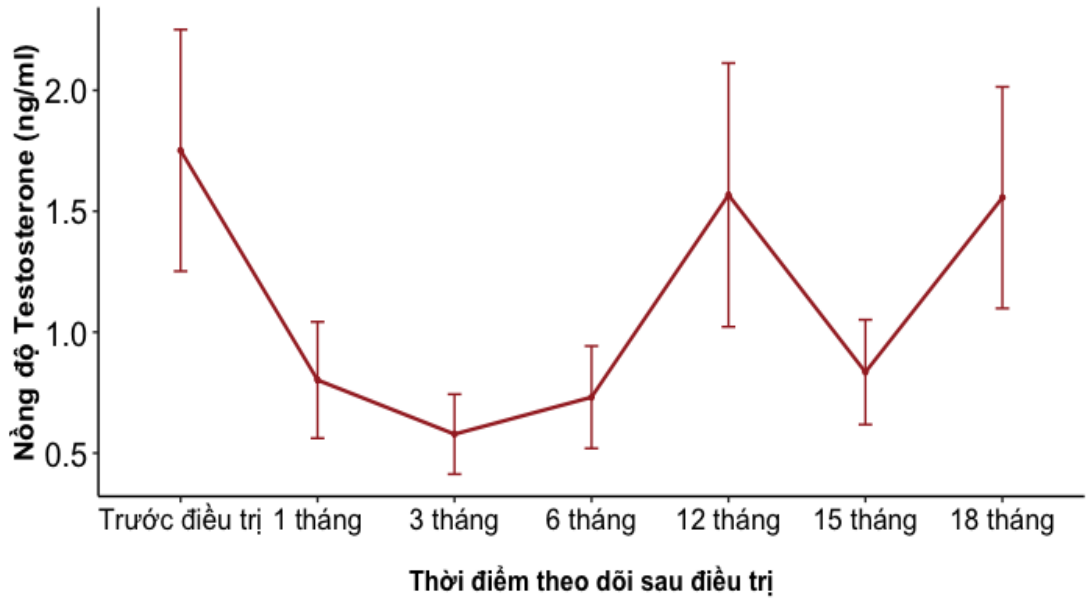


Biểu đồ 3.9. Giảm PSA sau 6 tháng điều trị ADT

Nhận xét:

- Trên Biểu đồ 3.8: hầu hết bệnh nhân có đáp ứng PSA, với trung vị giảm là 86,9%. Tuy nhiên, chỉ có khoảng một nửa số bệnh nhân đạt mức giảm này. Ngược lại, vẫn có 5 bệnh nhân có mức PSA tăng so với trước điều trị.

- Sau 6 tháng điều trị, 70/75 bệnh nhân có đáp ứng PSA, với trung vị giảm 96,3%. Hầu hết các bệnh nhân đều đạt mức giảm này (Biểu đồ 3.9).

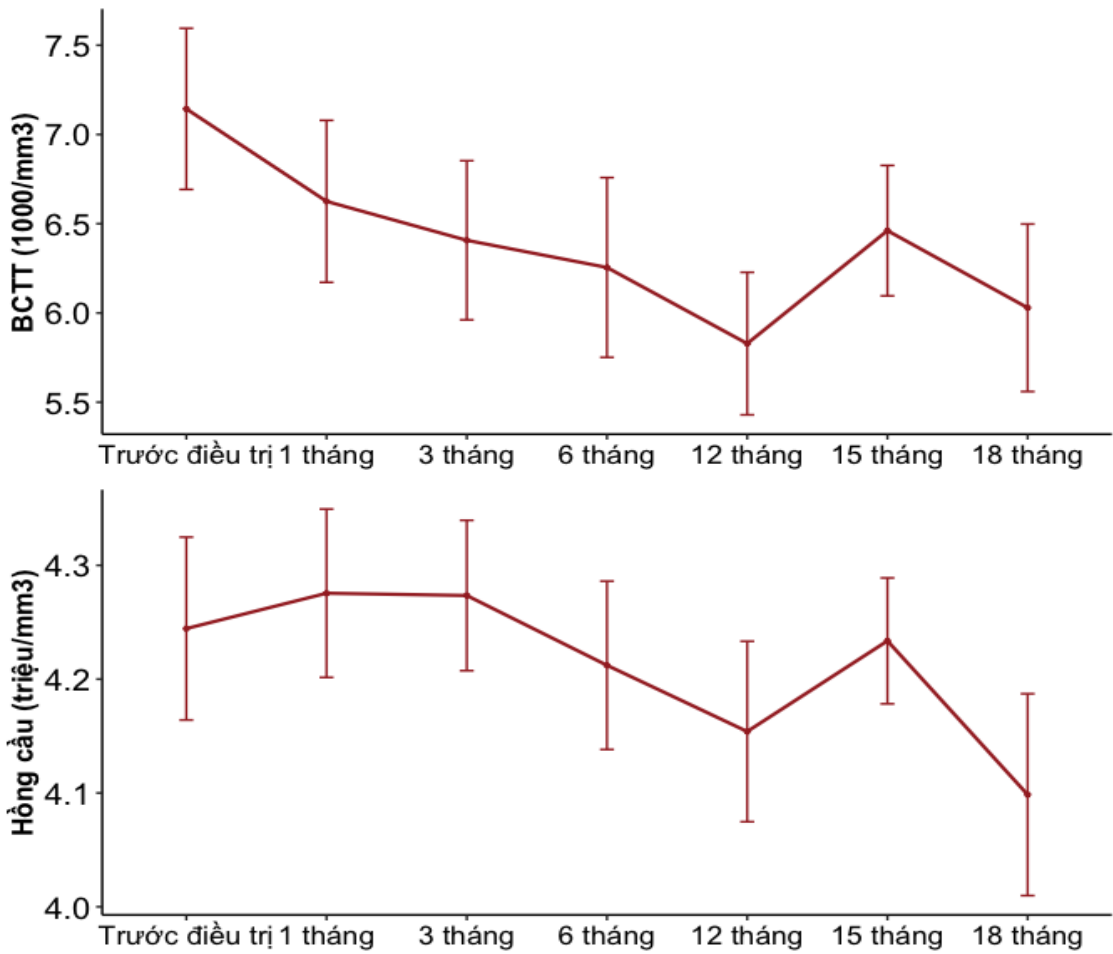


	Trước điều trị	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
Testosterone	1.8 ± 4.3	0.8 ± 2.1	0.6 ± 1.4	0.7 ± 1.8	1.6 ± 4.7	0.8 ± 1.9	1.6 ± 4

Biểu đồ 3.10. Diễn biến của nồng độ Testosterone sau điều trị

Nhận xét:

Testosterone trung bình trong nghiên cứu là 1,8 ng/ml, giảm thấp nhất tại thời điểm 3 tháng (0,6 ng/ml) và tăng trở lại sau 6 tháng.



Biểu đồ 3.11. Thay đổi các chỉ số hóa sinh sau điều trị

Nhận xét:

- Bạch cầu trung tính trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu giảm dần theo thời gian điều trị ADT, giảm thấp nhất tại thời điểm 12 tháng. Tuy nhiên, số lượng BCTT của các bệnh nhân này đều nằm trong giới hạn bình thường (Biểu đồ 3.10).

- Tương tự, số lượng hồng cầu có xu hướng giảm trong 18 tháng điều trị, tuy nhiên vẫn nằm trong giới hạn bình thường (> 4 T/l (triệu/mm³)) (Biểu đồ 3.11).

Bảng 3.11. Tỷ lệ đáp ứng PSA và đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng		Tỷ lệ đáp ứng PSA							
		Sau 1 tháng		Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
		(%)	p	(%)	p	(%)	p	(%)	p
Phẫu thuật 1 phần TTL	Chưa PT	68,1%		78,7%		80,9%		74,5%	
	Đã PT	75,0%	0,708	82,1%	0,952	82,1%	1	67,9%	0,726
	≤64	70,0%		80,0%		100,0%		80,0%	
Nhóm tuổi	65-79	73,2%	0,426	80,4%	0,912	76,8%	0,356	69,6%	0,933
	≥80	62,5%		75,0%		87,5%		75,0%	
Phân độ Gleason	≤8	72,3%		74,5%		83,0%		72,3%	
	>8	67,9%	0,881	89,3%	0,210	78,6%	0,867	71,4%	1,00
Bạch cầu trung tính	Giảm	61,5%		80,0%		70,4%		68,0%	
	Không giảm	75,5%	0,318	80,0%	1	87,5%	0,129	74,0%	0,785

Nhận xét:

Từ kết quả của bảng 3.11, quan sát tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng thấy PSA có xu hướng giảm nhiều hơn và sớm hơn ở nhóm bệnh nhân < 80 tuổi, đặc biệt là dưới 65 tuổi. Xu hướng này cũng gặp ở bệnh nhân có Gleason > 8. Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ giảm PSA giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.12. Tỷ lệ đáp ứng PSA và phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	Tỷ lệ đáp ứng PSA							
	Sau 1 tháng		Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
	(%)	HR (95% CI)	(%)	HR (95% CI)	(%)	HR (95% CI)	(%)	HR (95% CI)
Cắt tinh hoàn nội khoa	69,8%	1	79,4%	1	81,7%	1	72,2%	1
Cắt tinh hoàn ngoại khoa	75,0%	1,13 (0,55;2,32)	85,7%	1,17 (0,5;2,72)	75,0%	0,85 (0,27;2,7)	66,7%	0,87 (0,21; 3,58)
Cắt tinh hoàn	65,2%	1	79,5%	1	83,7%	1	74,5%	1
Cắt tinh hoàn + Casodex	79,3%	1,41 (0,82; 2,43)	80,6%	1,03 (0,62; 1,72)	78,1%	0,87 (0,52; 1,45)	67,9%	0,85 (0,49;1,49)

(Các giá trị P từ mô hình hồi quy tỷ suất nguy cơ (Cox regression) >0,05)

Nhận xét:

- Ở nhóm cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật nồng độ PSA có xu hướng giảm mạnh và sớm hơn nhóm còn lại, tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng PSA cao nhất ở tháng thứ 3 (85,7%), trong khi ở nhóm cắt tinh hoàn nội khoa, tỷ lệ này đạt đỉnh ở tháng thứ 6 (81,7%).

- Bệnh nhân có điều trị cắt tinh hoàn phối hợp cùng với Casodex cũng có tỷ lệ đáp ứng PSA đạt đỉnh ở tháng thứ 3, trong khi nhóm còn lại đạt đỉnh ở tháng thứ 6.

- Từ tháng thứ 6 trở đi, tỷ lệ đáp ứng PSA ở tất cả các nhóm đều có xu hướng giảm.

- Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng PSA giữa nhóm cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật và cắt tinh hoàn bằng nội khoa không có ý nghĩa thống kê. Tương tự, sự khác biệt này giữa nhóm có và không có điều trị casodex cũng không có sự khác biệt.

Bảng 3.13. Tỷ lệ đáp ứng PSA và đặc điểm di căn

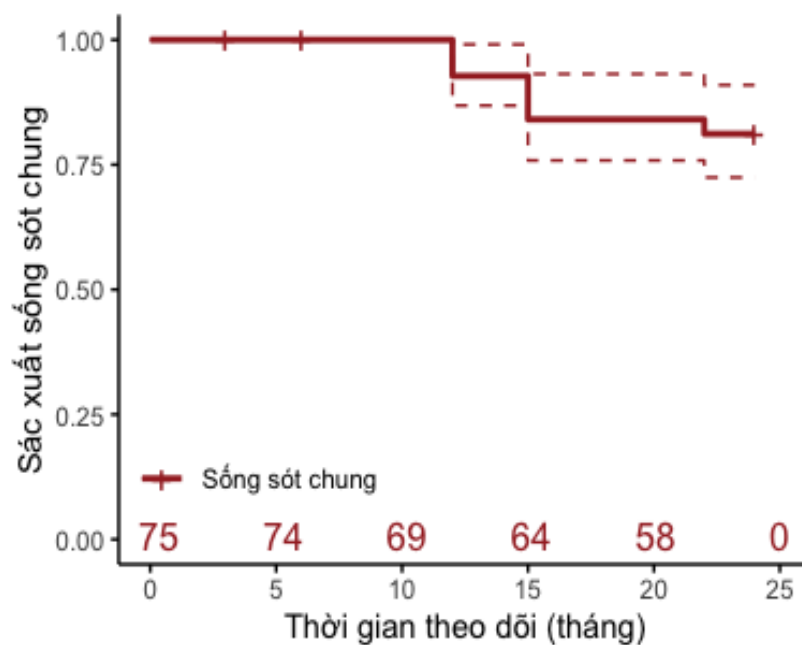
Đặc điểm di căn	Tỷ lệ đáp ứng PSA							
	Sau 1 tháng		Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
	(%)	p	(%)	p	(%)	p	(%)	p
Di căn phổi								
Không	73,1%	0,223	79,7%	1	79,4%	0,336	71,4%	1
Có	50,0%		83,3%		100%		80,0%	
Di căn gan								
Không	71,2%	0,503	79,2%	1	80,6%	1	71,6%	1
Có	50,0%		100%		100%		100%	
Số vị trí di căn hạch								
<2	74,1%	0,449	82,0%	1	80,3%	1	73,4%	0,489
≥2	61,9%		71,4%		85,7%		63,6%	
Số vị trí di căn xương								
<2	68,1%	0,824	78,7%	1	80,4%	1	71,4%	0,101
2-3	78,6%		81,2%		81,2%		50,0%	
>3	71,4%		83,3%		84,6%		100%	

Nhận xét:

- PSA có xu hướng giảm nhiều ở nhóm bệnh nhân di căn so với nhóm còn lại, và cũng giảm nhiều nhất ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng giống nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.2. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ



Thời gian (tháng)	Tiếp tục tham gia NC (n)	Bỏ điều trị (n)	Tử vong (n)	Tỷ lệ sống sót (%)	95%CI
6	75	5	0	100,0	-
12	69	0	5	92,8	(86,8, 99,1)
15	64	0	6	84,1	(75,8, 93,2)
22	58	0	2	81,2	(72,4, 90,9)
24	56	56	0	81,2	(72,4, 90,9)

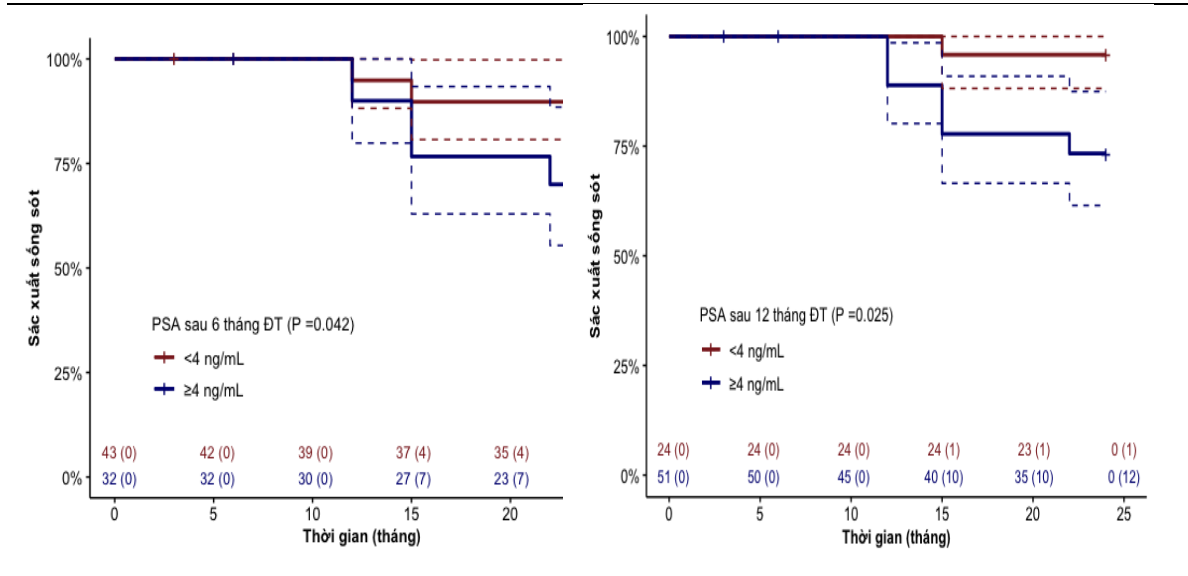
Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ sống thêm

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống sót ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 92,8% (95%CI: 86,8; 99,1) và 81,2% (95%CI: 72,4; 90,9)

3.2.2. Một số yếu tố liên quan tới sống thêm

3.2.2.1. PSA và sống thêm



Thời điểm xét nghiệm	PSA trung vị (ng/ml)	Tỷ lệ sống sót (%) (95%CI) tại 24 tháng		p
		PSA < 4 ng/mL	PSA ≥ 4 ng/mL	
6 tháng	3,76	89,7 (80,7-99,8)	70,0 (55,4-88,5)	0,042
12 tháng	5,56	95,8 (88,2-100,0)	73,3 (61,5-87,5)	0,025

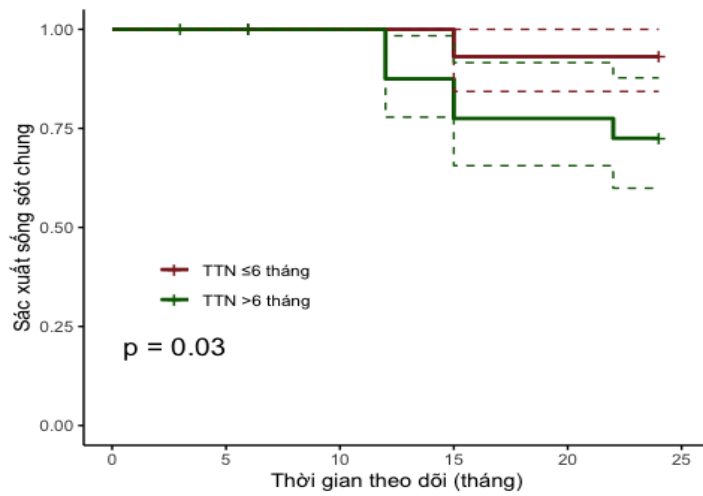
Biểu đồ 3.13. Liên quan giữa PSA sống thêm

Nhận xét:

- Bệnh nhân đạt mức PSA < 4ng/ml tại thời điểm 6 tháng có xác suất sống sót tại thời điểm 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có mức PSA ≥ 4ng/ml (89,7 [95%CI: 80,7-99,8] so với 70,0 [95%CI: 55,4-88,5], p = 0,042).

- Tương tự, bệnh nhân đạt mức PSA < 4 ng/ml tại thời điểm 12 tháng có xác suất sống sót tại thời điểm 24 tháng cao hơn so với nhóm có mức PSA ≥ 4ng/ml (95,8 [95%CI: 88,2 -100,0] so với 73,3 [95%CI: 61,5-87,5], p = 0,025).

3.2.2.2. PSA nadir và sống thêm

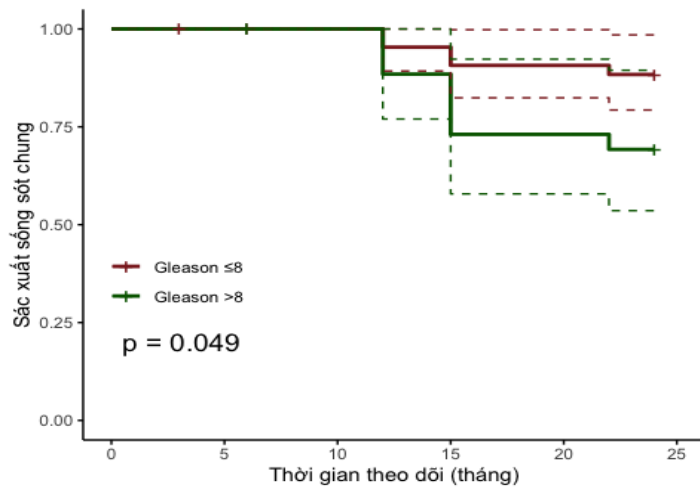


Biểu đồ 3.14. PSA nadir với sống thêm

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$) ở nhóm bệnh nhân có mức PSA đạt mức thấp nhất trong vòng 6 tháng so với nhóm bệnh nhân đạt mức PSA thấp nhất trên 6 tháng,

3.2.2.3. Điểm Gleason với sống thêm

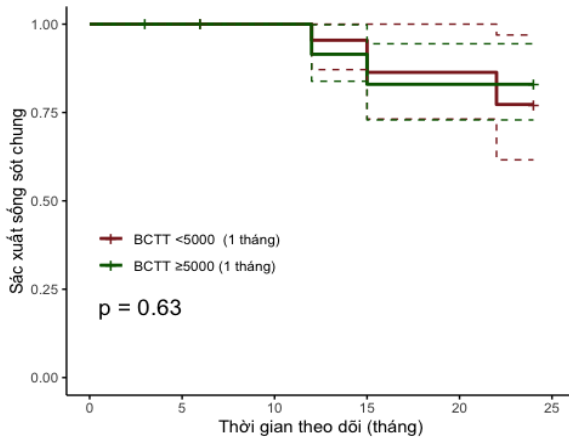


Biểu đồ 3.15. Gleason với sống thêm

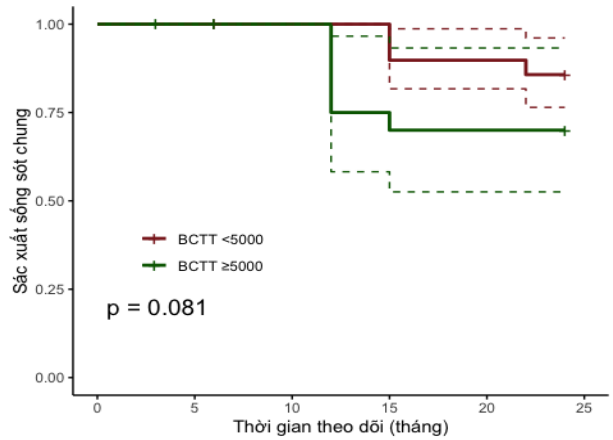
Nhận xét:

Bệnh nhân có điểm Gleason từ 8 trở xuống có xác suất sống sót cao hơn nhóm bệnh nhân còn lại,

3.2.2.4. Bạch cầu trung tính với sống thêm



(Trước điều trị)



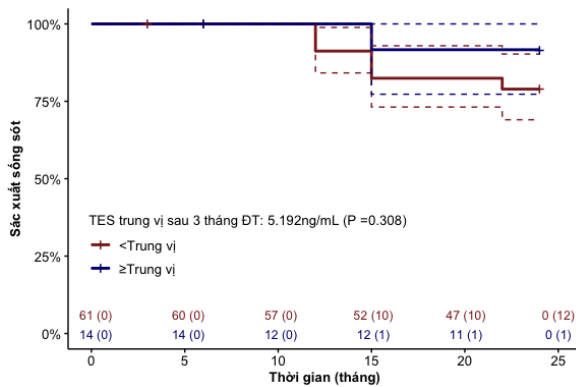
(Sau điều trị 1 tháng)

Biểu đồ 3.16. Số lượng bạch cầu trung tính và xác suất sống thêm

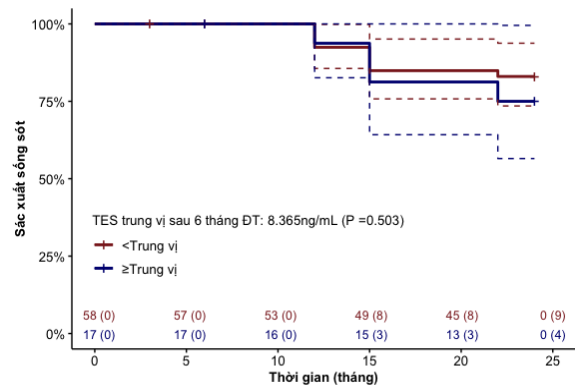
Nhận xét:

Bệnh nhân có mức bạch cầu trung tính thấp (dưới 5G/l) có tiên lượng sống thêm tốt hơn nhóm có bạch cầu trung tính cao kể cả trước điều trị hay sau điều trị 1 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2.5. Testosteron với sống thêm



(3 tháng sau điều trị)



(6 tháng sau điều trị)

Biểu đồ 3.17. Nồng độ testosteron và xác suất sống thêm

Nhận xét:

- Xác suất sống thêm của bệnh nhân có nồng độ testosterone tại thời điểm 3 tháng $\geq 5,192$ ng/ml (giá trị trung vị) có xu hướng cao hơn xác suất sống thêm ở nhóm bệnh nhân có nồng độ testosterone thấp. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,308$).

- Ngược lại, xác suất sống thêm của bệnh nhân có nồng độ testosterone tại thời điểm 6 tháng $\geq 8,365$ ng/ml (giá trị trung vị) có xu hướng thấp hơn xác suất sống thêm ở nhóm bệnh nhân có nồng độ testosterone thấp. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,503$).

3.2.2.6. Phân tích hồi quy đa biến tỷ suất nguy cơ

Bảng 3.14. Kết quả phân tích hồi qui đa biến tỷ suất nguy cơ

Yếu tố tiên lượng	HR	95%CI	p
Tuổi (năm): ≤ 65 so với >65	0,12	(0,02; 0,99)	0,049
Điểm Gleason: ≤ 8 so với >8	0,25	(0,08; 0,82)	0,022
PSA thời điểm 6 tháng (ng/mL): ≥ 4 so với <4	4,15	(1,06; 16,25)	0,041
PSA nadir (ng/mL): $\leq 0,2$ so với $< 0,2$	0,56	(0,06; 5,54)	0,622
Thời gian đạt PSA nadir (tháng) ≤ 6 so với >6	6,63	(1,4; 31,45)	0,017
BCTT thời điểm 6 tháng (G/l): ≥ 5 so với <5	2,75	(0,89; 8,5)	0,079

Nhận xét:

- Tuổi dưới 65, điểm Gleason ≤ 8 là các yếu tố làm giảm nguy cơ tử vong do UT TTL. Cụ thể, nguy cơ tử vong ở bệnh ≤ 65 tuổi thấp hơn 88% so với nhóm trên 65 tuổi, với CI 95%: 0,02 – 0,99; $p = 0,049$

- Nguy cơ tử vong ở nhóm có điểm Gleason từ 8 trở xuống thấp hơn 75% so với nhóm có điểm Gleason 9,10, CI 95% 0,08 – 0,82, $p = 0,022$

- Ngược lại, nguy cơ tử vong do UT TTL cao hơn ở bệnh nhân có thời gian PSA nadir dưới 6 tháng (cao gấp 6,63 lần so với nhóm có thời gian PSA nadir trên 6 tháng, $P = 0,017$), và bệnh nhân có PSA thời điểm 6 tháng ≥ 4 ng/mL (cao gấp 4,15 lần so với nhóm có PSA 6 tháng <4 ng/mL, $P = 0,041$),

- Số lượng BCTT và giá trị PSA nadir có vẻ như không liên quan đến nguy cơ tử vong do UT TTL ($P > 0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. VỀ ĐẶC ĐIỂM CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

Tuổi

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị trên 75 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) giai đoạn di căn. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $71,8 \pm 7,7$ năm (từ 54 đến 83 tuổi), trong đó nhóm tuổi 65 đến 79 chiếm tỷ lệ cao nhất là 76%. Kết quả này cũng tương đương với độ tuổi của bệnh nhân ung thư giai đoạn di căn được báo cáo trong nghiên cứu của Gandaglia, Abdollah [70] trung bình là 75 tuổi (từ 67 đến 82 tuổi), nhưng cao hơn so với báo cáo của Hoàng Văn Đông và cộng sự [6], trung bình là 68,7 (từ 64 đến 75 tuổi). Tuy nhiên, nghiên cứu của Hoàng Văn Đông và cộng sự [6] báo cáo độ tuổi trung bình của bệnh nhân mới được chẩn đoán UT TTL, trong đó có bệnh nhân giai đoạn chưa di căn và giai đoạn di căn, còn nghiên cứu của chúng tôi chỉ gồm bệnh nhân UT TTL đã có di căn xa ngay từ khi chẩn đoán.

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc UT TTL tăng dần theo tuổi ở nhóm bệnh nhân dưới 80 tuổi, lần lượt theo các nhóm tuổi là ≤ 49 (1,3%), 50-64 (13,3%), 65-79 (74,7%) (Bảng 3.1). Mặc dù có cách chia các nhóm tuổi khác nhau dẫn tới tỉ lệ mắc UT TTL khác nhau nhưng tỉ lệ UT TTL tăng dần theo độ tuổi gặp ở kết quả của hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước như của tác giả Vũ Xuân Huy (2011) tỉ lệ UT TTL gặp ở các nhóm tuổi: 50 -59 tuổi (12%), 60 - 69 tuổi (32%), 70 -79 tuổi (54%). Tương tự, trong nghiên cứu của Albertsen (1996), phân bố tỷ lệ các nhóm tuổi này lần lượt là 27%, 41% và 80%. Tỷ lệ mắc tăng theo tuổi cũng phù hợp với số liệu nghiên cứu của SEER

công bố năm 2010. Theo báo cáo nghiên cứu của SEER, bệnh rất hiếm gặp ở độ tuổi dưới 40 nhưng tăng nhanh sau độ tuổi này, ở tuổi từ 50–54 là 131/100.000 dân, 60–64 là 568/ 100.000 dân, 70–74 là 993/100.000 dân. Đặc biệt trong khoảng thời gian từ 2008-2013, nếu như bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn tăng khoảng 1,4% mỗi năm (95%CI: 0,3-2,5) ở nhóm tuổi 50 – 74, thì ở nhóm tuổi trên 75, tỉ lệ này là 5,4% mỗi năm (95%CI: 3,4-14,4).

Tuổi cũng là một yếu tố quan trọng khi xem xét thực hiện sàng lọc UT TTL. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, nam giới tuổi trên 50 nên xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt kèm khám trực tràng bằng tay và những người có mức PSA ban đầu lớn hơn hoặc bằng 2,5 ng/mL nên xét nghiệm hàng năm. Tuy nhiên, tuổi khuyến cáo sàng lọc UT TTL cũng cần được xem xét trong mối liên hệ với các yếu tố nguy cơ khác. Ví dụ, nam giới da đen hoặc có trực hệ mắc bệnh UT TTL trước 65 tuổi nên bắt đầu xét nghiệm sàng lọc ở độ tuổi 40 đến 45. Ngưỡng PSA khuyến cáo sinh thiết tuyến tiền liệt là 4,0 ng/ml. Tuy nhiên, tùy theo độ tuổi khi làm xét nghiệm PSA, việc sinh thiết có thể thực hiện ở mức PSA thấp hơn, từ 2,5 đến 4,0 ng/mL. Tại Việt nam, theo Hội tiết niệu và thận học Việt nam khuyến cáo xét nghiệm sàng lọc cho nam giới 50 tuổi và sinh thiết tuyến tiền liệt khi $PSA \geq 4,0$ ng / mL kèm thăm khám trực tràng bằng tay có nhân cứng hoặc $4,0$ ng / mL \leq PSA \leq 10 ng / mL, thăm khám trực tràng không có nhân cứng nhưng tỉ lệ fPSA/total PSA < 20%, không nên xét nghiệm sàng lọc cho nam giới trên 75 tuổi.

Bệnh lý mạn tính kèm theo

Trong số 75 bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu, có 49,3% số bệnh nhân có bệnh lý mạn tính kèm theo với tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh tăng huyết áp chiếm tới 22%. Bệnh đái tháo đường chiếm tỷ lệ 12%, kết quả này gần tương

đồng với kết quả trong nghiên cứu của Vũ Xuân Huy và cộng sự có tỷ lệ tăng huyết áp (THA) 28% (phải điều trị thuốc thường xuyên) tỷ lệ này thấp hơn với nghiên cứu THA của nam giới cao tuổi Nguyễn Đình Liên (2010) 33,7% [5], [71].

Bệnh nhân cao tuổi, với đặc điểm các cơ quan suy giảm chức năng theo tuổi, đặc biệt các cơ quan gan, tim, phổi, thận, gan, tủy xương... dẫn tới sự hấp thu thuốc, thải trừ thuốc, sự chịu đựng độc tính đối với một liệu pháp điều trị thay đổi và khó khăn hơn nhiều so với bệnh nhân trẻ tuổi. Việc có thêm các bệnh lý mạn tính kèm theo, đặc biệt là các bệnh cần phải sử dụng thuốc thường xuyên, lại càng làm tăng tỉ lệ tương tác thuốc và tăng khó khăn cho việc lựa chọn phương pháp điều trị. Đồng thời, các bệnh mạn tính kèm theo cũng gây khó khăn cho việc đánh giá hiệu quả của một phác đồ điều trị,

Độ mô học

Đa phần bệnh nhân trong nghiên cứu được sinh thiết để chẩn đoán giải phẫu bệnh bằng kỹ thuật sinh thiết 12 mảnh tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm. Tuy vậy bên cạnh đó có 1 số bệnh nhân được sinh thiết mở (phẫu thuật 1 phần tuyến tiền liệt làm giải phẫu bệnh). Bên cạnh đó, các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi mặc dù là bệnh nhân UT TTL được chẩn đoán giai đoạn di căn ngay từ thời điểm chẩn đoán nhưng trong số đó vẫn có tới 29,3% bệnh nhân đã được phẫu thuật một phần TTL. Phẫu thuật này là cần thiết nhằm giải phóng nhanh sự chèn ép đường tiểu và xác định phân độ mô học theo hệ thống Gleason để giúp chẩn đoán, tiên lượng và điều trị bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 81,3% bệnh nhân có độ mô học Gleason 8 - 9 điểm. Đây là một yếu tố tiên lượng xấu đối với đáp ứng điều trị. Kết quả phân tích của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ sống sót ở thời

điểm 22 tháng của bệnh nhân có Gleason > 8 là 79,2%, trong khi tỷ lệ này ở nhóm Gleason ≤ 8 là 87,5%.

Phân độ mô học UTTTL theo hệ thống Gleason được sử dụng rộng rãi trên thế giới do cung cấp nhiều thông tin về sự phát triển khách quan của u, như khả năng lan tràn và di căn, khả năng đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Cơ sở của phân độ mô học Gleason là các tiêu chuẩn về cấu trúc của mô ung thư được quan sát ở độ phóng đại nhỏ từ 40 – 100 lần, được chia 5 mức độ biệt hoá và có nhiều ý nghĩa lâm sàng. Nghiên cứu sự liên quan giữa độ mô học với PSA người ta thấy rằng những trường hợp ung thư biểu mô TTL có nồng độ PSA huyết thanh cao thì thường là những u có độ mô học cao hơn, thể tích lớn hơn và ở giai đoạn bệnh muộn hơn so với u có nồng độ PSA bình thường. Những tuyến tiền liệt ung thư có trên 30% mẫu Gleason 4 và 5 là những u có thể tích lớn hơn và nồng độ PSA huyết thanh cao hơn những u có dưới 30% mẫu 4 và 5. Độ mô học là một trong những yếu tố dự báo có ý nghĩa nhất về giai đoạn bệnh. Khi điểm Gleason là 8 hoặc cao hơn sẽ là yếu tố tiên lượng đã di căn hạch.

Những ung thư biểu mô TTL thuộc vùng chuyển tiếp thường có độ mô học thấp hơn và diễn biến lâm sàng nhẹ hơn u thuộc vùng ngoại vi tuyến, khi u càng lớn thì độ biệt hóa sẽ càng giảm và u càng nhỏ thì độ biệt hóa sẽ càng cao hơn. U có phân độ mô học thấp thì thường gặp bệnh ở giai đoạn sớm, còn phân độ mô cao (mẫu Gleason 4 và 5) lại thường thấy ở giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ hoặc di căn.

Một nghiên cứu từ SEER đã phân tích nguy cơ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt trên 31,137 nam giới ≥ 65 tuổi được chẩn đoán UT TTL giai đoạn T1-T2 từ năm 1992 đến 2009. Tất cả bệnh nhân được điều trị triệt căn (phẫu thuật, xạ trị, áp lạnh) hoặc điều trị liệu pháp ức chế androgen trong

vòng sáu tháng kể từ khi chẩn đoán, kết quả cho thấy, nếu bệnh nhân có điểm Gleason 5 đến 7, tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt 15 năm đối với nam giới từ 65 đến 74 tuổi và những người ≥ 75 tuổi lần lượt là 5,7% và 10%. Đối với những người có Gleason 8 đến 10, tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt 15 năm lần lượt là 22% và 27% [72].

Mặc dù Gleason 8, 9, 10 đều thuộc nhóm nguy cơ cao nhưng tiên lượng giữa bệnh nhân có điểm Gleason là 8 so với 9,10 khác hẳn nhau. Nghiên cứu trên 847 bệnh nhân giai đoạn tại chỗ, được điều trị triệt căn (xạ trị hoặc phẫu thuật kèm nội tiết bổ trợ), với thời gian theo dõi trung vị 5,3 năm các tác giả thấy rằng những bệnh nhân có điểm Gleason 9,10 có nguy cơ di căn xa 1,41 lần (CI 95% 1,11-1,79) và tỉ lệ tử vong cao gấp 1,28 lần (95% CI 0,98-1,66) so với nhóm bệnh nhân có điểm Gleason 8 [73]. Bệnh nhân có điểm Gleason cao ở giai đoạn di căn có tiên lượng xấu, bệnh tiến triển kháng cắt tinh hoàn sớm mặc dù được điều trị tích cực. Những nhận định này, một lần nữa được khẳng định trong nghiên cứu của chúng tôi. Ở bệnh nhân Gleason ≤ 8 , tỷ lệ sống sót ở thời điểm 15 tháng và 22 tháng lần lượt là 93,8% và 87,5%, trong khi ở bệnh nhân có Gleason >8 , các tỷ lệ này là 81,1% và 79,2%.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Đặc điểm lâm sàng trước điều trị

Các triệu chứng cơ năng biểu hiện phong phú vì nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân bị giai đoạn muộn của UT TTL. Nhiều bệnh nhân đến viện khám không chỉ một triệu chứng mà có nhiều triệu chứng khác nhau vì các triệu chứng lâm sàng là do u tuyến tiền liệt tổn thương và lan rộng tại chỗ hoặc biểu hiện của cơ quan di căn. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau xương, mất ngủ và các triệu chứng đường tiêu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau xương

(58,7%), mất ngủ (46,7%) và triệu chứng đường tiêu (40%). Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau xương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Vũ Xuân Huy (28%) [5]. Ngược lại, bệnh nhân trong nghiên cứu của Vũ Xuân Huy chủ yếu có các triệu chứng liên quan đến tắc nghẽn đường tiêu (bí tiêu, tiêu khó, tiêu phải rặn), chiếm tới 84% [5]. Theo kết quả của nhiều nghiên cứu, đau do ung thư di căn xương là một triệu chứng thường gặp trên bệnh nhân UT TTL giai đoạn muộn do UT TTL hay di căn vào xương nhất.

Tình trạng đau làm mất ngủ và làm thay đổi tâm sinh lý bệnh nhân dẫn tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UT TTL suy giảm nặng nề. Đau trong ung thư thường phức tạp phức tạp do nhiều cơ chế phối hợp, bệnh nhân có thể đau do u xâm lấn/ chèn ép do tiến triển tại chỗ hoặc di căn, ảnh hưởng đến cơ quan xâm lấn di căn hoặc do thần kinh kiểm soát cơ quan. Đau ở bệnh nhân ung thư đặc biệt ung thư giai đoạn muộn là cảm giác đau dai dẳng sau điều trị, do bệnh lý kèm theo và do ảnh hưởng của tình trạng bệnh tiến triển, di căn. Cảm giác của đau xương là cảm giác sâu và âm ỉ liên tục, tăng khi vận động và làm ảnh hưởng nặng nề chất lượng cuộc sống. Trong UT TTL, di căn xương là phổ biến nhất, và do đó, đau do di căn xương cũng là tình trạng phổ biến nhất ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 76% bệnh nhân có di căn xương (Biểu đồ 3.2). Đây cũng là lý do giải thích tỷ lệ bệnh nhân có đau xương là tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm 58,7% (Biểu đồ 3.1). Do đó, bên cạnh phác đồ điều trị toàn thân, giảm đau cũng là một ưu tiên điều trị quan trọng đối với bệnh nhân UT TTL.

Mất ngủ là triệu chứng thường gặp thứ 2 (sau triệu chứng đau), chiếm tỷ lệ khá cao 46,7%. Triệu chứng mất ngủ được giải thích qua cơ chế bệnh lý của

TTL gây nên hội chứng kích thích đường tiết niệu làm cho bệnh nhân thường xuyên tiểu dắt, tiểu nhiều lần trong đêm (do ban đêm yên tĩnh dễ bị chi phối bởi cảm giác kích thích đi tiểu). Có bệnh nhân tiểu 15 lần trong một đêm làm ảnh hưởng giấc ngủ của bệnh nhân từ đó làm thay đổi thói quen sinh hoạt hàng ngày cũng như ảnh hưởng tiêu cực tới chất lượng sống của bệnh nhân, ngoài ra, đau cũng là triệu chứng gây mất ngủ, đặc biệt khi đau không được kiểm soát. Tỷ lệ mất ngủ trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của Vũ Xuân Huy có tới 92% bệnh nhân bị mất ngủ còn các triệu chứng đường tiểu thường gặp là tiểu khó 41,3%, tiểu dắt 30,7%, bí tiểu 30,7% [5].

Khám thấy hạch trên lâm sàng là biểu hiện thường có khi bệnh nhân UT TTL đã ở giai đoạn rất muộn. Do tuyến tiền liệt nằm sâu trong tiểu khung, di căn hạch lân cận trong tiểu khung không thể phát hiện qua thăm khám lâm sàng, chỉ tới khi di căn hạch bẹn và hạch ngoại vi khác thì mới thăm khám thấy. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, có 12% bệnh nhân có di căn hạch qua khám lâm sàng. Tỷ lệ này cũng tương đương với kết quả của Vũ Xuân Huy khi nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn, tác giả cho kết quả có 14 % bệnh nhân di căn hạch (hạch bẹn, hạch thượng đòn) trên lâm sàng [5]. Tỷ lệ bệnh nhân UT TTL tới viện muộn cao ngoài lý do bệnh lý của tuyến tiền liệt tiến triển thầm lặng, bệnh di căn trước khi có biểu hiện lâm sàng nên đa phần bệnh nhân đến khám vì biểu hiện lâm sàng của đường tiểu hoặc của cơ quan di căn. Tỷ lệ bệnh nhân chẩn đoán muộn cao có liên quan nhiều về nhận thức xã hội, ý thức về bệnh tật và sức khỏe, điều kiện kinh tế... của chính người bệnh, có bệnh nhân dù có những triệu chứng bất thường nhưng chỉ khi có biểu hiện triệu chứng rầm rộ không chịu đựng được mới đi khám, Bên cạnh đó, việc sàng lọc và chẩn đoán sớm UT TTL cho nam giới nước ta còn nhiều hạn chế.

Các triệu chứng đường tiêu trong nhóm nghiên cứu này chủ yếu là triệu chứng tắc nghẽn (bí tiểu 30,7% và tiểu khó 41,3%). Triệu chứng kích thích đường tiêu (tiểu nhiều lần về đêm, tiểu rất) chiếm tỷ lệ 30,7%, kết quả này cũng tương đồng với các tác giả khác như Vũ Xuân Huy (tỷ lệ triệu chứng tương ứng là bí tiểu + tiểu khó 84%, tiểu dắt 32%) [5].

Tỷ lệ bệnh nhân bị liệt 2 chi dưới là 1,33%, thấp hơn kết quả của Vũ Xuân Huy (6% khám vì liệt 2 chi dưới), cũng nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn [5].

Bảng 3.4 cho kết quả đặc điểm khối u qua thăm trực tràng bằng tay và chẩn đoán hình ảnh. Thăm khám trực tràng bằng tay là thăm khám thường quy để phát hiện tổn thương tuyến tiền liệt trên lâm sàng. Đây là một thủ thuật tương đối đơn giản. Tư thế khám là người bệnh cởi quần và tư thế nằm nghiêng một bên, hay nằm ngửa ở tư thế hai chân gập và dạng sang hai bên để bộc lộ hậu môn, bác sĩ sẽ luồn một ngón tay đã bôi trơn vào trong trực tràng qua hậu môn bệnh nhân và khám mặt bên trong trực tràng. Trong thủ thuật này, các khu vực có thể sờ thấy được là vùng hành niệu đạo, hoành niệu sinh dục... nhưng không thể sờ được các cấu trúc như niệu quản và niệu đạo. Qua DRE, các bác sĩ phát hiện u chắc, hoặc mất tương xứng 2 thùy hoặc thấy nhân cứng, bệnh nhân cần làm các xét nghiệm khác phối hợp để xét sinh thiết tuyến tiền liệt, Chodak GW từ năm 1989 khi khám sàng lọc cho bệnh nhân, sinh thiết 144 bệnh nhân có bất thường qua DRE phát hiện 36 trường hợp ung thư và 68% trong số đó là giai đoạn tại chỗ [74]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân đến viện khám có nhân cứng hoặc u to gây hẹp lòng trực tràng (64%), tỷ lệ này cũng tương tự tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện u xâm lấn túi tinh hoặc xâm lấn rộng trên chẩn đoán hình ảnh (61,3%). Tuy vậy, vẫn có một tỷ lệ nhất định tổn thương không sờ thấy qua thăm khám (36%), điều này

cũng dễ hiểu vì đây là kỹ thuật khám không quá khó nhưng là kỹ năng có sự cảm nhận chủ quan của bác sĩ trong việc phát hiện nhân cứng đặc biệt nhân nhỏ, trên nền tuyến tiền liệt chắc toàn bộ hoặc u ở sâu đòi hỏi bác sĩ cũng phải có kinh nghiệm mới có thể phát hiện được tổn thương.

Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

Mất máu mãn tính là tình trạng thường gặp trong UT TTL. Tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu (Hemoglobin < 80g/l; hồng cầu < 4,0 T/l) có thể lên tới 22%. Thiếu máu trong UT TTL thường ở mức độ nhẹ, đa phần thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ và không phải truyền máu. Thiếu máu trong UT TTL thường là do thiếu hụt các yếu tố vi lượng do ảnh hưởng thói quen sinh hoạt hàng ngày, mệt mỏi, chán ăn, ăn uống kém, suy kiệt, rối loạn tiêu hóa, rối loạn hấp thu, do bệnh lý phối hợp trên người già, cao tuổi (suy thận) hoặc do UT di căn xương ảnh hưởng tới chức năng tủy xương. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Liên (2010) [71], tỷ lệ bệnh nhân UT TTL có thiếu máu là 14%. Tuy nhiên, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hầu như không bị thiếu máu (hemoglobin: 133±18,8 g/l).

BCTT trong nghiên cứu này là 7,14 G/l. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của các tác giả Taussky D và Young Suk Kwon, điều khác biệt này là nghiên cứu của chúng tôi trên bệnh nhân UT TTL đã di căn còn các tác giả trên đều nghiên cứu quan sát trên bệnh nhân UT TTL giai đoạn sớm và hiện chưa có nhiều nghiên cứu về vai trò của BCTT trong UT TTL giai đoạn muộn. Trước đây trong điều trị UT TTL, các nhà chuyên môn quan tâm đến khi chỉ định điều trị hóa trị hoặc các liệu pháp điều trị khác cho bệnh nhân. Trong hai năm gần đây, ngày càng nhiều tác giả quan tâm tới số lượng BCTT như một dấu ấn ung thư, ngày càng nhiều các nghiên cứu tìm hiểu vai trò của BCTT trong ung thư nói chung và UT TTL nói riêng. Vai trò này có thể liên quan đến vai trò chỉ điểm của BCTT đối với tình trạng viêm hệ thống của cơ

thể - có vai trò quan trọng trong quá trình phát sinh và tiến triển của UT TTL [31]. Một số bằng chứng khoa học cho thấy rằng, tỷ lệ BCTT/BCLP cao có thể ảnh hưởng xấu đến thời gian sống thêm của UT TTL [32]. Kết quả của một phân tích tổng hợp gần đây [33] cũng cho thấy rằng sự gia tăng số lượng BCTT và tỷ lệ BCTT/BCLP trước điều trị cao có thể làm giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân UT TTL. Tuy vậy, cho tới nay, vai trò của BCTT trong UT TTL chưa được hiểu biết đầy đủ. Số lượng BCTT phản ánh quá trình viêm của cơ thể, nhưng BCTT có là 1 dấu ấn trong số nhiều dấu ấn của ung thư hay không, vai trò của yếu tố này như thế nào, cần có nhiều nghiên cứu để hiểu rõ. Một số tác giả cho biết tỉ lệ bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho như một yếu tố tiên lượng tình trạng kháng cắt tinh hoàn cũng như sống thêm toàn bộ của bệnh nhân UT TTL.

Nồng độ PSA trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 219,2 ng/ml. Nồng độ của chỉ số này khá cao so với một số nghiên cứu khác như Vũ Xuân Huy (2011): 155,7 ng/ml [5]; Philip (2007): 150ng/ml; Edwards (2005): 185ng/ml [75]. Nồng độ PSA có mối liên quan tỷ lệ thuận với nguy cơ chẩn đoán xác định UT TTL. Theo Nguyễn Đình Liên [71], Trần Giang [76], Hastak, Gammelgard và Patric, khi PSA > 10ng/ml thì tỷ lệ UT từ 58–80%, $50 < \text{PSA} < 100\text{ng/ml}$ và PSA > 100 ng/ml thì tỷ lệ UT TTL lại càng tăng lên rõ rệt lần lượt là 66,7% và 93,8%. Nồng độ PSA cũng tăng tương ứng với kích thước khối u. Nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều ở giai đoạn muộn, do đó PSA cao cũng là điều dễ hiểu., Hơn nữa, PSA ở nhóm đã phẫu thuật 1 phần tuyến tiền liệt cao hơn hẳn ở nhóm chưa phẫu thuật (240 ng/ml so với 211 ng/ml). Sự tăng PSA có thể do sau khi đã can thiệp cơ học vào tuyến tiền liệt. Tuy vậy các điều trên cho thấy rõ hơn mối liên hệ giữa nồng độ PSA trong máu và kích thước khối u TTL.

Đặc điểm di căn phát hiện qua thăm dò chẩn đoán hình ảnh

Về vị trí di căn, khi phân tích kết quả giải phẫu bệnh của 1,589 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, Bubendorf và cộng sự phát hiện rằng tỷ lệ bệnh nhân có di căn xương: 90%, phổi: 46%, gan: 25%, màng phổi: 21%, tuyến thượng thận: 13% [77]. Kết quả của chúng tôi cho thấy xương cũng là vị trí di căn thường gặp nhất (76% bệnh nhân), tiếp đến là di căn hạch 60%, di căn phổi và gan ít gặp hơn (16% và 6,7%). Sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi và báo cáo của Bubendorf và cộng sự [77] về tỷ lệ di căn gan và phổi có thể liên quan đến mẫu nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cỡ mẫu nhỏ (75 bệnh nhân) và chỉ tập trung ở giai đoạn muộn, trong khi nghiên cứu của Bubendorf và cộng sự [77] được thực hiện trên số lượng bệnh nhân lớn hơn nhiều lần, và bao gồm tất cả các giai đoạn của UT TTL.

Đặc điểm di căn xương

Theo nghiên cứu của Gandaglia, Abdollah [70] xương là vị trí di căn thường gặp nhất của UT TTL, chiếm 84% bệnh nhân giai đoạn di căn. Lý giải cho việc hay di căn vào xương của bệnh nhân UT TTL, các tác giả cho rằng có các yếu tố góp phần vào sự di căn của UT TTL vào xương bao gồm lưu lượng máu cao hơn ở các khu vực của tủy đỏ, và thực tế là các tế bào khối u tạo ra các phân tử kết dính như $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$ tạo điều kiện gắn kết với các tế bào tủy xương [78]. Tăng sản xuất các yếu tố tạo mạch và các yếu tố tái tạo xương giúp tăng cường hơn nữa sự phát triển khối u trong xương [79]. Theo nghiên cứu của Gandaglia, Abdollah [70], ái tính của UT TTL đối với di căn xương và được giải thích rằng tế bào UT TTL di căn xa theo đường máu, tại vị trí di căn, các tế bào UT tiết ra chất tương tự hormon, các chất này kích thích dòng tế bào trung mô do đó làm tăng nguyên bào xương và hoạt động nguyên bào sợi, từ đó làm kích thích làm tăng trưởng nguyên bào

sợi, chuyển dạng yếu tố tăng trưởng beta (TGF- β), yếu tố phát triển màng xương. Sự tăng hoạt độ này kích thích phát triển khối lượng cũng như tăng tốc độ lắng đọng chất khoáng trong xương một cách bất thường, biểu hiện bằng hình ảnh đặc xương. Bên cạnh đó các chất tương tự hormon kích thích tế bào hủy xương, làm giảm lắng đọng chất khoáng trong xương, hoặc kích thích các đại thực bào M-CSF gây ra quá trình hủy xương mạnh hơn quá trình tạo xương làm xuất hiện hiện tượng di căn xương dạng hủy xương trên chẩn đoán hình ảnh.

Mặc dù rất nhiều nghiên cứu đều báo cáo rằng xương, đặc biệt là xương cột sống, là vị trí di căn thường gặp nhất của UT TTL, hiểu biết về cơ chế và giải thích cho sự phân bố này còn rất hạn chế [80]. Di căn đốt sống có thể gây ra gãy xương do tì đè, chèn ép tủy sống và rễ thần kinh, và hội chứng đuôi ngựa (*equina cauda*). Đồng thời, gãy xương bệnh lý cũng thường gặp ở xương cột sống hơn là các xương dài. Cường cận giáp thứ cấp và hạ calci máu cũng là những biến chứng thường gặp do hậu quả sự hình thành xương quá mức. Ngoài ra bệnh nhân UT TTL di căn xương cũng thường bị thiếu máu do chính tình trạng di căn xương kết hợp với ảnh hưởng các liệu pháp điều trị, gây suy giảm chức năng tạo máu của tủy xương [80]. Theo Bubendorf, Schopfer [77], di căn xương là nguyên nhân chính gây tử vong do UT TTL. Tuy nhiên, các phương pháp điều trị hiện tại cho bệnh nhân UT TTL có di căn xương có biến chứng hầu như chỉ có tác dụng giảm nhẹ, chứ không cải thiện được thời gian sống sót của bệnh nhân [78],[81]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 76,0% bệnh nhân UT TTL giai đoạn muộn có di căn xương, trong số đó 68,4% là tổn thương đa ổ. Kết quả này cũng thống nhất với nghiên cứu của của Mai Trọng Khoa trên bệnh nhân UT TTL điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai (89,3%) [82]. Trong số các bệnh nhân di căn xương, các vị trí di căn

xương thường gặp nhất gồm xương cột sống (78,9%), xương chậu (70,1%). Các báo cáo của Huang, Hsu [83] và Zytoon, Tawfek [84] cũng cho thấy xương cột sống là vị trí di căn phổ biến nhất của UT TTL, với tỷ lệ phát hiện lần lượt là 83,5% và 60%, di căn đến các vị trí xương xương đòn, khớp vai, háng và khớp gối chiếm tỷ lệ rất thấp, từ 0,6% đến 4,3%. Tương tự, Wang and Shen [85] cũng báo cáo rằng rất ít khi gặp di căn UT TTL ở vị trí bánh chè.

Trong nghiên cứu này, di căn xương của UT TTL gặp tỷ lệ lớn hơn ở nhóm bệnh nhân chưa phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

Đặc điểm di căn hạch

Để xác định tình trạng di căn hạch, hiện nay có thể sử dụng các phương pháp chụp CHT tiểu khung hoặc CT đa dãy toàn thân hoặc ổ bụng tiểu khung và dựa trên kích thước hạch thường trên 10 mm cũng như mức độ ngấm thuốc đối quang từ hay thuốc cản quang. Trong nghiên cứu của chúng tôi 45/75 bệnh nhân có di căn hạch. Trong số đó di căn hạch chậu chiếm tỉ lệ cao nhất (82,2%), tiếp đến là hạch chủ bụng (22,7%), chỉ có 1 trường hợp di căn hạch thượng đòn và 1 trường hợp di căn hạch cổ (6,7%). Tỷ lệ di căn hạch có cao hơn nhưng vị trí hạch di căn chủ yếu là hạch vùng, giống kết quả của tác giả Bobustuc, Lagos (2003) nghiên cứu 363 bệnh nhân UT TTL giai đoạn tiến triển cho thấy 40% di căn hạch vùng, 20% di căn hạch ngoài vùng tiểu khung, chủ yếu hạch dọc động mạch chủ bụng. Tỷ lệ di căn hạch gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân chưa được phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt, mặc dù kết quả chưa có ý nghĩa thống kê nhưng cũng là 1 gợi mở cho các nghiên cứu khác về mối liên quan giữa di căn hạch với kích thước u đã được lấy đi một phần.

Đặc điểm di căn gan và phổi

Cơ chế di căn xa đối với bệnh UT TTL đã được Charles Huggins nghiên cứu từ những năm 1941 của thế kỷ trước, vào thời điểm đó tác giả đã chứng minh rằng 90% bệnh nhân UT TTL tử vong là do di căn xa [86]. UT TTL thường di căn đến xương, hạch. Di căn gan, phổi và não rất hiếm gặp. Nghiên cứu trên 1,367 bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn, chỉ có 5 bệnh nhân di căn đến gan [87].

Di căn gan chủ yếu xuất hiện trên bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn và tiến triển sau điều trị nội tiết hoặc hóa nội tiết. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 27 bệnh nhân bị UT TTL giai đoạn di căn đến gan, 19 bệnh nhân (70,4%) xuất hiện di căn gan và kháng với điều trị nội tiết trước đó 8 bệnh nhân bị di căn gan đồng thời tại thời điểm chẩn đoán UT TTL. Phân tích chỉ số tiên lượng cho thấy tình trạng kháng điều trị nội tiết tiên lượng sống thêm toàn bộ kém. Ở bệnh nhân UT TTL di căn gan nhạy cảm với cắt tinh hoàn, được điều trị bằng ức chế androgen, thời gian sống thêm trung bình là 38 tháng với 50% còn sống ở lần theo dõi gần nhất, tuy nhiên ở nhóm bệnh nhân UT TTL kháng cắt tinh hoàn có di căn gan, sống thêm trung bình là 6 tháng. Kết quả đó cho thấy di căn gan không phải là yếu tố tiên lượng sống thêm mà tình trạng nhạy với điều trị nội tiết mới là yếu tố quyết định [88]. Theo Tremont và Lukats (2003) nghiên cứu trên 361 bệnh nhân UT TTL giai đoạn tiến triển cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân di căn xương chiếm 40%, di căn gan 10%, phổi 7% [89]. Tác giả Vũ Xuân Huy [5] nghiên cứu trên 50 bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn cho kết quả là di căn xương 50%, gan 6%, phổi 4% .

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ di căn xương là 76%, di căn hạch là 60% và tương đồng với nhiều nghiên cứu khác thì di căn phổi gặp ở 16% bệnh nhân và di căn gan là 6,67%. Tình trạng di căn gan và số vị trí di

căn gan cao hơn ở nhóm bệnh nhân chưa phẫu thuật 1 phần TTL, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ di căn tại các vị trí thường gặp cũng như hiếm gặp trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đã thực hiện, có thể nghiên cứu của chúng tôi cũng như của tác giả Vũ Xuân Huy có cỡ mẫu nhỏ, tại một cơ sở y tế đặc thù (bởi đối tượng bệnh nhân công viên chức) chưa đủ đại diện để đánh giá chính xác tình trạng di căn của UT TTL tại Việt Nam [5].

Phác đồ và thuốc điều trị

Từ thế kỷ trước, Charles Huggins nghiên cứu thấy rằng, để giảm tỷ lệ di căn xa cần phải điều trị bằng việc cắt bỏ 2 tinh hoàn hoặc sử dụng estrogen liều thấp để điều trị cho những bệnh nhân UT TTL tiến triển, tỷ lệ di căn xa trên những bệnh nhân này sẽ giảm. Với những hiểu biết cơ bản đó, Charles Huggins đã được nhận giải thưởng Nobel Y học năm 1966 sau khi nghiên cứu chứng minh thành công vào năm 1960. Cho đến năm 1980, giải thưởng Nobel một lần nữa được trao tặng cho Andrew Schally, là người tìm ra LHRH tiết ra từ vùng dưới đồi chi phối sự phát triển khối u tuyến tiền liệt, So với estrogen thì thuốc ức chế tiết LH vùng dưới đồi ít có tác dụng phụ hơn mà hiệu quả như nhau, Trên cơ sở đó, các công ty dược phẩm sản xuất các thuốc nội tiết điều trị UT TTL. Trải qua gần 100 năm, cho đến nay các thuốc nội tiết để kiểm soát testosterone theo cơ chế ức chế tiết LH vùng dưới đồi (đồng vận LHRH hoặc đối vận LHRH) vẫn là các biện pháp chính để kiểm soát và ngăn chặn di căn xa UT TTL.

Cắt bỏ hai bên tinh hoàn bằng phẫu thuật là một thủ thuật đơn giản, hiệu quả. Sau phẫu thuật, nồng độ testosterone trong huyết thanh nhanh chóng giảm xuống mức cắt tinh hoàn. Ở nhiều quốc gia, phẫu thuật cắt bỏ hai bên tinh hoàn vẫn là liệu pháp chuẩn của điều trị nội tiết ung thư tuyến tiền liệt di

căn. Phẫu thuật cắt tinh hoàn đặc biệt hữu ích khi cần giảm testosterone ngay lập tức (ví dụ, chèn ép tủy sống, tắc nghẽn đường tiết niệu) hoặc khó khăn khi chi phí hoặc tuân thủ điều trị nội khoa.

Cắt bỏ tinh hoàn nội khoa làm giảm sản xuất testosterone thông qua các tác động của nó trên trục hạ đồi-tuyến yên. Phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất là điều trị liên tục với chất chủ vận hormone giải phóng gonadotropin (GnRH), giúp ức chế sản xuất hormone luteinizing và do đó, tổng hợp nội tiết tố androgen. Với việc bắt đầu điều trị bằng thuốc chủ vận GnRH, có một sự gia tăng tạm thời của hormone luteinizing trước khi nồng độ hormone luteinizing giảm xuống. Sự gia tăng này có thể gây ra sự gia tăng testosterone huyết thanh, làm xuất hiện "Hiện tượng bùng phát" (con flare): làm triệu chứng nặng hơn, đặc biệt khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng như chèn ép tủy sống ngoài màng cứng hoặc tắc nghẽn đường tiết niệu, để ngừa cơn bùng phát bệnh, kháng androgen (ví dụ flutamide, bicalutamide) được dùng trước 7 - 14 ngày trước khi cắt tinh hoàn nội khoa.

Cắt tinh hoàn nội khoa bằng nhóm thuốc đồng vận LHRH hay nhóm thuốc đối vận LHRH và cắt tinh hoàn ngoại khoa đều có hiệu quả tương đương. Việc điều trị này được gọi chung là ADT, nên được bắt đầu càng sớm càng tốt khi bệnh nhân đã được chẩn đoán UT TTL giai đoạn di căn. Trong một số trường hợp, các tác giả điều trị ức chế nội tiết tối đa ngay từ đầu, đó là phương pháp giảm testosterone từ 2 vị trí là tinh hoàn và tuyến thượng thận. Tuy nhiên, qua các nghiên cứu, hiệu quả của điều trị ngay từ đầu ức chế nội tiết tối đa không có sự ưu việt so với cắt tinh hoàn đơn thuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 52% bệnh nhân lựa chọn phương pháp cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật và nhóm bệnh nhân này được điều trị liệu pháp ức chế nội tiết tối đa (sử dụng Casodex phối hợp).

4.3. ĐÁP ỨNG VỚI ĐIỀU TRỊ

4.3.1. Đáp ứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau xương 58,7%, mất ngủ 46,7%, các triệu chứng đường tiểu gặp ở 40% bệnh nhân, triệu chứng đau xương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Vũ Xuân Huy [5]. Bệnh nhân đến khám chủ yếu do dấu hiệu tắc nghẽn đường tiểu (bí tiểu, tiểu khó, tiểu phải rặn) chiếm tới 84%, đau xương chỉ chiếm tỷ lệ 28%. Có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân UT TTL giai đoạn đã di căn, đối tượng trong nghiên cứu của Vũ Xuân Huy bao gồm cả bệnh nhân giai đoạn tiến triển tại chỗ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị nội tiết 3 tháng, bệnh nhân giảm triệu chứng khá nhanh và giảm hầu hết các triệu chứng. Sự giảm triệu chứng lâm sàng nhanh chóng giúp cho chất lượng cuộc sống của người bệnh tốt hơn.

4.3.2. Đáp ứng PSA và các yếu tố liên quan

4.3.2.1. Đáp ứng PSA

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đáp ứng với điều trị ADT có thể được quan sát thấy ngay từ tháng thứ nhất sau điều trị. Cụ thể tỷ lệ đáp ứng PSA sau 1 tháng là 70,7%, và tỷ lệ này tăng lên 80% sau 3 tháng, và 81,3% sau 6 tháng. Khi sử dụng biểu đồ “thác nước” (waterfall plot), sau 1 tháng điều trị, hầu hết bệnh nhân có PSA giảm so với trước điều trị, với trung vị tỷ lệ thay đổi là -86,8% (Biểu đồ 3.8), tuy vẫn còn 5 bệnh nhân có PSA không giảm. Sau 6 tháng điều trị, trung vị tỷ lệ PSA thay đổi là -96,3%. Điều này có nghĩa hầu hết bệnh nhân đều có mức giảm PSA xấp xỉ 100% so với mức PSA ban đầu. Tuy nhiên, tại thời điểm này, vẫn còn 5 bệnh nhân có PSA không giảm, thậm chí còn tăng so với ban đầu. Điều đó chứng tỏ những bệnh nhân này không có đáp ứng, hoặc đáp ứng muộn với điều trị ADT. Biểu đồ 3.6. cho

thấy PSA của bệnh nhân đạt nồng độ thấp nhất tại thời điểm 6 tháng điều trị ADT (22,8 ng/ml), sau đó có xu hướng tăng dần., Cụ thể theo Bảng 3.9, có 53,4% bệnh nhân đạt PSA nadir \leq 6 tháng, trong khi 20% bệnh nhân đạt PSA nadir \leq 12 tháng. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Oosterlinck và cộng sự nghiên cứu trên 546 bệnh nhân UT TTL giai đoạn chưa di căn xa và đã di căn xa, điều trị bằng liệu pháp ức chế androgen. Theo đó, tỷ lệ bệnh nhân đạt PSA \leq 4 ng/ml tại thời điểm 3 tháng là 51%, tại 6 tháng là 66% và hiếm khi giảm thêm sau 6 tháng [90].

4.3.2.2. Liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng PSA và một số đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh biện pháp cắt tinh hoàn nội khoa và ngoại khoa, có 52% bệnh nhân lựa chọn phương pháp cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật. Tại thời điểm điều trị được 3 tháng mức giảm PSA cao hơn ở nhóm cắt tinh hoàn ngoại khoa 85,70% so với 79,40%, tại thời điểm sau 6 tháng và 12 tháng. PSA giảm nhiều hơn ở nhóm cắt tinh hoàn nội khoa, các tỉ lệ tương ứng với thời điểm trên là 81,70% và 72,2% so với 75% và 66,7%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng dễ hiểu vì cắt tinh hoàn ngoại khoa là cắt nguồn trực tiếp sản xuất testosterone làm nồng độ testosterone trong huyết thanh giảm xuống nhanh chóng, còn cắt bỏ tinh hoàn nội khoa là làm giảm sản xuất testosterone thông qua các tác động của nó trên trục hạ đồi-tuyến yên, nên thời gian đạt được hiệu quả tối đa có thể chậm hơn, dẫn tới sự đáp ứng PSA cũng chậm hơn. Như bàn luận ở trên, đáp ứng nhanh PSA có thể làm giảm triệu chứng nhanh chóng nhưng PSA giảm nhanh và thời gian PSA đạt nadir ngắn lại là yếu tố tiên lượng sống thêm ngắn và tiến triển sinh học sớm đã được các tác giả Toni K, Choueiri [91], Sasaki [92] và Morote [28] báo cáo.

Ngay từ năm 2000, kết quả của 1 phân tích gộp 27 thử nghiệm lâm sàng gồm 8275 bệnh nhân UT TTL so sánh ADT với ADT kết hợp thuốc ngăn chặn thụ thể androgen, thấy rằng khi điều trị kết hợp, lợi ích về sống thêm không đáng kể, trong khi độc tính tim mạch tăng và tăng chi phí điều trị [93]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh đáp ứng PSA trên nhóm bệnh nhân điều trị ADT và Casodex (Bicalutamide là 1 kháng androgen mới hơn) phối hợp trong suốt thời gian nghiên cứu với ADT đơn thuần, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tại các thời điểm nghiên cứu.

Dù di căn gan hay phổi, PSA giảm nhiều ở nhóm bệnh nhân di căn so với nhóm còn lại. PSA cũng giảm nhiều nhất ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng giống nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Có thể số lượng bệnh nhân di căn gan/phổi trong nghiên cứu của chúng tôi quá nhỏ, nên cần có các nghiên cứu khác, trên số lượng bệnh nhân nhiều hơn, để có được các kết luận có ý nghĩa hơn.

4.3.3. Một số yếu tố liên quan tới điều trị

4.3.3.1. Tỷ lệ sống thêm

Tỉ lệ sống sót ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 92.8% (95%CI: 86,8; 99,1) và 81,2% (95%CI: 72,4; 90,9). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của một số thử nghiệm đa trung tâm, đa quốc gia, trên một số lượng lớn bệnh nhân trên thế giới được công bố gần đây như thử nghiệm CHAARTED, STEMPED [68]. STEMPED là một thử nghiệm mới trên cơ sở tìm hiểu lợi ích của việc thêm hóa trị ngay từ khi mới chẩn đoán cùng với điều trị ADT trên bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn, mặc dù kết quả của thử nghiệm trên, tỉ lệ sống thêm tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng cho nhóm bệnh nhân tiến triển tại chỗ và di căn, có hoá trị hay không hoá trị có tỉ lệ

sống thêm cao hơn là 94,9% và 91,3%, tuy nhiên ở nhóm bệnh nhân chỉ điều trị ADT đơn thuần cho UT TTL giai đoạn IV (nhánh C) giống như nghiên cứu của chúng tôi, cũng cho kết quả tương ứng là 91% và 84,5% [68].

4.3.3.2. Đáp ứng PSA và sống thêm

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy diễn biến nồng độ PSA huyết thanh của bệnh nhân trong quá trình điều trị ADT có liên quan đến khả năng sống thêm của bệnh nhân. Diễn biến này bao gồm nồng độ PSA toàn phần, giá trị PSA nadir và thời gian đạt PSA nadir (TTN).

Theo kết quả trình bày ở biểu đồ 3.6, nồng độ PSA trung bình của mẫu nghiên cứu bắt đầu giảm từ tháng thứ nhất sau khi tiến hành điều trị ADT, đạt thấp nhất ở thời điểm 6 tháng, và sau đó tăng trở lại. Khi ước tính tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân có PSA <4ng/ml tại thời điểm 6 tháng cao hơn hẳn so với nhóm có PSA \geq 4ng/ml (94,9% so với 90% và 89,7% so với 70,0%, $p = 0,042$). Tương tự, bệnh nhân đạt mức PSA < 4ng/ml tại thời điểm 12 tháng có xác suất sống sót tại thời điểm 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có PSA \geq 4ng/ml (95,8% so với 73,3%, $p = 0,025$). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu đa trung tâm trên 1,535 bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn của Hussain và cộng sự, các tác giả này đã phát hiện ra rằng mức PSA ≤ 4 ng/mL sau 7 tháng điều trị với ADT là yếu tố có giá trị cho tiên lượng tốt cho sống thêm toàn bộ của bệnh nhân UT TTL [59].

PSA nadir được định nghĩa là giá trị PSA thấp nhất, gần như triệt tiêu sau khi kết thúc một liệu pháp điều trị (ví dụ tia xạ triệt căn/ phẫu thuật triệt căn) [27], Tương tự như diễn biến nồng độ PSA nói chung, giá trị PSA nadir cũng có ý nghĩa tiên lượng đối với tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân UT TTL, Theo Morote [30], PSA nadir $\leq 0,2$ ng/ mL có thể làm giảm nguy cơ nguy cơ

kháng cắt tinh hoàn. Cũng có kết quả tương tự Hori và cộng sự [94], nghiên cứu của Bubendorf trên 179 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn còn nhạy cảm với liệu pháp hormone cũng cho thấy PSA nadir $\geq 0,2$ ng/mL có thể làm giảm thời gian sống thêm toàn bộ của mẫu nghiên cứu [77], Tuy nhiên, ngưỡng PSA nadir không thống nhất giữa các nghiên cứu. Trong khi ngưỡng PSA nadir 0,2 ng/mL được nhiều tác giả sử dụng để so sánh khi ước tính tỷ lệ sống thêm, Kwak và cộng sự [27] lại thấy rằng ngưỡng 1,1 ng/ml cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu, Còn Tomioka và cộng sự [95] phát hiện rằng bệnh nhân có PSA nadir < 2 ng/ml có tỷ lệ sống thêm tốt nhất.

Để bổ sung cho sự không thống nhất trong việc sử dụng các ngưỡng PSA nadir khác nhau, TTN đã được sử dụng trong việc tiên lượng tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân UT TTL, TTN được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị ADT đến khi PSA đạt mức thấp nhất được ghi nhận lần đầu tiên [27], Theo nhiều nghiên cứu, TTN càng ngắn, tiên lượng sống thêm càng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 53,4% bệnh nhân đạt PSA nadir ≤ 6 tháng, 20% bệnh nhân đạt ≤ 12 tháng. Tỷ lệ sống thêm của nhóm bệnh nhân có TTN ≤ 6 tháng cao hơn hẳn so với nhóm có TTN >6 tháng, $P = 0,03$ (Biểu đồ 3.13). Khi sử dụng mô hình hồi quy tỉ suất nguy cơ đa biến, nguy cơ tử vong ở nhóm TTN ≤ 6 tháng thậm chí cao gấp 6,63 lần so với nhóm TTN > 6 tháng ($p = 0,017$). Kết quả này cao hơn kết quả của tác giả Choueiri [91], tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân có TTN ≥ 6 tháng tỉ lệ tử vong giảm 69% so với nhóm TTN ≤ 6 tháng. Còn các tác giả Hori và cộng sự [94] đã báo cáo rằng bệnh nhân đạt mức PSA nadir < 1 ng/mL và TTN dưới 12 tháng sẽ có nguy cơ tái phát sinh học thấp hơn, Ở mức PSA nadir cao hơn (<2 ng/ml), Morote và cộng sự [28] thấy rằng TTN kéo dài trên 9 tháng sẽ giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ.

Theo lẽ thường, người ta cho rằng việc giảm nhanh PSA sẽ tương quan với việc tế bào ung thư TTL chết nhiều hơn, do vậy tỷ lệ sống cao hơn và TTN ngắn hơn tương quan với thời gian bệnh thuyên giảm kéo dài hơn. Tuy nhiên kết quả của một số nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về sống thêm giữa 2 yếu tố: mức độ giảm PSA và thời gian đạt PSA thấp nhất khi đang điều trị ADT. Nếu như mức độ PSA giảm nhiều là yếu tố tiên lượng sống thêm tốt thì thời gian giảm PSA xuống mức thấp nhất càng ngắn (tốc độ PSA giảm nhanh) khi được điều trị liệu pháp ức chế androgen lại là một yếu tố tiên lượng xấu cho sống thêm. Kết quả nghiên cứu của Choueiri [91], Hori [94] và các nghiên cứu khác đều cho thấy rằng đáp ứng nhanh với liệu pháp ức chế androgen khiến bệnh UT TTL tiến triển nhanh chóng. Điều này có thể giải thích là các tế bào UT TTL kháng cắt tinh hoàn sản xuất PSA, có thể phát triển trong môi trường androgen thấp và bệnh nhân trong nghiên cứu xuất hiện một dòng tế bào ung thư TTL có các đặc điểm này (sản xuất PSA và không phụ thuộc androgen), dẫn tới giảm PSA do thiếu androgen có thể nhanh hơn trong các tế bào này so với tế bào ung thư TTL phụ thuộc androgen. Một khả năng khác có thể xảy ra là xuất hiện một môi trường thích hợp đã loại bỏ nhanh chóng các tế bào ung thư TTL nhạy cảm với điều trị nội tiết và để các tế bào ung thư TTL kháng cắt tinh hoàn có thể phát triển [91].

Mặc dù việc đo nồng độ PSA rất hữu ích để đánh giá hiệu quả của liệu pháp nội tiết ở bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn, tuy nhiên chưa có sự đồng thuận về tầm quan trọng tiên lượng của các chỉ số PSA khác nhau sau khi điều trị. Các chỉ số trong các nghiên cứu gần đây như mức PSA tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, mô hình PSA giảm sau khi điều trị bằng liệu pháp nội tiết, PSA nadir, TTN và tỷ lệ phần trăm PSA giảm có ý nghĩa dự báo tốt

về tiên lượng sống thêm của UT TTL di căn. Tuy nhiên, vẫn chưa có sự đồng thuận về cả ngưỡng tối ưu của PSA nadir và giá trị giới hạn của TTN khi điều trị liệu pháp nội tiết ở bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn để dự đoán tỷ lệ sống thêm.

4.3.3.3. Testosteron với sống thêm

Trong nghiên cứu của Morote và cộng sự [28] trên 73 bệnh nhân UT TTL chưa di căn điều trị cắt tinh hoàn nội khoa, được xét nghiệm testosterone 3 lần trong 6 tháng, kết quả cho thấy testosterone ≤ 20 ng/dl gặp ở 32 bệnh nhân (43,6%). Sự tăng đột biến testosterone trong khoảng giữa 20 và 50 ng/dl gặp ở 23 bệnh nhân (31,5%) và testosterone ≥ 50 ng/dl gặp ở 18 bệnh nhân còn lại (24,7%). Tác giả xác định mức testosterone thấp nhất có tác động độc lập có ý nghĩa thống kê đến sống thêm không bệnh tiến triển không phụ thuộc androgen là 32 ng/dl. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển không phụ thuộc androgen ở bệnh nhân tăng đột biến testosterone lớn hơn 32 ng/dl là 88 tháng (95% CI 55 - 121) trong khi đó là 137 tháng (95% CI 104 - 170) ở những người không tăng đột biến testosterone ($p < 0,03$). Bệnh nhân bị ức chế androgen tối đa (ADT + antiandrogen) có tỷ lệ tăng testosterone tương tự như những người được điều trị đơn trị liệu. Tuy nhiên, ức chế androgen tối đa mang lại khả năng sống sót lâu hơn đáng kể không có tiến triển độc lập androgen ở những bệnh nhân có tiến triển đột phá testosterone ≥ 50 ng/dl [28].

Trong một nghiên cứu khác, Perachino và cộng sự [29] nghiên cứu trên 129 bệnh nhân và cho kết quả những bệnh nhân có mức testosterone ≥ 40 ng/dl có tỉ lệ tử vong gấp 1,33 lần (95% CI 1,053–1,687) so với nhóm bệnh nhân đạt mức testosterone ≤ 40 ng/dl với $p < 0,05$ [29]. Testosterone huyết thanh < 30 ng/dL sau điều trị nội tiết 6 tháng giảm tỉ lệ tử vong có ý nghĩa tới

55% (HR= 0,45; 95% CI, 0,22-0,94; P = 0,034). Testosterone thấp nhất nhỏ hơn 20 ng/dl trong vòng 1 năm đầu điều trị liệu pháp nội tiết làm chậm diễn tiến tới kháng cắt tinh hoàn và cải thiện có ý nghĩa tỉ lệ sống thêm toàn bộ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, testosterone trung vị sau 3 tháng điều trị là 5,192 ng/ml, tại thời điểm 6 tháng là 8,365 mg/ml. Kết quả này cho thấy, số lượng bệnh nhân không đạt được mức testosterone ở ngưỡng cắt tinh hoàn khá cao. Lý giải việc này có thể do bệnh nhân đến viện không đúng lịch khi điều trị bằng phương pháp cắt tinh hoàn nội khoa hoặc do chưa có sự tương đồng về chuẩn labo xét nghiệm testosterone. Khi tìm hiểu mối tương quan giữa testosterone tại thời điểm 3 tháng, hay 4 tháng điều trị, kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân có nồng độ testosteron thấp hơn trung vị có xác suất sống sót tại thời điểm 15 tháng trở đi có thấp hơn nhóm còn lại nhưng sự khác biệt không đáng kể và không có ý nghĩa thống kê (84,9% và 81,2%, p = 0,503). Mặc dù testosterone thấp hơn trung vị tại thời điểm 4 tháng làm giảm 6% tỉ lệ tử vong ở thời điểm 22 tháng so với nhóm còn lại nhưng không có ý nghĩa thống kê (25% so với 17%, p = 0,503).

4.3.3.4. Bạch cầu trung tính với sống thêm

Như lý giải ở trên, số lượng BCTT phản ánh quá trình viêm của cơ thể. BCTT tăng số lượng, nghĩa là quá trình viêm trong cơ thể vẫn đang tiếp diễn, Taussky [96] báo cáo rằng số lượng bạch cầu (BC) cao trên 6,2 G/l không liên quan tới sống thêm toàn bộ nhưng khi kết hợp 2 yếu tố là testosterone > 10,3 nmol / L (300 ng/dl) và số lượng BC là $\geq 6,2$ G/l thì tỷ lệ tử vong tăng gấp 2,96 lần so với nhóm bệnh nhân có số lượng BC < 6,2 G/l. Qua một số nghiên cứu khác, BCTT cao như là một yếu tố tiên lượng xấu gợi ý tình trạng bệnh tiến triển sớm với điều trị liệu pháp nội tiết. BCTT trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu giảm dần theo thời gian điều trị ADT, cùng với sự giảm của PSA

và testosterone. Tuy nhiên BCTT dường như đáp ứng chậm hơn so với 2 chỉ số trên, khi 2 chỉ số trên có xu hướng tăng trở lại thì BCTT vẫn còn giảm tiếp xuống thấp nhất ở thời điểm 12 tháng.

Young Suk Kwon và cs nghiên cứu 217 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn sớm đã được phẫu thuật triệt căn và theo dõi sát trong khoảng thời gian 2016 đến 2015 cho kết quả: BCTT trung bình là 4 G/l, chiếm 63% tổng số bạch cầu và bệnh UT TTL tiến triển sau phẫu thuật triệt căn tăng ở nhóm có BCTT ≥ 4 G/l và < 4 G/l tương ứng là 11% và 5,6 % với $p = 0,145$ [97].

Cho tới thời điểm này, các nghiên cứu cũng chỉ dừng ở bước đầu xác định mức BCTT thấp và cao có ý nghĩa khác nhau trong tiên lượng sống thêm cho bệnh nhân. Tuy nhiên, chưa có ngưỡng BCTT tối ưu để tiên lượng cho việc đáp ứng điều trị với ADT, tiên lượng tình trạng tiến triển tới kháng cắt tinh hoàn hay tỉ lệ sống thêm. Nghiên cứu của Taussky và Young Suk Kwon lấy ngưỡng BCTT là 6,2G/l và 4 G/l, chúng tôi khi chia ngưỡng BCTT < 5 G/l và ≥ 5 G/l cho kết quả rằng trước điều trị không có sự khác biệt về sống thêm giữa 2 nhóm BCTT thấp hay cao.

Tuy nhiên, kết quả BCTT sau điều trị ADT 1 tháng cho kết quả có sự khác biệt. Bệnh nhân đạt mức BCTT < 5 G/l có tỉ lệ sống thêm tại thời điểm 15 tháng cao hơn gần 15% so với nhóm còn lại (89,4% và 72,7%, $p = 0,152$).

4.3.3.5. Tuổi và sống thêm

Đối với nhiều ung thư, tuổi vừa là yếu tố nguy cơ mắc bệnh vừa là yếu tố tiên lượng bệnh, UT TTL cũng không là ngoại lệ. Nhiều tác giả cho rằng UT TTL ở bệnh nhân cao tuổi tiến triển chậm, do vậy các ca bệnh có độ ác tính thấp, không triệu chứng, tiên lượng sống thêm ngắn, không cần điều trị ngay. Thực tế, rất ít nam giới dưới 40 tuổi được chẩn đoán mắc UT TTL, từ 50 tuổi trở lên, nguy cơ mắc loại ung thư này tăng theo cấp số mũ. Tỷ lệ này

ở nhóm tuổi 45-54 là 10,6/100.000, nhưng ở nhóm tuổi 55-64 là 72,9/100.000 [13] Trong nghiên cứu của Albertsen và Grace [98] tỉ lệ tử vong theo tuổi ở giai đoạn bệnh di căn ở nhóm tuổi 80-89 tuổi gấp 1,38 lần so với các bệnh nhân nhóm tuổi 70-79 [99]. Trong nghiên cứu của Bechis [100], tỉ lệ sống thêm phụ thuộc theo tuổi tại thời điểm chẩn đoán đối với nhóm tuổi 56-65 là 1,3 ($p = 0,19$) thì ở nhóm tuổi 66 -75 là 1,4 ($p = 0,1$) nhóm tuổi > 75 tuổi là 1,91 ($p = 0,01$). Khi chúng tôi phân tích nguy cơ theo tuổi trên bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn, chia 2 ngưỡng tuổi trên và dưới 65 tuổi, kết quả là bệnh nhân dưới 65 tuổi giảm nguy cơ tử vong 78% ($p = 0,049$) so với nhóm bệnh nhân trên 65. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của 1 số tác giả trên thế giới, tuổi là yếu tố liên quan tới tỉ lệ sống thêm, tuổi càng tăng, thời gian sống thêm càng giảm.

4.3.3.6. Phân độ Gleason và sống thêm

Một nghiên cứu từ SEER đã phân tích nguy cơ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt trên 31,137 nam giới ≥ 65 tuổi được chẩn đoán UT TTL giai đoạn T1-T2 từ năm 1992 đến 2009 [72]. Tất cả bệnh nhân được điều trị triệt căn (phẫu thuật, xạ trị, áp lạnh) hoặc điều trị liệu pháp ức chế androgen trong vòng sáu tháng kể từ khi chẩn đoán, kết quả cho thấy, nếu bệnh nhân có điểm Gleason 5 đến 7, tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt 15 năm đối với nam giới từ 65 đến 74 tuổi và những người ≥ 75 tuổi lần lượt là 5,7% và 10%, Đối với những người có Gleason 8 đến 10, tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt 15 năm lần lượt là 22% và 27%. Kết quả trên cho thấy độ Gleason càng cao, tỉ lệ tử vong càng tăng.

Mặc dù Gleason 8, 9, 10 đều thuộc nhóm nguy cơ cao nhưng tiên lượng giữa bệnh nhân có điểm Gleason là 8 so với 9,10 khác hẳn nhau. Nghiên cứu

trên 847 bệnh nhân giai đoạn tại chỗ, được điều trị triệt căn (xạ trị hoặc phẫu thuật kèm nội tiết hỗ trợ), với thời gian theo dõi trung vị 5,3 năm các tác giả thấy rằng những bệnh nhân có điểm Gleason 9,10 có nguy cơ di căn xa 1,41 lần (CI 95% 1,11-1,79) và tỉ lệ tử vong cao gấp 1,28 lần (95% CI 0,98-1,66) so với nhóm bệnh nhân có điểm Gleason 8 [73]. Bệnh nhân có điểm Gleason cao ở giai đoạn di căn có tiên lượng xấu, bệnh tiến triển kháng cắt tinh hoàn sớm mặc dù được điều trị tích cực. Những nhận định này, một lần nữa được khẳng định trong nghiên cứu của chúng tôi. Ở bệnh nhân Gleason ≤ 8 , tỷ lệ sống sót ở thời điểm 15 tháng và 22 tháng lần lượt là 93,8% và 87,5%, trong khi ở bệnh nhân có Gleason >8 , các tỷ lệ này là 81,1% và 79,2%.

KẾT LUẬN

Trong thời gian từ ngày 01/01/2015 đến 31/5/2018, qua điều trị 75 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đáp ứng với điều trị

1.1. Triệu chứng lâm sàng

- Sau điều trị nội tiết, các triệu chứng của bệnh nhân hầu hết đã giảm. Mức giảm nhiều nhất là sau điều trị 3 tháng và 12 tháng. Sau 12 tháng các triệu chứng giảm ít hoặc không giảm.

1.2. Đáp ứng PSA

- PSA giảm nhanh sau điều trị 1 tháng, 10,7% bệnh nhân đạt PSA thấp nhất sau 1 tháng. PSA trung bình sau điều trị 6 tháng đạt mức thấp nhất, sau đó bắt đầu tăng trở lại.

- Có 70,7% bệnh nhân giảm PSA $\geq 50\%$ so với trước điều trị. Tỷ lệ giảm PSA $\geq 50\%$ tiếp tục tăng tại thời điểm sau điều trị 3 tháng (80%) và tăng cao nhất tại thời điểm 6 tháng điều trị nội tiết (81,3%), sau đó, tỷ lệ giảm PSA giảm dần sau 1 năm điều trị nội tiết.

- PSA với phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt: PSA giảm hơn ở nhóm bệnh nhân đã phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt, PSA ở nhóm này cũng giảm nhiều ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- PSA với phương pháp điều trị: Mức giảm PSA sau 3 tháng cao hơn ở nhóm cắt tinh hoàn ngoại khoa 85,70% so với 79,40%, Tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng, PSA giảm nhiều hơn ở nhóm cắt tinh hoàn nội khoa, các tỷ lệ tương ứng với thời điểm trên là 81,70% và 72,2% so với 75,0% và 66,7%, Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- PSA với GPBL: giảm nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân có độ Gleason ≤ 8 ($p = 0,33$).

- PSA với tình trạng di căn: tại các thời điểm, PSA giảm nhiều ở nhóm bệnh nhân di căn so với nhóm còn lại, PSA giảm nhiều nhất ở thời điểm 3 tháng và 6 tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

2. Một số yếu tố liên quan tới điều trị

2.1. Sống thêm toàn bộ

- Sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là 92,8% ,15 tháng là 84,1% và tại thời điểm 24 tháng là 81,2%.

- Bệnh nhân đạt mức PSA < 4ng/ml tại thời điểm 6 tháng có xác suất sống thêm tại thời điểm 15 tháng và 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đạt mức PSA > 4ng/ml (90,2% so với 79,4% và 89,7% so với 70,0%, $p = 0,042$).

- Bệnh nhân đạt mức PSA < 4ng/ml tại thời điểm 12 tháng có xác suất sống thêm tại thời điểm 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đạt mức PSA > 4ng/ml (95,8% so với 73,3%, $p = 0,025$).

- Bệnh nhân có điểm Gleason từ 8 trở xuống có tỉ lệ sống thêm cao hơn nhóm bệnh nhân còn lại.

- Bệnh nhân có mức bạch cầu trung tính thấp (dưới 5G/l) có tiên lượng sống thêm tốt hơn nhóm có bạch cầu trung tính cao kể cả trước điều trị hay sau điều trị 1 tháng ($p = 0,081$).

- Tỉ lệ sống thêm ở nhóm bệnh nhân có nồng độ testosterone thấp sau điều trị ADT 6 tháng cao hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê, ($p = 0,4$).

2.2. Các yếu tố liên quan tới sống thêm

- Tuổi dưới 65, điểm Gleason ≤ 8 , PSA nadir $\leq 0,2$ ng/mL là các yếu tố làm tăng tỉ lệ sống thêm.

- Thời gian PSA đạt mức thấp nhất dưới 6 tháng làm tăng tỉ lệ tử vong gấp 6,63 lần so với nhóm còn lại, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$.

- Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị ADT: Bạch cầu trung tính $\geq 5G/l$, làm tăng tỉ lệ tử vong gấp 2,75 lần và PSA ≥ 4 ng/mL làm tăng tỉ lệ tử vong gấp 4,15 lần so với nhóm còn lại, có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu này cho thấy các yếu tố trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV được điều trị nội tiết ức chế androgen như tuổi, điểm Gleason, PSA trước điều trị, mức độ giảm PSA, thời gian đạt PSA nadir, mức PSA nadir, nồng độ testosterone..., ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị và sống thêm của người bệnh, Qua nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị:

Bệnh nhân UT TTL mặc dù được chẩn đoán ở giai đoạn IV, trong quá trình điều trị liệu pháp ức chế androgen cần được theo dõi sát và định kỳ mỗi 3 tháng, dựa vào các yếu tố trên phát hiện sớm tình trạng không đáp ứng với liệu pháp hiện tại để thay đổi liệu pháp điều trị phù hợp đem lại lợi ích cho người bệnh,

Việc điều trị phối hợp hay không phối hợp Casodex với cắt tinh hoàn trên bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV không tăng thêm lợi ích về đáp ứng điều trị.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Lê Thị Khánh Tâm, Nguyễn Tuyết Mai (2018). Đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 5/2018, 71-74.
2. Lê Thị Khánh Tâm, Nguyễn Tuyết Mai (2019). Đặc điểm bệnh nhân và đáp ứng PSA sau 3 tháng điều trị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 1/2019, 243-247.
3. Lê Thị Khánh Tâm (2019). Đặc điểm di căn ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV. *Tạp chí Y học thực hành*, số 10/2019, 68 - 71.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. 2015; Available from: [http:// globocan. iarc.fr/ Pages/fact_sheets_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
2. Ferlay J., et al. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 144(8): 1941-1953.
3. Gravis G., et al. (2016). Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.*, 70(2): 256-62.
4. Cetin K., et al. (2010). Recent Time Trends in the Epidemiology of Stage IV Prostate Cancer in the United States: Analysis of Data From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. *Urology*. 75(6), 1396-404.
5. Vũ Xuân Huy (2011), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị Ung thư Tuyến Tiền Liệt giai đoạn IV*. Luận văn thạc sỹ ung thư, Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
6. Hoang Van Dong et al. (2018). Dietary Carotenoid Intakes and Prostate Cancer Risk: A Case-Control Study from Vietnam. *Nutrients*. 10(1).
7. Nordström T., et al. (2013). Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003–2011. *European urology*. 63(3), 6.

8. Obinata D., et al. (2012). ARFGAP3, an androgen target gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *International Journal of Cancer*,. **130**(10), 9.
9. Crawford E.D. (2003), Epidemiology of prostate cancer. *Urology*, 62(6, Supplement 1), 9.
10. Le G.M., et al.(2002). Cancer incidence patterns among Vietnamese in the United States and Ha Noi, Vietnam. *International Journal of Cancer*. **102**(4), 5.
11. Shimizu H., et al. (1991). Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *British Journal of Cancer*. **63**(6), 3.
12. Marks L.S., et al. (2004). Prostate cancer in native Japanese and Japanese-American men: effects of dietary differences on prostatic tissue. *Urology*, **64**(4), 6.
13. Baade P.D., Youlten D.R., and Krnjacki L.J. (2009). International epidemiology of prostate cancer: Geographical distribution and secular trends. *Molecular Nutrition & Food Research*. **53**(2), 171-184.
14. Bock C.H., et al. (2009). Results from a prostate cancer admixture mapping study in African-American men. *Human Genetics*, **126**(5), 6.
15. Center M.M., et al. (2012). International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*, (0).
16. Bray F., et al (2010)., Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *European Journal of Cancer*, **46**(17), 3040-3052.
17. Taitt H.E. (2018). Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health*,. **12**(6), 1807-1823.

18. Cancer Council of Australia. *Prostate cancer*. 2011 [cited 2011 20/8/2011]; Available from: [http:// www. cancer. org. au/aboutcancer /cancertypes/prostatecancer.html](http://www.cancer.org.au/aboutcancer/cancertypes/prostatecancer.html).
19. Catalona W.J., Smith D.S., and Ornstein D.K. (1997). Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. **277**(18), 1452-5.
20. Freedland S.J., et al. (2004). Biochemical outcome after radical prostatectomy among men with normal preoperative serum prostate-specific antigen levels. *Cancer*,. **101**(4), 748-53.
21. Catalona W.J., et al. (1994), 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*, **151**(5), 1283-90.
22. Oesterling J.E., et al (1993). Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, **270**(7), 860-4.
23. Carter H.B., et al (1992). Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*, **267**(16), 2215-20.
24. Catalona W.J., et al (1998). Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. **279**(19), 1542-7.
25. Brassell S.A., et al (2011). Prostate cancer in men 70 years old or older, indolent or aggressive: clinicopathological analysis and outcomes. *J Urol*, **185**(1), 132-7.

26. Yeole B.B (2008). Trends in the Prostate Cancer Incidence in India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **9**(1), 4.
27. Kwak C., et al (2002). Prognostic Significance of The Nadir Prostate Specific Antigen Level After Hormone Therapy for Prostate Cancer. *The Journal of urology*, **168**(3), 995-1000.
28. Morote J., et al (2007). Redefining Clinically Significant Castration Levels in Patients With Prostate Cancer Receiving Continuous Androgen Deprivation Therapy. *The Journal of urology*, **178**, 1290-5.
29. Perachino M., Cavalli V., and Bravi F. (2009). Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: Prognostic significance? *BJU international*. **105**, 648-51.
30. Fridlender Z.G. and Albelda S.M. (2012), Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*, **33**(5), 949-55.
31. Vignozzi L. and Maggi M. (2014), Prostate cancer: intriguing data on inflammation and prostate cancer. *Nat Rev Urol*, **11**(7), 369-70.
32. Yasui M., et al (2018). Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis of castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Mol Clin Oncol*, **8**(4), 592-594.
33. Peng H. and Luo X. (2019). Prognostic significance of elevated pretreatment systemic inflammatory markers for patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.*, **19**, 70.
34. Anil Bhavsar (2014). Anatomic Imaging of the Prostate. *BioMed Research International*.
35. Filip G. Claus (2004). Pretreatment Evaluation of Prostate Cancer: Role of MR Imaging and 1H MR Spectroscopy. *Radiographics*, **24**(1).

36. Sandeep S Hedgire (2012). Multiparametric magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Indian journal of radiology and imaging*, **22**(3), 160- 169.
37. Gibbs P (2006), Diffusion imaging of the prostate at 3.0 tesla. *Invest Radiol*, **41**, 185- 8.
38. Sala E and Akin O (2006), Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology*, **238**, 929- 937.
39. Kim CK and Choi D (2008). Diffusion-weighted MR imaging for the evaluation of seminal vesicle invasion in prostate cancer: initial results. *J Magn Reson Imaging*, **28**, 963- 969.
40. Eiber M and Beer AJ (2010), Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR imaging. *Invest Radiol*, **45**, 15- 23.
41. Ranasinghe W.K., et al (2014). Population-based analysis of prostate-specific antigen (PSA) screening in younger men (<55 years) in Australia. *British Journal of Urology International*, **113**(1), 6.
42. Albright F., et al. (2015). Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. **75**(4), 8.
43. Vu Le Chuyen, Đao Quang Oanh, and K.L.N. Tran (2010), Mass screening of prostate cancer in Vietnam: current status and our opinions. *Urological Oncology*. **28**(6), 3.
44. Sonoda T., et al. (2004). A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Science*, **95**(3), 4.

45. He H., et al (2011). The diagnostic utility of novel immunohistochemical marker ERG in the workup of prostate biopsies with "atypical glands suspicious for cancer. *Am J Surg Pathol*, **35**(4), 608-14.
46. Ham W.S., et al. (2017). New Prostate Cancer Grading System Predicts Long-term Survival Following Surgery for Gleason Score 8-10 Prostate Cancer. *Eur Urol*,. **71**(6), 907-912.
47. Epstein J.I (2010). An update of the Gleason grading system. *J Urol*, 2010. **183**(2), 433-40.
48. Berney D.M., et al. (2016.) *Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome*. *Br J Cancer*, **114**(10), 1078-83.
49. Pollack A., et al. (2004). Ki-67 staining is a strong predictor of distant metastasis and mortality for men with prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 92-02. *J Clin Oncol*, **22**(11), 2133-40.
50. Khor L.Y., et al (2009). MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *J Clin Oncol*, **27**(19), 3177-84.
51. Tollefson M.K., et al. (2014). Prostate cancer Ki-67 (MIB-1) expression, perineural invasion, and gleason score as biopsy-based predictors of prostate cancer mortality: the Mayo model. *Mayo Clin Proc*. **89**(3), 308-18.
52. Fisher G., et al (2013). Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. *Br J Cancer*, **108**(2), 271-7.
53. Baca S.C., et al (2013). Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*,. **153**(3), 666-77.

54. Leslie N.R. and Downes C.P (2004). PTEN function: how normal cells control it and tumour cells lose it. *Biochem J*, **382**(Pt 1), 1-11.
55. Lotan T.L., et al (2011). PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res*, **17**(20), 6563-73.
56. Antonarakis E.S., et al (2012). An immunohistochemical signature comprising PTEN, MYC, and Ki67 predicts progression in prostate cancer patients receiving adjuvant docetaxel after prostatectomy. *Cancer*, **118**(24), 6063-71.
57. Nguyễn Văn Hiếu và Phạm Văn Bình (2010), *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học.
58. J Stephenson, A., et al (2007). Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2007. **25**, 2035-41.
59. Hussain M., et al (2013). Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **368**(14), 1314-1325.
60. Sweeney C., et al (2014). Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, **32**(18_suppl), LBA2-LBA2.
61. Basch E., et al. (2014). Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. **32**(30), 3436-48.

62. Gravis G., et al. (2016). Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *European Urology*, **70**(2), 256-262.
63. Bùi Diệu (2012). *Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020: Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần XVI*. 13-19.
64. Colevas A., Setser A. (2004). The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, **22**(14), 6098-6098.
65. N Chi, K., et al. (2018). Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): An international, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, **19**.
66. Fizazi K., et al. (2019). Final analysis of phase III LATITUDE study in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer (NDx-HR mCNPC) treated with abiraterone acetate + prednisone (AA+P) added to androgen deprivation therapy (ADT). *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 141-141.
67. Sydes M.R., et al (2018). Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*, **29**(5), 1235-1248.

68. James N.D., et al (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*, **387**(10024), 1163-1177.
69. Scher H.I., et al (2004). Eligibility and Outcomes Reporting Guidelines for Clinical Trials for Patients in the State of a Rising Prostate-Specific Antigen: Recommendations From the Prostate-Specific Antigen Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, **22**(3), 537-556.
70. Gandaglia G., et al (2014). Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *The Prostate*, **74**(2), 210-216.
71. Nguyễn Đình Liên (2010), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng trong xác định Ung thư Tuyến Tiền Liệt*. Đề tài thạc sĩ y học ngoại khoa, Đại học y Hà Nội.
72. L Lu-Yao G., et al (2015). Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *European urology*, **68**.
73. Tsao C.k., et al (2015). Patients with Biopsy Gleason 9 and 10 Prostate Cancer Have Significantly Worse Outcomes Compared to Patients with Gleason 8 Disease. *The Journal of Urology*, **194**(1), 91-97.
74. W. Chodak G., Keller P., and H. W. Schoenberg (1989), Assessment of screening for prostate cancer by digital rectal examination. *The Journal of urology*, **141**, 1136-8.
75. Messing E.M., et al (1999). Immediate Hormonal Therapy Compared with Observation after Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Men with Node-Positive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **341**(24), 1781-1788.

76. Trần Giang (2011), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị Ung thư Tuyến Tiền Liệt giai đoạn tiến triển bằng hormone liệu pháp tại bệnh viện Việt Đức*. Đề tài thạc sĩ y học ngoại khoa, Đại học y Hà Nội.
77. Bubendorf L., et al (2000). Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*, **31**(5), 578-83.
78. Lee R.J., Saylor P.J., and Smith M.R. (2011), Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone*, **48**(1), 88-95.
79. Pluijm G., et al (2001). Monitoring Metastatic Behavior of Human Tumor Cells in Mice with Species-Specific Polymerase Chain Reaction: Elevated Expression of Angiogenesis and Bone Resorption Stimulators by Breast Cancer in Bone Metastases. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, **16**, 1077-91.
80. Jin, J.-K., F. Dayyani, and G.E. Gallick (2011). Steps in Prostate Cancer Progression that lead to Bone Metastasis. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, **128**(11), 2545-2561.
81. Hendriks L.E., et al. (2016). Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.*, **11**(2), 155-73.
82. Mai Trọng Khoa, (2010). *Ứng dụng kỹ thuật xạ hình SPECT tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai*.
<https://ungthubachmai.com.vn/ao-to/item/1351>
83. Huang, C.-Y., et al (2006). Prostate cancer with bone metastases: a clinical profile. *Mid Taiwan J Med*, **11**.
84. Zytoon A.A., et al., *Evaluation of distribution features of bone metastases by bone scintigraphy in prostate cancer*. *Spine*, 2015. **60**, 60.0.

85. Wang C. and Y. Shen (2012). Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer. *Nuclear medicine communications*, **33**(4), 379-383.
86. Huggins C. and Hodges C.V. (1941), Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Research*, **1**(4), 293.
87. Saitoh Md, H., et al (1984). Metastatic patterns of prostatic cancer: Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*, **54**, 3078-3084.
88. Wang S., McCarthy L.P., and Mehdi S. (2017). Isolated Hepatic Metastasis from Prostate Carcinoma. *Urology Case Reports*, **10**, 51-53.
89. Tremont-Lukats, I.W., et al (2003). Brain metastasis from prostate carcinoma. *Cancer*, **98**(2), 363-368.
90. Oosterlinck, W., et al (1997). PSA evolution: a prognostic factor during treatment of advanced prostatic carcinoma with total androgen blockade. Data from a Belgian multicentric study of 546 patients. *Acta Urol Belg*, **65**(3), 63-71.
91. Choueiri T., et al (2009). Time to Prostate-Specific Antigen Nadir Independently Predicts Overall Survival in Patients Who Have Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy. *Cancer*, **115**, 981-7.
92. Sasaki T., Onishi T., and Hoshina A. (2011). Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, **14**(3), 248-52.

93. Group, P.C.T.C (2000). Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 2000. **355**(9214), 1491-1498.
94. Hori S., et al (2011). Outcomes and predictive factors for biochemical relapse following primary androgen deprivation therapy in men with bone scan negative prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, **137**(2), 235-41.
95. Tomioka S., et al (2008). Outcome of patients with hormone-refractory prostate cancer: prognostic significance of prostate-specific antigen-doubling time and nadir prostate-specific antigen. *Jpn J Clin Oncol*, **38**(1), 36-42.
96. Taussky D., et al. (2017). A Combination of Testosterone and White Blood Cell Count as a Predictive Factor of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *Target Oncol*, **12**(5), 695-701.
97. Suk Kwon Y., et al. (2015). Neutrophil and Lymphocyte Counts as Clinical Markers for Stratifying Low-Risk Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer*, **14**.
98. Albertsen, Grace L, et al (2011). Impact of Comorbidity on Survival Among Men With Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **29**(10), 1335-1341.
99. Lu-Yao, G.L., W.K. Kelly, and A.E. Chapman (2018). Advanced age and prostate cancer specific mortality among geriatric patients with metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**(6), 319-319.
100. Bechis S.K., Carroll P.R., and Cooperberg M.R. (2011). Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol*. **29**(2), 235-41.

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU
ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT GIAI ĐOẠN IV

Mã số bệnh án nghiên cứu: PC/____/____

A. Thông tin nhân khẩu học:

- a1. Họ và tên :
- a2. Tuổi (năm):; *hoặc* Năm sinh:
- a3. Mã số bệnh án: _____; 01. BV Hữu Nghị 02. BV K
- a4. Nghề nghiệp chính:
- a5. Địa chỉ cư trú thường xuyên:
- a5.1. Xã/phường: Huyện/quận:
- a5.2. Tỉnh/TP: Điện thoại:
- a6. Ngày vào viện:/...../.....
- a7. Lý do vào viện:
- a8. Chẩn đoán khi vào viện (trước điều trị):
- a8.1. Bệnh:; Ngày: .../.../....
- a8.2. Giai đoạn (TNM):; Ngày: .../.../....
- a9. Thời điểm phát hiện bệnh lần đầu (ngày/tháng/năm): .../.../....
- a10. Tiền sử:

a10.1. Bệnh mạn tính kèm theo: • Có • Không

Tên bệnh	Thuốc đang điều trị
1).	
2).	

a10.2. Mắc bệnh ung thư trong gia đình (bố/mẹ/anh/chị/em ruột): • Có • Không

Nếu có, ghi rõ thông tin:

Chẩn đoán cụ thể	Quan hệ với bệnh nhân
1).	
2).	

- a11. Ngày ra viện/kết thúc điều trị:/...../.....
- a12. Chẩn đoán ra viện:.....
- a13. Tình trạng ra viện:
1. Không đáp ứng 2. Bệnh ổn định 3. Đáp ứng một phần
4. Bệnh tiến triển 5. Tử vong 6. Bỏ điều trị

	Lần 1 (vào viện)	Lần 2 (sau 1 tháng)	Lần 3 (sau 3 tháng)	Lần 4 (sau 6 tháng)	Lần 5 (sau 12 tháng)	Lần 6 (sau 15 tháng)	Lần 7 (sau 18 tháng)
d4. Di căn gan (...)							
1. không	•K	•K	•K	•K	•K	•K	•K
2. số vị trí
3. kích thước TT lớn nhất
d5. Di căn hạch (...)							
1. không	•1	•1	•1	•1	•1	•1	•1
2. hạch chậu	•2	•2	•2	•2	•2	•2	•2
3. hạch ổ bụng	•3	•3	•3	•3	•3	•3	•3
4. hạch bẹn	•4	•4	•4	•4	•4	•4	•4
5. vị trí khác, ghi rõ
6. kích thước hạch lớn nhất	•6	•6	•6	•6	•6	•6	•6
d6. Di căn xương (xạ hình...)							
1. không	•1	•1	•1	•1	•1	•1	•1
2. Cột sống	•2	•2	•2	•2	•2	•2	•2
3. Xương sườn	•3	•3	•3	•3	•3	•3	•3
4. Xương đùi	•4	•4	•4	•4	•4	•4	•4
5. Xương sọ	•5	•5	•5	•5	•5	•5	•5
6. Xương bả vai	•6	•6	•6	•6	•6	•6	•6
7. Xương cánh tay	•7	•7	•7	•7	•7	•7	•7
8. Xương chậu	•8	•8	•8	•8	•8	•8	•8
9. Xương ức	•9	•9	•9	•9	•9	•9	•9
10. Xương đòn	•10	•10	•10	•10	•10	•10	•10
11. Khớp vai	•11	•11	•11	•11	•11	•11	•11
12. Khớp háng	•12	•12	•12	•12	•12	•12	•12
13. Khớp gối	•13	•13	•13	•13	•13	•13	•13
14. Vị trí khác

d7. Di căn não (C/K)	•C •K	•C •K	•C •K	•C •K	•C •K	•C •K	•C •K
d8. Gleason score							
	Lần 1 (vào viện)	Lần 2 (sau 1 tháng)	Lần 3 (sau 3 tháng)	Lần 4 (sau 6 tháng)	Lần 5 (sau 12 tháng)	Lần 6 (sau 15 tháng)	Lần 7 (sau 18 tháng)

E. Phương pháp điều trị

e1. Cắt tinh hoàn

1. <i>phẫu thuật</i>	•1	•1	•1	•1	•1	•1	•1
2. <i>Zoladex</i>	•2	•2	•2	•2	•2	•2	•2
3. <i>casodex</i>	•3	•3	•3	•3	•3	•3	•3

e2. Hoá nội tiết •C •K

e3. Xạ trị triệu chứng

1. <i>Vị trí (tại u, hạch, xương...)</i>

2. <i>Liều xạ (Gray)</i>

e4. Thuốc điều trị khi kháng

0. <i>Không</i>	•0	•0	•0	•0	•0	•0	•0
1. <i>Docetaxel/Pred</i>	•1	•1	•1	•1	•1	•1	•1
2. <i>Zytiga/pred</i>	•2	•2	•2	•2	•2	•2	•2
3. <i>Casodex</i>	•3	•3	•3	•3	•3	•3	•3

e5. Thuốc khác (điều trị kèm)

1. <i>Corticoid (pred...)</i>	•1	•1	•1	•1	•1	•1	•1
2. <i>vitamin D.</i>	•2	•2	•2	•2	•2	•2	•2
3. <i>Metformin.</i>	•3	•3	•3	•3	•3	•3	•3
4. <i>Morphine ... (giảm đau bậc3)</i>	•4	•4	•4	•4	•4	•4	•4

F. Kết quả điều trị

1. <i>Không đáp ứng</i>	•1	•1	•1	•1	•1	•1	•1
2. <i>Bệnh ổn định</i>	•2	•2	•2	•2	•2	•2	•2
3. <i>Đáp ứng một phần</i>	•3	•3	•3	•3	•3	•3	•3
4. <i>Bệnh tiến triển</i>	•4	•4	•4	•4	•4	•4	•4
5. <i>Tử vong</i>	•5	•5	•5	•5	•5	•5	•5
6. <i>Bỏ điều trị</i>	•6	•6	•6	•6	•6	•6	•6

Phụ lục 1: ĐÁNH GIÁ TOÀN TRẠNG THEO ECOG
(Eastern Cooperative Oncology Group)

- 0: Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần trợ giúp của thuốc giảm đau.
- 1: Hạn chế các hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với trợ giúp của thuốc giảm đau.
- 2: Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm việc được. Có thể ngồi hoặc đi lại khoảng > 50% thời gian thức.
- 3: Chỉ chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ tại giường hoặc ghế > 50% thời gian thức.
- 4: Mất khả năng hoàn toàn không thể thực hiện bất kỳ thao tác chăm sóc bản thân nào và hoàn toàn nằm nghỉ tại giường hoặc ghế.
- 5: Bệnh nhân tử vong

Phụ lục 2: MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn	Mô tả
Nhiễm khuẩn	Rất thường gặp: nhiễm trùng tiết liệu Thường gặp: nhiễm khuẩn huyết
Rối loạn nội tiết	Không thường gặp: suy tuyến thượng thận
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Rất thường gặp: hạ ka li máu Thường gặp: tăng triglycerid máu
Rối loạn tim mạch	Rất thường gặp: tăng huyết áp Thường gặp: suy tim, loạn nhịp tim, rung nhĩ, nhịp nhanh
Rối loạn hô hấp, trung thất	Hiếm gặp: dị ứng phế nang
Rối loạn tiêu hoá	Rất thường gặp: tiêu chảy Thường gặp: khó tiêu
Rối loạn gan mật	Thường gặp: Tăng men gan Hiếm gặp: viêm/xơ gan cấp
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp: nổi ban
Rối loạn cơ-xương-khớp và mô liên kết	Ít gặp: myopathy, rhabdomyolysis
Rối loạn thận tiết niệu	Thường gặp: tiểu máu
Các rối loạn toàn thân	Thường gặp: phù ngoại biên
Chấn thương	Thường gặp: gãy xương bệnh lý

(nguồn: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.03)