

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ TRUNG KIÊN

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP
SINH THIẾT TUYẾN TIỀN LIỆT 12 MẪU DƯỚI
HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM QUA TRỰC TRÀNG
TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ
TUYẾN TIỀN LIỆT**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ TRUNG KIÊN

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP
SINH THIẾT TUYẾN TIỀN LIỆT 12 MẪU DƯỚI
HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM QUA TRỰC TRÀNG
TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ
TUYẾN TIỀN LIỆT**

Chuyên ngành: Ngoại Thận – Tiết niệu

Mã số: 62720126

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Đỗ Trường Thành

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Trong thời gian học tập tại Bộ môn Ngoại trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, bệnh viện Hữu Nghị cũng như trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án tốt nghiệp của mình, tôi đã nhận được sự giúp đỡ, quan tâm và dìu dắt của các thầy trong bộ môn, các anh chị và các bạn đồng nghiệp.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

PGS.TS. ĐỖ TRƯỜNG THÀNH, giảng viên Bộ Môn Ngoại Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Ngoại tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, thầy là người đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong quá trình nghiên cứu đề tài, đã chỉ dạy và đưa ra những ý kiến đóng góp, tạo mọi điều kiện cho tôi hoàn thành tốt luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn ban lãnh đạo khoa Ngoại thận tiết niệu, khoa Chẩn đoán hình ảnh, khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức cùng các đồng nghiệp bác sỹ, kỹ thuật viên đã hết sức tạo điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập. Tôi xin chân thành cảm ơn các bác sỹ nội trú và các anh chị em học viên sau đại học đã và đang học tập tại khoa Ngoại thận - tiết niệu, khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, những người cùng tôi học tập, làm việc và chia sẻ những kinh nghiệm, đã động viên và giúp đỡ tôi rất nhiều trong những lúc khó khăn.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn đến Phòng đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức và bệnh viện Hữu nghị, đã hỗ trợ và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, thu thập số liệu, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Với tất cả lòng kính trọng của mình, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn tới Lãnh đạo bệnh viện Việt Nam – Thụy Điển Uông bí, các đồng nghiệp luôn tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ, động viên tôi trong giờ gian học tập và làm việc. Cuối cùng tôi xin cảm ơn tới gia đình, những người hết lòng yêu thương và luôn dành cho tôi những tình cảm tốt đẹp nhất, luôn bên cạnh động viên và quan tâm về mọi mặt để tôi có thể đạt được kết quả như ngày hôm nay. Xin trân trọng cảm ơn.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Tác giả

Vũ Trung Kiên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Vũ Trung Kiên**, học viên NCS khóa 34 – Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ngoại Thận – Tiết niệu, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Tác giả

Vũ Trung Kiên

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BN	Bệnh nhân
CZ	Central Zone: Vùng trung tâm
CHT	Cộng hưởng từ
CLVT	Cắt lớp vi tính
GPB	Giải phẫu bệnh
DRE	Digital rectal examination: Thăm trực tràng bằng ngón tay
M	Metastasis: Di căn
LN	Lymph -Node: Hạch lympho
PIN	Prostate intraepithelial neoplasia: Tân sản nội mô tuyến tiền liệt
PSA	Prostate specific antigen: Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt
PSAD	PSA density: Mật độ PSA
fPSA	free PSA: PSA tự do
tPSA	total PSA: PSA toàn phần
PZ	Peripheral zone: Vùng ngoại vi
PSMA-PET	Prostate-specific membrane antigen - positron emission tomography: Chụp cắt lớp phát xạ kháng nguyên đặc hiệu màng tế bào tuyến tiền liệt
QSLT	Quá sản lạnh tính
SA	Siêu âm
SATT	Siêu âm qua đường trực tràng
ST	Sinh thiết
STTTL	Sinh thiết tuyến tiền liệt
T	Tumor: Khối u
TH	Trường hợp
TT	Trực tràng
TTL	Tuyến tiền liệt
SATT	Transrectal Ultrasound: Siêu âm qua trực tràng
TZ	Transition zone: Vùng chuyển tiếp
UT	Ung thư
UTBM	Ung thư biểu mô
UTTTL	Ung thư tuyến tiền liệt

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Tình hình ung thư TTL trên thế giới và ở Việt Nam.....	3
1.1.1. Tình hình ung thư TTL trên thế giới.....	3
1.1.2. Tình hình UTTTL tại Việt Nam	4
1.2. Giải phẫu tuyến tiền liệt	5
1.2.1. Hình thể ngoài	5
1.2.2. Liên quan tuyến tiền liệt	6
1.2.3. Cấu trúc giải phẫu	7
1.2.4. Phân bố mạch máu và hệ bạch huyết.....	9
1.3. Ung thư tuyến tiền liệt	10
1.3.1. Những yếu tố nguy cơ	10
1.4. Giải phẫu bệnh học UTTTL	12
1.4.1. Một số tổn thương tiền ung thư	12
1.4.2. Ung thư biểu mô tuyến	12
1.4.3. Phân độ mô học theo Gleason	13
1.5. Phân loại giai đoạn UTTTL theo TNM	15
1.6. Phân nhóm nguy cơ ung thư TTL	16
1.7. Chẩn đoán Ung thư tuyến tiền liệt	17
1.7.1. Thăm trực tràng có bất thường	17
1.7.2. Xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt	19
1.7.3. Chất chỉ điểm PCA3	24
1.7.4. Phosphatasa axit của tuyến tiền liệt	25
1.7.5. Phosphatasa kiềm	25

1.7.6. Chẩn đoán hình ảnh	25
1.8. Hiểu biết mới trong chẩn đoán UTTL qua dấu ấn sinh học kháng nguyên sớm ung thư tuyến tiền liệt	29
1.9. Sinh thiết tuyến tiền liệt	32
1.9.1. Lịch sử STTL dưới hướng dẫn của SATT trên thế giới.....	32
1.9.2. Các phương pháp sinh thiết TTL.....	33
1.10. Các phương pháp điều trị ung thư TTL.....	41
1.10.1. Giám sát tích cực và theo dõi chờ đợi	41
1.10.2. Điều trị phẫu thuật tận gốc ung thư TTL.....	42
1.10.3. Xạ trị	42
1.10.4. Liệu pháp nội tiết và hóa trị	42
1.10.5. Hóa trị	43
1.10.6. Các phương pháp điều trị đặc hiệu khác.....	43
1.11. Các nghiên cứu mới trong điều trị	44
1.12. Nghiên cứu về sinh thiết tuyến tiền liệt tại Việt Nam	45
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	48
2.1. Đối tượng nghiên cứu	48
2.1.1. Đối tượng	48
2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	48
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:.....	48
2.2. Phương pháp nghiên cứu	48
2.2.1. Cỡ mẫu.....	48
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu	49
2.2.3. Địa điểm nghiên cứu	49
2.2.4. Đạo đức y học	49
2.3. Nội dung nghiên cứu.	49

2.3.1. Xây dựng chỉ định, quy trình kỹ thuật	49
2.3.2. Đánh giá kết quả	56
2.3.3. Phương pháp điều trị UTTTL sau sinh thiết	62
2.4. Các bước nghiên cứu	63
2.5. Phân tích số liệu.....	63
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	64
3.1. Các yếu tố chỉ định sinh thiết.	64
3.1.1. Thăm trực tràng.....	64
3.1.2. Giá trị PSA.....	64
3.1.3. Siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng	65
3.1.4. Kết quả chụp cộng hưởng từ tuyến tiền liệt.....	65
3.2. Đặc điểm lâm sàng.	66
3.2.1. Tuổi bệnh nhân sinh thiết	66
3.2.2. Lý do vào viện	66
3.2.3. Các triệu chứng lâm sàng	67
3.3. Kết quả cận lâm sàng.....	67
3.3.1. Kết quả xét nghiệm nước tiểu	67
3.3.2. Xét nghiệm đánh giá chức năng thận	68
3.3.3. Siêu âm TTL qua trực tràng	68
3.3.4. Kết quả xét nghiệm PSA.....	69
3.4. Kết quả sinh thiết TTL	70
3.4.1. Kết quả giải phẫu bệnh	70
3.4.2. Vị trí mẫu sinh thiết phát hiện tế bào UTTTL	71
3.4.3. Số mẫu sinh thiết phát hiện tế bào ung thư /BN	72
3.4.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sinh thiết.	74
3.4.5. Đánh giá độ ác tính UTTTL theo thang điểm Gleason	81

3.3.6. Chẩn đoán giai đoạn của nhóm ung thư	82
3.4. Phân nhóm yếu tố nguy cơ BN ung thư tuyến tiền liệt	83
3.5. Tai biến và biến chứng	84
3.5.1. Các tai biến, biến chứng của thủ thuật STTTL	84
3.5.2. Cảm giác đau sau ST	84
3.6. Phương pháp điều trị sau sinh thiết	85
3.6.1. Các phương pháp điều trị với BN sau sinh thiết.....	85
Chương 4: BÀN LUẬN.....	87
4.1. Xây dựng chỉ định và quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu.	87
4.1.1. Các yếu tố chỉ định sinh thiết.	87
4.1.2. Chụp Cộng hưởng từ tuyến tiền liệt.	91
4.2. Phương tiện và trang thiết bị sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm.....	92
4.2.1. Chuẩn bị bệnh nhân	93
4.2.2. Bàn luận về xây dựng chỉ định và quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu.	98
4.3. Kết quả sinh thiết	101
4.3.1. Tuổi của bệnh nhân.....	102
4.3.2. Lý do đến viện	102
4.3.3. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng lúc vào viện.....	103
4.3.4. Kết quả sinh thiết	104
4.3.5. Bàn luận kết quả thăm khám TTL qua trực tràng và mối liên quan với kết quả sinh thiết.	108
4.3.6. Bàn luận kết quả qua siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng và mối liên quan với kết quả sinh thiết.....	111
4.3.7. Bàn luận theo giá trị PSA và mối liên quan đến kết quả sinh thiết .	114

4.4. Chẩn đoán giai đoạn ung thư	117
4.5. Độ ác tính và phân nhóm yếu tố nguy cơ	119
4.6. Biện chứng của phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu	120
4.7. Cảm giác đau sau sinh thiết	122
4.8. Phương pháp điều trị cho những bệnh nhân UT TTL	123
4.9. Vai trò của phương pháp sinh thiết TTL 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm	124
KẾT LUẬN	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Phân loại TNM ung thư TTL theo AJCC 2017	15
Bảng 1.2:	Phân nhóm nguy cơ UTTTL theo D'Amico	16
Bảng 1.3:	Phân nhóm nguy cơ theo EAU 2016	16
Bảng 1.4:	Phân nhóm nguy cơ theo NCCN 2016	17
Bảng 1.5:	Nguy cơ UTTTL liên quan đến giá trị PSA thấp	21
Bảng 3.1:	Kết quả thăm khám TTL qua trực tràng	64
Bảng 3.2:	Nồng độ PSA huyết thanh.....	64
Bảng 3.3:	Kết quả SATTL qua trực tràng	65
Bảng 3.4:	Kết quả cộng hưởng từ.....	65
Bảng 3.5:	Phân bố độ tuổi nhóm nghiên cứu.....	66
Bảng 3.6:	Triệu chứng lâm sàng lúc vào viện	67
Bảng 3.7:	Kết quả xét nghiệm nước tiểu	67
Bảng 3.8:	Đánh giá chức năng thận.....	68
Bảng 3.9:	Trọng lượng tuyến tiền liệt.....	68
Bảng 3.10:	Giá trị tỉ lệ fPSA/tPSA	69
Bảng 3.11:	Mật độ PSA	69
Bảng 3.12:	Kết quả giải phẫu bệnh	70
Bảng 3.13:	Vị trí mẫu sinh thiết phát hiện tế bào UTTTL	71
Bảng 3.14:	Số mẫu sinh thiết phát hiện tế bào UTTTL/BN	72
Bảng 3.15:	Kết quả sinh thiết theo vị trí 6 mẫu tiêu chuẩn	73
Bảng 3.16:	Kết quả sinh thiết theo 10 mẫu	73
Bảng 3.17:	Đối chiếu kết quả sinh thiết với kết quả thăm trực tràng	74
Bảng 3.18:	Kết quả sinh thiết khi thăm trực tràng bất thường theo giá trị PSA	75
Bảng 3.19:	Kết quả sinh thiết khi thăm trực tràng bình thường theo giá trị PSA	75

Bảng 3.20.	Đánh giá kết quả sinh thiết với trọng lượng TTL	76
Bảng 3.21.	Đối chiếu kết quả sinh thiết với kết quả SATT.....	77
Bảng 3.22.	Kết quả sinh thiết với kết quả chụp CHT	78
Bảng 3.23.	So sánh kết quả ST với giá trị PSA _t	79
Bảng 3.24:	Liên quan giữa kết quả sinh thiết với PSAD.....	80
Bảng 3.25.	Phân nhóm BN UTTTL theo thang điểm Gleason	81
Bảng 3.26.	Liên quan giữa độ ác tính của ung thư với giá trị PSA	81
Bảng 3.27:	Giai đoạn của nhóm bệnh nhân ung thư.....	82
Bảng 3.28.	Liên quan giữa giai đoạn ung thư và giá trị PSA	82
Bảng 3.29.	Phân nhóm nguy cơ của BN UTTTL theo EAU 2016	83
Bảng 3.30.	Các tai biến, biến chứng của thủ thuật STTTL	84
Bảng 3.31.	Cảm giác đau sau ST	84
Bảng 3.32.	Các phương pháp điều trị BN không ung thư	85
Bảng 3.33.	Các phương pháp điều trị bệnh nhân UTTTL	85
Bảng 3.34.	Kết quả GPB bệnh nhân không ung thư và BN ung thư điều trị ngoại khoa	86
Bảng 4.1.	Giai đoạn UTTTL so với nhóm tuổi	118
Bảng 4.2.	Kết quả sinh thiết TTL của một số tác giả trong và ngoài nước ..	125

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Lý do vào viện	66
Biểu đồ 3.2:	Tỷ lệ ung thư theo nhóm tPSA	80

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Hình thể ngoài TTL	6
Hình 1.2.	Phân vùng tuyến tiền liệt theo Mc Neal	9
Hình 1.3.	Hệ thống phân độ Gleason	14
Hình 1.4.	Thăm khám trực tràng bằng ngón tay	18
Hình 1.5.	Sinh thiết mở tuyến tiền liệt qua đường đáy chậu; tuyến tiền liệt được bộc lộ.....	34
Hình 1.6.	STTTL bằng chọc kim qua đáy chậu.....	35
Hình 1.7.	Sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng với ngón tay dẫn đường và sonde đặt trong niệu đạo trợ giúp.....	36
Hình 1.8.	Vị trí sinh thiết 6 điểm theo hệ thống của Hodge và cộng sự	37
Hình 2.1.	Hệ thống máy siêu âm BK Pro Focus 2202 và đầu dò	51
Hình 2.2.	Súng và kim sinh thiết, bộ đựng bệnh phẩm	52
Hình 2.3.	Sơ đồ vị trí 12 mẫu sinh thiết TTL.....	55
Hình 4.1.	Tư thế BN nằm nghiêng trái để sinh thiết tuyến tiền liệt	96
Hình 4.2.	Sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng	96
Hình 4.3.	Kim sinh thiết và mẫu bệnh phẩm	97
Hình 4.4.	12 mẫu bệnh phẩm sau sinh thiết.....	98
Hình 4.5.	Sơ đồ sinh thiết 6 mẫu và 12 mẫu	105
Hình 4.6.	Sơ đồ sinh thiết 6 mẫu và 12 mẫu của Durkan	106
Hình 4.7.	Sơ đồ sinh thiết 10 mẫu và 12 mẫu	107

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là ung thư có tần suất mới mắc đứng hàng thứ 2 và tần suất tử vong đứng hàng thứ 5 tính riêng cho nam giới trên toàn thế giới [1]. Tại Mỹ, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư có tần suất mới mắc đứng hàng thứ nhất và gây chết đứng hàng thứ 2 (chỉ sau ung thư phổi) tính riêng cho nam giới [2], người ta ước tính trong số nam giới đang sống, cứ 7 người thì có 1 người sẽ được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (15,3%), và cứ 38 người thì có 1 người sẽ chết vì bệnh lý này (2,6%) [3].

Tại Việt Nam ung thư tuyến tiền liệt có tỉ lệ tăng nhanh trong những năm vừa qua, theo số liệu của viện ung thư quốc gia và bệnh viện Ung Bướu TPHCM, loại ung thư này đã chiếm thứ 8 vào năm 2002 và thứ 4 vào năm 2007, theo nghiên cứu của Vũ Lê Chuyên và cộng sự (2012) tiến hành nghiên cứu ở 1098 ở người đàn ông > 50 tuổi tại khu vực Thành phố Hồ Chí Minh thì tỉ lệ ung thư tuyến tiền liệt là 3% [4]. Chẩn đoán xác định cần dựa vào thăm trực tràng, PSA huyết thanh, kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt, trong đó kết quả sinh thiết là chẩn đoán quyết định. Sinh thiết có vai trò quyết định trong chẩn đoán ung thư tiền tiền liệt, tuy nhiên kết quả sinh thiết phụ thuộc vào phương pháp, kỹ thuật sinh thiết [5]. Có nhiều phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt, ngày nay trên thế giới và tại Việt Nam chủ yếu sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm. Theo EAU (2008), sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán mô bệnh học tuyến tiền liệt [6]. Năm 1989, sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu qua trực tràng lần đầu tiên được giới thiệu bởi Hodge và cộng sự và đã trở thành phương pháp tiêu chuẩn để sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm trong nhiều năm và được áp dụng ở hầu hết các nơi trên thế giới [7]. Nhưng sau đó các nghiên cứu đã chứng minh sinh thiết 6 mảnh bỏ sót tới 35% ung thư tuyến tiền liệt và sinh thiết 10,12 mảnh có khả năng chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt tới 96% [8],[9],[10].

Tại Việt Nam sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng với 6 mẫu cũng được thực hiện và báo cáo bởi các tác giả Vũ Văn Ty, Nguyễn Tuấn Vinh năm 2010, Vũ Lê Chuyên 2012 tại Trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh, bệnh viện Bình Dân, bệnh viện Chợ Rẫy [11],[12],[13]. Bên cạnh đó chỉ có một số báo cáo về sinh thiết TTL 12 mẫu qua trực tràng của tác giả Phan Văn Hoàng [14].

Tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng được thực hiện từ năm 2008 đã đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đình Liên [15], sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu, 10 mẫu qua trực tràng tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức từ 2008-2011 cho tỉ lệ dương tính với ung thư là 59/104 (56,7%). Nhưng ở nghiên cứu này đa số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện ở giai đoạn muộn. Trong những năm gần đây, nhờ cải tiến kỹ thuật sinh thiết tuyến tiền liệt, đặc biệt là tăng số mảnh sinh thiết đã giúp làm tăng tỷ lệ chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt. Việc chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt đã giúp theo dõi và điều trị được tích cực hơn, làm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh lý này. Từ thực tế đó chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu ứng dụng sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt”** nhằm đạt được mục tiêu sau:

- 1. Xây dựng chỉ định và quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng.*
- 2. Đánh giá kết quả và nhận xét các yếu tố liên quan của sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Tình hình ung thư TTL trên thế giới và ở Việt Nam

1.1.1. Tình hình ung thư TTL trên thế giới

Ung thư TTL (UTTTL) là vấn đề sức khỏe toàn cầu vì tần suất mới mắc và tần suất tử vong cao, chất lượng sống của bệnh nhân (BN) bị giảm sút và gánh nặng chi phí điều trị chăm sóc nhiều. Ung thư TTL là ung thư có tần suất mới mắc đứng hàng thứ 2 và tần suất tử vong đứng hàng thứ 5 tính riêng cho nam giới trên toàn thế giới [1]. Năm 2013, trên thế giới có trên 3 triệu bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt còn sống, trong khi tại Hoa Kỳ có 238.590 bệnh nhân và 29.720 bệnh nhân đã tử vong. Ung thư tuyến tiền liệt là ung thư hay gặp nhất ở nam giới tại nước này với tỷ lệ mắc bệnh là 152 trên 100.000 người. Tại châu Âu, ung thư TTL là một gánh nặng cho nền kinh tế với chi phí ước tính hàng năm lên đến 8,43 tỷ Euro, đứng hàng thứ 4 trong số các loại ung thư (sau ung thư phổi, vú và đại trực tràng) [16], [17]. Đây là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở nam giới lớn tuổi (>70 tuổi).

Ung thư TTL có tần suất mới mắc và tử vong thay đổi tùy theo chủng tộc và khu vực trên thế giới. Tần suất mới mắc hiệu chỉnh theo tuổi tính trên 100000 nam giới cao nhất ở các nước có thu nhập cao, bao gồm Bắc Mỹ (85,6), Caribe (71,1), Australia/New Zealand (104,2), Tây Âu (93,1), và Scandinavia (73,1) và thấp nhất ở châu Á (7,2) và Bắc Phi (8,1). Tần suất tử vong hiệu chỉnh theo tuổi tính trên 100000 nam giới cao nhất ở Caribe (26,3), các nước châu Phi cận Sahara (18,3- 19,3) và Nam Mỹ (16,2); thấp nhất ở châu Á (3,2) [1]. Nhìn chung, khu vực châu Á có tần suất mới mắc và tần suất tử vong do ung thư TTL thấp so với các khu vực khác trên thế giới. Tuy nhiên tần suất mới mắc đang có xu hướng ngày càng tăng. Ngay cả trong các nước châu

Á, tần suất mới mắc và tần suất tử vong cũng rất thay đổi. Tần suất mới mắc cao nhất ở các nước có nền kinh tế phát triển và các nước Tây Á như Israel, Thổ Nhĩ Kỳ, Singapore, Nhật Bản, Hàn Quốc,... và thấp hơn ở các nước trong khu vực Đông Nam Á có nền kinh tế đang phát triển [1]. Tuy nhiên, tỷ số giữa tần suất tử vong và tần suất mới mắc hàng năm do ung thư TTL tại các nước này, trong đó có Việt Nam còn cao (59,6%) cho thấy vấn đề phát hiện và điều trị ung thư TTL chưa thực sự hiệu quả [1].

1.1.2. Tình hình UTTL tại Việt Nam

Tại Việt Nam, ung thư TTL có tần suất mới mắc và tần suất tử vong hiệu chỉnh theo tuổi lần lượt là 3,4 và 2,5 tính trên 100000 dân. Bệnh thường gặp đứng hàng thứ 10 trong các ung thư ở cả 2 giới với 1275 TH mới mắc và 872 TH tử vong ước tính hàng năm trên cả nước [18]. Như đã nói ở trên, tỷ số giữa tần suất tử vong và tần suất mới mắc do ung thư TTL tại Việt Nam còn cao (73,5%) so với các nước trong khu vực Đông Nam Á (59,6%), bình quân thế giới (27,6%) và các nước phát triển (18,7%) [16]. Những số liệu trên cho thấy vấn đề phát hiện và điều trị ung thư TTL tại Việt Nam chưa thực sự hiệu quả so với các nước trong khu vực và thế giới.

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hưng năm 2005 trên 633 bệnh nhân đã được phẫu thuật TTL. Kết quả mô bệnh học cho thấy tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện bằng phương pháp sinh thiết là 7,9%. Trong đó chủ yếu gặp là dạng ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao (95,2%) [19].

Nghiên cứu của Đỗ Khánh Hỷ (2003) kết luận giá trị PSA trên lâm sàng không cho phép chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt đặc biệt với PSA có giá trị trong vùng xám (4 - 10ng/ml). Ngoài ra nghiên cứu này cũng chỉ rõ chỉ số PSA không chỉ tăng trong bệnh ung thư tuyến tiền liệt, mà còn tăng trong bệnh u phì đại lành tính tuyến tiền liệt hay các TTL sau can thiệp ... [20].

Trong năm 2012, nhóm tác giả bệnh viện Bình Dân báo cáo kết quả tầm soát ung thư TTL tại bệnh viện Bình Dân. Trong số 1098 nam giới ≥ 50 tuổi tham gia nghiên cứu có 222 trường hợp được sinh thiết, có 33 người ung thư được phát hiện, chiếm tỷ lệ 3% [4].

Tóm lại Việt Nam cũng như các nước Châu Á có tần suất mắc mới UTTTL thấp so với các khu vực khác có tần suất mắc trung bình như Nam Âu, Mỹ Latinh và cao như Úc, Bắc Âu, Bắc Mỹ [18].

1.2. Giải phẫu tuyến tiền liệt

1.2.1. Hình thể ngoài

Tuyến tiền liệt có dạng hình tháp tứ giác, đỉnh ở dưới cụt, đáy ở phía trên có các góc tù.

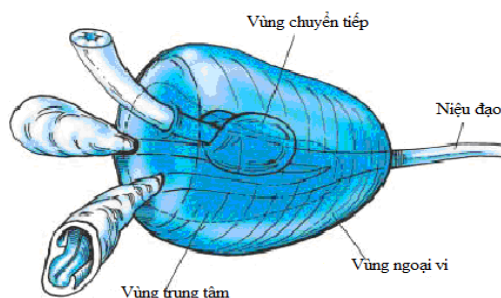
- Mặt trước: Gần phẳng hoặc hơi lồi theo chiều ngang, hướng ra trước và hơi lên trên.

- Mặt sau: Nghiêng mạnh xuống dưới và ra sau, lồi, được chia thành 2 thùy bởi rãnh giữa, rõ nhất về phía trên.

- Hai mặt bên lồi ra hai hướng.

- Một đáy ở trên được chia ra bởi một gờ ngang (mép trước tinh) thành 2 sườn.

- Đỉnh ở phía dưới hay là mồm tiền liệt tuyến có lỗ ra của niệu đạo xẻ vào mặt sau. Tuyến tiền liệt ở người lớn đo được khoảng 30 mm chiều cao, phần đáy rộng khoảng 35 mm, dày khoảng 25 mm, cân nặng khoảng 20 gram. Tuyến tiền liệt được bao bọc hoàn toàn bởi một bao tiếp hợp mỏng rất giàu sợi cơ trơn và sợi chun chúng tạo nên ở sâu những khoang cách biệt những nhánh tuyến [21].



Hình 1.1: Hình thể ngoài TTL (nhìn từ mặt sau).
 Skandalaskis (2004): “Surgical Anatomy”, chapter 25.

1.2.2. Liên quan tuyến tiền liệt

Tuyến tiền liệt là tuyến cố định chỉ có thể di động hạn chế chiều trước sau bằng cách áp sát nó vào khớp mu và thành bụng bởi lực ép trong trực tràng, phía bên tuyến tiền liệt không thể di động được. Sự cố định này được tạo nên bởi các yếu tố cấu tạo thành hốc tuyến tiền liệt.

* Hốc tuyến tiền liệt

Hốc tuyến tiền liệt được cấu tạo bởi:

- Phía trước: Cân trước tuyến tiền liệt.
- Phía sau: Cân Denonvilliers ngăn cách tuyến tiền liệt với trực tràng.
- Phía bên: Cân đáy chậu tạo nên giải cân hai bên bàng quang tiền liệt tuyến, cân này bao phủ cơ nâng hậu môn, tiếp nối trực tiếp với vỏ tuyến tiền liệt ở mặt trước và trước bên.

* Liên quan chung

Mặt trước

Phẳng, dựng đứng, có các thớ cơ của cơ thắt vằn niệu đạo dàn mỏng và tỏa ra ở 2/3 dưới của mặt trước tuyến. Giữa xương mu và mặt trước tuyến tiền liệt có đám rối tĩnh mạch Santorini.

Mặt sau

Nghiêng, được chia làm 2 thùy bởi một rãnh giữa thẳng đứng, có thể sờ thấy qua thăm khám trực tràng. Mặt sau liên quan tới trực tràng qua cân tiền liệt – phúc mạc (cân Denonvillier).

Hai mặt bên

Lồi, liên quan với ngách trước của hố ngồi trực tràng.

Nền: Được chia làm 2 phần

- Phần hướng ra trước: gọi là phần niệu đạo BQ, liên quan chặt chẽ với BQ và có các thớ cơ dọc của BQ tỏa xuống.

- Phần sau: là phần sinh dục liên quan với túi tinh.

Đỉnh

Hình tròn, mật độ của tuyến chắc đều, ở người già thì cứng hơn, có thể đánh giá được dễ dàng qua thăm trực tràng.

1.2.3. Cấu trúc giải phẫu

Theo Mc Neal S. H. Selman (2011) nhu mô TTL được chia làm 5 vùng[22]:

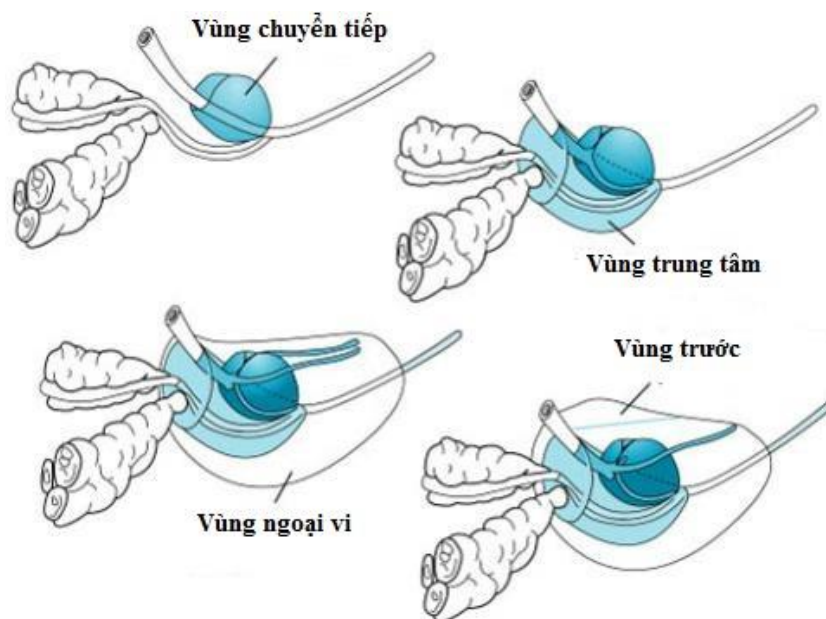
- Vùng trước: Cấu trúc xơ cơ không có cấu trúc tuyến.
- Vùng trung tâm: Chiếm 25% thể tích tuyến, có ống phóng tinh đi qua, 8% UTTL có nguồn gốc từ vùng này, đây là vùng dễ xảy ra quá trình viêm.
- Vùng chuyển tiếp: Chiếm 5-10% thể tích tuyến, tạo nên 2 thùy bên và những tuyến xung quanh niệu đạo. Đây là vùng phát sinh ra u phì đại lành tính tuyến tiền liệt, cũng sinh ra khoảng 25% ung thư tuyến tiền liệt.
- Vùng ngoại vi: Chiếm 70% thể tích tuyến, tạo nên phần sau dưới của tuyến và sinh ra khoảng 67% ung thư biểu mô TTL.
- Vùng quanh tuyến niệu đạo.

*** Các vùng**

Phân vùng tuyến tiền liệt được Mc Neal đề xuất lần đầu tiên vào năm 1968. Nó được sử dụng nhiều hơn trong bệnh lý tuyến tiền liệt.

Tuyến tiền liệt gồm có 4 vùng riêng biệt

Tên	Tỷ lệ của tuyến	Miêu tả
Vùng ngoại vi Peripheral zone (PZ)	Chiếm 70% thể tích tuyến ở nam giới trẻ	Tạo nên phần sau dưới của tuyến tiền liệt và 70-80% ung thư tuyến tiền liệt sinh ra từ vùng này.
Vùng trung tâm Central zone (CZ)	Chiếm khoảng 25% thể tích tuyến	Vùng này bao quanh các ống phóng tinh. Đây là vùng dễ sinh ra quá trình viêm. Khoảng 2,5% - 5% các ca ung thư tuyến tiền liệt xuất phát từ vùng này và có nhiều khả năng xâm lấn vào túi tinh.
Vùng chuyển tiếp Transition zone (TZ)	Chiếm 5% thể tích tuyến ở tuổi dậy thì	Khoảng 10% -20% ung thư tuyến tiền liệt có nguồn gốc ở vùng này. Vùng chuyển tiếp bao quanh niệu đạo và là khu vực phát triển trong suốt cuộc đời, phát sinh ra bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt.
Vùng trước Anterior fibro-muscular zone	Khoảng 5%	Vùng này có cấu trúc xơ cơ không có cấu trúc tuyến.



Hình 1.2: Phân vùng tuyến tiền liệt theo Mc Neal

1.2.4. Phân bố mạch máu và hệ bạch huyết

1.2.4.1. Động mạch

+ Động mạch nuôi TTL là các nhánh của động mạch hạ vị: Động mạch BQ sinh dục, động mạch túi tinh và ống dẫn tinh và động mạch BQ-TTL.

+ Động mạch trĩ giữa phân bố máu cho phần đáy BQ, túi tinh và mặt sau tuyến tiền liệt.

1.2.4.2. Tĩnh mạch

Tĩnh mạch của TTL cùng với tĩnh mạch mu dương vật, tĩnh mạch sau mu và tĩnh mạch BQ tạo nên đám rối tĩnh mạch Santorini để đổ về tĩnh mạch chậu. Đặc biệt là đám rối tĩnh mạch trước tạo thành những xoang tĩnh mạch mà trong khi phẫu thuật nếu cắt phải những xoang tĩnh mạch này sẽ gây chảy máu nhiều và rất khó cầm máu.

1.2.4.3. Bạch mạch của TTL

Các mao bạch mạch làm thành mạng lưới quanh mỗi nang tuyến rồi tập trung lại đổ về những hạch cạnh động mạch chậu trong và động mạch hạ vị.

1.3. Ung thư tuyến tiền liệt

1.3.1. Những yếu tố nguy cơ

* Tuổi

Ung thư tuyến tiền liệt rất hiếm ở nam giới tuổi dưới 40, nhưng nguy cơ bị ung thư tuyến tiền liệt tăng nhanh sau tuổi 50. Ở Mỹ, thống kê từ 2000 – 2008, tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở độ tuổi 40 – 44 là 9,2/100.000. Tỷ lệ này tăng cao ở độ tuổi 70 – 74, lên đến 984,8/100.000, sau đó giảm nhẹ ở độ tuổi cao hơn [23].

Bệnh ung thư tuyến tiền liệt thường phát triển chậm và bệnh ung thư có thể được bắt đầu bằng các tổn thương loạn sản trong nhiều năm, hoặc thậm chí nhiều thập kỷ. Phép ngoại suy từ các nghiên cứu khám nghiệm tử thi cho thấy rằng hầu hết đàn ông sẽ bị ung thư tuyến tiền liệt nếu họ sống đến hơn 100 tuổi [23].

* Yếu tố về di truyền và gen

Tiền sử gia đình, từ 5% - 10% các trường hợp ung thư tuyến tiền liệt được cho là có nguy cơ cao từ yếu tố di truyền. Trong một phân tích cơ sở dữ liệu của Thụy Điển cho thấy có 5.623/26.651 trường hợp nam giới đã được chẩn đoán UTTL có yếu tố gia đình. Một người đàn ông có cha hoặc anh em trai bị ung thư tuyến tiền liệt thì nguy cơ bị ung thư tuyến tiền liệt lên tới 2 – 3 lần. Cụ thể nếu chỉ người cha bị ung thư tuyến tiền liệt thì nguy cơ tăng 2,12 lần, nếu chỉ anh hoặc em trai bị ung thư tuyến tiền liệt và tăng 8,51 lần, nếu cả cha và anh hoặc em trai đều bị. Trường hợp cao nhất là 17,74 lần ở người đàn ông có 3 anh em trai bị ung thư tuyến tiền liệt, và cao hơn khi người thân được chẩn đoán ung thư trước tuổi 55 [24].

Thay đổi gen: Một số gen đã được biết đến làm tăng cao nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt, chẳng hạn như các gen BRCA1 và BRCA2. Một nghiên cứu cho thấy nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt tăng gấp 5 lần ở nam giới có đột

biến BRCA2 so với dân số nói chung, nguy cơ UTTTL ở nam giới dưới 65 tuổi có đột biến BRCA2 cao gấp 7 lần so với dân số nói chung [25],[26],[27].

Hội chứng Lynch: Hội chứng Lynch là một rối loạn di truyền hiếm gặp, gây ra bởi gen đột biến là tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư đại trực tràng. Những người có hội chứng Lynch có nguy cơ gia tăng đáng kể sự phát triển của các ung thư đường tiêu hóa (ung thư dạ dày, ung thư tụy, ung thư ruột non), các ung thư phụ khoa (ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung), ung thư thận, ung thư bàng quang. Hội chứng Lynch làm tăng nhẹ nguy cơ ung thư vú và UTTTL.

Một phân tích và nghiên cứu thuần tập đã chỉ ra nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt cao gấp 2,1- 4,9 lần ở nam giới bị hội chứng Lynch, so với dân số nói chung [28],[29].

1.3.1.1. Yếu tố chủng tộc

Tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt của xu hướng cao hơn ở các nước Bắc và miền Trung châu Âu so với các nước phía nam và phía đông châu Âu. Trong năm 2008, tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt trên toàn Châu Âu là 93,4 / 100.000 người, từ mức thấp là 27,7 /100.000 ở Ukraine, tới mức cao 183,1/100.000 ở Ireland [1].

Ở Mỹ tỷ lệ người da trắng bị ung thư tuyến tiền liệt cao 1,6 lần so với người Mỹ gốc Phi. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt ở người di cư Nhật Bản đến Hawaii là trung gian giữa tỷ lệ tại Nhật Bản và tỷ lệ ở những người da trắng ở Hawaii [30].

1.3.1.2. Yếu tố về Hormon

Tuyến tiền liệt cần có androgen để phát triển. Các nghiên cứu trên những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt cắt bỏ tinh hoàn hoặc triệt androgen cho thấy ung thư đều thoái triển [31].

Hormon nội sinh

Nguy cơ UTTTL cao hơn 38% - 80% ở nam giới có tỷ lệ cao yếu tố tăng trưởng giống Insulin IGF – 1 [32],[33].

Các yếu tố phát triển nguyên bào sợi (FGF), yếu tố chuyển dạng beta 1 và beta 2, yếu tố phát triển biểu mô (EGF), yếu tố chuyển dạng alpha... cũng có tỷ lệ cao ở những trường hợp bị UTTTL.

1.3.1.3. Yếu tố về môi trường, sinh hoạt (chế độ dinh dưỡng)

Một trong những đặc điểm rõ ràng nhất của chế độ ăn uống ở người phương Tây là một lượng cao về calo và chất béo. Một nghiên cứu 25 năm trước đây đã chỉ ra mối tương quan mạnh mẽ giữa việc tiêu thụ chất béo cho mỗi đầu người, chất béo bão hòa mà phần lớn là chất béo từ động vật, và tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt giữa các quốc gia. Các yếu tố về hoạt động tình dục, uống rượu, hút thuốc lá tác động lên tỷ lệ mắc bệnh UTTTL chưa được chứng minh.

1.4. Giải phẫu bệnh học UTTTL

1.4.1. Một số tổn thương tiền ung thư

- Tân sản nội biểu mô tuyến tiền liệt (Prostatic Intraepithelial Neoplasia - PIN)

Tổn thương gồm 2 loại: PIN độ cao (High grade PIN) và PIN độ thấp (Low grade PIN). Các tổn thương của PIN độ cao có thể phá hủy lớp màng đáy nhưng chưa xâm nhập lớp mô đệm.

1.4.2. Ung thư biểu mô tuyến

- Ung thư tuyến tiền liệt hầu hết là ung thư biểu mô tuyến Adenocarcinoma > 95%.

- Những loại khác rất hiếm:

+ Ung thư biểu mô chuyển tiếp.

+ Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết.

+ Ung thư tổ chức đệm gồm: Rabdomyosarcome và Leiomyosarcom.

+ Ung thư thứ phát do di căn... [34],[35], Ung thư biểu mô tuyến thông thường.

- Các biến thể đặc biệt của UTBM tuyến và các UTBM khác (11-12 loại):

- Các U trung mô ác tính:

+ Sarcoma cơ vân.

+ Sarcoma cơ trơn.

+ Sarcoma mô đệm.

+ Loại khác.

- Các loại UT tế bào đệm.

- Các ung thư thứ phát.

1.4.3. Phân độ mô học theo Gleason

Được sử dụng phổ biến nhất dựa trên cấu trúc tế bào với mức độ ác tính. Gleason chia ra 5 độ biệt hoá từ một cấu trúc rất biệt hoá (độ 1) đến một cấu trúc không biệt hoá (độ 5).

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

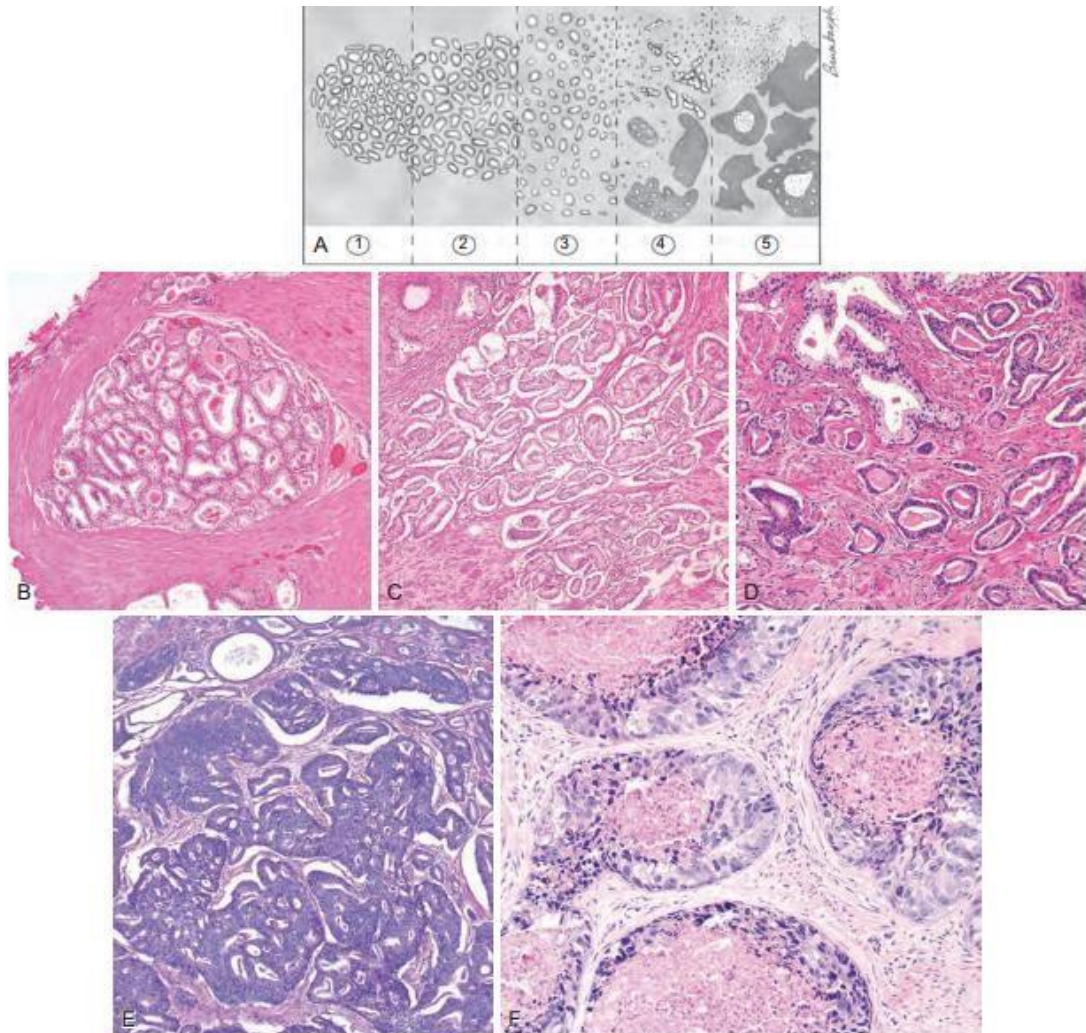
+ Độ 2: Ung thư biểu mô tương đối biệt hoá, khối u được tạo nên từ những tuyến tròn hoặc bầu dục kèm đơn dạng hơn, được ngăn cách bởi một lớp chất đệm rất mỏng, khối u giới hạn kém rõ hơn.

+ Độ 3: Ung thư biểu mô biệt hoá trung bình, khối u được tạo thành từ những tuyến dạng biệt hoá đa dạng, được phân cách bởi lớp đệm dày, sắp xếp thành khối u giới hạn kém, có xâm nhập.

+ Độ 4: Ung thư biểu mô kém biệt hoá, khối u được tạo nên từ những khối giới hạn kém, ít biệt hoá, ở đó có các tuyến có cấu trúc kém, hợp nhất lại.

+ Độ 5: Ung thư biểu mô không biệt hoá, sự tạo thành tuyến là tối thiểu khối u được tạo thành từ những dây, những dây hoặc từ những tế bào đơn độc, sự xâm nhập lớp đệm rất lớn.

Độ Gleason được tính bằng cách cộng các độ biệt hóa của 2 mẫu bệnh phẩm đại diện nhất vì vậy Gleason từ 2 đến 10 điểm. Đây là bảng phân độ mô học UTTTL sử dụng phổ biến nhất hiện nay [36], [37].



Hình 1.3: Hệ thống phân độ Gleason

- A, Sơ đồ hệ thống phân độ Gleason. B, Độ 1: Nang tuyến đơn, đồng dạng, sắp xếp chặt chẽ. C, Độ 2: Nang tuyến đơn, không đồng dạng, sắp xếp không chặt chẽ. D, Độ 3: Nang nhỏ rời rạc, thâm nhiễm giữa các tuyến lành. E, Độ 4: Nang tuyến và tế bào hòa vào nhau không theo quy luật, dạng sàng. F, Độ 5: Những ổ tế bào bứu đặc với hoại tử trung tâm.*

Nguồn: Epstein, J. I. (2016), Pathology of Prostatic Neoplasia, in Campbell-Walsh Urology [38]

1.5. Phân loại giai đoạn UTTTL theo TNM

Bảng 1.1: Phân loại TNM ung thư TTL theo AJCC 2017 [39]

T – Bướu nguyên phát	
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 TTL được cắt bỏ T1b Phát hiện mô bệnh học ngẫu nhiên tế bào u ở $> 5\%$ mô TTL được cắt bỏ T1c U được phát hiện khi sinh thiết
T2	U còn giới hạn trong TTL ¹ T2a U khu trú nhỏ hơn hoặc bằng một nửa của một thùy tuyến T2b U quá nửa của một thùy tuyến song không tới cả 2 thùy tuyến T2c U ở cả 2 thùy
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 tuyến tiền liệt (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: Cổ bàng quang, cơ thắt ngoài, trực tràng...
N – Hạch vùng	
Nx	Hạch vùng không thể đánh giá
N0	Không di căn hạch vùng
N1	Có di căn hạch vùng
M – Di căn xa	
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa
M1a	Di căn hạch không phải là hạch vùng
M1b	Di căn xương
M1c	Di căn nơi khác ngoài xương

1.6. Phân nhóm nguy cơ ung thư TTL

Năm 1998, dựa trên kết quả tái phát sinh hóa thời điểm 10 năm sau phẫu thuật cắt TTL tận gốc và xạ trị UTTTL giai đoạn khu trú, D'Amico và cộng sự phân BN ung thư TTL giai đoạn khu trú thành 3 nhóm nguy cơ.

+ Nhóm nguy cơ thấp (T1-2a và PSA \leq 10 ng/mL và điểm số Gleason \leq 6);

+ Nguy cơ trung bình (T2b hoặc PSA 10-20 ng/mL hoặc điểm số Gleason 7)

+ Nguy cơ cao (T2c hoặc PSA $>$ 20 ng/mL hoặc điểm số Gleason 8-10)

có tỷ lệ sống còn không bệnh thời điểm 10 năm lần lượt là 83%, 46% và 29% [40],[42],[43].

Nhiều Hiệp hội Tiết Niệu và ung thư trên thế giới cũng đưa ra phân nhóm nguy cơ dựa trên cải tiến phân nhóm nguy cơ của D'Amico.

Bảng 1.2: Phân nhóm nguy cơ UTTTL theo D'Amico [40]

Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
cT1-2a và Gleason $<$ 7 và PSA \leq 10 ng/mL	cT2b hoặc Gleason = 7 hoặc PSA 10-20 ng/mL	cT2c hoặc Gleason $>$ 7 hoặc PSA $>$ 20 ng/mL

Bảng 1.3: Phân nhóm nguy cơ theo EAU 2016 [16]

Nguy cơ thấp	Nguy cơ TB	Nguy cơ cao		
cT1-2a và Gleason $<$ 7 và PSA \leq 10 ng/mL	cT2b và Gleason = 7 và PSA 10-20 ng/mL	cT2c hoặc Gleason $>$ 7 hoặc PSA $>$ 20 ng/mL	cT3-4 hoặc N1 Gleason bất kỳ PSA bất kỳ	cT bất kỳ cN bất kỳ, M1 Gleason bất kỳ PSA bất kỳ
Giai đoạn khu trú			Tiến triển tại chỗ	Di căn

Bảng 1.4: Phân nhóm nguy cơ theo NCCN 2016 [41]

Nguy cơ rất thấp*	Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao	Nguy cơ rất cao	Di căn tại chỗ	Di căn xa
cT1c GS \leq 6 PSA < 10 ng/ml	cT1-2a GS \leq 6 PSA < 10 ng/ml	cT2b-2c GS = 7 PSA 10-20 ng/ml	cT3a hoặc GS 8-10 hoặc PSA > 20 ng/ml	cT3b-4 Độ mô học đầu tiên trong GS là 5 hoặc >4 mẫu sinh thiết GS 8-10	T bất kỳ N1, M0	T bất kỳ N bất kỳ M1

* <50% ung thư mỗi mẫu sinh thiết và <3 mẫu sinh thiết dương tính và tỷ trọng PSA < 0,15 ng/ml/g

1.7. Chẩn đoán Ung thư tuyến tiền liệt

UTTTL nghèo nàn về triệu chứng ở giai đoạn sớm, các triệu chứng biểu hiện chủ yếu là tại chỗ khi bệnh tiến triển hoặc bệnh di căn.

Các triệu chứng ung thư tuyến tiền liệt tại chỗ là triệu chứng rối loạn tiểu tiện, bí tắc, suy thận hoặc triệu chứng của cơ quan bị di căn đến như tủy sống, xương....

Việc phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt rất có ý nghĩa để điều trị bệnh triệt để tuy nhiên chỉ áp dụng phương pháp điều trị triệt để ở những người < 70 tuổi hoặc có kỳ vọng sống > 10 năm.

Để chẩn đoán UTTTL dựa vào thăm trực tràng, siêu âm TTL và xét nghiệm PSA từ đó chỉ định người bệnh làm sinh thiết tuyến tiền liệt để chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt.

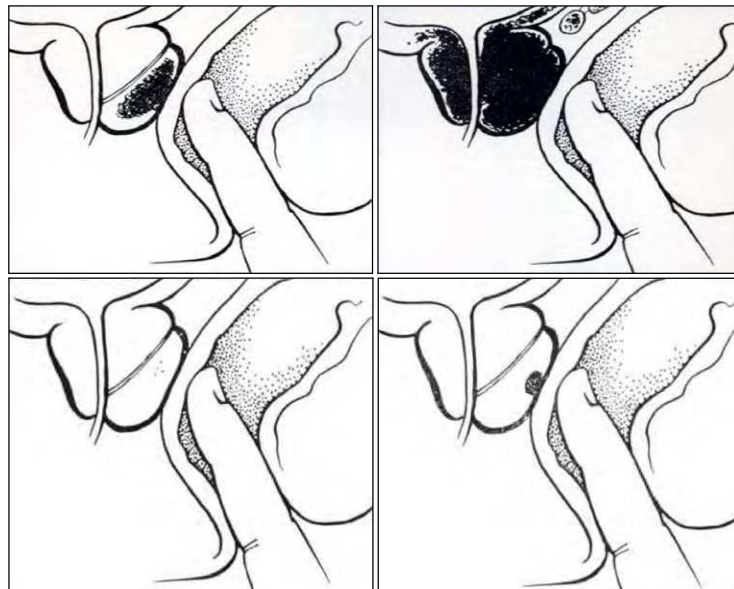
1.7.1. Thăm trực tràng có bất thường

Thăm trực tràng bằng ngón tay là thăm khám bắt buộc để chỉ định sinh thiết TTL. Hầu hết các ung thư tuyến tiền liệt xuất hiện ở vùng ngoại vi của TTL và có thể được phát hiện qua thăm khám trực tràng khi thể tích khoảng

0,2 ml hoặc lớn hơn. Richie và cộng sự (1993) chỉ ra rằng 18% BN ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện qua thăm trực tràng khi có bất thường [44]. Năm 1998 Schroder và cộng sự báo cáo thăm trực tràng có ít giá trị để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt và yêu cầu làm nhiều xét nghiệm khác để tăng độ nhạy [45] kể từ thời gian đó ở Châu Âu nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên để tầm soát ung thư tuyến tiền liệt bằng thăm trực tràng [46], tuy nhiên Carvalhal và cộng sự (1999) khuyến cáo rằng thăm trực tràng nên thực hiện ở BN có PSA = 1 ng/ml hoặc lớn hơn nhưng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt từ 14-30% ở những BN thăm trực tràng có bất thường và có PSA từ 1-4 ng/ml và được phát hiện UTTL khi lần đầu sinh thiết [47].

Trước khi phương pháp siêu âm tuyến tiền liệt phát triển thì phương pháp duy nhất để khám thực thể tuyến tiền liệt chỉ là cách thăm khám tuyến này bằng ngón tay gián tiếp qua thành trước của trực tràng và đánh giá theo chủ quan. Với phương pháp này khi người thầy thuốc cảm nhận thấy bất kỳ cảm giác có nốt hoặc cục hoặc bất kỳ cảm giác rắn hoặc không đều nào ở tuyến tiền liệt đều có thể nghi ngờ đó là các dấu hiệu của ung thư tuyến tiền liệt.

Khám trực tràng nghi ngờ là một chỉ định tuyệt đối sinh thiết TTL và là một dự báo khả năng ung thư tuyến tiền liệt rất cao [18].



*Hình 1.4: Thăm khám trực tràng bằng ngón tay
nguồn Grabstald, H et al 1965 [48]*

Loại A: ung thư ẩn dấu, và thăm khám trực tràng bằng ngón tay thấy *tuyến bình thường*; ung thư thường chỉ được chẩn đoán sau khi tuyến tiền liệt được cắt bỏ vì cho là phì đại tuyến tiền liệt lành tính.

Loại B (ung thư giai đoạn sớm): khi thăm khám trực tràng bằng ngón tay thì sờ nắn thấy có một *cục nhỏ, đơn độc* ở bên trong bao của tuyến tiền liệt và chưa có bằng chứng di căn

Loại C: Ung thư phát triển ra hết 1 thùy chưa có bằng chứng di căn.

Loại D: Ung thư xâm lấn các tạng xung quanh [49].

1.7.2. Xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt

1.7.2.1. Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (Prostatic Specific Antigen PSA)

PSA là một enzyme glucoprotein, được tiết ra duy nhất của biểu mô tuyến tiền liệt, PSA có trọng lượng phân tử khoảng 30.000, chứa 240 axit amin với 7% carbohydrat, nó có vai trò làm loãng tinh dịch. PSA được tìm ra lần đầu tiên trong tinh dịch năm 1971 bởi Hara và cộng sự được gọi là gamma-seminoprotein, Li và Beling (1973) Sensabaugh (1978) cũng tìm ra miễn dịch và thấy rằng nó không phản ứng chéo với tổ chức khác. Thời gian bán hủy của PSA là 48 – 72 giờ, bình thường nồng độ PSA trong máu là < 4 ng/ml (theo phương pháp Hybritech).

PSA là kháng nguyên đặc hiệu của TTL, trong ung thư tuyến tiền liệt nồng độ PSA thường tăng cao và tỷ lệ với thể tích khối ung thư nhưng không chỉ đặc hiệu riêng với UTTL. Nồng độ PSA tăng cũng gặp trong viêm TTL mạn tính cũng như tất cả những tác động trên tuyến tiền liệt (đặt sonde bàng quang, soi bàng quang, chọc bàng quang, chọc sinh thiết, cắt nội soi nội tuyến tiền liệt qua đường niệu đạo,...). Tuy nhiên PSA tăng do những nguyên nhân này thường ở mức độ thấp, sau 7 ngày của những can thiệp, xét nghiệm đánh giá lại chỉ số chính xác hơn (thời gian bán hủy của PSA là 48-72 giờ).

Năm 1979, Wang và cộng sự phân lập được PSA từ tổ chức TTL bằng kỹ thuật miễn dịch. Và năm 1980, Kuriyama và cộng sự đã định lượng được

PSA trong huyết thanh. Trong tuyến tiền liệt, PSA được tiết trực tiếp vào các ống tuyến. Bình thường chỉ một lượng rất nhỏ của PSA thoát được vào hệ tuần hoàn. Trong ung thư tuyến tiền liệt, cấu trúc mô học bị phá vỡ, PSA được tiết trực tiếp vào khoảng gian bào, đi thẳng vào hệ tuần hoàn. Do đó trong UTTTL, nồng độ PSA huyết thanh thường tăng cao có thể gấp 10 lần so với mô tuyến tăng sinh lành tính [45]. Nghiên cứu của Catalonavà cộng sự (1997) trên 6.630 bệnh nhân nhận thấy trong số bệnh nhân có tăng PSA trên 4 ng/mL có hơn 80% bệnh nhân có giá trị PSA huyết thanh nằm trong khoảng 4 - 10 ng/ml, khoảng 2/3 các trường hợp kết quả sinh thiết TTL lành tính [51].

1.7.2.2. Giá trị của PSA đối với chẩn đoán UTTTL

Một đặc điểm quan trọng của ung thư tuyến tiền liệt là tính chất tiềm ẩn của bệnh do đó tầm soát phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt là vấn đề rất quan trọng. Các nghiên cứu tử thiết cho thấy khoảng 30% đến 60% đàn ông từ 50 – 70 tuổi có ít nhất một sang thương vi thể ung thư trong tuyến tiền liệt. Ở Bắc Mỹ và châu Âu, 15 – 30% những bệnh nhân có ung thư tiềm ẩn này được phát hiện ung thư tuyến tiền liệt trên lâm sàng nhờ thử nghiệm PSA máu. Tầm soát UTTTL bằng PSA giúp bệnh nhân phát hiện ung thư tuyến tiền liệt sớm hơn được 9 năm trước khi ung thư có biểu hiện lâm sàng rõ rệt. Trong hai phần ba trường hợp ung thư tuyến tiền liệt phát hiện được bằng tầm soát PSA máu, khối u ung thư vẫn còn khu trú trong vỏ bao tuyến tiền liệt. Trong khi đó nếu UTTTL phát hiện được qua khám trực tràng, tỷ lệ ung thư còn khu trú trong vỏ bao tuyến tiền liệt chỉ 50 – 60%.

Hiện nay mọi hướng dẫn điều trị của các hội Nội Hoa Kỳ và châu Âu đều dùng “giá trị ngưỡng” của PSA (cut-off level) từ 2 – 4ng/mL để chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt. Khi sinh thiết tuyến tiền liệt do PSA > 4ng/mL, từ 25 – 30% đàn ông có kết quả ung thư và gần 75% có kết quả lành tính. Ngoài ra, ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt chỉ 65 – 75% trường hợp có PSA tăng;

35% trường hợp còn lại PSA vẫn ở mức “bình thường”. Trong một số trường hợp, trị số PSA huyết thanh ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt và không ung thư tuyến tiền liệt có sự trùng lặp nhau, nhất là khi PSA từ 4 – 10 ng/mL. Vì vậy trị số PSA trong khoảng này được gọi là “vùng xám của chẩn đoán – diagnostic gray zone”. Điều cần lưu ý là vẫn có thể gặp ung thư tuyến tiền liệt trong 15% bệnh nhân có PSA < 4ng/mL và 15% trong số bệnh nhân đó có ung thư độ ác tính cao. Theo Thompson và Shariat không có giá trị ngưỡng nào của PSA vừa có độ nhạy và độ chuyên cao để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt và cũng chưa có giá trị ngưỡng nào của PSA có thể giúp phân biệt được bệnh nhân nhiều nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt với bệnh nhân ít nguy cơ. Hiện nay mạng phổ biến ung thư Quốc gia của Hoa Kỳ (NCCN) đề xuất giá trị ngưỡng của PSA để chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt ở Hoa Kỳ là 2,5 ng/mL.

- *Giá trị của PSA đối với chẩn đoán UTTL [51],[52],[53].*

- + PSA từ 0 – 2.4 ng/ml không chắc chắn ung thư
- + PSA từ 2 ng/ml - 4 ng/ml tỷ lệ ung thư khoảng 12-23%
- + PSA 4.1- 10 ng/ml tỷ lệ ung thư khoảng 25%
- + PSA >10 ng/ml tỷ lệ ung thư > 50%

Bảng 1.5. Nguy cơ UTTL liên quan đến giá trị PSA thấp [54]

Nồng độ PSA (ng/ml)	Nguy cơ UTTL	Nguy cơ Gleason ≥ 7
0-0,5	6,6%	0,8%
0,6-1	10,1%	1,0%
1,1-2	17,0%	2,0%
2,1-3	23,9%	4,6%
3,1-4	26,9%	6,7%

- *Giá trị PSA đối với giai đoạn của ung thư*

Mối tương quan giữa PSA và giai đoạn của ung thư tuyến tiền liệt, khối u càng ở giai đoạn muộn thì nồng độ PSA trong máu càng tăng.

PSA <10 ng/ml thường là ở giai đoạn khu trú trong tuyến.

PSA >30ng/ml 80% khối u tuyến tiền liệt ở giai đoạn pT3.

PSA >50ng/ml 80% khối u tuyến tiền liệt có xâm lấn vào túi tinh hoặc có di căn hạch N+

PSA > 100ng/ml 100% khối u tuyến tiền liệt có di căn xa.

- *Giá trị PSA đối với quá trình theo dõi ung thư tuyến tiền liệt*

PSA cho phép theo dõi đánh giá đáp ứng điều trị. Sau cắt tuyến tiền liệt toàn bộ tiết căn, tỷ lệ PSA phải bằng 0 sau 21 ngày (hoặc < 0,05ng/ml với phương pháp siêu nhạy). Dấu hiệu đầu tiên của sự tái phát là sự tăng tỷ lệ PSA.

Sau điều trị Hormon nồng độ PSA bình thường sau 3 tháng có thể coi như là một tiêu chuẩn dự đoán về thời gian sống thêm > 42 tháng.

Sau điều trị tia xạ nồng độ PSA phải dần hết (sự giảm nồng độ PSA > 50% sau 6 tháng, nồng độ nhỏ nhất ở tháng thứ 14-16)

Để tăng độ nhạy và chuyên biệt phát hiện UTTL của PSA, nhiều tác giả đã sử dụng thêm một số biến thể của PSA:

1.7.2.3. PSA mật độ (PSA density- PSAD)

Mật độ kháng nguyên tuyến tiền liệt là tỷ số giữa nồng độ PSA chia cho khối lượng tuyến tiền liệt được xác định bằng siêu âm tuyến tiền liệt qua đường trực tràng. Mật độ PSA càng cao thì khả năng ung thư càng có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trị số bình thường là 0,15 ng/ml/gram, nếu tỷ số này < 0,15 thì khả năng ung thư là dưới 10%.

1.7.2.4. Tỷ lệ PSA tự do /PSA toàn phần (fPSA/tPSA)

Là thông số được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng để phân biệt giữa tăng sinh lành tính và ung thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ này được sử dụng trong

trường hợp nồng độ PSA từ 4-10ng/ml và thăm khám trực tràng không có dấu hiệu nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ fPSA/ tPSA càng thấp thì nguy cơ mắc ung thư tuyến tiền liệt càng tăng lên.

Trong một thử nghiệm đa trung tâm, ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện qua sinh thiết ở 56% nam giới có tỷ lệ fPSA/tPSA < 0.10, nhưng chỉ có 8% nam giới có ung thư tuyến tiền liệt khi tỷ lệ fPSA/tPSA > 0.25 [55]. Những dữ liệu này đã được xác nhận trong một thử nghiệm sàng lọc gần đây bao gồm 27 730 người đàn ông với nồng độ PSA huyết thanh từ 2,1 đến 10 ng/ml [56]. Sử dụng tỷ lệ fPSA/tPSA, số lượng sinh thiết không cần thiết giảm đáng kể và tỷ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt tăng lên đáng kể, vì vậy PSA tự do /PSA toàn phần nên được xem xét thường xuyên ở mọi bệnh nhân có kết quả đáng ngờ.

Với các bệnh nhân có PSA < 10ng/ml thì xem xét tỷ lệ fPSA/tPSA (PSA tự do/ PSA toàn phần): >0,25 không sinh thiết, từ 0,1-0,25 cân nhắc chỉ định sinh thiết, < 0,1 có chỉ định sinh thiết.

1.7.2.5. Tốc độ PSA và thời gian tăng gấp đôi

PSA vận tốc (PSA velocity- PSAV) hay tốc độ tăng PSA: là sự thay đổi nồng độ PSA trong máu theo thời gian, khái niệm này được Carter và cộng sự nêu ra vào năm 1992, theo Carter nếu PSA vận tốc tăng 0.75 ng/ml/năm hoặc lớn hơn thì có đến 72% bệnh nhân có ung thư.

Thời gian nhân đôi PSA (PSA-DT): đo lường sự gia tăng theo cấp số nhân PSA huyết thanh theo thời gian.

PSAV và PSA – DT có thể có vai trò tiên lượng trong điều trị UTTTL, nhưng trong chẩn đoán lại hạn chế do nhiều yếu tố nhiễu (tổng khối lượng TTL và TSTTL).

PSA vận tốc (PSAV) đã được đề xuất như một hoán vị PSA khác để đạt được sự cải thiện tính đặc hiệu để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Ban đầu PSA-V vượt quá 0,75 ng/ml/ năm có liên quan đến nguy cơ UTTTL cao hơn

PSA tăng chậm theo thời gian [57]. Các bằng chứng gần đây cho thấy điểm cắt này chỉ hữu ích đối với nam giới có tổng PSA > 4.0 ng/ml. Ở những người đàn ông trẻ tuổi có mức PSA thấp hơn, giá trị cắt PSA-V 0,3-0,5 ng/ml/năm được đề xuất làm cơ sở để khuyến cáo thực hiện sinh thiết [58]. Nghiên cứu này chứng minh rằng PSA-V có thể cải thiện khả năng tiên đoán của một mô hình kết hợp PSA. Trong một nghiên cứu khác các nhà nghiên cứu đã chứng minh rằng PSA-V trong vòng 3 năm đã tiên đoán được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt [59]. Tuy nhiên khi thêm vào một mô hình tiên đoán bao gồm PSA, PSA-V không bổ sung giá trị độc lập trong dự đoán nguy cơ ung thư.

D'Amico và cộng sự (2004) đã điều tra xem PSA-V có thể tiên đoán giai đoạn và thời gian tái phát sinh hóa, nghiên cứu này báo cáo thời gian ngắn hơn đáng kể để tái phát và tử vong ở bệnh nhân ung thư TTL có PSA-V hàng năm > 2,0 ng/ml/năm trong số 1054 bệnh nhân trong năm trước khi chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt [60].

1.7.3. Chất chỉ điểm PCA3 (Prostate cancer gene 3)

Gen ung thư tuyến tiền liệt 3 (*PCA3*) là một dấu ấn sinh học mRNA không mã hóa đặc hiệu cho tuyến tiền liệt, được phát hiện trong nước tiểu sau ba lần xoa tuyến tiền liệt qua trực tràng. *PCA3* được cho là có nhiều ưu điểm hơn so với PSA toàn phần và tự do. Một vấn đề chủ yếu đang diễn ra trong tầm soát UTTL là hạn chế đặc biệt của PSA. Mức gia tăng nồng độ PSA trong huyết thanh có thể xảy ra trong trường hợp lành tính, dẫn đến sinh thiết không cần thiết. Hơn nữa mức độ PSA phản ánh quang phổ của nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt, chẳng hạn có một tỷ lệ của UTTL sẽ được bỏ qua bằng cách sử dụng ngưỡng PSA truyền thống. Những vấn đề này đã mở đường cho các cuộc nghiên cứu trên diện rộng vào chỉ thị sinh học ung thư tuyến tiền liệt thay thế PSA. Năm 1999, Bussemakers và các đồng nghiệp nhận thấy rằng gen DD3 (*PCa3*) được biểu hiện quá mức trong mô UTTL so với tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (BPH) hoặc mô tuyến tiền liệt bình thường và chứng minh không

gặp ở các khối u cơ quan khác. Kể từ thời điểm đó xét nghiệm nước tiểu định lượng cho PCa₃ mRNA đã được phát triển và một số nghiên cứu đã xem xét đến vai trò của PCa₃ trong sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt [61].

Xét nghiệm gen PCa₃ được chỉ định trong các trường hợp sau:

- (1) BN có nồng độ PSA cao nhưng sinh thiết ban đầu âm tính
- (2) BN tìm thấy có ung thư mặc dù mức độ của PSA bình thường.
- (3) BN có PSA cao liên quan với mức độ khác nhau của viêm tuyến tiền liệt.
- (4) BN trải qua hoạt động giám sát cho giả định ung thư.

1.7.4. Phosphatasa axit của tuyến tiền liệt (PAP)

Bình thường < 3ng/ml, nồng độ PAP không phải là một chất đánh dấu trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt, trái lại khi chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt thì nồng độ cao của PAP trong máu thường là ung thư ở giai đoạn di căn hạch.

1.7.5. Phosphatasa kiềm

Nó là chất chỉ thị đặc biệt cho những di căn xương đặc khi đó chụp phim khung chậu, xương đùi, cột sống, đặc biệt là chụp đồng vị phóng xạ thấy rõ di căn xương, chụp phổi tìm di căn phổi, siêu âm di căn gan....

1.7.6. Chẩn đoán hình ảnh

1.7.6.1. Siêu âm trực tràng (SATT) TRUS: Trans Rectal Ultrasound)

SATT đã trải qua hàng loạt sự phát triển mang tính cách mạng. Vào những năm 1960 - 1970, 75% trường hợp ung thư TTL mới được chẩn đoán không còn ở giai đoạn khu trú và tỷ lệ sống còn sau 5 năm rất thấp, đến thập niên 90 hơn 60% trường hợp ung thư mới chẩn đoán còn ở giai đoạn khu trú và tỷ lệ sống còn sau 5 năm được cải thiện đáng kể. Năm 1985 lần đầu tiên Lee và cộng sự [62] đã mô tả hình ảnh giảm âm của thương tổn ung thư TTL cho rằng có khoảng 70% các nốt cứng sờ được khi thăm trực tràng có biểu hiện là vùng phản âm kém trên siêu âm và > 50% trường hợp ung thư không

có tổn thương sờ thấy được có biểu hiện phản âm kém trên siêu âm, khi thương tổn ở vùng ngoại vi cho hình ảnh phản âm kém hỗn hợp đồng âm và tăng âm thì tỷ lệ ung thư lần lượt là 35%, 25 - 30%, 10 - 15% và 10% hơn nữa, thương tổn phản âm kém không đặc hiệu cho ung thư TTL vì có thể biểu hiện của tình trạng viêm nhiễm, thiếu sản, tăng sản và ngay cả trên mô tuyến bình thường.

Khoảng 60% các ung thư tiền liệt tuyến nằm ở vùng ngoại biên, 2% ở vùng trung tâm, 38% ở vùng chuyển tiếp, cho nên tìm ung thư tiền liệt tuyến không chỉ tìm ở vùng ngoại vi mà phải tìm cả vùng ở chuyển tiếp và vùng trung tâm. Hình ảnh siêu âm của ung thư tiền liệt tuyến rất thay đổi nhưng trong 70% các trường hợp biểu hiện là hình giảm âm, có gianh giới và có thể có vôi hoá hay nang. Nghiên cứu vùng ngoại biên là thăm khám lâu nhất và cần thận trọng, đầu tiên thăm khám bằng các lớp cắt ngang để phân tích kỹ hình ảnh tổng quát của tiền liệt tuyến nhất là tính cân đối của nó so với trục dọc của tiền liệt tuyến. Tất cả các cấu trúc bất thường hay thay đổi bất thường về hình thái của tuyến cũng có thể gợi ý có tổn thương ác tính. Trên siêu âm Doppler màu nhất là Doppler năng lượng theo đường qua trực tràng ta có thể nghiên cứu được tưới máu của tiền liệt tuyến nhất là nốt ung thư. Tổn thương nốt ác tính của tiền liệt tuyến có hiện tượng tăng sinh mạch hơn so với vùng nhu mô lành, thấy khá rõ trên Doppler năng lượng.

1.7.6.2. Chụp cắt lớp vi tính tuyến tiền liệt (CLVT)

- Đánh giá tình trạng xâm lấn tại chỗ của ung thư như vỏ bao, túi tinh, bàng quang. Phát hiện hạch ung thư.

- Đánh giá ảnh hưởng trên hệ tiết niệu cao (thận, niệu quản), nghiên cứu những bất thường sau phúc mạc như di căn sau phúc mạc.

- Phát hiện tổn thương di căn xa: Gan, phổi, xương...

Chụp CLVT giống như siêu âm là một kỹ thuật thăm dò không xâm hại, ngày càng được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán nhiều loại bệnh lý nói chung và ung thư tuyến tiền liệt nói riêng. So với thăm dò bằng siêu âm, chụp CLVT cho độ chính xác cao hơn. CLVT có tiềm năng cung cấp thông tin về mức độ xâm lấn các tạng lân cận, hạch hoặc di căn xương, các tổn thương kèm theo nếu có vùng tăng sinh môn và tiểu khung. Tuy nhiên do độ phân giải kém nên CLVT hạn chế trong việc đánh giá các tổn thương trong tuyến.

Chỉ định chính của CLVT là phát hiện và xác định giai đoạn của UTTTL.

1.7.6.3. Chụp cộng hưởng từ (CHT) tuyến tiền liệt

Chụp CHT tuyến tiền liệt có giá trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt để và có vai trò theo dõi điều trị. Vai trò của CHT có giá trị cao đối với ung thư tuyến tiền liệt như trong việc phát hiện, xác định vị trí, tính chất và giai đoạn cũng như giúp cho dự kiến điều trị UTTTL

** Hình ảnh ung thư TTL trên CHT*

+ Ung thư tuyến tiền liệt phá vỡ vỏ bao, xâm lấn lớp mỡ quanh tuyến biểu hiện là hình giảm tín hiệu của lớp mỡ và mất cân xứng bó mạch quanh tuyến.

+ Vùng ngoại vi: Là nơi xuất phát khoảng 70% ung thư, thường biểu hiện là vùng giảm tín hiệu.

+ Vùng chuyển tiếp: Là nơi xuất phát khoảng 25% ung thư, giảm tín hiệu và biểu hiện tổn thương thường là dạng hình cầu hoặc thấu kính, bờ không đều và không có vỏ rõ.

+ Vùng trung tâm tuyến: Khoảng 5% ung thư xuất phát từ đây, chẩn đoán rất khó khăn với tăng sản mô đệm vì cấu trúc không đồng nhất. Tuy nhiên có thể dựa vào các đặc điểm như bờ rõ nét, vỏ rõ giảm tín hiệu và tổn thương hình tròn để hướng đến chẩn đoán phì đại TTL lành tính.

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

Một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về giá trị chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt của CHT. Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về giá trị của CHT trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt, trong đó đa số các tác giả đều đưa ra nhận xét CHT là phương pháp thăm khám hình ảnh rất có giá trị.

Theo một nghiên cứu năm 2014 khi khảo sát dữ liệu của 526 bệnh nhân trong 7 công trình nghiên cứu đã nhận thấy CHT có độ đặc hiệu 88%, độ nhạy 74% trong việc xác định UTTL, với giá trị dự báo âm tính dao động trong khoảng từ 65- 94% [63].

- Khi sử dụng CHT 1.5 Tesla để đánh giá 122 trường hợp, Shimizu và các cộng sự (2009) đã nhận thấy rằng: độ nhạy của các chuỗi xung T2W, DWI, bản đồ ADC lần lượt là 41,2%, 56,7%, 57,7%, giá trị dự báo dương tính của các chuỗi xung này lần lượt tương ứng là 83%, 86,4%, 87,2%. Không có mối tương quan giữa độ nhạy của các chuỗi xung CHT với vị trí khối u [64].

- Các tác giả cũng nhận thấy rằng với việc kết hợp các chuỗi xung với nhau và CHT phổ sẽ làm tăng giá trị và độ chính xác của CHT, trong đó độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị dự báo dương tính và âm tính lần lượt là 69- 95%, 63- 96%, 68- 92% và 80- 95% [65].

1.7.6.4. Xạ hình xương

Xạ hình xương là công cụ hữu ích để phát hiện ung thư di căn xương. Xạ hình xương có giá trị tiên đoán âm tính từ 87-100%. Tuy nhiên, lợi ích của việc chẩn đoán lại phụ thuộc nhiều vào trị số PSA, giai đoạn ung thư và điểm số Gleason. Trong một phân tích gộp, tỷ lệ xạ hình xương dương tính lần lượt

là 2,3%; 5,3%; 16,2%; 39,2% và 73,4% với PSA huyết thanh lần lượt là 0-9,9; 10-19,9; 20-49,9; và >100 ng/mL [66].

Di căn xương hiếm khi xảy ra ở những BN không triệu chứng, do đó không nên thực hiện thường quy vì có thể dẫn đến dương tính giả, tốn kém, cũng như gây lo lắng cho BN. Hầu hết các khuyến cáo thực hiện xạ hình xương cho BN có PSA \geq 20 ng/mL, điểm số Gleason 8-10, giai đoạn cT3- 4, hoặc có triệu chứng nghi ngờ di căn xương [16],[66].

1.7.6.5. Chụp cắt lớp phát xạ kháng nguyên đặc hiệu màng tế bào tuyến tiền liệt (Chụp PSMA-PET -Prostate-specific membrane antigen - Positron emission tomography).

Kháng nguyên màng tế bào tuyến tiền liệt (PSMA), là một protein xuyên màng có biểu hiện quá mức đáng kể trên hầu hết các tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Cho đến nay, một số hợp chất nhỏ để ghi nhãn PSMA đã được phát triển và hiện đang được nghiên cứu như chất chỉ điểm hình ảnh cho PET với chất ức chế PSMA gắn nhãn Ga [67].

Hình ảnh PSMA-PET có thể tăng cường phát hiện tổn thương ung thư tuyến tiền liệt bằng cách phát hiện tổn thương di căn ngay cả ở những BN có giá trị PSA huyết thanh thấp trong ung thư tuyến tiền liệt tái phát sinh hóa. có thể cho phép cải thiện kế hoạch điều trị phù hợp với bệnh nhân và, do đó, dẫn đến kết quả điều trị được cải thiện

Phân định các tổn thương đáng ngờ cho sinh thiết được nhắm mục tiêu, đặc biệt ở những bệnh nhân có mẫu sinh thiết là âm tính [67].

1.8. Hiểu biết mới trong chẩn đoán UTTL qua dấu ấn sinh học kháng nguyên sớm ung thư tuyến tiền liệt

** Kháng nguyên sớm ung thư tuyến tiền liệt (Early prostate cancer antigen EPCA)*

Năm 1991 lần đầu tiên Getzenberg và cộng sự đã phát hiện ra kháng nguyên ung thư tuyến tiền liệt sớm (EPCA). EPCA là protein chỉ tồn tại trong

nhân của tế bào UTTTL với một lượng nhỏ. Ngoài ra, EPCA còn được tìm thấy ở bên ngoài của nhân tế bào, đặc biệt trong tế bào chất và màng tế bào ung thư của TTL [68].

Tháng 4 năm 2007, lần đầu tiên Leman, Getzenberg và cộng sự đã xác định chính xác một protein khác cũng xuất hiện trong nhân của tế bào UTTTL với lượng nhỏ mà không có trong nhân của tế bào TTL bình thường, đó là EPCA-2 [69].

* *Kháng nguyên tế bào gốc tiền thân của tuyến tiền liệt.*

Kháng nguyên tế bào gốc tiền thân của tuyến tiền liệt (PSCA) là một glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein đặc hiệu TTL. PSCA biểu hiện rất mạnh trong khoảng 85% bệnh nhân UTTTL và mức độ biểu hiện này có mối liên quan với điểm Gleason, giai đoạn, tình trạng tiến triển trên lâm sàng và sự di căn tại xương, gan, hạch lympho. Phân tử glycoprotein này biểu hiện ở khoảng 73% các trường hợp PIN độ cao và 22% các trường hợp PIN độ thấp [70].

* *Hexokinase 2 (hK2)*

Hexokinase 2 còn được gọi là hK2 là một enzym ở người được mã hóa bởi gen hK2. Hexokinases phosphorylate glucose tham gia sản xuất glucose 6-phosphate theo con đường glycolytic. Gen hK2 chủ yếu được tìm thấy trong cơ xương ở màng ngoài của ti thể và được biểu hiện khi có các đáp ứng với insulin. Các nghiên cứu ở chuột cho thấy biểu hiện của gen hK2 có liên quan đến tốc độ tăng glycolysis trong các tế bào ung thư phát triển nhanh.

Bằng kỹ thuật RT-PCR định lượng, hK2 được xác định có tăng lên trong các bệnh nhân trên lâm sàng có độ PIN cao, bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, và di căn hạch. Độ nhạy cao của hK2 với các xét nghiệm miễn dịch đặc hiệu hứa hẹn đây là dấu ấn sinh học có thể giúp chẩn đoán phân biệt các

bệnh ung thư tuyến tiền liệt và u phì đại lành tính TTL với PSA trong "vùng xám". Hơn nữa, riêng giá trị hK2 huyết thanh hoặc có kết hợp với giá trị tPSA và fPSA có thể dự đoán sự phát triển và tiến triển của bệnh [71],[72].

* *Osteoprotegerin (OPG)*.

Osteoprotegerin (OPG), còn được gọi là yếu tố ức chế osteoclastogenesis (OCIF), hoặc là thành viên 11B thuộc siêu họ các thụ thể của yếu tố hoại tử u (Tumor necrosis factor receptor superfamily member - 11BTNFRSF11B). OPG là một loại protein với chức năng là một receptor cytokine trong cơ thể người được mã hóa bởi gen TNFRSF11B.

Nồng độ OPG trong huyết thanh tăng cao có ý nghĩa ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn tiên triển so với các bệnh nhân mắc các bệnh lí khác của tuyến tiền liệt. Tăng OPG huyết thanh được chấp nhận là dấu hiệu sớm của tái phát bệnh sau dừng điều trị androgen và là một yếu tố theo dõi ở những bệnh nhân có di căn xương [73],[74].

* *Human Glandular Kalikrein 2 (huK2)*

Human glandular kallikrein (huK2) là một protease serine, chủ yếu tồn tại trong tuyến tiền liệt và trong tinh dịch ở mức trung bình 6 mg/ ml. 79% trình tự protein này đã được biết rõ cùng với KN đặc hiệu TTL (PSA). huK2 liên quan chặt chẽ đến sự biểu hiện PSA cao trong mô tuyến tiền liệt [75]. Dấu ấn này được sử dụng kết hợp giá trị tPSA và fPSA giúp tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong xác định ung thư tuyến tiền liệt [76]. huK2 được chứng minh có vai trò quan trọng liên quan đến việc phát hiện sớm và chẩn đoán giai đoạn của ung thư tuyến tiền liệt. Các nghiên cứu chỉ ra rằng huK2 có thể phân biệt giữa giai đoạn T2 và T3 của khối u TTL, và có thể dự đoán mức độ khối u ở mức độ 4 và 5 theo điểm Gleason chính xác hơn so với chỉ số PSA hoặc % fPSA [76].

* *Transforming Growth Factor - β and Interleukin-6 (TGF- β).*

TGF- β 1 là một polypeptide thành viên của siêu gia đình các yếu tố tăng trưởng beta của các cytokine. Đây là một protein được tiết ra và thực hiện nhiều chức năng tế bào, bao gồm cả việc kiểm soát tăng trưởng tế bào, tăng sinh tế bào, phân chia tế bào và apoptosis.

Nồng độ cao TGF- β 1 và IL-6 trong huyết thanh tăng có liên quan với tăng nguy cơ di căn của ung thư tuyến tiền liệt [77]. Vì vậy định lượng TGF- β 1 và IL-6 trong huyết thanh trước phẫu thuật có giá trị dự đoán chính xác khả năng di căn hạch, dự đoán tiến triển và tái phát của bệnh [77],[78].

* *Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu*

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) là một protein tín hiệu được sản xuất bởi các tế bào sau khi được hoạt hóa sự tăng tân tạo và hình thành mạch. Khi VEGF biểu hiện quá mức, có thể góp phần là nguyên nhân gây biến chuyển ung thư. Người ta thấy rằng mức độ biểu hiện của các phối tử của VEGF có tăng cao đáng kể ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có di căn. Tăng mức độ VEGF huyết tương là một yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư tuyến tiền liệt [79].

1.9. Sinh thiết tuyến tiền liệt (STTTL)

1.9.1. Lịch sử STTTL dưới hướng dẫn của SATT trên thế giới

Sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng được Astraldi thực hiện lần đầu tiên năm 1937. Năm 1955 Wild và Reid đã báo cáo về thăm khám TTL qua SATT. Năm 1963 Takahashi và Ouchi lần đầu tiên mô tả việc sử dụng SATT để đánh giá TTL một cách hệ thống. Năm 1989 việc STTTL dưới hướng dẫn của SA qua trực tràng 6 mẫu lần đầu tiên được giới thiệu bởi Hodge và cộng sự và đã trở thành phương pháp tiêu chuẩn để sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng và ngày nay phương pháp này được phổ biến trên toàn thế giới.

Các phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt và thời gian được thể hiện qua bảng sau:

- 1922 Barringer: Sinh thiết bằng dùi kim qua đáy chậu
- 1926 Young: Kỹ thuật sinh thiết mở qua đáy chậu
- 1930 Ferguson: sinh thiết tuyến tiền liệt bằng chọc kim hút qua đáy chậu
- 1937 Astraldi: Sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng đầu tiên
- 1963 Takahashi và Ouchi: Sử dụng SATT để đánh giá tuyến tiền liệt, nhưng hình ảnh có chất lượng kém.
- 1968 Watanabe và cộng sự: Hình ảnh SATT lần đầu tiên được sử dụng có ích trên lâm sàng.
- 1968 Macneal: Đề xuất cho rằng, tuyến tiền liệt hợp thành bởi 3 vùng tuyến phân biệt nhau rõ rệt.

Giữa những năm 80 phát triển công nghệ đầu dò và cộng thêm thiết bị sinh thiết

1986: Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) được đưa vào ứng dụng.

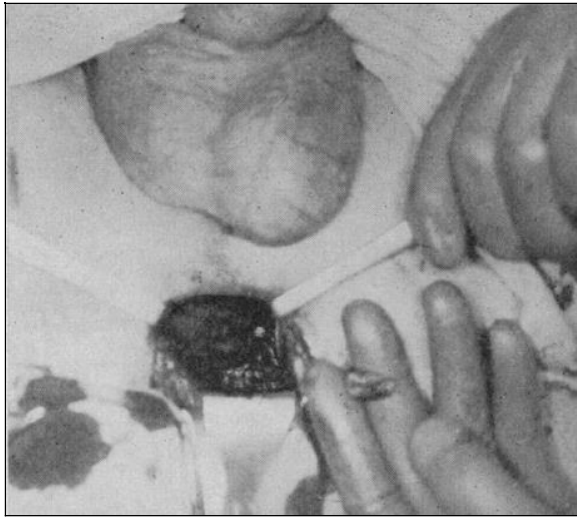
1989: Hodge và cộng sự khởi đầu thời hiện đại của sinh thiết tuyến tiền liệt bằng kim theo hệ thống.

Những năm 1990 và 2000: nghiên cứu tìm hiểu các phác đồ sinh thiết mở rộng, các kỹ thuật sinh thiết bảo hòa.

1.9.2. Các phương pháp sinh thiết TTL

1.9.2.1. Sinh thiết qua đáy chậu

- **Sinh thiết mở**

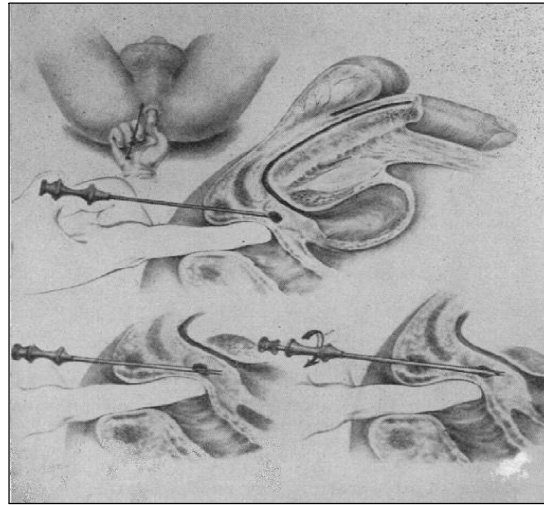


Hình 1.5: Sinh thiết mở tuyến tiền liệt qua đường đáy chậu; tuyến tiền liệt được bộc lộ, nguồn: Kaufman et al., 1954[80].

Là phương pháp sớm nhất để lấy bệnh phẩm mô của tuyến tiền liệt, phương pháp này đã từng được coi là một kỹ thuật chính xác nhất để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, phương pháp sinh thiết mở qua đáy chậu được mô tả bởi Young. Do sinh thiết mở qua đáy chậu có các nguy cơ gây ra tiểu tiện mất chủ động và rối loạn chức năng cương dương vì vậy sinh thiết mở qua đáy chậu không phải là một kỹ thuật có thể được áp dụng phổ biến [81].

- **Sinh thiết bằng kim**

Phương pháp sinh thiết TTL bằng kim qua đường đáy chậu để lấy bệnh phẩm mô từ tuyến tiền liệt. Phương pháp này được mô tả lần đầu tiên vào năm 1922 bởi Barringer sau đó năm 1930 Ferguson [82] đã cải tiến kỹ thuật của Barringer và công bố kết quả sinh thiết ở 280 bệnh nhân, tác giả thực hiện sinh thiết tuyến tiền liệt bằng hút mẫu bệnh phẩm qua kim tác giả sử dụng.



Hình 1.6: STTL bằng chọc kim qua đáy chậu (Kaufman và cs., 1954)

Một kim sinh thiết cỡ 18 G để chọc qua các lớp mô của đáy chậu, qua đó lấy ra được mẫu bệnh phẩm của tuyến tiền liệt và đạt được kết quả thành công từ 78% đến 86% các trường hợp.

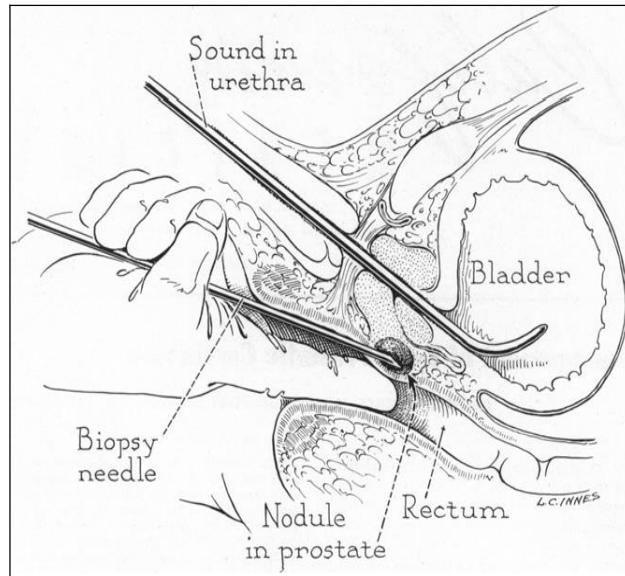
- **Sinh thiết qua đường niệu đạo**

Sinh thiết tuyến tiền liệt qua đường niệu đạo là một cách tiếp cận khác đã được mô tả nhưng không giống với phương pháp sinh thiết qua đường đáy chậu, cách tiếp cận này đòi hỏi bệnh nhân phải được gây mê toàn thân và phải nằm viện trong một thời gian, Grabstald (1965) cho rằng sinh thiết tuyến tiền liệt qua niệu đạo có thể hữu ích trong trường hợp khối u của tuyến này đã ở giai đoạn muộn [83].

1.9.2.2. Các kỹ thuật sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng

- * *Dẫn đường bởi ngón tay*

Sinh thiết tuyến tiền liệt bằng chọc kim qua trực tràng với ngón tay dẫn đường đã được sử dụng rộng rãi như một kỹ thuật kể từ những năm 1950 mặc dù Astraldi (1959) có thể được cho là người đầu tiên thực hiện sinh thiết tuyến tiền liệt qua đường trực tràng phương pháp sinh thiết chính xác hơn trong chẩn đoán, khi lấy mẫu bệnh phẩm từ một tổn thương ở tuyến tiền liệt so với kỹ thuật sinh thiết bằng chọc kim qua đáy chậu đơn thuần [84].



Hình 1.7: Sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng với ngón tay dẫn đường và sonde đặt trong niệu đạo trợ giúp nguồn: Barnes 1959 [85].

** Sinh thiết mở tuyến tiền liệt qua đường trực tràng*

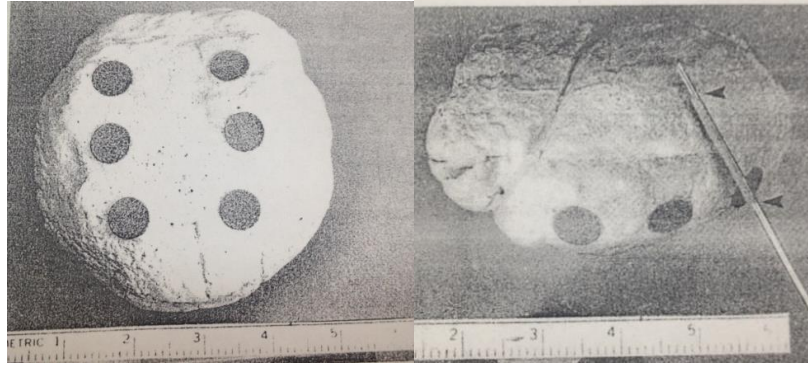
Phương pháp này được thực hiện bằng cách thông qua một đường rạch mở trực tràng và có ưu điểm là cho phép tiếp cận được tới chính những phần của tuyến tiền liệt mà ở đó hay có các tổn thương ung thư. Hạn chế của phương pháp là sau đó sẽ làm cho phẫu thuật cắt bỏ triệt để tuyến tiền liệt gặp phải khó khăn và cũng có các trường hợp xảy ra tai biến dò trực tràng niệu đạo.

1.9.2.3. Các phương pháp STTTL qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm.

** Phương pháp sinh thiết sáu điểm*

Năm 1989 phương pháp sinh thiết TTL qua trực tràng lấy 6 mẫu được giới thiệu bởi Hodge và cộng sự [7] đã được chấp nhận rộng rãi và trở thành phương pháp tiêu chuẩn để sinh thiết tuyến tiền liệt trên toàn thế giới. Dưới hướng dẫn của siêu âm đầu dò trực tràng đánh giá tuyến tiền liệt, định vị dẫn đường để sinh thiết theo hệ thống 6 vị trí, mỗi vị trí cách nhau khoảng 1 cm theo chiều dọc của tuyến từ đỉnh tuyến, giữa tuyến và đáy tuyến mỗi bên từ đỉnh TTL ở bờ phía trước ra bờ phía sau TTL gần cổ bàng quang, kim sinh

thiết xuyên qua thành trước trực tràng một góc 45^0 qua vỏ tuyến tiền liệt qua vùng ngoại vi vào trung tâm mỗi thùy của tuyến tiền liệt, mảnh bệnh phẩm dài 1,5 cm (từ vỏ tuyến tiền liệt vào trung tâm tuyến theo chiều từ sau ra trước).



Hình 1.8: Vị trí sinh thiết 6 điểm theo hệ thống của Hodge và cộng sự [7]

Phác đồ sinh thiết tuyến tiền liệt ở sáu điểm theo hệ thống của Hodge đã trở thành tiêu chuẩn vàng trong nhiều năm của một thời đại, khi mà kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt ở mức cao trong huyết thanh đã là một chỉ định được chấp nhận để tiến hành sinh thiết ở tuyến này bất kể các phát hiện của thăm khám trực tràng bằng ngón tay.

* *Phương pháp sinh thiết 10 mẫu.*

Prsesti và cộng sự (2000) đề xuất mô hình sinh thiết 10 mẫu, gồm 6 mẫu tiêu chuẩn và thêm 4 mẫu nữa, hai điểm sinh thiết cộng thêm ở mỗi phía thuộc hai bên của đáy và đoạn giữa của tuyến tiền liệt, nhằm nỗ lực lấy được các mẫu bệnh phẩm mô của nhiều vùng ngoại vi hơn của tuyến. Qua nghiên cứu 483 nam giới được sinh thiết 10 mẫu với chỉ định thăm khám trực TTL có bất thường, hoặc PSA huyết thanh ≥ 4 ng/ml, các tác giả đã phát hiện ra rằng, kỹ thuật sinh thiết sáu điểm truyền thống đã bỏ sót 20% các trường hợp có ung thư. Phương pháp 10 mẫu bỏ sót 8 trường hợp ung thư đạt tỷ lệ phát hiện là 96%. Với mô hình sinh thiết 8 mẫu (bỏ bớt 1 mẫu ở vị trí đáy của vùng giữa mỗi thùy) chỉ làm giảm tỉ lệ phát hiện ung thư đi 1% [86].

**. Phương pháp sinh thiết 12 mẫu*

Sau một thời gian dài phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm là phương pháp tiêu chuẩn vàng được thực hiện trên toàn thế giới, tuy nhiên có một vấn đề đặt ra là phương pháp sinh thiết 6 mẫu có thể chưa đủ để phát hiện UTTTL và câu hỏi đặt ra là sinh thiết tối đa bao nhiêu mảnh để phát hiện ung thư và sinh thiết vào vùng nào của TTL là cần thiết do vậy phương pháp sinh thiết 12 mẫu ra đời.

Chỉ định: Giống như các phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt khác, chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng dựa vào:

- + PSA > PSA theo giới hạn lứa tuổi:
- + PSA >4 ng/ml
- + PSAV > 0,75ng/ml/năm.
- + PSAD > 0,15.
- + PSA tự do/PSA toàn phần < 25%

Thăm trực tràng thấy khối bất thường ở TTL

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

Bệnh nhân có nồng độ PSA cao lần đầu xét nghiệm đầu tiên không nên chỉ định sinh thiết ngay lập tức, cần xét nghiệm lại sau một vài tuần trong các điều kiện tiêu chuẩn (không xuất tinh và không làm các thủ thuật như đặt thông tiểu, soi bàng quang, cắt đốt nội soi qua niệu đạo và không có nhiễm khuẩn tiết niệu) [18].

- Kết quả phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu

Căn cứ vào nhiều nghiên cứu của các tác giả thì tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt của phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu từ 27 - 52%, cụ thể như sau [10].

Có nhiều nghiên cứu so sánh tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt bằng sinh thiết TTL qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm theo phương pháp 12, 16, 18, 24 mẫu và kết luận rằng không có sự khác biệt về về tỉ lệ phát hiện UTTTL và các tác giả đã khuyến cáo nên sinh thiết 12 mẫu lần đầu và những phương pháp sinh thiết trên 12 mẫu, do vậy phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu ngày nay được nhiều tác giả áp cho rằng là phương pháp tiêu chuẩn để sinh thiết tuyến tiền liệt lần đầu để phát hiện UTTTL [87].

- Biến chứng của phương pháp sinh thiết TTL12 mẫu qua trực tràng.

Chảy máu trực tràng hoặc đi tiêu ra máu là biến chứng thường xảy ra ở bệnh nhân sinh thiết TTL qua trực tràng. Để tránh các biến chứng chảy máu nặng cần khảo sát các xét nghiệm đông máu và tiền sử dùng thuốc kháng đông và thuốc chống ngưng tập tiểu cầu trước sinh thiết.

Tiểu máu đại thể, toàn dòng nước tiểu màu hồng nhạt, tự hết sau 1-2 ngày một số trường hợp bệnh nhân có thể tiểu máu đến 1 tuần sau sinh thiết [88].

Bí tiểu gặp 2/20.000 bệnh nhân, tiểu máu nhiều gây bí tiểu cần đặt thông tiểu lưu sonde, 11,4% không rõ nguyên nhân vì sinh thiết được thực hiện ở mặt cắt dọc giữa mỗi thùy hoặc ở mặt cắt dọc bên mỗi thùy khá xa đường giữa [89].

Xuất tinh máu gặp 11,4%, tinh dịch có màu đen có thể bị kéo dài đến 2 tuần, tỷ lệ này theo y văn khoảng 30% và có thể kéo dài đến 1 tháng

Nhiễm trùng: bệnh nhân có biểu hiện sốt cao, rét run hoặc ớn lạnh tùy mức độ nhiễm trùng [89]

Một số triệu chứng liên quan như tiểu rất buốt, tiểu đục sau sinh thiết.

Ngoài ra một số ít bệnh nhân có biến chứng viêm TTL, áp xe tuyến tiền liệt, viêm tinh hoàn sau sinh thiết [90], [91].

*. *Sinh thiết bão hòa*

Để tối ưu hóa tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt trong thực hành lâm sàng việc xác định số mẫu tối ưu cần sinh thiết và vị trí sinh thiết TTL là rất có ý nghĩa lâm sàng, giảm tỉ lệ sinh thiết lại, các khuyến cáo của Hội tiết

niệu Hoa Kỳ (AUA) được xuất bản trong thời gian qua, qua tổng hợp nhiều nghiên cứu về số lượng mẫu sinh thiết TTL để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt đã chứng minh tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt từ sinh thiết 6 mẫu lên 10-12 mẫu có ý nghĩa tuy nhiên khi sinh thiết mở rộng thêm từ 18-24 mẫu không làm tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa so với 12 mẫu. Dela Taille và cộng sự (2003) nghiên cứu 303 bệnh nhân phát hiện ra rằng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt qua sinh thiết TTL 6, 12, 18 và 21 mẫu tương ứng là 22,7%, 28,3%, 30,7% và 31,3% [92]. Eichler K và cộng sự (2006) đã kết luận rằng tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt lên 24,7% khi chuyển sinh thiết TTL từ 6 mẫu lên 12 mẫu nhưng chỉ tăng 10,6% khi tăng sinh thiết TTL từ 12 mẫu lên 21 mẫu [9].

Khi số lượng các mẫu sinh thiết tăng dần lên thì xuất hiện quan niệm về sinh thiết bão hòa thuật ngữ này đã được đặt ra bởi Stewart (2001) để chỉ các trường hợp mà số lượng các mẫu được sinh thiết theo hệ thống lên tới con số 20 hoặc nhiều hơn [93].

**. Sinh thiết điểm dưới hướng dẫn của cộng hưởng từ (CHT).*

Với những thách thức ngày càng tăng trong việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Việc sử dụng CHT để đánh giá tuyến tiền liệt và sau đó hướng dẫn vị trí sinh thiết đã đạt được kết quả đáng kể. Những tiến bộ gần đây sử dụng các kỹ thuật CHT chức năng và sinh lý, kết hợp với hình ảnh hình thái đã được thiết lập với các chuỗi T1 và trọng số T2, tạo ra một phương pháp đa biến [94].

CHT hướng dẫn sinh thiết tuyến tiền liệt có vai trò phát triển trong cả chiến lược sinh thiết tuyến tiền liệt và lặp lại, có khả năng cải thiện hiệu quả lấy mẫu, tăng phát hiện ung thư đáng kể về mặt lâm sàng và giảm phát hiện ung thư không đáng kể. Trong số những bệnh nhân có nguy cơ ung thư thấp dự tính giám sát, các phương pháp tiếp cận bằng CHT nhằm mục tiêu cải thiện phân tầng nguy cơ và có khả năng làm giảm nhu cầu sinh thiết lặp đi lặp

lại trong việc theo dõi. Kasivisvanathan và cộng sự (2013) đã đánh giá 182 BN với tổn thương nghi ngờ qua CHT, trải qua sinh thiết điểm do CHT lập bản đồ sinh thiết theo định hướng qua đáy chậu có tỷ lệ mẫu dương tính cao hơn (38% so với 14%) và một tỷ lệ thấp hơn đáng kể chẩn đoán ung thư quá mức (9% so với 17%, $p = 0,024$), cùng với việc tránh tỷ lệ biến chứng cao của sinh thiết lập bản đồ qua đáy chậu [95].

* *Sinh thiết lặp lại.*

Chỉ định sinh thiết lại khi sinh thiết lần đầu âm tính theo Hiệp hội Tiết Niệu học châu Âu (EAU) 2016 [16]:

- PSA tăng và/hoặc PSA cao kéo dài.
- Thăm khám trực tràng nghi ngờ, nguy cơ ung thư 5-30%.
- Tăng sinh dạng nang nhỏ không điển hình (ASAP-atypical small acinar proliferation), nguy cơ ung thư 40%.
- Tân sinh trong biểu mô TTL độ cao ở nhiều vị trí sinh thiết (HGPIIN-high grade prostatic intra-epithelial neoplasm), nguy cơ ung thư 20- 30%.
- Carcinoma trong ống tuyến đơn độc, 90% nguy cơ kết hợp carcinoma TTL biệt hóa cao.
- Một vài tuyến không điển hình nằm cạnh tân sinh trong biểu mô TTL độ cao, nguy cơ ung thư 50%.

1.10. Các phương pháp điều trị ung thư TTL

1.10.1. Giám sát tích cực và theo dõi chờ đợi

Theo Hướng dẫn của Hiệp hội Tiết Niệu học châu Âu 2016 [16]:

Chỉ định cho việc giám sát tích cực là những BN ung thư TTL nguy cơ bệnh tiến triển thấp:

- (1) BN có kỳ vọng sống > 10 năm và được giải thích kỹ nguy cơ bệnh

tiến triển suốt quá trình điều trị;

(2) Ung thư giai đoạn khu trú cT1-2;

(3) PSA < 10 ng/mL;

(4) Điểm số Gleason ≤ 6 (sinh thiết ít nhất 10 mẫu);

(5) ≤ 2 mẫu sinh thiết dương tính và $\leq 50\%$ ung thư trong mỗi mẫu sinh thiết.

Theo dõi chờ đợi hay còn gọi là “điều trị trì hoãn” hay “điều trị theo triệu chứng”. Đối tượng của theo dõi chờ đợi là những BN quá giai đoạn điều trị triệt căn và hoặc có kỳ vọng sống ngắn với nhiều bệnh lý phối hợp.

1.10.2. Điều trị phẫu thuật tận gốc ung thư TTL

Là phẫu thuật cắt TTL tận gốc thường kèm với nạo hạch chậu 2 bên, đây là điều trị ung thư TTL đầu tiên trên thế giới được thực hiện cách đây hơn 100 năm (Young 1905). Mục tiêu của điều trị là bảo đảm về mặt ung thư học trong khi vẫn bảo tồn khả năng kiểm soát nước tiểu và chức năng cương.

1.10.3. Xạ trị

Ngày nay, xạ trị được áp dụng như là một phương pháp điều trị triệt căn ở BN ung thư TTL giai đoạn khu trú nguy cơ thấp; hoặc là một phần của điều trị đa mô thức ở BN ung thư TTL nguy cơ trung bình – cao, ung thư tiến triển tại chỗ; hoặc điều trị cứu vớt ở BN tái phát. Có nhiều phương pháp xạ trị được áp dụng điều trị trên BN ung thư TTL.

1.10.4. Liệu pháp nội tiết và hóa trị

• Liệu pháp nội tiết hay liệu pháp triệt androgen

- PT cắt hai tinh hoàn: vẫn được xem là “tiêu chuẩn vàng” cho liệu pháp triệt androgen, dẫn đến sụt giảm đáng kể nồng độ testosterone, gây ra tình trạng suy sinh dục được gọi là “mức cắt tinh hoàn”.

- Đồng vận LHRH: hiện tại là phương thức chính của liệu pháp triệt androgen. Các đồng vận LHRH thường được tiêm mỗi 1, 2, 3, 6 tháng

hay 1 năm.

- Đối vận LHRH: gắn tức thì lên thụ thể LHRH tại tuyến yên, ức chế cạnh tranh với LHRH dẫn đến giảm nhanh nồng độ LH, FSH và testosterone mà không gây ra hiện tượng bùng phát.

- Estrogen: Cơ chế tác dụng của estrogen là (1) điều hòa xuống việc tiết LHRH. (2) bất hoạt androgen, (3) đè nén trực tiếp chức năng tế bào Leydig. Diethylstilbestrol (DES) là estrogen đường uống được sử dụng phổ biến nhất, được chứng minh có hiệu quả tương tự cắt tinh hoàn ngoại khoa.

- Kháng androgen: tác dụng ở mức thụ thể androgen, được phân làm 2 nhóm là kháng androgen steroid (cyproterone acetate, megestrone acetate và medroxyprogesterone acetate) và kháng androgen không steroid (nilutamide, flutamide và bicalutamide). Tác dụng phụ về mặt dược lý học là giảm ham muốn tình dục và rối loạn cương trong khi nữ hóa tuyến vú hiếm khi xảy ra.

- Thuốc mới: Abiraterone acetate ức chế tổng hợp testosterone thông qua ức chế men CYP 17, làm giảm có ý nghĩa nồng độ testosterone trong tế bào, chủ yếu được sử dụng ở BN ung thư TTL giai đoạn kháng cắt tinh hoàn.

1.10.5. Hóa trị

Thuốc hóa trị được chứng minh có hiệu quả điều trị ung thư TTL là Mitoxantrone và Docetaxel, thường được áp dụng cho ung thư TTL giai đoạn kháng cắt tinh hoàn. Từ tháng 8/2015, việc phối hợp hóa trị Docetaxel với triệt androgen đã được chứng minh tăng hiệu quả sống còn so với triệt androgen đơn trị đối với BN ung thư TTL di căn (nghiên cứu STAPEDE) [97].

1.10.6. Các phương pháp điều trị đặc hiệu khác

Các phương pháp điều trị khác bao gồm:

- (1) Phẫu thuật đông lạnh (cryosurgery);
- (2) Đốt TTL bằng siêu âm cường độ cao (HIFU). Do thiếu các dữ liệu lâm sàng dài hạn, các phương pháp trên được khuyến cáo chỉ nên áp dụng trong các thử nghiệm lâm sàng thay vì áp dụng rộng rãi trong điều trị [16],[41].

• Phối hợp điều trị đa mô thức trong ung thư TTL

Ngày nay, hiệu quả của nhiều công thức phối hợp điều trị đa mô thức đã được chứng minh trong điều trị ung thư TTL, nói lên vai trò của phối hợp đa chuyên khoa trong việc quản lý BN ung thư TTL.

• Phối hợp đa mô thức trong điều trị lần đầu ung thư TTL

Theo hướng dẫn của mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) 2016, có thể áp dụng những công thức phối hợp đa mô thức bên cạnh những liệu pháp đơn trị, tùy theo giai đoạn ung thư và phân tầng yếu tố nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt.

Phối hợp đa mô thức trong ung thư TTL sau thất bại điều trị đối với ung thư TTL tái phát sau PT cắt TTL tận gốc:

- Tái phát sinh hóa hoặc tái phát tại chỗ: xạ trị ngoài hỗ trợ được khuyến cáo.

- Di căn hạch hoặc di căn xa: Liệu pháp triệt androgen ± Xạ trị ngoài/ Xạ trị vị trí di căn.

1.11. Các nghiên cứu mới trong điều trị

Điều trị UTTTL với hai mục tiêu:

- (1) *Loại bỏ các tế bào ung thư,*
- (2) *Không gây ảnh hưởng các tế bào lành tính.*

• Phương pháp siêu âm tập trung tăng cường (HIFU)

Điều trị UTTTL và các bệnh TTL bằng phương pháp Siêu âm tập trung tăng cường (HIFU) là một phương pháp điều trị sử dụng sóng siêu âm cường độ cao tiêu diệt các tế bào ung thư của TTL.

• Phương pháp điều trị bằng các chế phẩm tăng cường miễn dịch

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt bằng chế phẩm tăng cường miễn dịch là một biện pháp đang được cả thế giới chú ý. Các chế phẩm này có tác dụng hỗ trợ tăng cường đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại các kháng nguyên khối u từ đó cải thiện thời gian sống thêm của bệnh nhân. Nghiên cứu ở Anh sử dụng biện pháp tiêm interleukin (IL)-15 trên chuột đã có khối ung thư tuyến tiền liệt sau đó kiểm

tra khả năng tăng cường đáp ứng miễn dịch của chuột với kháng nguyên khối u, tuy nhiên phương pháp này đang trong thời gian thử nghiệm.

• *Phương pháp điều trị bằng vector tái tổ hợp của vi rút Newcastle*

Tháng 2 năm 2012, lần đầu tiên các nhà nghiên cứu Hoa Kỳ đã báo cáo một dòng vi rút sợi được thiết kế để tiêu diệt tế bào ung thư. Vi rút Newcastle là một biến thể do sửa đổi từ vi rút sợi ban đầu với đích tiêu diệt là tất cả các loại tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Hoạt động của vi rút Newcastle là xâm nhập vào các tế bào ung thư, sau đó tích hợp bộ gen của nó vào bộ gen của tế bào, kích hoạt chu trình sao chép của tế bào và sử dụng chu trình nhân lên của tế bào để sản sinh bộ gen của vi rút thay vì DNA của tế bào. Khi có số lượng bản sao đủ lớn của vi rút sẽ gây vỡ tế bào, giải phóng các vi rút con để lây nhiễm tế bào ung thư khác, do đó chống tăng sinh của các tế bào ung thư [98].

Hai hormone mới trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt

Tính đến tháng 11 năm 2014, tổ chức FDA của Mỹ đã công nhận cho sử dụng 2 loại thuốc mới trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt đó là: Xtandi và Xofigo.

Xtandi, một biệt dược của Enzalutamide, là một thuốc kháng Androgen được sử dụng bằng đường uống [97].

Xofigo được Cục Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt để điều trị ung thư tuyến tiền liệt đã di căn [99].

❖ *Điều trị trúng đích*

Điều trị trúng đích là phương pháp dùng các chất có khả năng gắn được với thuốc đồng thời có thể liên kết đặc hiệu chỉ với tế bào đích cần tác động.

1.12. Nghiên cứu về sinh thiết tuyến tiền liệt tại Việt Nam.

Từ tháng 6/2004- 5/2005 Đỗ Anh Toàn đã báo cáo kết quả 116 trường hợp sinh thiết TTL 6 mẫu qua tầng sinh môn tại Trung tâm chẩn đoán Y khoa

Medic, những bệnh nhân này thăm trực có bất thường hoặc PSA có khoảng từ 4-20 ng/ml, kết quả có 17/116 bệnh nhân được phát hiện ung thư tuyến tiền liệt chiếm 14,7% đưa ra kết luận giá trị chẩn đoán của sinh thiết TTL sẽ tăng lên đáng kể nếu BN có PSA tăng kết hợp với thăm khám trực tràng nghi ngờ [100].

Năm 2005 Lê Ngọc Bằng báo cáo thực hiện nghiên cứu 53 bệnh nhân được STTTL qua trực tràng dưới định hướng của siêu âm qua ổ bụng và ngón tay trở tại bệnh viện Việt Đức, kết quả 21/53 (39,6%) bệnh nhân có kết quả UTTL [101].

Năm 2010 một số tác giả báo cáo kết quả nghiên cứu sinh thiết TTL qua trực tràng dưới hướng dẫn bằng siêu âm bằng phương pháp 6 mẫu tiêu chuẩn và cho kết quả phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, Vũ Văn Ty 20,5%, Nguyễn Tuấn Vinh 11,5% và Vũ Lê Chuyên 2012 là 14,8% [4],[12],[13].

Từ tháng 3/2008 – 3/2011 tại Bệnh viện Việt Đức đã tiến hành sinh thiết TTL qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm cho 104 bệnh nhân có PSA > 10 ng/ml, thăm trực tràng có bất thường hoặc bệnh nhân có siêu âm trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt, kết quả 59 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ sinh thiết dương tính của phương pháp là 56,7% [15].

Năm 2016 Tác giả Phan Văn Ký đã nghiên cứu 93 bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt (STTTL) 10 mẫu dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng tại bệnh viện Việt Đức từ kết quả sinh thiết có 41,9% BN phát hiện ung thư tuyến tiền liệt [102].

Từ tháng 12/2013 – 6/2016 tại bệnh viện K Hà Nội đã thực hiện sinh thiết TTL dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng cho 83 bệnh nhân, trong số đó 73,8% bệnh nhân được sinh thiết 10 mẫu, kết quả 52 BN ung thư tuyến tiền liệt. Tỷ lệ sinh thiết dương tính của phương pháp là 61,9% [103].

Đối với phương pháp sinh thiết 12 mẫu có 2 tác giả nghiên cứu Phan Văn Hoàng nghiên cứu từ tháng 6 năm 2009 đến tháng 9 năm 2009, có 41

bệnh nhân được chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt là 17,07% [14].

Tác giả Lê Quang Trung đã nghiên cứu từ tháng 4/2011-5/2012 tại bệnh viện Bình Dân có 73 bệnh nhân được STTTL 12 mẫu dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng, kết quả 19/73 (26%) bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt [104].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng

Bao gồm tất cả bệnh nhân đến khám bệnh, điều trị tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức hoặc bệnh viện Hữu nghị và được sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng từ tháng 10/2015 – 4/2017.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân có một hoặc bao gồm các dấu hiệu sau được chỉ định sinh thiết TTL:

- Bệnh nhân có PSA > 10 ng/ml hoặc
- Thăm trực tràng TTL nghi ngờ UTTTL hoặc
- CT scanner hoặc chụp cộng hưởng từ tuyến tiền liệt có hình ảnh nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt
- Bệnh nhân được sinh thiết 12 mẫu bằng siêu âm qua trực tràng.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân không đồng ý thực hiện thủ thuật.
- Bệnh nhân sinh thiết tuyến tiền liệt không đủ 12 mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Cỡ mẫu

Tính cỡ mẫu dựa vào công thức

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n là số bệnh nhân tối thiểu trong nghiên cứu.

- Sai lầm loại 1, chấp nhận được $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96^2$

$p = 0,26$ (Tỉ lệ bệnh nhân phát hiện ung thư tuyến tiền liệt khi sinh thiết 12 mẫu là 26% trong nghiên cứu của Lê Quang Trung [104].

Trong đó:

- Sai lầm loại 1, chấp nhận được $\alpha = 0,05$ thì
- q: $q = 1-p \Rightarrow q = 0,74$.
- Độ chính xác tương đối, chấp nhận $\Delta = 0,1$

$$\text{Thay vào công thức ta có } n = 1.96^2 \frac{0.26 \times 0.74}{0.1^2} = 74$$

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu.

Mô tả, tiến cứu

2.2.3. Địa điểm nghiên cứu

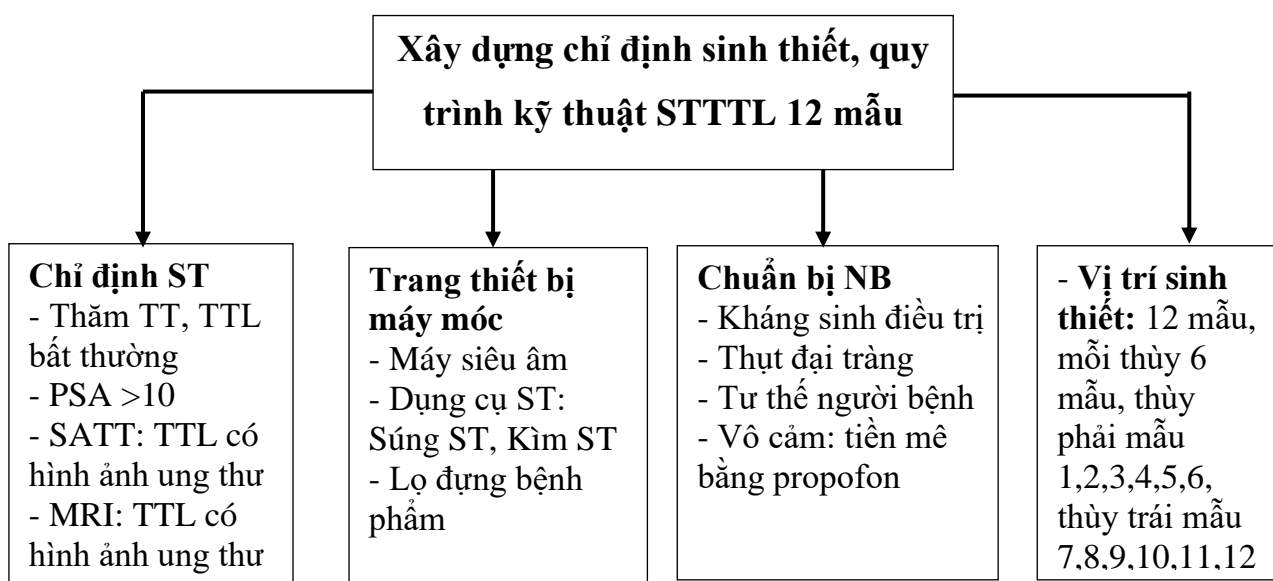
Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, bệnh viện Hữu nghị.

2.2.4. Đạo đức y học

Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo văn bản số 187/HĐĐĐĐHYHN, ngày 20/02/2016 về việc chấp thuận ĐĐNCYSH. Được sự đồng ý của hội đồng khoa học bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức và bệnh viện Hữu Nghị.

2.3. Nội dung nghiên cứu.

2.3.1. Xây dựng chỉ định, quy trình kỹ thuật



2.3.1.1. Các yếu tố để chỉ định sinh thiết.

Áp dụng chỉ định sinh thiết chuẩn được khuyến cáo tại Việt Nam.

- Bệnh nhân có PSA > 10 ng/ml hoặc
- Bệnh nhân thăm trực tràng tuyến tiền liệt bất thường.

Ngoài 02 chỉ định bổ sung:

- Bệnh nhân có siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng nghi ngờ ung thư hoặc chụp cộng hưởng từ tuyến tiền liệt có hình ảnh nghi ngờ ung thư.

2.3.1.1.1. Nồng độ PSA

Nồng độ PSA huyết thanh được chia theo các nhóm sau:

- PSA \leq 10 ng/ml
- $10 < \text{PSA} \leq 20$ ng/ml.
- PSA: > 20 ng/ml.

2.3.1.1.2. Kết quả thăm trực tràng

- Thăm tuyến tiền liệt qua trực tràng.
 - + Nghi ngờ ung thư: Sờ thấy nhân rắn, khối u chắc, mất ranh giới...
 - + Không nghi ngờ ung thư: TTL mềm đều, không nhân, ranh giới rõ...

2.3.1.1.3. Siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng.

- Xác định kích thước và trọng lượng tuyến tiền liệt
- Cấu trúc, độ đồng âm của tuyến tiền liệt. Hình ảnh nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt: Ổ giảm âm, tuyến tiền liệt mất cân xứng, phá vỡ bao tuyến.
- Hình ảnh xâm lấn của ung thư trên siêu âm
 - + Xâm lấn túi tinh: mất lớp mỡ giữa tuyến tiền liệt và túi tinh.
 - + Xâm lấn cổ bàng quang: vùng cổ bàng quang thành dày không đều và ranh giới không rõ với tuyến tiền liệt.

- + Xâm lấn thành trực tràng: thành trực tràng lân cận dày không đều và ranh giới không rõ với tuyến tiền liệt.
- + Hạch lân cận tuyến: bình thường không thấy, nếu có hạch là biểu hiện di căn.

2.3.1.1.4. Chụp Cộng hưởng từ tuyến tiền liệt

- Hình ảnh nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt là các vùng giảm tín hiệu hay ung thư xâm lấn xung quanh: cổ bàng quang, túi tinh, trực tràng hoặc di căn xa (Gan, phổi, xương...)

- Hạch vùng tiểu khung có hay không.

2.3.1.2. Phương tiện và trang thiết bị sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm.

Sử dụng phương tiện và trang thiết bị sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng cho sinh thiết 12 mẫu.

* *Máy siêu âm:*

- Sử dụng hệ thống máy siêu âm BK Pro Focus 2202: Là máy SA màu - 3D công nghệ Hoa Kỳ.
- Đầu dò 2 bình diện 8808 (ngang, dọc): Gồm 1 biến từ và kênh sinh thiết
- Sử dụng dải đa tần: 6 MHZ, 8 MHZ và 10 MHZ.



Hình 2.1: Hệ thống máy siêu âm BK Pro Focus 2202 và đầu dò

** Dụng cụ sinh thiết:*

- Súng ST (Biopsy gun), kim ST Bard Magnum cỡ MN1816 hoặc MN1816.

* Dụng cụ sát khuẩn: panh sát khuẩn, mỏ vịt, gạc, Dd Betadin 10%.

** Dụng cụ đựng và cố định mẫu bệnh phẩm:*

- Bao gồm 12 lọ đựng bệnh phẩm chứa dung dịch cố định Bouin, ghi vị trí sinh thiết tuyến tiền liệt theo thứ tự từ 1 - 12.



Hình 2.2. Súng và kim sinh thiết, bộ đựng bệnh phẩm

2.3.1.3. Quy trình sinh thiết.

2.3.1.3.1. Chuẩn bị bệnh nhân

- Bệnh nhân khám bệnh, điều trị tại bệnh viện Việt Đức hoặc bệnh viện Hữu Nghị được chỉ định sinh thiết TTL.

- Bệnh nhân được hỏi bệnh sử, tiền sử, ghi nhận toàn bộ thông tin về quá trình bệnh lý đã có và hiện tại.

- Bệnh nhân và người nhà được giải thích tỉ mỉ về: Mục đích và lợi ích của thủ thuật, chi phí, phương pháp sinh thiết tiến hành cũng như các tai biến

có thể xảy ra trước, trong và sau quá trình sinh thiết để bệnh nhân đồng ý hợp tác điều trị, bệnh nhân và người nhà kí vào phiếu cam đoan thủ thuật.

- Nếu bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu thì phải tạm ngừng thuốc từ 3-7 ngày, tùy từng loại thuốc.

- Trước ngày sinh thiết: chế độ ăn cháo nhẹ.

+ Điều trị kháng sinh Ciprofloxacin 0,5g ngày uống 2 viên chia 2 lần.

+ Chuẩn bị đại tràng: Fortrans 1g x 2-3 gói pha vào 2-3 lít nước (tùy theo cân nặng của bệnh nhân), uống trong 2 tiếng vào buổi chiều.

+ Seduxen 5mg x 02 viên: uống lúc 22h.

- Ngày sinh thiết: nhịn ăn uống hoàn toàn.

+ Fleet x 1 type, thụt hậu môn sạch trước thủ thuật sinh thiết 3-4 h.

+ Đặt đường truyền tĩnh mạch dung dịch đẳng trương.

- Trước lúc sinh thiết:

+ Giải thích quy trình sinh thiết, động viên tinh thần cho bệnh nhân.

+ Đặt đường truyền tĩnh mạch, lắp bộ theo dõi huyết áp, mạch, có thể cho BN thở ôxy hỗ trợ.

- Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm nghiêng trái, đùi vuông góc với thân, cẳng chân vuông góc với đùi, sát khuẩn tầng sinh môn, hậu môn - trực tràng, trái toan vô khuẩn.

- Giải thích quy trình sinh thiết, động viên tinh thần cho bệnh nhân.

- Đặt đường truyền tĩnh mạch, lắp bộ theo dõi huyết áp, mạch, có thể cho BN thở ôxy hỗ trợ.

2.3.1.3.2. Chuẩn bị dụng cụ

- Súng ST (Biopsy gun), kim ST Bard Magnum cỡ MN18

- Dụng cụ sát khuẩn,

- Lộ đựng bệnh phẩm có dung dịch cố định mẫu sinh thiết được đánh số thứ tự từ 1 – 12.

2.3.1.3.3. Phương pháp vô cảm

Gây mê tĩnh mạch toàn thân bằng Probofol liều 2-3 mg/kg

2.3.1.3.4. Kỹ thuật và vị trí sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm.

- Đặt đầu dò siêu âm vào trực tràng: SA TTL, chọn mặt phẳng (cắt ngang, cắt dọc...), xác định lại khối lượng tuyến vị trí tổn thương và vị trí cần sinh thiết, tiến hành đưa súng sinh thiết vào kênh sinh thiết, bấm kim sinh thiết, lấy mẫu sinh thiết đặt vào ống chứa dung dịch cố định đã đánh dấu thứ tự. Tiến hành lần lượt các vị trí tiếp theo, có ưu tiên sinh thiết vào vùng nghi ngờ trên SATT.

- Thực hiện hiện sinh thiết 12 mẫu, 6 mẫu mỗi thùy và theo các vị trí của tuyến tiền liệt (đỉnh, trung tâm và đáy tuyến tiền liệt), sinh thiết vào vùng nghi ngờ tổn thương (qua siêu âm) chọc sinh thiết theo mặt cắt dọc, lần lượt từ vùng đỉnh đến đáy tuyến, có thể tới vùng túi tinh từng thùy và đánh số mẫu theo thứ tự sau (hình 2.10):

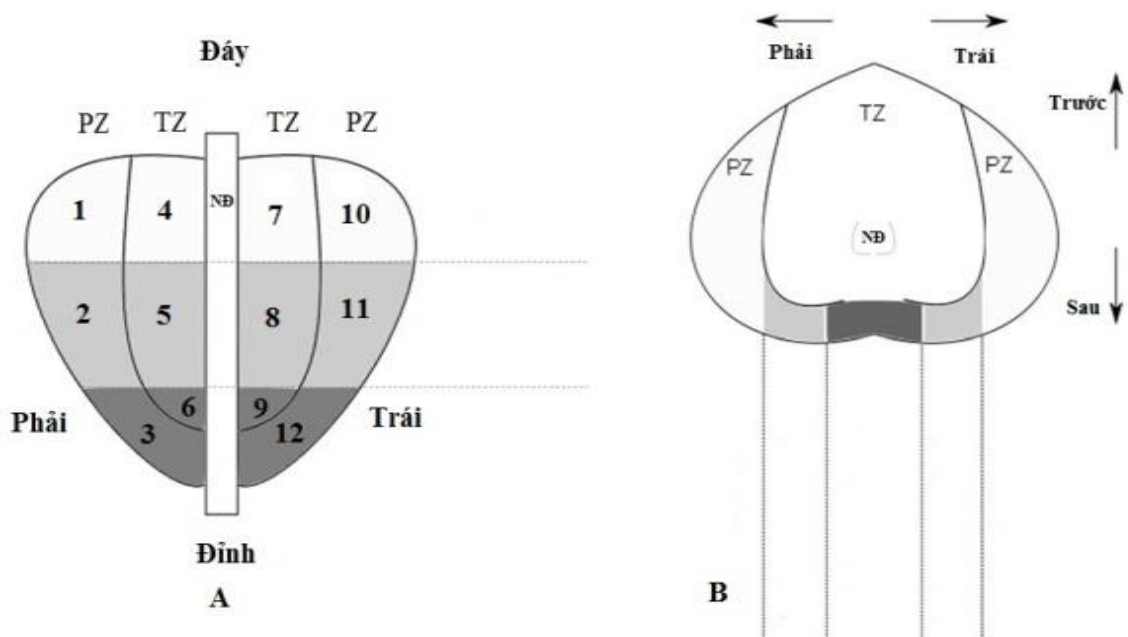
+ Phần đáy tuyến tiền liệt: sinh thiết mỗi bên 2 mẫu bao gồm các mẫu số 1, 4, 7, 10

+ Phần giữa tuyến tiền liệt sinh thiết mỗi bên 2 mẫu bao gồm các mẫu số 2, 5, 8, 11

+ Phần đỉnh tuyến tiền liệt sinh thiết mỗi bên 2 mẫu bao gồm các mẫu số: 3, 6, 9, 12.

Bên phải ký hiệu (I): 1, 2, 3, 4, 5, 6

Bên trái ký hiệu (II): 7, 8, 9, 10, 11, 12.



Hình 2.3. Sơ đồ vị trí 12 mẫu sinh thiết TTL

- Ghi chép thủ thuật – hình ảnh TTL qua siêu âm trực tràng vào hồ sơ:
 - + Theo dõi toàn trạng bệnh nhân: Mạch, HA, nhịp thở: trước, trong và ngay sau sinh thiết
 - + Theo dõi tai biến – biến chứng và xử trí:
 - Chảy máu hậu môn:
 - Đau.
 - + Gửi giải phẫu bệnh 12 mẫu sinh thiết
 - + Chuyển BN về khoa theo dõi: Tình trạng đau, chảy máu hậu môn, tình trạng đi tiểu sau sinh thiết.
 - + Các mẫu sinh thiết được đọc kết quả tại khoa Giải phẫu bệnh bệnh viện Việt Đức:

2.3.1.3.5. Quy trình kỹ thuật xử lý mẫu sinh thiết.

Bước 1. Cố định bệnh phẩm:

- Bệnh phẩm sau khi lấy ra khỏi kim sinh thiết được cố định ngay vào lọ có đựng dung dịch Formol đậm trung tính 10%. Thể tích dung dịch gấp ít nhất trên 10 lần thể tích bệnh phẩm.

- Các mẫu sinh thiết lấy tại các vị trí khác nhau cần phải được cho vào các lọ khác nhau, có ghi rõ tên tuổi, số hồ sơ, và vị trí sinh thiết.

- Thời gian cố định bệnh phẩm tối thiểu 4h và không nên quá 24h, tránh ảnh hưởng quá trình nhuộm các kỹ thuật sau này như Hóa mô miễn dịch.

Bước 2. Pha bệnh phẩm và chuyển đúc:

- Khi pha bệnh phẩm phải đo chiều dài, đếm số mảnh, nếu cần vẽ lại hình dáng bệnh phẩm vào giấy chỉ định.

- Bệnh phẩm ở các lọ khác nhau phải pha vào các khuôn đúc khác nhau, ghi rõ số mảnh, số tiêu bản.

- Chuyển và đúc bệnh phẩm lưu ý phải tạo mặt phẳng tốt nhất và đều nhau.

Bước 3. Cắt nhuộm:

- Cắt bệnh phẩm bằng máy cắt lát tiêu bản vi thể, độ dày mỗi lát cắt khoảng 3 micromet, đảm bảo lát cắt không bị nhăn, gấp nếp hay rách.

- Nhuộm Mô bệnh học theo phương pháp H.E, gán lamén cho tiêu bản.

Bước 4. đọc tiêu bản, nhận xét đánh giá chất lượng tiêu bản. Chỉ định thêm các xét nghiệm cần thiết như nhuộm PAS, hay Hóa mô miễn dịch.

2.3.1.3.6. Đọc kết quả sinh thiết.

Đọc kết quả giải phẫu bệnh tại khoa giải phẫu bệnh Bệnh viện Việt Đức.

- Vị trí mẫu sinh thiết có tế bào ung thư
- Tổng số mẫu sinh thiết có tế bào ung thư
- Điểm Gleason.

2.3.2. Đánh giá kết quả

2.3.2.1. Lâm sàng

* Tuổi theo nhóm bệnh nhân nghiên cứu, nhóm bệnh nhân ung thư.

Tuổi của BN được chia ra các nhóm như sau:

- Nhóm tuổi < 50.
- Nhóm tuổi trong khoảng 50 - 59.

- Nhóm tuổi trong khoảng 60 - 69.
- Nhóm tuổi trong khoảng 70 - 79.
- Nhóm tuổi ≥ 80 .

**. Lý do đến viện:*

- Triệu chứng rối loạn đường tiểu dưới (Đái khó, đái buốt, đái rắt, đái đêm, đái máu...)
- Bí đái.
- PSA cao.
- Đi khám bệnh khác xét nghiệm vô tình nghi UT/TTL.

**. Thăm trực tràng.*

- Kết quả theo nhóm bệnh nhân nghiên cứu, nhóm bệnh nhân ung thư.
- Kết quả theo kết quả giải phẫu bệnh và giá trị PSA khi thăm trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt
- Kết quả theo kết quả giải phẫu bệnh và giá trị PSA khi thăm trực tràng tuyến tiền liệt bình thường.
- Tính độ nhạy, độ đặc hiệu của thăm khám TTL qua trực tràng đối với chẩn đoán UT/TTL.

2.3.2.2. Kết quả cận lâm sàng.

❖ Kết quả siêu âm tuyến tiền liệt:

* Siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng: Mô tả đặc điểm hình ảnh tuyến tiền liệt trên siêu âm:

- Ước lượng thể tích TTL: $V(\text{cm}^3) = (H \times L \times E)/2$ (Chiều cao, chiều dài, chiều rộng)
- Tính trọng lượng tuyến tiền liệt gram (g) $1 (\text{cm}^3) = 1 \text{ g}$
- Nghi ung thư tuyến tiền liệt: Ổ giảm âm, TTL mất cân xứng, phá vỡ bao tuyến, xâm lấn tổ chức quanh tuyến, xâm lấn túi tinh - bàng quang, hạch...
- Không nghi ung thư: TTL cân đối, ranh giới vỏ bao rõ....

❖ Kết quả xét nghiệm đánh giá chức năng thận qua xét nghiệm creatinin huyết thanh:

- Không suy thận: Creatinin $< 110 \mu\text{mol/l}$
- Suy thận độ I: Creatinin $110 - 130 \mu\text{mol/l}$.
- Suy thận độ II: $130 - 299 \mu\text{mol/l}$
- Suy thận độ IIIa: $300 - 499 \mu\text{mol/l}$
- Suy thận độ IIIb: $500 - 900 \mu\text{mol/l}$
- Suy thận độ IV: $\geq 900 \mu\text{mol/l}$

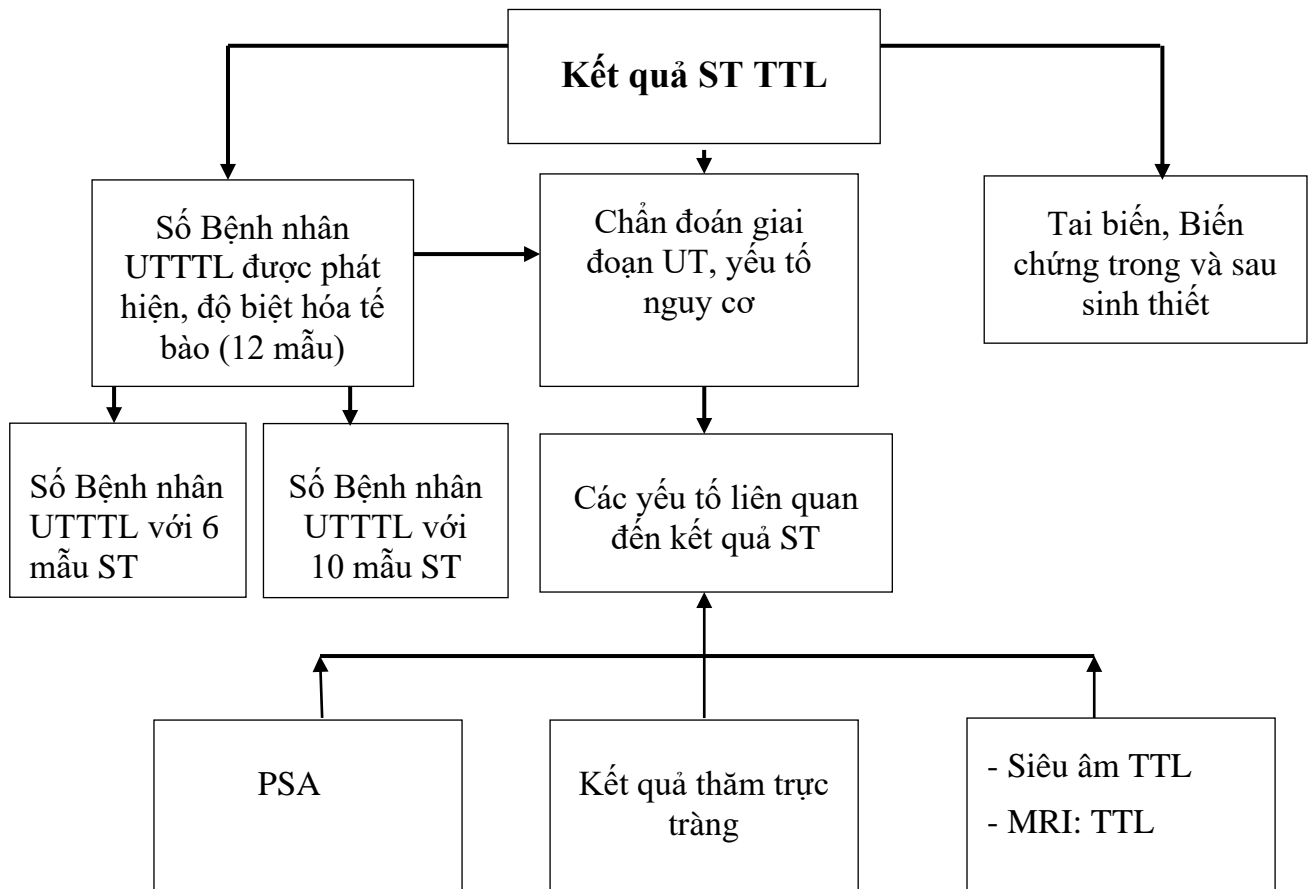
❖ Kết quả xét nghiệm nước tiểu.

- Tổng phân tích nước tiểu: HC, BC, Protein trong nước tiểu
- Cây nước tiểu: Trường hợp có biểu hiện nhiễm trùng trên lâm sàng:
 - + Dương tính: Kết quả cấy máu có vi khuẩn, tổng phân tích nước tiểu có BC $> 10000 \text{ BC/ml}$; Nitrit (+)
 - + Âm tính: Kết quả cấy nước tiểu không có vi khuẩn, tổng phân tích nước tiểu không có bạch cầu, Nitrit (-).

❖ Kết quả theo xét nghiệm PSA.

- Kết quả theo nhóm giá trị PSA toàn phần
 - $\text{PSA} < 10 \text{ ng/ml}$
 - $10 \leq \text{PSA} \leq 20 \text{ ng/ml}$
 - $\text{PSA} > 20 \text{ ng/ml}$
- Kết quả theo tỉ lệ PSA tự do/ PSA toàn phần (f PSA/tPSA) ở những bệnh nhân có PSA $< 10 \text{ ng/ml}$.
 - $f \text{ PSA/tPSA} \leq 0,1$
 - $0,1 < f \text{ PSA/tPSA} \leq 0,25$
 - $f \text{ PSA/tPSA} > 25$.
- Kết quả theo mật độ PSAD (PSA density).
 - $\text{PSAD} < 0,15$
 - $\text{PSAD} > 0,15$

2.3.2.3. Đánh giá kết quả sinh thiết.



+ Ung thư tuyến tiền liệt

+ Tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính

+ Tăng sinh tuyến tiền liệt kèm viêm tuyến tiền liệt

+ Tân sản biểu mô độ thấp (Low PIN)

+ Tân sản biểu mô độ cao (High PIN)

- Trường hợp kết quả có ung thư tuyến tiền liệt thì ghi nhận kết quả ở từng mẫu sinh thiết theo vị trí đánh số từ 1-12.

1. Số bệnh nhân phát hiện ung thư

2. Số mẫu theo từng vị trí sinh thiết phát hiện tế bào ung thư.

3. Tổng số mẫu sinh thiết phát hiện tế bào ung thư trên mỗi bệnh nhân

4. Đánh giá số bệnh nhân ung thư được phát hiện với 6 mẫu tiêu chuẩn, với 10 mẫu và với 12 mẫu trên cùng một bệnh nhân.

- Đánh giá kết quả sinh thiết 6 mẫu chỉ lấy kết quả giải phẫu bệnh ở những tập hợp mẫu sinh thiết vị trí 4,5,6 (thùy phải) và 7,8,9 (thùy trái),

- Đánh giá kết quả sinh thiết 10 mẫu bao gồm tập hợp các mẫu ở những tập hợp mẫu sinh thiết vị trí 1,2,4,5,6 (thùy phải) và 7,8,9,10,11.

- Đánh giá kết quả 12 mẫu lấy kết quả giải phẫu bệnh đủ 12 mẫu.

2.3.2.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sinh thiết.

- Liên quan kết quả siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng

- Liên quan kết quả thăm trực tràng

- Liên quan giá trị PSA.

- Liên quan kết quả chụp CHT

2.3.2.5. Tính độ biệt hóa tế bào ung thư theo thang điểm Gleason

- Gleason từ 2-4 biệt hoá tốt

- Gleason từ 5-7 biệt hoá trung bình

- Gleason từ 8-10 biệt hoá kém.

2.3.2.6. Chẩn đoán giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt

- Giai đoạn I:

- Giai đoạn II

- Giai đoạn III

- Giai đoạn IV

2.3.2.7. Phân nhóm yếu tố nguy cơ

- Giai đoạn khu trú:

- + Nhóm nguy cơ cao

- + Nhóm nguy cơ trung bình

- + Nhóm nguy cơ thấp

- Giai đoạn tiền triển tại chỗ
- Giai đoạn di căn

2.3.2.8. *Tai biến và biến chứng*

- Chảy máu hậu môn – trực tràng.
- Nhiễm trùng tầng sinh môn:
 - + Sốt
 - + Apxe hậu môn trực tràng
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
- Viêm tuyến tiền liệt cấp: Sốt, đái buốt, đái rắt, cấy nước tiểu có vi khuẩn hoặc không.
- Đái máu đại thể.

2.3.2.9. *Cảm giác đau của bệnh nhân sau ST*

Sử dụng bảng đánh giá mức độ đau "Pain scale" là thước đo mức độ hoặc tính chất đau của bệnh nhân.

- 0- Không đau.
- 1- Đau rất là nhẹ, hầu như không cảm nhận và nghĩ đến nó, thỉnh thoảng thấy đau nhẹ.
- 2- Đau nhẹ, thỉnh thoảng đau nhói mạnh.
- 3- Đau làm người bệnh chú ý, mất tập trung trong công việc, có thể thích ứng với nó.
- 4- Đau vừa phải, bệnh nhân có thể quên đi cơn đau nếu đang làm việc.
- 5- Đau nhiều hơn, bệnh nhân không thể quên đau sau nhiều phút, bệnh nhân vẫn có thể làm việc.
- 6- Đau vừa phải nhiều hơn, ảnh hưởng đến các sinh hoạt hàng ngày, khó tập trung.
- 7- Đau nặng, ảnh hưởng đến các giác quan và hạn chế nhiều đến sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân. Ảnh hưởng đến giấc ngủ.

8- Đau dữ dội, hạn chế nhiều hoạt động, cần phải nỗ lực rất nhiều.

9- Đau kinh khủng, kêu khóc, rên rỉ không kiểm soát được.

10- Đau không thể nói chuyện được, nằm liệt giường và có thể mê sảng.



0 - 1: không đau; 2 -3 đau nhẹ; 4-5 đau trung bình; 6- 7 đau vừa;

8-9 đau nhiều; 10 đau dữ dội

2.3.2.10. Tình trạng đi tiểu sau sinh thiết (NB tự đi tiểu được)

- Đái khó tăng lên:

Bệnh nhân sau sinh thiết đi tiểu khó, phải rặn, dòng tiểu yếu, khám cầu bàng quang không sờ thấy.

- Bí đái: Trước sinh thiết người bệnh đi tiểu được, sau sinh thiết đi tiểu khó, phải rặn không có dòng tiểu, khám cầu bàng quang (+), BN phải đặt thông tiểu.

- Không thay đổi.

2.3.3. Phương pháp điều trị UTTL sau sinh thiết

* Điều trị triệt căn.

- Cắt TTL tận gốc

- Xạ trị.

* Triệt Androgen

- Cắt tinh hoàn 2 bên

- Liệu pháp Hormon

* Điều trị triệu chứng.

Cắt TTL nội soi hoặc mổ dẫn lưu bàng quang.

+ Theo dõi tích cực

+ Không điều trị.

* Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật

- Số BN ung thư

- Số BN không ung thư

2.4. Các bước nghiên cứu

Quá trình nghiên cứu được tiến hành theo sơ đồ:

Bước 1: Thu thập thông tin hành chính về người bệnh, xét nghiệm máu, nước tiểu, siêu âm, chẩn đoán hình ảnh, từ đó lựa chọn bệnh nhân có chỉ định sinh thiết.

Bước 2. Chuẩn bị bệnh nhân trước sinh thiết (Đại tràng, kháng sinh toàn thân)

Bước 3: Tiến hành sinh thiết tuyến tiền liệt cho bệnh nhân qua trực tràng với 12 mẫu hệ thống theo sơ đồ.

Bước 4: Gửi các mẫu đã sinh thiết theo số đã đánh dấu đến khoa Giải phẫu bệnh để đọc kết quả

Bước 5: Sau sinh thiết khoảng 30 phút, chuyển bệnh nhân về khoa điều trị, theo dõi các biến chứng có thể xảy ra.

Bước 6: Xem kết quả GPB ung thư hay không ung thư theo từng mẫu, tập hợp mẫu.

Bước 7: Đối với bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật (BN ung thư hay không ung thư), thu thập kết quả giải phẫu bệnh sau mổ và đối chiếu với kết quả sinh thiết.

Bước 8: Phân tích và xử lý số liệu.

2.5. Phân tích số liệu

Các số liệu được xử lý theo chương trình SPSS 16.0.

Sử dụng các thuật toán: χ^2 , tính tỉ lệ phần trăm, so sánh giá trị trung bình.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 10/2015 đến tháng 4/2017, tổng cộng có 120 bệnh nhân được sinh thiết TTL 12 mẫu theo tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của đề tài.

3.1. Các yếu tố chỉ định sinh thiết.

3.1.1. Thăm trực tràng

Bảng 3.1: Kết quả thăm khám TTL qua trực tràng

Thăm trực tràng	Số lượng	Tỷ lệ %
Bình thường	93	77,50
Nghi ngờ UT	27	22,50
Tổng	120	100,00

Nhận xét:

Thăm trực tràng phần lớn (77,5%) các bệnh nhân thăm khám tuyến tiền liệt qua trực tràng là bình thường.

3.1.2. Giá trị PSA

Bảng 3.2: Nồng độ PSA huyết thanh

PSA (ng/ml)	Số lượng	Tỷ lệ %
< 10	17	14.2
10 – 20	54	45.0
> 20	49	40.8
Tổng	120	100.0
[PSA]	3,89 - 105,7 ng/ml.	
PSA trung bình	24,79 ± 2,09 ng/ml	

Nhận xét:

Giá trị PSA toàn phần trung bình của nhóm nghiên cứu tương đối thấp là $24,79 \pm 2,09$ ng/ml nhỏ nhất là 3,89 ng/ml, lớn nhất là 105,7 ng/ml. Có 14,2% số BN có PSA < 10 ng/ml,

3.1.3. Siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng (SATTL)

Bảng 3.3: Kết quả SATTL qua trực tràng

Siêu âm TTL qua trực tràng	Số BN	Tỷ lệ %
Nghi UT	62	51,67
Không nghi UT	58	48,33
Tổng	120	100

Nhận xét:

SATTL phát hiện 51,67% tổn thương nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt,

3.1.4. Kết quả chụp cộng hưởng từ tuyến tiền liệt.

Bảng 3.4: Kết quả cộng hưởng từ

Kết quả chụp CHT	Số lượng	Tỷ lệ %
Nghi UT	42	79,2
Không nghi UT	11	20,8
Tổng	53	100

Nhận xét:

Có 53 trường hợp được chụp CHT tuyến tiền liệt, kết quả phần lớn có hình ảnh nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt (79,2%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng.

3.2.1. Tuổi bệnh nhân sinh thiết

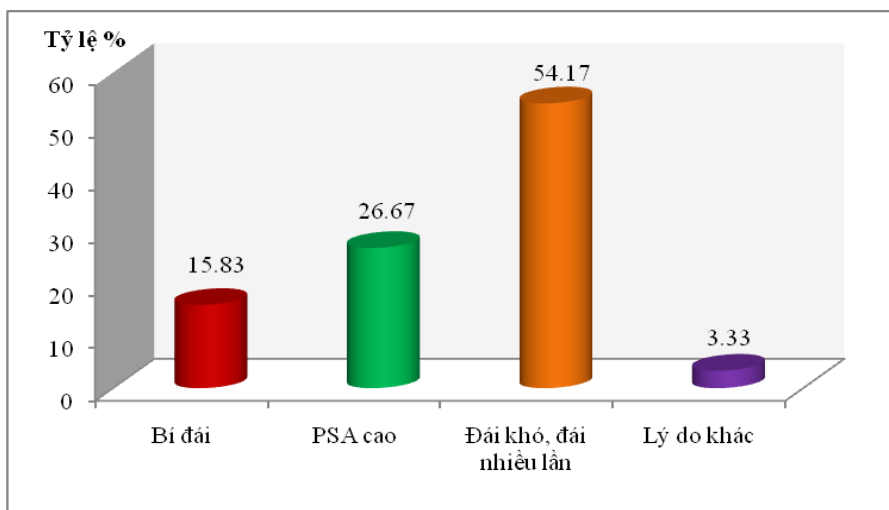
Bảng 3.5: Phân bố độ tuổi nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số lượng BN	Tỷ lệ %
< 50	1	0,83
50 - 59	14	11,67
60 – 69	45	37,50
70 – 79	46	38,33
≥ 80	14	11,67
Tổng	120	100

Nhận xét:

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $69,37 \pm 8,2$ trẻ tuổi nhất là 49 tuổi, cao nhất 87 tuổi, tập trung nhiều ở lứa tuổi từ 60-79 tuổi chiếm 75,83%.

3.2.2. Lý do vào viện



Biểu đồ 3.1: Lý do vào viện

Nhận xét:

Bệnh nhân vào viện với lý do chủ yếu là có rối loạn đường tiểu dưới chiếm 54,17%, PSA cao 32/120 (26,67%), lý do bí đái 15,83%.

3.2.3. Các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.6: Triệu chứng lâm sàng lúc vào viện

Triệu chứng	Số lượng BN	Tỷ lệ (%)
Đái khó	76	63,3
Bí đái	19	15,83
Đái đêm nhiều	41	34,2
Đái máu	5	4,23
Đái buốt, đái rất	15	12,71

Nhận xét: Phần lớn BN có đái khó (63,3%), bí đái chiếm tỉ lệ tương đối cao (15,82%).

3.3. Kết quả cận lâm sàng

3.3.1. Kết quả xét nghiệm nước tiểu

Bảng 3.7: Kết quả xét nghiệm nước tiểu

Xét nghiệm nước tiểu		Số lượng	Tỷ lệ %
BC (+)		24/104	23,07
HC (+)		25/104	24,04
Protein (+)		14/104	13,46
Cấy nước tiểu	VK (+)	4/63	2,3
	VK (-)	59/63	93,7

Nhận xét:

Có 24/104 BN (23,1%) có BC niệu (+), HC niệu 25/104 (24%) và Protein niệu (+) là 14 BN chiếm 13,5%. Trong 63 trường hợp nuôi cấy nước tiểu có 4 BN có vi khuẩn chiếm 2,3%.

3.3.2. Xét nghiệm đánh giá chức năng thận

Bảng 3.8: Đánh giá chức năng thận

Suy thận	Số lượng	Tỷ lệ %
Bình thường	104	86,67
Độ I	13	10,83
Độ II	2	1,67
Độ III b	1	0,83
Tổng	120	100

Nhận xét:

Bệnh nhân đến khám hầu hết chưa có biến chứng suy thận (86,67%), 10,83% suy thận độ 1, có 1 trường hợp suy thận độ IIIb và không có trường hợp suy thận độ 4.

3.3.3. Siêu âm TTL qua trực tràng

Trọng lượng tuyến tiền liệt

Bảng 3.9: Trọng lượng tuyến tiền liệt

Trọng lượng TTL	Số BN	Tỷ lệ (%)
< 30 gam	25	20,83
30-50	45	37,50
50-100	38	31,67
> 100	12	10,00
Tổng	120	100,00

Nhận xét:

BN có khối lượng tuyến tiền liệt chủ yếu nằm trong khoảng 30 - 50 gam là 37,5%, từ 50 - 100 g là 31,67%. P TTL trung bình là 51,74 g \pm 2,88, nhỏ nhất là 15 g và lớn nhất là 151g.

3.3.4. Kết quả xét nghiệm PSA

3.3.4.1. Giá trị tỉ lệ PSA tự do/ PSA toàn phần (fPSA/ tPSA) ở những bệnh nhân có PSA < 10 ng/ml

Bảng 3.10: Giá trị tỉ lệ fPSA/tPSA

f PSA/tPSA	Số lượng	Tỷ lệ %
$\leq 0,1$	2	11,76
0,1 - 0,25	9	52,94
$> 0,25$	6	35,30
Tổng	17	100%

Nhận xét:

Trong nhóm BN có PSA < 10 ng/ml, tỉ lệ f PSA/tPSA < 0,1 có 2 BN (11,76%), từ 0,1 – 0,25 là 52,94 và > 0,25 là 35,30%.

3.3.4.1. Mật độ PSA (PSA density)

Bảng 3.11. Mật độ PSA

PSAD	Số lượng	Tỉ lệ %
< 0,15	14	11,67
> 0,15	106	88,33
Tổng	120	100

Nhận xét:

Nhóm BN có mật độ PSA > 0,15 chiếm chủ yếu là 88,33%.

3.4. Kết quả sinh thiết TTL

3.4.1. Kết quả giải phẫu bệnh.

Bảng 3.12. Kết quả giải phẫu bệnh

Kết quả sinh thiết	Số lượng	Tỉ lệ %
Ung thư TTL	40	33,3
Quá sản lành tính	60	50
Quá sản lành tính kèm viêm TTL	18	15
Tân sản biểu mô độ thấp	1	0,83
Tân sản biểu mô độ cao	1	0,83
Tổng	120	100%

Nhận xét:

- Kết quả sinh thiết phát hiện 33,33% trường hợp ung thư TTL.
- 50% trường hợp quá sản lành tính, 15% bệnh nhân quá sản lành tính kèm theo có viêm tuyến tiền liệt, 0,83 trường hợp tân sản biểu mô độ thấp, 0,83% tân sản biểu mô độ cao.

3.4.2. Vị trí mẫu sinh thiết phát hiện tế bào UTTTL

- Bảng 3.13. Vị trí mẫu sinh thiết phát hiện tế bào UTTTL

Vị trí mẫu sinh thiết phát hiện có tế bào ung thư		Số lần	Tỉ lệ %
Vùng ngoại vi	Mẫu số 1	10	25,00
	Mẫu số 2	9	22,50
	Mẫu số 3	12	30,00
	Mẫu số 10	4	10,00
	Mẫu số 11	11	27,50
	Mẫu số 12	8	20,00
Vùng chuyển tiếp	Mẫu số 4	16	40,00
	Mẫu số 5	15	37,50
	Mẫu số 6	12	30,00
	Mẫu số 7	11	27,50
	Mẫu số 8	12	30,00
	Mẫu số 9	10	25,00
	Hầu hết có ung thư	6	15

- Nhận xét:

Trong số những mẫu (+) với tế bào ung thư gặp ở tất cả các vị trí. Trong số 34 BN kết quả GPB trả lời cụ thể từng số mẫu (+) với tế bào ung thư thì vùng ngoại vi có 54/130 lần có mẫu (+) chiếm tỉ lệ 41,5%), vùng chuyển tiếp có số mẫu (+) chiếm 58,5%.

3.4.3. Số mẫu sinh thiết phát hiện tế bào ung thư /BN (n=40)

Bảng 3.14. Số mẫu sinh thiết phát hiện tế bào UTTTL/BN

Số mẫu sinh thiết phát hiện tế bào ung thư/ BN	Số lượng BN(40)	Tỉ lệ %
1 mẫu	5	12,5
2 mẫu	4	10
3 mẫu	9	22,5
4 mẫu	3	7,5
5 mẫu	2	5
6 mẫu	6	15
7 mẫu	2	5
8 mẫu	0	0
9 mẫu	1	2,5
10 mẫu	2	5
11 mẫu	0	0
12 mẫu	0	0
Hầu hết có u	6	15
Tổng	40	100

Nhận xét:

Số BN ung thư tuyến tiền liệt có 3 mẫu (+) là 9 BN chiếm 22,5%, hầu hết có tế bào ung thư chiếm 15%, 6 mẫu (+) 15%, 1 mẫu (+) 12,5%, số BN có 1,2 mẫu (+) lần lượt là 12,5%, 10%.

3.4.3.1. Kết quả sinh thiết theo vị trí sinh thiết 6 mẫu tiêu chuẩn.

Bảng 3.15. Kết quả sinh thiết theo vị trí 6 mẫu tiêu chuẩn

Kết quả sinh thiết	Số lượng	Tỉ lệ %
Bệnh nhân ung thư	34	28,3
Bệnh nhân không ung thư	84	70
PIN cao	1	0,83
PIN thấp	1	0,83
Tổng	120	100

Nhận xét:

Trong 120 bệnh nhân được sinh thiết 12 mẫu, nếu lấy số mẫu là 6 theo mô hình sinh thiết 6 mẫu thì có 34 BN ung thư tuyến tiền liệt chiếm 28,33% số bệnh nhân sinh thiết giảm 6 người bệnh (4,16%) so với phương pháp sinh thiết 12 mẫu, giảm 15% (34/40) số BN phát hiện ung thư.

3.4.3.2. Kết quả giải phẫu bệnh theo vị trí sinh thiết 10 mẫu

Bảng 3.16. Kết quả sinh thiết theo 10 mẫu

Kết quả sinh thiết	Số lượng	Tỉ lệ %
Bệnh nhân ung thư	39	32,50
Bệnh nhân không ung thư	79	65,84
PIN cao	1	0,83
PIN thấp	1	0,83
Tổng	120	100

Nhận xét:

Kết quả giải phẫu bệnh theo vị trí mẫu sinh thiết 10 mẫu phát hiện 39 BN ung thư tuyến tiền liệt chiếm 32,5% giảm 1 người bệnh (0,83%) so với phương pháp sinh thiết 12 mẫu, giảm 2,5% (39/40) số BN phát hiện ung thư.

3.3.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả sinh thiết.

3.3.4.1 Mối liên quan giữa kết quả sinh thiết với kết quả thăm trực tràng

Bảng 3.17: Đối chiếu kết quả sinh thiết với kết quả thăm trực tràng

Thăm trực tràng	Kết quả sinh thiết		Tổng	p
	Ung thư	Không UT		
Nghi UT	15	12	27	0,02
Không nghi UT	25	68	93	
Tổng	40	80	120	

Nhận xét:

Thăm trực tràng nghi ngờ ung thư TTL là 27/120 BN và sinh thiết phát hiện 15/40 BN (55,55%) trường hợp UT TTL. Kết quả thăm khám TTL qua trực tràng nghi ngờ UT TTL có liên quan đến kết quả sinh thiết tăng tỉ lệ phát hiện ung thư TTL có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

- Tính độ nhạy, độ đặc hiệu của chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt qua thăm trực tràng:

$$+ \text{Độ nhạy } P(A/B) = 15/(15+25) = 37,5\%$$

$$+ \text{Độ đặc hiệu } P(\bar{A}/\bar{B}) = 68/(68+12) = 85\%$$

$$+ \text{Giá trị chẩn đoán } P(D) = 15/(15+12) = 55,55\%$$

3.3.4.1.1. *Mối liên quan giữa kết quả sinh thiết với kết quả thăm trực tràng có bất thường theo giá trị PSA.*

Bảng 3.18. Kết quả sinh thiết khi thăm trực tràng bất thường theo giá trị PSA

Kết quả ST khi DRE bất hường PSA (ng/ml)	Ung thư	Không ung thư	Tổng
PSA ≤10	1 (6,7%)	6 (50%)	7 (25,9%)
10 <PSA ≤ 20	4 (26,7)	3 (25%)	7 (25,9%)
PSA > 20	19 (66,6%)	3 (25%)	13 (48,2%)
Tổng	15	12	27
P	0,027		

Nhận xét:

Trong số bệnh nhân thăm trực tràng có bất thường kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt có mối liên quan với giá trị PSA tăng có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

3.3.4.1.1. *Mối liên quan giữa kết quả sinh thiết với kết quả thăm trực tràng bình thường theo giá trị PSA*

Bảng 3.19. Kết quả sinh thiết khi thăm trực tràng bình thường theo giá trị PSA

Kết quả ST khi DRE bình thường PSA (ng/ml)	Ung thư TTL	Không ung thư	Tổng
PSA ≤10	1 (4%)	9 (13,2%)	10(10,8%)
10 <PSA ≤ 20	11(44%)	36(52,9%)	47(49,5%)
PSA > 20	13(52%)	23(33,9%)	36(38,7%)
Tổng	25	68	93
P	0,19		

Nhận xét:

Trong số bệnh nhân thăm trực tràng TTL bình thường, kết quả sinh thiết thấy tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt khi giá trị PSA tăng tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $P > 0,05$.

3.3.4.2. *Mối liên quan giữa kết quả sinh thiết với kết quả siêu âm qua trực tràng.*

- *Kết quả sinh thiết với trọng lượng TTL*

Bảng 3.20. Đánh giá kết quả sinh thiết với trọng lượng TTL

Khối lượng TTL	Kết quả ST		Tổng
	Ung thư	Không UT	
< 30 g	17(42,5%)	8(10%)	25
30 – 50 g	13(32,5%)	32(40%)	45
50 – 100 g	10(25%)	28(35%)	38
>100 g	0	12(15%)	0
Tổng	40 (100%)	80(100%)	120
P	0,004		

Nhận xét:

Tỷ lệ ung thư cao nhất ở nhóm NB có trọng lượng tuyến tiền liệt nhỏ hơn 30 g (41,03%), sau đó ở nhóm có P tuyến tiền liệt từ 30 – 50 g (32,5%) và giảm xuống 25% khi trọng lượng TTL từ 50 – 100 gam. Qua đó cho thấy có mối liên quan giữa trọng lượng tuyến tiền liệt càng nhỏ thì kết quả sinh thiết phát hiện ung thư càng cao có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Kết quả sinh thiết với kết quả siêu âm trực tràng chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.

Bảng 3.21. Đối chiếu kết quả sinh thiết với kết quả SATT

SA tuyến tiền liệt qua trực tràng	Kết quả sinh thiết		Tổng	p = 0,006
	Ung thư	Không Ung thư		
Nghi UT	29(72,5%)	33(41,3%)	62	
Không nghi UT	11(27,5%)	47 (57,7%)	58	
Tổng	40	80	120	

Nhận xét:

Kết quả sinh thiết phát hiện 72,5% bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt trong nhóm bệnh nhân có siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng nghi ngờ ung thư và giảm xuống 17,5% ở nhóm siêu âm trực tràng, có mối liên quan giữa sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt và những bệnh nhân siêu âm trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa với $p < 0,05$

Tính độ nhạy, độ đặc hiệu của siêu âm TTL qua trực tràng phát hiện ung thư.

$$\text{Độ nhạy } P(A/B) = 29/(29+11) = 72,50\%$$

$$\text{Độ đặc hiệu } P(\bar{A}/\bar{B}) = 47/(47+33) = 58,75\%$$

$$\text{Giá trị chẩn đoán } P(D) = 29/(29+33) = 46,77\%$$

3.3.4.3. *Mối liên quan giữa kết quả sinh thiết với kết quả chụp CHT.*

Bảng 3.22. Kết quả sinh thiết với kết quả chụp CHT

Chụp CHT	Kết quả sinh thiết		Tổng	P
	Ung thư	Không UT		
Nghi UT	18	24	42	0,5
Không nghi UT	3	8	11	
Tổng	21	32	53	

Nhận xét:

Trong 42 BN được chụp CHT có nghi ngờ ung thư TTL, kết quả ST phát hiện 18 bệnh nhân UT TTL chiếm 42,85%, không có mối liên quan giữa kết quả chụp CHT nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt với kết quả sinh thiết phát hiện UT TTL với $P > 0,05$.

Giá trị của chụp Cộng hưởng từ phát hiện UT TTL là

$$\text{Độ nhạy } P(A/B) = 18/(18+3) = 85,71\%$$

$$\text{Độ đặc hiệu } P(\bar{A}/B) = 8/(8+24) = 25\%$$

$$\text{Giá trị chẩn đoán } P(D) = 18/(18+24) = 42,85\%$$

3.3.4.4. Mối liên quan giữa kết quả sinh thiết với giá trị PSA

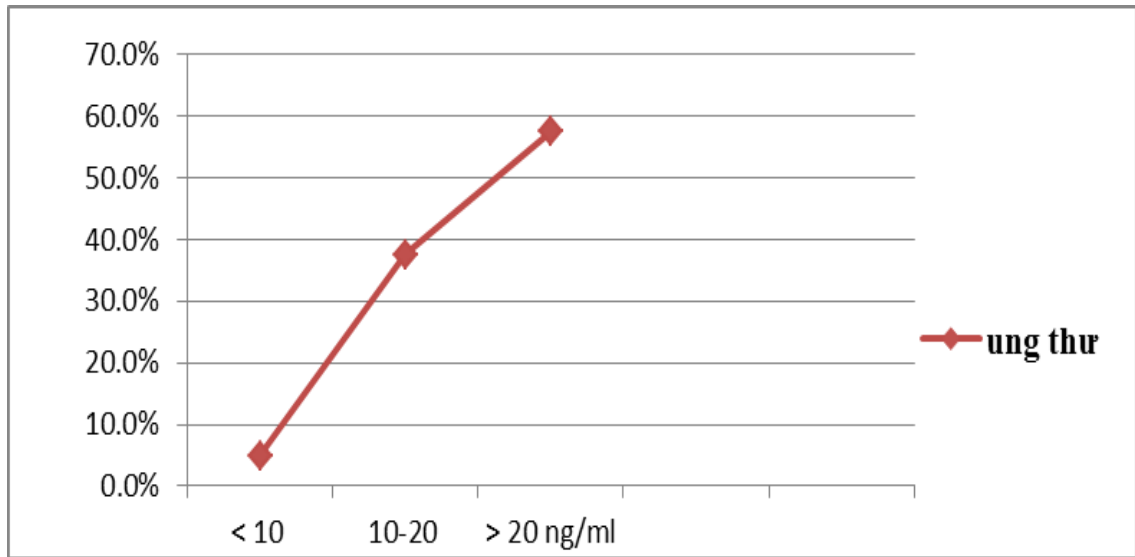
3.3.4.4. 1. Kết quả sinh thiết TTL với giá trị PSA toàn phần

Bảng 3.23. So sánh kết quả ST với giá trị PSA

PSA(ng/ml) Kết quả	< 10		10 - 20		> 20		Tổng	
	n	Tỉ lệ %	n	Tỉ lệ %	n	Tỉ lệ %	N	Tỉ lệ
Ung thư	2	5	15	37,5	23	57,5	40	100
QSLT	15	18,99	37	46,83	26	32,91	78	100
PIN thấp		0	1	100	0		1	100
PIN cao			1	100			1	
Tổng	17	14,17	54	45	49	40,83	120	100
P	0,049							

Nhận xét:

Ung thư TTL phát hiện hiện ở nhóm người bệnh có PSA < 10 ng/ml là 5% sau tăng lên 37,5% ở nhóm có PSA từ 10 – 20 ng/ml và tăng cao nhất ở nhóm người bệnh có PSA > 20 ng/ml là 46,94% số BN phát hiện UTTL, có mối liên quan giữa giá trị PSA tăng và kết quả sinh thiết phát hiện ung thư TTL tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ ung thư theo nhóm tPSA

3.3.4.4.2. Kết quả sinh thiết với mật độ PSA (PSAD)

Bảng 3.24: Liên quan giữa kết quả sinh thiết với PSAD

PSAD	Kết quả sinh thiết				Tổng
	Ung thư	QSLT	PIN cao	PIN thấp	
≤ 0,15	0	16(20,51%)	0	0	16
> 0,15	40 (100%)	62(79,49%)	1	1	104
Tổng	40	78	1	1	120
P	0,019				

Nhận xét:

Tỷ lệ ung thư ở nhóm BN có PSAD $\geq 0,15$ là 100%. Có mối liên quan giữa PSAD $> 0,15$ với tăng tỉ lệ sinh thiết phát hiện UTTTL với $p < 0,05$.

3.3.5. Đánh giá độ ác tính UTTTL theo thang điểm Gleason

Bảng 3.25. Phân nhóm BN UTTTL theo thang điểm Gleason

Gleason	Số lượng	Tỉ lệ %
2-6	7	17,5
7	17	42,5
8-10	16	40
Tổng	40	100

Nhận xét:

Bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có độ ác tính thấp 17,5%, độ ác tính trung bình 42,5% và bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có độ ác tính ác tính cao là 40%.

Bảng 3.26. Liên quan giữa độ ác tính của ung thư với giá trị PSA

Gleason PSA(ng/ml)	2- 6		7		8-10		Tổng	
	N	TL %	N	TL%	N	TL %	N	TL %
< 10	1	14,2	1	6	0	0	2	5
10 - 20	4	57,1	6	35,2	5	31,3%	15	42,5
> 20	2	42,8	10	58,8	11	68,7%	23	52,5
Tổng	7	100	17	100	16	100	40	100
P	0,36							

Nhận xét:

Trong nhóm bệnh nhân ung thư có độ ác tính thấp, số người bệnh có PSA từ 10- 20 ng/ml chiếm tỉ lệ cao nhất (57,1%), ở nhóm có độ ác tính trung bình và cao, có sự gia tăng khi bệnh nhân có giá trị PSA tăng theo các nhóm, từ 6%, 35,2%, 58,8% (nhóm Gleason = 7) và 0%, 31,3%, 68,7 (nhóm Gleason 8-10), tuy nhiên sự gia tăng này không có ý nghĩa thống kê.

3.3.6. Chẩn đoán giai đoạn của nhóm ung thư

Bảng 3.27: Giai đoạn của nhóm bệnh nhân ung thư

Chẩn đoán giai đoạn	Số lượng	Tỉ lệ %
Giai đoạn I	3	7,5
Giai đoạn II	24	60
Giai đoạn III	6	15
Giai đoạn IV	7	17,5
Tổng	40	100

Nhận xét:

Bệnh nhân UTTL ở giai đoạn II là chủ yếu chiếm 60%, giai đoạn I là 7,5%, giai đoạn III 15% và giai đoạn IV 17,5%.

Bảng 3.28. Liên quan giữa giai đoạn ung thư và giá trị PSA

Giá trị PSA	Giai đoạn ung thư				Tổng
	I	II	III	IV	
< 10	0	2 (8,3%)	0	0	2
10 - 20	2(66,7%)	10(41,7%)	2(33,33%)	1(14,3%)	15
> 20	1(33,3%)	12(50%)	4(66,67%)	6(85,7%)	23
Tổng	3	24	6	7	40
P	0,57				

Nhận xét:

Ở nhóm ung thư giai đoạn II, III, IV có sự liên quan giữa giai đoạn muộn của ung thư với giá trị PSA cao (ở nhóm ung thư giai đoạn III, nhóm người bệnh có PSA từ < 10 là 0 %, từ 10-20 ng/ml là 33,33% và ở nhóm > 20 ng/ml là 66,67%. Ở nhóm ung thư giai đoạn IV, nhóm bệnh nhân có PSA từ 10 -20 là 14,3% tăng lên 85,7% ở nhóm có PSA > 20 ng/ml) tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $P > 0,05$.

3.4. Phân nhóm yếu tố nguy cơ BN ung thư tuyến tiền liệt

Bảng 3.29. Phân nhóm nguy cơ của BN UTTL theo EAU 2016 [30]

	Giai đoạn khu trú			Tiến triển tại chỗ	Di căn	Tổng
	Nguy cơ thấp	Nguy cơ TB	Nguy cơ cao			
N	0	12	15	11	2	40
Tỉ lệ	0%	44,44%	55,56%	27,5%	5%	100%
	27 (67,5%)					

Nhận xét:

- Ở giai đoạn khu trú, nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao 15/27 (55,56%) nhóm nguy cơ trung bình 44,44%, không có nhóm nguy cơ thấp.
- Giai đoạn tiến triển tại chỗ có 11 trường hợp chiếm tỉ lệ 27,5%.
- Giai đoạn di căn có 2 trường hợp (5%).

3.5. Tai biến và biến chứng

3.5.1. Các tai biến, biến chứng của thủ thuật STTTL

Bảng 3.30. Các tai biến, biến chứng của thủ thuật STTTL

Biến chứng		n	Tỷ lệ (%)
Không có biến chứng		86	71,7
Biến chứng	Chảy máu hậu môn - trực tràng	12	10
	Đái máu đại thể	19	15,8
	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	9	7,5
	Nhiễm khuẩn huyết	1	0,83
	Bí đái sau sinh thiết	5	4,16

Nhận xét:

Có 86 trường hợp (71,7%) không xảy ra biến chứng sau sinh thiết. Có 15,8% bị đái máu, chủ yếu là nước tiểu hồng, 10% BN bị chảy máu hậu môn trực tràng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu 7,5%, 0,83% bị nhiễm khuẩn huyết và 4,16 BN bị bí đái sau sinh thiết.

3.5.2. Cảm giác đau sau ST

Bảng 3.31. Cảm giác đau sau ST

Điểm đau	Mức độ đau	n	Tỷ lệ %
0-1	Không đau	0	0
2-3	Đau ít	94	78,33
4-5	Đau trung bình	23	19,17
6-7	Đau vừa	3	2,5
8-9	Đau nhiều	0	0
10	Đau dữ dội	0	0
Tổng		120	100

Nhận xét:

Chủ yếu bệnh nhân cảm giác đau ít là 78,33%, đau trung bình 19,17%, và đau vừa là 2,5%, không có bệnh nhân đau nhiều và đau dữ dội.

3.6. Phương pháp điều trị sau sinh thiết

3.6.1. Các phương pháp điều trị với BN sau sinh thiết

3.6.1.1. Bệnh nhân có kết quả GPB không ung thư

Bảng 3.32. Các phương pháp điều trị BN không ung thư

Phương pháp điều trị	Số lượng	Tỉ lệ %
Nội khoa	49	61,25
Cắt tuyến tiền liệt nội soi	27	33,75
Mổ bóc tuyến tiền liệt	4	5
Tổng	80	100.0

Nhận xét:

Đa số BN điều trị nội khoa 49/80 (61,25%), cắt nội soi 35,75%, mổ bóc tuyến tiền liệt 5%.

3.6.1.2. Các phương pháp điều trị bệnh nhân Ung thư tuyến tiền liệt

Bảng 3.33. Các phương pháp điều trị bệnh nhân UTTL

Phương pháp điều trị	Số lượng	Tỉ lệ %
Cắt TTL tận gốc	9	22,5
Cắt TTL tận gốc + Hormon	2	5
Xạ trị + Hormon	2	5
Cắt tinh hoàn đơn thuần	5	12,5
Cắt TTL nội soi + Cắt tinh hoàn	9	22,5
Mổ DL bàng quang + Hormon	1	2,5
Liệu pháp Hormon đơn thuần	3	7,5
Theo dõi	1	2,5
Từ chối điều trị	8	20
Tổng	40	100

Nhận xét:

Số BN được điều trị triệt căn (cắt tuyến tiền liệt tận gốc) là 11 BN chiếm 27,5%, xạ trị 5%, triệt Adrogen (cắt tinh hoàn đơn thuần) 12,5%, điều trị triệu chứng kèm theo cắt tinh hoàn (cắt TTL nội soi) 22,5%, liệu pháp Hormon đơn thuần 7,5%, từ chối điều trị chiếm tỉ lệ tương đối cao 20%.

3.6.1.2. *Kết quả GPB sau mổ ở những bệnh nhân được điều trị ngoại khoa.*

Bảng 3.34. Kết quả GPB bệnh nhân không ung thư và BN ung thư điều trị ngoại khoa

Kết quả sinh thiết GPB sau mổ	Ung thư	Lành tính	Tổng
Ung thư	20	0	20
Lành tính	0	31	31
Tổng	20	31	51

Nhận xét:

Trong số 80 BN kết quả sinh thiết lành tính có 31 BN được phẫu thuật cắt TTL nội soi và mổ bóc, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ cả 31 BN đều lành tính, tương tự kết quả giải phẫu bệnh sau mổ của 20 BN ung thư tuyến tiền liệt được phẫu thuật triệt căn và cắt TTL nội soi đều cho kết quả UTTTL. Do vậy 100% kết quả giải phẫu bệnh sau mổ phù hợp với kết quả sinh thiết.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Xây dựng chỉ định và quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu.

4.1.1. Các yếu tố chỉ định sinh thiết.

4.1.1.1. Thăm khám tuyến tiền liệt qua trực tràng.

Thăm trực tràng bằng ngón tay (DRE) được coi như một xét nghiệm sàng lọc từ đó chỉ định sinh thiết để chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt. Richie và cộng sự (1993) chỉ ra rằng 18% BN ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện qua thăm trực tràng khi có bất thường [44].

Thăm trực tràng là cách thức đơn giản, rẻ tiền và hữu hiệu để phát hiện UTTTL. Ung thư thường xuất hiện ở vùng ngoại vi của TTL và có thể được phát hiện qua thăm khám trực tràng khi thể tích khoảng 0,2 ml hoặc lớn hơn. Tổn thương bất thường tại tiền liệt tuyến như sờ thấy khối, mất đàn hồi hoặc không đối xứng, phần lớn ung thư tiền liệt tuyến nằm ở thành sau tuyến tự nhiên, thăm trực tràng là một kỹ thuật khó, rất khó để thu thập nhiều thông tin chỉ bằng một ngón tay.

Thăm trực tràng là một thăm khám mang tính chất chủ quan của người khám, đòi hỏi người thăm khám phải có kinh nghiệm và thực hiện thăm khám tỉ mỉ, đôi khi khối tổn thương ung thư nhỏ hoặc xuất phát từ vùng chuyển tiếp thì qua thăm khám trực tràng khó phát hiện được bất thường của tuyến tiền liệt. Trong một số trường hợp ung thư ở giai đoạn muộn qua thăm trực tràng tuyến tiền liệt là cả một khối cứng chắc dễ cảm nhận được.

Trong số 120 bệnh nhân nghiên cứu qua thăm trực tràng chúng tôi phát hiện 27/120, chiếm 22,5% bệnh nhân nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt, thăm trực tràng nghi ngờ ung thư là chỉ định để sinh thiết tuyến tiền liệt. Trong số 27 bệnh nhân thăm trực tràng có bất thường kết quả sinh thiết phát hiện 15

trường hợp ung thư tuyến tiền liệt chiếm 55,55%, trong số đó gặp chủ yếu ở bệnh nhân có PSA > 20 ng/ml là 9 trường hợp (60%), 5 trường hợp $10 < \text{PSA} \leq 20$ ng/ml và có 1 trường hợp PSA 8,72 ng/ml, trường hợp này bệnh nhân 71 tuổi vào viện lý do đái máu qua thăm trực tràng phát nghi ngờ có nhân cứng ở thùy trái tuyến tiền liệt, kết quả sinh thiết các mẫu 7,8,9,10,11,12 dương tính với tế bào ung thư và trong số 93 bệnh nhân thăm trực tràng TTL bình thường, kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt là 25/93(26,88%).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên ở châu Âu về sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt tác giả Schröder FH và cộng sự (1998) nghiên cứu 10,523 nam giới trong độ tuổi 54-76, tỷ lệ phát hiện chung đối với ung thư tuyến tiền liệt trong nhóm bệnh nhân khi đo PSA huyết thanh, thăm trực tràng và SATT được sử dụng là 4,5% và tỷ lệ phát hiện chỉ với thăm trực tràng là 2,5%. Giá trị tiên đoán dương của thăm trực tràng dao động từ 4% đến 11% ở nam giới có mức PSA là 0-2,9 ng/ mL và từ 33% đến 83% ở nam giới có mức PSA từ 3,0-9,9 ng / mL trở lên. Hầu hết các khối u được phát hiện bởi thăm trực tràng ở nam giới có mức PSA dưới 4.0 ng/mL là nhỏ (thể tích trung bình = 0,24-0,83 mL) và qua đó tác giả kết luận: Đối với các giá trị PSA 0-3,9 ng/ml, giá trị tiên đoán dương và độ nhạy của thăm trực tràng, khối lượng khối u và loại khối u phụ thuộc rất nhiều vào mức độ PSA. Thăm trực tràng có hiệu suất kém trong phạm vi PSA thấp [45].

4.1.1.2. Xét nghiệm PSA.

Trong khi thăm trực tràng phần nào có tính chủ quan, thì xét nghiệm PSA huyết thanh là khách quan và có khả năng giúp đánh giá nguy cơ ung thư của bệnh nhân, đây cũng là xét nghiệm có giá trị để tiên đoán ung thư cao nhất từ đó chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số BN được chỉ định sinh thiết vì xét nghiệm có PSA > 10 ng/ml chiếm 85,8% và 17 bệnh nhân (14,2%) có PSA < 10 ng/ml.

Trong số 17 bệnh nhân có xét nghiệm PSA < 10 ng/ml thì tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần < 0,1 có 2 bệnh nhân (11,76%), từ 0,1 – 0,25 là 52,94% và lớn hơn 0,25 là 35,30%. Theo hướng dẫn của Hội Tiết niệu Châu Âu, chỉ định sinh thiết TTL bắt buộc nếu tỷ lệ fPSA/tPSA dưới 0,1 và cân nhắc trong trường hợp nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,25.

Tỷ lệ ung thư TTL gia tăng theo trị số PSA huyết thanh. Khi PSA < 4ng/ml, tỷ lệ sinh thiết dương tính là 1/50 [105]. Theo Catalona (1997) tỷ lệ sinh thiết dương tính là 1/3 khi PSA < 4ng/ml, khi PSA từ 4 – 10ng/ml thì tỷ lệ này là 1/4, và khi PSA > 10ng/ml thì tỷ lệ này tăng lên 1/2 đến 2/3 [51].

Trong các nghiên cứu ban đầu về sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt được chỉ định khi PSA lớn hơn 4.0 ng/ml hoặc được thực hiện cho các bất thường khi thăm trực tràng hoặc siêu âm cắt ngang nhưng chỉ số PSA bình thường. Đến năm 1991 PSA mới được coi là chỉ định sinh thiết [106]. Sau khi giới thiệu PSA như một chỉ định cho sinh thiết, đã có tranh luận về việc liệu bệnh nhân có nên trải qua sinh thiết hay không nếu mức PSA từ 4 đến 10 ng/ml và không có yếu tố nguy cơ nào khác, chẳng hạn như thăm trực tràng hay TTL có bất thường trên siêu âm. Năm 1992 tỷ lệ phát hiện ung thư ở bệnh nhân có mức PSA từ 4 đến 10 ng/ml và thăm trực tràng tuyến tiền liệt bình thường được báo cáo là 5,5% [107]. Số liệu những năm 90 cho thấy tỷ lệ phát hiện ung thư TTL là 20% đến 30% đối với bệnh nhân có PSA từ 4 đến 10 ng/ml [106],[108], vì lý do này PSA huyết thanh lớn hơn 4.0 ng/ml được coi là một chỉ định để sinh thiết.

Một số nhà nghiên cứu ủng hộ sinh thiết tuyến tiền liệt cho nam giới có giá trị PSA trong 2,5 đến 4,0 ng/ml. Việc sử dụng tham số này dẫn đến việc phát hiện một số lượng lớn hơn các trường hợp bệnh có thể điều trị triệt để nhờ phát hiện sớm. Phạm vi PSA cụ thể theo tuổi, tỉ lệ PSA tự do và sự hiện diện của u tuyến tiền liệt không điển hình đều được coi là chỉ định

tương đối cho sinh thiết tuyến tiền liệt. Mặc dù một số tiêu chí được sử dụng làm chỉ định cho sinh thiết tuyến tiền liệt ban đầu, tất cả đều dựa trên mức độ PSA hoặc thăm trực tràng có bất thường. Những cải tiến trong tương lai về dấu hiệu ung thư tuyến tiền liệt được sử dụng hiện nay có thể giúp lựa chọn tốt hơn các trường hợp để sinh thiết [109]. Tại Việt Nam tác giả Lê Tuấn Khuê (2012) khi phân tích kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt ở 207 bệnh nhân có PSA < 10 ng/ml phát hiện 17 (8,2%) số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt [110]

Kết hợp hai yếu tố thăm tuyến tiền liệt qua trực tràng, và xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh là hai yếu tố chính để chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt và qua nghiên cứu này và những phân tích ở trên chúng tôi hướng tới lấy giá trị PSA > 4 ng/ml làm chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn sớm.

4.1.1.3. Siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng.

Siêu âm qua đường trực tràng là phương pháp được chọn để đánh giá chính xác những bất thường về tuyến tiền liệt. Phương pháp này cho thấy hình ảnh toàn diện của tuyến tiền liệt, có thể được sử dụng để phân vùng nhu mô tuyến và phát hiện các tổn thương nhỏ của tuyến tiền liệt và các cấu trúc phụ. Hình ảnh siêu âm trong ung thư tuyến tiền liệt đa dạng và không đặc hiệu, tùy thuộc vào kích thước tổn thương và cấu trúc mô nền của vùng tuyến nơi ung thư phát triển. Những ung thư phát triển từ vùng ngoại vi thường có phản âm kém, dễ nhận diện hơn do tương phản với phần nhu mô còn lại. Ngược lại nếu ung thư phát triển từ vùng chuyển tiếp thì khả năng xác định trên siêu âm khó khăn hơn nhiều do cấu trúc nền của vùng chuyển tiếp vốn đã không đồng nhất. Khi đó dấu hiệu mất ranh giới giữa trong và ngoài tuyến có giá trị gợi ý một tổn thương ác tính từ vùng chuyển tiếp phát triển ra vùng ngoại vi.

Siêu âm TTL qua trực tràng chúng tôi nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt là 62/120 (51,67%), các hình ảnh nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt qua siêu âm là ổ giảm âm, nhân nghi ung thư, bờ tuyến lồi ra không đều, đường ranh giới giữa vùng tiền liệt tuyến ngoại vi và vùng chuyển tiếp không rõ có thể bị do có khối nằm ở vùng ngoại vi, ngay cả khi cấu trúc âm của tiền liệt tuyến ngoại vi không thay đổi nhiều (khối đồng âm). Trong nghiên cứu chúng tôi gặp 10 BN (8,33%) có hình ảnh khối u tuyến tiền liệt xâm lấn túi tinh và trong đó có 5 BN U xâm lấn cả bàng quang và xung quanh. Xâm lấn hạch, qua siêu âm chúng tôi phát hiện 02 trường hợp có hạch chậu. Trong 62 trường hợp SATT nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt có 29/62 BN sinh thiết phát hiện ung thư chiếm tỉ lệ 46,77%, trong nhóm SATT không nghi ung thư có 11/58 BN (18,96%) sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Trong nhóm bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt và kết quả sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt là 29/40 (72,5%). Siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng là một phương pháp thăm dò có thể phát hiện những bất thường ở tuyến tiền liệt từ đó hướng tới các xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt và ngày nay phương tiện chẩn đoán này rất phổ biến để hướng tới chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt từ đó chỉ định sinh thiết để chẩn đoán xác định.

4.1.2. Chụp Cộng hưởng từ tuyến tiền liệt.

Chụp cộng hưởng từ cung cấp cho các bác sĩ những hình ảnh giải phẫu chi tiết với độ phân giải và tương phản cao, đa bình diện giúp phân loại chi tiết tổn thương ung thư do đó giúp làm giảm tỉ lệ phải tiến hành sinh thiết cũng như giúp làm giảm số mẫu sinh thiết của bệnh nhân do tổn thương đã được định hướng từ trước. Để đạt được hình ảnh có chất lượng đủ để chẩn đoán, cần sử dụng máy CHT với từ lực cao ít nhất từ 1,5 T trở lên. Có thể sử dụng các coil bề mặt đơn thuần hoặc kết hợp thêm các coil trực tràng để đạt

được chất lượng hình ảnh tốt hơn. Tuy nhiên đối với các máy có từ lực cao 3T, có thể chỉ sử dụng coil bề mặt là đủ. Hình ảnh ung thư TTL trên CHT thường biểu hiện là vùng giảm tín hiệu và biểu hiện tổn thương thường là dạng hình cầu hoặc thấu kính, bờ không đều và không có vỏ rõ. Hình ảnh phá vỡ vỏ bao, xâm lấn lớp mỡ quanh tuyến biểu hiện là hình giảm tín hiệu của lớp mỡ và mất cân xứng bó mạch quanh tuyến trong trường hợp UTTL xâm lấn vỏ bao hoặc xâm lấn xung quanh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 53 bệnh nhân được chụp CHT tuyến tiền liệt trước sinh thiết tuyến tiền liệt kết quả có 42 trường hợp có tổn thương nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt chiếm 79,2% số bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ, chụp CHT ngoài ra còn đánh giá độ xâm lấn u, hạch xâm lấn xung quanh từ đó góp phần xác định giai đoạn của bệnh nhân ung thư

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 17 bệnh nhân có PSA < 10 ng/ml nhưng được chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt vì trong số 17 bệnh nhân nói trên qua thăm trực tràng và chụp CHT nghi ngờ ung thư 13 trường hợp và có 4 trường hợp siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng có hình ảnh nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt.

4.2. Phương tiện và trang thiết bị sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm

Tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức tiến hành sinh thiết TTL qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm bắt đầu từ năm 2008, ban đầu thực hiện phương pháp sinh thiết 6 mẫu tiêu chuẩn theo sơ đồ của Hodge sau tăng lên 10 mẫu do vậy trang thiết bị, máy siêu âm, dụng cụ sinh thiết, quy trình chuẩn bị người bệnh trước sinh thiết như dùng kháng sinh dự phòng, chuẩn bị đại tràng, mô hình sinh thiết 6 mẫu, 10 mẫu là giống nhau. Khi triển khai phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng đòi hỏi người bác sĩ thực hiện phải có nhiều kinh nghiệm, dụng cụ trang thiết bị đầy đủ.

Công tác chuẩn bị và theo dõi bệnh nhân trước, trong và sau sinh thiết phải theo một qui trình chuẩn, đảm bảo an toàn cho người bệnh. Phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ lâm sàng, cận lâm sàng và các nhà giải phẫu bệnh học.

Về phương tiện máy siêu âm chúng tôi sử dụng hệ thống máy siêu âm BK Pro Focus 2202: Là máy SA màu - 3D, đầu dò 2 bình diện 8808 (ngang, dọc): Gồm 1 biến tử và kênh sinh thiết, sử dụng dải đa tần: 6 MHZ, 8 MHZ và 10 MHZ. Súng ST (Biopsy gun), kim ST Bard Magnum cỡ MN18.

Qua 2 nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Liên (2011) và Nguyễn Văn Ký (2016) về sinh thiết TTL tại bệnh viện Việt Đức giai đoạn 2008-2015, về trang thiết bị máy móc, phương tiện các quy trình chuẩn bị, sinh thiết người bệnh rất thuận lợi không có biến chứng nghiêm trọng nào xảy ra [15],[102].

4.2.1. Chuẩn bị bệnh nhân

4.2.1.1. Làm sạch đại trực tràng

Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% BN được chuẩn bị đại tràng. Trước ngày sinh thiết BN ăn cháo nhẹ. Chuẩn bị đại tràng: Fortrans 1g x 1 gói pha vào 1 lít nước uống từ chiều hôm trước sinh thiết, ngày sinh thiết BN nhịn ăn uống hoàn toàn được thực hiện môn sạch trước thủ thuật sinh thiết 3-4 h.

Có nhiều nghiên cứu đã chỉ ra được giá trị của làm sạch đại tràng đối với STTTL và thực đại tràng đã trở thành thường quy đối với hầu hết các nhà tiết niệu học trước khi sinh thiết tuyến tiền liệt [111].

4.2.1.2. Kháng sinh phòng nhiễm khuẩn

BN của chúng tôi 100% được sử dụng kháng sinh từ chiều hôm trước sinh thiết, kháng sinh sử dụng nhóm quinolon, Ciprofloxacin 500mg x 2 viên/

ngày, uống chia sáng – chiều trước ngày sinh thiết, sau đó sử dụng 3 - 5 ngày sau sinh thiết.

Sử dụng kháng sinh dự phòng được nhiều báo cáo làm giảm biến chứng nhiễm khuẩn. Một báo cáo tổng hợp bởi tác giả Kevin C Shandera và cộng sự năm 1998 đã chỉ ra 63% (568/900) bác sỹ tiết niệu ở Hoa Kỳ được khảo sát đã sử dụng mười một loại kháng sinh khác nhau, với 20 liều khác nhau và 23 chế độ điều trị theo thời gian khác nhau. con số này gia tăng khi xem xét dựa vào cách làm sạch đại tràng và liều lượng kháng sinh được dùng. Nhóm kháng sinh hay được dùng nhất là nhóm Quinolone sử dụng trước 01 ngày sinh thiết và làm sạch đại tràng từ buổi tối hôm trước sinh thiết [111]. Michael A. Liss và cộng sự (2011) đã ước tính tỷ lệ lưu hành của *Escherichia coli* kháng fluoroquinolone ở gác trực tràng của 136 bệnh nhân trải qua sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của siêu âm và xác định nhóm nguy cơ cao, trước khi sinh thiết bệnh nhân được nuôi cấy tăm trực tràng để tìm vi khuẩn. Kết quả có 30 bệnh nhân có kết quả nuôi cấy dương tính với vi khuẩn, kháng fluoroquinolone với tỷ lệ chung là 22% (95% CI 15, 29). 5 bệnh nhân (3,6%) bị sốt sau sinh thiết trong khi chỉ có 1 bệnh nhân có tăm trực tràng dương tính với vi khuẩn, từ đó tác giả khuyến cáo nên điều trị dự phòng kháng sinh trước khi sinh thiết tuyến tiền liệt [112].

4.2.1.3. Phương pháp vô cảm

Chúng tôi sử dụng gây mê toàn thân đường tĩnh mạch để thực hiện sinh thiết TTL, thuốc dùng là Propofon liều 2-3 mg/kg, vì thời gian làm thủ thuật không lâu do vậy với một lượng thuốc mê phù hợp với thể trạng người bệnh nên thường ngay sau khi kết thúc sinh thiết người bệnh đã tỉnh lại, và trong lúc thực hiện sinh thiết NB không có cảm giác đau thuận lợi cho việc định vị và sinh thiết được chính xác vị trí lấy mẫu, thông thường thời gian sinh thiết

khoảng 5 – 10 phút/ca, trong lúc thực hiện thủ thuật bệnh nhân được theo dõi nhịp tim và huyết áp bằng monitor.

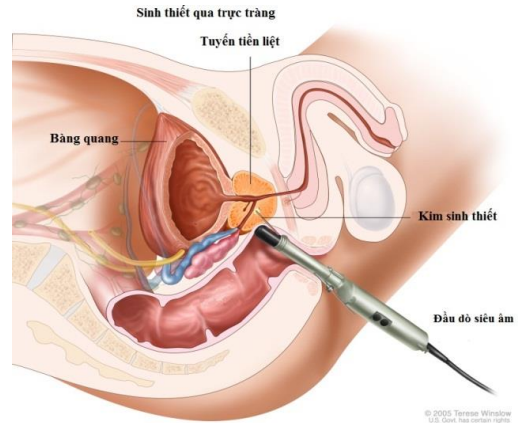
Một số tác giả giảm đau bằng cách phong bế lidocain vào bề mặt tuyến tiền liệt sau đó thực hiện sinh thiết. Trước đây nhiều bác sỹ tiết niệu nghĩ giảm đau trong STTTL là không cần thiết tuy nhiên có tới 65-90% bệnh nhân được STTTL qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm cảm thấy đau nhiều và phàn nàn về những khó chịu khi bị STTTL, do vậy một số bác sỹ tiết niệu đã tiến hành tê tại chỗ khi STTTL, kết quả người bệnh không cảm thấy đau khi sinh thiết và có thể nói chuyện trong khi đang được sinh thiết [113]. Nash và cộng sự (1996) mô tả gây tê tại chỗ TTL khi sinh thiết bằng Lidocain 1% trong khi đó Issa và cộng sự mô tả giảm đau tại chỗ bề mặt TTL bằng gen Lidocain 2%. Cuối cùng giảm đau bằng đường tĩnh mạch được các nhà tiết niệu học cân nhắc sử dụng cho những người bệnh mà yêu cầu sinh thiết lớn hơn 6 mẫu [111],[114],[115].

4.2.1.4. Tư thế bệnh nhân

100% bệnh nhân của chúng tôi nằm nghiêng trái vì tư thế này có thể tiếp cận với vùng đỉnh của tuyến một cách dễ dàng thoải mái hơn, BN nằm nghiêng trái, 2 chân co tạo góc giữa đùi và bụng nhỏ hơn hoặc bằng 90° , chân phải co cao hơn chân trái một chút để bộc lộ rõ lỗ hậu môn. Bắt đầu quá trình thăm khám trước khi thăm khám với đầu dò, phải tiến hành thăm trực tràng bằng tay, để khảo sát các yếu tố thuận lợi hay không thuận lợi khi thăm khám bằng đầu dò đánh giá mức độ cơ thắt, nếu cơ thắt quá chặt có thể gây khó khăn khi thăm khám vì dễ gây đau cho bệnh nhân, cũng cần chú ý thăm khám toàn bộ chu vi của ống trực tràng để loại trừ một số bệnh như vết nứt, rò hậu môn hay các khối u trực tràng điều này được nhắc đến ở một số nghiên cứu.



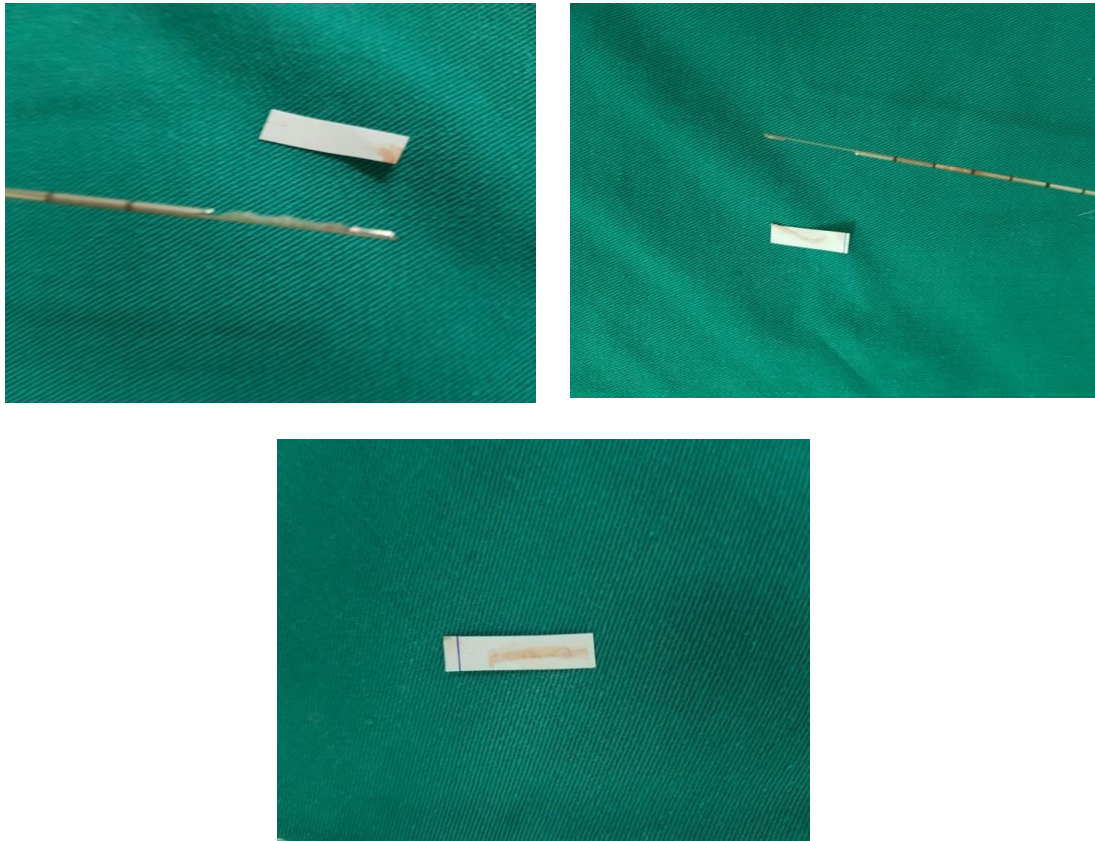
Hình 4.1: Tư thế BN nằm nghiêng trái để sinh thiết tuyến tiền liệt



Hình 4.2: Sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng [116]

4.2.1.5. Kỹ thuật và vị trí sinh thiết 12 mẫu qua trực tràng

Năm 1989 phương pháp sinh thiết TTL qua trực tràng lấy 6 mẫu đã được giới thiệu bởi Hodge và cộng sự đã được chấp nhận rộng rãi và trở thành phương pháp tiêu chuẩn để sinh thiết tuyến tiền liệt trên toàn thế giới [7]. Siêu âm đầu dò trực tràng đánh giá tuyến tiền liệt, định vị dẫn đường để sinh thiết theo hệ thống 6 vị trí, mỗi vị trí cách nhau khoảng 1 cm theo chiều dọc của tuyến từ đỉnh tuyến, giữa tuyến và đáy tuyến mỗi bên từ đỉnh TTL ở bờ phía trước ra bờ phía sau TTL gần cổ bàng quang, kim sinh thiết xuyên qua thành trước trực tràng một góc 45 độ qua vỏ tuyến tiền liệt qua vùng ngoại vi vào trung tâm mỗi thùy của tuyến tiền liệt và một phần vùng chuyển tiếp của tuyến tiền liệt, mẫu bệnh phẩm dài 1,5 cm (từ vỏ tuyến tiền liệt vào trung tâm tuyến theo chiều từ sau ra trước).



Hình 4.3. Kim sinh thiết và mẫu bệnh phẩm

(BN Nguyễn Xuân Th 68 tuổi Số lưu trữ 36422)

Vị trí sinh thiết 12 mẫu ngoài sinh thiết 6 mẫu như phương pháp tiêu chuẩn của Hodge chúng tôi còn sinh thiết thêm 6 mẫu ở các vị trí phía bên ngoài vùng ngoại vi ở mỗi bên của đáy tuyến ở giữa và đỉnh tuyến mỗi thùy 3 mẫu. Trước tiên đánh giá tuyến tiền liệt về tính đối xứng, kích thước, mật độ tuyến, các nốt bất thường và ấn tuyến tiền liệt có đau hay không. Thăm khám với đầu dò trực tràng luôn khảo sát trên hai mặt phẳng cắt ngang và cắt đứng dọc để khảo sát toàn bộ cấu trúc âm của tuyến từ đó tìm ra vùng nghi ngờ tổn thương, dùng Doppler để đánh giá tình trạng tưới máu, với những tổn thương phá vỡ vỏ bao hoặc làm mất ranh giới của tuyến tiền liệt cần đánh giá tình trạng xâm lấn với các mô lân cận như túi tinh, thành trực tràng... và hạch tiểu khung kèm theo.

Đường chọc dò sẽ được vạch ra trên đầu dò trong quá trình khảo sát, chỉ tiến hành sinh thiết khi góc sinh thiết đạt được tối ưu. Sau khi mẫu được lấy khỏi kim sinh thiết sẽ cố định bệnh phẩm vào lọ có dung dịch cố định sẵn, lọ đựng bệnh phẩm cũng được đánh số thứ tự từ 1 đến 12 tương ứng vị trí mẫu sinh thiết tuyến tiền liệt.

Đưa đầu dò đã lắp kim sinh thiết vào trực tràng và tiến hành sinh thiết tiền liệt tuyến theo thứ tự sau:

Thực hiện hiện sinh thiết 12 mẫu, 6 mẫu mỗi thùy và theo các vị trí của tuyến tiền liệt (đỉnh, trung tâm và đáy tuyến tiền liệt, thùy phải, thùy trái tuyến tiền liệt), sử dụng mặt cắt dọc, lần lượt từ vùng đáy đến vùng đỉnh tuyến, có thể tới sát túi tinh từng bên. Lấy 12 mẫu theo đúng thứ tự số và sơ đồ quy định từ phải sang trái: các mẫu số 1, 2, 3 thuộc vùng ngoại vi bên phải; các số 4, 5, 6 thuộc vùng chuyển tiếp bên phải; các số 7, 8, 9 thuộc vùng chuyển tiếp bên trái và các số 10, 11, 12 thuộc vùng ngoại vi bên trái.



Hình 4.4. 12 mẫu bệnh phẩm sau sinh thiết

4.2.2. Bàn luận về xây dựng chỉ định và quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu.

Cũng như bao nghiên cứu khác về ứng dụng một kỹ thuật trong khám chữa bệnh và trong thực tế lâm sàng, cận lâm sàng để triển khai một kỹ thuật

mới việc chuẩn bị về cơ sở hạ tầng, trang thiết bị máy móc, nhân lực và xây dựng quy trình kỹ thuật để thực hiện là những yếu tố bắt buộc phải chuẩn bị trước. Trong xây dựng quy trình kỹ thuật có các phần về chỉ định, chống chỉ định của kỹ thuật, mô tả kỹ thuật thực hiện...phải được xây chi tiết hướng dẫn và áp dụng dựa trên những tài liệu hướng dẫn theo chuyên ngành trong và ngoài nước.

Phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực dưới dương dẫn của siêu âm đối với sinh thiết 6 mẫu, 8 mẫu, 10 mẫu, 12 mẫu và có thể sinh thiết nhiều mẫu hơn nữa thì phương tiện, máy móc, việc chuẩn bị bệnh nhân, nhất là bác sĩ thực hiện sinh thiết phải có nhiều kinh nghiệm, tuân thủ nghiêm ngặt mọi qui trình đã được xây dựng trước. Về mặt kỹ thuật sinh thiết, phương pháp sinh thiết 12 mẫu được thực hiện theo qui trình sau:

- Thực hiện sinh thiết 12 mẫu, 6 mẫu mỗi thùy và theo các vị trí
- + Phần đáy tuyến tiền liệt: sinh thiết mỗi bên 2 mẫu bao gồm các mẫu số 1, 4, 7, 10
- + Phần giữa tuyến tiền liệt sinh thiết mỗi bên 2 mẫu bao gồm các mẫu số 2, 5, 8, 11
- + Phần đỉnh tuyến tiền liệt sinh thiết mỗi bên 2 mẫu bao gồm các mẫu số: 3, 6, 9, 12.

Bên phải ký hiệu (I): 1, 2, 3, 4, 5, 6

Bên trái ký hiệu (II): 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Việt Nam được coi là nước không nằm trong vùng trọng điểm về ung thư tuyến tiền liệt [18], tỉ lệ mắc ung thư TTL thấp nhưng bệnh nhân UTTL ở Việt Nam thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, theo một số kết quả nghiên cứu tại bệnh viện Chợ Rẫy, theo dõi điều trị UTTL trong vòng 5 năm (từ năm 2011-2015), trong 222 BN Ung thư tuyến tiền liệt, trong đó thì hầu hết ung thư ở giai đoạn di căn và tiến triển tại chỗ, chiếm tỷ lệ lần lượt là 70,7% và 16,2%, ung thư giai đoạn khu trú chỉ chiếm 12,1% trong đó hầu hết

BN có nguy cơ cao, chiếm 10,8% tất cả BN ung thư TTL và chiếm 89,3% trong số BN ung thư giai đoạn khu trú [117].

Theo nghiên cứu của tác giả Vũ Nguyễn Khải Ca (2012). Trong 2 năm (2010-2011), khoa Tiết niệu Bệnh viện Việt Đức đã điều trị cho 119 bệnh nhân bị UTTLT, chỉ có 8 bệnh nhân ở giai đoạn sớm T1,T2 (6,7%), còn khả năng cắt toàn bộ TLT tận gốc còn lại là giai đoạn muộn, việc điều trị phức tạp và tiên lượng của các bệnh nhân này là hết sức dè dặt, do vậy tác giả kết luận việc nghiên cứu để phát hiện sớm những bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt là vấn đề hết sức cấp bách [118]. Tại Việt Nam việc chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt được các tác giả lựa chọn 2 tiêu chuẩn kinh điển để sinh thiết tuyến tiền liệt là dựa vào PSA và thăm trực tràng tuyến tiền liệt có bất thường, tiêu chuẩn này được áp dụng ở Việt Nam với khuyến cáo PSA \geq 10 ng/ml. Từ đó chúng tôi đặt câu hỏi đâu là nguyên nhân làm tỷ lệ chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt của chúng ta thấp. Qua các tài liệu, các nghiên cứu ở các nước đã phát triển thì chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt được mở rộng hơn. Ví dụ chỉ số PSA được sử dụng hiện nay ở nước ta là > 10 ng/ml, trong khi đó mọi hướng dẫn điều trị của các hội Niệu Hoa Kỳ và châu Âu đều dùng “giá trị ngưỡng” của PSA từ 2 – 4ng/mL để chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt. Hiện nay mạng phổ biến ung thư Quốc gia của Hoa Kỳ (NCCN) đề xuất giá trị ngưỡng của PSA để chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt ở Hoa Kỳ là 2,5 ng/mL. Ngưỡng giá trị PSA từ 4-10 ng/ml được xem xét chỉ định STTTL mà không có yếu tố nguy cơ nào khác như thăm trực tràng có bất thường hoặc siêu âm TTL qua trực tràng nghi ngờ. Từ những năm 1992 nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tỉ lệ UTTLT được phát hiện trên bệnh nhân có PSA từ 4-10 ng/ml và có thăm trực tràng bình thường được báo cáo khoảng 5.5%. Và các nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ phát hiện UTTLT là 20-30% ở BN ngưỡng PSA từ 4-10 ng/ml. vì lý do này PSA > 4 ng/ml được xem xét để chỉ định STTTL.

Trong nghiên cứu của chúng tôi áp dụng chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt dựa vào PSA >10ng/ml hoặc dựa vào các yếu tố khác như thăm trực tràng, hình ảnh siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng và kết quả chụp MRI tuyến tiền liệt để chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt như đã phân tích ở trên, từ kết quả sinh thiết phân tích một số yếu tố liên quan hoặc gợi ý khác để chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt như như mật độ PSA, tỉ lệ fPSA/tPSA, trọng lượng PSA, để xây dựng chỉ định sinh thiết nhằm phát hiện sớm UTTTL.

Kết quả nghiên cứu của chúng cho thấy với PSA < 10ng/ml có 2 bệnh nhân phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Do vậy qua nghiên cứu chúng tôi đề xuất mở rộng cho chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt để chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt với ngưỡng PSA > 4 ng/ml kết hợp với thăm trực tràng và dựa vào chẩn đoán hình ảnh để chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt và một số yếu tố liên quan khác như như mật độ PSA, tỉ lệ fPSA/tPSA, trọng lượng PSA, bổ sung cho chỉ định sinh thiết TTL.

Mặt khác để chẩn đoán UTTTL ở giai đoạn sớm dựa vào thăm khám, kết quả xét nghiệm và các hình ảnh hướng tới ung thư tuyến tiền liệt, bên cạnh đó còn yếu tố tư vấn, giải thích của bác sỹ chuyên khoa tiết niệu và sự tuân thủ của bệnh nhân về quá trình theo dõi, tái khám để kịp thời chỉ định và sinh thiết tuyến tiền liệt để chẩn đoán xác định UTTTL dựa trên những biến đổi về xét nghiệm PSA, kết quả chẩn đoán hình ảnh có thay đổi trong một khoảng thời gian nhất định từ đó đưa ra chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt dựa trên các hướng dẫn chuẩn. bên cạnh đó phụ thuộc vào ý thức của người dân trong việc tuân thủ đầy đủ những tư vấn của bác sỹ điều trị cũng dẫn tới việc chẩn đoán muộn ung thư tuyến tiền liệt.

4.3. Kết quả sinh thiết

Từ tháng 10/2015 đến tháng 4/2017, tổng cộng có 120 bệnh nhân được sinh thiết TTL 12 mẫu theo tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.

4.3.1. Tuổi của bệnh nhân

Trong 120 bệnh nhân được sinh thiết, độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $69,37 \pm 8,2$ trẻ tuổi nhất là 49 tuổi, cao nhất 87 tuổi, tập trung nhiều ở lứa tuổi từ 60-80 tuổi chiếm 75,83%. So với một số nghiên cứu ở nước ngoài BN trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao hơn, tác giả Gore tuổi trung bình của 369 BN được sinh thiết 6 mẫu là 61,4 (56-67 tuổi) [119], Philip (2004) thực hiện sinh thiết TTL cho 445 BN có tuổi trung bình 64,5 [120], Shim và cộng sự (2007) thực hiện sinh thiết TTL cho 516 BN ở Hàn Quốc có tuổi trung bình $64,1 \pm 7,8$ [122]. Ở Việt Nam trong một nghiên cứu tầm soát UTTTL được thực hiện ở thành phố Hồ Chí Minh bao gồm 1098 nam giới có độ tuổi lớn hơn 50, trong đó độ tuổi trung bình của cả nhóm là $62,5 \pm 3,4$ tuổi [4], qua so sánh độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của nhiều tác giả trong nước là độ tuổi từ 70-79 tuổi chiếm đa số [14],[102],[103],[104].

4.3.2. Lý do đến viện

Triệu chứng của ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn đầu giống như triệu chứng của tăng sản tuyến tiền liệt là các biểu hiện rối loạn đường tiểu dưới, giai đoạn muộn xuất hiện các triệu chứng của di căn vào xương, đau cột sống, khung chậu. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân vào viện với lý do chủ yếu là có rối loạn đường tiểu dưới chiếm 54,17%, lý do bí đái 15,83%. Chiếm tỉ lệ tương đối cao là bệnh nhân xét nghiệm có PSA cao là 32/120 chiếm tỉ lệ 26,67%, trong nhóm BN phát hiện ung thư tuyến tiền liệt tỉ lệ BN đến viện để làm chẩn đoán vì xét nghiệm có PSA cao hơn bình thường là 17/40 (43%), có một số bệnh nhân thuộc nhóm này trước đó đã xét nghiệm và phát hiện PSA cao hơn bình thường, quá trình theo dõi một thời gian và khi được chỉ định xét nghiệm kiểm tra chỉ số PSA vẫn cao nên được chỉ định vào viện làm sinh thiết tuyến tiền liệt bên cạnh đó còn có những bệnh đi khám vì

bệnh khác, không có triệu chứng rối loạn tiểu tiện vô tình xét nghiệm nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt qua siêu âm hoặc xét nghiệm máu, chụp cộng hưởng từ.

4.3.3. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng lúc vào viện

Mặc dù lý do vào viện khám chiếm tỉ lệ khá cao là BN xét nghiệm có PSA cao 26,67% nhưng khi hỏi bệnh đa số BN vào viện hỏi kỹ thì triệu chứng đái khó chiếm tỉ lệ cao 63,3%, bí đái 17,79%, và triệu chứng đái đêm nhiều là 34,2%, đôi khi có nhiều bệnh nhân bao gồm nhiều triệu chứng rối loạn đường tiểu dưới. Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp người bệnh nào có triệu chứng của di căn như đau xương cột sống, khung chậu. Trong nghiên cứu của Lê Quang Trung (2012), trong số 73 BN sinh thiết TTL 12 mẫu có 43,8% BN có triệu chứng đường tiết niệu dưới, nhóm đi kiểm tra sức khỏe định kỳ chiếm 24,7%. [104]

Kết quả xét nghiệm máu để đánh giá chức năng thận, trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 114 bệnh nhân đến khám hầu hết chưa có biến chứng suy thận (85,96%), 11,4% suy thận độ 2, có 1 trường hợp suy thận độ IIIb và không có trường hợp suy thận độ IV. Trường hợp suy thận độ IIIb (Creatinin 734 $\mu\text{mol/ml}$), BN này khi vào viện với lý do bí đái, siêu âm 2 thận giãn, có sỏi niệu quản trái, tiền sử bệnh cao huyết áp 7 năm, sỏi thận niệu quản 2 bên, suy thận do vậy nguyên nhân suy thận không phải biến chứng của bệnh tuyến tiền liệt gây ra, tuy nhiên BN này xét nghiệm PSA 44,89 ng/ml, siêu âm trực tràng hình ảnh nghi UTTL và có xâm lấn túi tinh 2 bên, sau đó BN được lọc máu và sinh thiết TTL, kết quả UTTL.

Đối với xét nghiệm nước tiểu thường qui, trong số 104 BN được làm xét nghiệm có 24/104 BN (23,1%) có BC niệu (+), HC niệu 25/104 (24%) và Protein niệu (+) là 14 BN chiếm 13,5%. Trong 63 trường hợp nuôi cấy nước tiểu có 4 BN có vi khuẩn chiếm 2,3%. Trong đó 2 BN cấy nước tiểu có E.coli và 2 BN có *Klebsina pneumonia*, những bệnh nhân này được điều trị kháng sinh ổn định sau đó mới tiến hành sinh thiết.

4.3.4. Kết quả sinh thiết

4.3.4.1. Bàn luận kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu

Trong 120 bệnh nhân sinh thiết kết quả phát hiện 33,33% trường hợp ung thư TTL, 50% trường hợp quá sản lành tính, 15% bệnh nhân quá sản lành tính kèm theo có viêm tuyến tiền liệt, 0,83 trường hợp tân sản biểu mô độ thấp và 0,83% bệnh nhân tân sản biểu mô độ cao. Kết quả tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt của chúng tôi cao hơn một số tác giả Lê Quang Trung (2012) 26% [104], Vũ Văn Ty (2012) 27,4% [121], Shim 27,8% [122] 27,9%, Dela Taille 28,3% [92].

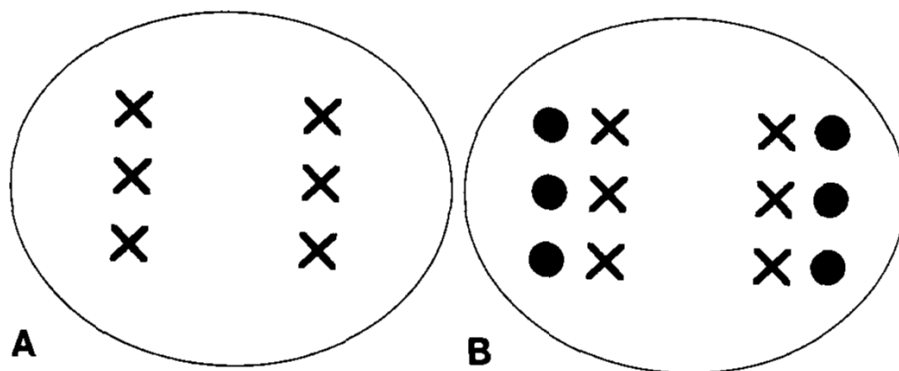
Trong số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, số bệnh nhân hầu hết các mẫu sinh thiết có tế bào ung thư chiếm 15%, đa số gặp BN có 3 mẫu (+) là 9 BN chiếm 22,5%, số BN có 1,2 mẫu (+) lần lượt là 12,5%, 10%.

Trong số 40 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện thì vị trí số mẫu sinh thiết có tế bào ung thư gặp ở các vùng khác nhau của tuyến tiền liệt. Cụ thể mẫu số 4 và mẫu số 5 (vùng chuyển tiếp) tần suất gặp nhiều nhất là 16, 15 lần, ít nhất là mẫu số 10 (vùng ngoại vi) gặp 4 lần. Vị trí sinh thiết kết quả vùng chuyển tiếp có số mẫu dương tính với tế bào ung thư chiếm 58,5%, vùng ngoại vi chiếm 41,5%. Kết quả của chúng tôi lại không phù hợp với thống kê công bố trong y văn là ung thư tuyến tiền liệt chủ yếu ở vùng ngoại vi chiếm 60-70%.

4.3.4.2. Bàn luận kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt theo phương pháp 6 mẫu tiêu chuẩn

Cùng trên một bệnh nhân được sinh thiết 12 mẫu, nhưng chỉ nghiên cứu kết quả trên 6 mẫu (theo mô hình sinh thiết 6 mẫu) thì kết quả là như sau: Phương pháp sinh thiết 6 mẫu chỉ lấy kết quả giải phẫu bệnh ở những tập hợp mẫu số 4,5,6 (thùy phải) và 7,8,9 (thùy trái), kết quả giải phẫu bệnh theo vị trí mẫu sinh thiết 6 mẫu tiêu chuẩn phát hiện 34 bệnh nhân ung thư tuyến tiền

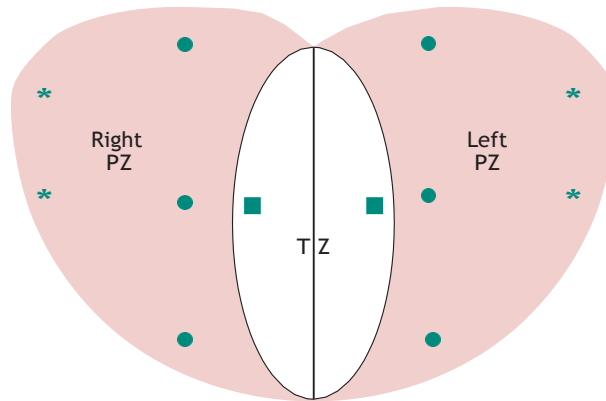
liệt, đạt tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt 28,33%. Trong 6 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt không phát hiện được bằng sinh thiết theo vị trí 6 mẫu tiêu chuẩn, trong đó gặp ở 4 bệnh nhân chỉ duy nhất có 1/12 mẫu sinh thiết phát hiện có tế bào ung thư, trong đó có 2 BN có mẫu số 10 (+), 1 BN có mẫu số 3 (+) và 1 BN mẫu số (11+). Có 2 BN có 3/12 mẫu phát hiện có tế bào ung thư đều ở các mẫu số 10,11,12.



Hình 4.5. Sơ đồ sinh thiết 6 mẫu và 12 mẫu [123]

Như vậy nếu sinh thiết tuyến tiền liệt theo phương pháp 6 mẫu sẽ không phát hiện được 6 bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt, giảm tỉ lệ phát hiện ung thư 5% so với phương pháp sinh thiết 12 mẫu, giảm 15% (34/40) số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện, kết quả này của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Durkan và cộng sự. Từ tháng 6/1998 đến 8/2000, Durkan và cộng sự (2002) đã thực hiện sinh thiết TTL 12 mẫu cho 493 BN với tuổi trung bình 68,7, những bệnh nhân được chỉ định sinh thiết vì SATT có bất thường và PSA tăng. Tác giả thực hiện sinh thiết trên cùng một người bệnh 6 mẫu theo tiêu chuẩn của Hodge, sinh thiết thêm 2 mẫu ở 2 thùy của vùng chuyển tiếp tuyến tiền liệt (ở giữa) và sinh thiết thêm 4 mẫu mỗi thùy TTL 2 mẫu ở vùng ngoại vi. Kết quả sinh thiết phát hiện 164 BN Ung thư tuyến tiền liệt chiếm tỉ lệ 33%, nhưng kết quả sinh thiết 6 mẫu tiêu chuẩn thì chỉ phát hiện được 133 BN ung thư tuyến tiền

liệt chiếm tỉ lệ 26,97%, giảm 6.03% và giảm 19% số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện.



Hình 4.6. Sơ đồ sinh thiết 6 mẫu và 12 mẫu của Durkan [124]

Eichler K và cộng sự (2006) đã kết luận rằng tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt tăng lên 24,7% khi chuyển sinh thiết TTL từ 6 mẫu lên 12 mẫu nhưng chỉ tăng 10.6% khi tăng sinh thiết TTL từ 12 mẫu lên 21 mẫu [9].

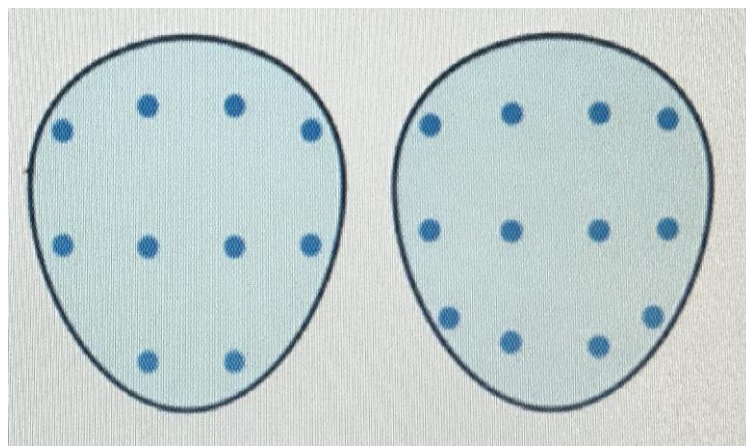
Paolo Emiliozzi (2004) nghiên cứu so sánh sinh thiết TTL 6 mẫu và 12 mẫu cho 214 BN có PSA > 4 ng/ml, tỉ lệ phát hiện ung thư là 41/107 trường hợp (38%) cho sinh thiết 6 mẫu và 55/107 (51%) cho sinh thiết 12 mẫu. Ở những bệnh nhân có PSA trong khoảng 4,1 đến 10 ng/ml, tỉ lệ phát hiện ung thư là 21/70 (30%) cho sinh thiết 6 mẫu và 35/72 (49%) cho nhóm sinh thiết 12 mẫu [125]. Tại bệnh viện Bình Dân thành phố Hồ Chí Minh Từ 7/2006 đến 9/2011, nghiên cứu trên 604 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm, trong đó 365 BN được sinh thiết 6 mẫu, và 239 BN được sinh thiết 12 mẫu. Kết quả nhóm sinh thiết 6 mẫu cho tỉ lệ ung thư tuyến tiền liệt là 20,54% (có PSA trung bình 74,01 ng/ml) với nhóm sinh thiết 12 mẫu có tỉ lệ ung thư tuyến tiền liệt là 27,43% với PSA trung bình 90,25 ng/ml. Mặc dù phương pháp sinh thiết 12 mẫu tăng thêm khoảng 7% nhưng vẫn chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,051$) [121].

4.3.4.3. Bàn luận kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt theo phương pháp 10 mẫu

Cũng trên một bệnh nhân được sinh thiết 12 mẫu, nhưng chỉ nghiên cứu kết quả trên 10 mẫu (theo mô hình sinh thiết 10 mẫu) thì kết quả là như sau:

Phương pháp sinh thiết 10 mẫu bao gồm tập hợp mẫu theo các vị trí 1,2,4,5,6 (thùy phải) và 7,8,9,10,1, kết quả giải phẫu bệnh theo vị trí mẫu phát hiện 39 BN ung thư tuyến tiền liệt chiếm 32,5% giảm 1 bệnh nhân (0,83%) so với phương pháp sinh thiết 12 mẫu, giảm 2,5% (39/40) số BN phát hiện ung thư, trường hợp duy nhất BN có 1 mẫu số 3 phát hiện có tế bào ung thư.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự nghiên cứu của Presti JC (2000) với 483 nam giới được sinh thiết 10 mẫu được chỉ định nhờ chỉ định thăm khám trực TTL có bất thường, hoặc PSA huyết thanh ≥ 4 ng/ml, tác giả đã phát hiện ra rằng, kỹ thuật sinh thiết sáu điểm truyền thống đã bỏ sót 20% các trường hợp có ung thư. Phương pháp 10 mẫu bỏ sót 4% các trường hợp ung thư. Với mô hình sinh thiết 8 mẫu (bỏ bớt 1 mẫu ở vị trí đáy của vùng giữa mỗi thùy) chỉ làm giảm tỉ lệ phát hiện ung thư đi 1% [86].



Hình 4.7. Sơ đồ sinh thiết 10 mẫu và 12 mẫu [86]

Trong một nghiên cứu giá trị chẩn đoán của các phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt qua tổng hợp ở 87 nghiên cứu liên quan tới 20698 bệnh

nhân, tác giả Eichler K và cộng sự (2006) nhận thấy rằng tăng số mẫu sinh thiết tỉ tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt [9].

Theo khuyến cáo của Hội tiết niệu Hoa Kỳ (AUA) đã chứng minh tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt từ sinh thiết 6 mẫu lên 12 mẫu một cách có ý nghĩa tuy nhiên khi sinh thiết mở rộng thêm từ 18-24 mẫu không làm tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa so với 12 mẫu, do vậy phương pháp sinh thiết TTL 12 mẫu ngày nay được nhiều tác giả áp dụng cho rằng là phương pháp tiêu chuẩn để sinh thiết TTL lần đầu để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt [10].

4.3.5. Bàn luận kết quả thăm khám TTL qua trực tràng và mối liên quan với kết quả sinh thiết.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 27/120 bệnh nhân nghi ngờ ung thư chiếm tỉ lệ 22,5% và trong số những bệnh nhân thăm trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt kết quả sinh thiết có 15 trường hợp ung thư. Trong số 93 BN thăm trực tràng không thấy TTL có bất thường, kết quả sinh thiết phát hiện 25 BN ung thư tuyến tiền liệt.

Qua đó chúng tôi xác định được độ nhạy và độ đặc hiệu của thăm trực tràng để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt là độ nhạy 37,5%, độ đặc hiệu 85% và giá trị chẩn đoán 55,55%.

Carvalho và cộng sự (1999) thực hiện nghiên cứu trên 22.513 tình nguyện viên ở cộng đồng bằng xét nghiệm PSA và kiểm tra trực tràng trong khoảng thời gian 6 tháng. Sinh thiết được chỉ định khi một trong hai phương pháp nghi ngờ ung thư. Trong số 2.703 BN có PSA < 4 ng./ml và thăm trực tràng có nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt, tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt là 13%, giá trị tiên đoán của thăm trực tràng là 5,14% [47].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 27 bệnh nhân thăm trực tràng có bất thường kết quả sinh thiết phát hiện 15 trường hợp ung thư tuyến tiền liệt chiếm 55,55%, trong số đó gặp chủ yếu ở bệnh nhân có PSA > 20 ng/ml là 9 trường hợp (60%), 5 trường hợp $10 < \text{PSA} \leq 20$ ng/ml và có 1 trường hợp PSA 8,72 ng/ml, trường hợp này bệnh nhân 71 tuổi vào viện lý do đái máu qua thăm trực tràng phát nghi ngờ có nhân cứng ở thùy trái tuyến tiền liệt, kết quả sinh thiết các mẫu 7,8,9,10,11,12 dương tính với tế bào ung thư.

Trong số 93 bệnh nhân thăm trực tràng TTL bình thường thường, kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt là 25/93(26,88%).

Qua thăm trực tràng và kết hợp với giá trị PSA từ đó kết luận trong số bệnh nhân thăm trực tràng có bất thường kết quả sinh thiết ung thư tuyến tiền liệt có mối liên quan với giá trị PSA tăng có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

Trong số bệnh nhân thăm trực tràng TTL bình thường, kết quả sinh thiết thấy tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt khi giá trị PSA tăng tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $P > 0,05$. (bảng 3.18, 3.19)

Paolo Emiliozzi (2004) nghiên cứu sinh thiết TTL 6 mẫu và 12 mẫu cho 214 BN có PSA > 4 ng/ml, sinh thiết 12 mẫu phát hiện số khối u cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có thăm trực tràng và SATT âm tính. Trong nghiên cứu của tác giả tỷ lệ thăm trực tràng nghi ung thư tuyến tiền liệt là 26/107 trường hợp (24%) so với 31/107 (29%) cho các nhóm 6 và 12 mẫu tương ứng và kết quả sinh thiết trong 57 trường hợp thăm trực tràng nghi ngờ ung thư, kết quả sinh thiết có 40/214 phát hiện ung thư tuyến tiền liệt chiếm 18,69% [125]. Trong một nghiên cứu ở Châu Âu, Potter và cộng sự (2001) đã phát hiện thăm trực tràng bất thường ở 868 trong số 1.258 nam giới (69%) với PSA lớn hơn 4.0 ng/ml [126]. El-Galley và cộng sự (1995) đã báo cáo thăm trực tràng bất thường ở 1.013 trong số 2.462 bệnh nhân (41%) với PSA lớn hơn 4,0 ng/ml [127].

Trong nghiên cứu của Vũ Lê Chuyên (2012) với 65 bệnh nhân có thăm trực tràng bình thường được sinh thiết vì gia tăng PSA, phát hiện được 5 trường hợp ung thư, chiếm 7,7%. Với 157 bệnh nhân có thăm trực tràng bất thường được sinh thiết, phát hiện 28 trường hợp ung thư, chiếm 17,83% [4]. Kết quả này cho thấy, nếu nghi ngờ ung thư khi thăm trực tràng thì khả năng bệnh nhân bị ung thư gia tăng đáng kể.

Trước khi phương pháp siêu âm tuyến tiền liệt phát triển thì phương pháp duy nhất để khám thực thể tuyến tiền liệt chỉ là thăm khám tuyến này bằng ngón tay gián tiếp qua thành trước của trực tràng và đánh giá theo chủ quan, với phương pháp này khi người thầy thuốc cảm nhận thấy bất kỳ cảm giác có nốt hoặc cục hoặc bất kỳ cảm giác rắn hoặc không đều nào ở tuyến tiền liệt đều có thể nghi ngờ đó là các dấu hiệu của ung thư tuyến tiền liệt.

Năm 1953 Colby đã thực hiện một nghiên cứu hồi cứu với 100 trường hợp phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt do bị ung thư và trong số 100 trường hợp cắt bỏ tuyến tiền liệt này thì 42 trường hợp phẫu thuật đã được thực hiện chỉ dựa duy nhất vào kết quả thăm khám trực tràng bằng ngón tay có bất thường, tác giả chỉ ra rằng nếu không có xét nghiệm mô bệnh học thì phẫu thuật viên chỉ chẩn đoán chính xác được 58% các trường hợp ung thư và hậu quả là 42% các đối tượng đã được phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt lại chỉ là các trường hợp có khối u lành tính. Với phát hiện như thế tác giả đã đi tới kết luận rằng sẽ là không khôn ngoan nếu tiến hành phẫu thuật cắt bỏ triệt để tuyến tiền liệt mà không có bằng chứng mô bệnh học xác định tuyến này bị ung thư [128]. Chẩn đoán rõ ràng bệnh ung thư tuyến tiền liệt là một vấn đề có ý nghĩa do đó đối với các thầy thuốc thì điều quan trọng là phải thực hiện sinh thiết tuyến tiền liệt để có chẩn đoán mô bệnh học.

Trên thực tế thăm trực tràng là một triệu chứng chủ quan phụ thuộc vào kinh nghiệm bác sỹ và giai đoạn của khối u. Một nguyên nhân nữa cũng có thể là do đặc điểm của nhân ung thư nếu nằm ở vùng chuyển tiếp sâu trong tuyến thì khi thăm trực tràng chúng ta không thể phát hiện được.

4.3.6. Bàn luận kết quả qua siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng và mối liên quan với kết quả sinh thiết.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân được siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng. Về trọng lượng tuyến tiền liệt trong nhóm bệnh nhân sinh thiết, trung bình là $51,74 \text{ g} \pm 2,88 \text{ gram}$, trong đó nhóm bệnh nhân có trọng lượng tuyến tiền liệt từ từ 30 - 100 gram chiếm đa số 69,17%, nhóm bệnh nhân có trọng lượng tuyến tiền liệt nhỏ hơn 30 gram chiếm tỉ lệ 20,83%. Tỷ lệ ung thư cao nhất ở nhóm NB có trọng lượng tuyến tiền liệt nhỏ hơn 30 g (41,03%), sau đó ở nhóm có P tuyến tiền liệt từ 30 – 50 g (32,5%) và giảm xuống 25% khi trọng lượng TTL từ 50 – 100 gam. Qua đó cho thấy trọng lượng tuyến tiền liệt càng nhỏ thì kết quả sinh thiết phát hiện ung thư càng cao có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Trong 62 trường hợp SATT nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt có 29/62 BN sinh thiết phát hiện ung thư chiếm tỉ lệ 46,77%, trong nhóm SATT không nghi ung thư có 11/58 BN (18,96%) sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Trong nhóm bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt và kết quả sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt là 29/40 (72,5%) từ đó kết luận có mối liên quan giữa tăng tỉ lệ sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt trên những bệnh nhân siêu âm trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt với $p < 0,05$.

Ung thư tuyến tiền liệt biểu hiện bằng một vùng tròn bờ không đều, giảm âm hoặc đồng âm, trong vùng ngoại vi. Độ nhạy rất tốt (100%) nhưng

độ đặc hiệu trung bình (50%), bởi vì những nốt viêm tuyến tiền liệt cũng có dạng như vậy.

Ung thư xâm lấn tại chỗ, dấu hiệu đứt vỏ bao được coi là tiêu chuẩn quyết định thể hiện tình trạng xâm lấn tại chỗ của ung thư, đây là dấu hiệu sớm, chẩn đoán rất tinh tế. Siêu âm qua đường trực tràng có nhiều dấu hiệu gợi ý đứt vỏ bao, mất đối xứng, bờ khum ra ngoài, không đều khi có tổn thương nghi ngờ, sự mờ của bờ và đứt viền tăng âm của tuyến. Mất tăng âm của lớp mỡ sau bên biểu hiện sự xâm lấn bên ngoài tuyến tiền liệt. Xâm lấn đám rối tĩnh mạch quanh tuyến tiền liệt có thể thấy nếu tổn thương trên 1,5cm [129],[130].

Xâm lấn túi tinh: Trên lý thuyết là mất khoảng mỡ tăng âm giữa bàng quang và túi tinh, kèm theo sự mất đối xứng về cấu trúc và kích thước. Thực tế phì đại lành tính tuyến tiền liệt có thể biến đổi góc giữa bàng quang túi tinh và túi tinh không đối xứng ở trạng thái bình thường. Hình không đều của đáy bàng quang biểu hiện sự xâm lấn. Xâm lấn thành trực tràng chẩn đoán dễ dàng. Xâm lấn cơ nâng hậu môn chẩn đoán rất khó khăn [130]. Trong nghiên cứu chúng tôi gặp 10 BN (8,33%) có hình ảnh khối u tuyến tiền liệt xâm lấn túi tinh và trong đó có 5 BN U xâm lấn cả bàng quang và xung quanh, nhưng kết quả sinh thiết chỉ có 9 BN có kết quả ung thư tuyến tiền liệt.

Xâm lấn hạch, qua siêu âm chúng tôi phát hiện 02 trường hợp có hạch chậu và kết quả sinh thiết 02 BN này là ung thư tuyến tiền liệt. Trong ung thư tuyến tiền liệt chuỗi hạch đầu tiên bị tổn thương thường là chuỗi hạch vùng tiểu khung, nơi hay bị nhất là nhóm hạch trong - sau mạch máu của chậu ngoài hay còn gọi là hạch bịt. Sau đó đến các nhóm khác với tần số giảm dần từ nhóm chậu ngoài đến nhóm trước bên xương cùng sau đó là nhóm ụ nhô. Các hạch vùng chạc ba động mạch chủ sau đó là động mạch chủ vùng thất lưng. Trong số những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện qua

siêu âm TTL trước đó và sinh thiết có kết quả ung thư, chúng tôi thấy những hình ảnh nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt là 29/40 (72,5%), (bảng 3.24), độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị chẩn đoán của siêu âm TTL qua trực tràng để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt qua nghiên cứu của chúng tôi là độ nhạy 75,5%, độ đặc hiệu 58,75% và giá trị chẩn đoán của siêu âm qua trực tràng là 46,77%.

Paolo Emiliozzi (2004) nghiên cứu 107 BN sinh thiết 12 mẫu, trong đó siêu âm qua trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt là 35 BN kết quả sinh thiết phát hiện 28 BN (80%) bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, trong số 72 BN siêu âm trực tràng TTL bình thường phát hiện 27 (38%) BN ung thư tuyến tiền liệt, sự khác biệt giữa tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở bệnh nhân có siêu âm trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt với TTL bình thường có ý nghĩa [125]. Jean J. (2006) nghiên cứu trong số 128 BN sinh thiết TTL 12 mẫu, siêu âm trực tràng nghi ngờ 48 BN ung thư tuyến tiền liệt, kết quả sinh thiết có 26 BN phát hiện ung thư tuyến tiền liệt chiếm tỉ lệ 54,2%, trong số 80 BN có siêu âm trực tràng bình thường phát hiện 23 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt chiếm 28,8% và khi gộp cả thăm trực tràng và siêu âm tuyến tiền liệt tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt từ 17/68 (25%) đối với thăm trực tràng và siêu âm tuyến tiền liệt bình thường lên 26/48 (54,16%) khi thăm trực tràng và siêu âm tuyến tiền liệt bất thường [131]. Nghiên cứu của Lê Quang Trung (2012) ghi nhận khả năng phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở siêu âm trực tràng bình thường là 14% và tăng lên 43,3% ở siêu âm trực bất thường và độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm qua trực tràng trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt là 68,42% và 68,51% [104]. Nghiên cứu của Vũ Văn Ty (2010) nghiên cứu trên 365 bệnh nhân sinh thiết TTL qua trực tràng, kết quả phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở siêu âm trực tràng bình thường là 2,7% và tăng lên 67,86% ở siêu âm trực bất thường [12].

4.3.7. Bàn luận theo giá trị PSA và mối liên quan đến kết quả sinh thiết.

Giá trị PSA toàn phần trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $24,79 \pm 2,09$ ng/ml, trong đó PSA thuộc nhóm từ 10 - 20 ng/ml chiếm chủ yếu (45%), nhóm PSA > 20 ng/ml là 40,8%, nhóm có PSA nhỏ hơn 10 ng/ml chiếm 14,2% (phát hiện 2 bệnh nhân ung thư), PSA nhỏ nhất là 3,89 ng/ml, lớn nhất là 105,7 ng/ml. PSA trung bình của nhóm ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện là $32,03 \pm 2,29$ ng/ml, PSA thấp nhất nhóm sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt là 8,7 ng/ml .

Ung thư tuyến tiền liệt phát hiện hiện ở nhóm người bệnh có PSA < 10 ng/ml là 5% sau tăng lên 37,5% ở nhóm có PSA từ 10 – 20 ng/ml và tăng cao nhất ở nhóm người bệnh có PSA > 20 ng/ml là 46,94% số BN phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, có mối liên quan giữa giá trị PSA tăng và kết quả sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong một nghiên cứu về tầm soát UTTTL, tỉ lệ sinh thiết dương tính là 1/50 khi PSA < 4ng/ml, 1/3 khi PSA > 4ng/ml, trong đó là 1/4 khi PSA 4 - 10ng/ml và 1/2 -2/3 khi PSA > 10ng/ml và tỉ lệ sinh thiết dương tính càng cao khi cả thăm khám TTL qua trực tràng bằng ngón tay và PSA đều bất thường [132]. Cathy K. Naughton (2000) thực hiện sinh thiết TTL ở 244 BN được chia làm 2 nhóm, nhóm sinh thiết 6 mẫu và nhóm 12 mẫu. Kết quả sinh thiết ở nhóm 12 mẫu 10/38 (3,8%) BN phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở nhóm có PSA toàn phần 2,5-4 ng/ml, 18/62(29%), ở nhóm PSA từ 4,1-10 ng/ml và 5/14 (35,7%) ở nhóm PSA từ 10,1 - 20 ng/ml [123].

Tuy nhiên với một số nghiên cứu về sinh thiết TTL trong nước giá trị PSA trung bình trong các nhóm nghiên cứu tương đối cao nên không còn ý nghĩa tầm soát vì ở những nghiên cứu này bệnh nhân được xác định K TTL thường ở giai đoạn muộn: với tác giả Phan Văn Hoàng (2012) là 33,08 ng/ml [14], với nghiên cứu Nguyễn Xuân Kỳ (2016) là PSA $163,5 \pm 370,36$ [23].

Trong nghiên cứu của chúng tôi ung thư tuyến tiền liệt phát hiện ở nhóm người bệnh có PSA < 10 ng/ml là 5% sau tăng lên 37,5% ở nhóm có PSA từ 10 – 20 ng/ml và tăng cao nhất ở nhóm người bệnh có PSA > 20 ng/ml là 46,94% số BN phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, có mối liên quan giữa giá trị PSA tăng và kết quả sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu có 17 bệnh nhân có xét nghiệm PSA < 10 ng/ml, tỉ lệ PSA tự do /PSA toàn phần < 0,1 có 2 bệnh nhân (11,76%), từ 0,1 – 0,25 là 52,94% và > 0,25 là 35,30%. Kết quả sinh thiết trong nhóm BN có PSA < 10 ng/ml có 2 BN phát hiện ung thư tuyến tiền liệt và 2 bệnh nhân này có tỉ số PSA tự do/PSA toàn phần < 0,1. Theo hướng dẫn của Hội Tiết niệu Châu Âu, chỉ định sinh thiết TTL bắt buộc nếu tỷ lệ fPSA/tPSA dưới 0,1 và cân nhắc trong trường hợp nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,25.

Lê Tuấn Khuê (2012) khi phân tích kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt ở những bệnh nhân có tỷ lệ fPSA/tPSA trong 207 bệnh nhân có PSA < 10 ng/ml nhận thấy tỷ lệ ung thư ở nhóm dưới 0,1 chiếm đa số 47,3% [110].

PSA huyết thanh không đặc hiệu cho ung thư tuyến tiền liệt, vì vậy cho đến nay giá trị bình thường của PSA huyết thanh vẫn chưa thật sự thống nhất. Các nghiên cứu còn cho thấy sự thay đổi nồng độ PSA huyết thanh không chỉ do ung thư tuyến tiền liệt mà còn có thể do viêm, chấn thương hoặc tăng sinh lành tính của TTL hoặc do dùng một số thuốc [133],[134],[135],[136],[137]. PSA chỉ đặc hiệu cho TTL không đặc hiệu cho ung thư tuyến tiền liệt.

** Giá trị PSA liên quan đến độ ác tính tế bào ung thư*

Trong nhóm bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có độ ác tính cao (Gleason 8-10), số BN có PSA > 20 là 10/16(62,5%), độ ác tính trung bình (Gleason: 7), BN có PSA là 10/17 (58,8%), độ ác tính thấp (Gleason: 2-6), 1/7

(14,3%). Không có mối tương quan thuận giữa độ biệt hóa tế bào và PSA huyết thanh, $p= 0,19$.

Nhiều nghiên cứu dựa trên quần thể có quy mô lớn cho thấy bằng chứng đã cho thấy nồng độ PSA càng cao thì có liên quan mật thiết với nguy cơ ung thư gia tăng [138],[139]. Tuy nhiên nó cũng được ghi nhận rộng rãi rằng tần suất của phì đại lành tính tuyến tiền liệt tăng mạnh ở bệnh nhân trên 50 tuổi và nó cũng gây ra PSA tăng trong máu. Do đó một điểm cắt PSA duy nhất có thể không bao giờ đóng góp cả độ nhạy và độ đặc hiệu cao cho chẩn đoán ung thư TTL mặc dù PSA là một yếu tố có giá trị để phân tầng nguy cơ ung thư. Trong một nghiên cứu đoàn hệ tương lai được thiết kế để đánh giá hiệu quả phòng ngừa của finasteride, tác giả Loeb S (2006) đã chỉ ra 15,2% nam giới (tuổi trung bình 69) được ghi nhận là không kiểm soát với PSA < 4.0ng / ml trong vòng 1 năm, sinh thiết cuối cùng có phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, trong khi bệnh tăng từ 12% ở bệnh nhân có PSA từ 0.5 ng / ml đến 25% ở bệnh nhân có PSA 3,1-4,0 ng / ml [139]. Trên thực tế mức trung bình khoảng 0,7ng / ml ở nam giới ở độ tuổi 60 [134] do đó không ngạc nhiên khi các nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa nồng độ PSA trong huyết thanh là 4.0 ng / ml và ung thư tuyến tiền liệt. Sự gia tăng PSA trong huyết tương được đo ở nam giới tuổi ≤ 50 tuổi có liên quan đến chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt đến 25 năm sau [140]. So với những người đàn ông có PSA $\leq 0,50$ ng / ml, nồng độ 0.51-1.0 ng / ml ở tuổi 40-50 tuổi đã làm tăng tỉ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt khoảng 2.5 lần tương ứng với nguy cơ lâu dài gần với trung bình quần thể (khoảng 10% theo tuổi 75 tuổi). Đối với nam giới có PSA trong khoảng từ 2-3ng / ml thông thường được xác định trong phạm vi "bình thường", tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt tăng lên khoảng 10 lần vì PSA ở tuổi 40-50 được kết hợp mạnh hơn với chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt sau đó so với mức PSA ở tuổi 60 [141].

** Liên quan kết quả sinh thiết với mật độ PSA (PSAD)*

Mật độ kháng nguyên tuyến tiền liệt là tỷ số giữa nồng độ PSA chia cho khối lượng tuyến tiền liệt được xác định bằng siêu âm tuyến tiền liệt qua đường trực tràng. Mật độ PSA càng cao thì khả năng ung thư càng cao. Chỉ số này có ý nghĩa trên lâm sàng, giá trị được coi là bình thường 0,15 ng/ml/gram bướu, nếu tỷ số này < 0,15 thì khả năng ung thư là dưới 10%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ mật độ PSA như sau: PSAD < 0,15 là 11,67%, PSAD > 0,15 là 88,33%, trong số 40 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt thì 100% có mật độ PSA > 0,15, trong nhóm bệnh nhân lành tính 64 BN (80%) có PSAD > 0,15, 20% BN có PSAD < 0,15. Nghiên cứu xác định có mối liên quan một cách có ý nghĩa thống kê khi PSAD > 0,15 với tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt với $p < 0,05$. Trong nghiên cứu của Cathy K. Naughton (2000) tỉ lệ phát hiện bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt ở nhóm mật độ PSA nhóm có PSAD < 0,1 là 7/53(7%), nhóm 0,1-0,15 là 7/28(25%) và nhóm > 0,15 là 19/41 (46%) [123].

4.4. Chẩn đoán giai đoạn ung thư

Sinh thiết tuyến tiền liệt không chỉ xác định được tế bào ung thư mà còn xác định được tổ chức học trên mẫu bệnh phẩm. Dựa vào kết quả số mẫu sinh thiết và vị trí mẫu sinh thiết phát hiện tế bào ung thư và tổ chức học của mẫu sinh thiết trên một bệnh nhân để hướng tới giai đoạn ung thư nhất là về độ xâm lấn của u. Trong nghiên cứu chúng tôi kết quả sinh thiết theo các vị trí của mẫu sinh thiết (Bảng 3.12, 3.13), số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt kết quả sinh thiết trong 12 mẫu có từ 7 mẫu trở lên dương tính với tế bào ung thư là 11 BN chiếm 27,5% số bệnh nhân ung thư TTL, điều đó thể hiện khối u đã chiếm gần như toàn bộ 2 thùy của tuyến tiền liệt, 6 mẫu chiếm 15%, 4 mẫu chiếm 7,5%, số BN có 3 mẫu chiếm 22,5%, 2 mẫu chiếm 10% (4 BN), số BN có 1 mẫu ung thư chiếm 12,5% (5 BN), chúng tỏ kích thước u rất nhỏ và khu trú vào 1 vùng thuộc 1 thùy tuyến tiền liệt, tuy nhiên trên thực tế chúng tôi

gặp có 2 BN có kết quả 2 mẫu sinh thiết (+) với tế bào ung thư nhưng 2 mẫu đó lại ở 2 thùy khác nhau, 1 BN kết quả sinh thiết mẫu số 6 và 11 phát hiện có tế bào ung thư và BN còn lại có mẫu số 1 và mẫu số 10 (+) với tế bào ung thư điều đó chứng tỏ ung thư TTL có thể xuất phát từ 1 vùng hay có nhiều ổ ung thư độc lập trong tuyến tiền liệt.

Căn cứ vào kết quả sinh thiết, vị trí mẫu và số lượng mẫu sinh thiết có tế bào ung thư, kết quả chụp cộng hưởng từ vùng tiểu khung, theo AJCC 2017 [39] chúng tôi chẩn đoán giai đoạn những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn I là 7,5%, ở giai đoạn II là chủ yếu chiếm 60%, giai đoạn III là 15% và giai đoạn IV 17,5% (7BN), qua đó thấy chủ yếu bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn I và giai đoạn II (67,5%), kết quả này phản ánh đa số người bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn sớm khi khối u còn khu trú và có chỉ định điều trị triệt căn. Liên quan giữa giai đoạn ung thư và tuổi chúng tôi thấy ung thư tuyến tiền liệt gặp nhiều nhất ở lứa tuổi từ 70-80 chiếm 22/40 (55%), có 5 trường hợp ung thư ở lứa tuổi trên 80 tuổi, không gặp trường hợp ung thư tuyến tiền liệt nhỏ hơn 50 tuổi, có thể thấy tỷ lệ dương tính ung thư tuyến tiền liệt tăng lên theo tuổi, tuy nhiên ở độ tuổi trên 80 thì tỷ lệ này thấp xuống, không có mối liên quan giữa tuổi càng cao thì tỉ lệ ung thư tuyến tiền liệt càng tăng ($p=0,082$) thể hiện qua bảng dưới đây.

Bảng 4.1. Giai đoạn UT TTL so với nhóm tuổi

Giai đoạn UT Nhóm tuổi	GĐ 1	GĐ II	GĐ III	GĐ IV	Tổng
50 - 60	0	0	2	1	5
60 - 70	0	5	3	2	10
70 - 80	1	15	3	3	22
> 80	0	4	0	1	5
Tổng	3	24	6	7	40
P	0,082				

Liên quan giữa giai đoạn ung thư với giá trị PSA, kết quả nghiên cứu cho thấy trị PSA tăng (ở nhóm ung thư giai đoạn III, nhóm người bệnh có PSA từ < 10 là 0%, từ 10-20 ng/ml là 33,33% và ở nhóm > 20 ng/ml là 66,67%. Ở nhóm ung thư giai đoạn IV, nhóm bệnh nhân có PSA từ 10 -20 là 14,3% tăng lên 85,7% ở nhóm có PSA > 20 ng/ml) tuy nhiên mối liên quan này không có ý nghĩa thống kê với $P = 0,57$.

Kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt của chúng tôi tương đồng với một số tác giả ngoài nước về mặt tỷ lệ phát hiện bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt từ 28 - 42% [9],[119], [120],[122], nhưng so sánh chỉ số PSA trung bình nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. So sánh với một số nghiên cứu về sinh thiết tuyến tiền liệt 10 mẫu, 12 mẫu trong nước kết quả của chúng tôi có tỷ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt thấp hơn 33,33% so với một số nghiên cứu trong nước [102], [103]. Nhưng trong những nghiên cứu này tỷ lệ BN ở giai đoạn muộn khi u đã xâm lấn và có di căn. Trong số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn III có 5 BN ung thư xâm lấn túi tinh, 01 BN ung thư xâm lấn vỏ bao, trong 7 bệnh nhân ung thư giai đoạn IV, có 5 bệnh nhân ung thư xâm lấn cổ bàng quang, 02 bệnh nhân có di căn trong đó 1 bệnh nhân di căn hạch chậu phát hiện qua chụp cộng hưởng từ, 01 bệnh nhân di căn xương cột sống, xương bả vai trái.

4.5. Độ ác tính và phân nhóm yếu tố nguy cơ.

Kết quả sinh thiết phát hiện 40 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, trong đó bệnh nhân ung thư có độ ác tính thấp 17,5%, độ ác tính trung bình 42,5% và bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có độ ác tính ác tính cao là 40%.

Trong nhóm bệnh nhân ung thư có độ ác tính thấp, số người bệnh có PSA từ 10- 20 ng/ml chiếm tỷ lệ cao nhất (57,1%), ở nhóm có độ ác tính trung bình và cao, có sự gia tăng khi bệnh nhân có giá trị PSA tăng theo các nhóm, từ 6%, 35,2%, 58,8% (nhóm Gleason = 7) và 0%, 31,3%, 68,7% (nhóm Gleason 8-10), tuy nhiên sự gia tăng này không có ý nghĩa thống kê với $P > 0,05$.

Phân nhóm nguy cơ theo Hiệp hội Tiết Niệu học châu Âu 2016 [30], (Bảng 3.29), số BN ung thư tuyến tiền liệt (40BN) được chẩn đoán ở giai đoạn khu trú T1,T2 là 67,5%, giai đoạn tiến triển tại chỗ 15% và giai đoạn IV xâm lấn xung quanh và di căn 17,5%. Trong nghiên cứu chúng tôi phân nhóm nguy cơ như sau, ở giai đoạn khu trú 67,5%, nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao nhất 55,56% (15/27) trong nhóm ung thư khu trú, nhóm nguy cơ trung bình là 44,44% (12/25), không có nhóm nguy cơ thấp, giai đoạn tiến triển tại chỗ có 11 trường hợp chiếm tỉ lệ 27,5% và giai đoạn di căn có 2 trường hợp (5%). So sánh với những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được chẩn đoán ở bệnh viện Chợ Rẫy trong giai đoạn 2011-2015 chúng tôi phát hiện bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn khu trú cao hơn. Trong 222 BN Ung thư tuyến tiền liệt, trong đó thì hầu hết ung thư ở giai đoạn di căn và tiến triển tại chỗ, chiếm tỷ lệ lần lượt là 70,7% và 16,2%, ung thư giai đoạn khu trú chỉ chiếm 12,1% trong đó hầu hết BN có nguy cơ cao, chiếm 10,8% tất cả BN ung thư TTL và chiếm 89,3% trong số BN ung thư giai đoạn khu trú [117].

4.6. Biến chứng của phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu

Chảy máu trực tràng hoặc đi tiêu ra máu là biến chứng thường xảy ra ở bệnh nhân sinh thiết TTL qua trực tràng. Để tránh các biến chứng chảy máu nặng cần khảo sát các xét nghiệm đông máu và tiền sử dùng thuốc kháng đông và thuốc chống ngưng tập tiểu cầu trước sinh thiết.

Khi thực hiện sinh thiết cho 120 BN Có 85 trường hợp (71,7%) không xảy ra biến chứng sau sinh thiết và 34 BN(28,3%) là có biến chứng, trong đó có BN có 1 hay 2 biến chứng, cụ thể 15,8% bị đái máu đại thể, chủ yếu là nước tiểu hồng, 10% BN bị chảy máu hậu môn trực tràng thường máu chảy trong lúc sinh thiết hoặc ngày đầu sau sinh thiết, tuy nhiên những bệnh nhân này đều chảy máu ở mức độ nhẹ và tự khỏi sau 1-2 ngày, nhiễm khuẩn đường tiết niệu 7,5%, nhiễm khuẩn huyết 0,83% và 4,16% BN bị bí đái sau sinh

thiết. Trường hợp nhiễm khuẩn huyết gặp ở BN 68 tuổi, xét nghiệm nước tiểu khi vào viện hồng, bạch cầu, protein niệu âm tính, trường hợp này không được cấy nước tiểu lúc vào viện, trước sinh thiết đã được dùng kháng sinh Ciprofloxacin tuy nhiên, sau sinh thiết 1 ngày BN xuất hiện sốt cao 39 - 40°C, kèm theo đái máu cục sau đó bí đái kết quả cấy nước tiểu, cấy máu có vi khuẩn Klebsiella Pneumonia, bệnh nhân này sau được điều trị kháng sinh levofloxacin theo kháng sinh đồ và ổn định ra viện. Các trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu đều sốt cao sau sinh thiết và 3 trong số 9 trường hợp cấy nước tiểu có vi khuẩn E.coli. Tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn tiết niệu đều không phải là những BN ban đầu cấy nước tiểu có vi khuẩn.

Có 5 trường hợp bí đái sau sinh thiết chiếm 4,16%, những bệnh nhân này không trùng lặp với những bệnh nhân bị bí đái lúc vào viện. Qua đó cho thấy sinh thiết TTL qua trực tràng là thủ thuật an toàn nếu như chỉ định và chuẩn bị đầy đủ các bước đúng qui định. Nghiên cứu của Durkan (2002), biến chứng bí tiểu sau sinh thiết gặp 4/493 (0,8%), đái máu đại thể phải đặt sonde 0,8%, viêm tinh hoàn, mào tinh hoàn 0,6%, 1 trường hợp viêm tuyến tiền liệt cấp [142].

Theo nghiên cứu của Efesoy và cộng sự (2013) đánh giá các tai biến, biến chứng ở 2049 bệnh nhân được thực hiện sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm, các biến chứng được đánh giá trong 10 ngày đầu và sau 1 tháng sinh thiết, kết quả như sau có 596 trường hợp ung thư tuyến tiền liệt chiếm 29,1%. Các biến chứng nhẹ như tiểu máu 66,3%, chảy máu trực tràng 28,4% và nhiễm trùng đường sinh dục 6,1%. Các biến chứng nặng hiếm gặp bao gồm nhiễm khuẩn huyết 0,5%, chảy máu trực tràng cần can thiệp 0,3%, bí tiểu 0,3%, tiểu máu cần truyền máu 0,05%, hoại tử Fournier 0,05% và nhồi máu cơ tim 0,05% [143]. Paolo Emiliozzi (2004) sinh thiết TTL 12 mẫu cho 107 BN, 45% BN có đái máu đại thể mức độ nhẹ,

không có trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu và bí đái sau sinh thiết [125]. Stacy Loeb và cộng sự (2011) theo dõi từ năm 1991 đến 2007, tác giả đã so sánh tỷ lệ nhập viện trong vòng 30 ngày sau sinh thiết tuyến tiền liệt giữa 17.472 BN trải qua sinh thiết tuyến tiền liệt và mẫu ngẫu nhiên của 134.977 BN có kiểm soát, kết quả tỷ lệ nhập viện là 6,9% trong vòng 30 ngày sau sinh thiết tuyến tiền liệt, cao hơn đáng kể so với 2,7% trong nhóm đối chứng và tác giả kết luận các biến chứng nhiễm trùng sau sinh thiết tuyến tiền liệt đã tăng lên trong những năm gần đây, trong khi tỷ lệ biến chứng nghiêm trọng không lây nhiễm là tương đối ổn định. Lựa chọn bệnh nhân cẩn thận để sinh thiết tuyến tiền liệt là điều cần thiết để giảm thiểu các tác hại tiềm ẩn [144].

Biến chứng sau sinh thiết của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trong nước về sinh thiết TTL 12 mẫu, Lê Quang Trung (2012) biến chứng đái máu đại thể 16,4%, đau sau sinh thiết 28,8%, không có trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu và nhiễm khuẩn huyết [104]. Lê Việt (2016) thực hiện sinh thiết 10 mẫu cho 84 BN ở bệnh viện K, biến chứng chung là 33,3% bao gồm chảy máu hậu môn (17,8%), đái máu (14,2%), 1 BN viêm tầng sinh môn [103].

4.7. Cảm giác đau sau sinh thiết

Trong lúc sinh thiết 100% BN của chúng tôi được gây mê tĩnh mạch toàn thân do vậy cảm giác đau và khó chịu hầu như BN không cảm nhận được, khi BN tỉnh được chuyển về khoa chúng tôi đánh giá mức độ đau của BN qua sử dụng bảng đánh giá mức độ đau “Pain scale” là thước đo mức độ hoặc tính chất đau của bệnh nhân và kết quả như sau chủ yếu bệnh nhân cảm giác đau ít, cảm giác đau rất, tức ở vùng hậu môn (từ 2-3 điểm) là 78,33%, 19,17% đau trung bình (3-4 điểm), chỉ có 2,5% cảm thấy đau vừa không có trường hợp nào đau nhiều và đau dữ dội, so sánh với một số nghiên cứu sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu, 10 mẫu tỉ lệ bệnh nhân đau sau sinh thiết của chúng tôi không có sự khác biệt.

Để đánh giá về mức độ đau và tỉ lệ nhiễm trùng, chảy máu của người bệnh khi sinh thiết 12 mẫu qua siêu âm trực tràng Naughton và cộng sự (2000) đã thực hiện một nghiên cứu ngẫu nhiên để đánh giá triệu chứng đau và biến chứng có liên quan với sinh thiết sáu mẫu so với sinh thiết 12 mẫu các tác giả đi đến kết luận giữa hai phương pháp sinh thiết không có khác biệt về cảm giác đau và tỷ lệ các biến chứng cũng không tăng thêm trong các trường hợp sinh thiết 12 mẫu so với phương pháp sinh thiết 6 mẫu mặc dù biến chứng xuất tinh máu và chảy máu trực tràng xảy ra với tỷ lệ cao hơn trong các trường hợp sinh thiết 12 điểm lần lượt là 89% so với 71% và 24% so với 10% [145]. Cathy K. Naughton (2000) thực hiện sinh thiết TTL 6 mẫu và 12 mẫu cho 160 BN được chia làm 2 nhóm và kết luận không có sự khác biệt giữa các nhóm trong thang điểm đau trung bình với thời gian đau bụng và đau trực tràng. Trong nhóm 12 mẫu có sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê của đại máu đại thể và chảy máu trực tràng nhưng không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về thang điểm Quốc tế triệu chứng tuyến tiền liệt (IPSS) và dấu hiệu sốt hoặc nhập viện điều trị trong 2 nhóm và tác giả kết luận quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu thường được chấp nhận và có thể được thực hiện một cách an toàn mà không có sự khác biệt đáng kể về đau và các biến chứng so với phương pháp sinh thiết 6 mẫu [123].

4.8. Phương pháp điều trị cho những bệnh nhân UTTL

Căn cứ vào phân loại yếu tố nguy cơ, tuổi bệnh nhân, kỳ vọng sống, Số BN được điều trị triệt căn (cắt tuyến tiền liệt tận gốc) là 11 BN chiếm 17,7%, tuổi trung bình của nhóm này là 68 tuổi, trong đó BN trẻ tuổi nhất là 59 tuổi, cao tuổi nhất là 76 tuổi. Trong số những bệnh nhân điều trị bằng phẫu thuật triệt căn có 8 BN ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn II và 3 bệnh nhân ung thư ở giai đoạn III (1 IIIa và 2 IIIb), sau phẫu thuật có 3 bệnh nhân được điều trị bổ trợ bằng liệu pháp hormon (Casodex). Điều trị bằng xạ trị phối hợp với

liệu pháp hormon có 2 BN(5%), triệt Adrogen bằng cắt tinh hoàn đơn thuần 12,5%, phối hợp điều trị triệu chứng rối loạn tiểu tiện bằng cắt TTL nội soi 22,5%, liệu pháp Hormon đơn thuần 7,5%, theo dõi không điều trị 1 trường hợp, trường hợp này BN 81 tuổi, ung thư giai đoạn II, có yếu tố nguy cơ trung bình. Số BN từ chối điều trị chiếm tỉ lệ tương đối cao 20%. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có 67,5% bệnh nhân được chẩn đoán K TTL giai đoạn khu trú, giúp cho bệnh nhân được điều trị sớm bằng phương pháp tiết căn, mang lại tiên lượng sống tốt cho người bệnh.

4.9. Vai trò của phương pháp sinh thiết TTL 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi 120 BN được sinh thiết kết quả 40 BN phát hiện UTTTL chiếm 33,33%.

Trong số 80 BN sinh thiết có kết quả lành tính trong đó có 27 bệnh nhân mổ cắt tuyến tiền liệt nội soi và 4 bệnh nhân mổ bóc tuyến tiền liệt tất cả các trường hợp này kết quả giải phẫu bệnh sau mổ đều lành tính.

Trong số 40 BN ung thư tuyến tiền liệt có 11 bệnh nhân mổ cắt tuyến tiền liệt tận gốc và 9 trường hợp cắt tuyến tiền liệt nội soi kèm theo cắt tinh hoàn, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ đều ung thư tuyến tiền liệt, do vậy qua 51 BN được phẫu thuật kết quả của phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu của chúng tôi cho kết quả giải phẫu bệnh phù hợp 100% giữa kết quả sinh thiết và kết quả sau mổ.

Như đã đánh giá kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu, 10 mẫu và 12 mẫu trên cùng một bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi như đã bàn luận ở trên phương pháp sinh thiết 6 mẫu giảm tỉ lệ phát hiện ung thư 5% so với phương pháp sinh thiết 12 mẫu, giảm 15% (34/40) số BN ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện được. Phương pháp sinh thiết 10 mẫu giảm tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt là 0,83 và giảm 2,5% (39/40) số BN phát hiện ung thư.

Có nhiều nghiên cứu đã chứng minh không làm tăng tỉ lệ phát hiện UTTTL bằng việc sinh thiết lớn hơn 12 mẫu. Dela Taille và cộng sự (2003) nghiên cứu 303 bệnh nhân phát hiện ra rằng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt qua sinh thiết tuyến tiền liệt 6, 12, 18 và 21 mẫu tương ứng là 22,7%, 28,3%, 30,7% và 31,3% [92]. Eichler K và cộng sự (2006) đã kết luận rằng tăng tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt lên 24,7% khi chuyển sinh thiết tuyến tiền liệt từ 6 mẫu lên 12 mẫu nhưng chỉ tăng 10,6% khi tăng sinh thiết tuyến tiền liệt từ 12 mẫu lên 21 mẫu [9].

Biến chứng của phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu so với phương pháp sinh thiết 6 mẫu không có sự khác biệt.

Căn cứ vào kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước, phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu ngày nay được nhiều tác giả khẳng định là phương pháp tối ưu trong sinh thiết tuyến tiền liệt lần đầu để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt.

Bảng 4.2. Kết quả sinh thiết TTL của một số tác giả trong và ngoài nước

Số mẫu sinh thiết Tác giả	Tỉ lệ phát hiện ung thư TTL(%)				
	6	10	12	18	20
Naughton và cs [145]	26%	27%			
Eskew và cs [146]	26,1%	40,3%			
Presti [86]	33,5%	39,7%			
Babaien [147]	20%	30%			
Elabbady [148]	24,8%		36,4%		
Gore [119]	31%		43%		
Philip [8]	23%	32%	32%		
Shim [122]	25,5%	26,6%	27,7%		
Dela Taille [92]	22,7%	28,3%		30,7%	31,3%
Pepe[149]			39,8%	49%	
Jone [150]		52%			
Vũ Văn Ty (2012) [121]	20,54%		27,4%		
Lê Quang Trung (2012) [104]			26%		
Phan Văn Hoàng [14]			21,95%		
Chúng tôi	28,33%	32,5%	33,3%		

KẾT LUẬN

Từ tháng 10/2015-4/2017, 120 bệnh nhân đã được sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

1. Chỉ định và quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng

* Chỉ định sinh thiết:

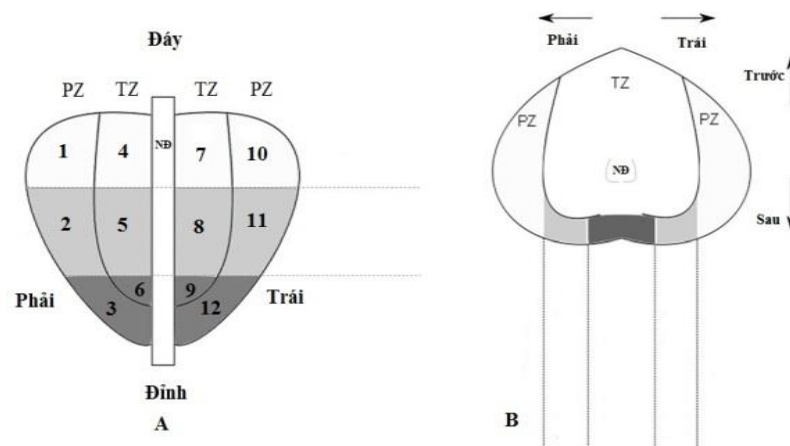
- Thăm trực tràng tuyến tiền liệt có khối bất thường.
- PSA > 4 ng/ml.
- Siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng nghi ngờ ung thư
- Chụp Cộng hưởng từ tuyến tiền liệt có hình ảnh nghi ngờ ung thư
- Các yếu tố fPSA/tPSA ở những bệnh nhân có PSA < 10 ng/ml nhỏ hơn 01, PSAD < 0,15 và trọng lượng tuyến tiền liệt bổ sung cho chỉ định sinh thiết.

* Quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu.

- *Chuẩn bị bệnh nhân:* Làm sạch đại trực tràng, kháng sinh phòng nhiễm khuẩn, phương pháp vô cảm, tư thế bệnh nhân thực hiện theo quy trình chuẩn đang áp dụng tại bệnh viện Việt Đức.

- *Kỹ thuật và vị trí sinh thiết 12 mẫu qua trực tràng*

Thực hiện sinh thiết 12 mẫu, theo các vị trí 1, 2, 3, 4, 5, 6 ở thùy phải. 7, 8, 9 10, 11, 12 ở thùy trái tuyến tiền liệt theo sơ đồ sau:



Sơ đồ vị trí 12 mẫu sinh thiết TTL

2. Kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu

- Kết quả sinh thiết phát hiện 33,33% trường hợp ung thư tuyến tiền liệt.

+ Tăng 5% (28,33%) so với sinh phương pháp sinh thiết 6 mẫu truyền thống và tăng 15% số BN ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện 34/40 (85%).

+ Tăng 0,83 tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt và tăng 2,5% số BN phát hiện ung thư tuyến tiền liệt so với phương pháp sinh thiết 10 mẫu

+ Ung thư ở giai đoạn I là 7,5%, giai đoạn II 57,5%, giai đoạn III 17,5% và giai đoạn IV 17,5%.

- Bệnh nhân ung thư có độ ác tính thấp 17,5%, độ ác tính trung bình 42,5% và độ ác tính ác tính cao là 40%.

- Phân nhóm yếu tố nguy cơ:

+ Giai đoạn khu trú chiếm 67,5%. (trong đó nhóm nguy cơ cao 55,56%, nguy cơ trung bình 44,44%).

+ Giai đoạn tiên triển tại chỗ: 27,5%

+ Giai đoạn di căn: 5%

- Biến chứng sau sinh thiết:

+ Đái máu đại thể 15,8%, chảy máu hậu môn trực tràng 10%, nhiễm khuẩn đường tiết niệu 7,5%, nhiễm khuẩn huyết 0,83%.

* Một số yếu tố liên quan đến kết quả sinh thiết.

- Giá trị PSA càng cao thì tăng tỉ lệ phát hiện ung thư TTL có ý nghĩa với $P < 0,05$.

- Thăm trực tràng tuyến tiền liệt có bất thường có mối liên quan với tăng tỉ lệ sinh thiết phát hiện ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa với $P < 0,05$

- Siêu âm tuyến tiền liệt qua trực tràng:

+ Trọng lượng tuyến tiền liệt càng nhỏ thì tỉ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt càng tăng có ý nghĩa thống kê

+ Siêu âm tuyến tiền liệt nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt có mối liên quan với sinh thiết tăng tỉ lệ phát hiện ung thư có ý nghĩa.

Sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm là phương pháp an toàn hiệu quả trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Vũ Trung Kiên, Đỗ Trường Thành, Nguyễn Lan Hương (2017). Đánh giá kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu trong chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt. *Tạp chí Y Dược Học*, Số đặc biệt tháng 8/2017, Tr. 297-303.
2. Vũ Trung Kiên, Đỗ Trường Thành (2019). Đánh giá kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. *Y học Việt Nam*, tháng 3/2019-Số 1&2, tập 476, Tr. 101-104.
3. Vũ Trung Kiên, Đỗ Trường Thành (2020). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố liên quan đến tiên lượng bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được chẩn đoán qua sinh thiết 12 mẫu. *Y học Việt Nam*, tháng 1-Số 1&2/2020, tập 486, Tr. 163-167.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J Ferlay et al (2015), "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", *Int J Cancer*, 136(5), E359-86.
2. R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal (2015), "Cancer statistics, 2015", *CA Cancer J Clin*, 65(1), 5-29.
3. A. J Stephenson, E. A. Klein (2016), "Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer", *Campbell-Walsh Urology*, 2543-2564.
4. Vũ Lê Chuyên, Đào Quang Oánh , Đỗ Anh Toàn (2012), "Khảo sát tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới trên 50 tuổi đến khám tại bệnh viện Bình Dân", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 16(1), 335-342.
5. MD J.Stephen Jone (2008), "Minimizing pain and optimizing patient experience during prostate biopsy", *Prostate biopsy* (Chapter 11), 124 -128.
6. Heidenreich A., G. Aus, associates (2008), "Guidelines on prostate cancer", *Guideline Eropcan Association of Urology 2008 editon*.
7. K.K Hodge, Mc Neal J.E, T.A Stamey (1989), "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate", *The Journal of Urology*, Vol 142, 71-75.
8. J Philip(2004), "Effect of peripheral biopsies in maximising early prostate cancer detection in 8, 10 or 12-core biopsy regimens", *BJU Int*, 93(9)(18), 1218-20.
9. Eichler K (2006), "Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer", *a systematic review. J Urol*, 175(5)(20), 1605-12.
10. Samis S et al (2013), "Optimal techniques of prostate biopsy and specimen hanling", *American Urologycal Association, Inc, advancing Urology*.

11. Vũ Lê Chuyên và các cộng sự (2010), "Tầm soát ung thư tuyến tiền liệt - Kết quả bước đầu tại bệnh viện Bình Dân", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14(1), 534-538.
12. Vũ Văn Ty, Nguyễn Văn Học và cộng sự (2010), "Kết quả sinh thiết tiền liệt tuyến qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm", *Tạp chí Y Học TP HCM*, phụ bản 1, 543-549.
13. Nguyễn Tuấn Vinh, Vũ Văn Ty và cộng sự (2010), "Tầm soát ung thư tiền liệt tuyến, kết quả bước đầu tại bệnh viện Bình Dân", *Hội nghị thường niên bệnh viện Bình Dân lần thứ 15*.
14. Phan Văn Hoàng, Nguyễn Văn Học và Nguyễn Chí Phong (2010), "Sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua ngã trực tràng tại bệnh viện Bình Dân", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*.
15. Nguyễn Đình Liên (2011), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng trong xác định ung thư tuyến tiền liệt", *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội*.
16. N. Mottet (2016), "EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer", *European Association of Urology*.
17. R Luengo-Fernandez et al (2013), "Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis", *Lancet Oncol*, 14(12), 1165-74.
18. Hội Tiết Niệu Thận Học Việt Nam (2018), "*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư tuyến tiền liệt*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
19. Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Việt Hải, Nguyễn Thụy Linh (2004), "Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học của ung thư tuyến tiền liệt", *Tạp chí Y dược học quân sự*, 5, 67-71.

20. Đỗ Thị Khánh Hỷ (2003), "*Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học của u phì đại tuyến tiền liệt và đánh giá vai trò của PSA huyết thanh trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh*", Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
21. Lotan Y (2004). "The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy", *J Urol*, 171(6 Pt1), 2209-14.
22. Selman SH (2011) "The McNeal prostate: a review" , *Urology*,, 78(6), 1224-1228.
23. M. F. Leitzmann and S. Rohrmann (2012). Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical Epidemiology*, 4, 1-11.
24. P. H. Gann (2002). Risk Factors for Prostate Cancer. *Reviews in Urology*, 4 (Suppl 5), S3-S10.
25. D. Leongamornlert, N. Mahmud, M. Tymrakiewicz et al (2012). Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*, 106 (10), 1697-1701.
26. J Natl Cancer inst (1999). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers, 91 (15), 1310-1316.
27. D. Thompson, D. F. Easton (2002). Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 94 (18), 1358-1365.
28. S. Ryan, M. A. Jenkins, A. K. Win (2014). Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23 (3), 437-449.
29. S. Haraldsdottir, H. Hampel, L. Wei et al (2014). Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med*, 16 (7), 553-557.

30. L. N. Kolonel, D. Altshuler, B. E. Henderson (2004). The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer*, 4 (7), 519-527.
31. A. W. Roddam, N. E. Allen, P. Appleby et al (2008). Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med*, 149 (7), 461-471, w483-468.
32. A. G. Renehan, M. Zwahlen, C. Minder et al (2004). Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*, 363 (9418), 1346-1353.
33. J. Chen, Y. Song, L. Zhang (2013). Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 59 (3), 213-223.
34. Patric C, M.D Walsh (1992), "Benign prostatic hyperplasia", *Campbell's Urology*, sixth edition (Tom1), 1009.
35. Tazi. K, Moudouni S.M et al (2001), "Leiomyosarcoma of the prostate: a study of two cases", *Annal d'urologie*, vol 35(No1), 56-59.
36. D. F. Gleason (1992), "Histologic grading of prostate cancer: a perspective", *Hum Pathol*, 23(3), 273-279.
37. P. A. Humphrey (2004), "Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate", *Modern Pathology (2004)*, 17, 292–306.
38. J.I Epstein (2016), "Pathology of Prostatic Neoplasia in Campbell-Walsh Urology", *Elsevier, Philadenphia*, 2593-2600.
39. Amin MB, Greene FL, Edge S, et al., eds (2017). *AJCC Cancer Staging Manual (ed 8 th Editon)*. New York: Springer.
40. A. V D'Amico et al (1998), "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer", *JAMA*, 280(11), 969-974.

41. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer" (2016), *National Comprehensive Cancer Network*.
42. A.V D'Amico (2001), "Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era", *J Urol*, 166(6), 2185-8.
43. S Loeb, J. A Eastham (2016), "Diagnosis and Staging of Prostate Cancer, in Campbell-Walsh Urology", *Elsevier, Philadelphia*, eleventh edition, 2601 - 2608.
44. J.P Richie et al (1993), "Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination", *Urology*, 42, 365.
45. F.H Schroder et al (1998), "Evaluation of the digital rectal examination screening test for prostate cancer", *Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Jnatl CancerInst*, 90, 1817.
46. Schroöder F.H et al (2000), "Prostate cancer detection at low prostate specific antigen", *JUrol*, 163, 806.
47. G.F Carvalhal et al (1999), "Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4ng./ml. or less", *JUrol*, 161, 835.
48. Grabstald, H (1965). The incidence, clinical and pathological classification of cancer of the prostate. *A Cancer Journal for Clinicians*.; 15: 31–35
49. H Grabstald (1999), "The clinical and laboratory diagnosis of cancer of the prostate", *A Cancer Journal for Clinicians*, 1965a(15), 76-81.
50. Myrtle J, Ivor L (1989), "Measurement of prostate- specific antigen (PSA) in serum by a two- site immunometric method (Hybritech Tandem-R/ Tandem- E PSA)", *Clinical aspects of prostate cancer, Elsevier, New York*.

51. Catalona W.J, Smith D.S, Ornstein D.K (1997), "Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements", *The Journal of the American Medical Association*, 277(18), 1452-1455.
52. Lodding P et al (1998), "Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. prostate specific antigen", *J Urol*, 159, 899-903.
53. Catalona WJ et al (1998), "Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial", *JAMA*, 279, 1542-1547.
54. Axel Heidenreich a, *, Patrick J. Bastian b , Joaquim Bellmunt c et al (2014). *EAU Guidelines on Prostate Cancer(2014)*. "Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent" (Update 2013),
55. D Ilic et al (2007), "Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review", *Cancer Causes Control*, 18, 279–285.
56. Y Kobori et al (2008), "Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio contributes to an increased rate of prostate cancer detection in a Japanese population screened using a PSA level of 2.1–10.0 ng/ml as a criterion", *Int J Clin Oncol*, 13, 229–232.
57. Carter HB et al (1992), "Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease", *Cancer Res*, 52, 3323–8.
58. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. (2007). PSA velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol*; 177: 1745–8.

59. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, et al. (2006). Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1128–33.
60. D’Amico AV (2004), "Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy", *N Engl J Med*, 351, tr. 125–35.
61. M. J. G. Bussemakers, A. van Bokhoven, G. W. Verhaegh et al (1999). DD3:A New Prostate-specific Gene, Highly Overexpressed in Prostate Cancer. *Cancer Res*, 59 (23), 5975-5979.
62. Lee F, Gray JM, Mcleary RD. et al (1985). Trans rectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: *Location, echogenicity, histopathology, and staging*. *Prostate* 7:117- 129.
63. Maarten de Rooi (2014), "Accuracy of Multiparametric MRI for Prostate Cancer Detection: A Meta-Analysis", *Genitourinary Imaging Original Research*, 202(2). 343-351.
64. Shimizu T, Nishie A (2009), "Prostate cancer detection: the value of performing an CHT before a biopsy", *Acta Radiol*, 50(9). 1080- 1088.
65. Gillian Murphy (2013), "The Expanding Role of MRI in Prostate Cancer", *AJR*, 201(6). 1229-1238.
66. S Abuzallouf, I Dayes, H Lukka (2004), "Base lines tagging of new lydiagnosed prostate cancer: a summary of the literature", *J Urol*, 171, 2122-7.
67. Maurer T et al (2016), "*Current use of PSMA–PET in prostate cancer management Nature Reviews Urology*", volume13, 226–235
68. Hansel D.E, DeMarzo A.M, Platz et al (2009). Early prostate cancer antigen expression in predicting presence of prostate cancer in men with histologically negative biopsies.PubMed, 177(5), 1736-40.

69. Eddy S, Lemana, Grant W (2007). EPCA 2: A Highly Specific Serum Marker for Prostate Cancer. *The Journal Urology*. Apr; 69(4): 714-20
70. Han K.R, Seligson D.B, Liu X et al (2008). Prostate stem cell antigen expression is associated with Gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer. *Juornal Urology*, 17, 1117–21.
71. Lei W, Hua X, Fengxia W(2014). Hexokinase 2-Mediated Warburg Effect Is Required for PTE-and p53–Deficiency-Driven. *Prostate Cancer Growth*. 8(5), 1461–1474.
72. Girish S, Barry D, Eleftherios P (2008). Emerging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Clinical Chemistry*, 54(12), 1951–1960.
73. Mariela V, Rebeca R.G (2013) Serum Osteoprotegerin and Sex Steroid Levels in Patients With Prostate Cancer. *Journal of Andrology*, 33(4), 594–600.
74. Spyros G, Anthos C, Eliona G, et al (2013). Osteoprotegerin expression during the mirc and macrometastatic phases of the osteoblastic metastasis in prostatecancer: therapeutic implication. *Information Healcare*, 17(12), 1395-1403.
75. Vicki M, Henry H, Cristobal G (2013). Current status of biomarker for prostate cancer. *Internation Journal*, 14, 11034-11060.
76. Stephan C, Jung K, Lein M et al (2000). Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Epi- demiol Biomarkers*, 9, 1133–47.
77. Shahrokh F, Shariat, Jose (2008) Improved predition of disease relapse after radical prostatectomy through a panel of preoperative blood based biomarkers. *Clinical cancer research*, 14, 3785-3791.

78. Frederic R, Kamilla M, Zoran C et al (2010). Interleukin-6 trans-signalling differentially regulates proliferation, migration, adhesion and maspin expression in human prostate cancer cells. *Endocrine- Related Cancer*, 17, 241-253.
79. El-Gohary Y.M, Silverman J.F, Olson P.R et al (2009). Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in prostatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*, 127, 572–9.
80. Kaufman, J.J., Rosenthal, M. and Goodwin, W.E (1954). Needle biopsy in diagnosis of prostate cancer. *California Medicine*; 81; 5: 308-313
81. E.L Peirson, D.A Nickerson (1943), "Biopsy of the prostate with the Silverman Needle", *N Engl J Med*, 228, 675-678.
82. R.S Ferguson (1930), "Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration", *Am J Surg*, 9, 507–511.
83. H Grabstald (1965), "Biopsy techniques in the diagnosis of cancer of the prostate", *A Cancer Journal for Clinicians*, 1965b(15), 134–138.
84. A Astraldi (1937), "Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route", *Urol Cutan Rev*, 41, 421–427.
85. Barnes, R.W. and Emery, D.S (1959). Management of early prostatic carcinoma. *Calif Med.*; 91(2): 57-61.
86. Jr Presti JC et al (2000), "The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial", *J Urol*, 163, 163–6.
87. Vincenzo Scattoni et al (2008), "Initial Extended Transrectal Prostate Biopsy-Are More Prostate Cancers Detected With 18 Cores Than With 12Cores?", *Journal of Urology*, Vol.179, 1327-1331.
88. Martha KT (2002), "Ultrasonography and biopsy of the Prostate, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds)", *Campbell's Urology*, 3038-3054.

89. Rifkin MD (2003), "Biopsy techniques, In: Rifkin MD (eds), *Ultrasound of the prostate cancer*", *International Consultation on Prostate cancer - Paris*, 3rd. 19-47.
90. Djavan B (2001), "Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study", *J Urol*, 166, 856-60.
91. Ecker TH (2008), "Complications and risk factors of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire.", *Urol oncol*, 26, 474-78.
92. De la Taille A et al (2003), "Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate", *Urology*, 61, 1181-6.
93. C. S. Stewart et al (2001), "Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies", *J Urol*, 166(1), 86-91.
94. Hoeks CM et al (2011), "Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging", *PubMed*, 261, 46-66.
95. Dufour R, Kasivisvanathan V, Moore CM, Ahmed HU, Abd-Alazeez M, Charman SC, et al (2013), "Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer", *The Journal of Urology*, 189, 860-6.
96. Gosselaar, C., Roobol, M. J., Roemeling, S., et al. (2008), The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 54(3) p. 581-8.
97. N. D James et al (2015), "Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019)", *Eur Urol*, 67(6), 1028-38.

98. Catharine P, Elankumaran et al (2013), "*Virus That Kills Prostate Cancer Cells Shows Treatment Potential*". Published Tuesday 26 February 2013.
99. Members of the ACS Medical Content Staff (2014), "FDA Approves Xofigo for Advanced Prostate Cancer. American Cancer Society".
100. Đỗ Anh Toàn (2005), "*Vai trò của sinh thiết tiền liệt tuyến qua tầng sinh môn để chẩn đoán ung thư giai đoạn sớm*", Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú, trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
101. Lê Ngọc Bằng (2005), "*Vai trò của sinh thiết kết hợp với PSA và siêu âm trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt*", Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.
102. Phan Văn Ký (2015), "*Đánh giá kết quả phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 10 mẫu trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt tại bệnh viện Việt Đức*", luận văn thạc sỹ, trường Đại học Y Hà Nội.
103. Lê Việt (2016), "*Đánh giá vai trò sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm qua trực tràng trong chẩn đoán ung thư tiền liệt tuyến*", luận văn thạc sỹ, trường Đại học Y Hà Nội.
104. Lê Quang Trung (2012), "*Đánh giá kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua trực tràng trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt*", Luận văn thạc sỹ Y học, trường Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
105. Carter BH, Partin AW (2002). Diagnosis and Staging of Prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds), *Campbell's Urology*, Saunder Company, 8th ed-USA: 3055-3064
106. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., et al (1991): Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 324: 1156.

107. Stamey, T. A. and McNeal, J. E (1992): Adenocarcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology, 6th ed. Edited by P. C. Walsh, B. Retik, T. A. Stamey and E. D. Vaughan, Jr. *Philadelphia: W. B. Saunders Co.*, 1992
108. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., et al (1993): Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860, 1993
109. Brian R, Matlaga, L. Andrew Eskew (2003). Prostate Biopsy: Indication and technique, *The Journal of Urology*, Vol. 169, 12–19, January 2003
110. Lê Tuấn Khuê, Nguyễn Tuấn Vinh, Phan Thanh Hải, (2012). Khảo sát tỷ lệ f/t PSA khi PSA < 10ng/ml qua sinh thiết tuyến tiền liệt tại MEDIC. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 16(3), 84-87.
111. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE Jr (1998). Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. *Urology*; 52:644–6.
112. Michael A. Liss, Alexandra Chang, Rosanne Santos et al (2011) Prevalence and Significance of Fluoroquinolone Resistant Escherichia coli in Patients Undergoing Transrectal Ultrasound Guided Prostate Needle Biopsy, *The Journal of Urology*, Vol. 185, 1283-1288, April 2011
113. R Clements et al (1993), "Side effects and patient accept ability of transrectal biopsy of the prostate", *Clin Radiol*, 47(2): 125-6.
114. P.A Nash et al (1996), "Transrectal ultrasound guided prostatic nerveblock ad systematic needle biopsy of the prostate", *JUrol*, 155(2): 607-9.
115. Issa MM et al (2000), "A randomized prospective trial of intrar- ectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience", *JUrol*, 164(2): 397-9.

116. Deborah A. Williamson, Lucinda K. Barrett, Benjamin A. Rogers (2013) “Infectious Complications Following Transrectal Ultrasound–Guided Prostate Biopsy: New Challenges in the Era of Multidrug-Resistant Escherichia coli. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(2):267–74.
117. Nguyễn Ngọc Hà (2016). *Đánh giá chẩn đoán và các phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
118. Vũ Nguyễn Khải Ca, Hoàng Long, Nguyễn Hoài Bắc và cs (2012). *Nhận xét đặc điểm lâm sàng và điều trị ung thư tiền liệt tuyến tại khoa tiết niệu bệnh viện Việt Đức từ tháng 01/2010 đến tháng 01/2011*. *Y Học TP. Hồ Chí Minh* * Tập 16 * Phụ bản của Số 3 * 2012, tr 294-298.
119. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, Slawin KM (2001). Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol.* 2001;165:1554–9.
120. Philip J, Ragavan N, Desouza J, Foster CS, Javle P (2004). Effect of peripheral biopsies in maximising early prostate cancer detection in 8-, 10- or 12-core biopsy regimens. *BJU Int.*; 93:1218–20.
121. Vũ Văn Ty và cộng sự, (2012). So sánh kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu với 12 mẫu qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 16 Phụ bản của Số 3 2012, 299-304.
122. Shim HB, Park HK, Lee SE, Ku JH. (2007). Optimal site and number of biopsy cores according to prostate volume prostate cancer detection in Korea. *Urology*; 69:902–6.
123. Cathy K. Naughton, David C, Miller M et al (2000). A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 Prostate biopsy cores: Impact on cancer detection. *The Journal of Urology*. Vol 164, 388-392.

124. G. C. Durkan, N, Sheikh. P. Johnson et al (2002) "Improving prostate cancer detection with an extended - core transrectal ultrasonography - guided prostate biopsy protocol" *BJU International*, 89, 33-39.
125. Paolo Emiliozzi, Paolo Scarpone, Francesco de Paula et al (2004). The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0: A Randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *The Journal of Urology*, Vol. 171, 197–199, January 2004.
126. Potter, S. R., Horniger, W., Tinzi, M., Bartsch, G. and Partin, W. Age (2001), prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology*, **57**: 1100.
127. El-Galley, R. E., Petros, J. A., Sanders, W. H., Keane, T. E., Galloway, N. T., Cooner, W. H. et al (1995). Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology*, **46**: 200.
128. F.H Colby (1953), "Carcinoma of the prostate: results of the total prostatectomy", *J Urol*, 69, 797–806.
129. Hodge K.K et al (1989), "Ultrasound guided Transrectal ultrasound core biopsies of palpably abnormal prostate", *J Urol*, 142(1), 66.
130. Carol M. Rumack, Stephanie R. Wilson, J. William Charboneau (2004), "Prostate: Diagnostic Ultrasound, Mosby, American", 399-429.
131. Jean J. M. C. H. de la Rosette et al (2009). Optimizing Prostate Cancer Detection: 8 Versus 12-Core Biopsy Protocol. *The journal of Urology* Vol. 182, 1329-1336.
132. Carter BH, Partin AW (2002). Diagnosis and Staging of Prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds), *Campbell's Urology*, *Saunders Company*, 8th ed-USA: 3055-3064.

133. Thompson I.M, Ankerst D.P, Chi C et al (2005). Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *The Journal of the American Medical Association*, 294 (1), 66-70.
134. Thompson I.M, Pauler D.K, Goodman P.J et al. (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *The New England Journal of Medicine*, 350 (22), 2239-46.
135. Catalona W.J, Richie J.P, Ahmann F.R et al (1994). Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *Journal of Urology*, 151 (5), 1283-90.
136. Lodeta B, Benko G, Car S, et al (2009). Prostate specific antigen density can help avoid unnecessary prostate biopsies at prostate specific antigen range of 4-10 ng/ml. *Acta Clinica Croatica*, 48 (2), 153-5.
137. Shariat S.F, Karakiewicz P.I (2008). Screening for prostate cancer in 2007: the PSA era and its challenges are not over. *European Urology*, 53 (3), 457-60.
138. Fang J (2001). Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*; 58:411–6.
139. Loeb S, et al (2006). Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology*; 67:316–20.
140. Lilja H, Ulmert D, Björk T, et al (2007). Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44–50 years. *J Clin Oncol*; 25:431–6.

141. Vickers AJ, Ulmert D, Serio AM, et al (2007). The predictive value of prostate cancer biomarkers depends on age and time to diagnosis: towards a biologically-based screening strategy. *Int J Cancer*; 121:2212–7.
142. G. C. Durkan, N Sheikh. P. Johnson et al (2002). Improving prostate cancer detection with an extended –core transrectal ultrasonography- guided prostate biopsy protocol. *BJU International* 89, 33-39.
143. Ozan Efesoy, Murat Bozlu, Selahittin Çayan (2013), "Complications of transrectal ultrasound-guided 12-core prostate biopsy: a single center experience with 2049 patients", *Turk J Urol*, 39(1), tr. 6–11.
144. Stacy Loeb, H. Ballentine Carter, Sonja I. Berndt (2011) Complications After Prostate Biopsy: Data From SEER-Medicare, *The Journal of Urology* Vol. 186, 1830-1834, November 2011.
145. C.K Naughton et al (2000), "Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores", *J Urol*, 163, 168–171.
146. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL (1997). Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol*; 157:199–202.discussion 202–3.
147. BabaiannR.J., Toi A., KamoinK., Troncoso P., et al (2000). A comparative analysis of sextant and a extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *JUrol*, 163:152.
148. Elabbady AA, Khedr MM (2006). Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol*; 49:49–53.
149. Pepe P, Aragona F. (2007). Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Urology*. 70:1131–5.
150. Jones JS et al (2006), "Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy", *J Urol*, 175, 485.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU SINH THIẾT TUYẾN TIỀN LIỆT

I, Hành chính

Họ và tên BN:.....tuổi....., Số Lưu trữ:.....

Ngày vào viện:Ngày sinh thiết, ngày ra viện.....

Địa chỉ:, số ĐT.....

II, Tiền sử:

Tiền sử bệnh nội khoa:.....

Tiền sử ngoại khoa:.....

III, Lý do vào viện:.....

IV, Triệu chứng lâm sàng:

1. Triệu chứng cơ năng:

- | | | | | | |
|------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| - Đái khó | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Có | - Đái rất, đái buốt. | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Có |
| - Đái đêm. | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Có | - DLBQ | <input type="checkbox"/> Không, | <input type="checkbox"/> Có |
| - Đái máu | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Có | - Bí đái | <input type="checkbox"/> Không, | <input type="checkbox"/> Có |

2 Triệu chứng thực thể:

- Cầu bàng quang: Không Có Không mô tả
- Thăm trực tràng sờ TTL

Mật độ: Mềm Rắn ; Nghi UT; không nghi UT

Nhân rắn: Không Có (số nhân) Thùy P Thùy T

V. Bệnh kèm theo

- Tim, mạch: Không Có
- Bệnh hô hấp: Viêm phế quản, COPD...: Không Có
- Nội tiết: đái tháo đường... Không Có
- Bệnh khác:.....

VI, CẬN LÂM SÀNG:

1. Xét nghiệm PSA=.....(ng/ml), Free PSA = (ng/ml),

2, Xét nghiệm máu:

- Ure mmol/l; Creatinin μ mol/l

- Hb.....g/l ; HC.....T/l HCT.....l/l

3, Xét nghiệm nước tiểu:

- Protein HC; BC

Cấy nước tiểu: Vi khuẩn: (-) Vi khuẩn: (+) Tên vi khuẩn:.....

4, Kết quả SA ổ bụng:

Thận - niệu quản (P): Bình thường Giãn Không mô tả

Thận - niệu quản (T): Bình thường Giãn Không mô tả

Bàng quang: Bình thường Viêm

Khối lượng TTL =g ; Nghi UT; không nghi UT

5, CTscanner Tuyến tiền liệt:

TTL bình thường không , có

- Nghi UT (mô tả tổn thương:.....

.....

.....

TTL Xâm lấn xung quanh: không , có (mô tả.....

.....

Có di căn (tủy sống, hạch, xương...) không , có (mô tả.....

.....

6. CT toàn thân: Di căn: không , có

7, MRI Tuyến tiền liệt:

- TTL bình thường không , có

- Nghi UT (mô tả tổn thương:.....

.....

.....

TTL Xâm lấn xung quanh: không , có (mô tả.....

.....

Có di căn (tủy sống, hạch, xương...) không , có (mô tả.....

.....

8, Kết quả SA TTL qua trực tràng:

Kích thước toàn bộ: P.....g

Kích thước tuyến trong: P.....g

Ranh giới giữa tuyến	Thùy P	không rõ	<input type="checkbox"/>	rõ	<input type="checkbox"/>			
	Thùy T	Không rõ	<input type="checkbox"/>	rõ	<input type="checkbox"/>			
Tăng sinh mạch máu	Thùy P	không	<input type="checkbox"/>	có	<input type="checkbox"/>			
	Thùy T	không	<input type="checkbox"/>	có	<input type="checkbox"/>			
Giảm âm:	Thùy P	không	<input type="checkbox"/>	có	<input type="checkbox"/>			
	Thùy T	không	<input type="checkbox"/>	có	<input type="checkbox"/>			
Hỗn hợp âm:	Thùy P	không	<input type="checkbox"/>	có	<input type="checkbox"/>			
	Thùy T	không	<input type="checkbox"/>	có	<input type="checkbox"/>			
Tăng âm :	Thùy P	không	<input type="checkbox"/>	có	<input type="checkbox"/>			
	Thùy T	không	<input type="checkbox"/>	có	<input type="checkbox"/>			
Bờ TTL	Thùy P	không đều	<input type="checkbox"/>	rõ	<input type="checkbox"/>			
	Thùy T	không đều	<input type="checkbox"/>	rõ	<input type="checkbox"/>			
Xâm lấn túi tinh	Không	<input type="checkbox"/>	Có	<input type="checkbox"/>	Thùy P	<input type="checkbox"/>	Thùy T	<input type="checkbox"/>
Xâm lấn xung quanh	Không	<input type="checkbox"/>	Có	<input type="checkbox"/>				
Nhân	Không	<input type="checkbox"/>	Có	<input type="checkbox"/>	Thùy P	<input type="checkbox"/>	Thùy T	<input type="checkbox"/>
Hạch xung quanh	Không	<input type="checkbox"/>	Có	<input type="checkbox"/>	(mô tả.....)			

VII, Kết quả sinh thiết:

1, K TTL QSLT VIÊM TTL

2, Kết quả GPB theo vị trí mẫu sinh thiết (Ung thư: (dương tính), không UT (âm tính))

Mẫu 1	dương tính; <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>	Mẫu 7	dương tính <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>
Mẫu 2	dương tính; <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>	Mẫu 8	dương tính <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>
Mẫu 3	dương tính; <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>	Mẫu 9	dương tính <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>
Mẫu 4	dương tính; <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>	Mẫu 10	dương tính <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>
Mẫu 5	dương tính; <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>	Mẫu 11	dương tính <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>
Mẫu 6	dương tính; <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>	Mẫu 12	dương tính <input type="checkbox"/>	âm tính <input type="checkbox"/>

3. Phân loại theo Gleason

G1 G2 G3 G4 G5 G6 G7 G8 G9

4. Tai biến, biến chứng của thủ thuật ST: có không

- Chảy máu hậu môn - trực tràng Không Có ; Xử trí.....

- Đái máu Không Có Xử trí.....

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu(Viêm tuyến tiền liệt cấp). Không Có

Xử trí.....

- Nhiễm trùng tầng sinh môn: Không Có ; Xử trí.....

5. Mức độ đau của bệnh nhân: số điểm.....(thang điểm đau pain scale)

6. Tình trạng đi tiểu sau sinh thiết:

Đái khó tăng lên. Có Không

Bí đái Có Không

7. Chẩn đoán bệnh, giai đoạn bệnh.

Giai đoạn I: T1a T1b T1c

Giai đoạn II: T2a T2b T2c

Giai đoạn III T3a T3b

Giai đoạn IV T4

VII, Chỉ định điều trị :

Cắt TTL tận gốc

Xạ trị

Cắt tinh hoàn 2 bên

Liệu pháp Hormon

Theo dõi, chờ đợi đến khám theo hẹn

Mổ DLBQ + cắt tinh hoàn

Mổ Nội soi + Cắt tinh hoàn

Không điều trị.

Truyền hóa chất

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ nếu có: ung thư: Không Có

Ghi chú:

.....

.....

.....

.....

.....

.....