

MỤC LỤC

BẢNG DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	1
1. ĐẠI CƯƠNG	3
2. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ.....	3
3. CHẨN ĐOÁN	3
3.1. Phát hiện sớm.....	3
3.2. Chẩn đoán	5
3.3. Chẩn đoán giai đoạn.....	11
3.4. Chẩn đoán phân biệt.....	14
4. ĐIỀU TRỊ	
4.1. Nguyên tắc chung	14
4.2. Mục tiêu điều trị.....	15
4.3. Điều trị cụ thể.....	15
4.3.1. Các phương pháp điều trị	15
4.3.1.1. Theo dõi đơn thuần và theo dõi tích cực.....	15
4.3.1.2. Phẫu thuật	16
4.3.1.3. Xạ trị	17
4.3.1.4. Điều trị toàn thân	22
4.3.1.5. Điều trị dược phóng xạ	25
4.3.1.6. Điều trị cứu vãn	26
4.3.1.7. Các điều trị hỗ trợ/giảm nhẹ	27
4.3.2. Điều trị theo giai đoạn	29
4.3.2.1. Giai đoạn sớm-khu trú tại chỗ tại vùng	29
4.3.2.2. Giai đoạn tái phát.....	33
4.3.2.3. Giai đoạn di căn nhạy cắt tinh hoàn.....	36
4.3.2.4. Giai đoạn kháng cắt tinh hoàn	38
4.3.3. Điều trị một số tình huống đặc biệt	41
4.4. Theo dõi sau điều trị.....	41
5. TIẾN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG.....	42
6. PHÒNG BỆNH.....	43
PHỤ LỤC	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

BẢNG DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

3D-CRT	Xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u (Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy)
ADT	Liệu pháp ức chế androgen (Androgen Deprivation Therapy)
AIP	Tăng sinh nội ống không điển hình (Atypical Intraductal Proliferation)
AJCC	Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer)
ASAP	Tăng sinh tuyến nhỏ không điển hình (Atypical Small Acinar Proliferation)
CLVT	Cắt lớp vi tính (CT scanner)
dMMR	Khuyết khuyết hệ thống sửa chữa bắt cặp sai DNA (Deficient Mismatch Repair)
DRE	Thăm khám tuyến tiền liệt qua trực tràng (Digital Rectal Examination)
EBRT	Xạ trị chiếu ngoài (External Beam Radiation Therapy)
GnRH	Hormone giải phóng gonadotropin (Gonadotropin-Releasing Hormone)
HGPIN	Tân sinh nội biểu mô tuyến tiền liệt độ cao (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia)
HRR	Sửa chữa tái tổ hợp tương đồng (Homologous Recombination Repair)
IMRT	Xạ trị điều biến liều (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
ISUP	Hiệp hội giải phẫu bệnh tiết niệu quốc tế (International Society of Urological Pathology)
mCRPC	Ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
mCSPC	Ung thư tuyến tiền liệt di căn nhạy cắt tinh hoàn (Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer)
mpMRI	Cộng hưởng từ đa tham số (Multiparametric Magnetic Resonance Imaging)
MSI-H	Bất ổn định vệ tinh cao (Microsatellite Instability-High)
NHA	Thuốc nội tiết thể hệ mới (Novel Hormone Agents)
nmCRPC	Ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn (Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
PARP	Enzyme sửa chữa tổn thương DNA (Poly (ADP-ribose) Polymerase)
PET/CT	Ghi hình cắt lớp positron (Positron Emission Tomography and Computed)
PI-RADS	Hệ thống chuẩn hóa báo cáo và phân loại hình ảnh tuyến tiền liệt (Prostate Imaging Reporting and Data System)

PSA	Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (Prostate-Specific Antigen)
PSA – D	Tỷ trọng PSA (Prostate-Specific Antigen Density)
PSADT	Thời gian nhân đôi PSA (Prostate-Specific Antigen Doubling Time)
PSMA	Kháng nguyên màng đặc hiệu của tuyến tiền liệt (Prostate-Specific Membrane Antigen)
SBRT	Xạ trị định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy)
TMB	Gánh nặng đột biến khối u (Tumor Mutational Burden)
TTL	Tuyến tiền liệt
UTTTL	Ung thư tuyến tiền liệt
VMAT	Xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung (Volumetric Modulated Arc Therapy)

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là một trong những loại ung thư thường gặp nhất ở nam giới. Theo số liệu GLOBOCAN năm 2022, trên thế giới ghi nhận 1.467.854 ca mắc mới UTTTL, xếp thứ hai trong các loại ung thư ở nam giới.¹ Đồng thời, UTTTL cũng là nguyên nhân tử vong do ung thư đứng hàng thứ năm ở nam giới, với 397.430 trường hợp tử vong.¹

Tại Việt Nam, UTTTL đứng thứ năm về tỷ lệ mắc và thứ sáu về tỷ lệ tử vong trong các loại ung thư ở nam giới. Tỷ lệ mắc và tử vong chuẩn theo tuổi lần lượt là 11,5 và 5,4 trên 100.000 dân.² Những con số này phản ánh phần nào hạn chế trong phát hiện sớm cũng như hiệu quả điều trị UTTTL tại Việt Nam.

2. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

UTTTL là bệnh lý có căn nguyên đa yếu tố, trong đó tuổi cao và yếu tố di truyền được xem là các yếu tố nguy cơ quan trọng nhất.³ Nguy cơ mắc bệnh tăng lên rõ rệt ở nam giới có tiền sử gia đình mắc UTTTL, mang đột biến dòng mầm (đặc biệt các gen BRCA2, BRCA1, ATM, CHEK2, HOXB13 và các gen sửa chữa sai cặp DNA – MMR).⁴⁻⁶ Bên cạnh đó, các yếu tố không di truyền như béo phì, hội chứng chuyển hóa, các thói quen ăn uống như ăn đồ chiên rán, uống rượu, hút thuốc lá, lối sống ít vận động, cùng các yếu tố phơi nhiễm môi trường và nghề nghiệp cũng có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh và xu hướng diễn tiến ác tính hơn mặc dù không thực sự rõ ràng.^{4,6}

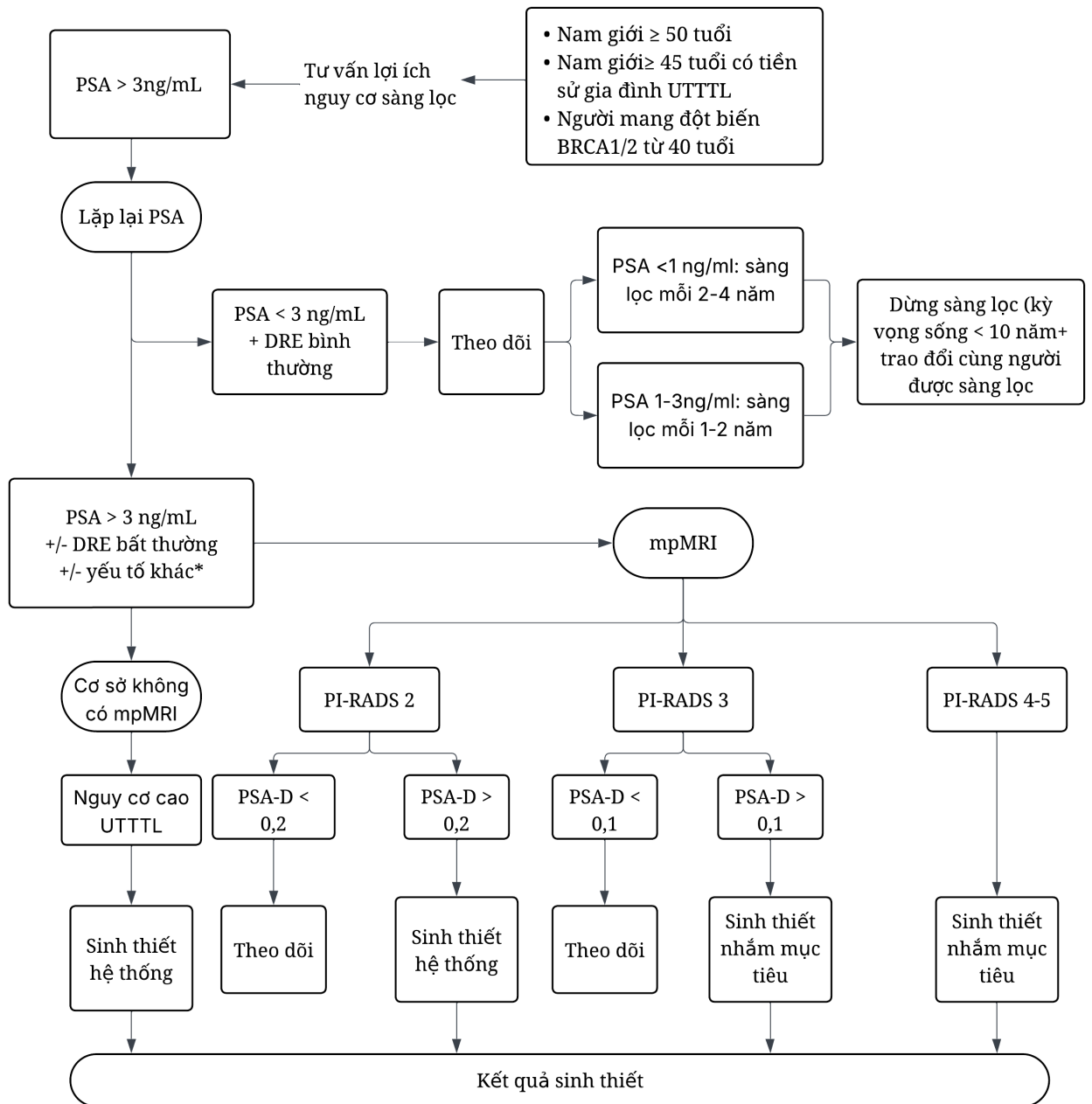
3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Phát hiện sớm

Chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) nhằm phát hiện các trường hợp có ý nghĩa lâm sàng, thường được định nghĩa là UTTTL có mức độ ác tính từ ISUP ≥ 2 .⁴ Đối tượng nên được xem xét chẩn đoán sớm gồm nam giới ≥ 50 tuổi; ≥ 45 tuổi có tiền sử gia đình UTTTL; và người mang đột biến BRCA1/2 từ 40 tuổi.^{4,7,8} Trước khi sàng lọc, người được sàng lọc cần được tư vấn đầy đủ về lợi ích và nguy cơ. Các bác sĩ lâm sàng có thể cá nhân hóa khoảng thời gian tái khám (thường từ 1-4 năm, có thể ngắn hơn hoặc dài hơn) hoặc quyết định ngừng sàng lọc dựa trên tuổi tác, chỉ số PSA, yếu tố nguy cơ khác, tình trạng sức khỏe chung và thảo luận với người được sàng lọc.^{4,7}

Trong chiến lược sàng lọc UTTTL, PSA nên được sử dụng như xét nghiệm ban đầu.^{4,8} Đối với những người có chỉ số PSA mới tăng cao, nên lặp lại xét nghiệm PSA trước khi thực hiện xét nghiệm dấu ấn sinh học thứ cấp, chẩn đoán hình ảnh hoặc sinh thiết.

Tại các cơ sở có MRI, chụp MRI đánh giá trước khi sinh thiết là cần thiết.^{4,9}



Sơ đồ 1. Lược đồ hướng dẫn qui trình chẩn đoán sớm Ung thư tuyến tiền liệt

Chú thích:

DRE: Khám TTL qua trực tràng, mpMRI: Cộng hưởng từ đa tham số, PSA-D: tỷ trọng PSA

* Các dấu ấn sinh học hoặc công cụ tính toán nguy cơ khác như PHI (xem phụ lục 4).

Ngoài ra, kết quả thăm trực tràng, các xét nghiệm khác như động học PSA, tỷ lệ PSA tự do/toàn phần, các dấu ấn sinh học huyết thanh hoặc nước tiểu khác có thể hỗ trợ quyết định sinh thiết, nhất là tại cơ sở không có MRI chẩn đoán.^{10,11}

3.2. Chẩn đoán

3.2.1. Lâm sàng

a. Triệu chứng cơ năng

Rất nhiều trường hợp UTTTL ở thể ẩn, không có triệu chứng lâm sàng. Bệnh nhân được phát hiện bệnh tình cờ, chẩn đoán sớm qua sàng lọc hoặc giải phẫu tử thi sau khi tử vong do những nguyên nhân khác.

Có 2 triệu chứng thường làm cho bệnh nhân phải đi khám bệnh:

- Rối loạn tiểu tiện.
- Các dấu hiệu về u lan tỏa hoặc đã có di căn.

Các triệu chứng tiết niệu thường gặp là:

- Tiểu khó, tia tiểu nhỏ. Bí tiểu cấp
- Tiểu nhiều với các mức độ khác nhau, tùy theo sự kích thích, cảm giác tiểu không hết do có nước tiểu dư trong bàng quang.
- Tiểu không tự chủ.

Các dấu hiệu tiến triển lan tràn thường gặp nhất là đau xương do di căn xương. Các dấu hiệu toàn thân khác: Bệnh nhân có thể đến viện trong tình trạng suy thận, với các biểu hiện gầy sút, phù nề, xanh nhợt, thiếu máu. Các di căn khác ở phổi, gan ít khi là dấu hiệu đầu tiên, di căn não cũng hiếm gặp.

b. Triệu chứng thực thể

- Thăm khám TTL qua trực tràng: Đây là cách thức đơn giản, rẻ tiền và hữu hiệu để phát hiện UTTTL. Hầu hết UTTTL xuất hiện ở vùng ngoại vi của TTL và có thể phát hiện qua thăm trực tràng.
- Khám toàn thân phát hiện di căn hạch, một số ít trường hợp phát hiện di căn xa.

3.2.2. Cận lâm sàng

❖ Nồng độ PSA

- Nồng độ PSA toàn phần:

Hiện nay, ngưỡng PSA được sử dụng trong chẩn đoán và sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) vẫn còn nhiều tranh luận. Các nghiên cứu cho thấy nồng độ PSA càng cao thì nguy cơ UTTTL càng lớn. Ngưỡng 4 ng/mL từng được xem là tiêu chuẩn kinh điển; tuy nhiên, ngay cả ở những người có PSA < 4 ng/mL, nguy cơ mắc UTTTL vẫn khoảng 15%.¹² Ngưỡng PSA \geq 3 ng/mL được áp dụng trong thử nghiệm ERSPC với hơn 182.000 đối tượng sàng lọc đã giảm tỷ lệ tử vong do UTTTL có ý nghĩa thống kê, hiện được áp dụng rộng rãi trong bối cảnh sàng lọc UTTTL.¹³

Tuy nhiên, ngưỡng tăng PSA có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi tác và nhiều yếu tố khác. Do đó, nam giới chỉ có xét nghiệm PSA tăng cao lần đầu không kèm triệu chứng đặc biệt, nên được xét nghiệm lại sau 4 tuần.⁴ Xét nghiệm PSA lặp lại nên được thực hiện

tại cùng một phòng thí nghiệm bằng cùng một phương pháp xét nghiệm trong điều kiện tiêu chuẩn (không xuất tinh, không can thiệp và không nhiễm trùng đường tiết niệu).⁴ Thăm trực tràng không ảnh hưởng đến kết quả PSA.⁴

Ở bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng, ngưỡng PSA đánh giá nguy cơ khác với sàng lọc, vì ung thư vẫn có thể hiện diện ngay cả khi PSA thấp.

- **Tỷ trọng PSA (PSA-D):** PSA-D là mức PSA huyết thanh chia cho thể tích tuyến tiền liệt. PSA-D càng cao thì khả năng mắc ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng càng lớn.¹⁴ PSA-D là một trong những yếu tố dự báo mạnh, được tích hợp trong các công cụ tính nguy cơ để quyết định sinh thiết, đặc biệt khi kết hợp với điểm PI-RADS trên cộng hưởng từ đa tham số (mpMRI).¹⁵
- **Các dấu ấn sinh học bổ trợ:** Tỷ lệ PSA tự do/toàn phần và vận tốc PSA là các dấu ấn sinh học bổ sung, có thể sử dụng độc lập hoặc tích hợp trong các mô hình nguy cơ kết hợp như PHI, 4Kscore. Trong đó, tỷ lệ PSA tự do/toàn phần là xét nghiệm kinh điển, chi phí thấp, phù hợp khi nguồn lực hạn chế (được FDA phê duyệt cho PSA 4–10 ng/mL và DRE không rõ), với ngưỡng <10–15% gợi ý nguy cơ cao mắc UTTTL.¹⁶ Các xét nghiệm PHI và 4Kscore cho giá trị dự đoán vượt trội hơn trong phát hiện UTTTL có ý nghĩa lâm sàng và giúp giảm sinh thiết không cần thiết. Các xét nghiệm này không thay thế MRI, nhưng hữu ích khi MRI không sẵn có hoặc kết quả không rõ ràng và luôn cần được diễn giải trong bệnh cảnh lâm sàng tổng thể.^{17,18}

❖ **Siêu âm:**

- **Siêu âm qua trực tràng:** Không phải lúc nào cũng có thể thấy được hình ảnh kinh điển của một vùng giảm âm ở ngoại vi của tuyến tiền liệt qua siêu âm. Siêu âm qua trực tràng không thể phát hiện vùng UTTTL với độ tin cậy đầy đủ. Do đó, sinh thiết các vùng nghi ngờ không thể sử dụng như một phương pháp thường quy để chẩn đoán. Tuy nhiên, có thể có ích khi sinh thiết thêm các khu vực nghi ngờ.
- **Siêu âm ổ bụng:** có giá trị định hướng chẩn đoán, đánh giá di căn trong ổ bụng

❖ **Chụp cắt lớp vi tính:** Chụp cắt lớp vi tính vừa cho phép chẩn đoán mức độ xâm lấn tại chỗ của khối u (T), đồng thời cho phép chẩn đoán di căn mô mềm (hạch và tạng).

❖ **Chụp xạ hình xương:** Là xét nghiệm đánh giá tình trạng di căn xương.

❖ **Chụp cộng hưởng từ tiểu khung:** Cộng hưởng từ đa thông số (mpMRI) tiểu khung là phương tiện chẩn đoán hình ảnh quan trọng trong đánh giá ung thư tuyến tiền liệt.

MRI tiểu khung được chỉ định:^{4,19–25}

- Phát hiện và định vị tổn thương nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt: chụp MRI được khuyến cáo thực hiện trước khi sinh thiết tuyến tiền liệt.
- Đánh giá giai đoạn tại chỗ (T), bao gồm xâm lấn bao tuyến và túi tinh.
- Định hướng sinh thiết đích các tổn thương nghi ngờ theo hệ thống PI-RADS.

- Hỗ trợ lựa chọn và lập kế hoạch điều trị (theo dõi tích cực, phẫu thuật, xạ trị, điều trị cứu vãn).
- Đánh giá tổn thương tuyến tiền liệt và hạch chậu ở bệnh nhân có PSA tăng dai dẳng hoặc tái phát sinh hóa sau điều trị triệt căn và/hoặc thăm trực tràng nghi ngờ.
- Đánh giá lại cho những trường hợp sau sinh thiết kết quả âm tính nhưng vẫn nghi ngờ ung thư.

❖ **Chụp PET:**

PSMA PET/CT (hoặc PSMA PET/MRI) là phương pháp chẩn đoán hình ảnh y học hạt nhân sử dụng dược chất phóng xạ gắn với Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) – một protein được biểu hiện mạnh trên bề mặt tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Các chất đánh dấu phóng xạ thường được sử dụng gồm ^{68}Ga -PSMA-11 và ^{18}F -flotufolostat PSMA.^{26,27}

Phương pháp này cho phép phát hiện tổn thương ung thư với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, vượt trội so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh quy ước như cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ và xạ hình xương trong đánh giá di căn hạch và di căn xương.

PSMA PET/CT hoặc PET/MRI có thể được cân nhắc như một lựa chọn thay thế cho CT, MRI và xạ hình xương trong:^{4,19,28–31}

- Phân giai đoạn ban đầu ung thư tuyến tiền liệt.
- Phát hiện tổn thương di căn và/hoặc tái phát tại chỗ ở bệnh nhân tái phát sinh hóa sau điều trị triệt căn.
- Đánh giá sự tiến triển/tái phân loại giai đoạn bệnh khi kết quả hình ảnh có khả năng làm thay đổi kế hoạch điều trị.

Các dược chất phóng xạ khác như C-11 choline và F-18 fluciclovine cũng đã cho thấy giá trị trong chẩn đoán UT-TTL. Trong khi đó, F-18 FDG không được khuyến cáo sử dụng thường quy, nhưng có thể được cân nhắc trong một số tình huống lâm sàng đặc biệt để phát hiện di căn.

3.2.3. Sinh thiết tuyến tiền liệt

a. Sinh thiết lần đầu

Sinh thiết tuyến tiền liệt có thể được thực hiện bằng các chiến lược khác nhau (hệ thống, nhắm mục tiêu, v.v.) và phương pháp tiếp cận khác nhau (qua tầng sinh môn và qua trực tràng).

❖ Sinh thiết ngẫu nhiên có hệ thống hay sinh thiết nhắm mục tiêu

Có thể sinh thiết hệ thống, sinh thiết nhắm mục tiêu hoặc kết hợp 2 phương pháp tùy từng trường hợp cụ thể.

Sinh thiết hệ thống lý tưởng lấy mẫu với 12 lõi mô (>12 lõi cải thiện không đáng kể khả năng phát hiện UT-TTL).^{4,32}

Sinh thiết nhắm mục tiêu được chỉ định khi cộng hưởng từ đa tham số (mpMRI) phát hiện tổn thương nghi ngờ UTTTL.⁴ Sinh thiết nhắm mục tiêu có thể được thực hiện bằng các phương pháp: định hướng theo kinh nghiệm, hợp nhất hình ảnh siêu âm – MRI bằng phần mềm (MRI–US fusion) hoặc sinh thiết trực tiếp dưới hướng dẫn MRI (in-bore biopsy).³³

Nhiều nghiên cứu cho thấy sinh thiết nhắm mục tiêu vượt trội so với sinh thiết hệ thống trong phát hiện UTTTL có ý nghĩa lâm sàng (ISUP ≥ 2), cả ở sinh thiết lần đầu và sinh thiết lặp lại, đồng thời làm giảm tỷ lệ phát hiện ung thư ít ý nghĩa (ISUP GG 1).⁴ Việc kết hợp sinh thiết nhắm mục tiêu (thường 3–5 lõi)³⁴ với sinh thiết quanh vùng mục tiêu giúp tăng khả năng phát hiện UTTTL có ý nghĩa lâm sàng.³⁵ Độ rộng của vùng cần sinh thiết hệ thống xung quanh tổn thương trên MRI phụ thuộc vào điểm PI-RADS của tổn thương. Mở biên từ tổn thương trên MRI ra xung quanh lần lượt là 5,5 mm, 12 mm và 16 mm tương ứng với các tổn thương PI-RADS 5, 4 và 3.³⁶

Trong trường hợp mpMRI âm tính (PI-RADS ≤ 2) nhưng bệnh nhân vẫn có các triệu chứng hoặc xét nghiệm khác nghi ngờ UTTTL có ý nghĩa lâm sàng, sinh thiết hệ thống là lựa chọn phù hợp.

❖ Sinh thiết qua trực tràng hay sinh thiết qua tầng sinh môn

Cả hai đều có thể thực hiện với gây tê tại chỗ và/hoặc phong bế thần kinh sinh dục.

Sinh thiết qua trực tràng có nguy cơ nhiễm trùng cao hơn so với sinh thiết qua tầng sinh môn. Mặc dù việc sử dụng kháng sinh dự phòng giúp giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm trùng, nhưng làm gia tăng lo ngại về kháng kháng sinh. Vì vậy, sinh thiết qua tầng sinh môn ngày càng được ưu tiên và dần trở thành phương pháp được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng hiện nay.^{4,37}

b. Sinh thiết lặp lại

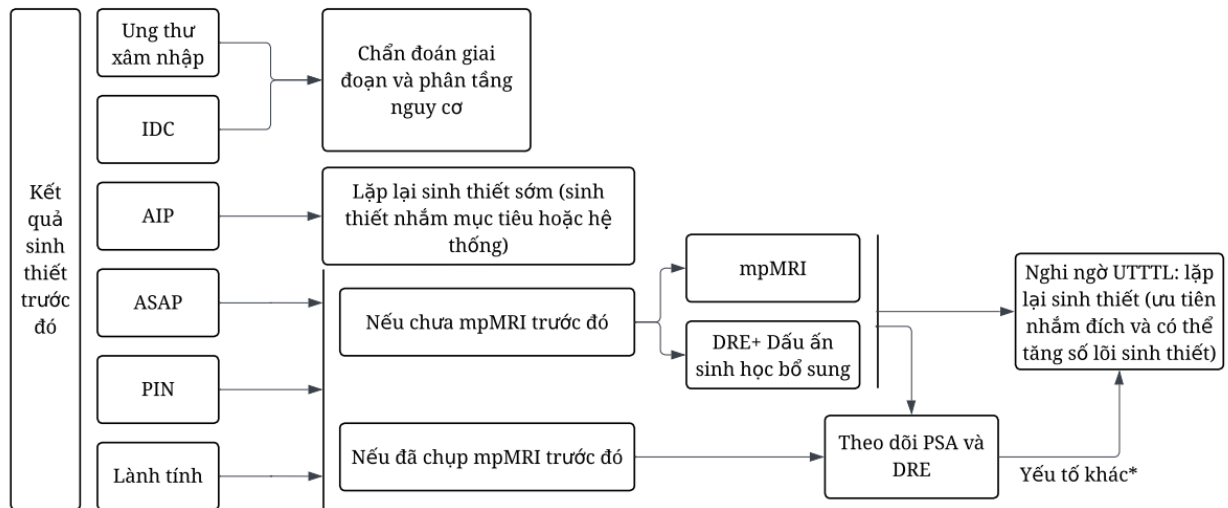
Quyết định sinh thiết lặp lại không nên dựa đơn độc vào PSA, mà cần đánh giá nguy cơ tổng hợp, bao gồm PSA và các chỉ số liên quan (phần trăm PSA tự do, tỷ trọng PSA), kết quả khám trực tràng, kết quả giải phẫu bệnh trong lần sinh thiết trước (ví dụ: tân sinh nội biểu mô tuyến tiền liệt độ cao (HGPN), tăng sinh tuyến nhỏ không điển hình (ASAP), tăng sinh nội ống không điển hình (AIP)), kết quả mpMRI.

Nếu phát hiện AIP³⁸ ở lần sinh thiết đầu tiên nên sinh thiết lại sớm bằng chiến lược kết hợp sinh thiết nhắm mục tiêu dưới hướng dẫn mpMRI và sinh thiết hệ thống, do nguy cơ cao phát hiện ung thư xâm lấn và/hoặc ung thư biểu mô nội ống (IDC) khi sinh thiết lại, với tỷ lệ ước tính khoảng 50%.⁸

Đối với các trường hợp sinh thiết âm tính, HGPN³⁹ hoặc ASAP⁴⁰, chiến lược theo dõi và chỉ định sinh thiết lặp lại phụ thuộc vào việc đã thực hiện mpMRI trước đó hay chưa. Những bệnh nhân đã được chụp mpMRI nên được theo dõi định kỳ bằng xét nghiệm PSA và thăm trực tràng.⁸ Ngược lại, ở những bệnh nhân chưa được chụp mpMRI, cần cân nhắc thực hiện mpMRI và/hoặc bổ sung các xét nghiệm dấu ấn sinh

học nhằm đánh giá nguy cơ. Trong trường hợp xuất hiện các yếu tố nghi ngờ như mpMRI dương tính, PSA tăng dai dẳng, thời gian tăng gấp đôi PSA ngắn, mật độ PSA cao và/hoặc DRE bất thường, cần xem xét chỉ định sinh thiết lặp lại.⁸

Ở bệnh nhân có chỉ định sinh thiết lặp lại nhưng không có tổn thương nghi ngờ trên MRI, có thể tiến hành sinh thiết hệ thống. Ngược lại, bệnh nhân sinh thiết lại và có tổn thương nghi ngờ trên MRI nên thực hiện sinh thiết nhắm mục tiêu vào tổn thương nghi ngờ và có thể thực hiện sinh thiết hệ thống kết hợp.



Sơ đồ 2. Lược đồ quản lý kết quả sinh thiết

Chú thích: IDC: ung thư biểu mô nội ống; AIP: tăng sinh nội ống không điển hình; ASAP: tăng sinh tuyến nhỏ không điển hình; PIN: tân sinh nội biểu mô tuyến tiền liệt độ cao

*Có thể sử dụng các mô hình nguy cơ kết hợp như PHI (xem phụ lục 4).

3.2.4. Mô bệnh học, sinh học phân tử

3.2.4.1. Mô bệnh học⁴¹⁻⁴³

- Phân độ mô học theo hệ thống thang điểm Gleason hiện nay được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán UTTTL nhằm phục vụ cho điều trị, theo dõi, tiên lượng. Hệ thống phân độ Gleason được khuyến cáo sử dụng cho tất cả các trường hợp tuyến tiền liệt có UTBM tuyến, ngoại trừ các trường hợp có tác động điều trị (thường gặp sau điều trị nội tiết hoặc xạ trị).
- Cách tính điểm Gleason có sự khác biệt giữa bệnh phẩm sinh thiết và bệnh phẩm phẫu thuật:
 - + Đối với bệnh phẩm sinh thiết kim: Điểm Gleason = tổng của mẫu cấu trúc chiếm tỷ lệ lớn nhất + mẫu cấu trúc có độ mô học cao nhất.
 - + Đối với bệnh phẩm phẫu thuật: Điểm Gleason = tổng của mẫu cấu trúc chiếm tỷ lệ lớn nhất + mẫu cấu trúc chiếm tỷ lệ cao thứ hai

- Hiện nay, các điểm Gleason được phân thành năm độ từ 1–5. Hệ thống phân độ này đã được xác nhận giá trị tiên lượng qua nhiều nghiên cứu độc lập trên các nhóm bệnh nhân được phẫu thuật, cho thấy mối liên quan chặt chẽ với kết cục lâm sàng. Hệ thống phân độ Gleason đã được Hội Giải phẫu bệnh Tiết niệu Quốc tế (ISUP) và Hội Giải phẫu bệnh Niệu–Sinh dục (GUPS) chấp thuận, đồng thời được đưa vào phân loại khối u của WHO. Trong các tài liệu, phân nhóm độ Gleason còn được gọi là phân độ theo ISUP/WHO. Phân nhóm độ Gleason cần được báo cáo song song với điểm Gleason trong báo cáo mô bệnh học:

Bảng 1: Phân độ Gleason theo ISUP/WHO (năm 2019)

Phân độ	Điểm Gleason	Định nghĩa mô học
1	≤ 6	Chỉ gồm các tuyến riêng lẻ, biệt hóa tốt, hình thái rõ ràng
2	$3 + 4 = 7$	Chủ yếu là các tuyến biệt hóa tốt, kèm thành phần ít hơn gồm các tuyến kém biệt hóa/hợp nhất/hình sàng
3	$4 + 3 = 7$	Chủ yếu là các tuyến kém biệt hóa/ hợp nhất /hình sàng, kèm thành phần ít hơn (#) các tuyến biệt hóa tốt
4	$4 + 4 = 8$	Chỉ gồm các tuyến kém biệt hóa/hợp nhất /hình sàng
	$3 + 5 = 8$	Chủ yếu là các tuyến biệt hóa tốt, kèm thành phần ít hơn là các cấu trúc không tạo tuyến (hoặc có hoại tử)
	$5 + 3 = 8$	Chủ yếu là các cấu trúc không tạo tuyến (hoặc có hoại tử), kèm thành phần ít hơn các tuyến biệt hóa tốt
5	9 – 10	Không tạo tuyến (hoặc có hoại tử), có hoặc không kèm các tuyến kém biệt hóa/hợp nhất/hình sàng

3.2.4.2 Xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử

- Xét nghiệm đột biến gen dòng mầm (đột biến di truyền)¹⁹
 - + Được khuyến cáo mạnh cho:
 - ✓ Bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn, nguy cơ cao hoặc rất cao tại chỗ.
 - ✓ Trường hợp có tiền sử cá nhân hoặc gia đình gợi ý ung thư di truyền.
 - + Nên thực hiện xét nghiệm đa gen bao gồm: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *PALB2*, *TP53*.
- Xét nghiệm đột biến soma (đột biến sinh dưỡng) trên khối u¹⁹
 - + Phân tích phân tử khối u được khuyến cáo chủ yếu cho bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn, nhằm:

- ✓ Hỗ trợ quyết định điều trị nhắm trúng đích (đặc biệt là ức chế PARP, miễn dịch).
- ✓ Xác định khả năng tham gia thử nghiệm lâm sàng.
- + Hồ sơ phân tử của khối u có thể thay đổi theo thời gian và sau điều trị, đôi khi có thể cân nhắc đánh giá lại khi bệnh tiến triển.
- + Xét nghiệm khối u bằng giải trình tự DNA có thể phát hiện đột biến dòng mầm tiềm ẩn, vì vậy bệnh nhân cần được tư vấn trước xét nghiệm.
- + Các xét nghiệm soma được khuyến cáo:
 - ✓ Đột biến gen sửa chữa tổn thương DNA (HRR): *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCA*, *RAD51D*, *CHEK2*, *CDK12*. Đặc biệt, mất chức năng *BRCA1/2* liên quan chặt chẽ đến đáp ứng với thuốc ức chế PARP. Trong trường hợp mẫu mô không đảm bảo để thực hiện xét nghiệm đột biến HRR, cân nhắc thực hiện xét nghiệm sinh thiết lỏng (ctDNA).
 - ✓ Thiếu hụt PTEN (PTEN loss) thúc đẩy sự phát triển của tế bào ung thư, dẫn đến rối loạn điều hòa con đường PI3K/AKT và có liên quan đến tiên lượng xấu ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt. Xét nghiệm thiếu hụt PTEN (PTEN loss) bằng hóa mô miễn dịch hỗ trợ việc tiên lượng cho bệnh nhân và định hướng điều trị nhắm trúng đích với nhóm thuốc ức chế AKT.
 - ✓ MSI-H/dMMR: khuyến cáo cho ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC); có thể cân nhắc ở giai đoạn sớm hơn.
 - ✓ Gánh nặng đột biến khối u (TMB): có thể hỗ trợ chỉ định điều trị miễn dịch cho bệnh nhân mCRPC.

3.3. Chẩn đoán giai đoạn

❖ **Đánh giá giai đoạn theo AJCC lần thứ 8 năm 2017⁴⁴**

Giai đoạn T lâm sàng (cT)

Tx: U nguyên phát chưa được xác định

T0: Không có bằng chứng của u nguyên phát

T1: Ung thư không được phát hiện trên lâm sàng cũng như trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

- T1a: Phát hiện mô bệnh học ngẫu nhiên tế bào u ở $\leq 5\%$ mô được cắt bỏ
- T1b: Phát hiện mô bệnh học ngẫu nhiên tế bào u ở $> 5\%$ mô được cắt bỏ
- T1c: U được phát hiện khi sinh thiết bằng kim ở 1 hoặc 2 bên, không sờ thấy được.

T2: U khu trú trong tuyến tiền liệt, sờ thấy được.

- T2a: U khu trú tại một nửa hoặc ít hơn của một bên tuyến tiền liệt.
- T2b: U liên quan đến quá nửa của một bên song không tới cả 2 bên tuyến tiền liệt

- T2c: U ở cả 2 bên tuyến tiền liệt
- T3: U lan ra ngoài tuyến tiền liệt nhưng không cố định và không xâm lấn các cơ quan lân cận
 - T3a: U lan rộng ra ngoài TTL (1 hoặc 2 bên)
 - T3b: U xâm lấn tới túi tinh
- T4: U cố định hoặc xâm lấn tới các cấu trúc lân cận ngoài túi tinh: bàng quang, cơ thắt ngoài, trực tràng, cơ nâng đáy chậu, và/hoặc thành chậu.

Giai đoạn T bệnh học (pT)

- T2: Giới hạn trong tuyến
- T3: Lan rộng ngoài tuyến
 - T3a: Lan rộng ngoài tuyến (một bên hoặc 2 bên) hoặc xâm lấn vi thể đến cổ bàng quang
 - T3b: Xâm lấn túi tinh
- T4: U cố định hoặc xâm lấn tới các cấu trúc lân cận ngoài túi tinh: bàng quang, cơ thắt ngoài, trực tràng, cơ nâng đáy chậu, và/hoặc thành chậu.

Giai đoạn N

- Nx: Không thể đánh giá được hạch vùng
 - N0: Không có di căn hạch vùng
 - N1: Di căn hạch vùng*
- * Hạch vùng: hạch chậu trong, chậu ngoài, hạch trước xương cùng, hạch bịt.

Giai đoạn M

- M0: Chưa có di căn xa
- M1: Có di căn xa
 - M1a: Di căn hạch bạch huyết ngoài hạch vùng
 - M1b: Di căn xương
 - M1c: Di căn tạng khác có/không kèm di căn xương

Bảng 2: Phân loại giai đoạn theo AJCC 8th 2017⁴⁴

GIAI ĐOẠN	T	N	M	PSA (ng/mL)	ĐỘ MBH
I	cT1a–c	N0	M0	PSA<10	1
	cT2a	N0	M0	PSA<10	1
	pT2	N0	M0	PSA <10	1
II A	cT1a–c	N0	M0	10 ≤PSA<20	1
	cT2a	N0	M0	10 ≤PSA<20	1
	pT2	N0	M0	10 ≤PSA<20	1
	cT2b	N0	M0	PSA<20	1
	cT2c	N0	M0	PSA< 20	1
IIB	T1–2	N0	M0	PSA<20	2
IIC	T1–2	N0	M0	PSA<20	3–4
IIIA	T1–2	N0	M0	PSA ≥ 20	1–4
IIIB	T3–4	N0	M0	Mọi PSA	1–4
IIIC	Mọi T	N0	M0	Mọi PSA	5
IVA	Mọi T	N1	M0	Mọi PSA	Mọi Gleason
IVB	Mọi T	Mọi N	M1	Mọi PSA	Mọi Gleason

❖ **Phân tầng nguy cơ:**

Bảng 3: Phân tầng nguy cơ ban đầu cho bệnh lý tại chỗ trên lâm sàng (cT1-4N0M0)¹⁹

Nhóm nguy cơ	Đặc điểm lâm sàng/bệnh học		
Thấp	Có tất cả các yếu tố sau: <ul style="list-style-type: none"> • cT1- cT2a • Nhóm bệnh học 1 • PSA < 10 ng/mL 		
Trung bình	Có tất cả yếu tố sau: <ul style="list-style-type: none"> • Không thuộc nhóm nguy cơ cao, rất cao • Có 1 hoặc nhiều hơn nguy cơ trung bình: <ul style="list-style-type: none"> -cT2b- cT2c -Nhóm bệnh học 2 hoặc 3 -PSA 10-20 ng/mL 	Thuận lợi	Có tất cả các yếu tố sau: <ul style="list-style-type: none"> • 1 nguy cơ trung bình • Nhóm bệnh học 1 hoặc 2 • <50% mẫu sinh thiết dương tính
		Không thuận lợi	Có 1 hoặc nhiều các yếu tố sau: <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 yếu tố trung bình • Nhóm bệnh học 3 • ≥ 50% mẫu sinh thiết dương tính
Cao	Có ít nhất 1 nguy cơ cao dưới đây và không thuộc nhóm nguy cơ rất cao <ul style="list-style-type: none"> • cT3a hoặc • Nhóm bệnh học 4 hoặc 5 hoặc • PSA > 20 ng/mL 		
Rất cao	Có ít nhất 2 trong các yếu tố sau: <ul style="list-style-type: none"> • cT3-cT4 • Nhóm bệnh học 4 hoặc 5 • PSA > 40 ng/mL 		

3.3. Chẩn đoán phân biệt

- Các chẩn đoán phân biệt thường gặp nhất bao gồm tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (hyperplasia) và viêm tuyến tiền liệt, do các bệnh lý này có thể gây tăng PSA và xuất hiện triệu chứng đường tiểu dưới.⁴⁵
- Các tân sản lành tính tuyến tiền liệt (neoplasia) như u nang tuyến, u cơ trơn, u tế bào hạt,... dù ít gặp nhưng cũng cần lưu ý khi chẩn đoán phân biệt.⁴⁵
- Thay đổi sau can thiệp như xuất huyết sau sinh thiết có thể biểu hiện tương tự trên hình ảnh học như tổn thương nghi ngờ ung thư.⁴⁶

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Điều trị UTTTL cần dựa trên những yếu tố:

- Chẩn đoán, đánh giá trước điều trị
- Ước tính kỳ vọng sống
- Đánh giá giai đoạn và phân tầng nguy cơ
- Xác định mục tiêu, kế hoạch điều trị

4.2. Mục tiêu điều trị

Mục tiêu điều trị phụ thuộc vào giai đoạn, tuổi, thể trạng và bệnh lý phối hợp; các xét nghiệm chuyên sâu và mong muốn của bệnh nhân.

Các bệnh nhân giai đoạn sớm, kỳ vọng sống dài thì mục tiêu điều trị là triệt căn. Với các bệnh nhân giai đoạn tiến xa hoặc kỳ vọng sống ngắn, mục tiêu điều trị là giảm nhẹ triệu chứng, kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng sống.

4.3. Điều trị cụ thể

4.3.1. Các phương pháp điều trị

4.3.1.1. Theo dõi đơn thuần (Observation) và Theo dõi tích cực (Active Surveillance)

Việc theo dõi đơn thuần/theo dõi tích cực là phương án điều trị phù hợp cho một số nhóm bệnh nhân, là hai chiến lược quản lý bảo tồn trong ung thư tuyến tiền liệt, tuy nhiên có khác nhau về mục tiêu và đối tượng áp dụng.

Theo dõi đơn thuần (Observation)¹⁹

- *Định nghĩa và mục tiêu*

Theo dõi đơn thuần là chiến lược theo dõi diễn tiến bệnh thông qua khám lâm sàng định kỳ (không sinh thiết lại) cho đến khi xuất hiện triệu chứng hoặc triệu chứng được dự đoán sắp xảy ra. Mục tiêu là giảm gánh nặng can thiệp, giúp bệnh nhân tránh các tác dụng phụ của xét nghiệm và điều trị không cần thiết.

- *Chỉ định*

+ Bệnh nhân không triệu chứng thuộc nhóm nguy cơ thấp với kỳ vọng sống <10 năm.

+ Bệnh nhân không triệu chứng thuộc nhóm nguy cơ trung bình thuận lợi với kỳ vọng sống <10 năm.

+ Cân nhắc ở bệnh nhân không triệu chứng thuộc nhóm nguy cơ cao/rất cao, giai đoạn tại vùng hoặc di căn nếu kỳ vọng sống <5 năm.

+ Bệnh nhân cần được giải thích đầy đủ và chấp thuận.

- *Phương thức theo dõi*

Khám lại 3-6 tháng/lần, tùy theo tình trạng cụ thể để có can thiệp phù hợp.

Theo dõi tích cực (Active Surveillance)¹⁹

- *Định nghĩa và mục tiêu*

Theo dõi tích cực là chiến lược theo dõi chặt chẽ diễn tiến bệnh với mục tiêu điều trị triệt căn kịp thời nếu bệnh tiến triển, áp dụng cho bệnh nhân có kỳ vọng sống đủ dài để hưởng lợi từ việc phát hiện sớm và điều trị. Việc trì hoãn điều trị không làm giảm tỷ lệ chữa khỏi và không ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống.

- *Chỉ định*

+ Ưu tiên ở bệnh nhân nhóm nguy cơ thấp có kỳ vọng sống ≥ 10 năm.

- + Cân nhắc ở bệnh nhân chọn lọc nhóm nguy cơ trung bình thuận lợi có kỳ vọng sống >10 năm. Quyết định cần dựa trên đánh giá cá thể hóa và chia sẻ quyết định với bệnh nhân.
- *Xét nghiệm xác nhận (Confirmatory testing) và phương thức theo dõi*
Do sinh thiết ban đầu có thể đánh giá dưới mức kết quả độ mô học hoặc thể tích khối u, xét nghiệm xác nhận là bước thiết yếu trước khi chính thức bắt đầu chương trình theo dõi tích cực. Nên cân nhắc chụp mpMRI kết hợp tính tỷ trọng PSA nếu chưa thực hiện trong quá trình chẩn đoán. Sinh thiết xác nhận được khuyến cáo trong vòng 6–12 tháng sau chẩn đoán; có thể trì hoãn đến 1–2 năm.
Sau khi xác nhận, chương trình theo dõi bao gồm: PSA và thăm trực tràng (DRE) mỗi 3-6 tháng/lần; cân nhắc mpMRI khi có chỉ định lâm sàng. Sinh thiết lại được khuyến cáo sau 1-2 năm đầu, sau đó tùy từng trường hợp cụ thể dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng.
- *Tiêu chí chuyển sang điều trị*
Cân nhắc điều trị triệt căn khi sinh thiết nhắc lại cho nhóm bệnh học ≥ 3 , tăng số lõi dương tính hoặc tỷ lệ ung thư trong lõi sinh thiết, tăng thể tích u, tăng tỷ trọng PSA hoặc bệnh nhân từ chối theo dõi tích cực. Tái phân loại độ mô học trên sinh thiết là yếu tố thường gặp nhất dẫn đến thay đổi chiến lược. PSADT đơn độc không đủ tin cậy để thay thế sinh thiết định kỳ. Bệnh nhân nên chuyển sang theo dõi đơn thuần khi kỳ vọng sống <10 năm và bệnh thuộc nhóm nguy cơ thấp.

4.3.1.2. Phẫu thuật

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

- Đảm bảo nguyên tắc về phẫu thuật ung thư, đồng thời bảo tồn được các chức năng cũng như các cấu trúc giải phẫu vùng chậu (bó mạch thần kinh cương, cổ bàng quang, niệu đạo, cơ thắt, dây chằng...).
- Phẫu thuật cắt toàn bộ TTL triệt căn bao gồm: cắt tuyến tiền liệt và vỏ, túi tinh và ống dẫn tinh 2 bên, sau đó khâu phục hồi cổ bàng quang và niệu đạo màng.
- Vết hạch chậu được tiến hành cùng với phẫu thuật cắt toàn bộ TTL triệt căn ở nhóm bệnh nhân nguy cơ trung bình, cao và rất cao, giúp đánh giá giai đoạn bệnh đầy đủ và chính xác hơn.
- Vết hạch chậu mở rộng bao gồm loại bỏ tổ chức hạch và mỡ quanh hạch được giới hạn bởi tĩnh mạch chậu ngoài ở phía ngoài, thành bên khung chậu ở phía bên, thành bàng quang ở phía trong, dây chằng Cooper ở phía dưới, đáy khung chậu ở phía sau và chỗ chia động mạch chậu ở phía gần.

b. Chỉ định can thiệp phẫu thuật

❖ *Chỉ định phẫu thuật theo loại kỹ thuật*

Phẫu thuật mở hay nội soi có cùng chỉ định; việc quyết định phương pháp nào là tùy thuộc vào sự lựa chọn và kinh nghiệm của phẫu thuật viên.

❖ *Chỉ định theo bệnh lý*

- Thời gian kỳ vọng sống > 10 năm.
- Căn cứ vào phân tầng nguy cơ: Nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình.
- Có thể xem xét phẫu thuật đối với một số trong nhóm nguy cơ cao hoặc rất cao, nhưng cần đánh giá kỹ lưỡng trước phẫu thuật bởi phẫu thuật viên có kinh nghiệm.
- Theo tình trạng của các bệnh kèm theo của người cao tuổi như: bệnh tim mạch, bệnh đái tháo đường, di chứng đột quỵ...

❖ *Chỉ định nạo vét hạch chậu:*

- Căn cứ vào phân nhóm nguy cơ: Nguy cơ trung bình, nguy cơ cao và rất cao.
- Chỉ định vét hạch chậu dựa trên nguy cơ di căn hạch ước tính theo toán đồ Briganti. Vết hạch chậu khi nguy cơ di căn hạch $\geq 7\%$. (xem phụ lục 3).

c. Các phương pháp phẫu thuật

Tên phẫu thuật: cắt toàn bộ tuyến tiền liệt triệt căn.

Phẫu thuật này có nhiều loại và tên gọi: theo mổ mở hay mổ nội soi; theo đường tiếp cận tuyến tiền liệt qua phúc mạc, sau phúc mạc là:

- Phẫu thuật (mở) cắt tuyến tiền liệt triệt căn (Radical prostatectomy - RP).
- Phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt triệt căn qua phúc mạc (Transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy - TLRP).
- Phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt triệt căn qua đường ngoài phúc mạc (Retroperitoneal laparoscopic radical prostatectomy - RLRP).
- Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt triệt căn có hỗ trợ của rô-bốt (Robotic-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy - RALRP).

4.3.1.3. Xạ trị

a. Nguyên tắc xạ trị

Chỉ định xạ trị phụ thuộc vào:

- Nguy cơ tái phát.
- Ước tính kỳ vọng sống.
- Mục đích là điều trị triệt căn hay điều trị giảm nhẹ
- Không phù hợp với phẫu thuật.
- Nguyên vọng của bệnh nhân.

b. Các phương pháp xạ trị

❖ **Xạ trị chiếu ngoài**

Các phương pháp xạ trị chiếu ngoài

- Xạ trị 3D-CRT (Xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u): là kỹ thuật xạ trị phổ biến trước đây, lập kế hoạch dựa trên hình ảnh giải phẫu ba chiều để tạo ra hình ảnh phù hợp với thể tích xạ trị. Tác dụng phụ lên tiêu hóa và tiết niệu còn cao.

- Xạ trị IMRT/VMAT: Xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT) hoặc xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT) cho phép tăng liều (dose escalation) đến tuyến tiền liệt, đồng thời giảm liều cho cơ quan nguy cấp, cải thiện tỷ lệ đáp ứng, hiệu quả điều trị trong khi đảm bảo an toàn.
- Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT – Image-Guided Radiotherapy): là kỹ thuật sử dụng các phương tiện hình ảnh tích hợp trên hệ thống xạ trị nhằm kiểm tra và hiệu chỉnh sai lệch vị trí khối u và cơ quan lân xung quanh trước hoặc trong mỗi buổi điều trị. Các phương tiện thường được sử dụng gồm kV-CBCT (cone-beam CT); EPID; CT 4D và hệ thống MRI tích hợp; SGRT (Surface Guided Radiation Therapy) theo dõi chuyển động bề mặt cơ thể.... Việc chụp hình ảnh trước khi xạ trị hằng ngày cho phép xác định chính xác vị trí khối u, từ đó hiệu chỉnh tư thế bệnh nhân và sai số thiết lập. Nhờ đó, IGRT giúp nâng cao độ chính xác điều trị, cho phép giảm biên an toàn từ CTV đến PTV, đồng thời hạn chế liều chiếu vào các cơ quan nguy cấp và giảm nguy cơ độc tính. Hiện nay, IMRT/VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) hiện nay là phương pháp điều trị tiêu chuẩn trong xạ trị ung thư tuyến tiền liệt.
- Xạ trị proton: đây là một lựa chọn trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt nhờ đặc tính phân bố liều thuận lợi của chùm proton (hiệu ứng Bragg peak), giúp giảm liều xạ đến các mô lành xung quanh. Chỉ định xạ trị proton tại trung tâm đáp ứng trang thiết bị.
- Xạ trị dưới hướng dẫn MRI và xạ trị thích ứng (MRI-Linac/MR-Adaptive Radiotherapy): hệ thống MRI-Linac tích hợp cộng hưởng từ với máy xạ trị gia tốc cho phép quan sát rõ mô mềm, giúp xác định chính xác tuyến tiền liệt và các cơ quan lân cận trong quá trình điều trị. Hình ảnh MRI thu nhận trước mỗi buổi xạ cho phép thực hiện lập kế hoạch xạ trị thích ứng theo ngày (online adaptive radiotherapy), điều chỉnh kế hoạch theo thay đổi giải phẫu của bàng quang và trực tràng. Kỹ thuật này giúp nâng cao độ chính xác điều trị, cho phép giảm biên CTV-PTV và giảm liều xạ vào cơ quan nguy cấp và đang được ứng dụng ngày càng rộng rãi trong xạ trị ung thư tuyến tiền liệt tại các trung tâm xạ trị hiện đại.

Các phác đồ liều và phân liều xạ trị chiếu ngoài

- Hiện nay có nhiều kỹ thuật xạ trị, nên tăng máy và phác đồ liều-phân liều khác nhau được áp dụng trong điều trị triệt căn ung thư tuyến tiền liệt. Trước đây, đa số xạ trị triệt căn ung thư tuyến tiền liệt thường được thực hiện theo phân liều tiêu chuẩn với 5 phân liều/tuần, liều 1,8–2,0 Gy mỗi phân liều, tổng cộng khoảng 39–45 phân liều.

Nhờ những tiến bộ trong lập kế hoạch và kỹ thuật xạ trị hiện đại, đặc biệt là IMRT/VMAT kết hợp IGRT, việc áp dụng các phác đồ giảm phân liều (hypofractionation) trở nên khả thi và ngày càng phổ biến. Xạ trị giảm phân liều

được định nghĩa là sử dụng liều >2,0 Gy mỗi phân liều và được chia thành hai nhóm chính.⁴⁷

- + Xạ trị giảm phân liều mức độ trung bình (moderate hypofractionated RT) thường sử dụng 2,5–4 Gy/phân liều.
- + Ultra-Hypofractionation/SBRT sử dụng phân liều > 6 Gy/phân liều.
- Phác đồ giảm phân liều mức độ trung bình đã chứng minh không thua kém về kiểm soát u, độc tính và chất lượng cuộc sống so với phân liều tiêu chuẩn, đồng thời thuận tiện hơn cho bệnh nhân. Đây là phác đồ được ưu tiên hiện nay.^{47,48}
- Xạ trị SBRT đã được chứng minh không kém hơn so với xạ trị giảm phân liều mức độ trung bình và phân liều tiêu chuẩn.⁴⁹

❖ Xạ trị áp sát^{50,51}

- Đặt nguồn phóng xạ tạm thời với liều xạ được giải phóng trong thời gian vài phút (suất liều cao, HDR) hoặc hạt phóng xạ được cấy vĩnh viễn, liều xạ được giải phóng kéo dài trong nhiều tuần đến nhiều tháng (suất liều thấp, LDR) vào mô kẽ của tuyến tiền liệt +/- túi tinh để điều trị xạ trị đơn thuần hoặc tăng cường khi kết hợp sau kết thúc xạ trị chiếu ngoài là một trong các phương pháp điều trị triệt căn ung thư tuyến tiền liệt.
- Việc lựa chọn bệnh nhân cần xem xét các yếu tố như kích thước tuyến, các triệu chứng tiết niệu ban đầu và các thủ thuật đã thực hiện trước đó (ví dụ: cắt u tuyến tiền liệt qua niệu đạo) có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ. Liệu pháp ADT tân bổ trợ để giảm thể tích tuyến cần cân bằng giữa độc tính và lợi ích.
- Nâng liều (boost liều) bằng xạ trị áp sát sau kết thúc xạ trị chiếu ngoài kết hợp với ADT giúp cải thiện tái phát sinh hóa, việc lựa chọn bệnh nhân cần thận và lập kế hoạch xạ trị với ít độc tính hơn, như tuân thủ giới hạn liều lên cơ quan nguy cấp, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh hiện đại. Hơn nữa, dữ liệu thử nghiệm cho thấy khả năng kiểm soát ung thư tương đương nhưng độc tính thấp hơn với xạ trị áp sát đơn thuần ở các nhóm đối tượng không chọn lọc mắc ung thư tuyến tiền liệt nguy cơ trung bình. Việc sử dụng kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát áp dụng với những bệnh nhân nguy cơ cao hơn và nhóm bệnh nguy cơ trung bình không thuận lợi.
- Chi định
 - + Xạ trị áp sát đơn thuần: nguy cơ thấp, trung bình thuận lợi, trung bình không thuận lợi, cứu vãn sau tái phát tại chỗ sau xạ trị.
 - + Xạ trị áp sát boost sau xạ trị chiếu ngoài: nguy cơ trung bình không thuận lợi, nguy cơ cao; thận trọng nhóm rất cao.
- Liều xạ trị:
Liều xạ trị áp sát đơn thuần:

+ Cây hạt phóng xạ suất liều thấp: I-125 liều 145 Gy; Pd-103 liều 125 Gy; Cesium-131 liều 115 Gy.

+ Xạ trị áp sát suất liều cao nạp nguồn sau: sử dụng nguồn Iridium-192: 13,5 Gy mỗi lần cấy, thực hiện 2 lần cấy; hoặc 9,5 Gy mỗi lần, hai lần mỗi ngày, thực hiện 2 lần cấy.

Liều xạ trị áp sát kết hợp xạ trị chiếu ngoài: 45-50,4 Gy/25-28 phân liều hoặc 37,5 Gy/15 phân liều.

+ Cây hạt phóng xạ suất liều thấp: I-125 liều 110-115 Gy; Pd-103 liều 90-100 Gy; Cesium-131 liều 85 Gy.

+ Xạ trị áp sát suất liều cao nạp nguồn sau sử dụng nguồn Iridium-192: liều 15 Gy/1 phân liều; hoặc 10,75 Gy/1 phân liều, tổng cộng 2 phân liều.

c. Điều trị cụ thể

❖ Xạ trị triệt căn

- *Chỉ định xạ trị theo phân nhóm nguy cơ*

+ Nguy cơ thấp: Xạ trị chiếu ngoài/xạ trị áp sát đơn thuần vào tuyến tiền liệt ± phần gần túi tinh; không chỉ định ADT.

+ Nguy cơ trung bình thuận lợi: Xạ trị chiếu ngoài/xạ áp sát đơn thuần vào tuyến tiền liệt ± phần gần hoặc toàn bộ túi tinh, không nên xạ hạch chậu; không khuyến cáo ADT thường quy, có thể cân nhắc ADT ngắn hạn.

+ Nguy cơ trung bình không thuận lợi: Xạ trị chiếu ngoài/xạ áp sát đơn thuần/Xạ trị chiếu ngoài + boost áp sát vào tuyến tiền liệt ± phần gần hoặc toàn bộ túi tinh, không nên xạ hạch chậu; ADT ngắn hạn đồng thời và bổ trợ.

+ Nguy cơ cao: Xạ trị chiếu ngoài/xạ trị chiếu ngoài + boost áp sát/Cân nhắc xạ trị chiếu ngoài + micro-boost tại cơ sở đủ chuyên môn vào tuyến tiền liệt và toàn bộ túi tinh, xạ hạch chậu dựa vào quyết định của bác sĩ; ADT 12-36 tháng.

+ Nguy cơ rất cao: Xạ trị chiếu ngoài; thận trọng xạ trị chiếu ngoài + boost áp sát/cân nhắc xạ trị chiếu ngoài + micro-boost cơ sở đủ chuyên môn; vào tuyến tiền liệt và toàn bộ túi tinh, xạ hạch chậu dựa vào quyết định của bác sĩ; ADT 18-36 tháng; có hoặc không kết hợp abiraterone.

+ Di căn hạch vùng: Xạ trị chiếu ngoài tuyến tiền liệt, túi tinh và hạch chậu. SIB hạch chậu nếu đảm bảo giới hạn liều lên cơ quan nguy cấp. Không khuyến cáo boost áp sát. Khuyến cáo ADT và bổ sung abiraterone.

- *Liều xạ trị:*

+ Xạ trị phân liều tiêu chuẩn: 74-81Gy/37-45 phân liều.

+ Xạ trị giảm phân liều mức độ trung bình: 60-70Gy/20-28 phân liều.

+ Xạ trị SBRT: 36-42.7Gy/ 4-7 phân liều.

- + Xạ trị chiếu ngoài kết hợp boost u nội tuyến tiền liệt Micro-boost: SIB u trong TTL, liều không quá 95 Gy.
- + Xạ trị chiếu ngoài sau đó boost SBRT tuyến tiền liệt: 45-50,4 Gy/23-28 phân liều toàn bộ tuyến tiền liệt sau đó boost SBRT.

❖ **Xạ trị bổ trợ/ cứu vãn.**

- Chi định
 - + Xạ trị bổ trợ: bao gồm giai đoạn pT3a (xâm lấn vỏ tuyến), xâm lấn túi tinh (pT3b) hoặc có diện cắt phẫu thuật dương tính. Chi định xạ trị bổ trợ cho nhóm bệnh nhân nguy cơ tái phát cao như trên hiện đã có sự thay đổi, xu hướng chuyển sang xạ trị cứu vãn sớm.⁵²
 - + Xạ trị cứu vãn: khuyến cáo khởi trị sớm khi nồng độ PSA tăng và đạt ngưỡng $\geq 0,2$ ng/mL đối với đa số bệnh nhân. Hiện nay, với hầu hết bệnh nhân, chỉ định xạ trị cứu vãn sớm sau mổ ngay khi PSA tăng ở ngưỡng thấp được cho là mang lại hiệu quả kiểm soát bệnh tốt nhất và giúp giảm việc điều trị quá mức.⁵³

Thể tích xạ trị bổ trợ/ cứu vãn bao gồm giường tuyến tiền liệt và có thể bao gồm hạch chậu (có thể cải thiện kiểm soát sinh hóa) tùy theo quyết định của bác sĩ.
- Liều xạ trị:
 - + Xạ trị phân liều tiêu chuẩn: 64-70,2 Gy/32-39 phân liều.
 - + Xạ trị giảm phân liều mức độ trung bình 52,5-62,5 Gy/20-25 phân liều.

❖ **Xạ trị giai đoạn di căn xa**

Xạ trị vào tuyến tiền liệt

- Chi định
 - + Ung thư tuyến tiền liệt di căn hạch cắt tinh hoàn có gánh nặng di căn thấp.
 - + Cân nhắc lựa chọn ở một số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn hạch cắt tinh hoàn có gánh nặng di căn cao với các triệu chứng tiết niệu (bí tiểu, tiểu máu tái diễn, tắc nghẽn niệu đạo, đau do xâm lấn tại chỗ) với mục tiêu giảm triệu chứng.

Xạ trị vào tổn thương di căn

- Chi định: CSPC di căn giới hạn (oligometastatic) tái phát sau điều trị căn và CRPC di căn giới hạn.⁵⁴⁻⁵⁷
 - + Mục tiêu của xạ trị tổn thương di căn nhìn chung là điều trị tất cả các ổ di căn, có thể bao gồm hạch vùng và có thể bao gồm điều trị khối u nguyên phát nếu chưa được điều trị hoặc có bằng chứng tái phát tại chỗ. Khối u nguyên phát trong bối cảnh này phải được tính là một ổ.
 - + Xạ trị kỹ thuật SBRT.
- Liều xạ trị vào tuyến tiền liệt:

- + Xạ trị giảm phân liều mức độ trung bình: 52,5-62,5 Gy/20-25 phân liều.
- + Xạ trị SBRT: 36-42,7Gy/ 4-7 phân liều.
- Liều xạ trị vào tổn thương di căn
 - + Xạ trị SBRT: 16-30Gy/ 1-3 phân liều.

Xạ trị chăm sóc giảm nhẹ (phần mục 4.3.1.7. Các điều trị hỗ trợ/giảm nhẹ).

4.3.1.4. Điều trị toàn thân

a. Nội tiết

❖ Liệu pháp ức chế Androgen

- *Vai trò của liệu pháp ức chế androgen (ADT)*

Liệu pháp ức chế androgen (ADT) là nền tảng trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt, với mục tiêu làm giảm nồng độ testosterone huyết thanh xuống mức cắt tinh hoàn, từ đó ức chế sự phát triển của tế bào ung thư. ADT được chỉ định ở nhiều giai đoạn bệnh, bao gồm bệnh khu trú, giai đoạn tại vùng, tái phát sinh hóa và di căn xa.

- *Nguyên tắc sử dụng ADT*
 - + Cắt tinh hoàn ngoại khoa hay cắt tinh hoàn nội khoa bằng các thuốc đồng vận thụ thể GnRH (gosereline, triptoreline, leuprorelin acetate) hoặc đối vận (degarelix, relugolix) cho hiệu quả tương đương trong kiểm soát nồng độ testosterone dưới ngưỡng cắt tinh hoàn.
 - + Thuốc đối vận thụ thể GnRH làm giảm nhanh testosterone trong máu ở những tuần đầu, không gây cơn cường phát bệnh, được ưu tiên cho các trường hợp di căn xương có chèn ép tủy, và các trường hợp có triệu chứng rầm rộ cần kiểm soát nhanh.
 - + Những trường hợp có nguy cơ bùng phát mạnh các triệu chứng khi sử dụng đồng vận GnRH cần phải được điều trị trước bằng thuốc ức chế thụ thể androgen thế hệ một hoặc thuốc nội tiết thế hệ mới ít nhất 7 ngày.
 - + Việc lựa chọn liệu pháp ức chế androgen, thời điểm và thời gian điều trị cần được cá thể hóa dựa vào kỳ vọng sống, giai đoạn bệnh, yếu tố nguy cơ, bệnh lý đồng mắc và khả năng tiếp cận các phương pháp điều trị.

- Một số phác đồ thuốc ức chế androgen hiện có:

Phác đồ	Thuốc/ liều lượng
Goserelin acetate (Đồng vận GnRH)	Goserelin acetate tiêm dưới da bụng 3,6 mg mỗi 4 tuần hoặc 10,8 mg mỗi 12 tuần
Triptoreline (Đồng vận GnRH)	- Triptoreline 3,75 mg, tiêm bắp, mỗi 4 tuần - Triptoreline 11,25 mg, tiêm bắp, mỗi 12 tuần
Leuprorelin acetate (Đồng vận GnRH)	Leuprorelin acetate tiêm dưới da 7,5 mg mỗi tháng hoặc 22,5mg mỗi 3 tháng
Degarelix (Đối vận GnRH)	Degarelix: - Tấn công: 2 mũi 120 mg tiêm 2 vị trí dưới da bụng - Duy trì: 80 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần.
Relugolix (Đối vận GnRH)	Relugolix 360 mg uống 1 lần vào ngày đầu tiên, sau uống duy trì 120mg 1 lần/ngày

❖ Thuốc kháng androgen

- **Thuốc kháng androgen thế hệ một**

Thuốc gắn cạnh tranh vào thụ thể androgen và ức chế một phần hoạt hóa androgen, hiện nay chủ yếu dùng dự phòng cơn cường phát khi khởi trị đồng vận GnRH.

Một số thuốc kháng androgen thế hệ một:

- + Flutamide: 250 mg, 3 lần mỗi ngày.
 - + Bicalutamide: 1 lần trong ngày, 50 mg/ngày
 - + Nilutamide: 1 lần/ngày, 300 mg/ngày trong tháng đầu tiên và tiếp tục 150 mg/ngày trong những tháng sau.
- **Thuốc kháng androgen thế hệ mới (NHA) – thuốc nhắm con đường androgen**

- + *Thuốc ức chế tổng hợp androgen*

Abiraterone acetate ức chế không đảo ngược protein tổng hợp bởi gen CYP17 (bao gồm 17,20-lyase và 17-alpha-hydroxylase) qua đó ngăn cản sự tổng hợp androgen tại chính tế bào ung thư tuyến tiền liệt, tinh hoàn và thượng thận. Thuốc được dùng kết hợp với corticoid liều thấp để giảm tác dụng không mong muốn (5 mg prednisone/ngày cho giai đoạn mCSPC và 5 mg x 2 lần/ngày cho giai đoạn mCRPC).

Liều dùng được khuyến cáo: Abiraterone acetate 1000 mg/ngày uống khi dạ dày rỗng. Một số nghiên cứu cho thấy liều 250 mg/ngày sau bữa ăn ít chất béo cũng có thể đem lại hiệu quả.^{58,59}

- + *Thuốc ức chế con đường tín hiệu thụ thể androgen*

Các thuốc này gắn trực tiếp vào thụ thể androgen, ngăn cản hoạt hóa thụ thể androgen, ức chế vận chuyển thụ thể vào nhân và quá trình phiên mã các gen phụ thuộc androgen, từ đó ức chế sự phát triển của tế bào ung thư tuyến tiền liệt.

- ✓ **Apalutamide:** 240 mg/lần/ngày,
- ✓ **Enzalutamide:** 160 mg/lần/ngày
- ✓ **Darolutamide:** 600 mg x 2 lần/ngày.

b. Hóa trị

- **Docetaxel:**

Docetaxel là hóa trị nền tảng trong điều trị UTTTL giai đoạn di căn. Hiệu quả điều trị của docetaxel kết hợp với ADT được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn mCSPC (bệnh nhân có gánh nặng di căn lớn) và giai đoạn mCRPC. Liều dùng thường được sử dụng là 75 mg/m², pha truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần, hoặc có thể cân nhắc sử dụng 50 mg/m² mỗi 2 tuần.

- **Cabazitaxel:**

Một dẫn xuất taxane tổng hợp mới cho thấy có hiệu quả tăng thời gian sống thêm khi phối hợp với Prednisone điều trị bệnh nhân mCRPC tiến triển sau docetaxel. Liều dùng thường được sử dụng là 20-25 mg/m², pha truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần.

- **Mitoxantrone:** được chỉ định cho bệnh nhân mCRPC nhằm giảm triệu chứng sau thất bại với các lựa chọn khác.

c. Thuốc điều trị nhắm đích

Enzym PARP tham gia vào quá trình nhận diện và sửa chữa các tổn thương DNA mạch đơn, góp phần duy trì tính ổn định bộ gen của tế bào. Thuốc ức chế PARP làm gián đoạn quá trình sửa chữa DNA, dẫn đến tích lũy các tổn thương mạch đơn trong quá trình nhân bản DNA, các tổn thương này có thể chuyển thành đứt gãy DNA mạch kép. Ở tế bào UTTTL có khiếm khuyết con đường sửa chữa tái tổ hợp tương đồng (HRR), các đứt gãy DNA mạch kép nếu không được sửa chữa hiệu quả có thể dẫn đến chết tế bào theo cơ chế gây chết tổng hợp (synthetic lethality).^{60,61}

- **Olaparib:** 300 mg x 2 lần/ngày
- **Talazoparib:** 0,5 mg x 1 lần/ngày
- **Niraparib:** 200 mg x 1 lần/ngày
- **Rucaparib:** 600 mg x 2 lần/ngày

d. Liệu pháp miễn dịch

Sipuleucel-T: vaccin cấu tạo bởi các tế bào có nhánh tạo ra từ các bạch cầu đơn nhân chiết xuất từ máu ngoại biên được gây đáp ứng miễn dịch với PAP (prostatic acid phosphatase). Các tế bào có đáp ứng miễn dịch này được truyền trở lại bệnh nhân sau 3 ngày thu thập. Phương pháp này được chỉ định cho những bệnh nhân mCRPC thể trạng

còn tốt, thất bại sau điều trị docetaxel và NHA, không/hoặc có ít triệu chứng, không di căn gan, kỳ vọng sống ít nhất 6 tháng.⁶²

Ung thư tuyến tiền liệt là bệnh lý có tính sinh miễn dịch thấp, đặc trưng bởi gánh nặng đột biến thấp và vi môi trường khối u mang tính ức chế miễn dịch, do đó không đáp ứng tốt với liệu pháp miễn dịch. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy liệu pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch không mang lại lợi ích lâm sàng rõ rệt ở đa số bệnh nhân, vì vậy không được khuyến cáo sử dụng thường quy trong điều trị UTTTL. Một số nghiên cứu nhỏ trên bệnh nhân mCRPC sau thất bại với NHA và docetaxel có bất ổn vi vệ tinh cao (MSI-H) hoặc khiếm khuyết hệ thống sửa chữa bắt cặp sai DNA (dMMR) (chiếm khoảng 2–5%) hoặc TMB ≥ 10 mut/mB cho thấy hiệu quả của pembrolizumab trong kiểm soát bệnh.⁶³

4.3.1.5. Điều trị được phóng xạ

Liệu pháp được phóng xạ trong ung thư tuyến tiền liệt là một lựa chọn phù hợp nhằm cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ ở một số bệnh nhân được chọn lọc giai đoạn bệnh tiến triển kháng cắt tinh hoàn.

❖ Radium-223

- Radium-223 là một dược chất phóng xạ phát tia alpha, gây đứt gãy chuỗi kép DNA của tế bào và có phạm vi tác dụng rất ngắn, với bán kính hoạt động < 0,1 mm (tương đương khoảng 8 tế bào). Đã được chứng minh có khả năng kéo dài thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn kháng cắt tinh hoàn chỉ di căn xương có triệu chứng, không có di căn tạng.⁶⁴
- Radium-223 được chỉ định dùng dạng truyền tĩnh mạch, mỗi tháng một lần, tổng cộng 6 chu kỳ. Ngoại trừ kết hợp liệu pháp ức chế androgen, việc phối hợp Radium-223 với các liệu pháp toàn thân khác, không được khuyến cáo trong thực hành thường quy và chỉ nên thực hiện trong các thử nghiệm lâm sàng, do nguy cơ gia tăng độc tính trên tủy xương.
- Tỷ lệ độc tính huyết học độ 3–4 thấp, bao gồm hạ bạch cầu trung tính (khoảng 2%), hạ tiểu cầu (khoảng 3%) và thiếu máu (khoảng 6%). Trước mỗi chu kỳ điều trị tiếp theo, cần đánh giá lại tổng phân tích tế bào máu. Trong trường hợp bị trì hoãn kéo dài (quá 6–8 tuần), cân nhắc ngừng Radium-223.
- Nguy cơ gãy xương: Điều trị Radium-223 đồng thời với phác đồ abiraterone acetate - prednisone làm tăng nguy cơ gãy xương. Khuyến cáo phối hợp điều trị với các thuốc chống hủy xương: denosumab hoặc axit zoledronic. Các thuốc chống hủy xương không làm giảm hiệu quả trong việc kéo dài thời gian sống của Radium-223.⁶⁵

❖ Lu-177–PSMA-617

- Lu-177–PSMA-617 là một dược chất phóng xạ phát beta ($E = 490$ keV) và quãng chạy trong mô tuyến < 2 mm, thời gian bán rã 6,73 ngày, có khả năng gắn chọn

lọc vào các thụ thể PSMA trên tế bào UTTL. Ở những bệnh nhân dương tính với PSMA, Lu-177-PSMA-617 đã được chứng minh là cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ ở các bệnh nhân giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC) tiến triển, từng được điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể androgen và hóa trị bằng taxane.⁶⁶ Thuốc cũng được chứng minh cải thiện thời gian sống không tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh (rPFS) ở những bệnh nhân mCRPC dương tính với PSMA chưa điều trị taxane, nhưng đã điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể androgen so với nhóm chuyển sang một thuốc ức chế thụ thể androgen khác.⁶⁷

- Lu-177-PSMA-617 không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có PSMA âm tính chiếm ưu thế. Tồn thương PSMA âm được định nghĩa là các ổ di căn không hấp thu PSMA, bao gồm di căn xương có thành phần mô mềm $\geq 1,0$ cm, hạch bạch huyết có kích thước theo trục ngắn $\geq 2,5$ cm, di căn đến cơ quan đặc có kích thước $\geq 1,0$ cm.⁶⁶
- Lu-177-PSMA-617 chỉ định truyền tĩnh mạch liều 200 mCi (7,4 GBq) mỗi 6 tuần, tổng cộng 6 đợt điều trị. Bệnh nhân nên được đảm bảo đủ nước trong suốt quá trình điều trị. Vì Lu-177 phát ra bức xạ gamma, cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp để giảm thiểu phơi nhiễm cho nhân viên y tế tham gia tiêm/truyền dược chất phóng xạ. Phòng điều trị nên được kiểm tra khả năng nhiễm xạ sau mỗi đợt điều trị, và bệnh nhân nên được cung cấp hướng dẫn bằng văn bản về các biện pháp an toàn phóng xạ sau điều trị.⁶⁶
- Các tác dụng phụ được báo cáo thường gặp nhất của Lu-177-PSMA-617 bao gồm: mệt mỏi (43%), khô miệng (39%), buồn nôn (35%) và thiếu máu (32%).⁶⁶

❖ Samarium-153⁶⁸

Cần nhắc điều trị Samarium-153 (Sm-153) cho bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương kiểu tăng tạo xương (osteoblastic), đau nhiều hoặc đa ổ đau, đặc biệt khi cần giảm đau toàn thân ở nhiều vị trí xương và/hoặc xạ trị ngoài từng ổ không còn tối ưu.

4.3.1.6. Điều trị cứu vãn

a. Liệu pháp tại chỗ trong điều trị cứu vãn ung thư tuyến tiền liệt tái phát^{69,70}

Điều trị tại chỗ bằng các kỹ thuật xâm lấn tối thiểu dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh (HIFU, Cryotherapy,...) là phương pháp ít xâm lấn nhắm mục tiêu tiêu hủy mô ung thư tại chỗ bằng nhiệt hoặc lạnh nhằm giảm độc tính, bảo tồn chức năng và duy trì chất lượng sống. Trong những năm gần đây, với sự phát triển của hình ảnh học, sinh thiết đích và tiến bộ trong công nghệ dẫn đường, vai trò của các liệu pháp tại chỗ trong điều trị UTTL đã được mở rộng, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân tái phát sau điều trị chuẩn.

- Siêu âm hội tụ cường độ cao (HIFU) và áp lạnh (cryotherapy) có thể được sử dụng như liệu pháp cứu vãn tại chỗ ở bệnh nhân
 - + Tái phát khu trú sau xạ trị hoặc phẫu thuật
 - + Không có di căn xa

- + Không phù hợp với phẫu thuật hoặc xạ trị lại
- + Mong muốn bảo tồn chất lượng sống
- Phương pháp này không khuyến cáo thay thế phẫu thuật/xạ trị triệt căn trong điều trị ban đầu cho bệnh nhân UTTTL nguy cơ trung bình–cao.

b. Phẫu thuật cứu vãn^{71,72}

Phẫu thuật cứu vãn là phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến tiền liệt được thực hiện sau khi điều trị triệt căn ban đầu (thường là xạ trị) thất bại, nhằm kiểm soát tái phát tại chỗ. Phẫu thuật vớt vát có tỷ lệ biến chứng cao hơn so với phẫu thuật triệt căn ban đầu (tiểu không kiểm soát, rò bàng quang – niệu đạo, hẹp cổ bàng quang, rối loạn cương). Vì vậy, chỉ nên thực hiện tại các trung tâm có kinh nghiệm và sau khi hội chẩn đa chuyên khoa.

Phẫu thuật cứu vãn được cân nhắc khi có đầy đủ các yếu tố sau:

- Tái phát sinh hóa sau xạ trị triệt căn.
- Bằng chứng tái phát tại chỗ, xác định bằng sinh thiết tuyến tiền liệt dương tính và/hoặc hình ảnh học (mpMRI, PSMA PET/CT) và không có di căn xa.
- Thể trạng tốt, kỳ vọng sống ≥ 10 năm.
- Bệnh khu trú hoặc tiến triển tại chỗ có khả năng cắt bỏ (thường $\leq T3$).

4.3.1.7. Các điều trị hỗ trợ/giảm nhẹ

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

a. Chăm sóc sức khỏe xương

ADT làm tăng nguy cơ gây loãng xương và nguy cơ này tăng cao hơn khi kết hợp với NHA. Do đó, nên thực hiện đo mật độ xương bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DEXA) trước khi điều trị và sau mỗi 1-2 năm trong quá trình điều trị ADT.⁷³

- Chăm sóc sức khỏe xương trên bệnh nhân điều trị ADT bao gồm: thay đổi lối sống (hạn chế uống rượu và hút thuốc, duy trì vận động thể lực phù hợp), bổ sung canxi và vitamin D (Canxi 1000–1200 mg mỗi ngày từ thực phẩm hoặc bổ sung nếu cần, duy trì nồng độ vitamin D huyết thanh từ 30–50 ng/mL, bổ sung nếu cần) và điều trị thuốc chống hủy xương.
- Các thuốc chống hủy xương giúp điều trị loãng xương, giảm triệu chứng đau do di căn xương và giảm các biến cố liên quan đến di căn xương (gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy sống, phẫu thuật hoặc xạ trị vào xương di căn).
- Một số thuốc chống hủy xương thường dùng: **Zoledronic acid** 4 mg, **Alendronate** 70 mg hoặc **Denosumab** 120 mg.

b. Phẫu thuật

Phẫu thuật giải phóng chèn ép do khối u, hoặc do tổn thương di căn xa; phẫu thuật đưa niệu quản qua da, phẫu thuật dẫn lưu bàng quang...

c. Xạ trị chiếu ngoài (EBRT)

- Thiết bị: máy xạ trị gia tốc hoặc máy Cobalt-60.
- Liều xạ trị: tùy theo vị trí di căn.
 - + Di căn xương: xạ trị vào vị trí xương bị di căn, liều 30 Gy/10 phân liều hoặc 20 Gy/5 phân liều; một số ít trường hợp xạ 1 liều 8 Gy/1 phân liều.
 - + Di căn chèn ép tủy sống: xạ trị liều 30 Gy/10 phân liều.
 - + Di căn gây chảy máu: xạ trị cầm máu khi các phương pháp nội khoa không hiệu quả, liều 30 Gy/10 buổi.
 - + Di căn não: xạ toàn não hoặc xạ phẫu tùy trường hợp.

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

- Điều trị nội khoa ung thư giúp kéo dài thời gian sống thêm và giảm nhẹ triệu chứng cho bệnh nhân.
- Lựa chọn đặc hiệu bao gồm điều trị nội tiết hoặc hóa trị.
- Giảm đau: theo bậc thang của Tổ chức Y tế thế giới

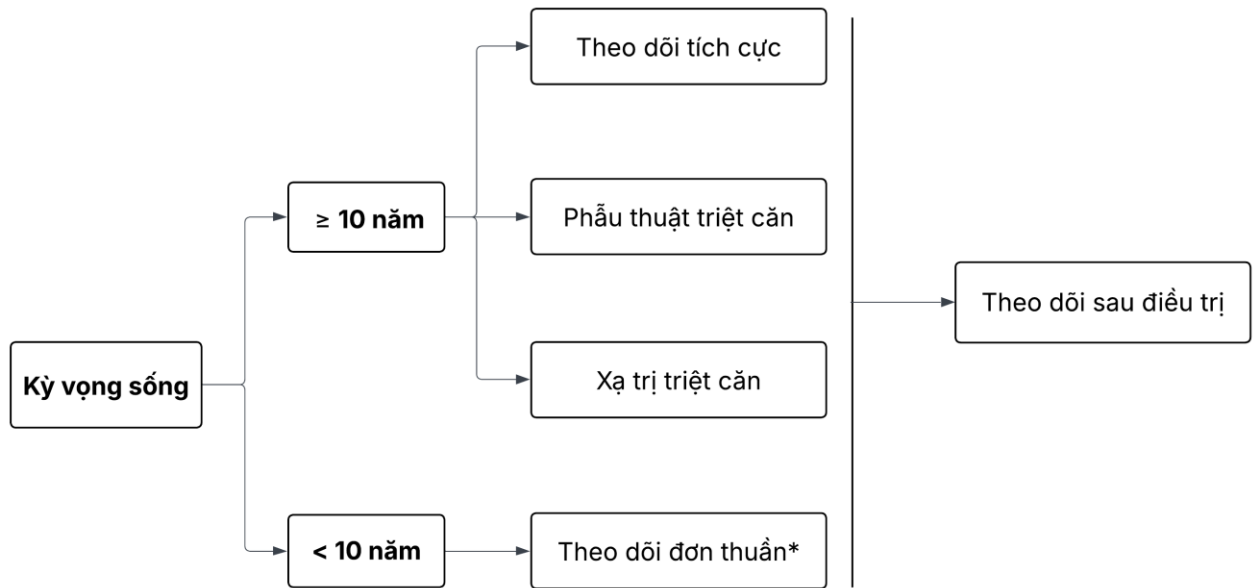
e. Chăm sóc tâm lý

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

4.3.2. Điều trị theo giai đoạn

4.3.2.1. Giai đoạn sớm – khu trú tại chỗ, tại vùng

a. Nguy cơ thấp



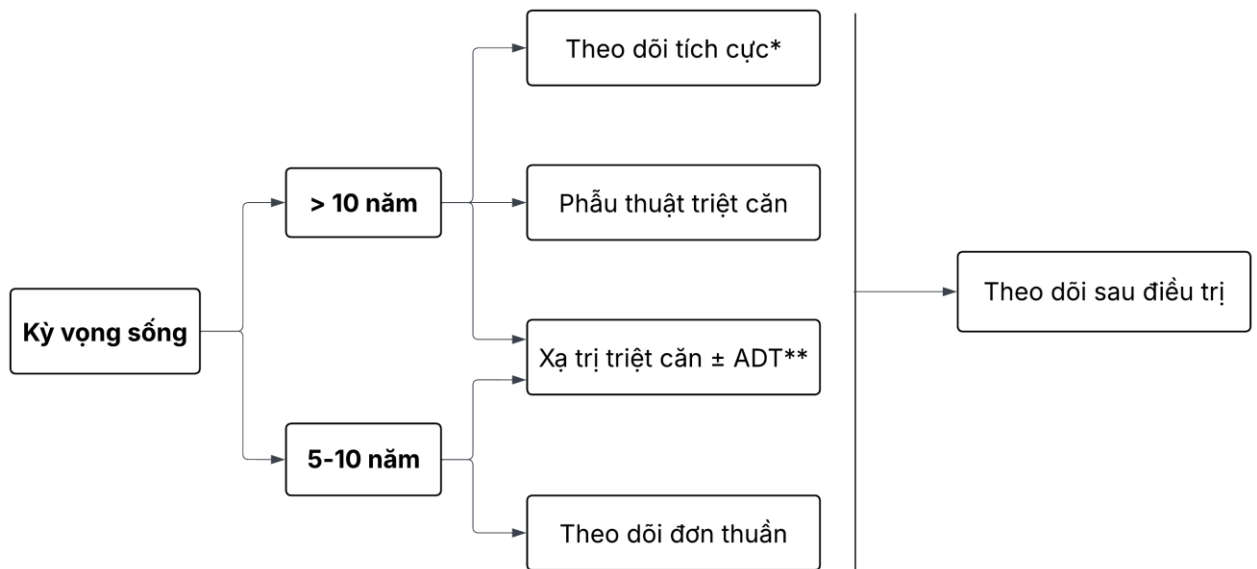
Chú thích: *Với các trường hợp kỳ vọng sống <10 năm và có triệu chứng gây ra do bệnh,

cần nhắc điều trị dựa trên hội chẩn đa chuyên khoa.

Sơ đồ 3. Điều trị UTTTL nguy cơ thấp

Trong ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn sớm nguy cơ thấp, kỳ vọng sống là yếu tố then chốt quyết định chiến lược quản lý. Với bệnh nhân có kỳ vọng sống ≥ 10 năm, theo dõi tích cực là lựa chọn ưu tiên, cho phép trì hoãn điều trị mà không ảnh hưởng tỷ lệ chữa khỏi; phẫu thuật triệt căn hoặc xạ trị triệt căn chỉ được cân nhắc ở một số ít trường hợp chọn lọc dựa trên chia sẻ quyết định với bệnh nhân. Nếu bệnh tiến triển trong quá trình theo dõi tích cực, bệnh nhân sẽ được chuyển sang điều trị triệt căn và theo dõi sau điều trị. Ngược lại, với bệnh nhân có kỳ vọng sống <10 năm, theo dõi đơn thuần là phương án phù hợp, vì ung thư tuyến tiền liệt nguy cơ thấp ít có khả năng gây tử vong hơn so với các bệnh đồng mắc khác, và điều trị triệt căn trong trường hợp này chỉ thêm tác dụng phụ mà không cải thiện tiên lượng sống thêm. Chi tiết về 2 chiến lược trên, xem mục 4.3.1.1.

b. Nguy cơ trung bình



Chú thích:

* Theo dõi tích cực chỉ được chỉ định cho bệnh nhân nguy cơ trung bình thuận lợi.

** Xạ trị triệt căn kết hợp ADT ngắn hạn (4-6 tháng) được chỉ định cho bệnh nhân nguy cơ trung bình không thuận lợi.

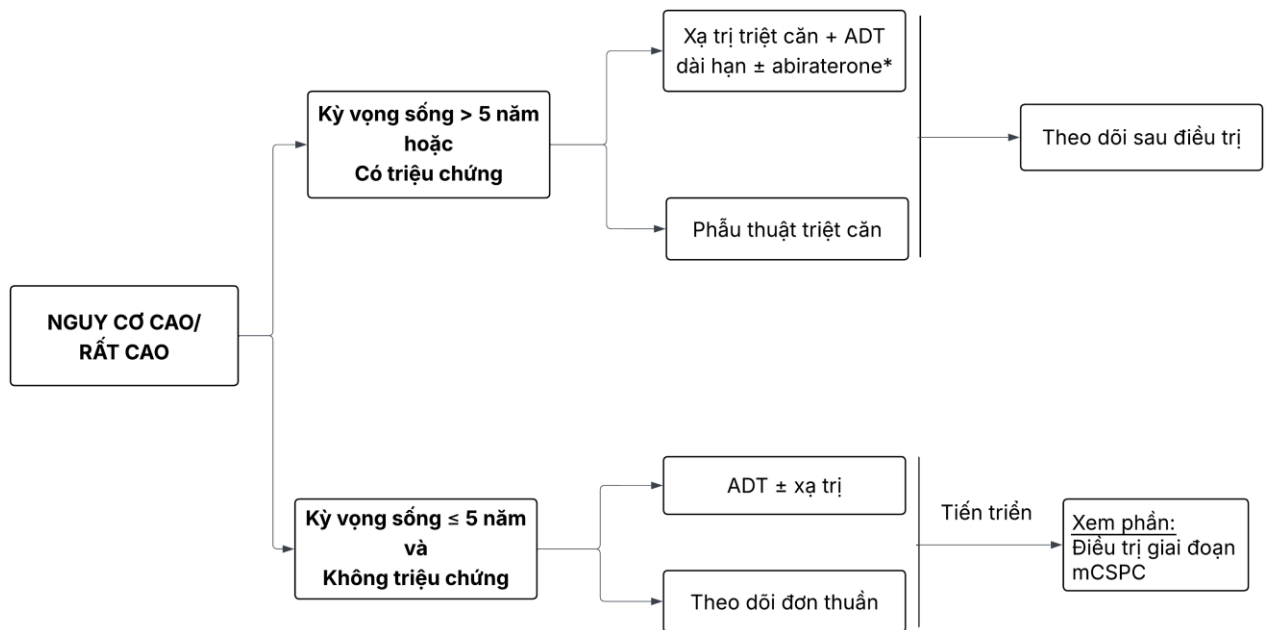
Sơ đồ 4. Điều trị UTTTL nguy cơ trung bình

Trong ung thư tuyến tiền liệt nguy cơ trung bình, chiến lược quản lý phụ thuộc vào cả kỳ vọng sống và phân tầng nguy cơ (thuận lợi hay không thuận lợi).

Với bệnh nhân có kỳ vọng sống >10 năm, theo dõi tích cực có thể được cân nhắc ở một số bệnh nhân chọn lọc thuộc nhóm nguy cơ trung bình thuận lợi, ưu tiên những trường hợp có nhóm bệnh học 1, tỷ lệ Gleason pattern 4 thấp, thể tích u thấp (1–2 lõi dương tính), tỷ trọng PSA thấp, không có đặc điểm hình thái dạng sàng (cribriform pattern) trong thành phần Gleason pattern 4. Phẫu thuật triệt căn và xạ trị triệt căn là các lựa chọn điều trị triệt căn tiêu chuẩn cho cả nhóm thuận lợi và không thuận lợi; trong đó nhóm không thuận lợi thường cần xạ trị kết hợp ADT để tối ưu kiểm soát bệnh.

Với bệnh nhân có kỳ vọng sống <10 năm, theo dõi đơn thuần là lựa chọn hợp lý cho nhóm nguy cơ trung bình thuận lợi. Xạ trị triệt căn ± ADT hoặc phẫu thuật triệt căn vẫn có thể được cân nhắc tùy thuộc vào đặc điểm bệnh và nguyện vọng bệnh nhân, đặc biệt ở nhóm không thuận lợi do nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn.

c. Nguy cơ cao/rất cao



Chú thích: *Xạ trị triệt căn + ADT + abiraterone chỉ được chỉ định cho bệnh nhân nguy cơ rất cao.

Sơ đồ 5. Điều trị UTTTL nguy cơ cao/rất cao

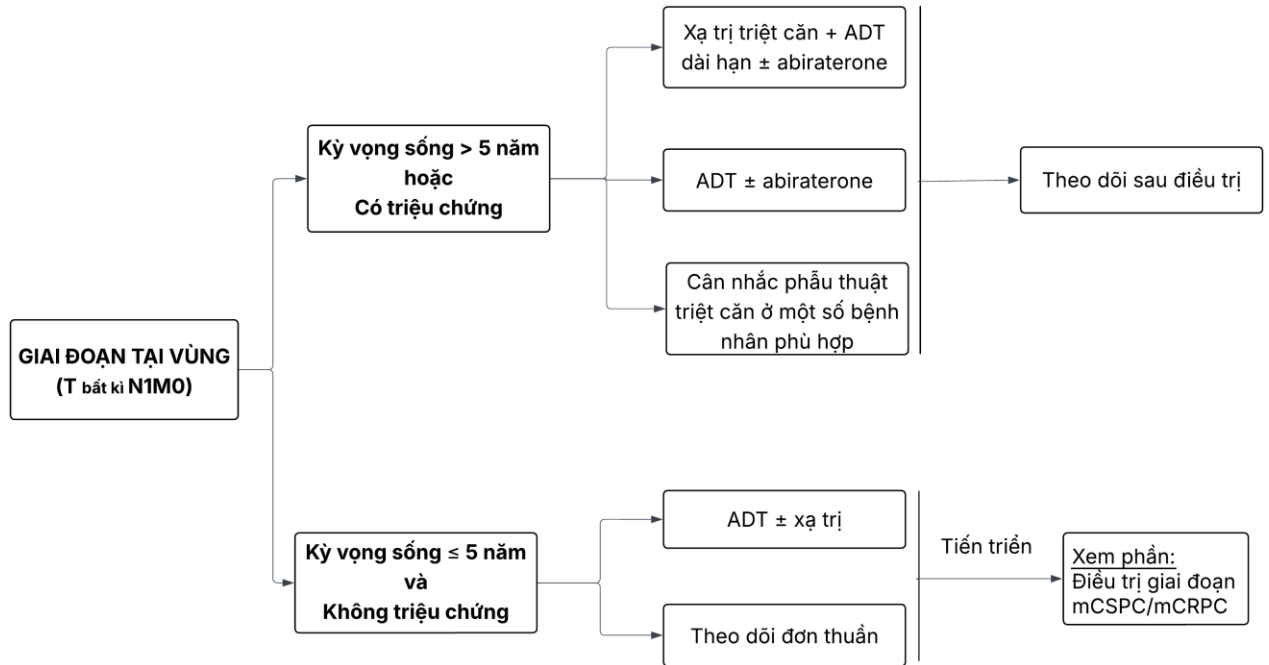
Trong ung thư tuyến tiền liệt nhóm nguy cơ cao và rất cao, điều trị thường mang tính đa mô thức do nguy cơ tái phát cao.

Với bệnh nhân có kỳ vọng sống >5 năm hoặc có triệu chứng, xạ trị triệt căn kết hợp ADT dài hạn ± abiraterone là phương án tiêu chuẩn, trong đó bổ sung abiraterone đặc biệt được cân nhắc cho nhóm nguy cơ rất cao. Bằng chứng cho kết hợp thêm abiraterone chủ yếu đến từ thử nghiệm STAMPEDE, trong đó bổ sung 2 năm abiraterone + prednisolone vào xạ trị + ADT ở bệnh nhân nguy cơ cao không di căn (có hạch dương tính hoặc ≥ 2 yếu tố: T3/T4, Gleason ≥ 8 , PSA ≥ 40 ng/mL) giúp giảm 40% nguy cơ tử vong và cải thiện có ý nghĩa tỷ lệ sống không di căn so với ADT đơn thuần. Độc tính tăng thêm ở mức kiểm soát được. Tuy nhiên, tiêu chuẩn nguy cơ cao trong STAMPEDE không hoàn toàn tương đồng với phân nhóm nguy cơ hiện nay, và một điều cần lưu ý là hình ảnh học sử dụng trong thử nghiệm là CT/MRI thông thường chứ không phải PSMA-PET.

Bên cạnh đó, phẫu thuật triệt căn kết hợp nạo vét hạch chậu là lựa chọn ở các trường hợp chọn lọc, được xem là một thành phần trong chiến lược đa mô thức vì phần lớn bệnh nhân sẽ cần điều trị bổ trợ sau phẫu thuật.

Với bệnh nhân có kỳ vọng sống ≤ 5 năm và không triệu chứng, có thể theo dõi đơn thuần hoặc xạ trị \pm ADT tùy đặc điểm bệnh. Khi bệnh tiến triển, chuyển sang điều trị theo phác đồ giai đoạn mCSPC.

d. Giai đoạn tại vùng



Sơ đồ 6. Điều trị UTTTL giai đoạn tại vùng

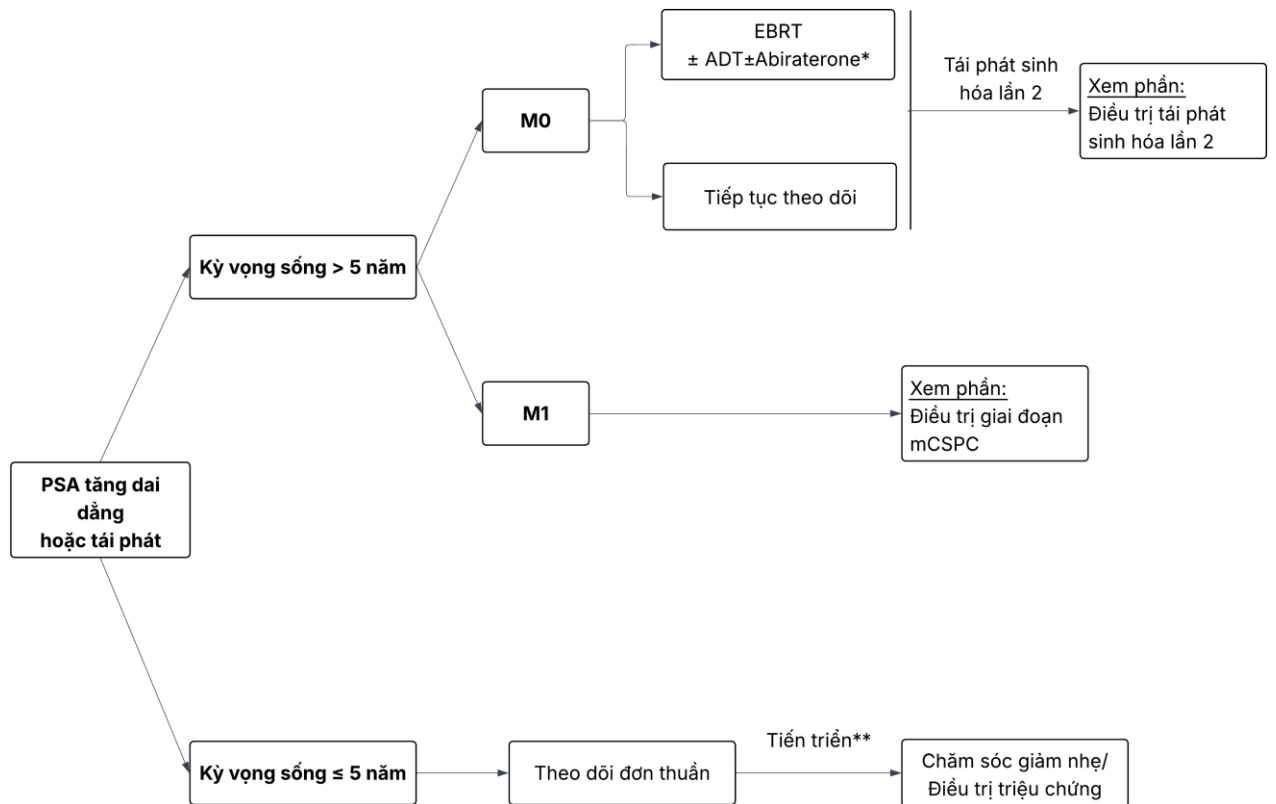
Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn tại vùng (T_{bất kỳ}N1M0) đã di căn hạch chậu nhưng chưa di căn xa, do đó chiến lược điều trị tập trung vào kiểm soát tại chỗ-tại vùng kết hợp điều trị toàn thân.

Với bệnh nhân có kỳ vọng sống > 5 năm hoặc có triệu chứng, xạ trị triệt căn kết hợp ADT dài hạn \pm abiraterone là phương án tiêu chuẩn, nhằm kiểm soát đồng thời tổn thương tại tuyến tiền liệt và hạch vùng chậu. Ở những bệnh nhân không phù hợp hoặc không muốn xạ trị, ADT \pm abiraterone có thể được sử dụng như liệu pháp toàn thân đơn thuần. Phẫu thuật triệt căn kết hợp nạo hạch chậu có thể được cân nhắc ở một số bệnh nhân chọn lọc, thường trong bối cảnh chiến lược đa mô thức.

Với bệnh nhân có kỳ vọng sống ≤ 5 năm hoặc không có triệu chứng, ADT \pm xạ trị hoặc theo dõi đơn thuần là các lựa chọn hợp lý, nhằm cân bằng giữa kiểm soát bệnh và tránh độc tính điều trị không cần thiết. Khi bệnh tiến triển, chuyển sang điều trị theo phác đồ mCSPC/mCRPC.

4.3.2.2. Giai đoạn tái phát

❖ Tái phát sau phẫu thuật triệt căn



Chú thích:

*Với bệnh nhân T_{bất kỳ}N1M0, có thể cân nhắc kết hợp xạ trị chiếu ngoài (EBRT) với ADT ± abiraterone.

**ADT được chỉ định cho bệnh nhân có kỳ vọng sống ≤ 5 năm tiến triển sau theo dõi đơn thuần.

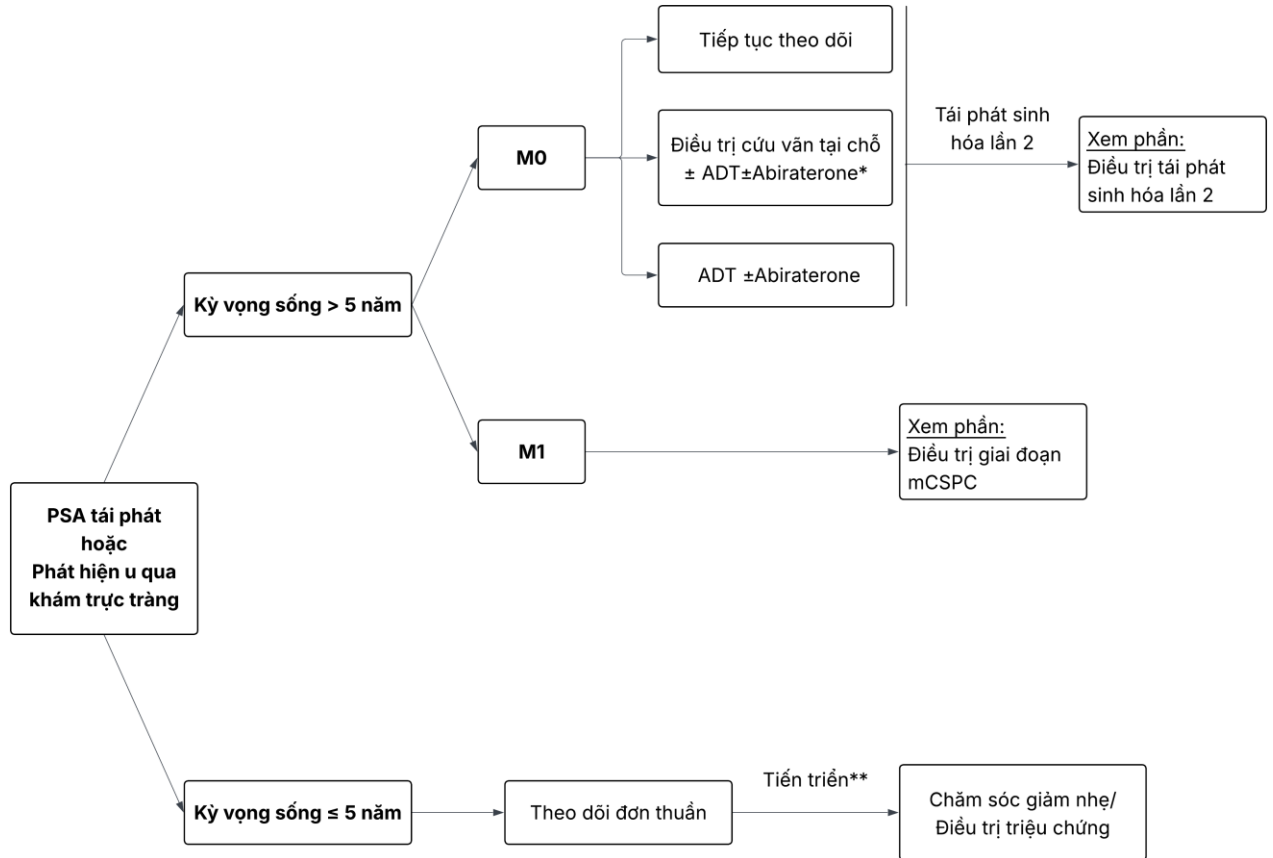
Sơ đồ 7. Điều trị UTTTL tái phát sau phẫu thuật TTL triệt căn

PSA tăng dai dẳng sau phẫu thuật TTL triệt căn: PSA không giảm xuống mức không phát hiện được (< 0,2 ng/mL).

PSA tái phát sau phẫu thuật: PSA giảm xuống dưới 0,2 ng/mL, sau đó tăng lên trên 0,2 ng/mL hai lần liên tiếp.

Với những bệnh nhân đáp ứng tốt (PSA < 0,2 ng/mL), có thể lựa chọn điều trị ADT ngắt quãng để giảm độc tính.

❖ **Tái phát sau xạ trị triệt căn**



Chú thích:

*Với bệnh nhân T_{bất kỳ}N1M0, có thể cân nhắc điều trị vớt vát tại chỗ kết hợp với ADT ± abiraterone.

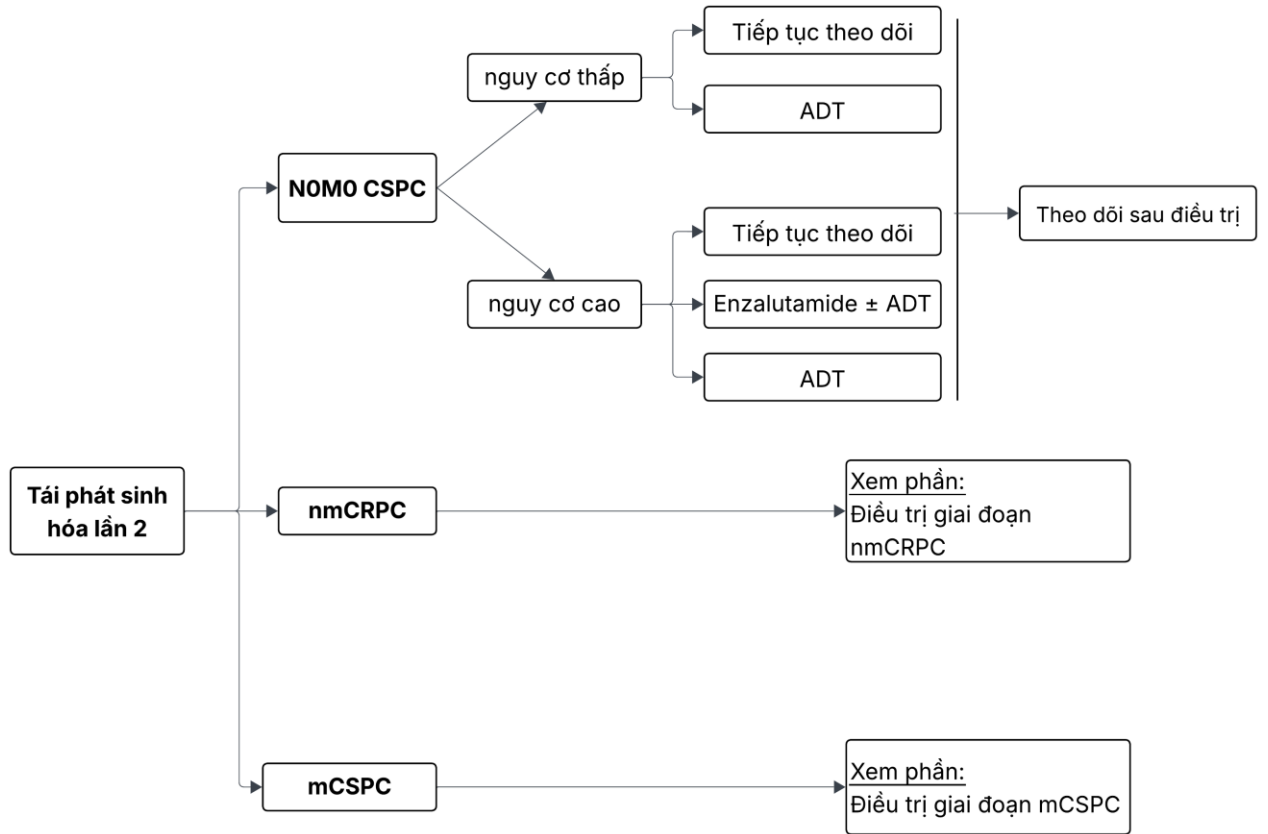
**ADT được chỉ định cho bệnh nhân có kỳ vọng sống ≤ 5 năm tiến triển sau theo dõi đơn thuần.

Sơ đồ 8. Điều trị UTTTL tái phát sau xạ trị¹⁹

Tái phát sinh hóa sau xạ trị được xác định khi PSA tăng ≥ 2 ng/mL so với mức PSA thấp nhất (nadir) đạt được sau xạ trị.

Với những bệnh nhân đáp ứng tốt ($PSA < 0,2$ ng/mL), có thể lựa chọn điều trị ADT ngắt quãng để giảm độc tính.

❖ **Tái phát sinh hóa lần hai**

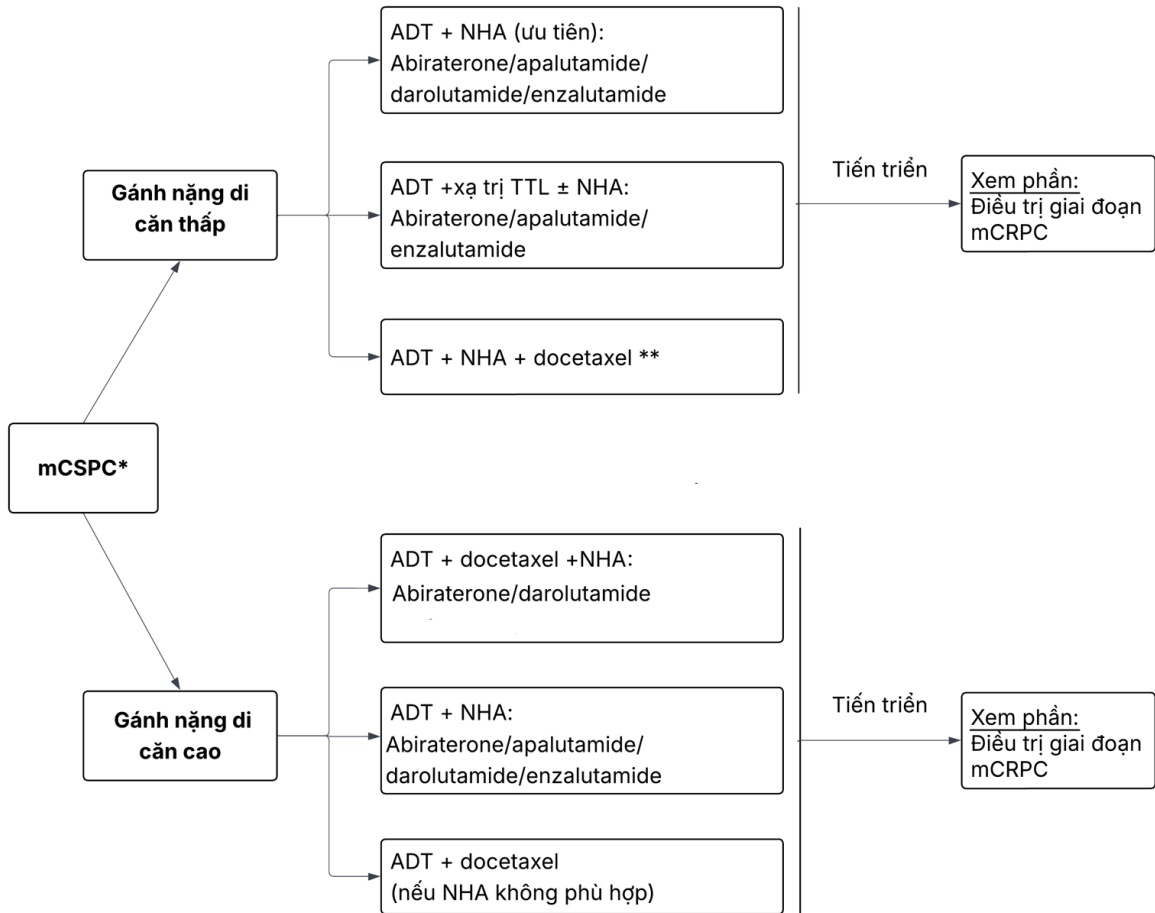


Sơ đồ 9. Điều trị UTTL tái phát sinh hóa lần hai

nmCSpC tái phát sinh hóa (BCR) nguy cơ cao bao gồm một số tiêu chí: PSADT ≤ 9 tháng và một số yếu tố tiên lượng xấu như PSA ≥ 2 ng/mL trên mức thấp nhất sau xạ trị hoặc ≥ 1 ng/mL sau phẫu thuật triệt căn có hoặc không có xạ trị bổ trợ và không phù hợp xạ trị.⁷⁴

Với những bệnh nhân đáp ứng tốt (PSA < 0,2 ng/mL), có thể lựa chọn điều trị ADT ngắt quãng để giảm độc tính.

4.3.2.3. Giai đoạn di căn nhạy cắt tinh hoàn (mCSPC)



Chú thích:

* Nhóm bệnh nhân CSPC di căn giới hạn có thể được điều trị tất cả các tổn thương di căn ± ADT (6 tháng).

* Bệnh nhân có đột biến BRCA2 có thể được chỉ định ADT + Niraparib + Abiraterone acetate

** Kết hợp Docetaxel có thể được cân nhắc cho nhóm bệnh nhân di căn ở thời điểm chẩn đoán ban đầu, độ ác tính cao, triệu chứng rầm rộ hoặc bệnh tiến triển nhanh.

Sơ đồ 10. Điều trị UTTL giai đoạn di căn nhạy cắt tinh hoàn (mCSPC)

Mục tiêu điều trị ở giai đoạn mCSPC là kéo dài thời gian sống, làm chậm tiến triển của bệnh và trì hoãn chuyển sang giai đoạn mCRPC, đồng thời kiểm soát triệu chứng, giảm gánh nặng khối u và duy trì chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Trong điều trị mCSPC, gánh nặng di căn là yếu tố then chốt quyết định mức độ tăng cường điều trị. ADT đơn thuần hiện không còn được khuyến cáo trừ khi có chống chỉ định với liệu pháp kết hợp.

Giai đoạn mCSPC có thể chia thành các nhóm nguy cơ:

- Gánh nặng di căn cao (high burden): di căn nội tạng, hoặc ≥ 4 di căn xương, trong đó có ít nhất 1 tổn thương di căn ngoài xương chậu và xương cột sống.⁷⁵
- Thể tích di căn thấp/gánh nặng di căn thấp: đối tượng còn lại.
- Di căn giới hạn (oligometastatic) là tình trạng có ít ổ di căn, nhưng ngưỡng số lượng vẫn chưa thống nhất và phụ thuộc vào độ nhạy của phương tiện chẩn đoán. Thông thường, bệnh được xem là oligometastatic khi có khoảng 1–5 vị trí di căn trên CT/MRI/xạ hình xương, và có thể lên đến 10 vị trí khi dùng PSMA-PET. Các hạch bạch huyết trong cùng một đường dẫn lưu (ví dụ, hai hạch cạnh động mạch chủ kề nhau) được xem là 1 ổ di căn. Các ổ di căn xương rời rạc, không liên tục phải được tính riêng biệt, ngay cả khi được điều trị bằng một tâm xạ trị (ví dụ, hai ổ di căn riêng biệt ở xương đùi). Với trường hợp tái phát sau điều trị triệt căn kèm theo di căn giới hạn, cân nhắc điều trị triệt căn cho mọi vị trí di căn kết hợp ADT ngắn hạn.
- Với nhóm gánh nặng di căn thấp, ADT kết hợp NHA (abiraterone, apalutamide, darolutamide hoặc enzalutamide) là phương án ưu tiên (liệu pháp bộ đôi). Nhiều thử nghiệm pha III đã chứng minh lợi ích sống thêm toàn bộ của liệu pháp bộ đôi ở cả nhóm gánh nặng di căn thấp và cao so với ADT đơn thuần: LATITUDE và STAMPEDE cho abiraterone; TITAN cho apalutamide; ARCHES và ENZAMET cho enzalutamide; ARANOTE cho darolutamide.^{76–81}

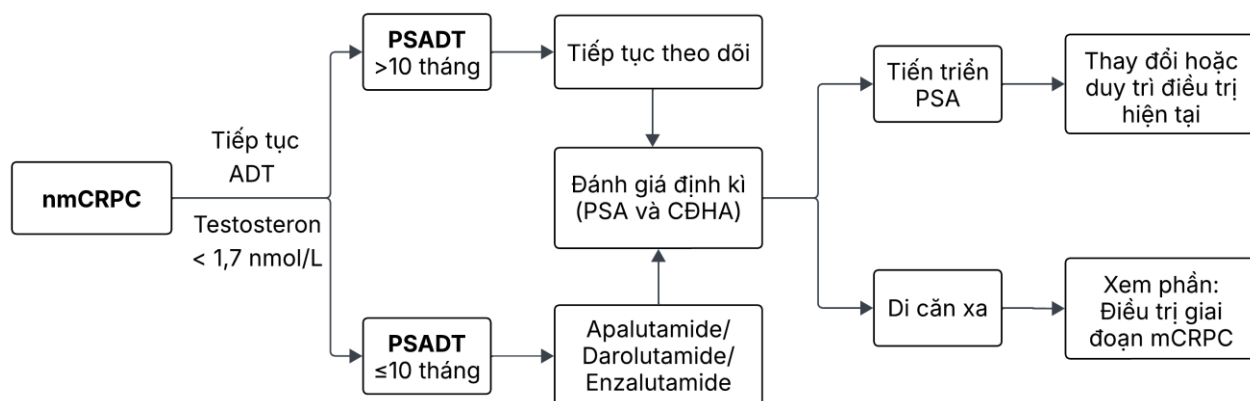
Một lựa chọn khác cho nhóm gánh nặng di căn thấp là ADT kết hợp xạ trị tuyến tiền liệt \pm NHA cũng được cân nhắc, dựa trên kết quả nhánh H của STAMPEDE. Ở nhóm gánh nặng di căn thấp, xạ trị tuyến tiền liệt cải thiện tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm từ 73% lên 81% (HR 0,68; $p = 0,007$), trong khi không ghi nhận lợi ích ở nhóm gánh nặng cao.⁸² Liệu pháp bộ ba (ADT + docetaxel + NHA) có thể được cân nhắc cho những bệnh nhân di căn từ đầu, độ ác tính cao, triệu chứng râm rộ hoặc bệnh tiến triển nhanh.

- Với nhóm gánh nặng di căn cao, liệu pháp bộ ba là lựa chọn tăng cường tối đa, trong đó abiraterone hoặc darolutamide được ưu tiên. Thử nghiệm PEACE-1 cho thấy bổ sung abiraterone vào ADT + docetaxel ở bệnh nhân mCSPC cải thiện có ý nghĩa sống thêm toàn bộ (HR 0,75), đặc biệt rõ rệt ở nhóm gánh nặng cao. Thử nghiệm ARASENS chứng minh bổ sung darolutamide vào ADT + docetaxel giảm 32% nguy cơ tử vong so với ADT + docetaxel đơn thuần, với hồ sơ độc tính tương đương nhóm chứng.^{83,84} Cả hai phác đồ này đều được xếp loại ưu tiên cho bệnh nhân mCSPC gánh nặng di căn cao, và được khuyến khích sử dụng cho những bệnh nhân đủ điều kiện hóa trị. Bên cạnh đó, chưa có nghiên cứu so sánh trực tiếp bộ đôi với bộ ba, do đó liệu pháp bộ đôi ADT + NHA vẫn là lựa chọn phù hợp cho bệnh nhân gánh nặng di căn cao, đặc biệt khi bệnh nhân

không phù hợp hoặc từ chối hóa trị. ADT + docetaxel được cân nhắc khi NHA không khả thi với dữ liệu từ nghiên cứu CHAARTED cải thiện sống thêm toàn bộ ở phân nhóm mCRPC gánh nặng di căn cao.⁷⁵

4.3.2.4. Giai đoạn kháng cắt tinh hoàn

a. Giai đoạn kháng cắt tinh hoàn không di căn (nmCRPC)



Sơ đồ 11. Điều trị UTTTL giai đoạn kháng cắt tinh hoàn không di căn (nmCRPC)

Ở bệnh nhân nmCRPC, cần đánh giá kỹ tình trạng di căn xa và tổn thương tái phát bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh MRI, CLVT, xạ hình xương và tối ưu nhất với PSMA PET/CT.

b. Giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC)

- UTTTL di căn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC) được xác định khi testosterone huyết thanh ở ngưỡng cắt tinh hoàn: dưới 50 ng/dL hoặc dưới 1,7 nmol/L và kèm theo ít nhất một trong hai tiêu chuẩn sau:⁴
 1. Tiến triển sinh hóa: PSA tăng 3 lần liên tiếp, trong đó có 2 lần tăng trên 50% so với mức thấp nhất (nadir), cách nhau ít nhất 1 tuần và PSA tăng trên 2 ng/mL.
 2. Tiến triển hình ảnh: Xuất hiện từ hai tổn thương xương mới trên xạ hình trở lên hoặc tiến triển các tổn thương không phải xương theo tiêu chuẩn RECIST.
- Mục tiêu điều trị ở giai đoạn mCRPC là kéo dài thời gian sống, làm chậm tiến triển của bệnh đồng thời kiểm soát triệu chứng, giảm gánh nặng khối u và duy trì chất lượng sống cho bệnh nhân.
- Ở bệnh nhân mCRPC, đột biến các gen sửa chữa tái tổ hợp tương đồng (HRR) được ghi nhận với tỉ lệ khoảng 20–25%, bao gồm cả đột biến dòng mầm và đột biến dòng soma, trong đó BRCA2 là gen thường gặp nhất. Sự biểu hiện của đột biến HRR, đặc biệt là BRCA1/2, liên quan đến diễn tiến bệnh nhanh hơn và tiên lượng xấu hơn, đồng thời có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn điều trị đích với các thuốc ức chế PARP.

- Có một tỷ lệ nhất định chuyển dạng thần kinh nội tiết, cân nhắc sinh thiết lại để chẩn đoán.

Bảng 4. Điều trị UTTTL di căn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC)

Chưa điều trị với NHA	Đã điều trị NHA và chưa điều trị với docetaxel	Đã điều trị với NHA và docetaxel
<p>1. NHA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abiraterone/enzalutamide <p>2. Docetaxel</p> <p>3. NHA + ức chế PARP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abiraterone + olaparib* - Enzalutamide + talazoparib** - Abiraterone + niraparib** 	<p>1. Đột biến HRR (+): ức chế PARP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olaparib - Rucaparib (có đột biến BRCA1/2) <p>2. Đột biến HRR (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel 	<p>1. Đột biến HRR (+): ức chế PARP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olaparib - Rucaparib (có đột biến BRCA1/2) <p>2. Đột biến HRR (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cabazitaxel - Điều trị lại với docetaxel - Mitoxantrone
Một số trường hợp sau thất bại với NHA hoặc docetaxel		
<p>Không hoặc ít triệu chứng và không di căn tạng</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sipuleucel-T <p>Di căn xương có triệu chứng</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radium 223 <p>Di căn giới hạn/tiến triển di căn giới hạn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Điều trị tại chỗ các tổn thương di căn + điều trị toàn thân 	<p>PSMA (+): Lu-177-PSMA-617</p> <p>MSI-H/dMMR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab <p>Một số trường hợp bệnh tiến triển nhanh***</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cabazitaxel + Carboplatin - Etoposid + Carboplatin/Cisplatin - Docetaxel + Carboplatin 	

Chú thích:

*Abiraterone + olaparib cho thấy hiệu quả điều trị ở bệnh nhân mCRPC bất kể tình trạng đột biến HRR.⁸⁵

**Điều trị abiraterone + niraparib, enzalutamide + talazoparib có thể được cân nhắc tùy thuộc vào tình trạng các đột biến gen HRR.^{86,87}

***Thể tế bào nhỏ hoặc thần kinh nội tiết: hóa trị phác đồ etoposid kết hợp carboplatin/cisplatin hoặc docetaxel kết hợp carboplatin, cabazitaxel kết hợp carboplatin. Sau thất bại với NHA bệnh tiến triển nhanh (di căn tạng, di căn thể tiêu xương, PSA thấp nhưng u kích thước lớn, LDH tăng cao, CEA tăng cao và mang 2 trong 3 đột biến gen ức chế khối u (PTEN, RB1, TP53)): Có thể lựa chọn điều trị hóa trị Cabazitaxel kết hợp Carboplatin.

4.3.3. Điều trị tình huống đặc biệt

Trong một số trường hợp, bệnh nhân cao tuổi, thể trạng rất yếu hoặc có nhiều bệnh đồng mắc có thể không phù hợp để thực hiện sinh thiết tuyến tiền liệt do nguy cơ biến chứng (nhiễm trùng, chảy máu) vượt quá lợi ích chẩn đoán. Tuy nhiên, khi lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng gợi ý mạnh ung thư tuyến tiền liệt (PSA cao và PI-RADS 4/5 trên MRI có hoặc không có di căn xa kèm theo), việc trì hoãn điều trị có thể dẫn đến diễn biến nặng của bệnh, hội đồng đa chuyên khoa thống nhất nguy cơ cao của việc sinh thiết, đưa ra chẩn đoán và phương án điều trị mà không cần kết quả mô bệnh học. Việc sinh thiết được cân nhắc ngay khi thể trạng bệnh nhân cho phép.⁸⁸

4.4. Theo dõi trong và sau điều trị^{4,19}

Việc theo dõi bệnh nhân UTTL nhằm phát hiện sớm tái phát sinh hóa, đánh giá đáp ứng điều trị, phát hiện biến chứng và tối ưu hóa chất lượng sống. Nguyên tắc theo dõi bao gồm:

- Cá thể hóa theo giai đoạn bệnh và phương pháp điều trị.
- Theo dõi lâu dài vì bệnh có thể tái phát muộn (>10 năm).
- Cần tiếp cận đa chuyên khoa để tối ưu hóa hiệu quả điều trị và chất lượng sống.

4.4.1. Bệnh khu trú (sau điều trị triệt căn)

- Mục tiêu theo dõi ở giai đoạn này là phát hiện sớm tái phát sinh hóa, đánh giá chức năng tiết niệu, sinh dục và phát hiện sớm các biến chứng sau điều trị.
- Xét nghiệm PSA mỗi 3-6 tháng trong 3 năm đầu, hoặc theo chỉ định của bác sĩ nếu có bất thường, sau đó định kỳ hàng năm nếu ổn định.
- Thăm khám TTL qua trực tràng mỗi 12 tháng, hoặc khi có bất thường.
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh để phát hiện tổn thương tái phát và di căn.

4.4.2. Bệnh tái phát sinh hóa

- Xét nghiệm PSA mỗi 3–6 tháng hoặc theo chỉ định của bác sĩ nếu có bất thường.
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh cân nhắc mỗi 6-12 tháng hoặc PSA tăng hoặc khi xuất hiện triệu chứng.

4.4.3. Bệnh di căn nhạ̣y cắt tinh hoàn (mCSPC)

- Theo dõi PSA mỗi 3 tháng hoặc chỉ định của bác sĩ nếu nghi ngờ kháng cắt tinh hoàn.
- Xét nghiệm testosterone nếu cần thiết (mục tiêu < 50 ng/dL).
- Đánh giá các triệu chứng lâm sàng.
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh cân nhắc mỗi 3-6 tháng hoặc khi tiến triển lâm sàng hoặc PSA tăng.

- Theo dõi tác dụng phụ ADT:
 - + Hội chứng chuyển hóa
 - + Loãng xương (đo mật độ xương khi cần)
 - + Nguy cơ tim mạch

4.4.4. Bệnh kháng cắt tinh hoàn không di căn (nmCRPC)

- Xét nghiệm PSA mỗi 3 tháng hoặc chỉ định của bác sĩ nếu có diễn biến bất thường.
- Tính thời gian nhân đôi PSA (<10 tháng là nguy cơ cao).
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh mỗi 3-6 tháng hoặc khi xuất hiện triệu chứng hoặc PSA tăng.

4.4.5. Bệnh kháng cắt tinh hoàn di căn (mCRPC)

- Xét nghiệm PSA mỗi chu kỳ điều trị.
- Đánh giá các triệu chứng lâm sàng.
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh mỗi 3 tháng hoặc khi PSA tăng hoặc tiến triển lâm sàng.

5. TIẾN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG

5.1. Tiến triển

Ung thư tuyến tiền liệt có diễn tiến không đồng nhất, dao động từ thể nguy cơ thấp tiến triển chậm đến các thể nguy cơ cao tiến triển nhanh và di căn sớm. Ở giai đoạn khu trú, bệnh thường tiến triển chậm, có thể không biểu hiện triệu chứng trong nhiều năm. Tuy nhiên, ở nhóm nguy cơ trung bình và cao, nguy cơ tái phát sinh hóa sau điều trị triệt căn có thể xuất hiện trong vòng 5 năm đầu.

Sau tái phát sinh hóa, bệnh có thể tiến triển thành tái phát tại chỗ hoặc di căn xa. Vị trí di căn thường gặp nhất là xương, tiếp theo là hạch vùng, phổi và gan. Ở giai đoạn mCRPC, bệnh thường đáp ứng tốt với điều trị nội tiết. Tuy nhiên, theo thời gian, hầu hết bệnh nhân sẽ tiến mCRPC.

5.2. Biến chứng

Biến chứng của ung thư tuyến tiền liệt chủ yếu liên quan đến xâm lấn tại chỗ và di căn xa.

5.2.1. Biến chứng tại chỗ.

- Tắc nghẽn đường tiểu dưới (bí tiểu, tiểu khó)
- Tiểu máu
- Đau vùng tầng sinh môn hoặc khung chậu
- Suy thận do tắc nghẽn niệu quản hai bên (hiếm, giai đoạn muộn)

5.2.2. Biến chứng do di căn xương.

- Đau xương mạn tính

- Gãy xương bệnh lý
- Chèn ép tủy sống
- Tăng calci máu (ít gặp)

5.2.3. Biện chứng toàn thân giai đoạn muộn.

- Thiếu máu
- Suy kiệt
- Biện chứng tạng (suy gan, suy hô hấp khi có di căn gan/phổi lan rộng)

6. PHÒNG BỆNH

Hiện nay chưa có biện pháp dự phòng đặc hiệu được chứng minh làm giảm tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL). Vì vậy, chiến lược phòng bệnh chủ yếu dựa trên điều chỉnh lối sống và quản lý nguy cơ theo hướng cá thể hóa; trong thực hành lâm sàng, cần chú trọng đánh giá nguy cơ từng bệnh nhân và phát hiện sớm có chọn lọc, đặc biệt ở nhóm có nguy cơ di truyền cao.⁴

- Các biện pháp khả thi bao gồm duy trì cân nặng hợp lý, tăng cường vận động, chế độ ăn lành mạnh (giảm thịt đỏ và thực phẩm chế biến sẵn, tăng rau xanh và trái cây), hạn chế rượu bia và không hút thuốc.
- Các thuốc ức chế 5-alpha reductase như Finasteride và Dutasteride đã được nghiên cứu trong Prostate Cancer Prevention Trial và REDUCE trial, nhưng chưa chứng minh lợi ích giảm tử vong, nên không được khuyến cáo dự phòng đại trà.^{12,89}
- Ở nhóm nguy cơ cao (tiền sử gia đình hoặc mang đột biến như BRCA2, BRCA1, HOXB13), cần tư vấn di truyền, theo dõi sớm và xét nghiệm người thân nhằm quản lý nguy cơ ung thư gia đình.

PHỤ LỤC 1

ĐÁNH GIÁ TUỔI THỌ DỰ KIẾN CỦA

BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT CAO TUỔI (≥ 70 TUỔI)

(Theo Hướng dẫn của Hội Nội khoa Châu Âu - EAU 2008 [5])

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

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

← Nếu bệnh lý đi kèm hồi phục, BN có thể chuyển sang nhóm 1

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

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

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

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

Đánh giá độ nặng của các bệnh đi kèm

Các loại bệnh đi kèm	Điểm số độ nặng
Bệnh tim	
Bệnh mạch máu	

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

Quy định về điểm số độ nặng các loại bệnh:

0: không bị bệnh.

1: bệnh nhẹ hoặc bệnh nặng nhưng đã khỏi.

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

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

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

2. Tuổi thọ dự kiến của bệnh nhân cao tuổi

Số năm dự kiến sống thêm

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

PHỤ LỤC 2

TOÁN ĐỒ TIỀN LƯỢNG GIAI ĐOẠN BỆNH UTTTL

**DỰA TRÊN GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG, NỒNG ĐỘ PSA VÀ ĐIỂM GLEASON
(PARTIN'S TABLES) [25]**

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

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

hoặc T2c (thăm trực tràng (+) ở cả 2 thùy tuyến).						
0 – 2,5	Khu trú trong tuyến	82 (76–87)	61 (52–70)	55 (45–66)	54 (44–66)	45 (32–60)
	Xâm lấn ra ngoài bao tuyến	17 (12–23)	33 (25–42)	34 (25–44)	35 (24–46)	35 (23–48)
	Xâm lấn túi tinh	1 (0–2)	5 (1–10)	8 (2–16)	8 (2–16)	13 (3–24)
	Di căn hạch	0 (0–0)	1 (0–3)	2 (0–9)	3 (0–9)	7 (0–21)
2,6 – 4	Khu trú trong tuyến	70 (63–75)	44 (37–51)	36 (29–44)	35 (27–44)	24 (16–35)
	Xâm lấn ra ngoài bao tuyến	28 (22–35)	46 (39–53)	43 (35–51)	44 (34–53)	37 (26–51)
	Xâm lấn túi tinh	2 (1–3)	6 (3–10)	10 (5–16)	10 (5–17)	13 (6–23)
	Di căn hạch	1 (0–2)	4 (2–8)	11 (5–20)	11 (4–21)	25 (12–42)
4,1 – 6	Khu trú trong tuyến	64 (58–70)	38 (32–44)	30 (24–37)	30 (22–37)	20 (13–29)
	Xâm lấn ra ngoài bao tuyến	32 (27–39)	49 (42–56)	45 (38–52)	46 (37–55)	38 (26–51)
	Xâm lấn túi tinh	2 (1–4)	9 (6–13)	14 (9–20)	13 (8–21)	17 (9–28)
	Di căn hạch	1 (0–2)	4 (2–8)	11 (5–17)	11 (5–19)	24 (12–40)
6,1 – 10	Khu trú trong tuyến	58 (50–65)	31 (25–37)	24 (19–31)	24 (18–31)	16 (10–23)
	Xâm lấn ra ngoài bao tuyến	38 (32–45)	52 (46–59)	47 (40–55)	48 (39–57)	40 (28–52)
	Xâm lấn túi tinh	4 (2–6)	12 (8–18)	19 (12–25)	18 (10–26)	23 (12–34)
	Di căn hạch	1 (0–2)	4 (2–7)	10 (5–16)	10 (5–18)	22 (10–35)
> 10	Khu trú trong tuyến	42 (34–50)	17 (13–23)	12 (8–16)	11 (8–16)	6 (4–11)
	Xâm lấn ra ngoài bao tuyến	47 (39–55)	50 (41–59)	39 (30–49)	40 (28–51)	27 (18–40)
	Xâm lấn túi tinh	9 (5–14)	23 (15–33)	30 (20–41)	29 (18–42)	30 (17–45)
	Di căn hạch	2 (0–4)	9 (4–16)	20 (10–31)	20 (9–32)	36 (20–53)

(Giá trị trong bảng là tỷ lệ % khả năng giai đoạn UTTTL, với độ tin cậy 95%)

PHỤ LỤC 3

TOÁN ĐỒ BRIGANTI

Toán đồ Briganti được phát triển bởi nhóm của Alberto Briganti tại University of Milan. Toán đồ Briganti được sử dụng nhằm ước tính xác suất di căn hạch chậu (Lymph Node Invasion – LNI) ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt trước phẫu thuật triệt căn, từ đó hỗ trợ quyết định thực hiện nạo hạch chậu mở rộng (extended Pelvic Lymph Node Dissection – ePLND).

Các biến số trong mô hình Briganti: PSA trước phẫu thuật, giai đoạn T lâm sàng, nhóm bệnh học cao nhất, % lõi sinh thiết dương tính qua sinh thiết hệ thống, % lõi dương tính qua sinh thiết đích, dấu hiệu xâm lấn ngoài vỏ bao hoặc túi tinh trên mpMRI.

Sử dụng phiên bản toán đồ Briganti tùy thuộc vào các biến số có thể thực hiện.

Nhập các thông số trên vào công cụ chính thức của Briganti tại:

<https://www.evidencio.com/models> hoặc

https://cancernomograms.com/nomograms/292?utm_source

Hệ thống tự động tính nguy cơ di căn hạch chậu (LNI%)

PHỤ LỤC 4

PHI

5.1 PHI

Prostate Health Index (PHI) là một chỉ số huyết thanh kết hợp ba dạng PSA:

- Total PSA (tPSA) ng/mL
- Free PSA (fPSA) ng/mL
- [-2]proPSA (p2PSA) ng/mL

PHI được phát triển bởi Beckman Coulter nhằm cải thiện độ đặc hiệu của PSA trong phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt là ung thư có ý nghĩa lâm sàng.

Công thức tính:

$$PHI = \frac{p2PSA}{fPSA} \times \sqrt{tPSA}$$

PHI giúp:

- Tăng độ đặc hiệu so với PSA đơn thuần
- Giảm số trường hợp sinh thiết không cần thiết
- Cải thiện khả năng phát hiện ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng (ISUP \geq 2)
- Hỗ trợ quyết định sinh thiết lần đầu hoặc sinh thiết lặp lại

PHI đặc biệt hữu ích ở bệnh nhân:

- PSA từ 2–10 ng/mL
- Khám trực tràng (DRE) không nghi ngờ
- MRI âm tính hoặc không rõ ràng

Diễn giải giá trị của PHI

Giá trị PHI	Nguy cơ ung thư có ý nghĩa lâm sàng
< 25	Thấp
25–35	Trung bình
> 35	Cao
> 55	Rất cao

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Tình hình bệnh ung thư tại Việt Nam theo GLOBOCAN 2022. Accessed February 24, 2026. <https://nci.vn/tin-tuc/tinh-hinh-benh-ung-thu-tai-viet-nam-theo-globocan-2022-58>
3. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(10):djw110. doi:10.1093/jnci/djw110
4. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–ISUP–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2025
5. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89. doi:10.14740/wjon1191
6. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol.* 2023;84(2):191-206. doi:10.1016/j.eururo.2023.04.021
7. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023) - American Urological Association.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection. Version current at 2026.
9. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993
10. Arsov C, Albers P, Herkommer K, et al. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men-Results of the first screening round of the PROBASE trial. *Int J Cancer.* 2022;150(11):1861-1869. doi:10.1002/ijc.33940
11. Farha MW, Salami SS. Biomarkers for prostate cancer detection and risk stratification. *Ther Adv Urol.* 2022;14:17562872221103988. doi:10.1177/17562872221103988
12. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med.* 2013;369(7):603-610. doi:10.1056/NEJMoa1215932
13. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-2035. doi:10.1016/S0140-6736(14)60525-0
14. Wang S, Kozarek J, Russell R, et al. Diagnostic Performance of Prostate-specific Antigen Density for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2024;7(2):189-203. doi:10.1016/j.euo.2023.08.002
15. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int.* 2021;127(2):175-178. doi:10.1111/bju.15277

16. Erol B, Gulpinar MT, Bozdogan G, et al. The cutoff level of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratios in the diagnosis of prostate cancer: a validation study on a Turkish patient population in different age categories. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014;30(11):545-550. doi:10.1016/j.kjms.2014.03.008
17. Konety B, Zappala SM, Parekh DJ, et al. The 4Kscore® Test Reduces Prostate Biopsy Rates in Community and Academic Urology Practices. *Rev Urol.* 2015;17(4):231-240.
18. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(6):793-798. doi:10.1111/bju.13762
19. Spratt DE, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Prostate Cancer.* Published online 2026.
20. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem.* 2006;52(1):59-64. doi:10.1373/clinchem.2005.059170
21. De Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-245. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.029
22. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology.* 2016;96:1-7. doi:10.1016/j.urology.2016.02.014
23. Lebastchi AH, Gupta N, DiBianco JM, et al. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol.* 2020;9(3):1415-1427. doi:10.21037/tau.2020.03.20
24. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033
25. Tocco BR, Kishan AU, Ma TM, Kerkmeijer LGW, Tree AC. MR-Guided Radiotherapy for Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:616291. doi:10.3389/fonc.2020.616291
26. Werner RA, Derlin T, Lapa C, et al. 18F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics.* 2020;10(1):1-16. doi:10.7150/thno.37894
27. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol.* 2016;13(4):226-235. doi:10.1038/nrurol.2016.26
28. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics.* 2018;8(1):16. doi:10.3390/diagnostics8010016
29. Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2016;22(1):9-15. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0820
30. Calais J, Ceci F, Eiber M, et al. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective,

- single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1286-1294. doi:10.1016/S1470-2045(19)30415-2
31. Belliveau C, Saad F, Duplan D, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET-Guided Intensification of Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2025;11(12):1431-1438. doi:10.1001/jamaoncol.2025.3746
 32. Presti JC, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol.* 2003;169(1):125-129. doi:10.1016/S0022-5347(05)64051-7
 33. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD012663. doi:10.1002/14651858.CD012663.pub2
 34. Zattoni F, Fasulo V, Kasivisvanathan V, et al. Enhancing Prostate Cancer Detection Accuracy in Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy: Optimizing the Number of Cores Taken. *Eur Urol Open Sci.* 2024;66:16-25. doi:10.1016/j.euro.2024.05.009
 35. Mj H, MFS, Ar P, Pj van L, Hg van der P, Ig S. Diagnostic Performance of a Magnetic Resonance Imaging-directed Targeted plus Regional Biopsy Approach in Prostate Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022;40. doi:10.1016/j.euro.2022.04.001
 36. Brisbane WG, Priester AM, Ballon J, et al. Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling. *Eur Urol.* 2022;82(3):303-310. doi:10.1016/j.eururo.2022.01.008
 37. Hu JC, Assel M, Allaf ME, et al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Prostate Biopsy to Prevent Infectious Complications: The PREVENT Randomized Trial. *Eur Urol.* 2024;86(1):61-68. doi:10.1016/j.eururo.2023.12.015
 38. Shah RB, Magi-Galluzzi C, Han B, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: relationship to prostatic carcinoma and implication for diagnosis in prostate biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(4):470-477. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cfc44b
 39. Im T, R L. Prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia: true, true, and unrelated? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(5). doi:10.1200/JCO.2012.46.6151
 40. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol.* 2017;24(2):8714-8720.
 41. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428-435. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046
 42. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol.* 2022;82(5):469-482. doi:10.1016/j.eururo.2022.07.002
 43. Van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic

- Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(8):e87-e99.
doi:10.1097/PAS.0000000000001497
44. Roberts MJ, Teloken P, Chambers SK, et al. Table 8, TNM Staging Classifications [per American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition 2016](198).
 45. Guimaraes CTS, Sauer LJ, Romano RFT, Pacheco EO, Bittencourt LK. Prostate Benign Diseases. *Top Magn Reson Imaging TMRI*. 2020;29(1):1-16.
doi:10.1097/RMR.0000000000000227
 46. Żurowska A, Pęksa R, Bieńkowski M, et al. Prostate Cancer and Its Mimics-A Pictorial Review. *Cancers*. 2023;15(14):3682. doi:10.3390/cancers15143682
 47. Kishan AU, Sun Y, Tree AC, et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer (HYDRA): an individual patient data meta-analysis of randomised trials in the MARCAP consortium. *Lancet Oncol*. 2025;26(4):459-469. doi:10.1016/S1470-2045(25)00034-8
 48. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):787-796.
doi:10.1200/JCO.20.02873
 49. Van As N, Griffin C, Tree A, et al. Phase 3 Trial of Stereotactic Body Radiotherapy in Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(15):1413-1425.
doi:10.1056/NEJMoa2403365
 50. Michalski JM, Winter KA, Prestidge BR, et al. Effect of Brachytherapy With External Beam Radiation Therapy Versus Brachytherapy Alone for Intermediate-Risk Prostate Cancer: NRG Oncology RTOG 0232 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(24):4035-4044. doi:10.1200/JCO.22.01856
 51. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):286-295.
doi:10.1016/j.ijrobp.2017.01.008
 52. Parker CC, Petersen PM, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2024;35(7):656-666.
doi:10.1016/j.annonc.2024.03.010
 53. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10260):1422-1431. doi:10.1016/S0140-6736(20)31952-8
 54. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(29):3377-3382. doi:10.1200/JCO.22.00644
 55. Tang C, Sherry AD, Haymaker C, et al. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Intermittent Hormone Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer: The EXTEND Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(6):825-834.
doi:10.1001/jamaoncol.2023.0161

56. Marvaso G, Corrao G, Zaffaroni M, et al. ADT with SBRT versus SBRT alone for hormone-sensitive oligorecurrent prostate cancer (RADIOA): a randomised, open-label, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2025;26(3):300-311. doi:10.1016/S1470-2045(24)00730-7
57. Francolini G, Allegra AG, Detti B, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy and Abiraterone Acetate for Patients Affected by Oligometastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase II Trial (ARTO). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2023;41(36):5561-5568. doi:10.1200/JCO.23.00985
58. Rz S, Cj P, A I, et al. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(14). doi:10.1200/JCO.2017.76.4381
59. Do TA, Tran PM, Vu TH, et al. Real-world Efficacy and Safety of Low-Dose Abiraterone With Food and Standard-Dose Abiraterone in De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2024;22(6):102191. doi:10.1016/j.clgc.2024.102191
60. Peng N, Chen D, Yang M, Zeng C, Li W. PARP inhibitors for HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: mechanisms and clinical strategies. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2025;212:107193. doi:10.1016/j.ejps.2025.107193
61. Unlu S, Kim JW. Emerging Role of PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(11):1619-1631. doi:10.1007/s11912-022-01305-0
62. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-422. doi:10.1056/NEJMoa1001294
63. Lenis AT, Ravichandran V, Brown S, et al. Microsatellite Instability, Tumor Mutational Burden, and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Prostate Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2024;30(17):3894-3903. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-3403
64. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
65. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):408-419. doi:10.1016/S1470-2045(18)30860-X
66. Sartor O, Bono J de, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322
67. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2024;404(10459):1227-1239. doi:10.1016/S0140-6736(24)01653-2

68. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2004;63(5):940-945.
doi:10.1016/j.urology.2004.01.034
69. Reddy D, Peters M, Shah TT, et al. Cancer Control Outcomes Following Focal Therapy Using High-intensity Focused Ultrasound in 1379 Men with Nonmetastatic Prostate Cancer: A Multi-institute 15-year Experience. *Eur Urol*. 2022;81(4):407-413.
doi:10.1016/j.eururo.2022.01.005
70. Nathan A, Ng A, Mitra A, et al. Comparative Effectiveness Analyses of Salvage Prostatectomy and Salvage Radiotherapy Outcomes Following Focal or Whole-Gland Ablative Therapy (High-Intensity Focused Ultrasound, Cryotherapy or Electroporation) for Localised Prostate Cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2022;34(1):e69-e78. doi:10.1016/j.clon.2021.10.012
71. Callaris G, Marra G, Benfant N, et al. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer Following First-line Nonsurgical Treatment: Validation of the European Association of Urology Criteria in a Large, Multicenter, Contemporary Cohort. *Eur Urol Focus*. 2023;9(4):645-649. doi:10.1016/j.euf.2023.01.006
72. Pfister D, Kokx R, Hartmann F, Heidenreich A. Salvage radical prostatectomy after local radiotherapy in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2021;31(3):194-198.
doi:10.1097/MOU.0000000000000873
73. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2049-2102.
doi:10.1007/s00198-021-05900-y
74. Freedland SJ, Luz M de A, Giorgi UD, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(16):1453-1465.
doi:10.1056/NEJMoa2303974
75. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-746.
doi:10.1056/NEJMoa1503747
76. James ND, Bono JS de, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-351.
doi:10.1056/NEJMoa1702900
77. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-360.
doi:10.1056/NEJMoa1704174
78. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
doi:10.1056/NEJMoa1903307
79. Saad F, Vjaters E, Shore N, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(36):4271-4281.
doi:10.1200/JCO-24-01798
80. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-131.
doi:10.1056/NEJMoa1903835

81. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-2986. doi:10.1200/JCO.19.00799
82. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2022;19(6):e1003998. doi:10.1371/journal.pmed.1003998
83. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-1142. doi:10.1056/NEJMoa2119115
84. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet*. 2022;399(10336):1695-1707. doi:10.1016/S0140-6736(22)00367-1
85. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(10):1094-1108. doi:10.1016/S1470-2045(23)00382-0
86. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402(10398):291-303. doi:10.1016/S0140-6736(23)01055-3
87. Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol*. 2022;40(6_suppl):12-12. doi:10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.012
88. Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline, <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/advanced-prostate-cancer>
89. Gomella LG. Chemoprevention using dutasteride: the REDUCE trial. *Curr Opin Urol*. 2005;15(1):29-32. doi:10.1097/00042307-200501000-00007