

SÀNG LỌC PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT TẠI MỘT SỐ VÙNG CỦA HẢI PHÒNG NĂM 2005 -2006

PHẠM THỊ LÝ - Đại học Y Hải Phòng
NGUYỄN THỊ PHƯƠNG NGỌC - Bệnh viện Hữu Nghị Hà Nội

TÓM TẮT

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu sàng lọc phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt trên 1720 đối tượng là nam giới ≥ 50 tuổi thuộc một số xã phường của huyện Vĩnh Bảo, quận Ngô Quyền, huyện đảo Cát Hải, kết quả thu được:

Tỷ lệ u phì đại lành tính chung cho cả 3 vùng là 56,85%, đã phát hiện được 4 đối tượng UTTL với tỷ lệ là 0,32%.

Hàm lượng PSA huyết thanh có liên quan tuyến tính thuận với tuổi và liên quan tuyến tính thuận khá chặt chẽ với thể tích TTL. Nhóm UTTL có PSA tăng rất cao, tỷ lệ fPSA/PSA giảm rõ rệt, PSAđ tăng cao gấp 20 lần nhóm PDLT và gần 40 lần nhóm bình thường.

Từ khóa: ung thư tuyến tiền liệt.

SUMMARY

We had screening prostate cancer on 1270 males ≥ 50 ages year, in Vinh Bao, Ngo Quyen and Cat Hai districts. The studying result show that:

We found that the prevalence of prostate hypertrophy was approximately 56.85%. 4 objects had been examined prostaes cancer. that was approximately 0.32% in the study sample.

PSA concentration was relationship between ages and prostate volume. PSA concentration and PSA density in prostate cancer group was higher and the

rate fPSA/PSA of the prostaes cancer group lower than that of norman group and prostate hypertrophy.

Keywords: prostate cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTL) đứng hàng đầu trong các loại ung thư tiết niệu và đứng thứ năm trong các loại ung thư ở nam giới, với tỷ lệ tử vong khá cao sau ung thư phổi và ung thư đại tràng. UTTL thường tiến triển thầm lặng không có triệu chứng ở giai đoạn sớm, vì thế người bệnh thường vào viện với những triệu chứng của giai đoạn muộn khi không còn kịp thời hoặc không có khả năng cứu chữa.

Ung thư tuyến tiền liệt thường tiến triển qua 3 giai đoạn :

- Giai đoạn tân sinh tế bào biểu mô tuyến gọi là tiền ung thư, giai đoạn này chỉ có thể phát hiện được bằng phương pháp định lượng kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt (PSA).

- Giai đoạn tiền lâm sàng với sự hình thành nhân ung thư, giai đoạn này chưa có các dấu hiệu lâm sàng mà chỉ có thể được phát hiện bằng siêu âm, chiếu chụp và định lượng PSA.

- Giai đoạn lâm sàng với các biểu hiện rối loạn tiểu tiện khá rõ nét và khả năng di căn rất lớn.

Một số kết quả nghiên cứu cho thấy số người bị chết vì UTTL chỉ bằng 1/3 các trường hợp UTTL khi

mở tử thi. Sarks (1993) đã phát hiện thấy khoảng 30% nạn nhân chết vì tai nạn giao thông ở Hoa Kỳ ở lứa tuổi 30 - 50 có khối u nhỏ trong TTL, tác giả còn tìm thấy những tổ chức tiền ung thư có tân sinh các tế bào nội mô. Như vậy UTTTL có khởi đầu rất sớm.

Ở một số nước chương trình sàng lọc phát hiện sớm UTTTL đã được đặt ra. Tổ chức Y tế thế giới và Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ khuyến cáo, hàng năm nên khám lâm sàng, thăm trực tràng và định lượng PSA cho nam giới trên 50 tuổi để phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt.

Ung thư tuyến tiền liệt có thể được chữa khỏi bằng phẫu thuật và quang tuyến nếu được chẩn đoán và phát hiện sớm. Như vậy việc phát hiện sớm UTTTL là rất cần thiết. Xét nghiệm PSA nhanh có khả năng phát hiện sớm được hàng loạt và triệt để bệnh này trong cộng đồng. Ở Việt Nam việc phát hiện sớm UTTTL chỉ mới thực hiện ở một số bệnh viện trung ương, vấn đề phát hiện sớm trong cộng đồng chưa được quan tâm, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu:

1. Sàng lọc phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới ≥ 50 tuổi

2. Xác định một số chỉ số sinh học liên quan trong ung thư tuyến tiền liệt tại một số vùng của Hải Phòng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Bệnh nhân.

Đối tượng nghiên cứu gồm 1270 nam giới có độ tuổi ≥ 50 thuộc ba vùng địa dư đặc trưng của thành phố Hải Phòng là thành thị, nông thôn và hải đảo

2. Phương tiện nghiên cứu.

- Huyết thanh
- Mô tuyến tiền liệt
- Máy miễn dịch tự động Elecsys 2010 của CHLB Đức

- Kit PSA

3. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu dịch tễ học mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu được tính theo công thức

$$n = Z^2 \frac{p \times (1-p)}{d^2}$$

n: cỡ mẫu cần thiết cho 3 vùng nghiên cứu, p = 0,61 là tỷ lệ u tuyến tiền liệt của nghiên cứu trước, d = 0,03 là độ lệch chấp nhận được, Z là độ tin cậy mong muốn 95% ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$) từ đó tính được n = 1015. Để khống chế sai số khi nghiên cứu, chúng tôi cộng thêm 20% và n = 1218 người.

Chọn ngẫu nhiên 3 đơn vị quận huyện đại diện cho Hải Phòng (Ngô Quyền – quận nội thành chọn 8 phường, Vĩnh Bảo – Huyện thuần nông chọn 11 xã, Cát Hải – huyện đảo chọn 4 xã). Mỗi xã phường chọn ngẫu nhiên 55 nam giới ≥ 50 tuổi. Tổng số 1270 người.

- Siêu âm và khám trực tràng

Siêu âm qua đường xương mu khi bàng quang căng nước tiểu, đo 3 thông số của tuyến: dài, rộng, cao. Thể tích tuyến được tính theo công thức của Rifkin MD và Resnik MI. $V(\text{cm}^3/\text{g}) = \text{dài} \times \text{rộng} \times \text{cao} \times$

0,523. về mặt cấu trúc bình thường mật độ tuyến đều, ranh giới giữa nhu mô và vỏ tuyến rõ

Khám trực tràng: Tuyến bình thường khi bề mặt nhẵn, mật độ vừa, ấn không đau, còn rãnh giữa.

- **Định lượng kháng nguyên đặc hiệu PSA.** PSA được định lượng bằng phương pháp điện hoá phát quang. Bình thường hàm lượng PSA < 4ng/ml và fPSA $\geq 30\%$ PSA.

- Xét nghiệm mô bệnh học

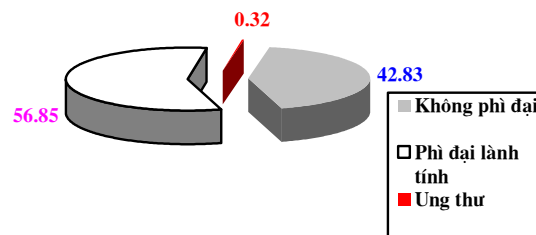
- Xử lý số liệu. Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học chương trình SPSS 9.0.

3. Kết quả và bàn luận

Đối tượng nghiên cứu gồm 1270 nam giới từ 50 tuổi trở lên có tuổi trung bình là $62 \pm 9,1$ tuổi, thuộc ba vùng địa dư đặc trưng của thành phố Hải Phòng là thành thị, nông thôn và hải đảo. Kết quả nghiên cứu được trình bày trong các bảng và biểu đồ sau

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Các đặc điểm chung		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	50 – 59	522	41,1
	60 – 69	453	35,7
	≥ 70	295	23,2
Địa dư	Thành thị	486	38,3
	Nông thôn	545	42,1
	Hải đảo	239	18,6
Nghề nghiệp	Nông dân	474	37,3
	Công nhân	467	36,8
	Văn phòng	329	25,9



Biểu đồ 1. Tỷ lệ u tuyến tiền liệt

Nhận xét: Có 544 đối tượng - chiếm 42,83% chưa phát hiện thấy phi đại TTL, 722 đối tượng - chiếm 56,85% u phi đại lành tính TTL, chỉ có 4 đối tượng - chiếm 0,32% bị UTTTL.

Bảng 2. Tỷ lệ u tuyến tiền liệt tại 3 vùng của Hải Phòng

Vùng	Số lượng (n)	u phi đại lành tính		Ung thư	
		n	%	N	%
Ngô Quyền	487	282	58,3	3	
Vĩnh Bảo	545	305	56,0	0	
Cát Hải	238	135	57,0	1	
Tổng (n)	1270	722	57,0	3	0,32
$p > 0,05$					

Nhận xét:

Chúng tôi thấy chưa có sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$) về tỷ lệ UPĐLTTL giữa các vùng địa lý của

Hải Phòng. Đã phát hiện được 3 trường hợp UTTLT tại quận Ngô Quyền và 1 của Cát Hải, chưa gặp trường hợp nào UTTLT tại Vĩnh Bảo.

Bảng 3. Thể tích tuyến tiền liệt theo nhóm tuổi

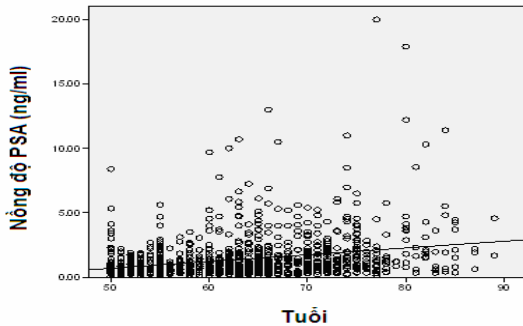
Nhóm tuổi	n	X + SD (cm ³)	P
50 – 59	522	21,23 ± 4,76	< 0,001
60 – 69	454	23,62 ± 8,07	
> 70	294	27,66 ± 11,61	
Tổng số	1270	23,57 ± 8,35	

Nhận xét: Thể tích TTL tăng theo nhóm tuổi một cách có ý nghĩa (p < 0,001)

Bảng 4. Nồng độ PSA huyết thanh của đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	n	Nồng độ PSA (ng/mL)				
		\bar{X}	SD	95%CI	Trung vị	Phân vị
Không phì đại	544	0,78	0,64	0,72-0,83	0,62	1,38
PĐLTTL	722	1,79	3,13	1,63-1,94	1,10	4,00
Ung thư	4	79,36	54,20	0-65,06	59,10	129,38

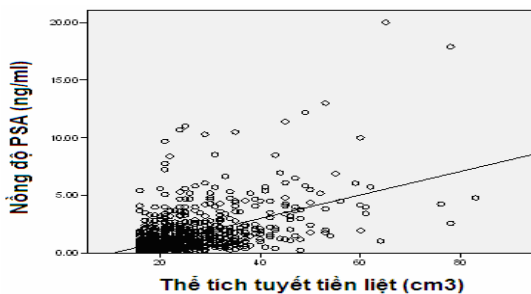
Nhận xét: Nồng độ PSA ở nhóm PĐLTTL tăng có ý nghĩa so với nhóm không phì đại với p < 0,001. PSA của nhóm UTTLT cao gấp khoảng 50 lần so với nhóm PĐLTTL và cao gấp hàng trăm lần so với nhóm người bình thường.



Hình 3. Biểu đồ tương quan nồng độ PSA theo tuổi

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ PSA với tuổi của 2 nhóm khảo sát (bình thường và u PĐLT) với phương trình tương quan:

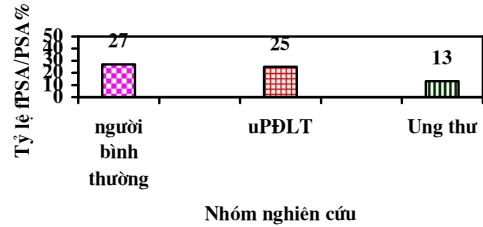
$$PSA = 0,056 \text{ tuổi} - 2,122; r = 0,286; p < 0,01$$



Hình 4. Biểu đồ tương quan nồng độ PSA theo thể tích TTL

Có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ PSA với thể tích TTL của những đối tượng bình thường và u PĐLTTL (1266 đối tượng nghiên cứu) với phương trình tương quan:

$PSA = 0,107 \text{ thể tích TTL} - 1,172$ với $r = 0,515; p < 0,01$.



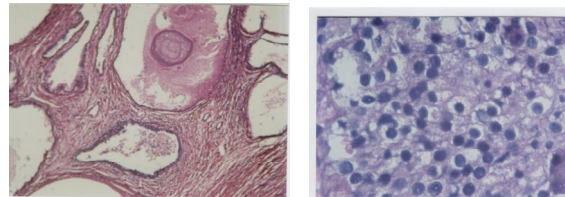
Hình 5. Tỷ lệ % fPSA/PSA của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ fPSA/PSA của nhóm ung thư giảm có ý nghĩa so với nhóm PĐLT và nhóm bình thường.

Bảng 5. Mật độ PSA của các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	N	\bar{X}	SD	95%CI	Trung vị	Phân vị 90%
Bình thường	544	0,043	0,036	0,040-0,046	0,035	0,074
U PĐLT	722	0,062	0,059	0,057-0,066	0,043	0,125
Ung thư	4	1,593	0,809	0,306-2,881	1,460	2,382

Mật độ PSA (PSAd) là tỷ lệ giữa lượng PSA chia cho thể tích TTL. PSAd của nhóm u PĐLT cao hơn so với nhóm người bình thường (p < 0,001), nhóm ung thư có mật độ PSA cao hơn 20 lần nhóm PĐLT và gần 40 lần so với nhóm người bình thường



Hình 6. Hình ảnh mô bệnh học của TTL.

BÀN LUẬN

U tuyến tiền liệt bao gồm cả UPĐLT và UTTLT là bệnh hay gặp ở nam giới lứa tuổi trên 50. UTTLT được xếp hàng thứ năm trong các loại ung thư. UTTLT thường tiến triển thầm lặng không có triệu chứng ở giai đoạn sớm, vì thế người bệnh thường vào viện với những triệu chứng của giai đoạn muộn khi không còn kịp thời hoặc không có khả năng cứu chữa. Ung thư tuyến tiền liệt có thể được chữa khỏi bằng phẫu thuật và quang tuyến nếu được chẩn đoán và phát hiện sớm. Như vậy việc phát hiện sớm UTTLT là rất cần thiết. Xét nghiệm PSA nhanh có khả năng phát hiện sớm được hàng loạt và triệt để bệnh này trong cộng đồng. Tuy vậy nhưng PSA không chỉ tăng trong UTTLT mà PSA còn tăng trong cả các trường hợp PĐLT, viêm TTL, vì thế cần phải xác định một số

chỉ số liên quan như fPSA, PSA_d... để tăng độ đặc hiệu của PSA. Ở Việt Nam việc phát hiện sớm UTTL chỉ mới thực hiện ở một số bệnh viện trung ương, vấn đề phát hiện sớm trong cộng đồng còn ít được quan tâm. Chúng tôi tiến hành khảo sát trên 1270 nam giới từ 50 tuổi trở lên tại ba vùng của Hải Phòng, kết quả cho thấy tỷ lệ u PDLTTL chiếm 56,85%. Về UTTL trong nghiên cứu này chúng tôi đã phát hiện được 4 người chiếm 0,32%. Tỷ lệ này thấp hơn một số kết quả nghiên cứu trên thế giới.

Về hàm lượng PSA. PSA được sản xuất tại tế bào biểu mô của TTL, tại đây PSA có nồng độ cao hơn trong máu gấp hàng triệu lần. Hàng rào tế bào giữ PSA trong các tuyến, khi cấu trúc vi thể của TTL bị phá hủy như UTTL, PDLTTL, viêm TTL cấp, sinh thiết TTL, thì PSA thoát vào hệ tuần hoàn qua các mao mạch máu và các mao mạch bạch huyết, làm tăng nồng độ PSA trong máu. Bình thường PSA tiết vào khoảng 0,35 ng/ml cho 1 gam tổ chức TTL nhưng trong mô ung thư lượng này cao gấp 10 lần thậm chí hàng trăm lần so với bình thường. Mặt khác, PSA có vai trò rất quan trọng trong quá trình chống ung thư, ở TTL cũng như tuyến vú, PSA có khả năng ức chế hiện tượng sinh trưởng mạch máu. Cơ chế của hiện tượng này được giải thích là do PSA có bản chất là một serin protease thuộc nhóm kallikrein có tác dụng phân cắt plasminogen thành một loại peptid giống như angiostatin, một chất có tác dụng kìm hãm sự tăng sinh của mạch máu và sự phát triển của tế bào ung thư. Như vậy, PSA chống lại mô ung thư bằng hai cơ chế đó là trực tiếp kìm hãm sự phát triển của tế bào u, và quan trọng hơn là phá hủy các mao mạch tân sinh nuôi dưỡng khối u. Nồng độ PSA trong huyết thanh ở bệnh nhân ung thư TTL tăng cao được coi là một phản ứng đề kháng của cơ thể chống lại sự ác tính hoá biểu mô tuyến này.

Liên quan giữa PSA và tuổi. PSA của nhóm bình thường và u PDLTTL tăng theo tuổi rõ rệt và có liên quan thuận với tuổi, bởi là khi tuổi càng cao thì thể tích TTL càng tăng. Người ta cho rằng giới hạn PSA thấp với người trẻ để là tăng độ nhạy của xét nghiệm và giới hạn cao với người già là để tăng độ đặc hiệu.

Liên quan giữa PSA và thể tích TTL. Bình thường thể tích TTL tăng theo tuổi là hiện tượng sinh lý, Thể tích TTL tăng sẽ tăng lượng PSA được tiết ra từ biểu mô tuyến, có mối liên quan thuận khá chặt chẽ giữa thể tích TTL và lượng PSA ($r = 0,515$, $p < 0,01$). Kết quả này khá phù hợp với kết quả của Đỗ Thị Khánh Hỷ (2003).

Mật độ PSA (PSA_d). Tế bào biểu mô TTL bài tiết PSA và chính nó cũng là tế bào có nguy cơ bị ung thư hoá cao. Một trong những chức năng của PSA là ức chế quá trình phát triển của mô ung thư. Trong UTTL PSA được sản xuất ra cao gấp hàng chục thậm chí hàng trăm lần bình thường. PDLTTL cũng làm tăng PSA nhưng nếu ta lấy tỷ số PSA/thể tích TTL(PSA_d) thì PSA_d ít thay đổi. Kết quả trong nghiên cứu này cho thấy PSA_d của nhóm PDLT tăng rõ rệt

so với người bình thường ($p < 0,001$) Tuy nhiên trong trường hợp UTTL, lượng PSA được sản xuất cao gấp hàng trăm lần so với bình thường, còn thể tích TTL tăng ít sẽ làm PSA_d tăng rất cao, thậm chí trong nghiên cứu này cao tới gần 40 lần so với bình thường và 20 lần so với nhóm PDLTTL.

Tỷ lệ fPSA/PSA. Bình thường tỷ số fPSA/PSA >30%, tỷ lệ này giảm trong UTTL. Kết quả trong hình 5 cho thấy tỷ số fPSA/PSA của đối tượng ung thư giảm xuống chỉ bằng 50% người bình thường.

Chúng tôi định lượng kháng nguyên đặc hiệu của TTL (PSA, fPSA) kết hợp với siêu âm, thăm trực tràng để điều tra 1270 đối tượng nam giới ≥ 50 tuổi thuộc 3 vùng đặc trưng của Hải Phòng và đưa ra một số kết luận sau

KẾT LUẬN

Đã phát hiện được 4 đối tượng bị UTTL trong số 1270 đối tượng nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 0,32%. Tỷ lệ u PDLTTL chung là 56,85%.

Hàm lượng PSA huyết thanh có liên quan tuyến tính thuận với tuổi và liên quan tuyến tính thuận khá chặt chẽ với thể tích TTL.

Đối với nhóm UTTL PSA tăng rất cao (59,9 – 650ng/L), tỷ lệ fPSA/PSA giảm rõ rệt, PSA_d tăng cao gấp 20 lần nhóm PDLT và gần 40 lần nhóm bình thường.

KHUYẾN NGHỊ

Đối với công tác dự phòng, quản lý và theo dõi u PDLT cũng như UTTL, ngành Y tế Hải Phòng nên tham khảo các yếu tố dịch tễ học về u TTL và nên dùng xét nghiệm PSA cùng các chỉ số fPSA, PSA_d để chẩn đoán sớm UTTL.

Cần tuyên truyền vấn đề phát hiện sớm UTTL cho tất cả nam giới nói chung và đặc biệt là những người ≥ 50 tuổi trong cộng đồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thị Hoàng Anh, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Mạnh Quốc (2001), "Tình hình bệnh ung thư ở Việt nam năm 2000", *Thông tin Y dược*, 2, tr. 19-25.
2. Arrol B, Pandit S, Buetow S (2003). "Prostate cancer screening: Knowledge, experiences and attitudes of for men aged 40-70 years. *NZ Med Jun 20*: 116 (1176):BJU477.
3. Chan E.C., Vernon S.W., O Donnell FT. (2003). Informed consent for cancer screening with prostate-specific antigen: how well are men getting the message? *AM J Public Health*. May : 93(5), 779-785.
4. Draisma G., Boer R. Otto S.J., (2003). Lead time over-detection due prostate – specific antigen screening: estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst. Jun 18*; 95(12), 868-878.
5. Devaney D.M., Dorman A., Leader M. (1991), "Adenosquamous carcinoma of the prostate: a case report", *Hum. Pathol.* 22, pg. 1046-1050.
6. Draisma G., Boer R. Otto S.J., (2003). Lead time over-detection due prostate – specific antigen screening: estimates from the European randomized study of

sceening for prostate cancer. *J natl Cancer Inst. Jun 18; 95(12)*, 868-878.

7. Nguyễn Phương Hồng (2000), "Sử dụng PSA trong việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt", *Tạp chí ngoại khoa*, 4, tr. 47-51.

8. 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 sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội, tr. 117-119.

9. Đào Hồng Nga (2000). PSA tự do và toàn phần trong huyết thanh ở nam giới khoẻ mạnh và u tuyến tiền liệt. *Tạp chí thông tin Y dược số chuyên đề 11*, tr.368-372

10. Villers A., Rebillard X., Soulie M. (2003). Prostate cancer screening. *Prog Urol. Apr. 13(2)*: 209-214.