

TỔNG QUAN VỀ SINH THIẾT TUYẾN TIỀN LIỆT: LỊCH SỬ VÀ NHỮNG TIẾN BỘ MỚI

Nguyễn Xuân Chiến¹, Đỗ Anh Toàn², Nguyễn Đạo Thuần²,
Lê Trọng Khôi¹, Nguyễn Ngọc Thái², Nguyễn Văn Khoa¹,
Phan Thành Thống¹, Nguyễn Thái Hoàng¹

TÓM TẮT

Tầm quan trọng: Cũng giống như các bệnh ung thư khác, để chuẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (TTL) thì không gì khác chính là bằng chứng giải phẫu bệnh. Hiện nay, sinh thiết TTL đã không còn xa lạ với các bác sĩ tiết niệu, tuy nhiên, không phải ai cũng biết được quá trình phát triển của kỹ thuật này. Hiểu về quá khứ cũng chính là để tri ân những con người tiên phong đi trước. Chúng tôi thực hiện bài tổng quan này với mục đích tổng hợp lại lịch sử của sinh thiết tuyến tiền liệt và cập nhật cả những tiến bộ vượt bậc gần đây.

Các phát hiện: Sinh thiết TTL đã trải qua một quá trình phát triển, đi từ mổ mở, rồi sinh thiết mù dưới cảm giác ngón tay, đến nay là sinh thiết có sự hỗ trợ của các kỹ thuật chẩn đoán hiện đại hay tân tiến như sinh thiết bằng robot.

Kết luận: Các kỹ thuật sinh thiết TTL chỉ mới được triển khai chưa tới một thế kỷ, đi từ những kỹ thuật sơ khai, đến quá trình ngày càng "tiến hoá".

Từ khóa: sinh thiết tuyến tiền liệt, sinh thiết hệ thống, sinh thiết nhắm trúng đích.

SUMMARY

HISTORY AND NEW ADVANCED OF PROSTATE BIOPSY

Importance: To diagnose prostate cancers, we must have pathological evidence. At present, many urologists are acquainted with prostate biopsy. However, only just a small number of the urologists knows the developmental history of this technique. Understanding the past is to pay respects to forerunners. In this review, we summarize the history of the procedure and update recent advances.

Observations: The prostate biopsy techniques have undergone many developments, going from open surgery, then blind biopsies under finger sensation, afterward biopsies supported by advanced diagnostic techniques, or even robot-assisted biopsies.

Conclusions: The prostate biopsy techniques have only been deployed for less than a century, from primitive techniques to evolutionary processes.

Keywords: Prostate biopsy, systematic biopsy, targeted biopsy.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư tuyến tiền liệt (Prostate cancer-PCa) là ung thư được chẩn đoán phổ biến thứ ba trên toàn thế giới, sau ung thư phổi và ung thư vú và là ung thư đứng hàng thứ năm gây

¹ Bệnh viện Bình Dân

² Bộ môn Ngoại Tiết Niệu, Đại học Y dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Chiến

SĐT: 0935363715

Email: nguyensexuanchien89@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

Ngày duyệt bài: 21/06/2023

tử vong ở nam giới⁽⁶⁾. Tại Hoa Kỳ, hiện nay ung thư tuyến tiền liệt (TTL) thậm chí đã trở thành ung thư được chẩn đoán mới hàng năm nhiều nhất ở nam giới⁽⁶⁾. Tại Hoa Kỳ, năm 2020 ước đoán khoảng 191.930 bệnh nhân được chẩn đoán PCa, với ước tính 33.330 trường hợp tử vong^(6,21). Hàng năm tại Hoa Kỳ, ước tính hơn 1 triệu ca sinh thiết TTL dưới siêu âm qua ngã trực tràng (TRUS-transrectal ultrasound) được thực hiện với chi phí ước tính hơn 2 tỷ đô la^(5,23).

Trong bài này chúng ta sẽ cùng tìm hiểu về lịch sử sinh thiết TTL từ những ngày đầu đến các kỹ thuật tiến bộ nhất được giới thiệu gần đây.

II. PHƯƠNG PHÁP

Chúng tôi sử dụng các từ khoá để tìm trong thư viện Pubmed và Cochrane, ưu tiên các bài báo gần đây, đặc biệt là các bài overall reviews. Ngoài ra chúng tôi có sử dụng hình ảnh từ các trang web của các hãng cung cấp thiết bị sinh thiết TTL.

III. BÀN LUẬN

3.1. Lịch sử phát triển sinh thiết tuyến tiền liệt

- Sinh thiết TTL lần đầu tiên được thực hiện bằng mổ mở đáy chậu vào năm 1926⁽¹⁾.

- Năm 1930 Ferguson sử dụng kim chọc hút để sinh thiết, tuy nhiên lượng mô lấy được quá ít nên gần như không thể chẩn đoán ung thư⁽²⁶⁾.

- Năm 1937 Astraldi lần đầu tiên sử dụng kỹ thuật sinh thiết qua ngã trực tràng dưới hướng dẫn của ngón tay. Kỹ thuật này được sử dụng rộng rãi vào thập niên 1950 vì tăng khả năng chẩn đoán K hơn sinh thiết qua đáy chậu⁽²⁶⁾.

- Peirson và Nickerson sử dụng kim Silverman lần đầu tiên năm 1938 để lấy mô

TTL thông qua việc tiếp cận trực tiếp TTL qua trực tràng⁽²⁶⁾.

- Năm 1954 Kaufman thực hiện sinh thiết TTL qua ngã tầng sinh môn dưới hướng dẫn của ngón tay trong trực tràng, tỷ lệ chính xác được báo cáo là 88%⁽¹⁵⁾.

- Takahashi và Ouchi lần đầu tiên mô tả việc sử dụng siêu âm trực tràng để đánh giá tuyến tiền liệt vào năm 1963. Tuy nhiên, chất lượng hình ảnh siêu âm thời điểm này quá kém để kỹ thuật này được phổ biến⁽²⁶⁾.

- Năm 1965, Grabstald tiến hành tiếp cận TTL qua một vết mổ xuyên trực tràng để tiếp cận mặt sau TTL, vị trí được cho là xuất hiện ung thư nhiều nhất⁽⁹⁾.

- Năm 1967, Denton cho rằng phẫu thuật cắt đốt nội soi TTL qua ngã niệu đạo (TURP) gần như luôn chẩn đoán được ung thư TTL^[8]. Tuy nhiên, Peirson và Nickerson đã chứng minh rằng TURP không nên được thực hiện như một kỹ thuật sinh thiết TTL⁽²⁶⁾.

- Năm 1968 McNeal phân chia tuyến tiền liệt bao gồm ba vùng riêng biệt: vùng chuyển tiếp, vùng ngoại vi và vùng trung tâm⁽¹⁶⁾. Ứng dụng lâm sàng của việc phân chia này rất quan trọng khi phần lớn (70-80%) ung thư phát sinh ở vùng ngoại vi.

- Năm 1974 Watanabe và cộng sự chứng minh hình ảnh TTL qua siêu âm ngã trực tràng thật sự hữu ích⁽²⁴⁾.

- Năm 1981 Holm HH. và cộng sự tiến hành sinh thiết TTL qua ngã tầng sinh môn dưới hướng dẫn siêu âm⁽¹³⁾.

- Năm 1989, Hodge và cộng sự đã phát hiện sinh thiết hệ thống (ngẫu nhiên 6 mẫu) TTL dưới hướng dẫn siêu âm qua ngã trực tràng giúp phát hiện thêm 9% ung thư so với phương pháp sinh thiết theo tổn thương thấy trên siêu âm⁽¹¹⁾. Từ đó kỹ thuật sinh thiết TTL hệ thống được coi là tiêu chuẩn vàng trong nhiều năm sau.

Năm 1996, Nash và cộng sự tiến hành gây tê tại chỗ trong sinh thiết TTL nhưng vẫn đảm bảo hiệu quả giảm đau cho bệnh nhân, ngay cả khi sinh thiết 10-20 mẫu⁽¹⁷⁾.

- Năm 1999 Bauer JJ và cộng sự báo cáo việc sinh thiết ngẫu nhiên TTL 10-12 mẫu sẽ phát hiện nhiều ung thư hơn là 6 mẫu tiêu chuẩn (99% so với 72,6%)⁽³⁾.

- Năm 2001, Stewart và cộng sự đề nghị khái niệm "sinh thiết bão hoà", được hiểu là sinh thiết hệ thống từ 20 mẫu trở lên⁽²²⁾.

- Hiện nay EAU guideline khuyến cáo sinh thiết TTL hệ thống 12 mẫu để tăng khả năng phát hiện ung thư⁽²⁵⁾.

3.2. Sự phát triển của những kỹ thuật sinh thiết sử dụng hình ảnh MRI

Trong những năm gần đây, kỹ thuật sinh thiết nhắm trúng đích (targeted biopsy) ngày càng được chú ý, nhằm giảm thiểu số mẫu sinh thiết mà lại tăng khả năng chẩn đoán các ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng. Trong số đó thì mpMRI (multi parametric magnetic resonance imaging- Cộng hưởng từ đa tham số) là kỹ thuật hình ảnh được sử dụng nhiều nhất hiện nay và hiện đang được khuyến cáo trong rất nhiều guideline của các hội tiết niệu lớn thế giới⁽²⁵⁾.

3.2.1. In-bore MRI-guided prostate biopsy (Sinh thiết tuyến tiền liệt dưới MRI)

Sinh thiết tuyến tiền liệt trực tiếp dưới MRI đã được mô tả từ những năm 2000^(2,4). Kỹ thuật này sẽ sinh thiết TTL khi bệnh nhân nằm sấp trong máy MRI. Sau khi lấy mẫu mô, người ta chụp tại tức thời MRI để xác nhận kim sinh thiết đi qua tổn thương đích. Ưu điểm kỹ thuật này là cho phép lấy mẫu tổn thương chính xác, nhưng hạn chế là bệnh nhân khó chịu khá nhiều, thời gian sinh thiết lâu, chi phí cao, cần thiết bị chuyên biệt để thực hiện sinh thiết.

Trong bài tổng quan hệ thống gồm 10

nguyên cứu của Overduin, tỷ lệ phát hiện ung thư của kỹ thuật này dao động từ 8-59% (trung bình 42%) và 81-93% trường hợp được phát hiện là ung thư có ý nghĩa lâm sàng⁽¹⁸⁾. Hoeks thực hiện sinh thiết TTL dưới MRI ở 265 bệnh nhân có PSA tăng nhưng sinh thiết TRUS trước đó âm tính. Ung thư được phát hiện ở 41% bệnh nhân và phần lớn các trường hợp được phát hiện (87%) là ung thư có ý nghĩa lâm sàng⁽¹²⁾.

3.2.2. MRI cognitive-targeted biopsy (Sinh thiết nhắm mục tiêu-kết hợp MRI-nhận thức)

Những khó khăn của PBx in-bore đã dẫn đến đề xuất chuyển dữ liệu MRI sang TRUS PBx. Tuy nhiên trong những hình thức đầu tiên, bác sĩ tiết niệu sẽ nhìn phim MRI để xác định tổn thương, sau đó cố gắng tự hướng dẫn kim sinh thiết (hình dung trong đầu) đến vị trí được xác định (trên MRI) dưới hướng dẫn siêu âm. Do mặt phẳng khác nhau giữa MRI và TRUS, đòi hỏi bác sĩ phải được đào tạo kỹ lưỡng và kinh nghiệm để chuyển hình ảnh từ MRI sang siêu âm, tuy nhiên kết quả lại có thể không nhất quán.

Trong một nghiên cứu tiền cứu của Park, kỹ thuật sinh thiết này có tỷ lệ phát hiện cao hơn so với sinh thiết hệ thống 12 mẫu (29,5% so với 9,8%, $p = 0,03$) và tỷ lệ lỗi dương tính cao hơn đáng kể (9,9% so với 2,5%, $p = 0,00$)⁽¹⁹⁾.

3.2.3. MRI-TRUS fusion biopsy (sinh thiết hợp nhất hình ảnh MRI và siêu âm)

Năm 2002, Kaplan thực hiện thành công việc hoà ảnh MRI và TRUS và thực hiện sinh thiết TTL dựa trên một quy trình của kỹ thuật xạ trị áp sát (brachytherapy)⁽¹⁴⁾. Sinh thiết kết hợp MRI-TRUS là một bước tiến mới và đang phát triển nhanh chóng, hình ảnh phim MRI đã chép vào máy tính sẽ được hợp nhất với hình ảnh siêu âm 3D khi đầu dò

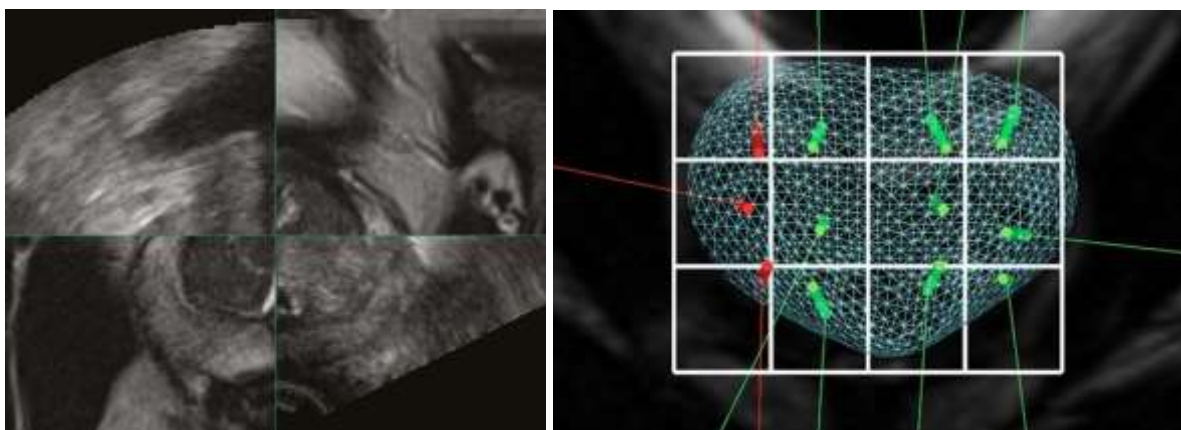
TRUS di chuyển. Sự hợp nhất này được thực hiện bằng phần mềm, có thể là hợp nhất thô (rigid fusion-2 hình ảnh chỉ đơn giản là chồng lên nhau nên dễ bị biến dạng) hoặc hợp nhất mềm mại (elastic fusion-2 hình ảnh được xử lý, đảm bảo đồng bộ về bờ biên và vị trí)⁽⁷⁾. Tỷ lệ phát hiện ung thư là 62,9%, trong đó 14,3% được phát hiện chỉ bằng kỹ thuật này⁽²⁰⁾. Hiện nay có nhiều cách tiếp cận trong kỹ thuật này, các nền tảng khác biệt chủ yếu về cách hợp nhất hình ảnh TRUS với MRI :

- Sử dụng thiết bị theo dõi điện từ (electromagnetic tracking) gắn trên đầu dò siêu âm, xuất hiện trên một số nền tảng:

UroNav, HI-RVS và hệ thống điều hướng ảo,...

- Sử dụng cảm biến góc (angle sensing encoders) gắn trên hệ thống các khớp-giá đỡ (joint-mechanical arm) để phát hiện vị trí của đầu dò : Artemis and Biopsee,...

- Sử dụng thuật toán dựa trên hình ảnh (image-based registration algorithm), tức là sau khi sinh thiết vị trí tổn thương dựa trên hình ảnh hợp nhất, phải thực hiện quét lại siêu âm để xác định vị trí của kim sinh thiết: Urostation, Koelis,... Khác biệt của nền tảng này với 2 nền tảng trên là không sử dụng thời gian thực.



Hình 1: (trái sang) Hoà ảnh MRI-siêu âm và lưu trữ số hoá vị trí sinh thiết

Nguồn: Koelis.com



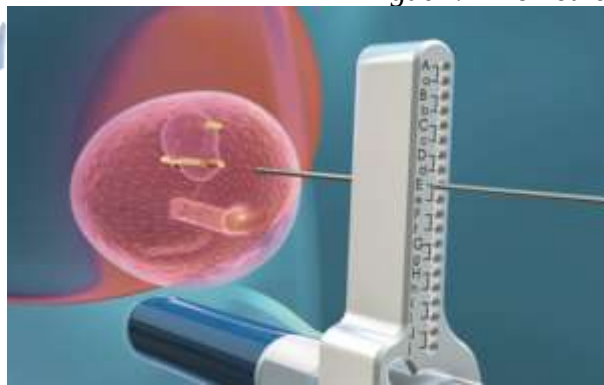
Hình 2: Hệ thống Uronav

Nguồn: Philips.com



Hình 3: Hệ thống Artemis

Nguồn: Innomedicus.com



Hình 4: (trái sang) Sinh thiết trúng đích và hệ thống Koelis trinity

Nguồn: Koelis.com

3.3. Những kĩ thuật hứa hẹn trong tương lai gần

Những hội nghị gần đây của hội tiết niệu châu Âu (EAU) đã có những báo cáo về những kĩ thuật đã được phát triển, tuy chưa phổ biến nhưng rất tiềm năng trong thời gian không xa.

▪ Robot-Assisted Prostate biopsy (Sinh thiết với trợ giúp của robot)

Những hệ thống sinh thiết đã nói ở trên, dù hiện đại nhưng phần lớn vẫn được thao tác bằng tay, đặc biệt là trong việc cầm probe siêu âm (freehand technique). Việc sử dụng robot để cầm đầu dò, ngoài tận dụng những ưu điểm của kĩ thuật nhắm trúng đích, hoà ảnh MRI-TRUS, còn có một số ưu điểm như: (a) Quá trình quét siêu âm được ổn định, tạo các hình ảnh chính xác hơn. (b) Đường

kim sinh thiết được tự động căn chỉnh theo mục tiêu và được khoá chặt. (c) Hạn chế biến dạng hình ảnh tuyến tiền liệt ở những lần quét siêu âm sau do các sai sót trong quá trình thao tác dù chỉ là xê dịch nhỏ.

Nghiên cứu của Han kết luận rằng sinh thiết TTL có hỗ trợ của Robot có độ chính xác cao hơn, và cải thiện tỷ lệ phát hiện ung thư so với sinh thiết bởi các nhà tiết niệu (43% so với 36%, $P < 0,0001$). Sai số mục tiêu trung bình của robot là 1,0 mm so với 9,0 mm của các bác sĩ tiết niệu⁽¹⁰⁾.

▪ Sinh thiết nhắm trúng đích, hoà ảnh 3D TRUS-mpMRI-¹⁸F-choline PET CTscan

▪ Sinh thiết nhắm trúng đích, kết hợp CTscan-TRUS-AI (Artificial intelligence- trí tuệ nhân tạo)



Hình 5: Hệ thống iSR'obot Mona Lisa

Nguồn: *biobotsurgical.com*

IV. KẾT LUẬN

Sinh thiết TTL bây giờ không còn phải là một kỹ thuật quá phức tạp, tuy nhiên để có thể đạt tới sự hoàn thiện hiện nay là một quá trình cải tiến không ngừng của các thể hệ đi trước, đồng hành với sự phát triển chung của y học và các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh. Vấn đề quan trọng hiện nay là cần tăng độ chính xác của mỗi đường kim sinh thiết, cũng như sự thoải mái cho bệnh nhân và tiện lợi cho bác sĩ thực hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Young Hugh H., Davis David Melvin, Johnson Franklin Paradise** (1926), "Young's practice of urology, based on a study of 12,500 cases", W.B. Saunders Company Philadelphia; London, pp.
2. **Anastasiadis A. G., Lichy M. P., Nagele U., Kuczyk M. A., Merseburger A. S., et al.** (2006), "MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies". *Eur Urol*, 50 (4), pp. 738-48; discussion 748-9.
3. **Bauer J. J., Zeng J., Weir J., Zhang W., Sesterhenn I. A., et al.** (1999), "Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer". *Urology*, 53 (5), pp. 961-7.
4. **Beyersdorff D., Winkel A., Hamm B., Lenk S., Loening S. A., et al.** (2005), "MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results". *Radiology*, 234 (2), pp. 576-81.
5. **Bostwick D. G., Liu L., Brawer M. K., Qian J.** (2004), "High-grade prostatic intraepithelial neoplasia". *Rev Urol*, 6 (4), pp. 171-9.
6. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., et al.** (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA Cancer J Clin*, 68 (6), pp. 394-424.
7. **Brown A. M., Elbuluk O., Mertan F., Sankineni S., Margolis D. J., et al.** (2015), "Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy". *Abdom Imaging*, 40 (6), pp. 1788-99.
8. **Denton S. E., Valk W. L., Jacobson J. M., Kettunen R. C.** (1967), "Comparison of the perineal needle biopsy and the transurethral prostatectomy in the diagnosis of prostatic carcinoma: an analysis of 300 cases". *J Urol*, 97 (1), pp. 127-9.
9. **Grabstald H.** (1965), "BIOPSY TECHNIQUES IN THE DIAGNOSIS OF

- CANCER OF THE PROSTATE". *CA Cancer J Clin*, 15, pp. 134-7.
10. **Han M., Chang D., Kim C., Lee B. J., Zuo Y., et al.** (2012), "Geometric evaluation of systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy". *J Urol*, 188 (6), pp. 2404-9.
 11. **Hodge K. K., McNeal J. E., Terris M. K., Stamey T. A.** (1989), "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate". *J Urol*, 142 (1), pp. 71-4; discussion 74-5.
 12. **Hoeks C. M., Schouten M. G., Bomers J. G., Hoogendoorn S. P., Hulsbergen-van de Kaa C. A., et al.** (2012), "Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers". *Eur Urol*, 62 (5), pp. 902-9.
 13. **Holm H. H., Gammelgaard J.** (1981), "Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles". *J Urol*, 125 (3), pp. 385-7.
 14. **Kaplan I., Oldenburg N. E., Meskell P., Blake M., Church P., et al.** (2002), "Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy". *Magn Reson Imaging*, 20 (3), pp. 295-9.
 15. **Kaufman J. J., Rosenthal M., Goodwin W. E.** (1954), "Needle biopsy in diagnosis of prostatic cancer". *California medicine*, 81 (5), pp. 308-313.
 16. **McNeal J. E.** (1968), "Regional morphology and pathology of the prostate". *Am J Clin Pathol*, 49 (3), pp. 347-57.
 17. **Nash P. A., Bruce J. E., Indudhara R., Shinohara K.** (1996), "Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate". *J Urol*, 155 (2), pp. 607-9.
 18. **Overduin C. G., Fütterer J. J., Barentsz J. O.** (2013), "MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results". *Curr Urol Rep*, 14 (3), pp. 209-13.
 19. **Park B. K., Park J. W., Park S. Y., Kim C. K., Lee H. M., et al.** (2011), "Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy". *AJR Am J Roentgenol*, 197 (5), pp. W876-81.
 20. **Rastinehad A. R., Turkbey B., Salami S. S., Yaskiv O., George A. K., et al.** (2014), "Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy". *J Urol*, 191 (6), pp. 1749-54.
 21. **Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A.** (2020), "Cancer statistics, 2020". *CA Cancer J Clin*, 70 (1), pp. 7-30.
 22. **Stewart C. S., Leibovich B. C., Weaver A. L., Lieber M. M.** (2001), "Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies". *J Urol*, 166 (1), pp. 86-91; discussion 91-2.
 23. **Stoianovici D.** (2012), "Technology advances for prostate biopsy and needle therapies". *J Urol*, 188 (4), pp. 1074-5.
 24. **Watanabe H., Igari D., Tanahasi Y., Harada K., Saito M.** (1974), "Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography". *J Clin Ultrasound*, 2 (2), pp. 91-8.
 24. **N. Mottet P., Cornford, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, M. De Santis, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason, S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel** (2021), "2021 EAU prostate cancer guideline", European Association of Urology.
 26. **Pandian Shiv, Hammadeh Mohamed, Challacombe Benjamin, Popert Rick, Madaan Sanjeev** (2018), "History of prostate biopsy – part 1". *Urology Times*, 22.