

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**LÊ PHÚC LIÊN**

**ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CỦA XÉT NGHIỆM PCA3  
TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**LÊ PHÚC LIÊN**

**ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CỦA XÉT NGHIỆM PCA3  
TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT**

Ngành: Ngoại thận và tiết niệu

Mã số: 62720126

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:  
PGS.TS. TRẦN LÊ LINH PHƯƠNG**

**THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2021**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả

**LÊ PHÚC LIÊN**

## MỤC LỤC

	Trang
Lời cam đoan.....	i
Mục lục.....	ii
Danh mục các chữ viết tắt.....	v
Thuật ngữ Anh Việt.....	vii
Danh mục các bảng.....	ix
Danh mục các biểu đồ.....	xii
Danh mục các hình.....	xiv
Danh mục các sơ đồ.....	xv
<b>MỞ ĐẦU</b> .....	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN</b> .....	<b>4</b>
1.1. Tầm soát ung thư tuyến tiền liệt.....	4
1.2. Chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	5
1.2.1. Khám trực tràng.....	5
1.2.2. Các chất đánh dấu ung thư trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	6
1.2.3. Chất đánh dấu ung thư gen PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3)...	11
1.2.4. Các chất đánh dấu ung thư khác của ung thư tuyến tiền liệt trong nước tiểu.....	20
1.2.5. Toán đồ và cách công cụ tính tiên lượng nguy cơ.....	21
1.2.6. Hình ảnh học trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	22
1.2.7. Sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của TRUS.....	24
1.3. Tổng hợp các nghiên cứu về pca3 trên thế giới.....	28
<b>CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>35</b>
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	35

2.2. Đối tượng nghiên cứu .....	35
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	35
2.4. Cỡ mẫu .....	36
2.5. Các biến số .....	36
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	39
2.7. Quy trình nghiên cứu .....	39
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu .....	46
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	47
<b>CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ</b> .....	<b>48</b>
3.1. Đặc điểm bệnh nhân.....	48
3.1.1. Đặc điểm chung .....	48
3.1.2. Kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt .....	54
3.1.3. Kết quả của các phương pháp chẩn đoán UTTTL.....	55
3.2. Phân nhóm PSA .....	70
3.2.1. Nhóm PSA < 4 ng/ml.....	71
3.2.2. Nhóm PSA từ 4-10 ng/ml .....	72
3.2.3. Nhóm PSA từ 10-20 ng/ml .....	74
3.2.4. Nhóm PSA trên 20 ng/ml.....	76
3.3. So sánh nhóm đã có sinh thiết và chưa sinh thiết .....	79
3.3.1. Nhóm sinh thiết lần đầu .....	80
3.3.2. Nhóm sinh thiết lần 2.....	82
3.3.3. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp các xét nghiệm chẩn đoán hiện có với PCA3.....	83
3.4. Cách thiết lập toán đồ.....	84
<b>CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN</b> .....	<b>88</b>
4.1. Bàn luận về tuổi .....	88

4.2. Thê tích tuyến tiền liệt .....	89
4.3. Hiệu quả của phương pháp khám TT.....	90
4.4. Hiệu quả của xét nghiệm PSA Toàn phần trong máu.....	90
4.5. Mật độ PSA (PSAD) .....	93
4.6. Tỷ lệ phần trăm PSA tự do trên PSA toàn phần .....	94
4.7. Giá trị chẩn đoán của PCA3.....	94
<b>KẾT LUẬN</b> .....	119
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	121
<b>DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tên đầy đủ
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
AUC	Area Under the Curve
BN	Bệnh nhân
Cs	Cộng sự
DCE-MRI	Dynamic Contrast Enhanced MRI
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DOR	Diagnostic Odds Ratio
DW-MRI	Diffusion-weighted MRI
EAU	European Association of Urology
FDA	Food and Drug Administration
HGPIN	High-grade prostatic intraepithelial neoplasia
INR	International normalized ratio
Khám TT	Khám trực tràng
LR -	Likelihood ratio negative
LR +	Likelihood ratio positive
MRI	Magnetic resonance imaging
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

<b>Viết tắt</b>	<b>Tên đầy đủ</b>
NPV	Negative Predictive Value
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PCR	Polymerase Chain Reaction Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase
PHI	Prostate Health Index
PPV	Positive Predictive Value
PSA	Prostate-specific Antigen
PSAD	PSA density
Real time PCR	Real-time Polymerase Chain Reaction (qPCR)
ROC	Receiver operating characteristic
T2W-MRI	T2 weighted – MRI
TMA-PCR	Transcription Mediated Amplification Polymerase Chain Reaction
TRF-RT PCR	Time-resolved fluorescence – Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
TRUS	Transrectal Ultrasound
TTL	Tuyến tiền liệt
UTTTL	Ung thư tuyến tiền liệt

**THUẬT NGỮ ANH VIỆT**

<b>Tiếng Anh</b>	<b>Tiếng Việt</b>
ASAP	Tăng sản ống tuyến nhỏ không điển hình
AUC	Diện tích dưới đường cong
DCE-MRI	Cộng hưởng từ tăng cường tương phản động
DOR	Chỉ số odd chẩn đoán
DW-MRI	Cộng hưởng từ khuếch tán
EAU	Hội Tiết niệu Châu Âu
FDA	Cục quản lý Thực Phẩm và Dược Phẩm Hoa Kỳ
HGPIN	Tân sinh trong thượng mô tuyến tiền liệt biệt hóa cao
LR -	Tỉ số khả dĩ âm
LR +	Tỉ số khả dĩ dương
MRI	Cộng hưởng từ
mRNA	RNA thông tin
NCCN	Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia
NPV	Giá trị tiên đoán âm
PCPT	Thử nghiệm phòng ngừa ung thư tuyến tiền liệt
PCR	Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase

<b>Tiếng Anh</b>	<b>Tiếng Việt</b>
PHI	Chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt
PPV	Giá trị tiên đoán dương
PSA	Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt
PSA velocity	Tốc độ PSA
PSAD	Mật độ PSA
Real time PCR (qPCR)	Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực
T2W-MRI	Cộng hưởng từ T2 điều chỉnh
TMA-PCR	Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase khuếch đại qua trung gian phiên mã
TRF-RT PCR	Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase sao chép ngược thời gian lưu huỳnh quang
TRUS	Siêu âm qua ngả trực tràng

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Nguy cơ UTTTL liên quan đến giá trị PSA thấp .....	7
Bảng 1.2: Khả năng UTTTL ở bệnh nhân có PSA từ 4-10ng/ml .....	8
Bảng 1.3: Phân độ PI-RADS và nguy cơ ung thư TTL .....	26
Bảng 1.4: So sánh PCA3 và PSA toàn phần để xác định bệnh nhân có UTTTL với tỉ lệ dương tính giả hay độ nhạy hằng định .....	31
Bảng 3.5: Đặc điểm về tuổi của dân số nghiên cứu.....	49
Bảng 3.6: Thống kê các lí do nhập viện và đánh giá sự khác biệt của hai nhóm ung thư và không ung thư .....	50
Bảng 3.7: Tỉ lệ có người thân trực hệ bị UTTTL hay tăng sinh lành tính TTL .....	51
Bảng 3.8: Tiền căn bản thân.....	52
Bảng 3.9: Thẻ tích tuyến tiền liệt.....	53
Bảng 3.10: Kết quả sinh thiết TTL .....	55
Bảng 3.11: Kết quả khám TT .....	56
Bảng 3.12: Giá trị chẩn đoán của khám TT trong chẩn đoán UTTTL .....	58
Bảng 3.13: Chỉ số PSA toàn phần trong máu .....	59
Bảng 3.14: Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm PSA trong chẩn đoán UTTTL	60
Bảng 3.15: Mật độ PSA .....	61
Bảng 3.16: Tỉ lệ và số lượng bệnh nhân theo từng nhóm mật độ PSA .....	63
Bảng 3.17: Giá trị chẩn đoán của mật độ PSA .....	63
Bảng 3.18: Điểm số PCA3 .....	64
Bảng 3.19: Giá trị của PCA3 với các ngưỡng 10, 25, 35 .....	68
Bảng 3.20: Tìm ngưỡng (cut-off) của PCA3 .....	69
Bảng 3.21: Giá trị của PCA3 với ngưỡng 55,55 .....	69
Bảng 3.22: Phân nhóm PSA.....	70

Bảng 3.23: Nhóm PSA < 4 ng/ml .....	71
Bảng 3.24: Giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong nhóm PSA <4ng/ml	71
Bảng 3.25: Nhóm PSA từ 4-10 ng/ml.....	72
Bảng 3.26: Giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong nhóm PSA từ 4-10 ng/ml.....	72
Bảng 3.27: Tỷ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng các phương tiện chẩn đoán khác bên cạnh PSA toàn phần .....	73
Bảng 3.28: Nhóm PSA từ 10-20 ng/ml.....	74
Bảng 3.29: Giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong nhóm PSA từ 10-20 ng/ml.....	74
Bảng 3.30: Tỷ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng các phương tiện chẩn đoán khác bên cạnh PSA toàn phần .....	75
Bảng 3.31: Nhóm PSA trên 20 ng/ml .....	76
Bảng 3.32: Giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong nhóm PSA trên 20 ng/ml.....	76
Bảng 3.33: Tỷ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng các phương tiện chẩn đoán khác bên cạnh PSA toàn phần .....	77
Bảng 3.34: So sánh hai nhóm theo tiền căn sinh thiết .....	79
Bảng 3.35: Giá trị của xét nghiệm trong chẩn đoán UTTTL ở nhóm sinh thiết lần đầu .....	80
Bảng 3.36: Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA ở nhóm sinh thiết lần đầu.....	81
Bảng 3.37: Đánh giá giá trị tiên đoán độ nặng của ung thư của PCA3 ở nhóm sinh thiết lần đầu .....	81
Bảng 3.38: Giá trị của xét nghiệm trong chẩn đoán UTTTL ở nhóm sinh thiết lần 2 .....	82

Bảng 3.39: Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA ở nhóm sinh thiết lần 2 .....	83
Bảng 3.40: Đánh giá giá trị tiên đoán độ nặng của ung thư của PCA3 ở nhóm sinh thiết lần 2 .....	83
Bảng 3.41: Mô hình hồi qui logistic đơn của các biến tiên lượng.....	84
Bảng 3.42: Mô hình hồi qui đa biến của các biến tiên lượng.....	85
Bảng 3.43: So sánh về tuổi của các nghiên cứu về PCA3 .....	88
Bảng 3.44: So sánh thể tích tuyến tiền liệt của các nghiên cứu.....	89
Bảng 3.45: Giá trị chẩn đoán của khám TT của các nghiên cứu .....	90
Bảng 3.46: So sánh giá trị trung bình của PSA của các nghiên cứu.....	91
Bảng 3.47: So sánh ngưỡng của PSA với các nghiên cứu.....	92
Bảng 3.48: So sánh giá trị chẩn đoán của mật độ PSA với tác giả Ochiai [85] .....	93
Bảng 3.49: So sánh giá trị chẩn đoán của mật độ PSA với các tác giả khác..	94
Bảng 3.50: So sánh độ giá trị chẩn đoán (độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC) của PSA toàn phần (ngưỡng 4ng/ml) và PCA3 (ngưỡng 35) với các nghiên cứu khác .....	96

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi của mẫu nghiên cứu .....	48
Biểu đồ 3.2: Tuổi trung bình trong từng nhóm bệnh nhân .....	49
Biểu đồ 3.3: Thống kê lí do nhập viện trong nhóm bệnh nhân ung thư và không ung thư.....	50
Biểu đồ 3.4: Tiền căn bệnh lý tiết niệu .....	52
Biểu đồ 3.5: So sánh tỉ lệ ung thư theo tiền căn bệnh lý tiết niệu .....	53
Biểu đồ 3.6: So sánh thể tích TTL trong hai nhóm.....	54
Biểu đồ 3.7: Kết quả sinh thiết TTL .....	55
Biểu đồ 3.8: Kết quả thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay (khám TT) ...	57
Biểu đồ 3.9: Đường cong ROC của phương pháp khám TT (AUC=0.701)...	57
Biểu đồ 3.10: Tính chất TTL qua khám TT .....	58
Biểu đồ 3.11: Trung bình PSA toàn phần trong máu của hai nhóm ung thư và không ung thư.....	59
Biểu đồ 3.12: Đường cong ROC với ngưỡng PSA 4 ng/ml .....	60
Biểu đồ 3.13: Mật độ PSA trong hai nhóm.....	62
Biểu đồ 3.14: Đường cong ROC của mật độ PSA với ngưỡng 0,15 .....	62
Biểu đồ 3.15: Phân phối theo tần số của điểm số PCA3 .....	64
Biểu đồ 3.16: Điểm số PCA3 trong hai nhóm .....	65
Biểu đồ 3.17: Tỉ lệ sinh thiết dương tính theo điểm số PCA3.....	65
Biểu đồ 3.18: Đường cong ROC của xét nghiệm PCA3 .....	66
Biểu đồ 3.19: So sánh đường cong ROC của các xét nghiệm chẩn đoán.....	67
Biểu đồ 3.20: Tỉ lệ UTTTL trong từng nhóm.....	70
Biểu đồ 3.21: Đường cong ROC của tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần ở nhóm PSA từ 4-10 ng/ml.....	73

Biểu đồ 3.22: Đường cong ROC của tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần ở nhóm PSA từ 10-20 ng/ml.....	75
Biểu đồ 3.23: Đường cong ROC của tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần ở nhóm PSA trên 20 ng/ml.....	77
Biểu đồ 3.24: So sánh độ nhạy của các xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA .....	78
Biểu đồ 3.25: So sánh độ đặc hiệu của xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA.....	78
Biểu đồ 3.26: So sánh NPV của các xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA.....	79
Biểu đồ 3.27: Biểu diễn đường cong ROC của các xét nghiệm chẩn đoán ở nhóm sinh thiết lần đầu .....	80
Biểu đồ 3.28: Biểu diễn đường cong ROC của các xét nghiệm chẩn đoán ở nhóm sinh thiết lần 2 .....	82
Biểu đồ 3.29: Mô hình hồi qui đa biến để tiên lượng khả năng sinh thiết dương tính .....	86
Biểu đồ 3.30: Độ nhạy và độ đặc hiệu của mô hình hồi qui đa biến để tiên lượng khả năng sinh thiết dương tính .....	87

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: Kỹ thuật khám trực tràng .....	6
Hình 1.2: Gen PCA3 nằm trên nhiễm sắc thể số 9q21-22 .....	12
Hình 1.3: Quy trình xét nghiệm PCA3 .....	15
Hình 1.4: Hình ảnh echo kém nằm ở vùng ngoại biên, thùy phải của TTL ...	23
Hình 1.5: Các sơ đồ sinh thiết thường sử dụng.....	25
Hình 1.6: Khác biệt về diện tích dưới đường cong AUC với độ chính xác theo cỡ mẫu .....	33
Hình 1.7: Tương quan giữa diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 và PSA toàn phần.....	34
Hình 2.8: Máy Biosystems <sup>TM</sup> StepOne Real-time PCR System sử dụng trong nghiên cứu .....	43
Hình 2.9: Điểm số Gleason .....	44

**DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu .....	45
Sơ đồ 4.2: Phác đồ hướng dẫn sinh thiết.....	115
Sơ đồ 4.3: Toán đồ dự đoán .....	116

## MỞ ĐẦU

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là loại ung thư thường gặp thứ hai ở nam giới trên toàn thế giới và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ năm theo số liệu năm 2020 [54]. Ở Mỹ, ung thư tuyến tiền liệt thường gặp nhất và tỉ lệ tử vong chiếm hàng thứ năm ở nam giới [54]. Người châu Á, người Mỹ gốc Á và người Mỹ có nguy cơ mắc bệnh thấp nhất [67]. Tuy tỉ lệ UTTTL ở các nước châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng không cao nhưng tỉ lệ bệnh ngày càng gia tăng trong dân số do tuổi thọ ngày càng tăng. Ở Việt Nam, theo số liệu năm 1999, tỉ lệ mắc bệnh là 1,3 - 2,3/100.000 người [3] và đứng hàng thứ 12 về ung thư nói chung [53]. Đến năm 2020, tỉ lệ mắc bệnh là 22.58/100.000 người và đứng hàng thứ năm trong ung thư của nam giới [54].

Đây là một bệnh lý rất khó dự đoán với tỉ lệ tiến triển bệnh từ rất chậm cho đến rất nhanh [15]. Hầu hết bệnh nhân có diễn tiến bệnh rất chậm, có thể sống nhiều năm mà không bị ảnh hưởng của bệnh, thậm chí có thể chết do các nguyên nhân bệnh lý khác [15], nguy cơ tử vong do UTTTL chỉ có 2.9% [34]. Một số bệnh nhân có diễn tiến bệnh nhanh, ung thư xâm lấn vỏ bao, di căn, thậm chí tử vong.

Vì vậy một thử thách trong việc chẩn đoán là quyết định thời điểm và chọn lựa bệnh nhân để sinh thiết TTL.

Xét nghiệm PSA toàn phần trong máu tăng ở bệnh nhân có UTTTL được phát hiện 5-10 năm trước khi có triệu chứng lâm sàng. Việc sử dụng PSA để tầm soát bệnh đã giúp phát hiện bệnh sớm, làm giảm tỉ lệ UTTTL tiến triển xa, giảm tỉ lệ tử vong do UTTTL và cải thiện chất lượng cuộc sống [14]. Tuy nhiên độ đặc hiệu của xét nghiệm này không cao do ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bệnh lý khác như viêm tuyến tiền liệt, nhiễm khuẩn niệu, tác động cơ học kéo dài trên tuyến tiền liệt, hay xuất tinh trong vòng 48 giờ. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới tỉ lệ chẩn đoán UTTTL của xét nghiệm PSA là

khoảng 40% và của thủ thuật khám TT là 41-46% [51]. Theo số liệu của bệnh viện Bình Dân năm 2009, độ đặc hiệu của xét nghiệm PSA là 30,8% với ngưỡng 4ng/ml [1]. Chi phí cho việc chẩn đoán quá mức cũng như những tổn hại liên quan đến điều trị quá sớm [32] đã đặt ra một nhu cầu là phải có một xét nghiệm tầm soát UTTTL với độ đặc hiệu cao hơn xét nghiệm PSA.

Nhiều chất đánh dấu ung thư đã được nghiên cứu trên thế giới để tăng tính chính xác trong chẩn đoán ung thư. Theo thống kê, độ đặc hiệu của PSA tự do là 6-18%, của PHI và 4Kscore là 36% và độ đặc hiệu của PCA3 là 52% [42]. Như vậy, so với các chất đánh dấu ung thư khác, PCA3 có vai trò khá tốt giúp tăng tính chính xác trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.

Năm 1999, tác giả Bussemakers đã báo cáo về sự tồn tại của gen PCA3 (hay DD3), gen này hiện diện rất nhiều trong UTTTL so với mô lành tính [23]. Từ đó xét nghiệm đo điểm số PCA3 thông qua mRNA trong nước tiểu đã được phát triển [43], [75]. Vai trò của xét nghiệm PCA3 giúp quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt lần đầu và sinh thiết lại ở bệnh nhân có PSA toàn phần cao hay có các yếu tố nguy cơ khác.

Năm 2006, xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu (PROGENSA) đã được sử dụng trên thị trường và được FDA công nhận vào tháng 11/2007. Tại Việt Nam cho đến nay vẫn chưa có báo cáo nào đánh giá về vai trò của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt và khả năng thay thế hoặc hỗ trợ của xét nghiệm PCA3 so với xét nghiệm PSA toàn phần trong máu.

Một trong những mục tiêu của việc tầm soát ung thư tuyến tiền liệt là tránh bỏ sót cũng như tránh chẩn đoán quá mức. Trước nhu cầu cấp thiết phải có một xét nghiệm tầm soát đặc hiệu hơn, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu **“Đánh giá vai trò của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt”**.

## **CÂU HỎI NGHIÊN CỨU**

Đánh giá mức độ chính xác của xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu để quyết định sinh thiết trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt?

## **MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU**

### **Mục tiêu tổng quát:**

Xác định giá trị của xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu để quyết định sinh thiết trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.

### **Mục tiêu chuyên biệt:**

1. So sánh độ đặc hiệu của xét nghiệm PCA3/nước tiểu với PSA/máu.
2. Xây dựng mô hình dự đoán ung thư tuyến tiền liệt của PCA3, PSA và các yếu tố phối hợp.

## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

### 1.1. TẦM SOÁT UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Sự tăng sản xuất PSA được phát hiện ở bệnh nhân UTTTL với nồng độ PSA tăng trước khi có diễn tiến lâm sàng 5-10 năm [32]. Chương trình tầm soát sử dụng xét nghiệm PSA toàn phần đã được áp dụng từ đầu những năm 1990. Chương trình đã góp phần làm giảm tỉ lệ UTTTL tiến triển, cải thiện chất lượng cuộc sống, và giảm tỉ lệ tử vong do UTTTL nhờ vào khả năng phát hiện bệnh sớm [14]. Theo thời gian, mối quan tâm của các nhà lâm sàng lại hướng về kết quả tầm soát PSA dương tính giả (chẩn đoán quá mức) và âm tính giả (chẩn đoán sót). Bệnh nhân có kết quả tầm soát dương tính giả phải chịu một hay nhiều lần sinh thiết, do đó tăng nguy cơ gặp các tác dụng phụ từ thủ thuật sinh thiết.

Hiện nay có nhiều tranh cãi giữa lợi ích và tác hại của việc tầm soát UTTTL bằng xét nghiệm PSA toàn phần. Tỉ lệ tử vong do UTTTL được ghi nhận giảm 40% sau khi có chương trình tầm soát từ năm 1991 đến năm 2007 [21], [66]. Tuy nhiên không thể biết được sự giảm tỉ lệ tử vong này là do chương trình tầm soát mang lại hay do những cải tiến trong điều trị hoặc các yếu tố khác [66]. Việc áp dụng rộng rãi chương trình tầm soát cũng làm tăng tỉ lệ phát hiện bệnh sớm [14]. Dương tính giả liên quan đến độ đặc hiệu của xét nghiệm và điều trị UTTTL ở giai đoạn sớm tăng dần làm tăng lợi ích y tế mà chương trình tầm soát bằng PSA toàn phần đem lại.

Các hiệp hội Niệu khoa hay ung thư trên thế giới có nhiều chương trình tầm soát UTTTL khác nhau tùy thuộc vào tỉ lệ hiện mắc hay tùy theo chủng tộc, tuy nhiên đều khuyến cáo tầm soát có chọn lọc dựa trên từng cá nhân [2], [13], [78], [80].

Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia (NCCN) năm 2021, khuyến cáo tầm soát UTTTL cho nam giới từ 45-75 tuổi hàng năm bằng xét nghiệm PSA

toàn phần và khám TT [80]. Đối với người Mỹ gốc Phi nên tầm soát từ 40 tuổi do có tỉ mắc bệnh cao. Hướng dẫn khuyến cáo không nên tầm soát ở nam giới  $\geq 75$  tuổi ngoại trừ những người khỏe mạnh và không có nhiều bệnh lý nội khoa phối hợp.

Hướng dẫn của Hội niệu khoa châu Âu (2021) khác với NCCN ở việc khuyến cáo tầm soát tất cả nam giới trên 50 tuổi. Hướng dẫn chỉ khuyến cáo ngưng tầm soát ở nam giới có kỳ vọng sống dưới 15 năm [78].

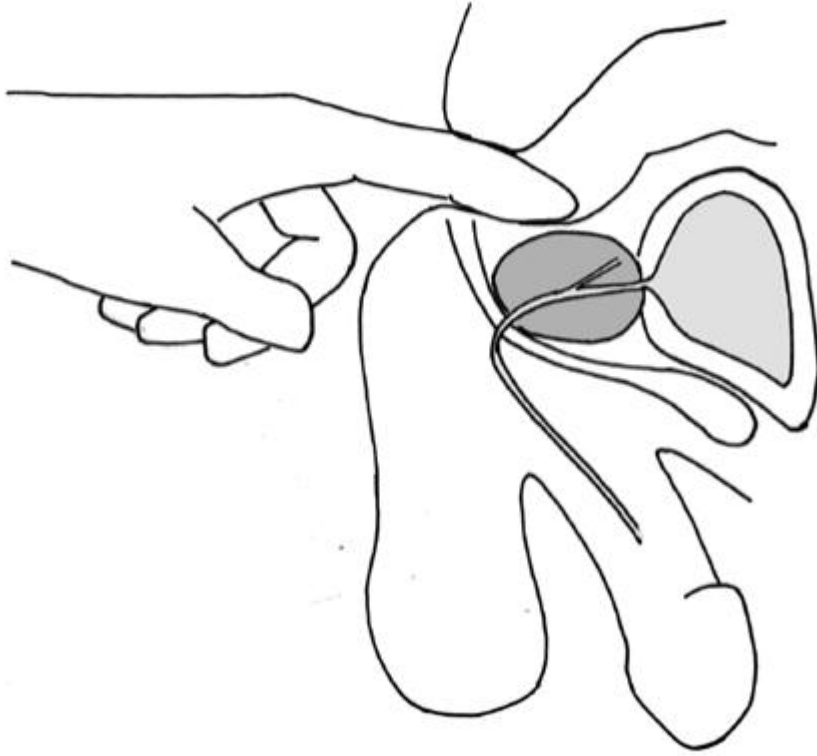
Hội niệu khoa Mỹ (2021) cũng không khuyến cáo tầm soát UTTTL ở nam giới dưới 40 tuổi, nam giới từ 40 đến 54 tuổi có nguy cơ trung bình và nam giới trên 70 tuổi hay nam giới có kỳ vọng sống dưới 10-15 năm [13].

Tại Việt Nam, do tỉ lệ mắc bệnh UTTTL không cao nên Hội Tiết niệu - Thận học Việt Nam (2018) đã đưa ra khuyến cáo tầm soát UTTTL ở nam giới trên 50 tuổi [2].

## **1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT**

### **1.2.1. Khám trực tràng [117]**

Trước khi có xét nghiệm PSA, bác sĩ lâm sàng dựa hầu như vào việc khám TT để phát hiện sớm UTTTL. Khám TT thường bỏ sót những thương tổn ung thư giai đoạn sớm, chỉ có hiệu quả khi được những bác sĩ có kinh nghiệm thực hiện. Giá trị của việc thăm khám TT bị giới hạn khi PSA  $< 3$  ng/ml. Do khám TT đơn giản mà có khả năng phát hiện UTTTL nên hầu hết những chuyên gia niệu khoa đều kết hợp việc khám TT và nồng độ PSA để phát hiện UTTTL. Giá trị tiên đoán dương của khám TT thay đổi theo nồng độ PSA, từ 4-11% khi PSA  $< 3$ ng/ml và từ 33-83% khi PSA  $> 3$ ng/ml.



**Hình 1.1: Kỹ thuật khám trực tràng**

*“Nguồn: Raymond E., 2018” [100]*

### **1.2.2. Các chất đánh dấu ung thư trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt**

Chất đánh dấu ung thư lý tưởng trong UTTL là phải xác định được bệnh, đem lại thông tin về tiến triển bệnh, hiệu quả điều trị, và tiên lượng khả năng tái phát hay sống còn [75].

Chất đánh dấu ung thư trong UTTL thường được chia thành 3 nhóm: dự đoán, chẩn đoán và tiên lượng. Chất đánh dấu ung thư dự đoán nhằm đánh giá một bệnh nhân có khả năng mắc bệnh UTTL hay không. Chất đánh dấu ung thư chẩn đoán nhằm phân biệt tế bào ung thư và không ung thư [109]. Chất đánh dấu ung thư tiên lượng dùng để tiên lượng tiến triển, dự hậu của bệnh cũng như xác định điều trị cho một số trường hợp [75].

Ngoài ra chất đánh dấu ung thư UTTL cũng được phân loại theo loại phân tử và cơ chế hoạt động bao gồm gen, ngoại gen và protein. Chất đánh

dấu ung thư gen thường dựa trên DNA bao gồm mất, thêm hay chuyển vị nhiễm sắc thể. Trong khi đó chất đánh dấu ung thư ngoại gen liên quan đến những thay đổi trong DNA nhưng không ảnh hưởng đến trình tự DNA. Dấu ấn ngoại gen thường gặp là những thay đổi trong quá trình methyl hóa DNA, chuyển hóa histon, microDNA và chuyển hóa chromatin [128].

### 1.2.2.1. Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA)

PSA là loại glycoprotein được tế bào thượng mô tuyến tiền liệt tiết ra, có nồng độ cao trong tinh dịch, và di chuyển trong máu dưới dạng kết hợp hoặc không kết hợp. PSA là chất đặc hiệu cho tuyến tiền liệt, không đặc hiệu cho UT TTL nên PSA cũng tăng trong các bệnh lý lành tính đặc biệt là bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và viêm tuyến tiền liệt. Nguy cơ UT TTL theo giá trị của PSA được mô tả trong Bảng 1.1.

**Bảng 1.1: Nguy cơ UT TTL liên quan đến giá trị PSA thấp**

Nồng độ PSA (ng/mL)	Nguy cơ ung thư TTL	Nguy cơ Gleason $\geq 7$ ung thư TTL
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%

“Nguồn: Heidenreich, 2011” [60]

Giá trị tiên đoán dương của PSA  $> 4$ ng/ml (10,1% dân số) chỉ đạt 25% cho thấy độ đặc hiệu của xét nghiệm rất thấp [78].

Trong khi NCCN sử dụng ngưỡng PSA là 3 ng/ml thì các hướng dẫn điều trị của châu Âu và Mỹ đều khuyến cáo kết hợp thêm các yếu tố khác như gia đình, chủng tộc, thể tích TTL,... để quyết định ngưỡng sinh thiết [13],[79],[81].

### 1.2.2.2. PSA tự do

Tỉ số PSA tự do trên PSA toàn phần được FDA công nhận sử dụng vào năm 1998 trong các trường hợp PSA từ 4-10ng/ml. Lee và cs (2006) ghi nhận trong một nghiên cứu cộng gộp từ 41 nghiên cứu khác nhau trên 19643 bệnh nhân [71]:

- Tỉ lệ chẩn đoán UTTTL ở nhóm bệnh nhân có PSA từ 4-10 ng/ml là 39%.
- Đường cong AUC của xét nghiệm PSA tự do trong nhóm này là 0,68 so với 0,53 của xét nghiệm PSA toàn phần.
- Khi sử dụng ngưỡng là 20%, độ nhạy là 94%, độ đặc hiệu là 13% hay nói cách khác là xác định được 94% các trường hợp ung thư trong khi tránh được 13% các trường hợp sinh thiết không cần thiết.

Theo một nghiên cứu khác, kết quả cũng tương tự, tỉ lệ 20% có độ nhạy trong chẩn đoán UTTTL là 95% [90]. Sử dụng ngưỡng 25% thì độ nhạy là 95% với độ đặc hiệu là 17-20% [30]. Ngược lại nếu sử dụng ngưỡng 10% thì độ nhạy là 40% và độ đặc hiệu cao hơn 72% [71].

**Bảng 1.2: Khả năng UTTTL ở bệnh nhân có PSA từ 4-10ng/ml**

Phần trăm PSA tự do (%)	Khả năng UTTTL
0-10	56
10-15	28
15-20	20
20-25	16
> 25	8

*“Nguồn: Lee R., 2006” [71]*

PSA tự do cũng có giá trị trên bệnh nhân đã có sinh thiết lành tính trước đó. Nghiên cứu REDUCE cho thấy diện tích dưới đường cong AUC của PSA tự do cao hơn hẳn PSA toàn phần (0,637 so với 0,612) [10].

PSA tự do tăng trong trường hợp lọc máu định kỳ hay lọc màng bụng, tuổi, vận động mạnh. Tuy nhiên tỉ lệ phần trăm PSA tự do/PSA toàn phần không bị ảnh hưởng.

Khuyến cáo của NCCN là ngưỡng tỉ lệ  $<10\%$  phải thực hiện sinh thiết,  $10-25\%$  có thể cân nhắc sinh thiết, và  $>25\%$  không cần sinh thiết tuyến tiền liệt [81].

Theo khuyến cáo của EAU thì xét nghiệm PSA tự do không có giá trị lâm sàng trong trường hợp PSA  $> 10\text{ng/ml}$  [79].

Khuyến cáo của Hội Tiết niệu – Thận học Việt Nam (2018) sử dụng ngưỡng  $15\%-25\%$  của tỉ lệ này để quyết định sinh thiết trong trường hợp PSA từ  $4-10\text{ng/ml}$  [2].

### **1.2.2.3. Các cách tính khác liên quan đến PSA**

#### **Tốc độ PSA (PSA velocity) và thời gian tăng gấp đôi:**

Có 2 phương pháp đo động học PSA:

Tốc độ PSA (PSAV) được tính bằng chỉ số tăng PSA hàng năm ( $\text{ng/ml/năm}$ ). Tốc độ PSA chỉ thật sự có ý nghĩa khi PSA được thực hiện ở cùng một phòng thí nghiệm và với thời gian tối thiểu 18 tháng [117].

Thời gian nhân đôi PSA là thời gian để PSA tăng gấp đôi.

Trong một nghiên cứu của Carter (1992) phát hiện được 72% UTTL và 5% không có UTTL có tốc độ PSA  $> 0,75 \text{ ng/ml/năm}$  [27]. Với ngưỡng  $0.75 \text{ ng/ml/năm}$ , độ đặc hiệu là 90% với PSA  $< 4 \text{ ng/ml}$  và PSA từ  $4-10 \text{ ng/ml}$ , nhưng độ nhạy là 11% với PSA  $<4 \text{ ng/ml}$  và PSA từ  $4-10\text{ng/ml}$  là 79%.

Nghiên cứu của D'Amico và cộng sự cho thấy tốc độ tăng PSA  $> 2 \text{ ng/ml/năm}$  có nguy cơ tử vong do ung thư 7 năm sau phẫu thuật gấp 10 lần so với tốc độ tăng PSA  $< 2 \text{ ng/ml/năm}$  [37].

### **Mật độ PSA (PSA density):**

Mật độ PSA được tính bằng trị số PSA chia cho thể tích tuyến tiền liệt. Bệnh nhân có mật độ PSA  $> 0,15$  được chứng minh có nguy cơ UTTTL cao, đặc biệt trong trường hợp PSA không cao và khám tuyến tiền liệt bình thường [16]. Tuy nhiên mật độ PSA không giúp cải thiện giá trị tiên đoán của PSA [20] và cũng không đủ nhạy để phát hiện UTTTL, số liệu ghi nhận khoảng 50% ung thư bị bỏ sót khi sử dụng mật độ PSA [29]. Giống như các dấu ấn tiên lượng khác, tăng mật độ PSA liên quan đến điểm Gleason  $> 7$  và nguy cơ ung thư xâm lấn cao [70].

#### **1.2.2.4. Các chất đánh dấu ung thư khác của UTTTL trong máu**

PSA được tiết từ tế bào thượng mô tuyến tiền liệt ở dạng tiền chất là proPSA. PSA tự do hoạt động có thể sau đó bị ly giải thành bPSA (benign) và iPSA (intact) ở dạng phức hợp và bất hoạt.

hK2 là men serine protease thuộc nhóm kallikrein cũng được dùng để phát hiện UTTTL. hK2 hiện diện nhiều ở mô ung thư biệt hóa kém hơn mô tuyến tiền liệt lành tính. Ngày nay hK2 là một thành phần của xét nghiệm 4Kscore.

Năm 2012, FDA đã công nhận vai trò của PHI (Prostate Health Index) và 4K score làm giảm số lượng sinh thiết không cần thiết.

PHI được tính từ PSA toàn phần, PSA tự do và [-2] proPSA theo công thức  $([-2] \text{ proPSA} / \text{fPSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}$ . Các nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm hiện nay đã chứng minh được việc sử dụng PHI giúp cải thiện độ chính xác của việc phát hiện UTTTL và tiên lượng độ ác tính cao so với PSA toàn phần và PSA tự do [2]. Hướng dẫn điều trị của NCCN 2021 đã sử dụng ngưỡng là 35 để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt [81] trong khi đó hướng dẫn của EAU (2021) khuyến khích sử dụng PHI trong nhóm bệnh nhân có PSA từ 2-

10ng/ml. PHI còn được dùng để tiên lượng độ ác tính ở bệnh nhân cắt TTL tận gốc [79].

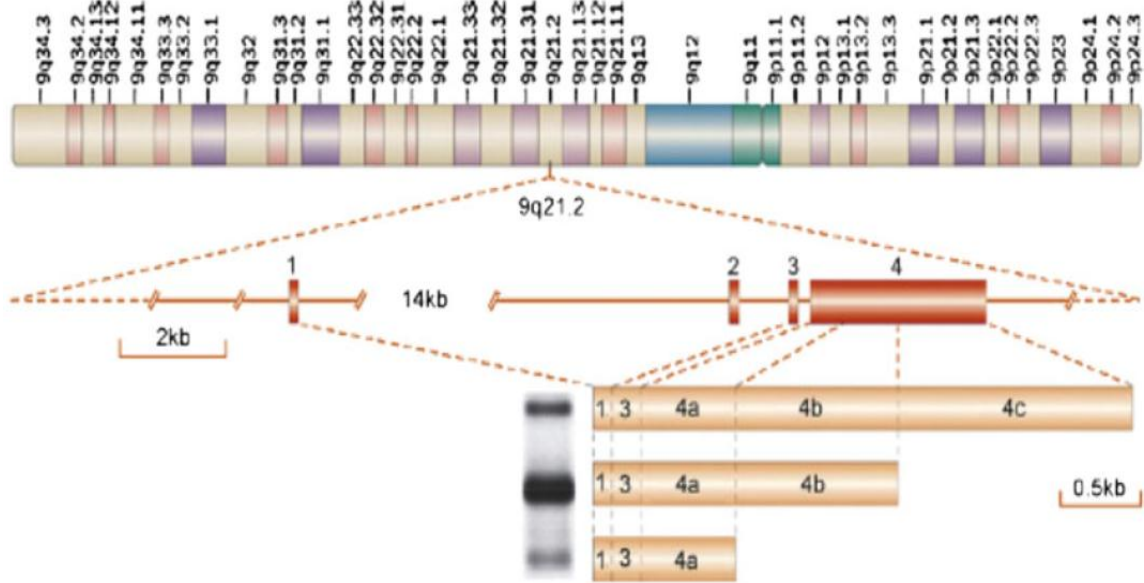
Xét nghiệm 4K score bao gồm PSA toàn phần, PSA tự do, iPSA và hK2 cùng với các yếu tố khác như tuổi, tiền căn gia đình, chủng tộc và khám TT. Hướng dẫn điều trị của châu Âu và Mỹ cũng như NCCN cũng đề cập đến việc sử dụng 4K score hay hK2 trong việc quyết định sinh thiết ở bệnh nhân có PSA cao[13],[79],[81]. Tuy nhiên chỉ có NCCN đưa ra ngưỡng của 4Kscore là 15,6 sử dụng ở cả bệnh nhân sinh thiết lần đầu và sinh thiết lặp lại[81].

### **1.2.3. Chất đánh dấu ung thư gen PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3)**

#### **a. Lịch sử của PCA3**

Năm 1990, các nhà nghiên cứu của trường đại học Saint Radboud ở Hà Lan và đại học John Hopkins, Baltimore và Bussemaker đã xác định gen DD3 (thường được gọi là gen PCA3) là một loại dấu ấn có giá trị trong UTTL. Có mối liên hệ rất chặt chẽ giữa tình trạng tăng nồng độ mRNA của PCA3 với tình trạng chuyển ác tính của tế bào thượng mô tuyến tiền liệt. Do đó có thể dùng PCA3 làm dấu ấn chẩn đoán UTTL. PCA3 có độ nhạy thấp nhưng độ đặc hiệu cao và có giá trị tiên đoán dương tính và âm tính tốt hơn PSA. Hiện nay PCA3 đã được sử dụng ở nhiều nước trên thế giới nhưng rất đắt so với PSA.

PCA3 lần đầu tiên được Jack Schalken từ Nijmegen, Hà Lan đề cập vào năm 1998 như là một chất đánh dấu ung thư mới trong UTTL [101]. Vào năm 1999, nhờ phương pháp phân tích so sánh nồng độ mRNA giữa mô ung thư và mô lành tính mà gen DD3/PCA3 được mô tả đầy đủ hơn. Gen PCA3 nằm trên nhiễm sắc thể 9q21-22 (hình 1.2) và bao gồm 4 exon với polyadenyl hóa ở 3 vị trí khác nhau trong exon 4 [23].



**Hình 1.2: Gen PCA3 nằm trên nhiễm sắc thể số 9q21-22**

“Nguồn: *Bussemakers MJ., 1999*” [23].

PCA3 hiện diện rất nhiều ở mô ung thư tuyến tiền liệt so với mô tuyến tiền liệt lành tính, trên 95% trong số 56 mẫu bệnh phẩm sau khi cắt tuyến tiền liệt tận gốc [111]. Khi sử dụng xét nghiệm Northern blot, mô tuyến tiền liệt bình thường và mô tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở cùng một bệnh nhân có hiện diện rất ít hoặc không có PCA3. Những xét nghiệm khác cũng cho thấy nồng độ rất thấp của gen này ở các mô lành tính khác từ các cơ quan nội tạng khác. Ngoài ra, người ta cũng không phát hiện được gen này trong bướu từ vú, cổ tử cung, tử cung, buồng trứng hay tinh hoàn và ung thư tế bào của bàng quang, vú, thận và buồng trứng [111].

Vào năm 2002, nhóm Shalken ở Hà Lan đã báo cáo một phương pháp mới đánh giá chính xác số lượng PCA3 bằng cách sử dụng kỹ thuật phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực (qPCR) [38]. Họ mô tả PCA3 là một gen chứa mRNA không mã hóa có nhiều trong UTTTL. Ở thời điểm này người ta vẫn chưa xác định được mẫu bệnh phẩm nào (mô tuyến tiền liệt lấy từ sinh thiết hay dịch cơ thể như máu, nước tiểu, tinh dịch hay dịch tuyến tiền

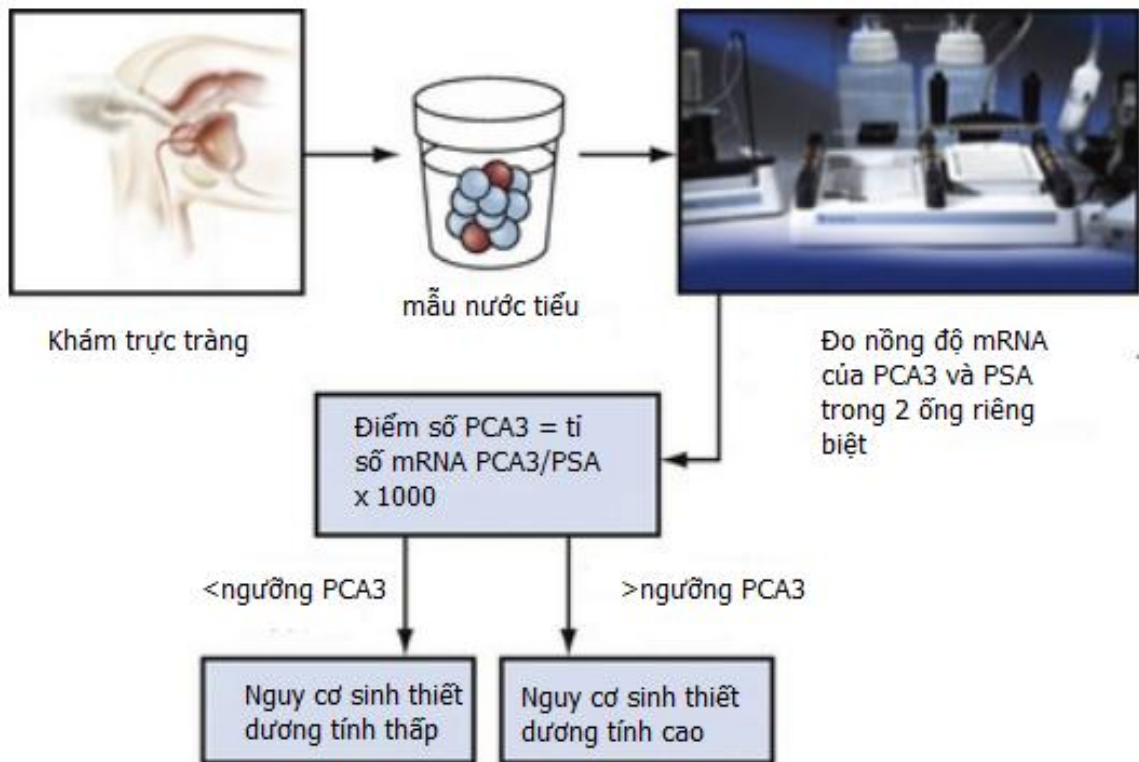
liệt,...) là tốt nhất để phân tích PCA3. Một năm sau đó, khi sử dụng phương pháp TRF-RT PCR để phát hiện mRNA của gen PCA3 trong mẫu nước tiểu đã quay ly tâm, nhóm nghiên cứu này đã thu được nồng độ gấp 66 lần với PCA3 trung vị so với mô tuyến tiền liệt tăng sinh lành tính [61]. Tình trạng này được ghi nhận ở trên 95% mẫu bệnh phẩm UTTTL được phân tích. Một nghiên cứu trên 108 bệnh nhân có PSA > 3 ng/ml, PCA3 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 67% và 83% khi sử dụng ngưỡng PCA3 - PSA là  $200 \times 10^3$  và giá trị tiên đoán âm tính là 90%. Các tác giả nhận thấy rằng vai trò chính của xét nghiệm phân tử này là làm giảm số lần sinh thiết tuyến tiền liệt không cần thiết.

Xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu đầu tiên sử dụng kỹ thuật PCR chuyển mã ngược (RT-PCR) khá công phu và mất thời gian do đó ngày nay đã được cải tiến thành kỹ thuật TMA-PCR đơn giản và nhanh chóng hơn. Nghiên cứu Nijmegen đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu đa trung tâm ở Hà Lan với kết quả tương tự [125].

Tiến bộ kế tiếp là sự phát triển phiên bản khuếch đại đẳng nhiệt xét nghiệm PCA3 của Diagno Cure Incorporated. Phiên bản này sử dụng kỹ thuật khuếch đại dựa trên trình tự axit nucleic (NASBA) và sự phát hiện huỳnh quang real time trong axit nucleic chiết xuất từ nước tiểu sau khi thăm khám tuyến tiền liệt bằng tay. Sử dụng kỹ thuật NASBA trên 201 bệnh nhân cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của PCA3 lần lượt là 82% và 76% so với 87% và 16% của PSA [45]. PCA3 có AUC là 81%. Một nghiên cứu kết hợp trên 517 bệnh nhân cải thiện độ nhạy là 89% trong khi giảm độ đặc hiệu còn 66% [120]. Quan trọng nhất là PCA3 có khả năng tiên đoán UTTTL so với PSA trong các nhóm có PSA < 4ng/ml, PSA từ 4-10 ng/ml và PSA > 10 ng/ml.

Từ năm 2006, xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu được phát triển rộng rãi. Xét nghiệm bán tự động định lượng PCA3 được phát triển bởi công ty

Gen-Probe (San Diego, Hoa Kỳ) sử dụng chất đích đặc hiệu, TMA và đầu dò phát hiện DNA chemiluminescent [56]. Kỹ thuật này cải tiến hơn TRF-RT-PCR ở việc loại bỏ nhu cầu ly tâm nước tiểu và chiết tách RNA, cho phép thực hiện cả quá trình trong một ống nghiệm duy nhất. Độ ổn định của xét nghiệm đạt được khi giữ nước tiểu ở nhiệt độ 4°C hoặc 30°C. Tỷ lệ PCA3 trên PSA ở 4°C vẫn còn giữ 20% so với giá trị ban đầu sau 2 tuần cho thấy mức độ ổn định của xét nghiệm khi được giữ lạnh. Ngược lại ở 30°C sự thoái hóa của PCA3 cho thấy sự mất ổn định của xét nghiệm khi để ở nhiệt độ phòng. Các tác giả đo đồng thời mRNA của PCA3 và PSA trong nước tiểu đã ghi nhận mRNA của PCA3 trong nước tiểu tăng rất nhiều trong ung thư tuyến tiền liệt. Do mRNA của PSA đại diện cho tế bào tuyến tiền liệt có trong nước tiểu, hoàn toàn không liên quan đến nồng độ PSA trong máu nên không thay đổi trong UTTL. Vì vậy mRNA của PSA thường được dùng để chuẩn hóa số lượng RNA đặc hiệu cho tuyến tiền liệt trong mẫu xét nghiệm. Trong xét nghiệm Gen-Probe, tỷ lệ mRNA của PCA3/PSA được nhân thêm 1000 để được điểm số PCA3 với giá trị ngưỡng trên lâm sàng là 35. Tương tự với các xét nghiệm gen khác, xét nghiệm PCA3 rất đắt tiền và phức tạp. Mẫu cần được chuyển đến các phòng thí nghiệm có kinh nghiệm phân tích phân tử và điểm số PCA3 được gửi về cho các bác sĩ tiết niệu (Hình 1.3).



**Hình 1.3: Quy trình xét nghiệm PCA3**

“Nguồn: Simpa S., 2020” [114].

### b. Ứng dụng lâm sàng

Điểm số PCA3 có nhiều ứng dụng trên lâm sàng. Điểm số PCA3 có thể giúp tăng mức độ tin cậy khi chỉ định sinh thiết lần đầu tiên ở những bệnh nhân có nồng độ PSA nghi ngờ (2,5-10 ng/ml) hay PSA có giá trị ngưỡng đặc hiệu theo tuổi. Ngoài ra, xét nghiệm PCA3 cũng giúp tăng mức độ tin cậy khi quyết định sinh thiết lại ở bệnh nhân có khám TT và PSA nghi ngờ và/hoặc tiền căn gia đình và yếu tố khác tăng nguy cơ UTTTL [115]. PCA3 cũng giúp tiên lượng nguy cơ của bệnh [11]. Vì vậy việc sử dụng PCA3 đơn độc hoặc kết hợp với các phương pháp hiện có có thể giúp quyết định sinh thiết và định giai đoạn bệnh.

Điểm quan trọng là cần phải khám TT trước khi lấy nước tiểu để thử PCA3. Khám TT làm tăng lượng tế bào trong nước tiểu do giải phóng tế bào

tuyến tiền liệt vào niệu đạo. Đây là phương pháp để tối ưu hóa xét nghiệm, tuy nhiên may mắn là vẫn đủ tế bào trong nước tiểu để khảo sát mà không cần khám TT [115]. Hiện nay, khi thực hiện xét nghiệm PROGENSA, người ta thu thập lượng nước tiểu ngay sau khi khám TT bao gồm ấn mạnh 3 lần và sâu 7 mm vào tuyến tiền liệt từ đáy đến đỉnh, từ cạnh bên vào đường giữa ở mỗi thùy của tuyến tiền liệt.

### **c. Phát hiện sớm UTTTL bằng cách sử dụng PCA3**

Sử dụng PSA để tầm soát UTTTL sẽ làm tăng số lượng các trường hợp sinh thiết không cần thiết. Sử dụng điểm số PCA3 làm giảm số lượng sinh thiết âm tính. Một số nghiên cứu cho thấy có thể cải thiện giá trị tiên lượng UTTTL của PCA3 khi so sánh với PSA [40], [57]. Marks và cs [77] nghiên cứu trên 226 bệnh nhân có kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt âm tính trước đó nhưng PSA vẫn cao trên 2,5ng/ml. Các tác giả sử dụng đường cong ROC ở bệnh nhân được sinh thiết lại ghi nhận diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 cao hơn PSA (0,68 so với 0,52,  $p = 0,008$ ), điều này cho thấy tính ưu việt của xét nghiệm PCA3. Điểm số 35 của PCA3 được dùng làm ngưỡng với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chênh lần lượt là 58%, 72% và 3,6%. Kết quả xét nghiệm Gen Probe cho thấy bệnh nhân có điểm số PCA3  $\geq 35$  có 62% khả năng sinh thiết dương tính. Nghiên cứu này không tìm thấy khác biệt có ý nghĩa giữa UTTTL xâm lấn và không xâm lấn (Gleason  $\geq 7$  và Gleason  $< 7$ ).

Nghiên cứu từ Deras và Haese [40], [57] xác nhận những dữ liệu từ nghiên cứu ở bệnh nhân châu Âu và Mỹ sinh thiết tuyến tiền liệt lần đầu tiên với AUC của PCA3 là 0,68 và 0,65. Mặc dù mối liên quan giữa PCA3 với tình trạng ung thư xâm lấn còn chưa rõ ràng nhưng cả hai nghiên cứu đều cho thấy rằng khi kết hợp PCA3 với tuổi, PSA, khám TT, kích thước tuyến tiền liệt và phần trăm PSA tự do và PSA toàn phần thì độ chính xác của xét nghiệm đều tăng. Một phân tích nhỏ ( $n=301$ ) trong nghiên cứu đa trung tâm ở

châu Âu cho thấy khả năng tiên đoán ung thư vượt trội của PCA3 so với phần trăm PSA tự do trên PSA toàn phần trên nhóm bệnh nhân sinh thiết lần 2 (AUC = 0,69 so với 0,57) [95]. Nhiều tác giả đã đề nghị những bệnh nhân có phần trăm PSA tự do trên PSA toàn phần thấp, điểm số PCA3 thấp, có thể tránh được những lần sinh thiết không cần thiết.

Trong nghiên cứu của Groskopf [56] so sánh PCA3 và PSA toàn phần trong 70 bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt có yếu tố nguy cơ và 52 bệnh nhân khỏe mạnh. Với ngưỡng PCA3 là 50, độ nhạy là 69% và độ đặc hiệu là 79%. So với ngưỡng PSA toàn phần là 2,5 ng/ml với độ nhạy là 69% và độ đặc hiệu là 60%. Trong nghiên cứu đa trung tâm trên 583 bệnh nhân với trị số PSA toàn phần là 3-15 ng/ml, giá trị AUC tiên đoán dương tính của PCA3 cao hơn PSA toàn phần (0,66 so với 0,57). Ngoài ra cũng có mối liên hệ giữa tăng PCA3 và tăng khả năng sinh thiết lại dương tính.

#### **d. Liên quan giữa thể tích tuyến tiền liệt, thể tích và độ xâm lấn của bướu**

Nghiên cứu của Deras và cộng sự [40] về mối liên hệ của PSA toàn phần và PCA3 với thể tích tuyến tiền liệt trên 570 bệnh nhân sinh thiết lần đầu và sinh thiết lần 2. Giá trị PSA toàn phần tăng khi thể tích tuyến tiền liệt tăng trong khi điểm số PCA3 không bị ảnh hưởng ( $p=0,54$ ).

Nakanishi tìm thấy mối liên quan chặt chẽ giữa PCA3 và thể tích bướu với độ biệt hóa Gleason (mức độ xâm lấn của bướu) trong xét nghiệm nước tiểu ở bệnh nhân trước khi cắt tuyến tiền liệt tận gốc ở 96 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư bằng sinh thiết trước đó. Điểm số PCA3 tăng có ý nghĩa với thể tích bướu ( $r=0,27$ ,  $p=0,008$ ), và khác biệt có ý nghĩa khi so sánh điểm số PCA3 ( $p=0,007$ ) ở bệnh nhân có thể tích bướu thấp ( $<0,5$  cc) và bướu có độ biệt hóa thấp (Gleason  $\leq 6$ ) với điểm số PCA3 trong nhóm bệnh nhân có ung thư rõ [80].

Nghiên cứu của Haese [57] đa trung tâm ở châu Âu với 463 bệnh nhân có sinh thiết âm tính trước đó, kết quả có 28% bệnh nhân có sinh thiết lại âm tính (128 trường hợp). Nhóm ung thư tiềm ẩn được quy định có giai đoạn T1c, mật độ PSA < 0,15ng/ml, điểm Gleason  $\leq 6$ , và  $\leq 33\%$  mẫu dương tính. Điểm số PCA3 cao thì khả năng sinh thiết dương tính cao và trung vị PCA3 cao hơn trong nhóm ung thư rõ so với nhóm ung thư tiềm ẩn (42.1 so với 21,4,  $p = 0,006$ ). PCA3 cũng cao hơn ở bệnh nhân có Gleason > 6 ( $p=0,040$ ) và ở giai đoạn T2 so với T1c ( $p=0,005$ ). Kết quả của nghiên cứu cho thấy không bị ảnh hưởng bởi tuổi, số lần sinh thiết âm tính trước đó hay thể tích tuyến tiền liệt.

#### **e. Vai trò hiện tại của PCA3**

Sử dụng xét nghiệm PCA3 kết hợp với PSA và các thông tin lâm sàng khác làm tăng độ chính xác trong phát hiện ung thư và giúp thông báo với bệnh nhân về nguy cơ UTTTL. Nghiên cứu của Deras [40] cho thấy diện tích dưới đường cong AUC của PSA toàn phần, PCA3 và kết hợp giữa PSA toàn phần và PCA3 lần lượt là 0,547; 0,686 và 0,752.

Nghiên cứu của Haese [57] đa trung tâm ở châu Âu với 463 bệnh nhân có sinh thiết âm tính trước đó cho thấy điểm số PCA3 là yếu tố tiên lượng độc lập ( $p=0,006$ ) sau tuổi, PSA toàn phần, phần trăm PSA tự do, khám TT và thể tích tuyến tiền liệt.

Một nghiên cứu lớn khác về PCA3 đến từ nghiên cứu REDUCE (The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) [8] đánh giá việc sử dụng dutasteride với nguy cơ UTTTL. Nghiên cứu 4 năm, ngẫu nhiên so sánh với giả dược ở bệnh nhân có PSA từ 2,5-10 ng/ml và có sinh thiết âm tính trước đó. Số lượng bệnh nhân sử dụng giả dược hơn 4000, và 1140 bệnh nhân trong số đó được lấy nước tiểu khảo sát PCA3 trước khi sinh thiết vào năm thứ 2 và năm thứ 4 [10]. Điểm số PCA3 liên quan đến phần trăm sinh thiết

ương tính và PCA3 càng cao thì khả năng sinh thiết tuyến tiền liệt càng cao. Điểm số PCA3 cũng liên quan đến điểm số Gleason ( $p=0,0017$ ). Với điểm số PCA3 thấp  $< 5$ , 6% (7/116) bệnh nhân sinh thiết dương tính, trong khi điểm số PCA3 cao hơn  $> 100$  có 57% bệnh nhân sinh thiết dương tính. Khi sử dụng ngưỡng tiêu chuẩn là 35, kết quả nghiên cứu tương đương với các nghiên cứu trước đó là độ nhạy 48%, độ đặc hiệu 79%. So với PSA, PCA3 có diện tích dưới đường cong AUC tốt hơn (0,693 so với 0,612) có ý nghĩa thống kê ( $p=0,008$ ). Ngoài ra điểm số PCA3 cao hơn trong nhóm sinh thiết dương tính so với nhóm sinh thiết âm tính (trung vị của PCA3 là 50,4 so với 28,2). Kết quả này cũng tương đương với kết quả của nghiên cứu của Haese [57] ở bệnh nhân đã có sinh thiết trước đó. Từ đó càng làm tăng tính thuyết phục của giả thiết cho rằng bệnh nhân có kết quả sinh thiết âm tính hiện tại, nếu có điểm PCA3 cao thì tiên lượng khả năng dương tính cao trong tương lai. PCA3 có thể phát hiện ung thư bị bỏ sót trên siêu âm TRUS (ung thư thùy trước), hay liên quan đến giai đoạn tiền ung trong tiến trình phát triển của bệnh. Trên lâm sàng, điều này có nghĩa là những bệnh nhân sinh thiết âm tính mà có PCA3 cao cần được theo dõi sát bằng siêu âm.

Khi kết hợp điểm PCA3 với PSA, phần trăm PSA tự do và các thông tin lâm sàng khác giúp cải thiện độ chính xác  $AUC = 0,757$  so với PCA3 ( $AUC=0,717$ ,  $p<0,0009$ ) [112]. Một phát hiện khác trong nghiên cứu REDUCE là điểm số PCA3 năm thứ 2 có giá trị tiên lượng kết quả sinh thiết vào năm thứ 4 với AUC là 0.634. Điều này cho thấy những trường hợp UTTTL bị bỏ sót trong năm thứ 2 đã được phát hiện bằng PCA3.

Nhóm Rotterdam gần đây đã sử dụng PCA3 làm xét nghiệm chẩn đoán hàng đầu, để tầm soát ngẫu nhiên UTTTL ở bệnh nhân châu Âu [104]. Họ thực hiện kỹ thuật sinh thiết từng phần trên 721 bệnh nhân tuổi từ 63-75 có  $PCA3 \geq 10$ . Tỷ lệ phát hiện ung thư là 16% (122 trường hợp) và gần như

không có mối tương quan giữa PSA và PCA3. Nghiên cứu đã kết luận rằng PCA3 là xét nghiệm có giá trị tầm soát tốt hơn PSA. Ngoài ra nhiều trường hợp UTTTL được phát hiện hơn trong nhóm  $PCA3 \geq 100$  so với nhóm có  $PCA3 < 100$  nhưng không thể giải thích được nhiều trường hợp PCA3 cao nhưng kết quả sinh thiết vẫn âm tính.

Hai nghiên cứu đa trung tâm ở châu Âu đánh giá việc sử dụng PCA3 trên lâm sàng (sau khám TT) để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt. 34% trong 1009 trường hợp có sinh thiết dương tính và điểm PCA3 thấp hơn ở nhóm có Gleason thấp, giai đoạn lâm sàng thấp và thể tích bướu nhỏ ( $< 33\%$  lõi sinh thiết hay toàn bộ tuyến tiền liệt sau khi cắt tuyến tiền liệt tận gốc). Người ta khuyến cáo lấy ngưỡng PCA3 là 20 (thay vì 35) có giá trị cao nhất trong việc chọn lựa bệnh nhân để theo dõi chủ động. Ngưỡng PCA3 là 50 giúp xác định bệnh nhân cần được cắt tuyến tiền liệt tận gốc.

Hướng dẫn điều trị của châu Âu năm 2021 và Mỹ năm 2021 cũng đề cập đến điểm số PCA3 như một phương tiện hỗ trợ cho PSA trong quyết định sinh thiết, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có PSA từ 2-10ng/ml nhưng không đưa ra giá trị ngưỡng [13],[79]. Chỉ có hướng dẫn của NCCN năm 2021 mới đưa ra ngưỡng PCA3 là 35 và sử dụng ở nhóm bệnh nhân sinh thiết lặp lại [81].

#### **1.2.4. Các chất đánh dấu ung thư khác của ung thư tuyến tiền liệt trong nước tiểu**

TMPRSS2:ERG là sự hợp nhất của hai gen TMPRSS2 và ERG đặc hiệu cho UTTTL và được xét nghiệm trong nước tiểu sau khi khám TT giống như PCA3. Trong việc tiên đoán UTTTL, TMPRSS2:ERG có diện tích dưới đường cong AUC từ 0,65-0,71 tốt hơn so với PSA toàn phần (0,59-0,61) [114]. Tuy nhiên TMPRSS2:ERG chỉ tìm thấy ở  $\frac{1}{2}$  vùng UTTTL nên trên lâm sàng thường kết hợp thêm với PCA3. Gần đây Sanda và cs (2017) ghi nhận sự

kết hợp TMPRSS2:ERG và PCA3 ở ngưỡng có độ nhạy 95% có thể cải thiện độ đặc hiệu từ 18-39% trong việc phát hiện ung thư tiến triển [108].

miRNA là những RNA chuỗi ngắn, không mã hóa bao gồm 19-22 nucleotide tham gia trong quá trình điều hòa mRNA. Trong UTTTL, miR-141 được xem là một chất đánh dấu ung thư hứa hẹn không chỉ cho UTTTL mà còn tiên lượng sự tiến triển của bệnh [108].

### **1.2.5. Toán đồ và cách công cụ tính tiên lượng nguy cơ [106]**

Nhiều hướng dẫn điều trị trên thế giới khuyến cáo không nên chỉ dựa vào PSA để quyết định sinh thiết do đó nhiều toán đồ và công cụ tính tiên lượng ra đời như ERSPC, PCPT và công cụ tính nguy cơ của Canada.

ERSPC ra đời vào năm 2006, sử dụng cho người Hà Lan, kể từ đó được phát triển với nhiều phiên bản ở các giai đoạn tầm soát khác nhau dựa trên nhiều yếu tố như tuổi, tiền căn gia đình, PSA, triệu chứng đường tiết niệu. ERSPC cũng được cập nhật thêm các dấu ấn mới như PHI để cải thiện khả năng phát hiện ung thư và được phát triển thành phần mềm điện thoại để dễ sử dụng.

PCPT cũng ra đời vào năm 2006 và được sử dụng cho người Mỹ. Phiên bản đầu tiên bao gồm PSA, tiền căn gia đình mắc UTTTL, khám TT, và tiền căn sinh thiết âm tính và dùng để đánh giá nguy cơ sinh thiết dương tính và nguy cơ ác tính trên mẫu sinh thiết. Gần đây, nhiều tác giả đã kết hợp thêm các chất đánh dấu ung thư mới như PCA3, TMPRSS2:ERG và PHI để tăng mức độ tiên lượng chính xác.

Và cuối cùng, công cụ dự đoán Sunnybrook sử dụng dữ liệu trên bệnh nhân Canada bao gồm tuổi, triệu chứng đường tiết niệu, PSA, PSA tự do, sắc tố, tiền căn gia đình và kết quả khám TT giúp thầy thuốc ngay cả bệnh nhân có thể tự đánh giá nguy cơ UTTTL [42].

## 1.2.6. Hình ảnh học trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

### 1.2.6.1. Siêu âm tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng

Siêu âm tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng (TRUS) lần đầu tiên được Wanatabe sử dụng với đầu dò 3.5 MHz để khảo sát tuyến tiền liệt vào năm 1974 [129]. Cùng với kỹ thuật siêu âm phát triển, ngày nay TRUS là phương tiện dùng để tầm soát, chẩn đoán và điều trị UTTTL.

#### a. Kỹ thuật:

Bệnh nhân được nằm nghiêng trái, đùi và gối gấp 90 độ hoặc nằm sấp đầu gối gấp vào ngực hay tư thế sản phụ khoa.

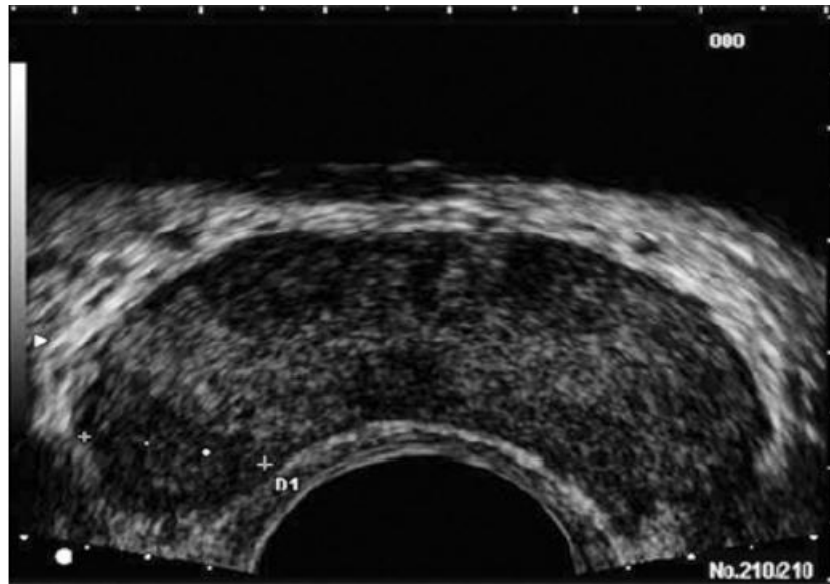
Sử dụng đầu dò siêu âm tần số cao 6-12MHz.

#### b. Kết quả:

Siêu âm tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng có thể khảo sát được túi tinh hai bên, vùng trung tâm, vùng chuyển tiếp, vùng ngoại biên, vùng niệu đạo tuyến tiền liệt và thùy giữa tuyến tiền liệt. Từ đó có thể đo được tương đối chính xác thể tích tuyến tiền liệt theo công thức sau:  $\pi/6 \times \text{ngang} \times \text{dọc} \times \text{cao}$ .

Siêu âm tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng có thể giúp phân biệt được các tổn thương lành tính như bệnh lý tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, viêm tuyến tiền liệt cấp tính, mạn tính, nang tuyến tiền liệt và gợi ý UTTTL. Hình ảnh UTTTL trên siêu âm thường là hình ảnh echo kém trong vùng ngoại biên của tuyến tiền liệt (hình 1.4). Ngoài ra TRUS còn giúp hướng dẫn sinh thiết tuyến tiền liệt với độ chính xác cao.

Siêu âm Doppler qua ngả trực tràng giúp tăng khả năng phát hiện UTTTL so với siêu âm thường tuy nhiên vẫn có khoảng 45% UTTTL không được phát hiện bằng bất cứ phương tiện siêu âm nào hiện nay. Do đó kỹ thuật siêu âm đàn hồi mô được sử dụng hỗ trợ cho chẩn đoán UTTTL nhưng vẫn không thay thế được TRUS do dữ liệu vẫn còn nhiều mâu thuẫn [45].



**Hình 1.4:** Hình ảnh echo kém nằm ở vùng ngoại biên, thùy phải của TTL

“Nguồn: Edouard J., 2020” [45]

#### 1.2.6.2. Chụp cộng hưởng từ vùng chậu

Trong kỷ nguyên hiện nay, việc sử dụng 1.5 Tesla MRI đã trở thành thường quy trong chẩn đoán và điều trị UTTTL. MRI đa thông số trở thành tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán UTTTL và đáng tin cậy hơn T2W-MRI [113]. MRI đa thông số bao gồm T2W-MRI, động học tương phản DCE-MRI, và DW-MRI để cải thiện khả năng phát hiện, vị trí và tính chất của UTTTL. Động học tương phản DCE-MRI so sánh động học việc tái tưới máu mô trong UTTTL, tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và mô lành tính bằng cách sử dụng tương phản từ. UTTTL trong vùng ngoại biên, thể tích  $> 0,5\text{cc}$ , có thể phát hiện với độ nhạy cao hơn T2W-MRI từ 60-97% và độ đặc hiệu là 85% [119].

Trong thực hành lâm sàng, người ta thường xem xét lợi ích của từng công cụ chẩn đoán tùy theo từng trường hợp bệnh. Trong trường hợp đã có kết quả sinh thiết là UTTTL nguy cơ trung bình, cao thì DW-MRI là phương tiện nhạy nhất để phát hiện bướu tại chỗ và khảo sát tốt vùng chuyển tiếp [89]. DW-MRI cũng khảo sát tốt nhất thể tích bướu và tăng độ nhạy, độ đặc hiệu khi khảo sát vùng chuyển tiếp và vùng ngoại biên [66].

Hiện nay với kỹ thuật tiên bộ, hình ảnh MRI đã được kết hợp vào máy siêu âm qua ngả trực tràng để có thể hướng dẫn sinh thiết chính xác hơn, kỹ thuật này gọi là TRUS/MRI fusion. Sinh thiết TTL dưới hướng dẫn của MRI fusion đã nhanh chóng được sử dụng rộng rãi trong 5 năm trở lại đây làm tăng độ chính xác của chẩn đoán và giảm số mẫu sinh thiết [45].

### **1.2.7. Sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của TRUS**

Sinh thiết tuyến tiền liệt bằng kim dưới hướng dẫn của TRUS hiện là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán UTTL.

#### **a. Chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt**

NCCN khuyến cáo sinh thiết TTL trong các trường hợp sau: khi khám TT nghi ngờ ung thư không kể đến PSA, PSA từ 4-10ng/ml nếu có yếu tố nguy cơ hay PSA tự do/PSA toàn phần < 10%; PSA dưới 2.5ng.ml và tốc độ tăng trên 0.35ng/ml/năm; PSA trên 4 ng/ml [81].

Ngoài ra, sinh thiết tuyến tiền liệt còn được chỉ định sau 3-6 tháng khi kết quả sinh thiết trước đó là tân sinh trong thượng mô tuyến tiền liệt biệt hóa kém (HGPI) hay tăng sản ống tuyến nhỏ không điển hình (ASAP). HGPI là tổn thương tiền ung và có 23-35% nguy cơ ung thư ở lần sinh thiết sau [34]. ASAP là tổn thương ít được xác định hơn nhưng nguy cơ ung thư ở lần sinh thiết sau cũng tăng hơn trong nhiều nghiên cứu [88].

#### **b. Chống chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt**

Bao gồm rối loạn đông máu, bệnh lý đau hậu môn trực tràng, ức chế miễn dịch nặng và viêm tuyến tiền liệt cấp tính.

#### **c. Chuẩn bị bệnh nhân:**

- Ngưng thuốc kháng đông 7-10 ngày trước khi sinh thiết hay điều chỉnh INR < 1,5.
- Sử dụng kháng sinh fluroquinolone phòng ngừa trước sinh thiết với liều đầu tiên 30-60 phút trước khi sinh thiết và 3 ngày sau đó.

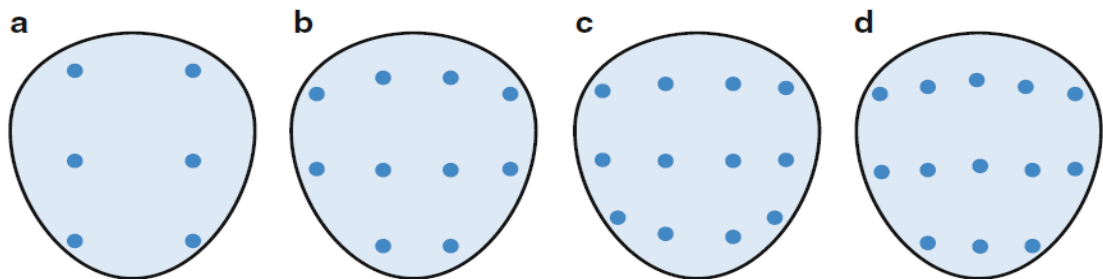
- Thụt tháo bệnh nhân để làm sạch bóng trực tràng 1 giờ trước sinh thiết.
- Tư thế bệnh nhân: bệnh nhân nằm nghiêng trái gối gấp 90 độ hay tư thế sản phụ khoa khi sử dụng siêu âm Doppler hay sinh thiết qua tầng sinh môn.

**d. Phương pháp vô cảm:** Tê tại chỗ bằng Lidocain 2%, tiêm 5ml vào túi tinh, vào đám rối thần kinh cương hoặc tê trực tiếp vào tuyến tiền liệt.

**e. Kỹ thuật:** Có 2 kỹ thuật sinh thiết

**Sinh thiết TTL qua ngã trực tràng**

- Sử dụng kim sinh thiết 18G hay súng sinh thiết
- Sinh thiết 6 mẫu: một mẫu ở đáy, thùy giữa và đỉnh tuyến tiền liệt ở mỗi bên. Những mẫu này thường chủ yếu là vùng chuyển tiếp trong khi đa số UTTL tập trung trong vùng chuyển tiếp nên kết quả thường âm tính giả [47].



**Hình 1.5: Các sơ đồ sinh thiết thường sử dụng**

*Nguồn: “Presti và cs, 2000” [97]; “Eskew và cs, 1997” [47]*

- Để cải thiện tỉ lệ phát hiện bệnh, nhiều nghiên cứu đã sinh thiết thêm các mẫu ở phía bên tuyến tiền liệt 8-13 mẫu [47]. Ngoài ra có thể sinh thiết thêm ở vùng chuyển tiếp nếu thể tích tuyến tiền liệt  $> 50 \text{ cm}^3$  [30] và sinh thiết túi tinh nếu khám có bất thường hoặc khi PSA  $> 30 \text{ ng/ml}$  hay có kế hoạch xạ trị [55] (hình 1.5).
- Sinh thiết bảo hòa: sinh thiết trên 12 mẫu, được khuyến cáo sử dụng trong các trường hợp sinh thiết lần đầu âm tính nhưng vẫn nghi ngờ ung thư.

### **Sinh thiết qua tầng sinh môn**

- Ưu điểm: giảm nhiễm khuẩn và các biến chứng khác, sinh thiết được phân định TTL [46].
- Khuyết điểm: các tổn thương echo kém của vùng ngoại biên khó nhìn hơn tuy nhiên tỉ lệ phát hiện UTTTL của kỹ thuật này so với kỹ thuật sinh thiết qua ngã trực tràng là tương đương [45].
- Số lượng mẫu sinh thiết tương tự với kỹ thuật sinh thiết qua ngã trực tràng.

### **Sử dụng MRI đa thông số để hướng dẫn sinh thiết**

- Có ba kỹ thuật được áp dụng trên thế giới sử dụng MRI để hướng dẫn sinh thiết trúng đích bao gồm “in-bore” MRI, cognitive fusion và MRI/siêu âm fusion. Các kỹ thuật này nhằm đánh giá các tổn thương ở tuyến tiền liệt theo phân độ PI-RADS và tùy theo nguy cơ ung thư để quyết định sinh thiết (bảng 1.3). Tỉ lệ phát hiện ung thư tùy theo các tổn thương PI-RADS 3,4,5 tương ứng là 39%, 71% và 91% [62].

**Bảng 1.3: Phân độ PI-RADS và nguy cơ ung thư TTL**

PI-RADS 1	Nguy cơ ung thư rất thấp
PI-RADS 2	Nguy cơ ung thư thấp
PI-RADS 3	Nguy cơ ung thư trung bình
PI-RADS 4	Nguy cơ ung thư cao
PI-RADS 5	Nguy cơ ung thư rất cao

*Nguồn: “Hofbauer, 2018” [62]*

#### **f. Các biến chứng của sinh thiết tuyến tiền liệt**

- (1). Chảy máu: biến chứng thường gặp nhất, biểu hiện bằng tiểu máu, xuất tinh máu hoặc đi tiêu phân đen.

- Trong đó tiêu máu là triệu chứng thường gặp nhất (70%) và thường tự khỏi sau 1 tuần [102]. Các biến chứng chảy máu sau sinh thiết tỉ lệ thuận với số mẫu sinh thiết và nhất là sinh thiết 5 vùng của Eskew [47].
- Tiêu máu xảy ra 2-37% [41] thường mức độ nhẹ, và tự khỏi sau 2-3 ngày, nặng hơn phải dùng tay hoặc gạc ép hay một số hiếm trường hợp phải nội soi trực tràng kẹp hoặc khâu cầm máu.
- Xuất tinh máu sau sinh thiết xảy ra khoảng 10-78% [99], thường mức độ nhẹ và tự giới hạn [82].

(2). Nhiễm khuẩn: đa số thường nhẹ, tỉ lệ thấp 2,5-3,5% [99] nhưng một số trường hợp nhiễm khuẩn nặng bao gồm sốc nhiễm khuẩn thậm chí tử vong [22]. Để tránh nhiễm khuẩn sau sinh thiết, bệnh nhân thường được sử dụng kháng sinh dự phòng và thụt tháo sạch trước sinh thiết.

(3). Bí tiểu: biến chứng gặp với tần suất < 2% [99]. Tỉ lệ biến chứng càng cao khi bệnh nhân được gây mê khi sinh thiết và tự phục hồi sau 72 giờ [17]. Điều trị biến chứng bao gồm đặt thông niệu đạo lưu hoặc đặt thông tiểu sạch ngắt quãng một thời gian ngắn. Có thể sử dụng thêm ức chế alpha trong một số trường hợp.

(4). Ngất do thần kinh phế vị (sốc vagal): là một tình trạng thường xảy ra sau các thủ thuật kể cả sau sinh thiết. Rodriguez và Terris đã nghiên cứu thấy 5,3% các trường hợp sinh thiết xảy ra hiện tượng sốc vagal mức độ trung bình với huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg, toát mồ hôi, chậm nhịp tim cần phải truyền dịch hỗ trợ [103]. Nguyên nhân thường là do bệnh nhân lo lắng trước khi sinh thiết hay căng trực tràng do đầu dò siêu âm gây dẫn mạch các mạch máu vùng dạ dày ruột và gây giảm huyết áp. Điều trị bao gồm cho bệnh nhân nằm tư thế Trendelenburg và truyền dịch.

(5). Đau: là biến chứng thường gặp nhất sau khi sinh thiết. Trong nhiều nghiên cứu, 7% đánh giá mức độ nặng, 22% mức độ trung bình, 80% ở mức

độ khó chịu nhưng chấp nhận được [12], [15]. Do đó một nghiên cứu khác cho thấy 19% bệnh nhân từ chối sinh thiết nếu không có vô cảm tốt [65]. Tỷ lệ đau khi sinh thiết tỉ lệ thuận với số lượng mẫu sinh thiết, sinh thiết lần 2 và tỉ lệ nghịch với tuổi bệnh nhân [13]. Để làm giảm đau khi sinh thiết, nhiều chiến lược cần được sử dụng bao gồm gel chứa lidocaine, phong bế thần kinh quanh tuyến tiền liệt và/hoặc mê toàn thân.

### **1.3. TỔNG HỢP CÁC NGHIÊN CỨU VỀ PCA3 TRÊN THẾ GIỚI**

Trong nghiên cứu đầu tiên của Groskopf sử dụng kỹ thuật Gen Probe TMA, điểm số PCA3 cho độ nhạy 69%, độ đặc hiệu 79% và diện tích dưới đường cong AUC là 0,746 (95% CI: 0,574-0,918) [56]. Những nghiên cứu theo dõi lớn hơn của Bắc Mỹ và châu Âu khẳng định rằng PCA3 không phụ thuộc vào nồng độ PSA và trái ngược với nồng độ PSA trong máu, PCA3 không bị ảnh hưởng bởi kích thước tuyến tiền liệt [41], [57], [112].

Một phát hiện chính trong một vài nghiên cứu là điểm số PCA3 liên quan đến khả năng sinh thiết dương tính [41], [57], [76]. Nói chung, tỉ lệ tin cậy của xét nghiệm PCA3 thế hệ thứ ba (Gen-Probe, PROGENSA) được cải thiện 79% có ý nghĩa so với báo cáo của Tinzi và cộng sự [120] trước đó và được báo cáo trong khoảng 94-100%.

Hiện nay, các nghiên cứu về PCA3 đều đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị ngưỡng (đa số nghiên cứu có ngưỡng PCA3 là 35) và hầu hết các nghiên cứu đều tính được đường cong ROC. Theo một nghiên cứu hệ thống từ 37 nghiên cứu khác trên thế giới của Bradley và cs (2013) [20], hầu hết các nghiên cứu được thực hiện tại Mỹ và châu Âu, 5 nghiên cứu được thực hiện ở châu Á và 1 thực hiện tại châu Phi. Độ nhạy thay đổi từ 42% đến 93,33% và độ đặc hiệu từ 26-94%. Trong các nghiên cứu, diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 thay đổi từ 0,57-0,87.

Các nghiên cứu trên sử dụng một trong 3 phương pháp hiện có để đo điểm số PCA3 như xét nghiệm uMP3, kỹ thuật khuếch đại trình tự axit nucleic; qui trình phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực (q-PCR) và kỹ thuật khuếch đại qua trung gian chuyển mã (TMA) với kit PROGENSA (GenProbe). Do bộ kit PROGENSA khá đắt và lưu hành ở các nước châu Âu và Mỹ nên đa số các nghiên cứu thực hiện ở châu Á đều sử dụng qui trình phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực (qPCR). Từ các dữ liệu của các nghiên cứu thu thập được, Bradley nhận thấy ngưỡng PCA3 của nghiên cứu sử dụng qPCR cao hơn so với ngưỡng PCA3 khuyến cáo và sử dụng xét nghiệm PROGENSA. Tuy nhiên kết quả về hiệu quả của xét nghiệm PCA3 đều không khác nhau có ý nghĩa giữa các nghiên cứu sử dụng các kỹ thuật khác nhau.

### **So sánh với PSA toàn phần**

Thông thường chỉ có bệnh nhân có PSA cao hay khám TT nghi ngờ hay một số ít trường hợp do có tiền căn gia đình hay chủng tộc mới được làm sinh thiết tuyến tiền liệt. Điều này dẫn tới chỉ một số bệnh nhân có kết quả sinh thiết mới được đánh giá chẩn đoán chính xác. Đó chính là sai số kiểm nghiệm.

Như đã mô tả, sai số kiểm nghiệm xảy ra vì bệnh nhân có PSA toàn phần cao được chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt nhiều hơn so với bệnh nhân có PSA thấp hơn. Vì vậy độ nhạy thường cao (tỉ lệ ung thư của nhóm PSA thấp không được xác định bằng sinh thiết). Sai số này làm cho độ đặc hiệu thường thấp (hay tỉ lệ dương tính giả cao), bởi vì một số lượng lớn bệnh nhân không có ung thư và kết quả sinh thiết âm tính không được xác định bằng sinh thiết.

Những phân tích này cho thấy đặc điểm của PSA toàn phần tăng (độ nhạy ở độ đặc hiệu nhất định) bị ảnh hưởng nhẹ bởi sai số kiểm định nhưng

ngưỡng PSA toàn phần khi sai số kiểm nghiệm xảy ra lại không thể quan sát trực tiếp. Sử dụng một mô hình đơn giản để ước tính ngưỡng PSA toàn phần khi hiện diện của sai số kiểm định. Sai số này không đáng kể với các tham số khác (như %PSA tự do, mật độ PSA) nhưng mức độ sai số liên quan đến mối tương quan giữa các tham số này và PSA toàn phần. Ngoài ra, mối tương quan này có thể thấp bởi vì những tham số này không thường được sử dụng thường quy ở bệnh nhân có PSA cao hay khám TT bất thường.

### **PSA toàn phần và kết quả đánh giá độ chính xác của chẩn đoán**

PSA toàn phần thường được so sánh với điểm số PCA3 để xác định độ chính xác của chẩn đoán trong việc tiên lượng kết quả sinh thiết (ung thư/không ung thư). Những thông số nghiên cứu bao gồm độ nhạy, độ đặc hiệu (hay tỉ lệ dương tính giả bằng 1-độ đặc hiệu) và giá trị tiên đoán dương tính, âm tính.

- Đánh giá diện tích dưới đường cong AUC: theo thống kê của Bradley và cs (2013) [20], 22 trên 24 nghiên cứu nhận thấy PCA3 có khả năng chẩn đoán chính xác hơn so với PSA. Tuy nhiên chỉ có 9 trên 21 nghiên cứu mới thống kê thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.
- Ngưỡng PCA3 là 35: nhiều nghiên cứu ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu của PCA3 tại ngưỡng này. Sự khác biệt về độ nhạy của PCA3 và PSA toàn phần được tính tại một trị số độ đặc hiệu của PCA3.
- Đường cong ROC - độ nhạy/độ đặc hiệu: nhiều nghiên cứu ghi nhận đường cong ROC của cả hai chất đánh dấu ung thư.

Những số liệu trong bảng 1.4A, 1.4B so sánh độ chính xác của PCA3 và PSA toàn phần nhằm xác định bệnh nhân có kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt dương tính. Trong bảng 1.4A và 1.4B, tỉ lệ dương tính giả (1-độ đặc hiệu) và độ nhạy lần lượt được giữ cố định. Khi so sánh độ nhạy (bảng 1.4A), cột cuối cùng so sánh PCA3 và PSA toàn phần, nhằm cải thiện tỉ lệ phát hiện

UTTTL. Khi so sánh tỉ lệ dương tính giả, cột này sẽ cho biết giảm tỉ lệ sinh thiết ở bệnh nhân không có UTTTL.

**Bảng 1.4: So sánh PCA3 và PSA toàn phần để xác định bệnh nhân có UTTTL với tỉ lệ dương tính giả hay độ nhạy hằng định**

<b>(A) Tỉ lệ dương tính giả hằng định</b>					
<b>Dương tính giả (1-độ đặc hiệu)</b>	<b>Ngưỡng PCA3 (điểm số)</b>	<b>Độ nhạy PCA3 (%)</b>	<b>Ngưỡng PSA toàn phần (ng/ml)</b>	<b>Độ nhạy PSA toàn phần (%)</b>	<b>Cải thiện tỉ lệ phát hiện UTTTL (%)</b>
80%	9,3	95,1	1,8	86,8	8,3
70%	12,6	91	2,5	78,1	12,9
60%	16,4	88,7	3,2	72,2	16,5
50%	21	79,1	4,1	60,5	18,6
40%	26,8	71,2	5,2	50,8	20,4
30%	34,9	61,2	6,8	39,8	21,4
20%	47,4	48,8	9,3	28	20,8
<b>(B) Độ nhạy hằng định</b>					
95%	9,3	80	1,1	89,8	9,8
90%	13,3	68,2	1,5	85,1	16,9
85%	16,9	58,9	1,9	78,7	19,8
80%	20,4	50,2	2,3	72,5	22,3
70%	27,7	38,7	3,2	60,1	21,4
60%	36	28,9	4,1	50	21,1
50%	46	20,9	5,3	39,5	18,6

*Nguồn: “Bradley và cs, 2013” [20]*

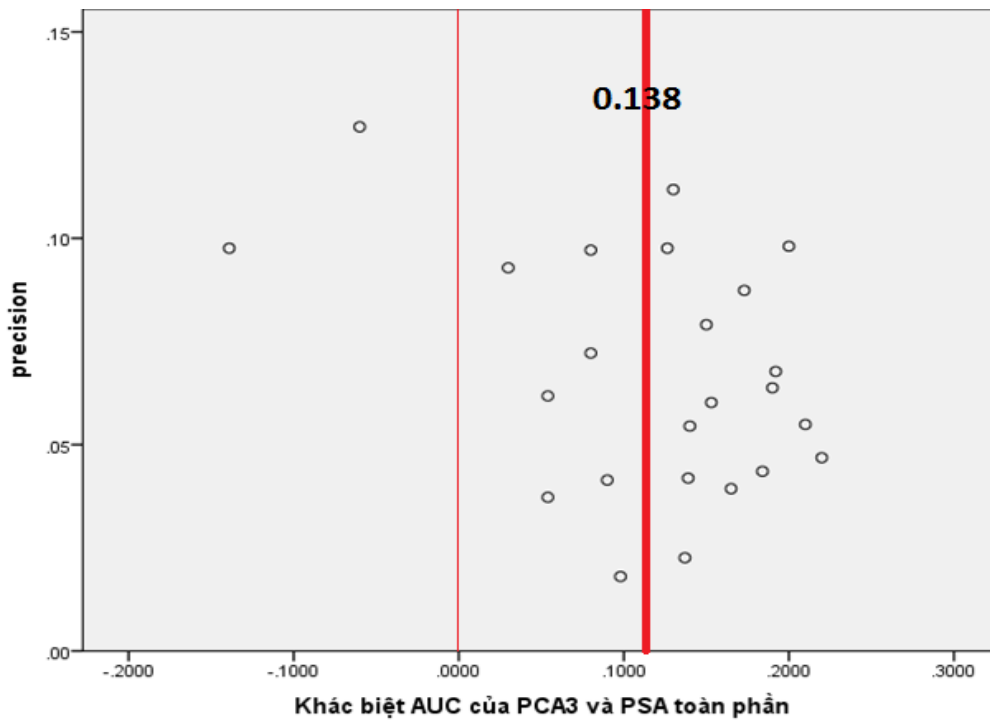
Theo Bradley [20], 24 nghiên cứu ghi nhận kết quả PCA3 và PSA toàn phần ở bệnh nhân nghi ngờ ung thư khi tầm soát (PSA tăng có hoặc không có khám TT nghi ngờ). Sự khác biệt về hai dấu ấn được tính bằng AUC của

PCA3 trừ AUC của PSA toàn phần (nếu trị số dương thì PCA3 tốt hơn và ngược lại).

Hầu hết các nghiên cứu, ngoại trừ 2 nghiên cứu [84], [4], cho thấy PCA3 tốt hơn PSA toàn phần. Hai nghiên cứu trên nằm trong số 6 nghiên cứu có mẫu bé nhất chỉ có dưới 105 người tham gia. Số trung vị của sự khác biệt AUC là 0,138 (-0,139-0,2199) và trung bình khác biệt là 0,1165. Nghiên cứu có khác biệt AUC là -0,139 và -0,06 có ghi nhận giá trị p và đều không có ý nghĩa thống kê.

Bốn nghiên cứu có đối tượng tham gia là PSA < 10 ng/ml [20]. Theo nhiều nghiên cứu, chỉ 1-2% sinh thiết âm tính ở bệnh nhân có PSA trên 10 ng/ml, trong khi đó có 20% sinh thiết dương tính. Loại trừ ra những trường hợp có PSA < 10 ng/ml trong dân số có bất thường ở PSA toàn phần và khám TT có thể làm giảm khả năng tiên đoán sinh thiết dương tính của PSA toàn phần. Tuy nhiên chỉ có một nghiên cứu cho thấy khác biệt có ý nghĩa rất lớn đối với PCA3 là 0,21.

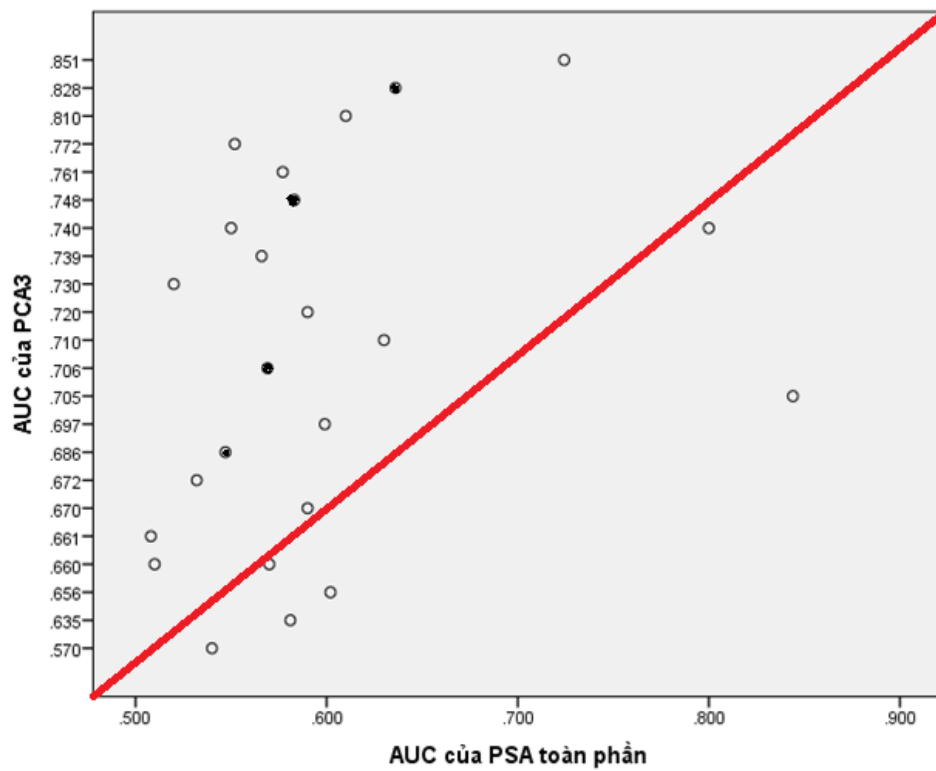
Hình 1.6 cho thấy khác biệt về diện tích dưới đường cong AUC đối với độ chính xác ước tính theo cỡ mẫu. Đường dọc đậm cho thấy trung vị khác biệt về diện tích dưới đường cong AUC là 0,138 trong khi đường dọc mờ ở giá trị 0,000 khi diện tích dưới đường cong AUC của PSA và PCA3 bằng nhau. Biểu đồ cho thấy các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ ở phía xa với trục hoành có khác biệt về diện tích dưới đường cong AUC thay đổi rất nhiều so với các nghiên cứu nằm sát trục hoành với cỡ mẫu lớn hơn 200. Như vậy với cỡ mẫu lớn hơn 200 có thể cho được kết quả nghiên cứu chính xác [20].



**Hình 1.6: Khác biệt về diện tích dưới đường cong AUC với độ chính xác theo cỡ mẫu**

*“Nguồn: Bradley và cs, 2013” [20]*

Hình 1.7 biểu diễn mối tương quan giữa diện tích dưới đường cong AUC của PSA toàn phần và diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 của các nghiên cứu trên. Đường đỏ đậm biểu diễn các giá trị mà trong đó diện tích dưới đường cong AUC của PSA toàn phần và PCA3 bằng nhau. Biểu đồ cho thấy đa số các nghiên cứu có diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 cao hơn của PSA toàn phần và 4 nghiên cứu trong vùng xám (PSA < 10 ng/ml) (vòng tròn đen) có diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 cao hơn hẳn [20].



**Hình 1.7: Tương quan giữa diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 và PSA toàn phần**

“Nguồn: Bradley và cs, 2013” [20]

## CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu xét nghiệm chẩn đoán, với cách lấy mẫu tiền cứu và phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

### 2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân đến khám ở Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh có chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt do nghi ngờ qua khám trực tràng và/ hoặc PSA toàn phần > 4 ng/ml theo hướng dẫn của VUNA 2018 [2].

#### **Tiêu chuẩn chọn mẫu**

#### **Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu**

- Bệnh nhân được chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2015.
- Bệnh nhân từ đủ 40 tuổi trở lên.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Có hồ sơ bệnh án ghi chép đầy đủ và lưu tại bệnh viện.
- Bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt từ 6 mẫu trở lên

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Không đủ thông tin để thu thập số liệu.
- Số mẫu sinh thiết tuyến tiền liệt < 6.
- Mẫu nước tiểu không được chuyển đến phòng xét nghiệm trong vòng 24h hoặc không được lưu trữ ở nhiệt độ quy định 4°C.

### 2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

**Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2015.

**Địa điểm nghiên cứu:** Đề tài được thực hiện tại khoa Tiết Niệu, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

## 2.4. CỠ MẪU

Mặc dù là nghiên cứu xét nghiệm chẩn đoán nhưng chúng tôi tập trung năng lực mẫu cho độ đặc hiệu vì mục đích là sàng lọc tránh bỏ sót để sinh thiết. Chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu khi so sánh độ đặc hiệu của hai xét nghiệm chẩn đoán [68].

Tỉ lệ UTTL theo nghiên cứu trong nhóm PSA > 10ng/ml là 50% do đó chúng tôi lấy trị số 50% là độ đặc hiệu hy vọng cho xét nghiệm PCA3 nghiên cứu.

Độ đặc hiệu hy vọng của xét nghiệm PCA3 là 50% (p), với sai lầm loại I là 0,05 và sai lầm loại II là 0,1, so sánh với độ đặc hiệu của PSA theo nghiên cứu của Vũ Lê Chuyên và cộng sự [2] là 30,8% (q) và  $r=p+q/2$

Mẫu dự kiến được tính theo công thức là:

$$n = \frac{\{Z_{\beta}\sqrt{p(1-p)+q(1-q)}+Z_{\alpha/2}\sqrt{2r(1-r)}\}^2}{(p-q)^2} = 135 \text{ BN}$$

Vậy n = 135 bệnh nhân.

## 2.5. CÁC BIẾN SỐ

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị	Cách thu thập
Tuổi	Liên tục	Tính bằng năm	Tính theo tuổi
Tiền căn gia đình	Định danh	1. Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt 2. UTTL 3. Không	Qua bảng câu hỏi
Tiền căn bản thân	Định danh	1. Nhiễm khuẩn niệu tái phát 2. Viêm tuyến tiền liệt 3. Điều trị nội khoa tăng sinh lành tính tuyến tiền	Qua bảng câu hỏi

<b>Tên biến số</b>	<b>Loại biến số</b>	<b>Giá trị</b>	<b>Cách thu thập</b>
		liệt 4. Cắt đốt nội soi tuyến tiền liệt 5. Sinh thiết tuyến tiền liệt	
Lí do nhập viện	Định danh	1. Tiểu khó 2. Tiểu gắt buốt 3. Sốt 4. PSA cao	Qua bảng câu hỏi
Khám trực tràng	Định danh	1. Chắc 2. Cứng, lỏn nhón 3. Đồng nhất 4. Không đồng nhất 5. Mất rãnh giữa 6. Nhân thùy (P) 7. Nhân thùy (T)	Tác giả nghiên cứu là người duy nhất trực tiếp thăm khám và ghi nhận vào bảng câu hỏi
Thể tích tuyến tiền liệt	Liên tục	Tính bằng gram hay ml theo công thức $V = \pi/6 \times$ ngang x dọc x cao	Đo 3 chiều của tuyến tiền liệt trên siêu âm TRUS thường quy trước khi sinh thiết
Thể tích nước tiểu tồn lưu	Liên tục	Tính bằng gram hay ml	Đo bằng siêu âm bụng trước khi sinh thiết
Xét nghiệm PSA toàn phần	Liên tục	Tính bằng ng/ml	Xét nghiệm trước sinh thiết

<b>Tên biến số</b>	<b>Loại biến số</b>	<b>Giá trị</b>	<b>Cách thu thập</b>
trong máu			
Xét nghiệm PSA tự do trong máu	Liên tục	Tính bằng ng/ml	Xét nghiệm trước sinh thiết
Tỉ lệ phần trăm PSA tự do/PSA toàn phần	Liên tục	Phần trăm của PSA tự do chia cho PSA toàn phần	Tính từ các số liệu đã có
Mật độ PSA	Liên tục	Tỉ số của PSA toàn phần và thể tích tuyến tiền liệt	Tính từ các số liệu đã có
Xét nghiệm PCA3	Liên tục	Tỉ số mARN PSA và mARN PCA3	Từ phòng xét nghiệm
Kết quả giải phẫu bệnh	Định danh	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ung thư (adenoma carcinoma tuyến tiền liệt)</li> <li>- Lành tính bao gồm các kết quả sau : <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt</li> <li>+ Viêm cấp tính TTL</li> <li>+ Viêm mạn tính TTL</li> <li>+ Tân sinh trong thượng mô TTL</li> </ul> </li> </ul>	Từ kết quả sinh thiết
Điểm số Gleason	Liên tục	5-10	Từ kết quả sinh thiết

## 2.6. PHƯƠNG PHÁP VÀ CÔNG CỤ ĐO LƯỜNG, THU THẬP SỐ LIỆU

Chọn tất cả các trường hợp có chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2015 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp thu thập số liệu tiên cứu. Tất cả bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn chọn mẫu được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, làm các xét nghiệm PSA toàn phần trong máu, PSA tự do trong máu trong trường hợp PSA từ 4-10 ng/ml, siêu âm qua ngả trực tràng. Xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu theo đúng qui trình. Các số liệu nghiên cứu được thu thập theo một biểu mẫu thống nhất, phân tích theo các quy tắc thống kê y học.

Về chi phí: Bệnh nhân sẽ tự thanh toán các chi phí khám, xét nghiệm PSA tự do, xét nghiệm PSA toàn phần, tổng phân tích nước tiểu, siêu âm qua ngả trực tràng, sinh thiết TTL. Chi phí thực hiện xét nghiệm đo điểm số PCA3 do nhóm nghiên cứu chi trả.

## 2.7. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU

**Bước 1:** Chuẩn bị bệnh nhân tại khoa lâm sàng

- Khám lâm sàng từng trường hợp ghi nhận
  - Họ tên, tuổi.
  - Tiền căn gia đình: bướu lành TTL, ung thư TTL.
  - Tiền căn bản thân: nhiễm trùng niệu, viêm tuyến tiền liệt, đang điều trị nội khoa tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt hoặc đã cắt đốt nội soi tuyến tiền liệt hoặc có tiền căn sinh thiết tuyến tiền liệt trước đó.
  - Lý do nhập viện bao gồm tiểu khó, tiểu lắt nhắt, tiểu đêm, tiểu gấp hoặc bí tiểu hoặc chỉ do PSA cao, không có triệu chứng nào khác, nhập viện để sinh thiết tuyến tiền liệt.
  - Khám trực tràng: ghi nhận tuyến tiền liệt mật độ đồng nhất hoặc không đồng nhất, có 1 hoặc nhiều nhân cứng hay không nhân, mật

độ chắc hay cứng lờn nhõn, mấ rãnh giữa và trương lực cơ vòng tốt hoặc không, công việc này đượ duy nhất một bác sĩ trong nhóm đảm nhận.

- Xét nghiệm PSA toàn phần/máu.
- Xét nghiệm PSA tự do trong máu trong trường hợp PSA toàn phần từ 4-10 ng/ml.
- Siêu âm tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng ghi nhận: thể tích tuyến tiền liệt, kích thước thùy giữa tuyến tiền liệt
- Siêu âm bụng ghi nhận: thể tích nước tiểu tồn lưu, các bất thường khác (nếu có) như sỏi bàng quang, sỏi niệu đạo, sỏi thận, niệu quản và thận ứ nước.
- Các xét nghiệm trước sinh thiết: Tổng phân tích nước tiểu, công thức máu, đông máu toàn bộ.

**Bước 2:** Tư vấn và ký đồng ý thỏa thuận tham gia nghiên cứu tại phòng khám của khoa lâm sàng.

Giải thích quy trình lấy nước tiểu sau khi massage tuyến tiền liệt, các lợi điẽm và bất lợi mà bệnh nhân có thể gặp phải trong quá trình tham gia nghiên cứu. Giải thích quy trình nghiên cứu và nhận bệnh nhân vào nghiên cứu. Kiểm tra lại các tiêu chuẩn loại trừ. Bệnh nhân ký vào bảng cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Bước 3:** Lấy nước tiểu để làm xét nghiệm PCA3

- Xoa bóp tuyến tiền liệt (3 lần/thùy) cụ thể như sau:
  - Ấn mạnh 3 lần và sâu 7 mm vào tuyến tiền liệt từ đáy đến đỉnh, từ cạnh bên vào đường giữa ở mỗi thùy của tuyến tiền liệt.
- Lấy 20-30ml nước tiểu sau khi xoa bóp tuyến tiền liệt
- Lấy 2,5ml nước tiểu vào ống bảo quản và chuyển ngay đến phòng thí nghiệm.

Quy trình xử lý bao gồm:

### **Quy trình xử lý nước tiểu và tinh sạch RNA**

#### **Bước 1: Xử lý mẫu nước tiểu**

Nước tiểu sau khi thu thập phải được bảo quản ở 4°C, và xử lý trong ngày theo quy trình sau:

- Nước tiểu được cho vào ống ly tâm falcon 50ml. Ly tâm 5000rpm trong 10 phút ở 4°C, đổ bỏ dịch nổi, giữ lại cặn.
- Cặn được rửa 2 lần với 5-10ml PBS 1X pH 7 (ly tâm 5000rpm 5 phút ở 4°C).
- Đối với những mẫu nước tiểu có máu, cặn sau khi thu được rửa 1 lần với PBS 1 X, ủ với 5ml dung dịch RBC trong 10-15 phút ở 4°C.

#### **Bước 2: Tách chiết RNA**

- Hòa cặn nước tiểu 900µl dung dịch 1. Vortex mạnh 5 giây rồi chuyển vào một eppendorf 1.5ml. Để yên 10 phút.
- Thêm 200 µl dung dịch 2. Lắc trộn kỹ, ly tâm 13000 rpm, 10 phút ở 4°C.
- Cho 600 µl dung dịch 3 lạnh vào một eppendorf khác.
- Thêm 600 µl dịch nổi sau ly tâm vào ống eppendorf chứa dung dịch 3. Vortex 5 giây và để yên 10 phút.
- Ly tâm 13000 rpm trong phút, thu cặn.
- Thêm 900 µl dung dịch 4, ly tâm 13000rpm, 5 phút, loại bỏ dịch nổi.
- Để cặn khô ở 60°C trong 10 phút.
- Hòa cặn trong 50 µl dung dịch 5, thực hiện ngay phản ứng phiên mã ngược. Nếu chưa thực hiện thì bảo quản RNA ở -20°C trong vòng 48 giờ.

### **Quy trình phiên mã ngược (RT-PCR)**

- Phản ứng RT gồm các thành phần sau: 1  $\mu$ l men reverse transcriptase (50U), 4  $\mu$ l dung dịch đệm RT (5X), thêm 15  $\mu$ l RNA để đạt thể tích cuối cùng 20  $\mu$ l.
- Hóa chất cho phản ứng RT: AffinityScript QPCR cDNA Synthesis Kit, Mỹ
- Chương trình nhiệt của phản ứng RT: 25°C trong 5 phút, 42°C trong 30 phút, 85°C trong 5 phút.
- Sản phẩm cDNA nếu chưa sử dụng do phản ứng real time PCR được giữ ở -20°C

### **Quy trình duplex real-time PCR định lượng mRNA PCA3 và mRNA PSA**

- Sử dụng nhiệt độ lai là 58°C với nồng độ mỗi 150nM đối với PSA và 350nM với PCA3
- Sử dụng 2 hỗn hợp amplicon có nồng độ là  $10^3$  và  $10^5$  bản sao/phản ứng gồm amplicon PSA và amplicon PCA3 theo tỉ lệ 1:1.
- Thành phần phản ứng: Apta Taq 5  $\mu$ l, cDNA 5  $\mu$ l, PCA3-F2 (25  $\mu$ M) 0.35  $\mu$ l, PCA3-R1 (25  $\mu$ M) 0,35  $\mu$ l, PCA3 probe (10  $\mu$ M) 0.5  $\mu$ l, PSA-F1 (25  $\mu$ M) 0,15  $\mu$ l, PSA-R1(25  $\mu$ M) 0,15  $\mu$ l, PSA probe (10  $\mu$ M) 0,5  $\mu$ l, H<sub>2</sub>O cho đủ thể tích 25  $\mu$ l.
- Chu trình nhiệt: 95°C trong 20 giây, 58°C trong 1 phút; 40 chu kỳ.
- Dãy nồng độ thiết lập đường chuẩn:
  - PCA3:  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$ ,  $10^5$  bản sao/phản ứng
  - PSA:  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$ ,  $10^5$  bản sao/phản ứng
- Điểm số PCA3 được tính dựa trên tỉ lệ với hàm lượng mARN của PSA theo công thức  $[mARN \text{ của PCA3}] \times 1000 / [mARN \text{ của PSA}]$

- Toàn bộ quy trình thực hiện trên máy Biosystems™ StepOne Real-time PCR System (Hình 2.8).



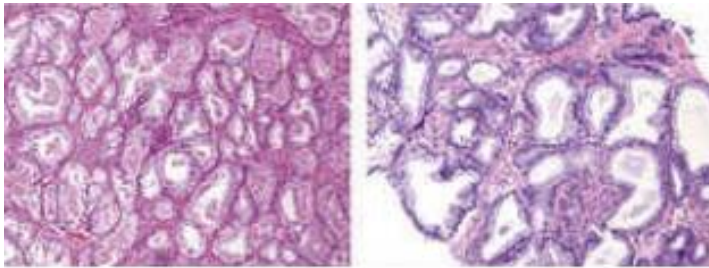
**Hình 2.8: Máy Biosystems™ StepOne Real-time PCR System sử dụng trong nghiên cứu**

**Bước 4:** Sinh thiết tuyến tiền liệt. Bệnh nhân được quyền chọn lựa sinh thiết tuyến tiền liệt tại BV ĐHYD TpHCM hoặc trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo

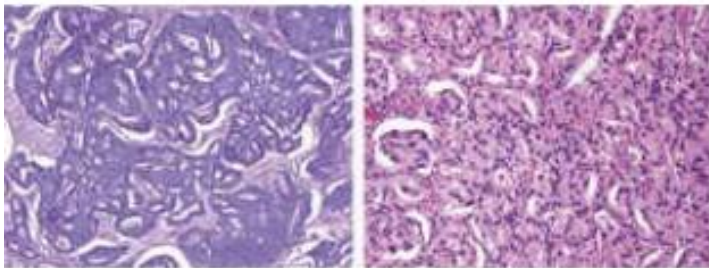
- Số lượng mẫu sinh thiết: 6-12 mẫu
- Kỹ thuật sinh thiết: có hướng dẫn của siêu âm TRUS qua tầng sinh môn hoặc qua ngã trực tràng
- Ghi nhận số mẫu sinh thiết
- Kết quả sinh thiết được ghi nhận thành hai nhóm:
  - Nhóm tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính

- Nhóm ung thư thượng mô tuyến tiền liệt: tính theo thang điểm Gleason. Ghi nhận hình ảnh tế bào ác tính nằm ở thùy nào của tuyến tiền liệt.

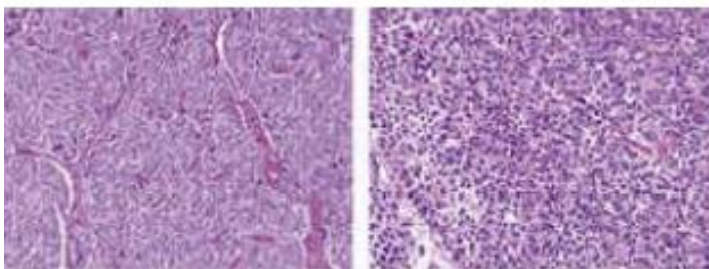
Điểm Gleason gồm 2 trị số do người đọc giải phẫu bệnh quyết định. Số đầu tiên là độ biệt hóa của tế bào ung thư ở trên đa số mô tuyến tiền liệt, số thứ hai là mức độ ác tính nhất của mô sinh thiết tuyến tiền liệt (hình 2.9).[93]



Điểm 3: còn cấu trúc ống tuyến, có xâm nhập tế bào



Điểm 4: nhiều khối tế bào bất thường, cấu trúc ống tuyến biến dạng



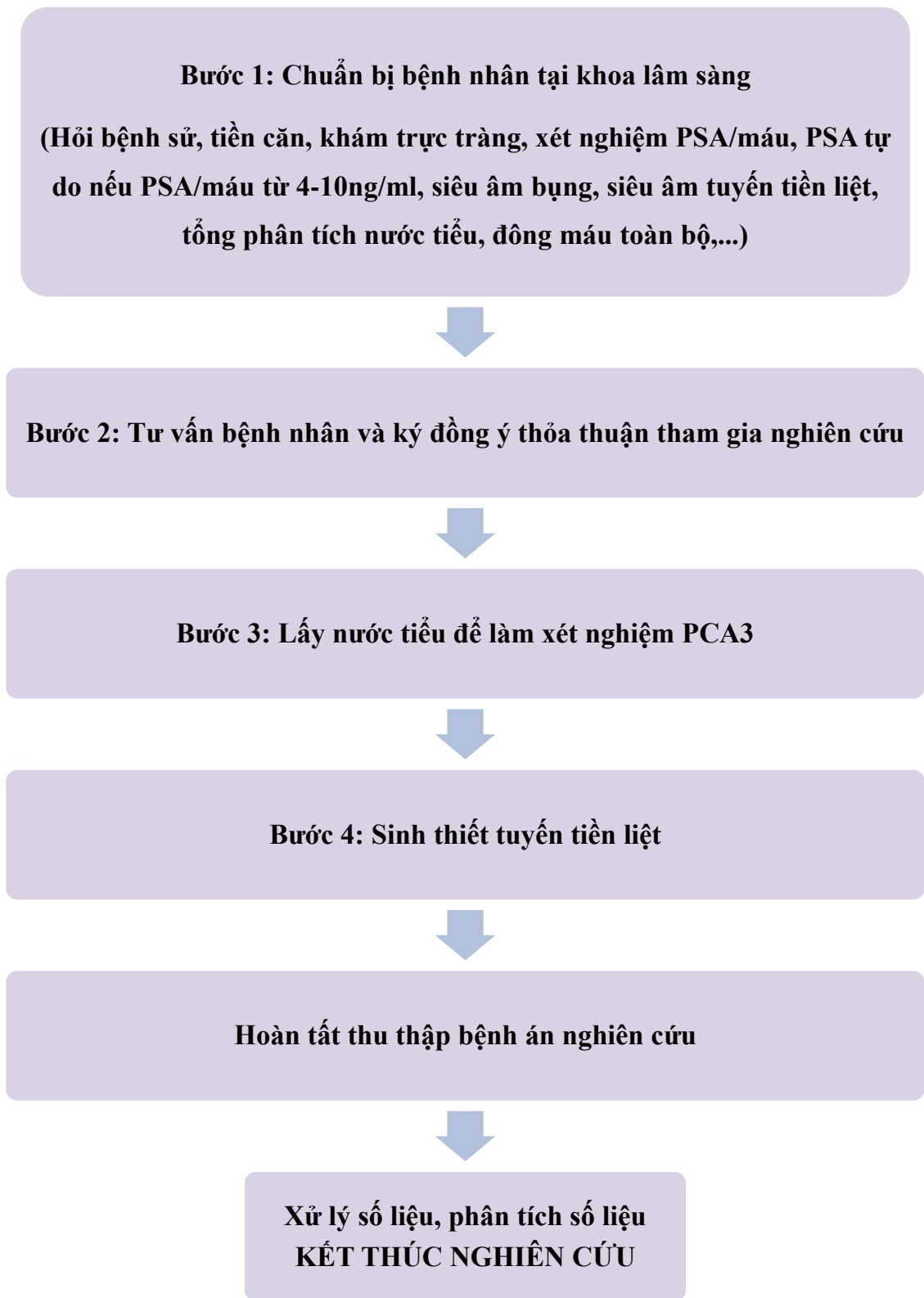
Điểm 5: không còn cấu trúc ống tuyến, tế bào hoại tử

**Hình 2.9: Điểm số Gleason**

“Nguồn: Epstein I., 2020” [41]

**Bước 5:** Xử lý số liệu

**Bước 6:** Xây dựng phác đồ chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt và toán đồ dự đoán.

**SƠ ĐỒ TÓM TẮT****Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu**

## 2.8. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU

Chúng tôi thực hiện hai cách phân nhóm bệnh nhân:

Cách 1: Phân nhóm dựa trên tiền căn sinh thiết tuyến tiền liệt: chúng tôi thực hiện so sánh về tuổi, kết quả thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay qua ngả trực tràng, thể tích tuyến tiền liệt, kết quả PSA/máu, giá trị chẩn đoán dương tính của PCA3/nước tiểu với PSA/máu hoặc kết quả khám TT, đánh giá khả năng tiên lượng của PCA3/nước tiểu trên kết quả Gleason.

- Nhóm 1: sinh thiết lần đầu
- Nhóm 2: sinh thiết lại

Cách 2: phân nhóm theo trị số PSA: chúng tôi thực hiện so sánh về tuổi, kết quả khám TT, thể tích tuyến tiền liệt, kết quả PSA/máu, giá trị chẩn đoán dương tính của PCA3/nước tiểu với PSA/máu hoặc kết quả khám TT, đánh giá khả năng tiên lượng của PCA3/nước tiểu trên kết quả Gleason.

- $PSA \leq 4$  ng/ml
- PSA từ 4-10 ng/ml
- PSA từ 10-20 ng/ml
- $PSA > 20$  ng/ml

Xây dựng bệnh án mẫu nghiên cứu khoa học với đầy đủ chi tiết để thu thập các dữ liệu. Điền đầy đủ các dữ liệu vào bệnh án mẫu.

Số liệu được xử lý theo nguyên tắc thống kê y học

- Nhập số liệu và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.
- Mô tả các đặc điểm chung bằng phép kiểm trung bình, trung vị, tỉ lệ phần trăm.
- Các biến liên tục được thể hiện dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn
- Sự tương quan giữa các biến độc lập được thực hiện bằng phép kiểm:
  - Phép kiểm T-Student để so sánh 2 trung bình
  - Phép kiểm  $\chi^2$  để khảo sát tương quan giữa 2 yếu tố độc lập

- Phép kiểm gamma của Goodman và tau-b của Kendall để kiểm định mối liên hệ giữa hai biến thứ bậc
- Tính diện tích dưới đường cong AUC của các phương pháp chẩn đoán bằng đường cong ROC
- Công thức Youden index để tính ngưỡng tối ưu của PCA3
- Tính tỉ lệ tránh sinh thiết bằng công thức :  
 Tỉ lệ tránh sinh thiết = (số dương giả của PSA – số dương giả của PSA đối với PCA3 hay PSAD hay tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần) / số dương giả của PSA
- Xây dựng phương trình hồi qui binary logistic đa biến tối ưu, vận dụng mô hình hồi qui binary logistic đa biến tối ưu để dự đoán tiên lượng UTTTL.
- Xây dựng toán đồ dự đoán bằng cách sử dụng công cụ SAS PROC SGPLOT
- Ý nghĩa thống kê được xác định khi  $p < 0.05$
- Trình bày dưới dạng bảng, biểu

## **2.9. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu được tiến hành đảm bảo tuân thủ theo các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y học, đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh theo quyết định số 52/ĐHYD-HĐ. Các đối tượng nghiên cứu, tự nguyện tham gia nghiên cứu được giải thích rõ ràng, cụ thể mục đích, quy trình nghiên cứu. Các thông tin riêng tư của đối tượng được đảm bảo bí mật. Các kết quả thu được chỉ nhằm phục vụ cho bệnh nhân và cho nghiên cứu chứ không nhằm mục đích gì khác. Các đối tượng đều có quyền từ chối tham gia nghiên cứu mà không sợ ảnh hưởng đến chất lượng điều trị.

## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

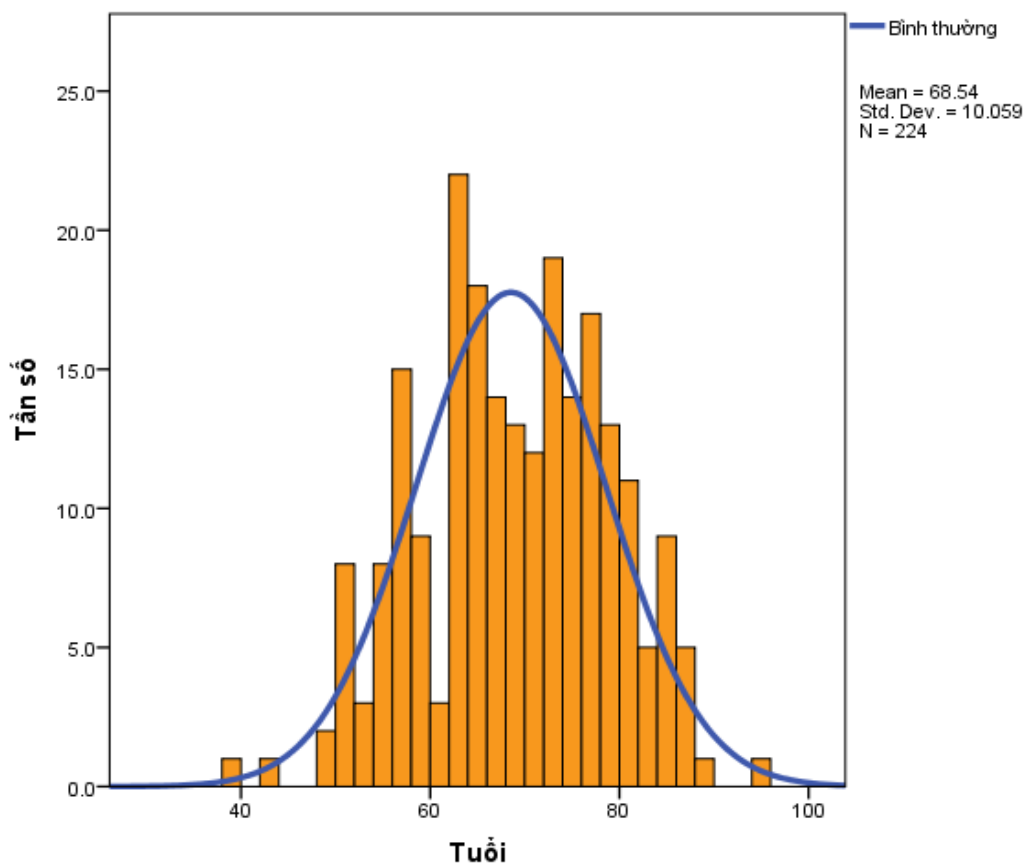
Trong khoảng thời gian từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2015 tại bệnh viện Đại học Y Dược TpHCM, có 224 trường hợp thỏa các tiêu chí chọn bệnh và không thuộc nhóm loại trừ. Số trường hợp này thỏa điều kiện chọn mẫu đã nêu ở trên.

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

#### 3.1.1. Đặc điểm chung

##### Về biến số tuổi:

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là  $69 \pm 10,059$  tuổi, trung vị là 69 tuổi, nhỏ nhất là 40 tuổi và lớn nhất là 94 tuổi (biểu đồ 3.1).

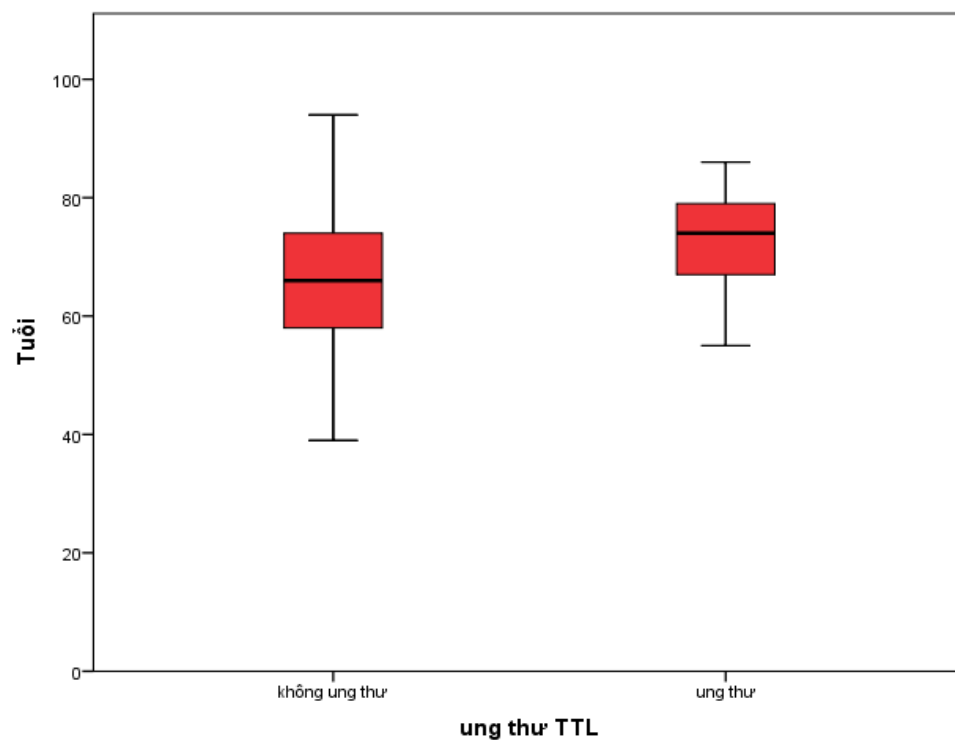


**Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi của mẫu nghiên cứu**

Đặc điểm mô tả các dữ liệu thống kê về tuổi ở dân số chung và ở nhóm ung thư và không ung thư được trình bày trong bảng 3.5 và biểu đồ 3.1.

**Bảng 3.5: Đặc điểm về tuổi của dân số nghiên cứu**

	Số lượng	Trung bình	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Mẫu	224	68,54	69	40	94
Ung thư	69	73,09	74	55	86
Không ung thư	155	66,51	66	40	94

**Biểu đồ 3.2: Tuổi trung bình trong từng nhóm bệnh nhân**

So sánh tuổi trung bình của hai nhóm ung thư và không ung thư bằng phép kiểm t cho thấy khác biệt về tuổi của hai nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) hay nói cách khác bệnh nhân càng lớn tuổi càng dễ bị UT TTL.

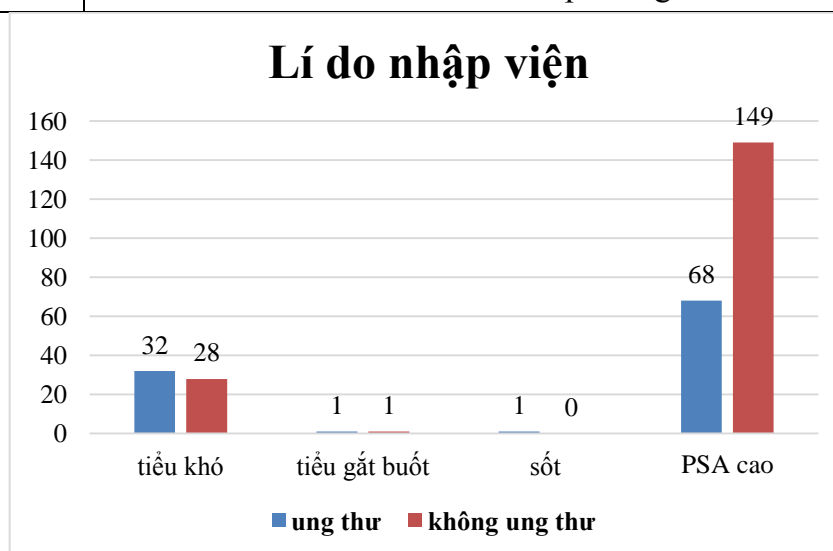
**Lí do nhập viện:**

Các lí do nhập viện của bệnh nhân trong nghiên cứu được ghi nhận bao gồm tiểu khó, tiểu gắt buốt, sốt do nguyên nhân đường tiết niệu và chỉ số PSA cao với tỉ lệ trong dân số chung và ở hai nhóm ung thư và không ung thư

được thống kê trong bảng 3.6 và biểu đồ 3.3. Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là do có chỉ số PSA cao, 1 trường hợp có sốt nhưng đã được điều trị nhiễm khuẩn ổ định trước khi làm sinh thiết TTL.

**Bảng 3.6: Thống kê các lí do nhập viện và đánh giá sự khác biệt của hai nhóm ung thư và không ung thư**

	Tiểu khó	Tiểu gắt buốt	Sốt do nhiễm khuẩn tiết niệu	PSA cao
Mẫu	60 (26,8%)	2 (0,9%)	1(0,4%)	217(96,9%)
Ung thư	32	1	1	68
Không ung thư	28	1	0	149
p (95%CI)	0,002 (0,075-0,323)	0,557 (-0,19-0,35)	0,506 (-0,26-0,13)	0,338 (-0,26-0,74)
Phép kiểm	Chi bình phương			



**Biểu đồ 3.3: Thống kê lí do nhập viện trong nhóm bệnh nhân ung thư và không ung thư**

Khác biệt có ý nghĩa thống kê được ghi nhận giữa hai nhóm ung thư và không ung thư ở lí do nhập viện là tiểu khó với phép kiểm chi bình phương

( $p=0,002$ ). Điều này cho thấy bệnh nhân UTTL thường bị tiểu khó nhiều hơn bệnh nhân không có ung thư.

Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê về lí do nhập viện là chỉ số PSA cao ở cả hai nhóm ung thư và không ung thư ( $p=0,336$ ), như vậy về sơ khởi, ta nhận thấy xét nghiệm PSA không có tính đặc hiệu trong chẩn đoán UTTL.

#### **Tiền căn gia đình:**

Trong dân số nghiên cứu, chỉ ghi nhận 3 trường hợp có bố bị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và không có trường hợp nào có người thân trực hệ bị UTTL (Bảng 3.7).

**Bảng 3.7: Tỷ lệ có người thân trực hệ bị UTTL hay tăng sinh lành tính TTL**

	<b>UTTL</b>	<b>Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt</b>
Số lượng	0	3
Phần trăm	0%	1,3%

#### **Tiền căn bản thân:**

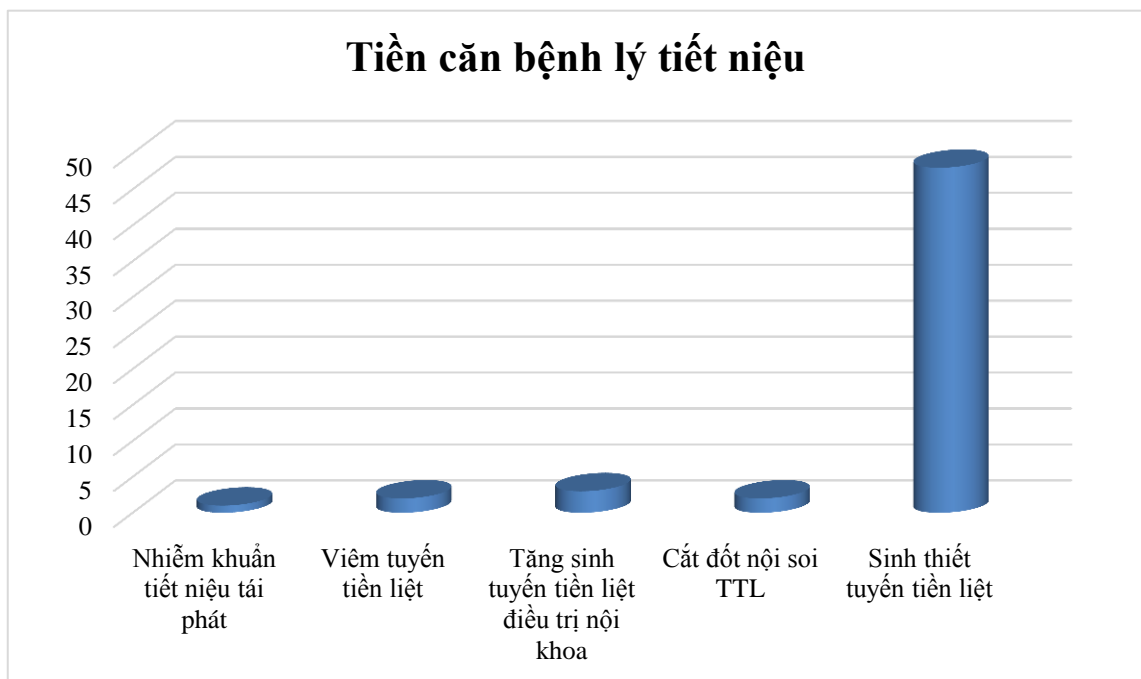
Nghiên cứu chỉ ghi nhận các tiền căn bản thân liên quan đến bệnh lý tiết niệu ảnh hưởng đến đường tiểu dưới.

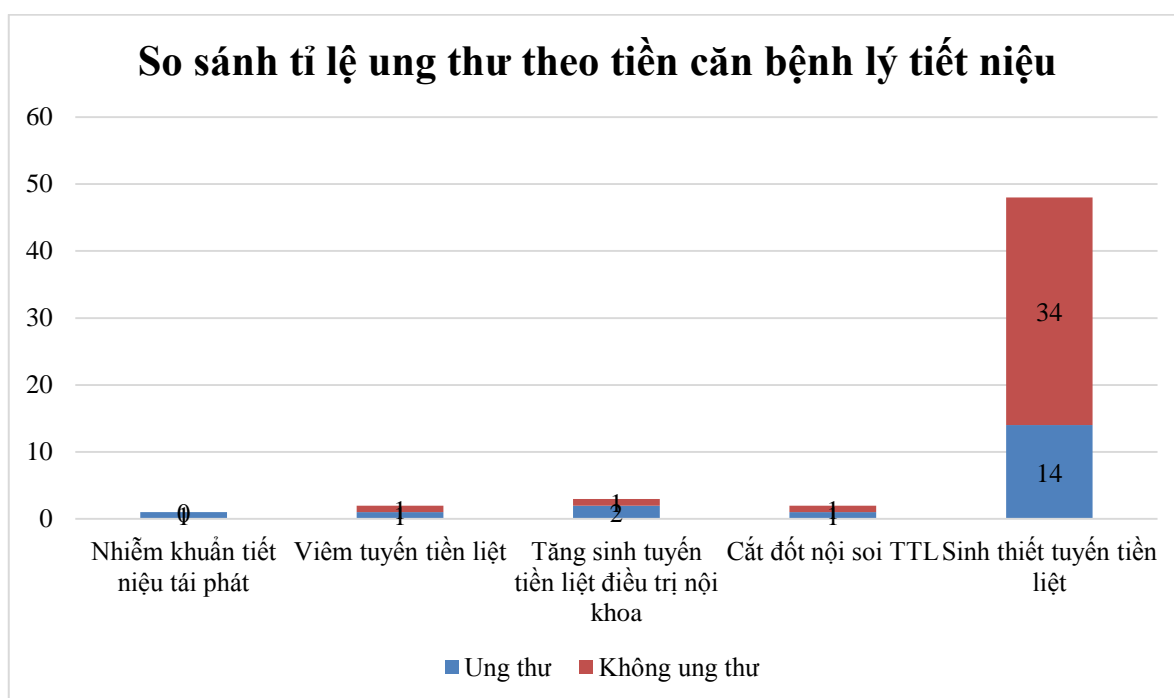
Trong 224 bệnh nhân của nghiên cứu có 1 trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát, 2 trường hợp có viêm tuyến tiền liệt trước đó, 3 trường hợp có tăng sinh tuyến tiền liệt đang điều trị nội khoa, 2 trường hợp có cắt đốt nội soi tuyến tiền liệt và 48 trường hợp đã có sinh thiết tuyến tiền liệt trước đó. Số liệu được trình bày trong bảng 3.7 và biểu đồ 3.4.

Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiền căn bản thân giữa hai nhóm ung thư và không ung thư ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.8: Tiền căn bản thân**

	<b>Nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát</b>	<b>Viêm tuyến tiền liệt</b>	<b>Tăng sinh tuyến tiền liệt điều trị nội khoa</b>	<b>Cắt đốt nội soi TTL</b>	<b>Sinh thiết tuyến tiền liệt</b>
Mẫu	1 (0,4%)	2 (0,9%)	3 (1,3%)	2 (0,9%)	48 (21,4%)
Ung thư	1	1	2	1	14
Không ung thư	0	1	1	1	34
P	0,133	0,555	0,176	0,555	0,782
Phép kiểm	Chi bình phương				

**Biểu đồ 3.4: Tiền căn bệnh lý tiết niệu**



**Biểu đồ 3.5: So sánh tỉ lệ ung thư theo tiền căn bệnh lý tiết niệu**

Dựa vào tiền căn đã có sinh thiết TTL, chúng tôi đã phân thành hai nhóm nhỏ, nhóm chưa sinh thiết lần nào và nhóm đã từng sinh thiết. Nhờ vậy chúng tôi có thể đánh giá được giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm.

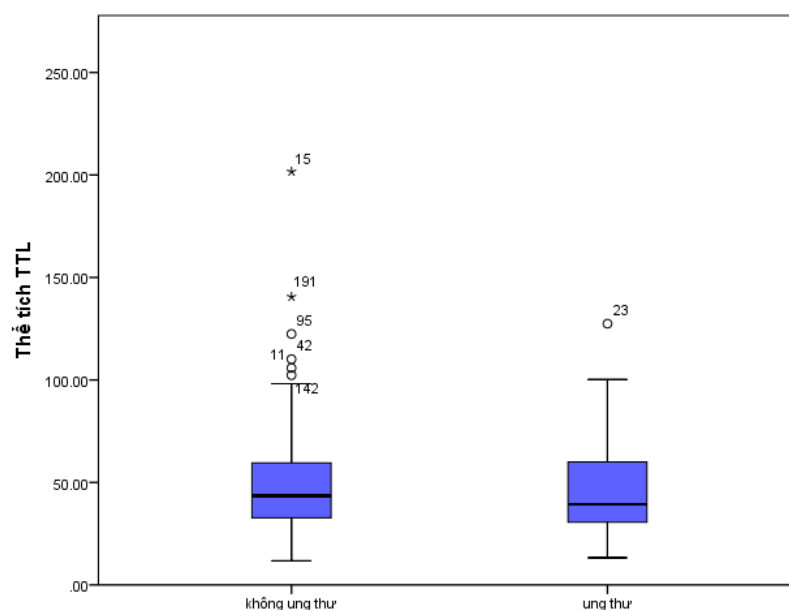
#### **Thể tích tuyến tiền liệt (ml):**

Thể tích tuyến tiền liệt được đánh giá bằng siêu âm qua ngả trực tràng (TRUS), tính theo công thức như đề cập trên phần phương pháp nghiên cứu.

Thể tích tuyến tiền liệt trung bình của dân số nghiên cứu là  $48,11 \pm 25,31$  (ml), được trình bày trong bảng 3.9 và biểu đồ 3.6.

**Bảng 3.9: Thể tích tuyến tiền liệt**

	Trung bình (ml)	Trung vị (ml)	Min (ml)	Max (ml)
Mẫu	48,11	42,74	11,79	201,64
Ung thư	46,83	39,38	13,30	127,44
Không ung thư	48,68	43,46	11,79	201,64



**Biểu đồ 3.6: So sánh thể tích TTL trong hai nhóm**

Không ghi nhận khác biệt về thể tích TTL giữa hai nhóm ung thư và không UTTL (phép kiểm định T,  $p=0,615$ ). Như vậy không có liên quan giữa thể tích tuyến tiền liệt và nguy cơ UTTL.

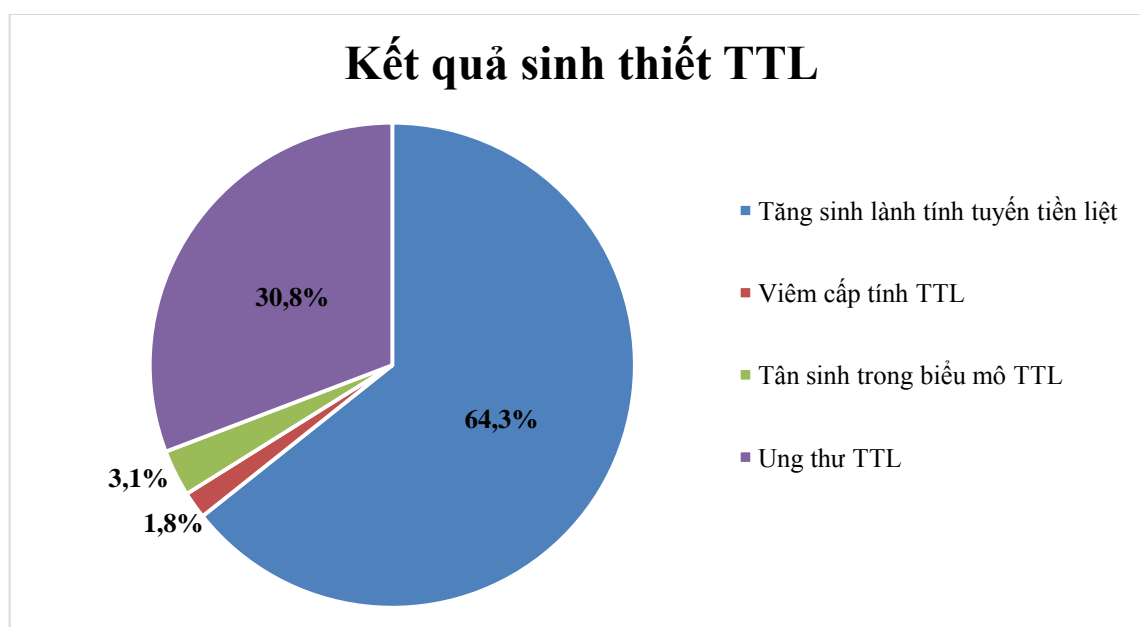
Đánh giá mối tương quan giữa thể tích tuyến tiền liệt và triệu chứng tiểu khó, hệ số  $r = 0,087$ ,  $p = 0,195$ , như vậy thể tích tuyến tiền liệt và triệu chứng tiểu khó là độc lập với nhau.

### 3.1.2. Kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt

Các trường hợp sinh thiết TTL trong nghiên cứu đều được sinh thiết dưới hướng dẫn của TRUS, và lấy 6-12 mẫu. Nghiên cứu quan sát được 69 (30,8%) trường hợp sinh thiết có kết quả ung thư TTL, các kết quả khác bao gồm tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, viêm cấp tính TTL, tân sinh trong thượng mô TTL được xếp vào nhóm không có ung thư TTL (69,2%). Số lượng và tỉ lệ của từng nhóm kết quả sinh thiết được trình bày trong bảng 3.10 và biểu đồ 3.7.

**Bảng 3.10: Kết quả sinh thiết TTL**

	Số lượng	Phần trăm
Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	144	64,3%
Viêm cấp tính TTL	4	1,8%
Tân sinh trong thượng mô TTL	7	3,1%
Ung thư TTL	69	30,8%
Tổng	224	100%

**Biểu đồ 3.7: Kết quả sinh thiết TTL**

### 3.1.3. Kết quả của các phương pháp chẩn đoán UTTL

#### 3.1.3.1. Kết quả khám TT

Khi khám TT, 7 tính chất được ghi nhận bao gồm chắc, mất rãnh giữa, đồng nhất, không đồng nhất, cứng lớn nhỏ, nhân thùy (P) và nhân thùy (T), số liệu cụ thể được trình bày trong bảng 3.11 và biểu đồ 3.8. Trong đó 3 tính chất chắc, mất rãnh giữa, đồng nhất được xếp vào nhóm đánh giá TTL lành tính, còn 4 tính chất còn lại được xếp vào nhóm nghi ngờ ung thư TTL. Như vậy, có 48 trường hợp (21,4%) có nghi ngờ ung thư TTL khi khám TT.

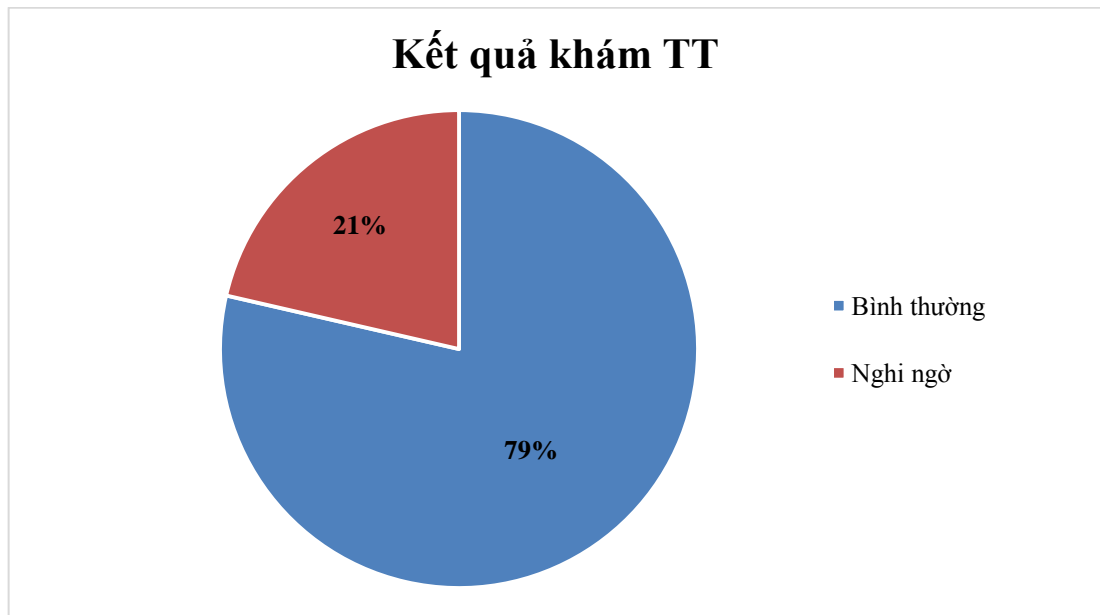
**Bảng 3.11: Kết quả khám TT**

	Lành tính	Ung thư	Tổng
Khám TT nghi ngờ	14	34	48
Khám TT bình thường	141	35	176
Tổng	155	69	224
P<0,0001			

	Lành tính			Nghi ngờ ung thư TTL			
	Chắc	Mắt rãnh giữa	Đồng nhất	Không đồng nhất	Cứng, lớn nhón	Nhân thùy (P)	Nhân thùy (T)
Mẫu	175 (76,8%)	7 (3,1%)	17 (7,6%)	18 (8%)	38 (17%)	9 (4%)	5 (2,2%)
	176 (78,6%)			48 (21,4%)			
Ung thư	34	5	1	16	32	3	2
	35			34			
Không ung thư	141	2	16	2	6	6	3
	141 (p<0,001)			14			
P	<0,001	0,018	0,021	<0,001	<0,001	0,867	0,652
Phép kiểm	Chi bình phương						

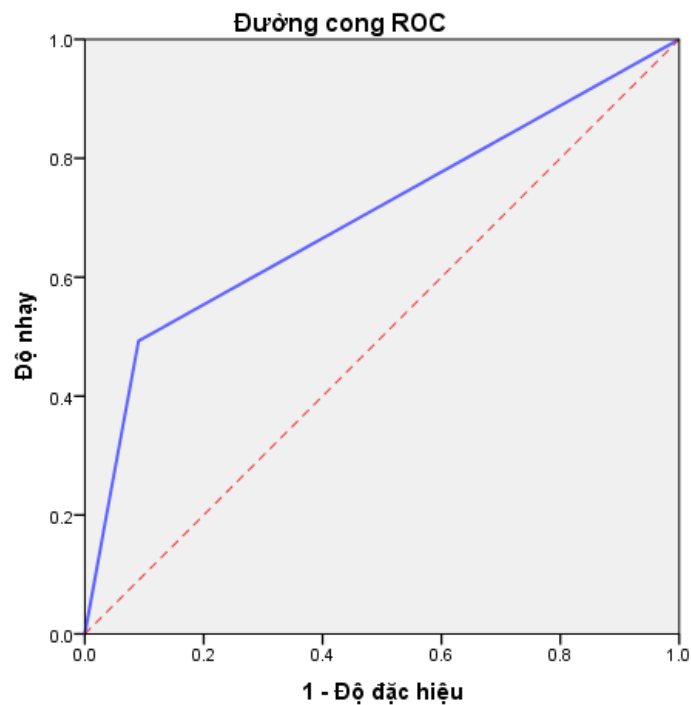
Sử dụng phép kiểm chi bình phương để đánh giá khác biệt về khả năng khám TT nghi ngờ ung thư ở nhóm ung thư so với nhóm bệnh nhân không bị UTTL, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$ . Như vậy về đánh giá ban đầu thấy khám TT có tính chất đặc hiệu trong chẩn đoán UTTL.

Khi quan sát ở từng tính chất, chúng tôi ghi nhận tính chất TTL chắc, không đồng nhất, mắt rãnh giữa, đồng nhất và cứng lớn nhón khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ung thư và không UTTL ( $p<0,05$ , phép kiểm chi bình phương). Điều này cho thấy tính chất mềm, mắt rãnh giữa, đồng nhất, cứng lớn nhón có tính đặc hiệu hơn trong chẩn đoán ung thư TTL so với các tính chất còn lại như có nhân, hay không đồng nhất ( $p>0,05$ ).



**Biểu đồ 3.8: Kết quả thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay (khám TT)**

Đánh giá khả năng chẩn đoán ung thư của khám TT được bằng diện tích dưới đường cong AUC. Diện tích dưới đường cong AUC của khám TT được tính là 0,701 (95% CI, 0,621-0,782) (biểu đồ 3.9).



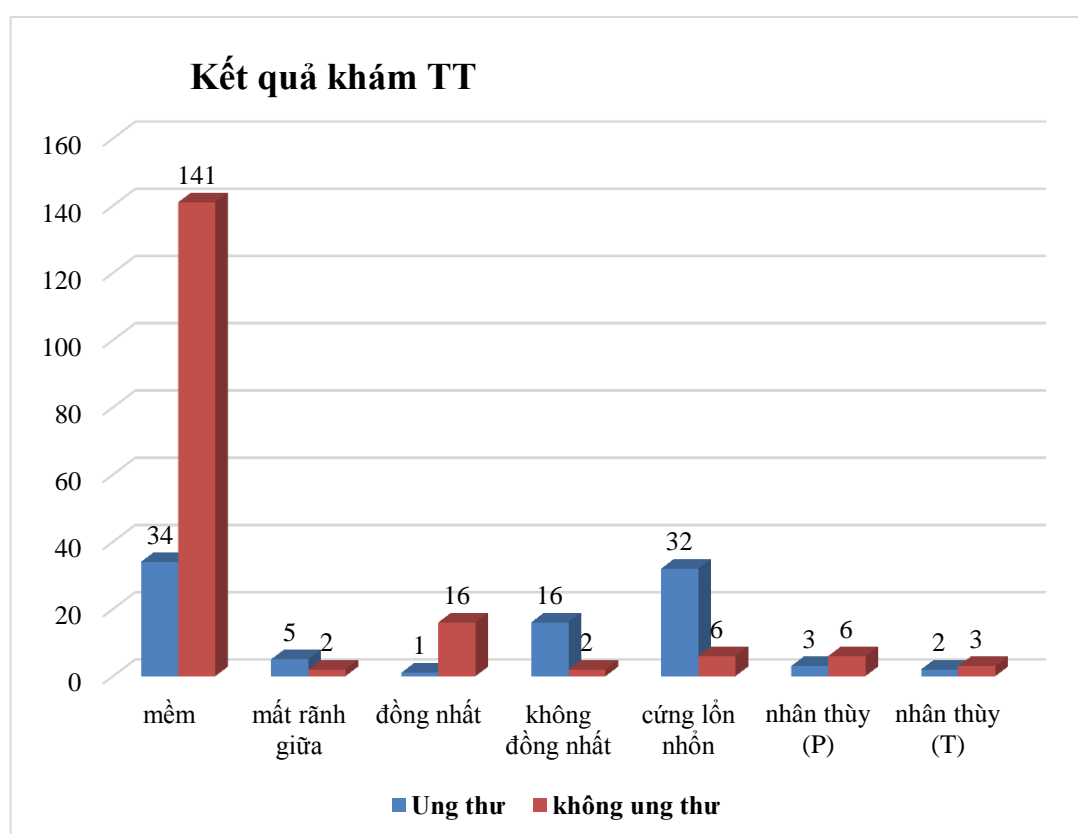
**Biểu đồ 3.9: Đường cong ROC của phương pháp khám TT (AUC=0.701)**

Đường biểu diễn màu xanh dương: khám TT

Giá trị chẩn đoán của khám TT trong chẩn đoán UTTTL được trình bày trong bảng 3.12.

**Bảng 3.12: Giá trị chẩn đoán của khám TT trong chẩn đoán UTTTL**

	<b>Độ nhạy</b>	<b>Độ đặc hiệu</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>LR (+)</b>	<b>LR (-)</b>	<b>DOR</b>
Mẫu n = 224	49,27%	90,97%	70,83%	80,16%	5,46	0,56	9,75



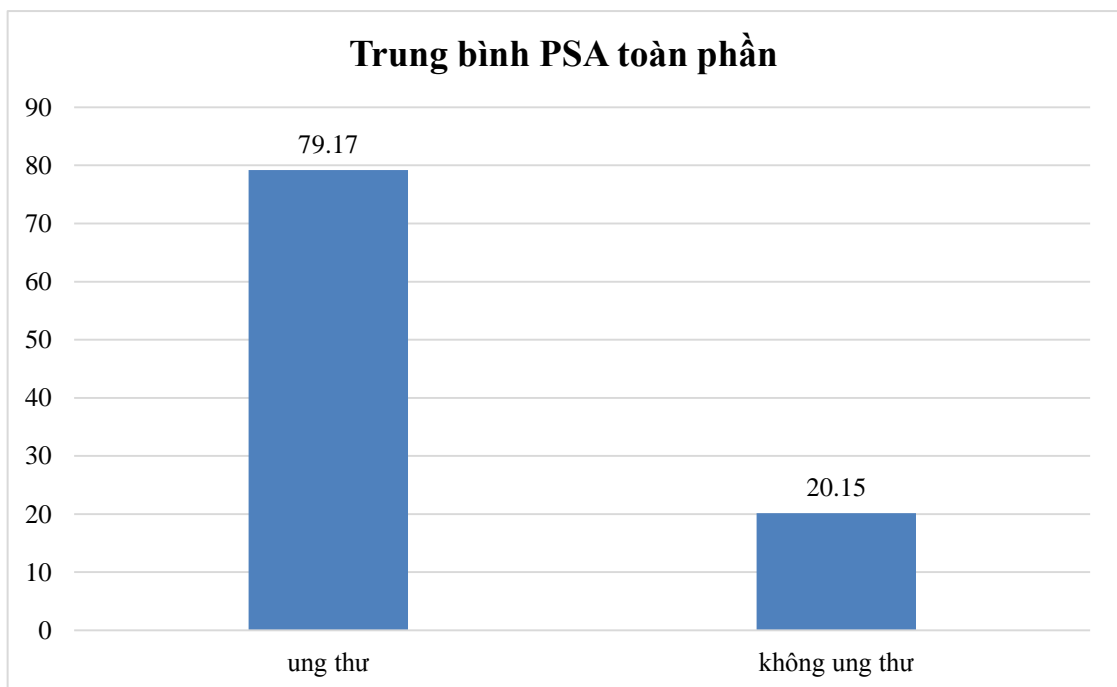
**Biểu đồ 3.10: Tính chất TTL qua khám TT**

### 3.1.3.2. Xét nghiệm PSA toàn phần trong máu

Chỉ số PSA toàn phần trong máu trung bình của mẫu nghiên cứu là  $38,33 \pm 52,34$  ng/ml, thấp nhất là 0,63 ng/ml và cao nhất là 323 ng/ml. Số liệu chi tiết được trình bày ở bảng 3.13 và biểu đồ 3.11.

**Bảng 3.13: Chỉ số PSA toàn phần trong máu**

	Trung bình (ng/ml)	Trung vị (ng/ml)	Min (ng/ml)	Max (ng/ml)
Mẫu	38,33	15,39	0,63	323
Ung thư	79,17	78	5,91	323
Không ung thư	20,15	12,48	0,63	323

**Biểu đồ 3.11: Trung bình PSA toàn phần trong máu của hai nhóm ung thư và không ung thư**

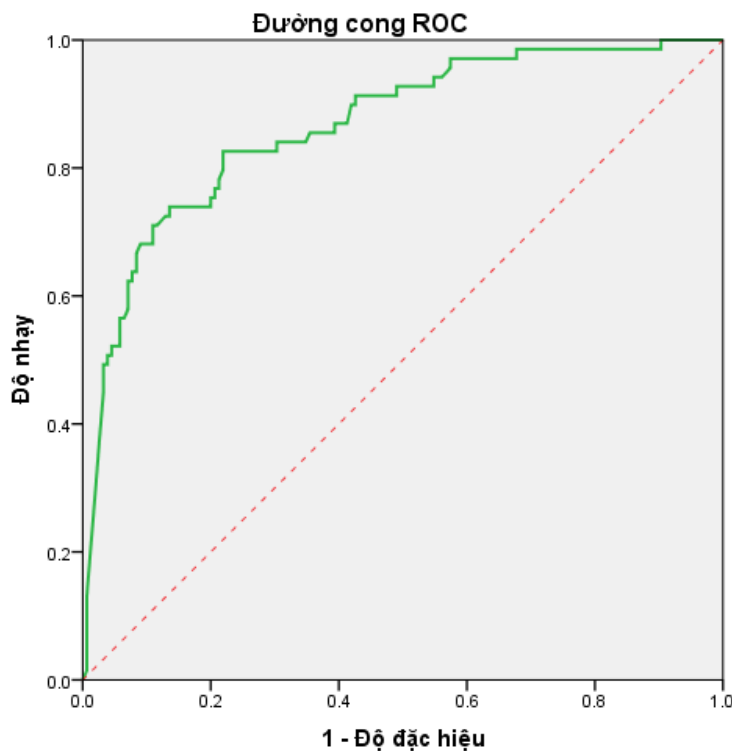
So sánh trung bình của PSA toàn phần trong hai nhóm ung thư và không ung thư cho thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê với (phép kiểm T,  $p < 0,001$ ).

Ngưỡng PSA toàn phần trong máu thường được sử dụng trong lâm sàng là 4 ng/ml. Sử dụng ngưỡng này để đánh giá hiệu quả chẩn đoán của xét nghiệm PSA toàn phần trong chẩn đoán ung thư TTL được trình bày ở bảng 3.14.

**Bảng 3.14: Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm PSA trong chẩn đoán UTTTL**

Ngưỡng PSA 4ng/ml	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR
Mẫu n = 224	100%	3,87%	31,65%	0%	11,5	0	x

Diện tích dưới đường cong AUC của PSA toàn phần là 0,866 (95%CI: 0,813-0,918), đường cong ROC của xét nghiệm PSA toàn phần được biểu diễn bằng biểu đồ 3.12.



**Biểu đồ 3.12: Đường cong ROC với ngưỡng PSA 4 ng/ml**

Đường màu xanh lá cây biểu diễn đường cong ROC của PSA

Đánh giá mối tương quan giữa tuổi và chỉ số PSA toàn phần trong máu cho thấy hệ số  $r = 0,24$ ,  $p < 0,001$ , như vậy chỉ số PSA toàn phần phụ thuộc (tỉ lệ thuận) với tuổi, và độ tin cậy là 99%.

Đánh giá mối tương quan giữa thể tích tuyến tiền liệt và chỉ số PSA toàn phần trong máu cho thấy hệ số  $r = 0,162$ ,  $p=0,016$ , như vậy chỉ số PSA toàn phần phụ thuộc (tỉ lệ thuận) với thể tích tuyến tiền liệt, và độ tin cậy là 95%.

So sánh trung bình PSA toàn phần trong hai nhóm nghi ngờ ung thư và không nghi ngờ UTTTL qua khám TT bằng phép kiểm T cho thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$ .

Đánh giá mối tương quan giữa PSA toàn phần và điểm số Gleason, cho kết quả  $r = 0,194$ ,  $p=0,109$ . Như vậy hai chỉ số này độc lập với nhau.

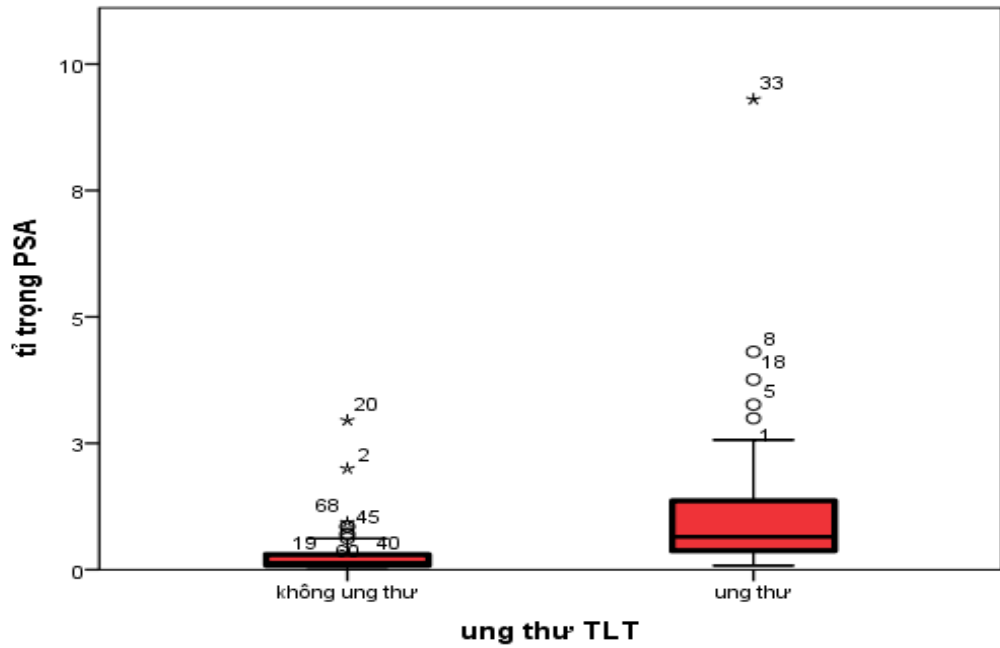
### 3.1.3.3. Mật độ PSA (PSAD)

Mật độ PSA được tính bằng thương số của PSA trên thể tích tuyến tiền liệt. Mật độ PSA trung bình của mẫu nghiên cứu là  $1,0003 \pm 1,76$  (ng/ml/cc), nhỏ nhất là 0,01 và lớn nhất là 18,6 và mật độ PSA của hai nhóm ung thư và không ung thư (bảng 3.15, biểu đồ 3.13).

Mật độ PSA giữa hai nhóm ung thư và không ung thư khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0.001$ , phép kiểm T)

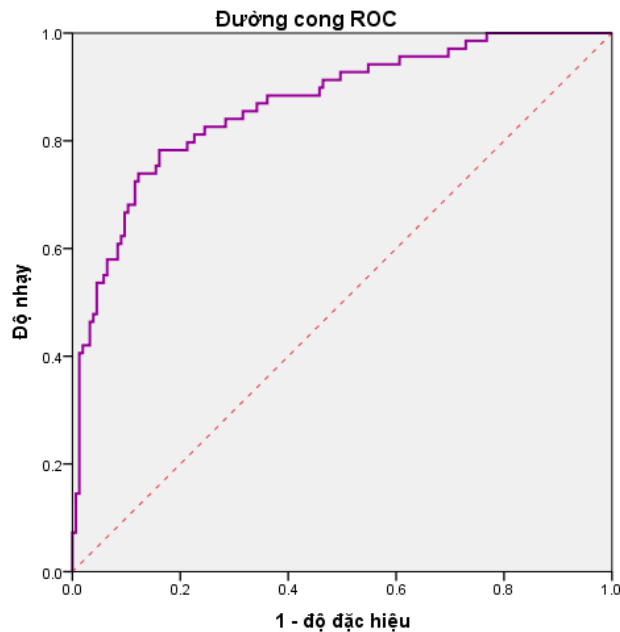
**Bảng 3.15: Mật độ PSA**

	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung vị
Mẫu	1,0003	0,01	18,60	0,47
Ung thư	2,19	0,16	18,60	1,30
Không ung thư	0,47	0,01	5,9	0,27



**Biểu đồ 3.13: Mật độ PSA trong hai nhóm**

Với ngưỡng 0,15, diện tích dưới đường cong AUC của PSAD là 0,868 (95%CI: 0,815-0,92) và đường cong ROC được biểu diễn như trong biểu đồ 3.14.



**Biểu đồ 3.14: Đường cong ROC của mật độ PSA với ngưỡng 0,15**

Đường màu tím biểu diễn đường cong ROC của mật độ PSA

Đánh giá mối tương quan giữa mật độ PSA và điểm số Gleason, cho kết quả  $r = 0,059$ ,  $p=0,63$ . Như vậy hai chỉ số này độc lập với nhau.

Sử dụng ngưỡng PSAD = 0,15 để đánh giá nguy cơ UTTL, ta có bảng thống kê sau, bảng 3.16.

**Bảng 3.16: Tỷ lệ và số lượng bệnh nhân theo từng nhóm mật độ PSA**

	PSAD >0,15	PSAD <0,15	Tổng
Mẫu	193	31	224
Ung thư	69	0	69
Không ung thư	124	31	155

Giá trị chẩn đoán của mật độ PSA với ngưỡng là 0,15 được trình bày trong bảng 3.17 sau:

**Bảng 3.17: Giá trị chẩn đoán của mật độ PSA**

Ngưỡng 0,15	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR
Mẫu n = 224	100%	20%	35,75%	0%	0,56	0	x

#### 3.1.3.4. Xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu

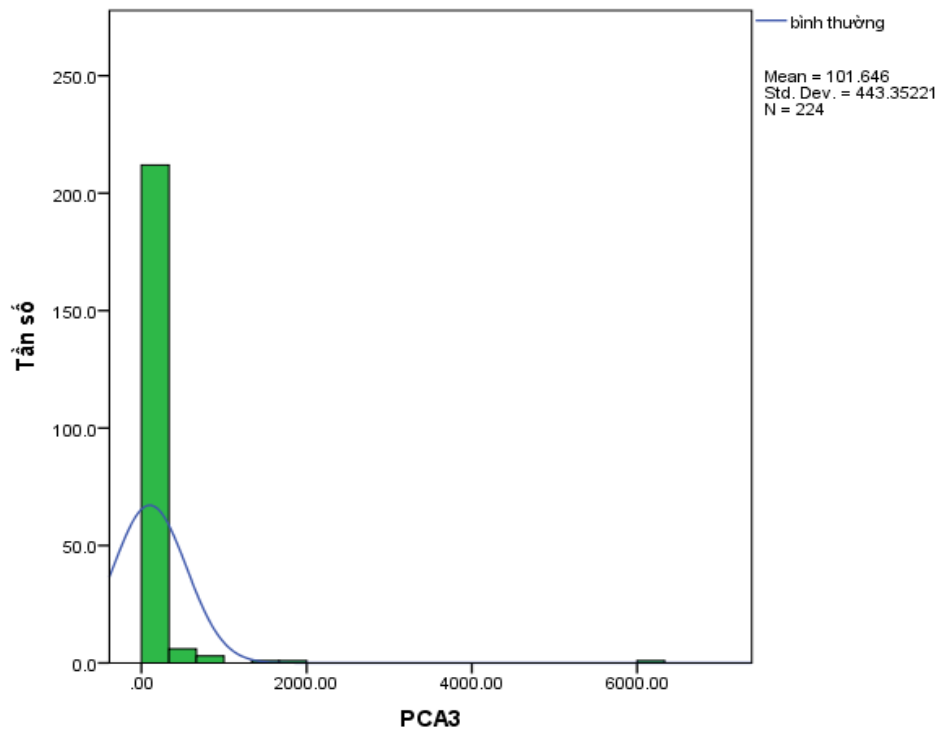
Trong thời gian 10/2013 đến 10/2015, mẫu nghiên cứu bao gồm 361 bệnh nhân, tuy nhiên, mẫu nước tiểu tiêu chuẩn để định lượng PCA3 phải có nồng độ PSA > 500 bản sao/phản ứng nên có 224 mẫu nước tiểu đạt yêu cầu.

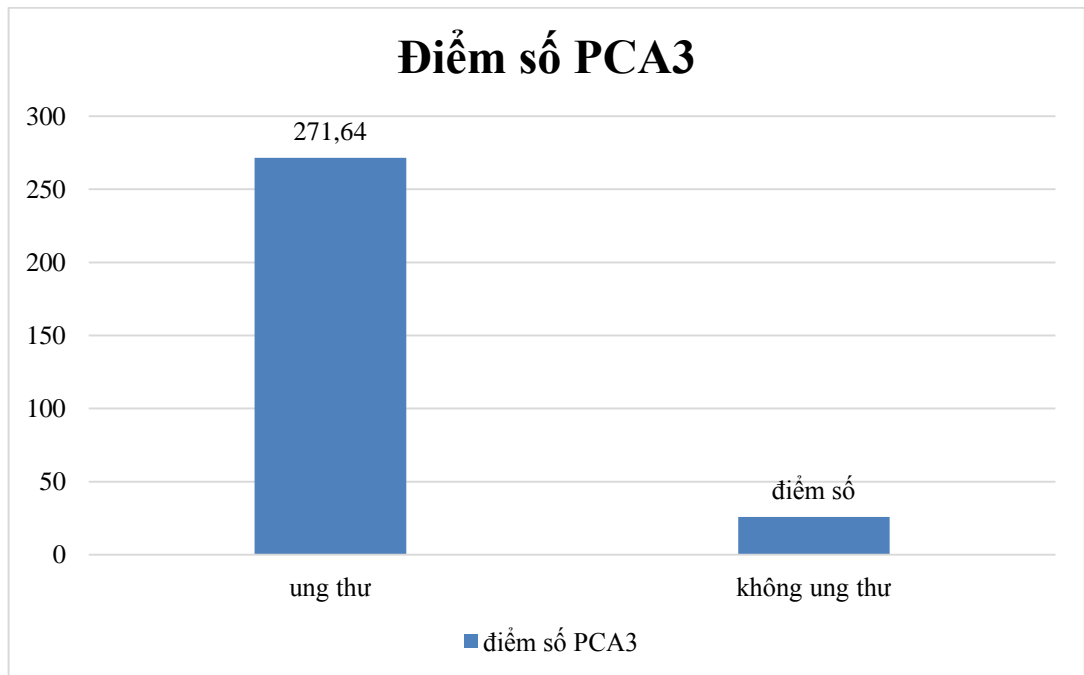
Trong 224 bệnh nhân nghiên cứu, điểm số PCA3 trung bình là  $101,646 \pm 443,35$ ; nhỏ nhất là 0 và lớn nhất là 6044,1. Dữ liệu của hai nhóm ung thư và không ung thư được ghi nhận và trình bày trong bảng 3.18 và biểu đồ 3.15.

**Bảng 3.18: Điểm số PCA3**

	Trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung vị
Mẫu	101,646	0	6044,1	18,4
Ung thư	271,64	0	6044,1	81,1
Không ung thư	25,97	0	210,7	12,1

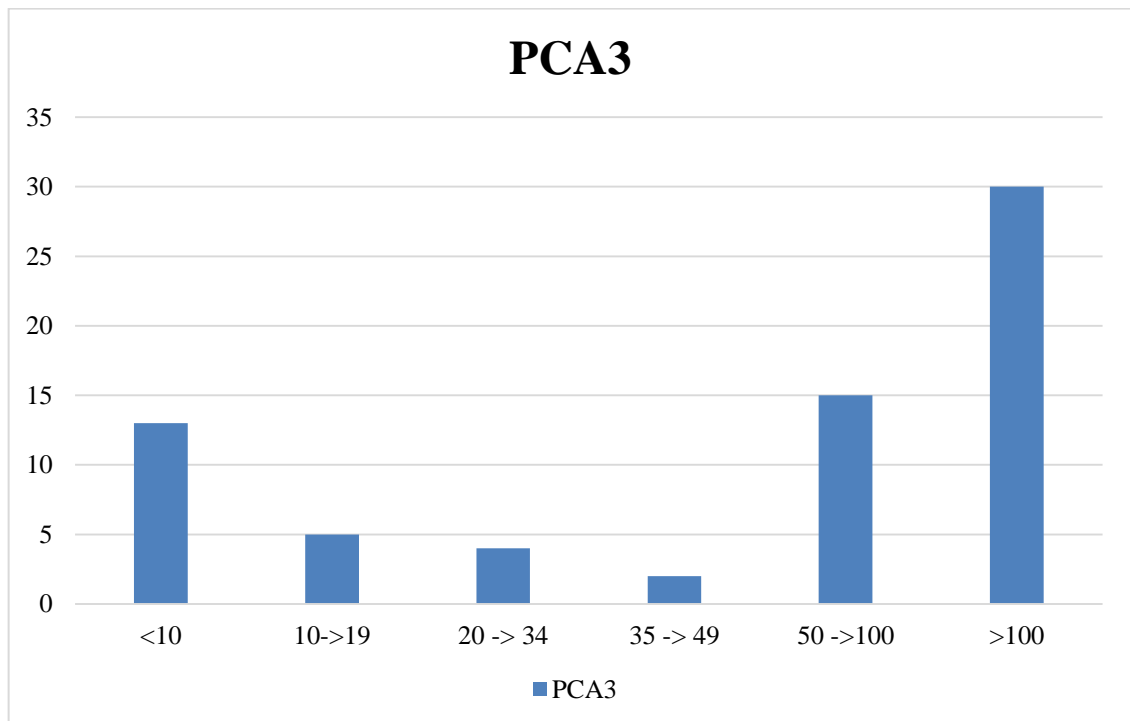
Khác biệt về trung bình điểm số PCA3 của hai nhóm ung thư và không ung thư có ý nghĩa thống kê với phép kiểm T,  $p = 0,010$ .

**Biểu đồ 3.15: Phân phối theo tần số của điểm số PCA3**



**Biểu đồ 3.16: Điểm số PCA3 trong hai nhóm**

Tỉ lệ sinh thiết dương tính theo điểm số PCA3 được biểu diễn trong biểu đồ sau:



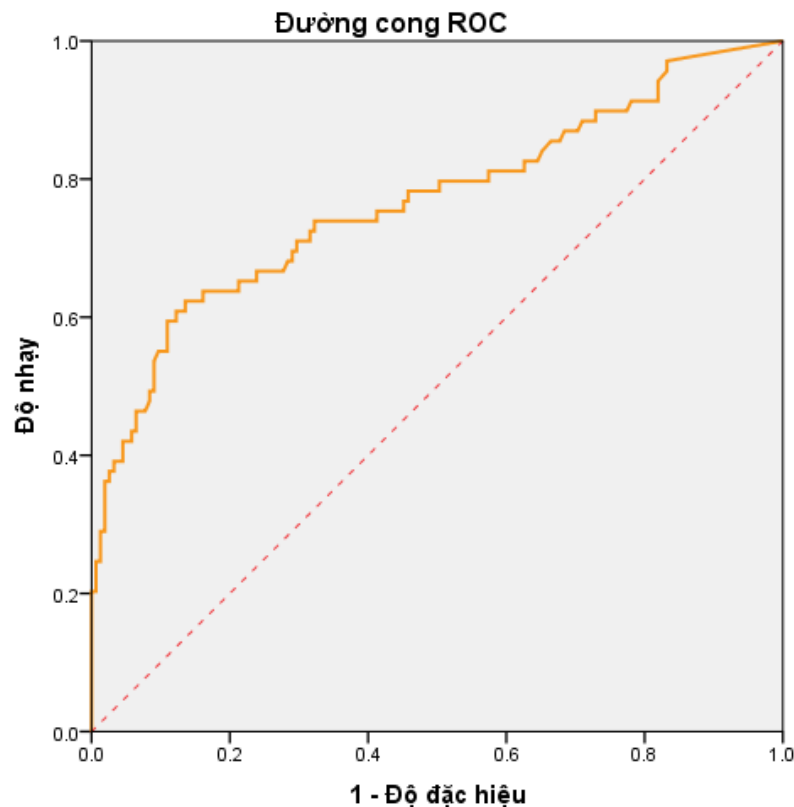
**Biểu đồ 3.17: Tỉ lệ sinh thiết dương tính theo điểm số PCA3**

Đánh giá tương quan giữa PCA3 và thể tích tuyến tiền liệt có hệ số  $r = -0,064$ ,  $p=0,341$ , cho thấy hai chỉ số này hoàn toàn độc lập với nhau.

Kiểm định tương quan giữa PCA3 và PSA toàn phần có hệ số  $r = 0,132$ ,  $p=0,049$ , cho thấy điểm số PCA3 phụ thuộc (tỉ lệ thuận) với PSA toàn phần, độ tin cậy 95%.

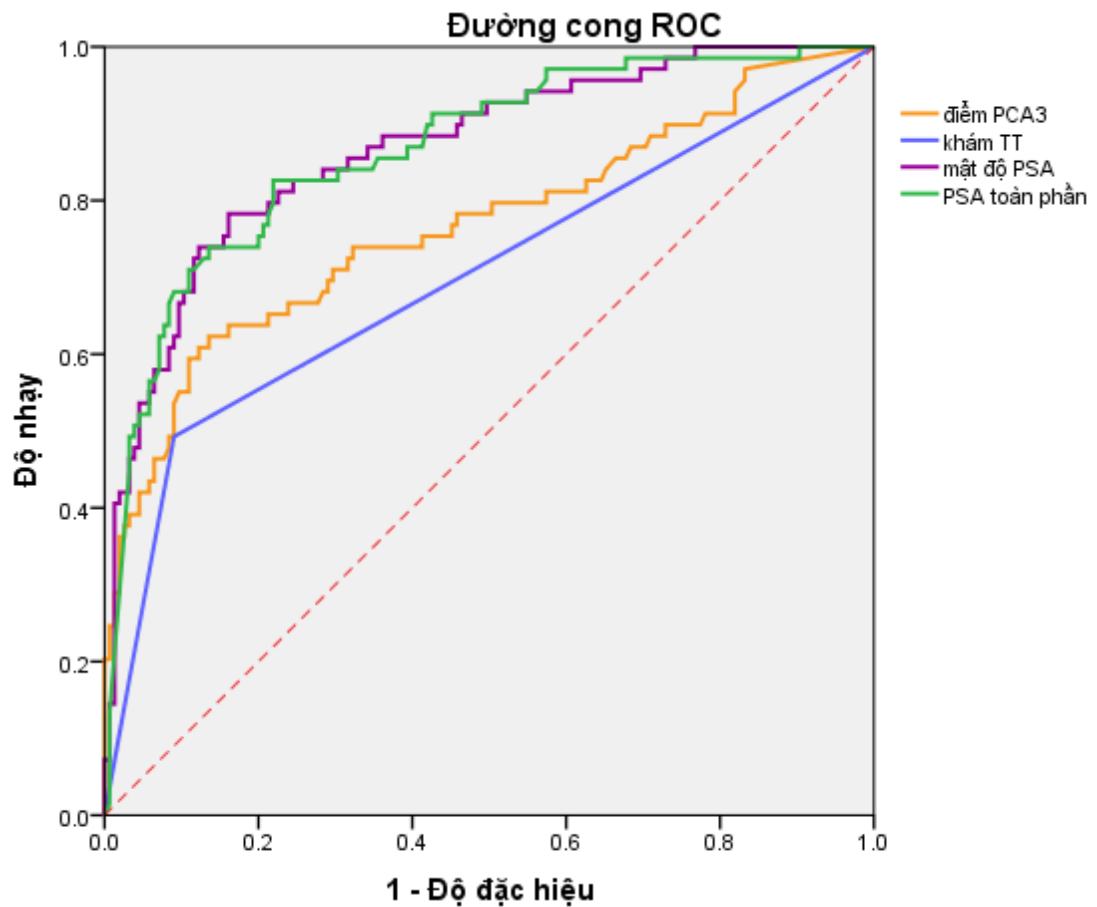
Tương quan giữa PCA3 và mật độ PSA: hệ số  $r = 0,149$ ,  $p=0,026$  cho thấy điểm số PCA3 phụ thuộc (tỉ lệ thuận) với mật độ PSA, độ tin cậy 95%. Đánh giá mối tương quan giữa PCA3 và điểm số Gleason, cho kết quả  $r=0,194$ ,  $p=0,110$ . Như vậy hai điểm số này độc lập với nhau.

Diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 là 0,767 (95%CI: 0,693-0,841), với đường cong ROC được biểu diễn bằng biểu đồ 3.18.



**Biểu đồ 3.18: Đường cong ROC của xét nghiệm PCA3**  
(Đường màu cam biểu diễn đường cong ROC của xét nghiệm PCA3)

Khi so sánh diện tích dưới đường cong AUC của khám TT, PSA, PCA3 và PASD trong chẩn đoán UTTTL, ta có được kết quả sau, biểu diễn bằng biểu đồ 3.19. Chúng tôi nhận thấy PSAD, PCA3 và PSA có đường cong AUC tốt hơn khám TT.



**Biểu đồ 3.19: So sánh đường cong ROC của các xét nghiệm chẩn đoán**

### Giá trị của PCA3 với các ngưỡng 10, 25, 35

**Bảng 3.19: Giá trị của PCA3 với các ngưỡng 10, 25, 35**

	<b>Độ nhạy</b>	<b>Độ đặc hiệu</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>LR(+)</b>	<b>LR(-)</b>
<i>Ngưỡng 10</i>	79,71%	45,16%	39,29%	83,33%	1,45	0,45
<i>Ngưỡng 25</i>	72,46%	67,74%	50%	84,68%	2,25	0,41
<i>Ngưỡng 35</i>	65,21%	76,13%	54,89%	83,1%	2,73	0,46

<b>PCA3</b>	<b>Số bệnh nhân sinh thiết</b>	<b>Số trường hợp ung thư</b>	<b>PPV</b>	<b>Số trường hợp bổ sát ung thư n=69</b>	<b>Số trường hợp bổ sát ung thư G&gt;6 n=59</b>	<b>Số trường hợp tránh sinh thiết n=224</b>
Tổng	224	69				
≥10	140 (62,5%)	55 (79,7%)	39,29%	14 (20,3%)	12 (20,34%)	84 (37,5%)
≥25	100 (44,6%)	50 (72,46%)	50%	19 (27,5%)	16 (27,12%)	124 (55,36%)
≥ 35	82 (36,6%)	45 (65,22%)	54,89%	24 (34,78%)	20 (33,89%)	142 (63,39%)
≥ 55,5	64 (28,57%)	43 (62,32%)	67,19%	26 (37,68%)	22 (37,29%)	160 (71,4%)
≥ 100	36	27				

### Tìm ngưỡng (cut-off) của PCA3

Lựa chọn ngưỡng tối ưu của PCA3 như đã mô tả trong phần phương pháp nghiên cứu, đầu tiên ta tính độ nhạy và độ đặc hiệu cùng chỉ số Youden index J theo từng giá trị, được biểu diễn chi tiết trong bảng 3.20. Từ đó ta tìm được:

**Bảng 3.20: Tìm ngưỡng (cut-off) của PCA3**

Điểm cắt (ngưỡng)	Độ nhạy	1- Độ đặc hiệu	Độ đặc hiệu	Chỉ số Youden index J
<b>55,55</b>	<b>0,623</b>	0,135	0,865	<b>0,488</b>
63,15	0,609	0,123	0,877	0,486
67,8	0,594	0,110	0,890	0,485

Điểm cắt (ngưỡng)	Độ nhạy	1- Độ đặc hiệu	Độ đặc hiệu	Chỉ số Youden index J	Khoảng cách d
51,5500	0,638	0,161	0,839	0,476	0,396597
49,2000	0,638	0,168	0,832	0,470	0,399265
55,5500	0,623	0,135	0,865	0,488	0,400428

Vậy ngưỡng tối ưu của PCA3 là 55,55 với độ nhạy là 62,3% và độ đặc hiệu là 86,5%.

### Giá trị của PCA3 với ngưỡng 55,55

**Bảng 3.21: Giá trị của PCA3 với ngưỡng 55,55**

Ngưỡng PCA3 55.55	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR
Mẫu n = 224	62,32%	86,45%	67,19%	83,75%	4,59	0,436	10,5

Với ngưỡng PCA3 là 55,55, ta nhận thấy

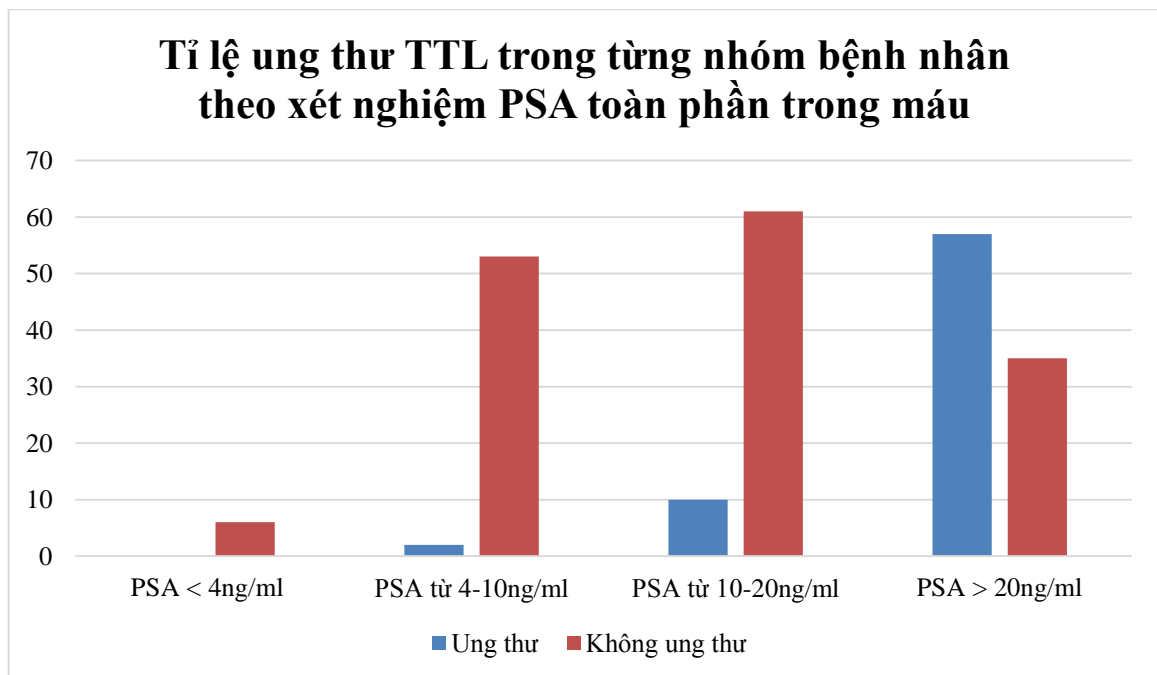
	Gleason < 7	Gleason ≥ 7
PCA3 dương (≥ 55,55)	6	37
PCA3 âm (< 55,55)	4	22
<b>Tổng</b>	<b>10</b>	<b>59</b>

Sử dụng kiểm định chi bình phương hay gamma của Goodman và tau-b của Kendall đều cho kết quả không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,871$ ) hay PCA3 không dùng để tiên lượng điểm số Gleason.

### 3.2. PHÂN NHÓM PSA

**Bảng 3.22: Phân nhóm PSA**

	PSA < 4 ng/ml	PSA từ 4-10 ng/ml	PSA từ 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml
<i>n</i>	6	55	71	92
Không ung thư	6	53	61	35
Ung thư	0	2	10	57
AUC của PSA	x	0,50	0,434	0,751
Gleason $\leq$ 6	0	1	4	5
Gleason = 7	0	1	3	16
Gleason >7	0	0	3	36
Thể tích tuyến tiền liệt (trung bình)	41,65	44,23	47,43	51,38



**Biểu đồ 3.20: Tỉ lệ UT TTL trong từng nhóm**

### 3.2.1. Nhóm PSA < 4 ng/ml

Không có bệnh nhân được phát hiện UTTTL qua sinh thiết tuyến tiền liệt.

**Bảng 3.23: Nhóm PSA < 4 ng/ml**

	Trung bình	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Ngưỡng
Tuổi	57.17	59	40	67	
Thể tích tuyến tiền liệt (ml)	41.65	35.45	11.79	87	
PSA toàn phần (ng/ml)	1,55	1,455	0,63	3,29	
Phần trăm PSA tự do (%)	19,4%	11,53%	3,2%	51,6%	15
Mật độ PSA	0,0585	0,0274	0,01	0,14	0,15
PCA3	17,7	19,35	0	38,2	55,55

**Bảng 3.24: Giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong nhóm PSA <4ng/ml**

	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR
Khám TT	x	x	45,69%	x	100%	x	x	x
Phần trăm PSA tự do (ngưỡng 15%)	x	x	45,69%	x	100%	x	x	x
Mật độ PSA (ngưỡng 0.15)	x	x	100%	x	100%	x	x	x
PCA3 (ngưỡng 55.55)	x	x	100%	x	100%	x	x	x

### 3.2.2. Nhóm PSA từ 4-10 ng/ml

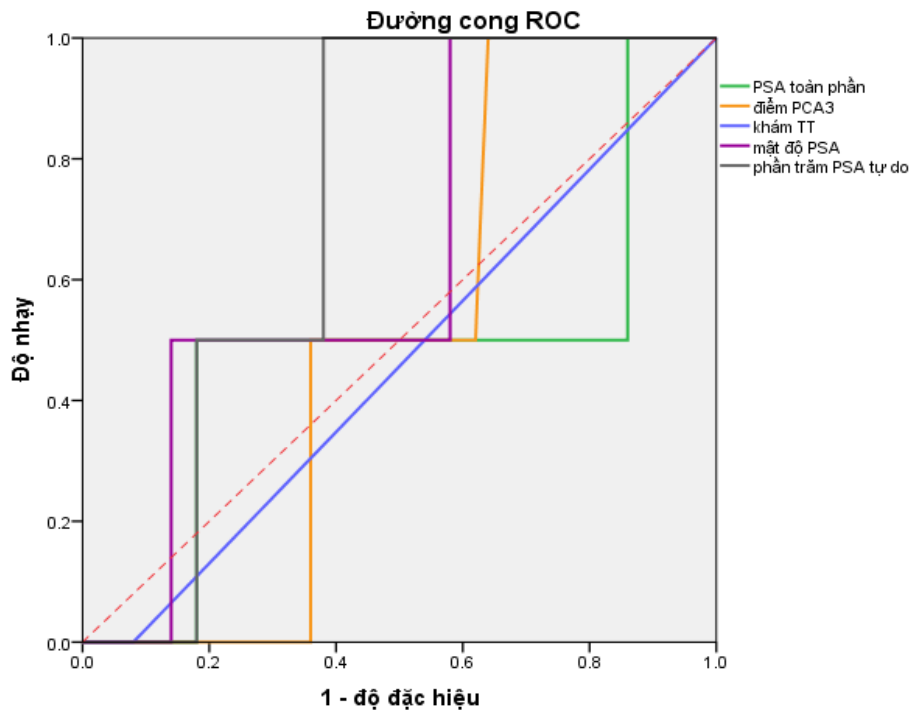
Tỉ lệ phát hiện ung thư trong nhóm này là 2/55 (3.63%)

**Bảng 3.25: Nhóm PSA từ 4-10 ng/ml**

	Trung bình	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Ngưỡng
Tuổi	63,91	63	49	82	
Thể tích tuyến tiền liệt (ml)	44,23	42,12	12,44	140,56	
PSA toàn phần (ng/ml)	7,589	8	4,05	10	
Phần trăm PSA tự do (%)	11,84%	12,56%	0%	20,5%	15%
Mật độ PSA	0,20	0,18	0,06	0,76	0,15
PCA3	17,85	7,6	0	106,8	55,5

**Bảng 3.26: Giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong nhóm PSA từ 4-10 ng/ml**

	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR
Khám TT	0,462	0	92,45%	0	96,08%	0	1,08	0
Phần trăm PSA tự do (ngưỡng 15%)	0,736	100%	8,5%	3,57%	100%	1,09	0	x
PSA toàn phần (ngưỡng 4ng/ml)	0,5	100%	0%	3,63%	x			
Mật độ PSA (ngưỡng 0.15)	0,651	100%	37,73%	5,7%	100%	1,605	0	x
PCA3 (ngưỡng 55.55)	0,495	0%	92,45%	0%	96,07%	0	1,08	0



**Biểu đồ 3.21: Đường cong ROC của tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần ở nhóm PSA từ 4-10 ng/ml**

Khi so sánh đường cong ROC của các phương pháp chẩn đoán trên cùng một biểu đồ, chúng tôi nhận thấy trong nhóm PSA từ 4-10 ng/ml, không có một phương pháp chẩn đoán nào có giá trị vượt trội.

Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA (tính theo công thức đã trình bày trong phần phương pháp nghiên cứu).

**Bảng 3.27: Tỉ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng các phương tiện chẩn đoán khác bên cạnh PSA toàn phần**

	Khám TT	Phần trăm PSA (ngưỡng 15%)	Mật độ PSA (ngưỡng 0.15)	PCA3 (ngưỡng 55.55)
Tỉ lệ tránh được sinh thiết khi sử dụng thêm các xét nghiệm sau	100%	3,9%	62,74%	92,16%

Hai trường hợp ung thư đều nằm trong nhóm mật độ PSA > 0,15 (0,16 và 0,31), PCA3 < 55,55 (6 và 14,5).

### 3.2.3. Nhóm PSA từ 10-20 ng/ml

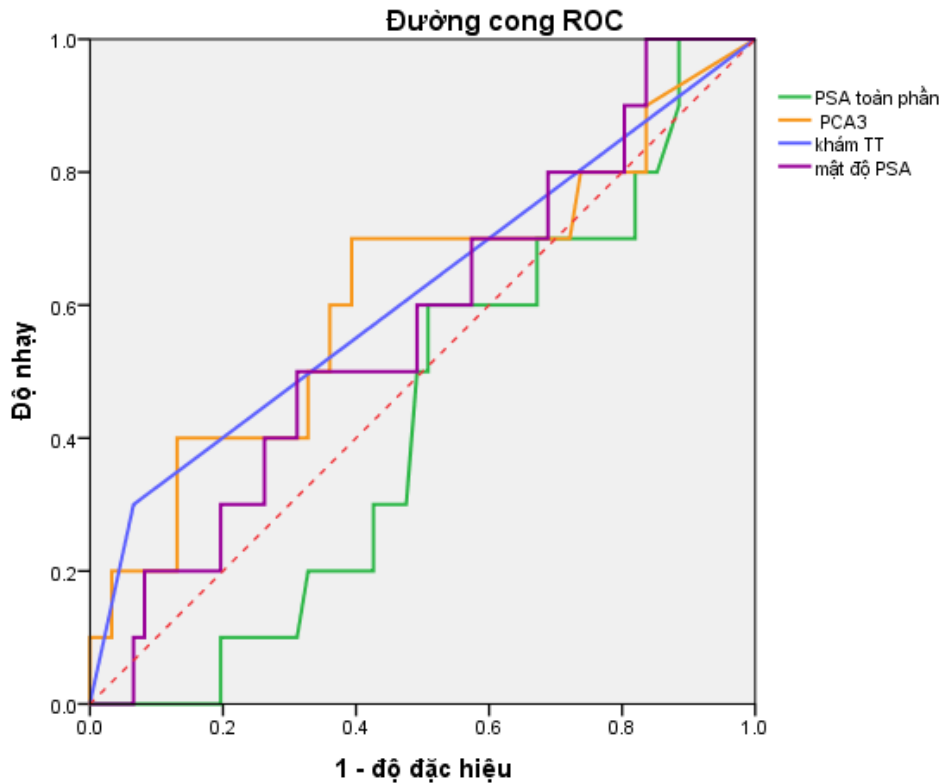
Tỉ lệ phát hiện ung thư trong nhóm này là 10/71 (14,08%)

**Bảng 3.28: Nhóm PSA từ 10-20 ng/ml**

	Trung bình	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Ngưỡng
Tuổi	68,58	68	42	89	
Thể tích tuyến tiền liệt (ml)	47,43	42,16	12,18	122,43	
PSA toàn phần (ng/ml)	14,16	13,9	10,13	20	
Mật độ PSA	0,397	0,32	0,12	1,23	0,15
PCA3	58,87	17,3	0	1731,9	55,5

**Bảng 3.29: Giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong nhóm PSA từ 10-20 ng/ml**

	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR
Khám TT	0,617	30%	93,44%	42,86%	89,06%	4,57	0,75	6,09
PSA toàn phần (ngưỡng 4ng/ml)	0,434	100%	0%	14,08%	0%	1	x	x
Mật độ PSA (ngưỡng 0.15)	0,569	100%	8,2%	15,15%	100%	1,09	0	x
PCA3 (ngưỡng 55.55)	0,614	40%	80,33%	25%	89,1%	2,03	0,75	2,71



**Biểu đồ 3.22: Đường cong ROC của tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần ở nhóm PSA từ 10-20 ng/ml**

Trong nhóm PSA từ 10-20ng/ml, PCA3, khám TT và PSAD đều có đường cong ROC nằm phía trên đường trung bình và cao hơn của PSA toàn phần.

Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA (tính theo công thức đã trình bày trong phần phương pháp nghiên cứu).

**Bảng 3.30: Tỉ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng các phương tiện chẩn đoán khác bên cạnh PSA toàn phần**

	<b>Khám TT</b>	<b>Mật độ PSA</b> <i>(ngưỡng 0.15)</i>	<b>PCA3</b> <i>(ngưỡng 55.55)</i>
Tỉ lệ tránh được sinh thiết khi sử dụng thêm các xét nghiệm sau	93,22%	89,83%	79,66%

### 3.2.4. Nhóm PSA trên 20 ng/ml

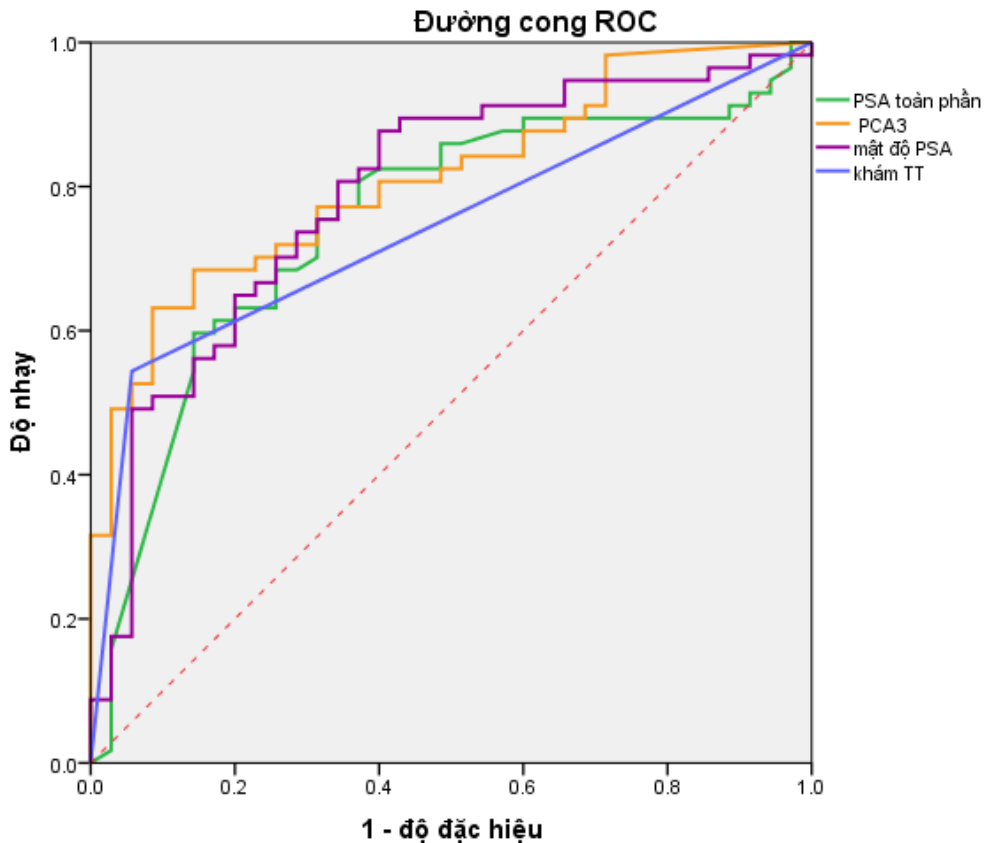
Tỉ lệ phát hiện ung thư trong nhóm này là 57/92 (61,96%).

**Bảng 3.31: Nhóm PSA trên 20 ng/ml**

	Trung bình	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Ngưỡng
Tuổi	72,01	73	49	94	
Thể tích tuyến tiền liệt (ml)	51,38	44,48	13,3	201,64	
PSA toàn phần (ng/ml)	77,75	56,73	20,13	323	
Mật độ PSA	1,82	1,16	0,25	8,62	0,15
PCA3	190,22	52,5	0	6044,1	55,5

**Bảng 3.32: Giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán trong nhóm PSA trên 20 ng/ml**

	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR
Khám TT	0,743	54,39%	94,29%	93,94%	55,93%	9,5	0,48	19,79
PSA toàn phần (ngưỡng 4ng/ml)	0,751	100%	0%	61,96%	0%	1	x	x
Mật độ PSA (ngưỡng 0.15)	0,743	100%	0%	61,96%	0%	1	x	x
PCA3 (ngưỡng 55.55)	0,810	68,42%	85,71%	88,64%	62,5%	4,79	0,37	12,95



**Biểu đồ 3.23: Đường cong ROC của tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần ở nhóm PSA trên 20 ng/ml**

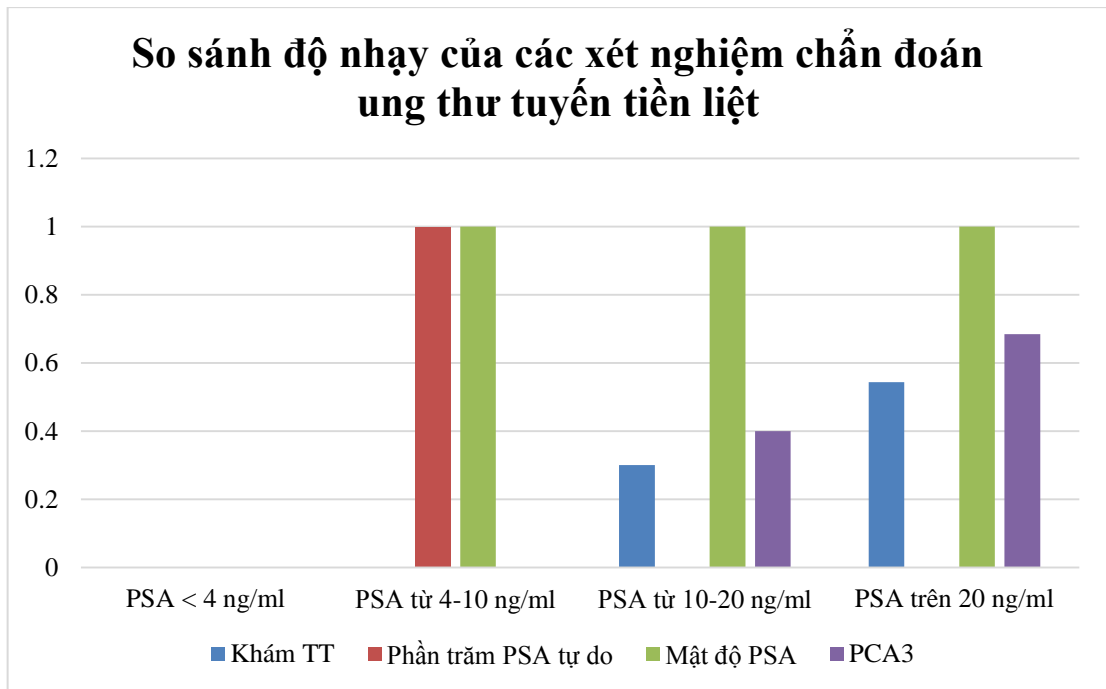
Trong nhóm PSA trên 20ng/ml, tất cả các phương pháp chẩn đoán đều có giá trị chẩn đoán tốt ung thư tuyến tiền liệt.

Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA (tính theo công thức đã trình bày trong phần phương pháp nghiên cứu).

**Bảng 3.33: Tỉ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng các phương tiện chẩn đoán khác bên cạnh PSA toàn phần**

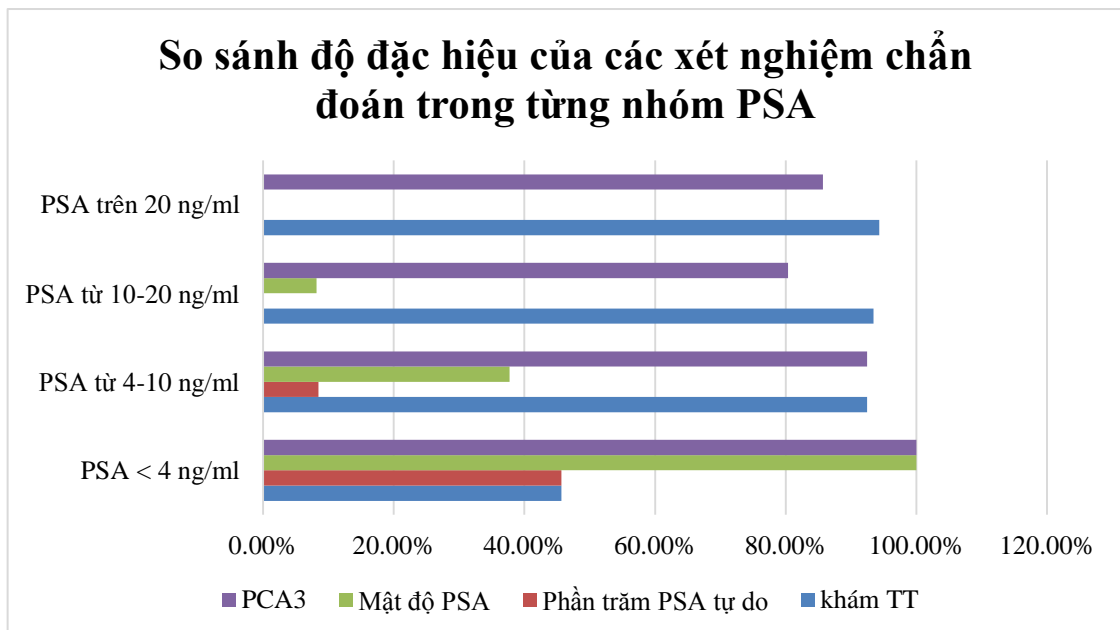
	<b>Khám TT</b>	<b>Mật độ PSA</b> (ngưỡng 0.15)	<b>PCA3</b> (ngưỡng 55.55)
Tỉ lệ tránh được sinh thiết khi sử dụng thêm các xét nghiệm sau	94,29%	0%	85,71%

### So sánh độ nhạy của các xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA



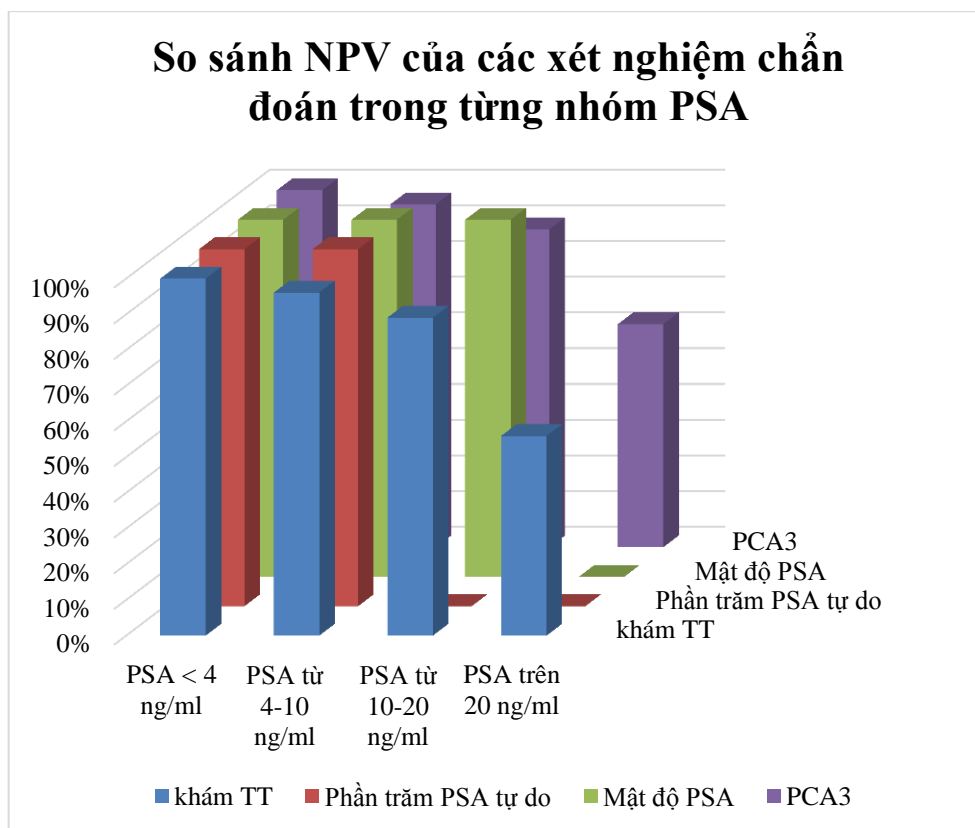
**Biểu đồ 3.24: So sánh độ nhạy của các xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA**

### So sánh độ đặc hiệu của các xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA



**Biểu đồ 3.25: So sánh độ đặc hiệu của xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA**

### So sánh NPV của các xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA



**Biểu đồ 3.26: So sánh NPV của các xét nghiệm chẩn đoán trong từng nhóm PSA**

### 3.3. SO SÁNH NHÓM ĐÃ CÓ SINH THIẾT VÀ CHƯA SINH THIẾT

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 176 bệnh nhân chưa sinh thiết, 48 bệnh nhân đã sinh thiết 1 lần trước đó do PSA cao. Chúng tôi chia thành hai nhóm để đánh giá hiệu quả của các xét nghiệm chẩn đoán.

**Bảng 3.34: So sánh hai nhóm theo tiền căn sinh thiết**

	Nhóm sinh thiết lần đầu (n=176)	Nhóm sinh thiết lần hai (n=48)
Tuổi trung bình	68,7	67,94
Ung thư	55 (31,3%)	14 (29%)
Không ung thư	121 (68,8%)	34(70,8%)
Tổng	176	48

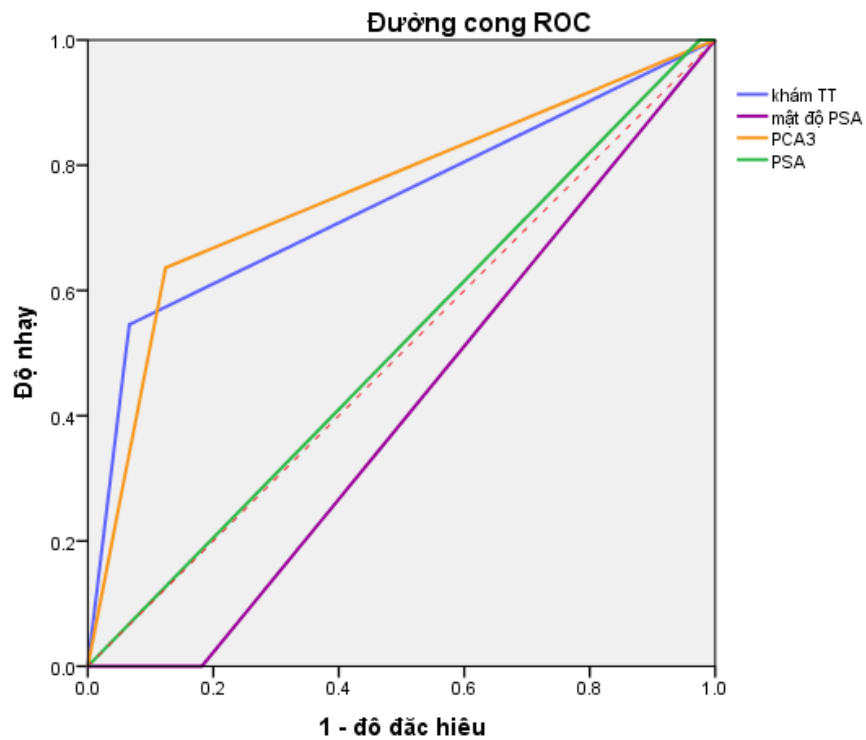
### 3.3.1. Nhóm sinh thiết lần đầu

#### 3.3.1.1. Giá trị của xét nghiệm trong chẩn đoán UTTTL

**Bảng 3.35: Giá trị của xét nghiệm trong chẩn đoán UTTTL ở nhóm sinh thiết lần đầu**

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR	AUC
Khám TT	54,54%	93,39%	78,95%	18,12%	7,17	0,49	14,63	0,74
PSA (ngưỡng 4ng/ml)	100%	2,48%	31,79%	0%	1,03	0	x	0,512
Mật độ PSA (Ngưỡng 0.15)	0%	81,82%	0%	35,71%	0	1,22	0	0,409
PCA3 (Ngưỡng 55.55)	63,64%	87,6%	70%	15,87%	5,13	0,42	12,21	0,756

#### 3.3.1.2. Biểu diễn đường cong ROC của các xét nghiệm chẩn đoán



**Biểu đồ 3.27: Biểu diễn đường cong ROC của các xét nghiệm chẩn đoán ở nhóm sinh thiết lần đầu**

Trong nhóm sinh thiết lần đầu, PCA3 và khám TT có giá trị chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt tốt hơn PSA và PSAD.

### 3.3.1.3. Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA

(tính theo công thức đã trình bày trong phần phương pháp nghiên cứu)

**Bảng 3.36: Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA ở nhóm sinh thiết lần đầu**

	<b>Khám TT</b>	<b>Mật độ PSA</b> (ngưỡng 0.15)	<b>PCA3</b> (ngưỡng 55.55)
Tỉ lệ tránh được sinh thiết khi sử dụng thêm các xét nghiệm sau	93,22%	83,05%	87,29%

### 3.3.1.4. Đánh giá giá trị tiên đoán độ nặng của ung thư của PCA3

**Bảng 3.37: Đánh giá giá trị tiên đoán độ nặng của ung thư của PCA3 ở nhóm sinh thiết lần đầu**

	<b>Gleason &lt; 7</b>	<b>Gleason ≥ 7</b>
PCA3 dương ( $\geq 55,55$ )	4	31
PCA3 âm ( $< 55,55$ )	4	16

Sử dụng kiểm định chi bình phương hay gamma của Goodman và tau-b của Kendall đều cho kết quả không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,343$ ) hay PCA3 không dùng để tiên lượng điểm số Gleason trong nhóm bệnh nhân sinh thiết lần đầu.

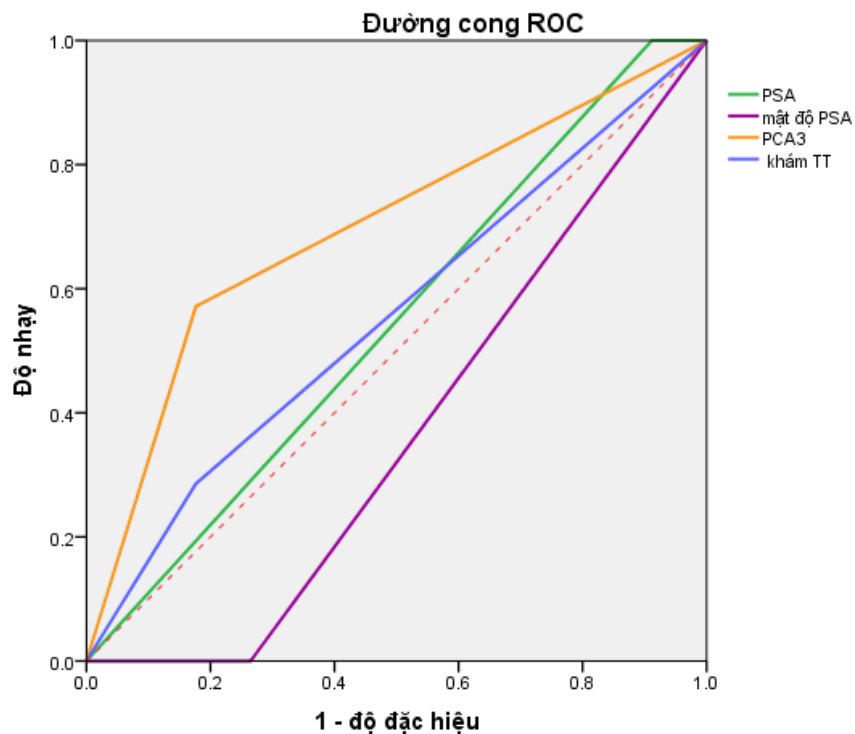
### 3.3.2. Nhóm sinh thiết lần 2

#### 3.3.2.1. Giá trị của xét nghiệm trong chẩn đoán UTTTL

**Bảng 3.38: Giá trị của xét nghiệm trong chẩn đoán UTTTL ở nhóm sinh thiết lần 2**

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR	AUC
Khám TT	28,57%	82,35%	40%	26,32%	1,62	0,87	1,86	0,55
PSA (ngưỡng 4ng/ml)	100%	8,8%	31,11%	0%	1,10	0	x	0,54
Mật độ PSA (ngưỡng 0.15)	0%	73,5%	0%	35,89%	0	1,36	0	0,368
PCA3 (ngưỡng 55.55)	57,14%	82,35%	57,14%	17,65%	3,24	0,52	6,23	0,697

#### 3.3.2.2. Biểu diễn đường cong ROC của các xét nghiệm chẩn đoán



**Biểu đồ 3.28: Biểu diễn đường cong ROC của các xét nghiệm chẩn đoán ở nhóm sinh thiết lần 2**

Trong nhóm sinh thiết lần 2, đường màu cam của đường cong ROC đại diện cho xét nghiệm PCA3 ưu thế hơn các phương pháp chẩn đoán khác trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.

### 3.3.2.3. Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA (tính theo công thức đã trình bày trong phần phương pháp nghiên cứu)

**Bảng 3.39: Số trường hợp tránh được sinh thiết khi sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác PSA ở nhóm sinh thiết lần 2**

	Khám TT	Mật độ PSA (ngưỡng 0.15)	PCA3 (ngưỡng 55.55)
Tỉ lệ tránh được sinh thiết khi sử dụng thêm các xét nghiệm sau	80,65%	70,97%	80,65%

### 3.3.2.4. Đánh giá giá trị tiên đoán độ nặng của ung thư của PCA3

**Bảng 3.40: Đánh giá giá trị tiên đoán độ nặng của ung thư của PCA3 ở nhóm sinh thiết lần 2**

	Gleason < 7	Gleason ≥ 7
PCA3 dương (≥ 55,55)	2	6
PCA3 âm (< 55,55)	0	6

Sử dụng kiểm định chi bình phương hay gamma của Goodman và tau-b của Kendall đều cho kết quả không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,663$ ) hay PCA3 không dùng để tiên lượng điểm số Gleason trong nhóm bệnh nhân có tiền căn sinh thiết TTL.

### 3.3.3. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp các xét nghiệm chẩn đoán hiện có với PCA3

Đối với xét nghiệm chẩn đoán, có hai cách kết hợp các xét nghiệm với nhau bao gồm cách lần lượt và đồng thời.

Cách xét nghiệm lần lượt, nghĩa là ta thực hiện xét nghiệm PSA và khám tuyến tiền liệt trước, nếu nghi ngờ sẽ thực hiện tiếp xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu. Nếu PCA3 cao > 55,55 sẽ được sinh thiết tuyến tiền liệt. Với cách làm này độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 62,32% và 86,5%.

Đối với cách xét nghiệm đồng thời, nghĩa là ta thực hiện xét nghiệm PSA, khám tuyến tiền liệt đồng thời với xét nghiệm PCA3, chỉ cần một xét nghiệm dương tính thì sẽ sinh thiết tuyến tiền liệt. Như vậy độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp này lần lượt là 92,75% và 1,29%.

### 3.4. CÁCH THIẾT LẬP TOÁN ĐỒ

Mô hình hồi qui logistic đơn của các biến tiên lượng như tuổi, tiền căn sinh thiết, khám TT bất thường, PSA toàn phần, thể tích tuyến tiền liệt, điểm số PCA3.

**Bảng 3.41: Mô hình hồi qui logistic đơn của các biến tiên lượng**

	<b>OR</b>	<b>CI 95%</b>	<b>P</b>	<b>AUC</b>
Tuổi	1,076	1,041-1,112	<0,001	0,695
Tiền căn sinh thiết TTL	0,906	0,45-1,823	<b>0,782</b>	0,492
PSA toàn phần	1,036	1,025-1,047	< 0,001	0,866
Thể tích TTL	0,997	0,986-1,009	<b>0,613</b>	0,486
Nghi ngờ ung thư trên lâm sàng	9,784	4,743-20,183	<0,001	0,701
PCA3 liên tục	1,018	1,011-1,024	< 0,001	0,767
PCA3 ≥ 25	5,526	2,954-10,339	<0,001	0,701
PCA3 ≥ 35	5,598	3,224-11,093	<0,001	0,707
PCA3 ≥ 55,55	10,553	5,401-20,620	<0,001	0,744

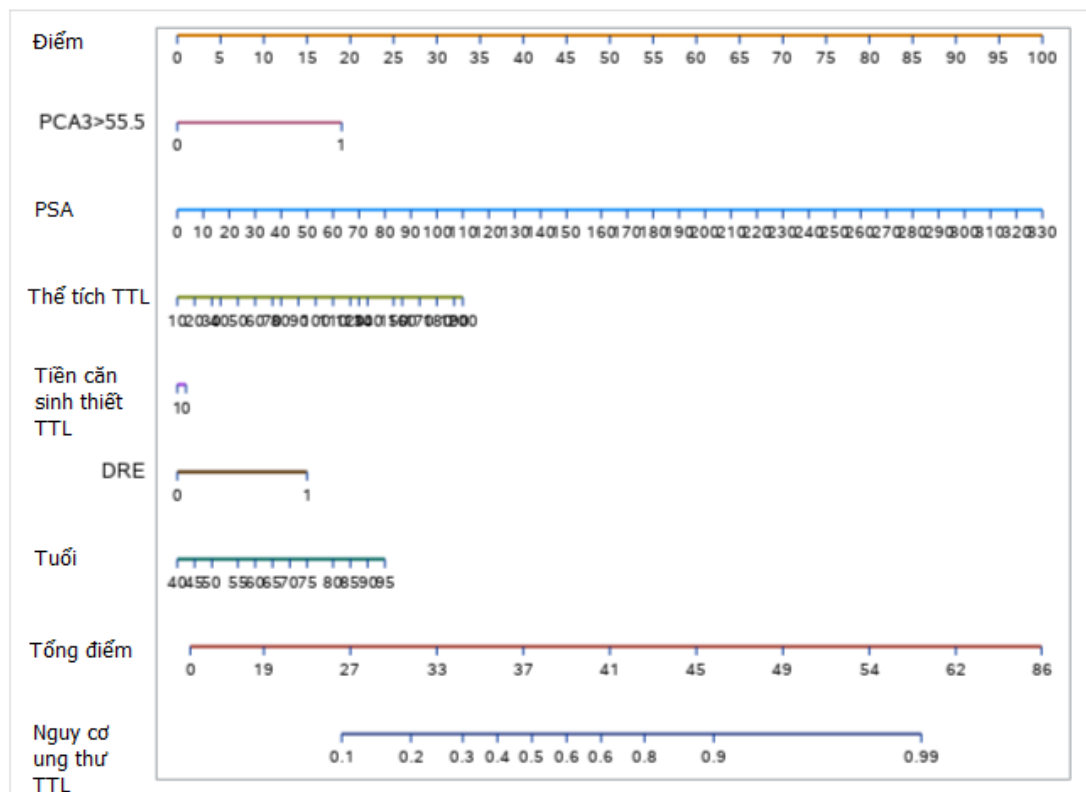
Mô hình hồi qui đa biến của các biến tiên lượng như tuổi, PSA, Khám TT, thể tích TTL, tiền căn sinh thiết, điểm số PCA3.

**Bảng 3.42: Mô hình hồi qui đa biến của các biến tiên lượng**

	<b>Mô hình cơ bản</b>	<b>Mô hình cơ bản + PCA3 liên tục</b>	<b>Mô hình cơ bản + PCA3-25</b>	<b>Mô hình cơ bản + PCA3-35</b>	<b>Mô hình cơ bản + PCA3-55.55</b>
Tuổi	1,152 (1,080-1,229)	1,135 (1,062-1,213)	1,137 (1,006-1,213)	1,135 (1,064-1,212)	1,113 (1,040-1,094)
Khám TT	5,634 (2,157-14,721)	3,627 (1,199-10,976)	4,844 (1,799-13,042)	4,785 (1,795-12,753)	5,900 (2,033-17,468)
PSA	1,232 (1,110-1,368)	1,264 (1,133-1,409)	1,260 (1,127-1,407)	1,243 (1,116-1,384)	1,202 (1,078-1,034)
Thể tích TTL	0,981 (0,964-0,998)	0,983 (0,964-1,002)	0,981 (0,964-0,999)	0,981 (0,964-0,999)	0,978 (0,956-1,001)
Sinh thiết TTL	1,074 (0,412-2,799)	1,178 (0,418-3,318)	1,043 (0,388-2,802)	1,024 (0,384-2,733)	0,928 (0,288-2,331)
PCA3	-	1,015 (1,007-1,024)	3,984 (1,649-9,624)	3,125 (1,338-7,299)	0,306 (0,052-3,324)
PAC (tỉ lệ chẩn đoán chính xác của mô hình)	82,1% p =0,131	89,7% p =0,294	87,5% p =0,19	86,2% p =0,326	90,2% p =0,802

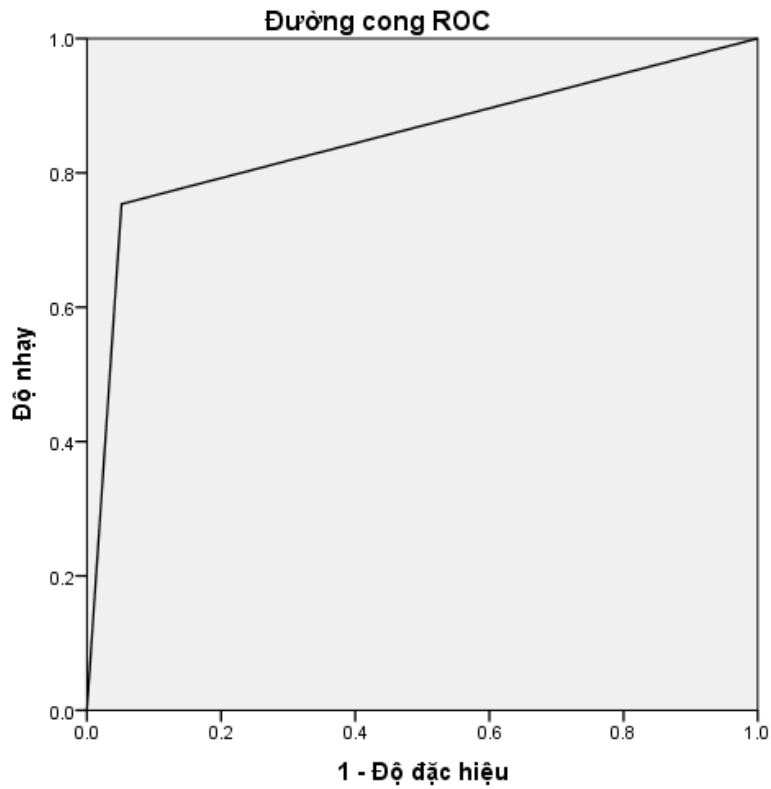
Sau khi tìm được các mô hình dự đoán với các giá trị như trên, chúng tôi nhận thấy cả 4 mô hình đều phù hợp với số liệu nghiên cứu tuy nhiên tỉ lệ chẩn đoán chính xác cao nhất ở mô hình với giá trị ngưỡng PCA3 là 55,55.

Từ mô hình hồi qui đa biến logistic này, chúng tôi đã vẽ nên một toán đồ bằng cách sử dụng công cụ SAS PROC SGPLOT để tiên lượng khả năng sinh thiết dương tính dựa vào các giá trị tiên lượng như tuổi, tiền căn sinh thiết, thể tích tuyến tiền liệt, PCA3, PSA và khám TT như sau:



**Biểu đồ 3.29: Mô hình hồi qui đa biến để tiên lượng khả năng sinh thiết dương tính**

Với mô hình hồi qui này, tính được diện tích dưới đường cong AUC của mô hình là 0,851, đây là kết quả rất khả quan để sử dụng trong chẩn đoán UTTL.



**Biểu đồ 3.30: Độ nhạy và độ đặc hiệu của mô hình hồi qui đa biến để tiên lượng khả năng sinh thiết dương tính**

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

### 4.1. BÀN LUẬN VỀ TUỔI

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới về PCA3 và UTTTL (Bảng 4.43), như vậy đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tương đồng về tuổi với các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới. Ngoài ra chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa hai nhóm có ung thư và không có ung thư. Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác, và trong các y văn về bệnh lý tuyến tiền liệt hay nói cách khác càng lớn tuổi nam giới càng dễ bị UTTTL.

**Bảng 3.43: So sánh về tuổi của các nghiên cứu về PCA3**

Nghiên cứu	Tuổi trung bình mẫu nghiên cứu	Khoảng tuổi	Tuổi trung bình trong nhóm ung thư	Tuổi trung bình trong nhóm không bị ung thư	P
Cao, 2011, [25]		50-82	68,42±0,63	67,78±0,96	0,566
Ochiai, 2011, [86]			68 (55–87)	64 (44–84)	0,038
De la Taille, 2011, [39]	63±7,6		64,8±7,8	61,8±7,2	<0,0001
Crawford, 2012, [35]	64,4±8,6		65,7±9,0	63,3±8,1	<0,0001
Ochiai, 2013, [85]	69	42–89	71 (49–88)	67 (42–89)	<0,001
Wei, 2014, [130]	62±8,0		62±8,0		<0,001
Cao, 2018, [26]	63	59–68	65 (59–69)	63 (59–68)	
Chúng tôi	68,54 ± 10,059	39-94	73,09 (55-86)	66,51 (39-94)	<0,001

## 4.2. THỂ TÍCH TUYẾN TIỀN LIỆT

Các nghiên cứu về ung thư tuyến tiền liệt ghi nhận tỉ lệ ung thư tăng ở nhóm bệnh nhân có thể tích tuyến tiền liệt nhỏ hơn 35ml và tỉ lệ ung thư thấp hơn ở bệnh nhân có thể tích bướu lớn hơn 35ml [69],[7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu về PCA3 và UTTL của các tác giả khác trên thế giới đều cho thấy thể tích tuyến tiền liệt trong nhóm ung thư đa số đều nhỏ hơn trong nhóm không có UTTL, tuy nhiên chỉ có tác giả Ochiai (2011) [86] và Cao (2018) [26] là thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê. (bảng 4.44).

**Bảng 3.44: So sánh thể tích tuyến tiền liệt của các nghiên cứu**

Tác giả	Thể tích TTL của mẫu nghiên cứu	Thể tích TTL của nhóm ung thư TTL	Thể tích TTL của nhóm không có ung thư	P
Roobol, 2010, [105]	44,6 (12,7-179)			
Schilling, 2010, [111]	44 (18-106)			
Ochiai, 2011, [86]		30,8 (13,5–105,0)	35,3 (18,0–96,2)	0,049
De la Taille, 2011, [39]	48,6 ± 21,9	53,1 ± 21,9	41,9 ± 17,2	> 0,05
Ochiai, 2013, [85]		38 (9,4–130)	29,1 (8,2–109)	>0,05
Cao, 2018, [26]	47,9 (33,8–64,0)	36,1 (28,7–49,6)	53,4 (37,6–74,6)	<0,001
Chúng tôi	48,11± 25,31 (11,79-201,64)	46,83	48,68	0,615

### 4.3. HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP KHÁM TT

Trước kỹ nguyên PSA, phương pháp khám TT là phương pháp duy nhất để phát hiện sớm UTTTL. Tuy nhiên phương pháp này phụ thuộc hoàn toàn vào kinh nghiệm của thầy thuốc và thường bỏ sót ung thư giai đoạn sớm. Giá trị chẩn đoán của khám TT trong các nghiên cứu về UTTTL khác nhau được mô tả trong Bảng 4.45, điều này cũng phù hợp với tính chất chủ quan của phương pháp thăm khám này. Do đó trong các hướng dẫn điều trị và y văn đều khuyến cáo kết hợp khám TT và PSA trong việc tầm soát UTTTL hiện nay.

**Bảng 3.45: Giá trị chẩn đoán của khám TT của các nghiên cứu**

Tác giả	Bình thường	Bất thường	P	AUC
De la Taille, 2011, [39]	2674 (81%)	508 (19%)	0,0001	
Crawford, 2012, [35]	1909 (96,7%)	63 (3,3%)	>0,05	
Wei, 2014, [130]	881 (84%)	141 (16%)		
Cao, 2018, [26]	255 (81,6%)	47 (18,4%)	0,48	0,52
Chúng tôi	176 (78,6%)	48 (21,4%)	<0,0001	0,701

Tỉ lệ bệnh nhân có bất thường khi khám TT của nghiên cứu chúng tôi tương đương với các tác giả khác tuy nhiên AUC cao hơn có thể là do giá trị trung bình của PSA cao hơn và bệnh nhân Việt Nam thường đi khám trễ hơn nên triệu chứng lâm sàng khá điển hình.

### 4.4. HIỆU QUẢ CỦA XÉT NGHIỆM PSA TOÀN PHẦN TRONG MÁU

PSA là loại glycoprotein được tế bào thượng mô tuyến tiền liệt tiết ra, có nồng độ cao trong tinh dịch, và di chuyển trong máu dưới dạng kết hợp hoặc không kết hợp. Nồng độ PSA trong máu thay đổi theo tuổi, màu da, và thể tích tuyến tiền liệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ PSA trong máu phụ thuộc vào tuổi và thể tích tuyến tiền liệt với p lần lượt là <0,0001 và 0,016 hay tuổi càng lớn và thể tích tuyến tiền liệt càng lớn thì PSA càng tăng.

Ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ PSA trong máu ở bệnh nhân có bất thường khi thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay cao hơn ở bệnh nhân có kết quả thăm khám tầm soát bình thường.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trị số PSA toàn phần trong máu giữa hai nhóm UTTTL và không có UTTTL cũng được ghi nhận ở đa số các nghiên cứu [41], [36], [103], [85], [118]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê.

Giá trị trung bình của PSA trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn với các tác giả khác là do bệnh nhân Việt Nam thường chưa có ý thức khám và tầm soát sức khỏe định kỳ nên thường đến khám trễ, khi bệnh đã ở giai đoạn muộn. Tuy nhiên cũng như các tác giả khác, nghiên cứu đều cho thấy PSA càng cao thì nguy cơ UTTTL càng tăng.

Giá trị PSA 4 ng/ml được sử dụng trong các hướng dẫn điều trị của châu Âu nói chung và Việt Nam nói riêng. Độ nhạy của các nghiên cứu thay đổi từ 61-95%, và độ đặc hiệu thấp từ 7-47%, AUC dao động từ 0,5115-0,7243. Độ nhạy và độ đặc hiệu và AUC của nghiên cứu chúng tôi khá cao so với các tác giả khác vì giá trị trung bình PSA trong nghiên cứu của chúng tôi cao, nguyên nhân đã lí giải trong phần trên (Bảng 4.46).

**Bảng 3.46: So sánh giá trị trung bình của PSA của các nghiên cứu**

Tác giả	Trung bình	Khoảng	p
Schilling, 2010, [112]	6,3	0,3-47	
De la Taille, 2011, [39]	5,9		0,0029
Crawford, 2012, [35]	8,0		0,0001
Roland, 2012, [104]	4,8	0,1-54,2	<0,0001
Ochiai, 2013, [85]	7,6	1,4-1908	< 0,001
Wei, 2014, [130]	8		0,003
Chúng tôi	38,33	0,63-323	<0,001

**Bảng 3.47: So sánh ngưỡng của PSA với các nghiên cứu**

	<b>Ngưỡng</b>	<b>Độ nhạy</b>	<b>Độ đặc hiệu</b>	<b>NPV</b>	<b>PPV</b>	<b>AUC</b>
Roobol, 2010, [105]	4,0	23,8%	80,5%		19,9%	0,581
Schilling, 2010, [112]	2,5	94%	7%	50%	57%	0,61
Rubio, 2011, [106]	4,0	87%	12%	63%	34%	0,532
Cao, 2011, [25]	4,0	95%	47%	84%	77%	0,566
Ochiai, 2011, [74]	5,8	86,6%	34,3%			0,7243
Roland, 2012, [104]	4,0	61%	47%			0,5115
Ochiai, 2013, [85]	4,0					0,583
Chúng tôi	4,0	100%	3,87%	0%	31,6%	0,866

Tuy nhiên, dựa trên kết quả xét nghiệm PSA và sinh thiết tuyến tiền liệt, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ sinh thiết dương tính tăng dần theo giá trị của PSA và trị số AUC của từng nhóm PSA < 4 ng/ml, PSA từ 4-10ng/ml, PSA từ 10-20ng/ml và PSA > 20 ng/ml lần lượt là x, 0,5, 0,434, 0,751. Với dữ liệu trên, ta thấy giá trị chẩn đoán và độ tin cậy của PSA cao nhất với điểm cắt là 20 ng/ml. Nghiên cứu của các tác giả khác cũng đưa ra số liệu về diện tích dưới đường cong AUC của PSA trong khoảng 4-10ng/ml là 0,52 [48], 0,557 [85], 0,53 [26].

Với giá trị PSA < 20 ng/ml, cần có một xét nghiệm khác có giá trị chẩn đoán cao hơn để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt.

#### 4.5. MẬT ĐỘ PSA (PSAD)

Một số nghiên cứu cũng đánh giá giá trị của mật độ PSA trong chẩn đoán UTTTL với điểm cắt là 0.15 như nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Ochiai và cs [85] cũng ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê về trị số mật độ PSA giữa hai nhóm UTTTL và không có UTTTL.

**Bảng 3.48: So sánh giá trị chẩn đoán của mật độ PSA với tác giả Ochiai [85]**

	<b>Trung bình</b>	<b>Khoảng</b>	<b>p</b>
Ochiai, 2013, [85]	0,36	0,03-80,84	< 0,001
Chúng tôi	1,0003	0,01-18,60	< 0,001

	<b>Ngưỡng</b>	<b>Độ nhạy</b>	<b>Độ đặc hiệu</b>	<b>AUC</b>
Ochiai, 2013, [85]	0,15			0,712
Chúng tôi	0,15	100%	20%	0,868

Giá trị trung bình của mật độ PSA trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn so với nghiên cứu của tác giả Ochiai (2013) [85] vì như đã lí giải là do bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có trị số PSA cao. Nguyên nhân này cũng lí giải tại sao diện tích dưới đường cong AUC của mật độ PSA trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn hẳn các nghiên cứu của tác giả Ochiai (2013). Tuy nhiên khi đánh giá diện tích dưới đường cong AUC của mật độ PSA trong từng nhóm PSA (PSA < 4 ng/ml, PSA từ 4-10ng/ml, PSA từ 10-20 ng/ml, PSA > 20ng/ml) ta có các giá trị lần lượt là x, 0,651, 0,569, 0,79. Như vậy mật độ PSA có hiệu quả chẩn đoán tương đối tốt trong nhóm PSA từ 4-10ng/ml và kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của các tác giả [39] và [85] với giá trị AUC lần lượt là 0,689 và 0,692.

#### 4.6. TỈ LỆ PHẦN TRĂM PSA TỰ DO TRÊN PSA TOÀN PHẦN

Theo y văn hay các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư TTL, PSA tự do chỉ được sử dụng khi PSA từ 4-10ng/ml để chọn lựa sinh thiết tuyến tiền liệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi cũng chỉ thực hiện xét nghiệm PSA tự do ở bệnh nhân có PSA toàn phần từ 4-10ng/ml và chúng tôi sử dụng ngưỡng 15% để quyết định chỉ định sinh thiết. Các giá trị chẩn đoán của phần trăm PSA tự do trên PSA toàn phần của chúng tôi được so sánh với các tác giả khác trong bảng sau:

**Bảng 3.49: So sánh giá trị chẩn đoán của mật độ PSA với các tác giả khác**

	<b>Ngưỡng</b>	<b>AUC</b>	<b>Độ nhạy</b>	<b>Độ đặc hiệu</b>
De la Taille, 2011, [39]	15%	0,606	90%	15%
Ferro, 2013, [48]	10%	0,62	90%	20%
Ochiai, 2013, [85]	15%	0,647		
Scattoni, 2013, [110]	15%	0,6	90%	32%
Chúng tôi	15%	0,755	100%	8,5%

Nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa có diện tích dưới đường cong AUC của mật độ PSA cao hơn các dữ liệu nghiên cứu khác, điều đó có thể là do số lượng bệnh nhân và số lượng bệnh nhân có kết quả sinh thiết dương tính trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi thấp. Tuy nhiên khi nhìn vào dữ liệu về độ nhạy và độ đặc hiệu ta điều nhận thấy độ đặc hiệu của tỉ lệ phần trăm PSA tự do và PSA toàn phần rất thấp, nên cần có một xét nghiệm có độ đặc hiệu cao hơn.

#### 4.7. GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA PCA3

Khi bắt đầu xuất hiện, PCA3 được sử dụng trong các nghiên cứu đầu tiên để giúp xác định chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt lại ở nam giới có nguy cơ cao bị UTTL mà những kết quả sinh thiết trước đó âm tính. Sau đó, nhiều nghiên cứu lâm sàng khác đã nghiên cứu trên cả những bệnh nhân sinh thiết

tuyến tiền liệt lần đầu tiên và cho thấy điểm số PCA3 có ý nghĩa và liên quan tới nguy cơ sinh thiết dương tính. Điểm số PCA3 tăng liên quan hằng định đến khả năng cao bị UTTTL. Xu hướng hiện nay trên thế giới ở các nghiên cứu về PCA3 là chứng minh sự ưu việt của PCA3 so với PSA về độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính dù cho độ nhạy có thể thấp hơn.

Dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy điểm số PCA3 hoàn toàn độc lập với thể tích tuyến tiền liệt (hệ số  $r = 0,132$ ,  $p = 0,049$ , độ tin cậy 95%) [50], [56], [115].

### *Ngưỡng tối ưu của PCA3*

Đối với các xét nghiệm chẩn đoán, độ chính xác hay giá trị chẩn đoán của các xét nghiệm phụ thuộc vào đường cong ROC hay diện tích dưới đường cong AUC và độ nhạy, độ đặc hiệu của từng xét nghiệm. Do vậy hầu hết các nghiên cứu về PCA3 đều thực hiện so sánh trực tiếp các giá trị này của xét nghiệm PCA3 với xét nghiệm PSA toàn phần trong máu.

Tuy nhiên để đánh giá được độ nhạy và độ đặc hiệu cần biết được ngưỡng hay điểm cắt của xét nghiệm đó. Một trong những nghiên cứu lâm sàng đầu tiên với 226 bệnh nhân sinh thiết lại ở Mỹ, sử dụng ngưỡng PCA3 là 35 cho thấy PCA3 tốt hơn PSA về tiên lượng kết quả sinh thiết [77]. Năm 2008, Deras và cộng sự chứng minh trong một nghiên cứu tiên cứu trên 570 bệnh nhân là PCA3 có giá trị tương đương ở nhóm sinh thiết lần đầu hay sinh thiết lại, AUC khoảng 0.70 [37]. Kể từ đó điểm cắt 35 được sử dụng trong nhiều nghiên cứu về PCA3.

Ngưỡng của điểm số PCA3 vẫn còn khá tranh cãi. Một số nghiên cứu sử dụng ngưỡng  $PCA3 \geq 35$ , trong khi số khác sử dụng giá trị  $\leq 35$ . Một số nghiên cứu gần đây cho thấy điểm số PCA3 là 35 đem lại một cân bằng tối ưu giữa độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTTTL với độ chính xác cao

hơn tỉ lệ phần trăm PSA tự do/PSA toàn phần (ngưỡng là 25%); mặt khác ngưỡng PCA3 thấp hơn là 25 có thể tiên lượng được độ ác tính của UTTTL.

**Bảng 3.50: So sánh độ giá trị chẩn đoán (độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC) của PSA toàn phần (ngưỡng 4ng/ml) và PCA3 (ngưỡng 35) với các nghiên cứu khác**

	PSA toàn phần			PCA3		
	<i>AUC</i>	<i>Độ nhạy</i>	<i>Độ đặc hiệu</i>	<i>AUC</i>	<i>Độ nhạy</i>	<i>Độ đặc hiệu</i>
Rubio, 2011, [106]	0,532	87%	12%	0,672	85%	33%
Adam, 2011, [4]	0,8443			0,7054	77,7%	50%
Cao, 2011, [25]	0,566			0,739		
Ochiai, 2011, [86]	0,7243	88,6%	34,3%	0,8507	88,6%	70,1%
Crawford, 2012, [35]	0,569			0,706		
Roland, 2012, [104]	0,512	65%	39%	0,726	62%	75%
Chúng tôi	0,866	100%	3,87%	0,767	65,21%	76,13%

Một nghiên cứu hệ thống năm 2020 từ 452 nghiên cứu lớn nhỏ về PCA3 từ trước đến nay trên thế giới đã chấp nhận PCA3 là một chất đánh dấu ung thư có giá trị giúp phân biệt người mắc UTTTL và người khỏe mạnh với AUC là 0,76 (072-0,79; 95% CI) [132].

Trong đa số các nghiên cứu về PCA3 hiện nay, PCA3 đều có diện tích dưới đường cong AUC cao hơn PSA toàn phần, chứng tỏ PCA3 được chứng minh tốt hơn PSA trong việc chẩn đoán UTTTL. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, diện tích dưới đường cong AUC của PSA khá cao và cao hơn AUC của PCA3, điều này là do mẫu nghiên cứu của chúng tôi có gần 50% bệnh nhân có trị số PSA cao > 20 ng/ml (92/224 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 44,64%) và trung bình PSA của mẫu nghiên cứu cũng cao so với các nghiên

cứu so sánh khác (38,33 ng/ml). Tuy nhiên khi so sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của PSA ta nhận thấy với ngưỡng 4ng/ml, độ nhạy rất cao nhưng độ đặc hiệu rất thấp, trong khi đó độ đặc hiệu của PCA3 ở ngưỡng 35 cũng có trị số cao trên 50%.

Các giá trị về độ nhạy, độ đặc hiệu của PCA3 trong nghiên cứu của chúng tôi với ngưỡng PCA3 là 35 đều tương đương với các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới mặc dù chúng tôi sử dụng bộ kit hóa chất khác (Affinity Script QPCRc DNA Synthesis Kit, Agilent Technologies, Mỹ) cho qui trình phiên mã ngược. Tuy nhiên chúng tôi cũng thử sử dụng phương pháp tìm điểm cắt tối ưu mục đích tìm điểm cắt tốt nhất khi sử dụng bộ kit này và với người Việt Nam. Điểm cắt tối ưu của PCA3 trong nghiên cứu của chúng tôi là 55,5, với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 62,32% và 86,45%.

#### ***Giá trị của PCA3 theo từng nhóm PSA***

Trong y văn và lâm sàng chúng ta thường thấy PSA cao có giá trị tiên đoán bệnh chính xác, điều này cũng được chứng minh trong nghiên cứu chúng tôi. PSA có diện tích dưới đường cong AUC cao nhất trong nhóm bệnh nhân có PSA > 20 ng/ml (AUC = 0,751) và cao hơn hẳn các nhóm còn lại. Tuy nhiên giá trị chẩn đoán của PCA3 cũng rất tốt trong nhóm bệnh nhân này (AUC = 0,810) cao hơn cả PSA, nguy cơ lỗi sinh thiết dương tính tăng 4,79 và PCA3 lại được chứng minh hoàn toàn độc lập với thể tích tuyến tiền liệt. Như vậy trong những trường hợp bệnh nhân có PSA > 20 ng/ml, có thể tích tuyến tiền liệt lớn PCA3 là xét nghiệm rất đáng tin cậy để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt. Tỷ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng PCA3 là 85,71%.

Đối với PSA < 20 ng/ml, đặc biệt là nhóm PSA từ 4-10 ng/ml, giá trị chẩn đoán của PSA rất thấp, điển hình là trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận diện tích dưới đường cong AUC của PSA từ 4-10 ng/ml và 10-20 ng/ml lần lượt là 0,50 và 0,434. Như đã biết, đối với một xét nghiệm chẩn

đoán, diện tích dưới đường cong AUC của xét nghiệm phải đạt từ 0,6 trở lên thì xét nghiệm mới có giá trị và nên được sử dụng.

Vì lí do đó, có khá nhiều nghiên cứu đã tập trung vào việc so sánh giá trị chẩn đoán của PCA3 với tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần và mật độ PSA trong nhóm bệnh nhân trong vùng xám (vùng có PSA từ 4-10 ng/ml).

Haese và cộng sự nhấn mạnh rằng điểm số PCA3 với ngưỡng là 35 có độ chính xác cao hơn tỉ lệ giữa phần trăm PSA tự do và PSA toàn phần với ngưỡng là 25% [57].

Một nghiên cứu khác khẳng định giá trị chẩn đoán cao hơn ở nhóm bệnh nhân có tỉ lệ phần trăm PSA tự do và toàn phần vào khoảng 10-20% và AUC là 0,712 [95]. Nguy cơ các lỗi sinh thiết dương tính tăng 4,5 khi PCA3 lớn hơn 25 ( $p < 0,001$ ). Chỉ 9% đàn ông có PCA3 < 25 có ung thư trên các mẫu sinh thiết. Ở nhóm bệnh nhân có tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần < 10%, giá trị chẩn đoán của PCA3 vẫn có nhưng giới hạn so với tỉ lệ phần trăm PSA tự do/PSA toàn phần. Đặc biệt là giá trị tiên đoán âm tính chỉ 69% đối với ngưỡng PCA3 là 35.

Không giống như tỉ lệ phần trăm PSA tự do/PSA toàn phần, các phân tích đều cho thấy PCA3 hoàn toàn độc lập với thể tích tuyến tiền liệt nên không gặp khó khăn khi sử dụng điểm số PCA3 trong trường hợp tuyến tiền liệt quá lớn. De la Taille và cs phân tích giá trị của PCA3 trước khi thực hiện sinh thiết ở một nghiên cứu bệnh chứng đa trung tâm gồm 516 bệnh nhân (giá trị PSA từ 2,5-10 ng/ml) [39]. Trung bình của PCA3 cao hơn ở bệnh nhân có mẫu sinh thiết dương tính (70 so với 31,  $p < 0,001$ ) không phụ thuộc theo kết quả PSA, thể tích và tuổi. Sử dụng ngưỡng PCA3 là 35 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 0,64 và 0,76. Nghiên cứu này cho thấy giá trị tiên đoán kết quả sinh thiết của PCA3 (AUC 0,787) cao hơn PSA, tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần và mật độ PSA (AUC 0,564; 0,594 và 0,684).

Một nghiên cứu khác từ Áo (2013) ở 300 bệnh nhân có PSA từ 4-10 ng/ml cũng cho thấy giá trị tiên đoán kết quả sinh thiết của PCA3 (AUC = 0,73) cao hơn hẳn PSA (AUC = 0,52) và phần trăm PSA tự do/PSA toàn phần (AUC = 0,62) [48].

Đối với nghiên cứu của chúng tôi, có 55 bệnh nhân có PSA từ 4-10ng/ml, và AUC của PCA3, PSA toàn phần, tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần và mật độ PSA lần lượt là 0,495; 0,5; 0,736; 0,651. Giá trị tiên đoán kết quả sinh thiết của tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể là do các nghiên cứu khác quyết định sinh thiết với PSA > 4 ng/ml, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các trường hợp sinh thiết trong nhóm PSA từ 4-10ng/ml có tỉ lệ phần trăm PSA tự do trên PSA toàn phần < 15%. Giá trị tiên đoán dương tính của PCA3 trong nghiên cứu của chúng tôi rất thấp có thể là do cỡ mẫu và tỉ lệ sinh thiết dương tính thấp 2/55 chiếm 3,63%. Tuy nhiên một chỉ số khả quan trong nghiên cứu của chúng tôi là nếu sử dụng thêm PCA3 thì số trường hợp tránh sinh thiết là 92,16% trong khi đó chỉ bỏ sót 3,63% sinh thiết dương tính. Với các số liệu thu được, so sánh với các kết quả của các tác giả khác chúng tôi nhận thấy PCA3 cũng có vai trò tuy giới hạn trong nhóm bệnh nhân có PSA từ 4-10 ng/ml. Để có những kết luận chính xác hơn do vậy cần có một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn tập trung trong nhóm bệnh nhân này.

Chúng tôi không tìm được các nghiên cứu về PCA3 tập trung vào nhóm PSA từ 10-20 ng/ml, tuy nhiên từ các số liệu của chúng tôi cho thấy đây lại là nhóm có giá trị tiên đoán dương tính của PSA là thấp nhất 0,434. Ngoài ra đây là nhóm lại không sử dụng thêm được các xét nghiệm khác để hỗ trợ chẩn đoán như tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần hay mật độ PSA. Giá trị tiên đoán dương tính của PCA3 trong nhóm này cao hơn hẳn PSA, AUC = 0,614, nguy cơ các lỗi sinh thiết dương tính cao hơn 2,5 lần, và tỉ lệ tránh được sinh

thiết khi sử dụng thêm xét nghiệm PCA3 là 79,66%. Tuy kết quả này chưa phải là quá khả quan nhưng cho thấy PCA3 cũng là xét nghiệm hỗ trợ trong quyết định sinh thiết ở nhóm bệnh nhân có PSA từ 10-20 ng/ml khi giá trị chẩn đoán của PSA khá thấp.

### ***PCA3 làm giảm tỉ lệ sinh thiết không cần thiết***

Một nghiên cứu tiền cứu lớn khác được công bố năm 2012 và bao gồm 1962 bệnh nhân nam có PSA tăng hay bất thường khám TT trước khi sinh thiết [35]. Các dữ liệu xác định mối tương quan giữa điểm số PCA3 và UTTTL và chứng minh rằng cho việc sử dụng ngưỡng PCA3 35 trước khi quyết định sinh thiết có thể tránh số lượng sinh thiết không cần thiết (77% tỉ lệ giảm sinh thiết). Tuy nhiên số lượng bỏ sót ung thư sẽ tăng từ 17 đến 413 trường hợp trong nghiên cứu này. Chỉ có ngưỡng PCA3 thấp là 10 có thể làm giảm 35% số trường hợp sinh thiết dương tính giả mà không làm tăng số lượng âm tính giả (5,6%).

Với ngưỡng tối ưu là 55,5 trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tránh sinh thiết của PCA3 trong từng nhóm PSA từ 4-10 ng/ml, 10-20 ng/ml và >20 ng/ml lần lượt là 92,16%, 79,66% và 85,71% với số lượng bỏ sót ung thư lần lượt là 3,63%, 8,45%, 6,52%. Tỉ lệ bỏ sót ung thư trong nhóm PSA từ 4-10 ng/ml là rất thấp trong khi tỉ lệ tránh sinh thiết khá cao. Đây là một kết quả khá khả quan trong việc sử dụng PCA3 để hỗ trợ quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt.

### ***Giá trị của PCA3 trong nhóm sinh thiết lần đầu***

Wei và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu tiền cứu lớn trên 859 đàn ông Mỹ chưa được sinh thiết trong vòng 6 tháng, sử dụng điểm số PCA3 để tiên lượng kết quả sinh thiết [130]. Ở nhóm bệnh nhân sinh thiết lần đầu, giá trị tiên đoán dương tính của PCA3 là 80% (95% CI 72-86%). Với ngưỡng PCA3 là 60, độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm lần lượt là 42% và 91%.

Auprich và cộng sự lạc quan hơn khi cho rằng điểm số PCA3 có thể tránh việc sinh thiết lại lần đầu tiên ở 72,2% bệnh nhân (AUC 0,80) và tốt hơn tốc độ tăng PSA, PSA toàn phần và PSA tự do [11]. Trong một chương trình tầm soát ung thư, các tác giả cũng cho rằng việc sử dụng PCA3 như là một dấu ấn thứ hai bên cạnh PSA có thể giúp tránh được ít nhất 50% trường hợp sinh thiết không cần thiết [106].

Trong nghiên cứu của chúng tôi với ngưỡng PCA3 là 55,5, giá trị tiên đoán dương tính của PCA3 là 70%, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 63,64% và 87,6%. Diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 trong nhóm này là 0,756 cao hơn hẳn so với tỉ trọng của PSA và PSA toàn phần với diện tích dưới đường cong AUC lần lượt là 0,409; 0,512. Khi sử dụng ngưỡng PCA3 là 55,5, tỉ lệ tránh sinh thiết là 87,29%.

Tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có điểm số PCA3 cao không được chẩn đoán một cách hệ thống là mắc bệnh UTTTL. Trong số các bệnh nhân có điểm số PCA3 > 100 và phải sinh thiết tuyến tiền liệt lại, chỉ có 30% bệnh nhân được phát hiện UTTTL, hay 54% theo Deras [40] và 47% theo Van Gils [125]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự, có 36 bệnh nhân có PCA3 > 100 tuy nhiên có tới 25% (9/36) bệnh nhân có kết quả sinh thiết âm tính. Chưa có một lý giải rõ ràng về hiện tượng này, tuy nhiên có một giải thích có thể chấp nhận được là do có thể sinh thiết bỏ sót vùng ung thư. Để loại bỏ khả năng này, cần có nghiên cứu theo dõi các trường hợp này và sinh thiết lại vài tháng sau đó nếu PCA3 vẫn tiếp tục cao trên 100 và cần nghiên cứu có số lượng lõi sinh thiết nhiều hơn.

Gần đây, Chevil và cộng sự tiếp tục chứng minh PCA3 là phương tiện hữu ích để xác định bệnh nhân có nguy cơ UTTTL trước khi sinh thiết lần đầu ở một nghiên cứu rất lớn trên 3073 bệnh nhân [31]. Vedder và cộng sự gần đây đã nghiên cứu chức năng hỗ trợ của PCA3 trong nghiên cứu ngẫu nhiên

để tầm soát nguy cơ UTTTL ở châu Âu [127]. Nghiên cứu cho thấy điểm số PCA3 cải thiện tính chính xác phát hiện UTTTL ở bệnh nhân chưa tầm soát của các toán đồ so với khi không sử dụng. Tuy nhiên, một nghiên cứu đa trung tâm gần đây đã thực hiện so sánh trực tiếp giữa PCA3 và PHI (Prostate Health Index), Scattoni và cộng sự thấy PCA3 có AUC thấp hơn (0,59). Hơn nữa họ cũng thấy rằng điểm số PCA3 không tiên lượng chính xác các toán đồ có sử dụng PHI, điều này cho thấy xét nghiệm này có mối tương quan tốt hơn trong quyết định sinh thiết [110].

### ***Giá trị của PCA3 trong trường hợp sinh thiết lại***

Điểm số PCA3 liên quan rõ ràng đến khả năng sinh thiết dương tính và không liên quan đến số lần sinh thiết trước đó. Năm 2008, Deras và cộng sự chứng minh trong một nghiên cứu tiền cứu trên 570 bệnh nhân là PCA3 có giá trị tương đương ở nhóm sinh thiết lần đầu hay sinh thiết lại, AUC khoảng 0,70 [40]. PCA3 hoàn toàn độc lập với thể tích tuyến tiền liệt và được thêm vào các yếu tố đánh giá nguy cơ ban đầu như PSA, thể tích tuyến tiền liệt và kết quả thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay qua ngả trực tràng [40]. Các nghiên cứu khác chỉ gồm bệnh nhân có kết quả sinh thiết âm tính trước đó. Vì vậy bằng chứng từ các nghiên cứu ở châu Âu và Mỹ đã cho thấy PCA3 ở bất cứ ngưỡng nào đều giúp tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTTTL ở bệnh nhân đã từng có sinh thiết tuyến tiền liệt trước đó [57],[77],[52].

Wei và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu tiền cứu lớn trên 859 đàn ông Mỹ chưa được sinh thiết trong vòng 6 tháng, sử dụng điểm số PCA3 để tiên lượng kết quả sinh thiết [130]. Khoảng 1/3 bệnh nhân có tiền căn sinh thiết âm tính trước đó. Ở nhóm bệnh nhân đã có sinh thiết trước đó, ngưỡng 20 được sử dụng để cân nhắc trước khi quyết định sinh thiết lại có thể giúp tránh tỉ lệ sinh thiết không cần thiết là 8%. Khi này, giá trị tiên đoán âm tính

là 88% với độ nhạy là 0,76. Khi kết hợp điểm PCA3 với các công cụ đánh giá nguy cơ UTTTL, diện tích dưới đường cong AUC tăng từ 0,68 lên 0,79.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị chẩn đoán của PCA3 trong nhóm sinh thiết lại thấp hơn so với trong nhóm sinh thiết lần đầu (AUC =0,697) tuy nhiên vẫn cao hơn các xét nghiệm khác như mật độ PSA và PSA toàn phần và tỉ lệ tránh sinh thiết vẫn cao 80,65%. Như vậy giá trị chẩn đoán của PCA3 tuy thấp hơn trong nhóm sinh thiết lần đầu nhưng cũng khác biệt so với PSA toàn phần.

Auprich và cộng sự [12] cho rằng khả năng tránh việc sinh thiết của điểm số PCA3 giảm dần khi bệnh nhân được sinh thiết lần thứ 2 và thứ 3.

Điểm số PCA3 cao không được chẩn đoán một cách hệ thống là mắc bệnh UTTTL. Điều này cũng đúng với nhóm đã từng có sinh thiết tuyến tiền liệt trước đó. Trong một nghiên cứu theo dõi ở các bệnh nhân nam có 2 lần sinh thiết âm tính và điểm số PCA3 luôn cao > 20, tỉ lệ sinh thiết dương tính là 55% so với bệnh nhân có PCA3 thấp [35].

### ***Giá trị tiên lượng của PCA3 – Liên quan đến độ ác tính của ung thư***

Một nghiên cứu đầu tiên trên 24 bệnh nhân được điều trị bằng cắt tuyến tiền liệt tận gốc đã không thành công trong việc phát hiện bất cứ khác biệt về thể tích ung thư hay độ biệt hóa của bướu [18]. Sau đó nghiên cứu của Haese và cộng sự cho thấy bệnh nhân nam có kết quả sinh thiết là điểm Gleason từ 7 trở lên có điểm PCA3 cao hơn có ý nghĩa so với ung thư với Gleason 6 [57]. Kết quả này được khẳng định bằng một nghiên cứu với số bệnh nhân sinh thiết lần đầu khá lớn [39]. Điểm số PCA3 liên quan đến độ biệt hóa của bướu và phần trăm mẫu sinh thiết dương tính. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại thất bại trong việc chứng minh sự khác biệt về điểm số PCA3 trên nhóm có Gleason 6 so với nhóm Gleason 7 hay lớn hơn [39], [77]. Trong một nghiên cứu lớn nhất ở bệnh nhân sinh thiết lần đầu, Chevli và cộng sự chứng

minh mối tương quan giữa PCA3 và độ biệt hóa của UTTTL [31]. Trong nghiên cứu đó, PCA3 trung bình là 47,5 và 58,5 lần lượt ở nhóm bệnh nhân có Gleason 6 hay từ 7 trở lên. Khi thống kê đa tham số, PCA3 có liên quan có ý nghĩa với UTTTL và ung thư có độ ác tính cao sau khi đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác như tuổi, PSA, khám TT và tiền căn gia đình. Tuy nhiên, khi sử dụng phân tích ROC cho thấy PCA3 không ưu việt hơn PSA để xác định UTTTL có độ ác tính cao (AUC = 0,682 so với 0,679,  $p = 0,702$ ) mà chỉ tiên lượng được UTTTL (AUC = 0,697 so với 0,599;  $p < 0,01$ ). Trong nghiên cứu của chúng tôi, PCA3 cũng không có khác biệt giữa hai nhóm Gleason  $> 7$  và  $< 7$ , điều đó chứng tỏ PCA3 không dùng để tiên lượng mức độ ác tính trong ung thư TTL.

Vì vậy PCA3 gần như không được xem là yếu tố tiên lượng điểm số Gleason trong tất cả nghiên cứu.

Tuy nhiên PCA3 thấp có ý nghĩa trong tiên lượng UTTTL có nguy cơ thấp. Whitman và cộng sự tìm thấy mối liên hệ giữa PCA3 và khả năng di căn ra ngoài tuyến tiền liệt trong khi Nakanishi và cộng sự chứng minh được mối liên quan có ý nghĩa giữa PCA3 và Gleason cao [80], [131]. Hessels và cộng sự lại không tìm thấy sự liên quan giữa tính chất bướu và điểm số PCA3 tuy nhiên dữ liệu thu thập từ bệnh nhân không điển hình (40% bệnh ở giai đoạn pT3 và chỉ có 10 trường hợp ung thư có thể tích  $< 0,5\text{cm}^3$ ). Vì vậy các tác giả nhấn mạnh rằng nghiên cứu lớn hơn có thể giúp phân biệt được giá trị tiên lượng của PCA3 với các yếu tố phụ khác, đặc biệt trong nghiên cứu ở bệnh nhân có nguy cơ thấp. Thật vậy, điểm số PCA3 thấp dường như liên quan có ý nghĩa với không có bướu hay thể tích bướu nhỏ trên các mẫu cắt tuyến tiền liệt tận gốc. Điều này được Ploussard và cộng sự chứng minh ở nghiên cứu trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thấp được điều trị bằng phương pháp theo dõi sát và cắt tuyến tiền liệt tận gốc [95]. Trong nghiên cứu này ở 106

bệnh nhân có UTTTL nguy cơ thấp, tác giả thấy điểm số PCA3 có liên quan chặt chẽ với thể tích bướu ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,409$ ). Trung bình PCA3 cao hơn ở bệnh nhân có bệnh ở giai đoạn T3-4 và/hoặc giai đoạn 4, so với các trường hợp bệnh nhẹ hơn (62,5 so với 51,5,  $p = 0,378$ ) và trong trường hợp thể tích bướu  $\geq 0,5$  cm<sup>3</sup> (58,7 so với 38,3,  $p = 0,142$ ). Tuy nhiên các khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên khi đánh giá UTTTL theo tiêu chuẩn Epstein, PCA3 có ý nghĩa trong việc tiên lượng độ ác thấp (bướu giới hạn trong tuyến tiền liệt, Gleason 4 hay 5, thể tích bướu  $< 0,5$  cm<sup>3</sup>). Trung bình PCA3 là 60,1 so với 29,3 ở nhóm có độ ác cao và thấp ( $p < 0,001$ ). Do vậy, việc sử dụng ngưỡng 25 của PCA3 dùng để loại trừ UTTTL độ ác cao. Trong phân tích đa tham số cho mỗi tiêu chuẩn để theo dõi sát bao gồm tiêu chuẩn sinh thiết, PCA3, MRI, mật độ PSA, điểm số PCA3 vẫn có giá trị tiên lượng độc lập để tiên lượng UTTTL độ ác thấp và thể tích bướu  $< 0,5$  cm<sup>3</sup>. Nguy cơ có ung thư  $\geq 0,5$  cm<sup>3</sup> và/hoặc UTTTL độ ác cao tăng gấp 3 lần khi PCA3  $\geq 25$  so với  $< 25$  trong nghiên cứu ở bệnh nhân UTTTL nguy cơ thấp, điều này giúp chọn lựa bệnh nhân để theo dõi sát.

Các mối tương quan giữa PCA3 và thể tích bướu nhỏ được khẳng định bởi một nghiên cứu khác ở châu Âu [11]. Tổng cộng có 160 bệnh nhân được xét nghiệm PCA3 trước phẫu thuật và đánh giá thể tích tuyến tiền liệt sau khi cắt tuyến tiền liệt tận gốc. Như các phát hiện trước đây, điểm số PCA3 thấp hơn có ý nghĩa trong trường hợp bướu nhỏ và độ ác thấp. Giá trị tiên lượng độc lập của PCA3 được chứng minh cải thiện AUC có ý nghĩa khi thêm PCA3 vào các yếu tố nguy cơ lâm sàng tiêu chuẩn. Tuy nhiên, ngay cả khi điểm số PCA3 cao hơn khi bệnh tiến triển thì giá trị của nó cũng không giúp tiên lượng khả năng xâm lấn ra ngoài tuyến tiền liệt và xâm lấn túi tinh. Gần đây, Cantiello và cộng sự cho rằng PCA3 làm tăng 17% độ chính xác của tiêu chuẩn Epstein để tiên lượng khả năng ung thư có độ ác thấp so với các giá trị

công bố trước đó ( $AUC=0,77$ ) [24]. Dữ liệu lâm sàng từ hai nghiên cứu đa trung tâm ở châu Âu cũng khẳng định các số liệu này [126]. Các tác giả đề nghị ngưỡng 20 của PCA3 có giá trị cao nhất và an toàn nhất để chọn lựa bệnh nhân trong nhóm theo dõi sát. Tuy nhiên các giá trị hỗ trợ của PCA3 vẫn còn không chắc chắn khi thêm vào giá trị của MRI đa tham số để phân biệt với UTTTL độ ác cao [96].

### ***Giá trị của PCA3 trong các toán đồ tiên lượng***

Mặc dù có nhiều kết quả nghiên cứu khác nhau nhưng PCA3 vẫn được xem là một xét nghiệm có ích để phát hiện UTTTL. Điều này dẫn tới nhiều tác giả đã đưa PCA3 vào toán đồ để đánh giá UTTTL. Năm 2008, Ankertst và cộng sự [9] đưa PCA3 vào phép tính nguy cơ UTTTL (PCPT: Prostate Cancer Prevention Trial), dựa trên PSA toàn phần, khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay qua ngã trực tràng, tiền căn UTTTL trong gia đình, tiền căn sinh thiết tuyến tiền liệt trước đó, tuổi, sắc tộc. AUC của phép tính nguy cơ có hay không có PCA3 là 0,696 và 0,653.

Chun và cộng sự (2009) [33] đã quan sát thấy PCA3 là một yếu tố tiên lượng độc lập trong việc phát hiện UTTTL và phát triển một toán đồ đưa xét nghiệm này vào các biến số khác bao gồm tuổi, PSA, khám tuyến tiền liệt ngón tay, thể tích tuyến tiền liệt và tiền căn sinh thiết. Nghiên cứu này dựa trên 809 bệnh nhân trong hai nghiên cứu tiên cứu đa trung tâm ở châu Âu và Mỹ đã kết luận rằng việc đưa PCA3 vào mô hình có tuổi, PSA, khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay, thể tích tuyến tiền liệt và tiền căn sinh thiết trước đó làm cải thiện kết quả tiên lượng có ý nghĩa thống kê. Tác giả đạt được độ tiên lượng chính xác nhất khi sử dụng ngưỡng PCA3 là 17, làm tăng AUC từ 0,679 lên 0,725 ngay cả nếu giá trị p có ý nghĩa là 0,04. Ngoài ra, AUC là 0,713 với ngưỡng PCA3 là 24 và 35 nhưng không có khác biệt với mô hình chuẩn.

Năm 2010, Auprich và cộng sự [11] sử dụng toán đồ của Chun để thực hiện nghiên cứu trên 621 bệnh nhân Châu Âu có 75% đã có sinh thiết trước đó. Kết quả cũng cho thấy toán đồ của Chun có độ chính xác cao và an toàn khi sử dụng trong dân số châu Âu. Sau đó, Perdonà và cộng sự [92] đánh giá trên 280 bệnh nhân về tính chính xác của toán đồ Chun và phép tính nguy cơ PCPT với PCA3. Tác giả thấy rằng AUC của PCA3 cao hơn hai mô hình dự đoán đa biến trên (0,873 của PCA3 so với 0,796 của PCPT và 0,715 của Chun) và có ít khác biệt với tương quan nếu bệnh nhân có tiền căn sinh thiết tuyến tiền liệt trước đó hay không.

Gần đây hơn, Hansen và cộng sự [59] đã phát triển một toán đồ PCA3 hướng dẫn sinh thiết ban đầu dựa trên 772 bệnh nhân sinh thiết do có PSA cao hay nghi ngờ khi thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay qua ngã trực tràng từ hai nghiên cứu tiên cứu đa trung tâm ở châu Âu và Mỹ. Toán đồ này bao gồm tuổi, PSA, kết quả thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay, thể tích tuyến tiền liệt, PCA3 cho khả năng tiên đoán chính xác AUC là 0,807, tăng độ chính xác lên 7,1% so với mô hình không có PCA3. Điểm số PCA3 được khuyến cáo sử dụng trong toán đồ này là 21, hiệu quả hơn với ngưỡng là 35. Áp dụng toán đồ này giúp tránh được 207 trường hợp sinh thiết âm tính mặc dù bỏ sót 41 trường hợp UTTTL nhưng chỉ có 3 trường hợp có độ ác tính cao.

Ahmed E. và cộng sự [6] đã xây dựng hai mô hình hồi qui đa biến để tiên lượng khả năng UTTTL và độ ác tính cao trên 3675 bệnh nhân có PSA  $\leq 20$ ng/ml. AUC của hai mô hình này lần lượt là 0,742 và 0,768.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, do sử dụng bộ kit khác để phát hiện điểm số PCA3 và theo tính toán ở trên, ngưỡng tối ưu của PCA3 là 55,5. Do đó chúng tôi đã xây dựng mô hình hồi qui đa biến với các biến số như tuổi, tiền căn sinh thiết, thể tích tuyến tiền liệt, PSA toàn phần, PCA3, kết quả thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay và so sánh với mô hình chuẩn không

có PCA3. Khi thực hiện phân tích hồi qui đa biến nhị phân, chúng tôi ghi nhận độ chính xác của mô hình có PCA3 cao hơn mô hình chuẩn 86,2%-90,2% so với 82,1%. Và trong các mô hình dự đoán sử dụng điểm PCA3 liên tục, ngưỡng PCA3 25, ngưỡng PCA3 35 và ngưỡng PCA3 55,5 thì chúng tôi nhận thấy mô hình dự đoán có độ chính xác cao nhất với ngưỡng PCA3 bằng 55,5. So sánh với độ chính xác của xét nghiệm PCA3 việc sử dụng toán đồ có PCA3 với ngưỡng 55,5 giúp làm tăng diện tích dưới đường cong AUC từ 0,767-0,851, tăng 11%. Như vậy, tuy diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 không quá cao, nhưng khi kết hợp trong toán đồ vừa xây dựng, khả năng tiên đoán chính xác của toán đồ đã được cải thiện rõ ràng và hứa hẹn có thể được áp dụng trên lâm sàng hiện nay.

#### ***Giá trị của PCA3 trong theo dõi chủ động***

PCA3 còn được sử dụng như một dấu ấn có lợi để cải thiện việc lựa chọn bệnh nhân vào chương trình theo dõi chủ động bằng cách xác định những trường hợp UTTTL nguy cơ thấp. Trong những trường hợp cắt tuyến tiền liệt tận gốc, điểm số PCA3 là yếu tố độc lập với thể tích bướu nên được xem là yếu tố tiên lượng bệnh tiến triển quan trọng.

Nghiên cứu đầu tiên đánh giá vai trò của PCA3 trong chương trình theo dõi chủ động đã thất bại trong việc đánh giá nguy cơ sinh học và tiến triển lâm sàng ở bệnh nhân [123]. Ngoài ra trong một cập nhật gần đây tại chương trình theo dõi của bệnh viện Johns Hopkins Hospital, sau 6 năm theo dõi, các tác giả nhận thấy những bệnh nhân nam được đánh giá lại giai đoạn bệnh bằng sinh thiết có trung bình PCA3 ban đầu cao hơn cũng như các giá trị PCA3 sau đó (48,0 so với 24,5,  $p=0,007$ ) [124]. Khi sử dụng mô hình hồi qui đa biến bao gồm tuổi, yếu tố nguy cơ, mật độ PSA, xét nghiệm PCA3 đầu tiên vẫn có giá trị giúp đánh giá lại giai đoạn bệnh và chọn lựa bệnh nhân lý tưởng cho chương trình theo dõi chủ động và làm giảm tỉ lệ điều trị không phù hợp.

Tuy nhiên sự thay đổi của điểm số PCA3 không có giá trị trong công cụ tiên lượng, và không đem lại khác biệt về kết quả sinh thiết.

PCA3 (cùng với TMPRSS2:ERG) cũng được đánh giá là dấu ấn tiên lượng trong chương trình theo dõi chủ động trong một nghiên cứu Canary Prostate Active Surveillance Study [74]. Nghiên cứu trên 387 bệnh nhân nam và các tác giả thấy rằng điểm số PCA3 liên quan có ý nghĩa đến điểm số Gleason khi sinh thiết và thể tích bướu. Phân tích hồi qui đơn biến trên PCA3 cho thấy PCA3 có đóng góp vào nguy cơ chung của bệnh tiến triển. Nguy cơ sinh thiết dương tính khi có điểm PCA3 cao cao gấp 1,4 lần bình thường (OR = 1,41; 95% CI 1,07–1,85; p = 0,01) và cao gấp 1,67 lần khi đánh giá trong những trường hợp ung thư có điểm Gleason từ 7 trở lên.

Tuy nhiên, PCA3 không tốt hơn PSA toàn phần trong việc dự đoán thay đổi giai đoạn bệnh trong thời gian theo dõi.

Giá trị tiên lượng của PCA3 trong chương trình theo dõi chủ động gần đây cũng được đánh giá trong một nghiên cứu pha II trên bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men 5-alpha reductase [49] Sau thời gian theo dõi trung bình là 7 năm, bệnh nhân có PCA3 trên 35 có nguy cơ tăng điểm Gleason  $\geq 7$  cao hơn so với những người có điểm PCA3 thấp. Nghiên cứu này cũng kết luận mối liên quan giữa điểm số PCA3 với sự chuyển giai đoạn bệnh ngay ở bệnh nhân điều trị bằng nội tiết tố trong quá trình theo dõi chủ động.

Nếu sử dụng thêm MRI đa thông số cùng với điểm số PCA3 cũng có thể cải thiện tiên lượng của UTTTL. Trong một nghiên cứu gồm 470 bệnh nhân được điều trị bằng theo dõi chủ động hay có kết quả sinh thiết âm tính, chỉ có các yếu tố như tuổi, MRI đa thông số và điểm số PCA3 mới có thể tiên lượng sự hiện diện của UTTTL trên kết quả sinh thiết [87],[93]. Hơn nữa, không có bệnh nhân nào có kết quả MRI đa tham số âm tính và điểm số PCA3 bình thường có UTTTL, điều này có thể đưa ra một hướng dẫn điều trị

là đối với những bệnh nhân có hai loại xét nghiệm này âm tính thì chưa cần phải chỉ định sinh thiết. Tuy nhiên vẫn còn khó khăn trong việc xác định rõ ngưỡng giá trị của PCA3 có thể đánh giá bệnh nhân có nguy cơ UTTTL có ý nghĩa thống kê.

***Giá trị của PCA3 khi so sánh với các chất đánh dấu ung thư khác (%PSA tự do, PHI, YMPRSS2:ERG, hK2)***

So sánh kết quả của PCA3 với các chất đánh dấu ung thư khác từ PSA là một phần quan trọng trong việc phát hiện UTTTL. Theo nhiều nghiên cứu cho thấy PCA3 có độ chính xác cao hơn phần trăm PSA tự do trong việc tiên lượng kết quả sinh thiết. Ploussard và cộng sự [94] nhận thấy điểm số PCA3 cao trên 30 có khả năng tiên đoán sinh thiết tuyến tiền liệt dương tính có ý nghĩa thống kê trong khi đó phần trăm PSA tự do <10% không có khả năng tiên đoán sinh thiết dương tính ( $p=0,125$ ). Các nghiên cứu khác gần đây đều cho thấy khả năng tiên lượng của PCA3 tốt hơn phần trăm PSA tự do [48], [91], [118]. Các nghiên cứu này cũng so sánh PCA3 và PHI (prostate health index). Perdonà và cộng sự [91] thực hiện nghiên cứu trên 160 bệnh nhân được sinh thiết lần đầu tiên, có 47 bệnh nhân có kết quả sinh thiết dương tính. Diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 trong nghiên cứu này thấp hơn AUC của PHI (0,66 so với 0,71) tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra khi sử dụng mô hình hồi quy logistic đa biến số, các tác giả đều thấy PCA3 và PHI là các yếu tố tiên lượng độc lập với UTTTL và AUC là 0,77. Các tác giả kết luận khả năng chẩn đoán được cải thiện khi kết hợp PHI và PCA3. Tuy nhiên kết luận này cũng phải cân nhắc mối liên hệ giữa độ đặc hiệu tương đối của PCA3 và mô hình dựa trên PCA3 và PHI ở độ nhạy 90% (34 và 36%) và 95% (29 và 28%). Stephan và cộng sự [118] công bố năm 2013 đã thực hiện một nghiên cứu đánh giá toàn diện các chất đánh dấu ung thư trong UTTTL, so sánh PCA3, PHI, và TMPRSS2:ERG, với 246 bệnh

nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt với 110 bệnh nhân bị UTTTL. Các tác giả kết luận rằng PCA3 và PHI ưu việt hơn PSA, phần trăm PSA tự do và TMPRSS2:ERG và nhấn mạnh rằng sự kết hợp của PCA3 và PHI làm tăng độ chính xác của chẩn đoán. Diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 vào khoảng 0,74 trong khi AUC của PHI và TMPRSS2:ERG thấp hơn tương ứng 0,68 và 0,63. PCA3 còn có độ đặc hiệu cao hơn PHI và TMPRSS2:ERG (33,8% của PCA3 so với 21,3% của PHI và 10,3% của TMPRSS2:ERG) ở độ nhạy tương ứng 90%. So sánh giữa PCA3 và TMPRSS2:ERG cũng được thực hiện ở một số nghiên cứu tuy nhiên kết quả không thống nhất. Salami và cộng sự [107] thực hiện một nghiên cứu nhỏ với 15 bệnh nhân UTTTL và 30 bệnh nhân sinh thiết âm tính, tác giả nhận thấy AUC của TMPRSS2:ERG cao hơn PCA3 (0,77 so với 0,65). Không giống như hầu hết các nghiên cứu khác, tác giả không phát hiện được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm số PCA3 giữa nhóm ung thư và nhóm không ung thư và diện tích dưới đường cong AUC của PSA còn cao hơn của PCA3 (0,67 so với 0,65). Leyton và cộng sự [72] thực hiện một nghiên cứu tiền cứu lớn đa trung tâm trên 443 bệnh nhân nam cho thấy diện tích dưới đường cong AUC của TMPRSS2:ERG thấp hơn của PCA3 (0,59 so với 0,72) nhưng TMPRSS2:ERG lại giúp tiên lượng được điểm Gleason  $\geq 7$  và giai đoạn bướu T3-T4 trong khi PCA3 thất bại trong việc tiên lượng này. Sự kết hợp của TMPRSS2:ERG với các yếu tố nguy cơ cũng được báo cáo trong một nghiên cứu tiền cứu lớn đa trung tâm trên 1094 bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt của tác giả Tomlins, 2011 [121]. Tác giả chứng minh được rằng TMPRSS2:ERG liên quan đến với thể tích bướu và điểm số Gleason cao và đề nghị sự kết hợp giữa TMPRSS2:ERG và PCA3 để tăng độ chính xác của chẩn đoán UTTTL. Dựa trên những ghi nhận của nghiên cứu này, năm 2016 tác giả đã xây dựng một mô hình hồi qui logistic được gọi tên là Mi-Prostate Score (MiPS) kết hợp PSA, TMPRSS2:ERG và

PCA3 để tiên lượng khả năng UTTTL và độ ác tính của ung thư trên kết quả sinh thiết [122] Nghiên cứu cho thấy MiPS có AUC cao hơn AUC của PSA toàn phần trong việc tiên lượng UTTTL (0,693 so với 0,585;  $p < 0,001$ ) hay điểm số Gleason cao  $> 6$  (0,729 so với 0,651,  $p < 0,001$ ). MiPS có độ chính xác cao hơn mô hình chỉ có PCA3 và PSA toàn phần.

PCA3 không chỉ được thực hiện trong nước tiểu, nhiều tác giả còn thử tìm PCA3 trong máu và nhận thấy PCA3 trong máu ngoại biên cũng có giá trị tiên lượng UTTTL và điểm Gleason  $> 7$  cao hơn so với PSA toàn phần và PSA tự do trong máu (AUC lần lượt là 0,79; 0,606; 0,620) [73].

Một nghiên cứu khác từ tác giả Zujie M. (2018) [133] so sánh PCA3 và hK2, miR-141 trong máu ngoại biên, AUC của PCA3, PSA toàn phần, hK2 và miR-141 lần lượt là 0,747; 0,692; 0,623; 0,621 và đặc biệt giá trị của PCA3 khá cao trong nhóm PSA từ 4-10ng/ml (0,843 của PCA3; 0,52 của PSA toàn phần; 0,76 của hK2; 0,621 của miR-141).

### **Bàn luận về các qui trình PCR đo điểm số PCA3**

Các nghiên cứu về PCA3 trên thế giới hiện nay [20] sử dụng một trong 3 phương pháp để đo điểm số PCA3 như xét nghiệm uMP3, kỹ thuật khuếch đại trình tự axit nucleic; qui trình phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực (q-PCR) và kỹ thuật khuếch đại qua trung gian chuyển mã (TMA) với kit PROGENSA (GenProbe).

Do bộ kit PROGENSA khá đắt và lưu hành ở các nước châu Âu và Mỹ nên đa số các nghiên cứu thực hiện ở châu Á đều sử dụng qui trình phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực (qPCR). Nghiên cứu của chúng tôi cũng sử dụng kỹ thuật PCR này để tính điểm số PCA3.

Tác giả Bradley [20] nhận thấy mặc dù ngưỡng PCA3 của nghiên cứu sử dụng qPCR cao hơn so với ngưỡng PCA3 khuyến cáo và sử dụng xét nghiệm PROGENSA nhưng kết quả về hiệu quả của xét nghiệm PCA3 đều

không khác nhau có ý nghĩa giữa các nghiên cứu sử dụng các kỹ thuật khác nhau. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi với ngưỡng PCA3 55,55 cao hơn với ngưỡng PCA3 khuyến cáo 35 là phù hợp với nhận định của tác giả Bradley và hoàn toàn có thể sử dụng PCA3 để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt theo phác đồ cũng như so sánh kết quả với các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới.

### **Đề xuất phác đồ hướng dẫn sinh thiết hay toán đồ trên lâm sàng**

#### **Phác đồ hướng dẫn sinh thiết trên lâm sàng:**

Từ những kết quả của nghiên cứu chúng tôi và các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới, chúng tôi đề xuất các phác đồ hướng dẫn sinh thiết tuyến tiền liệt như sau:

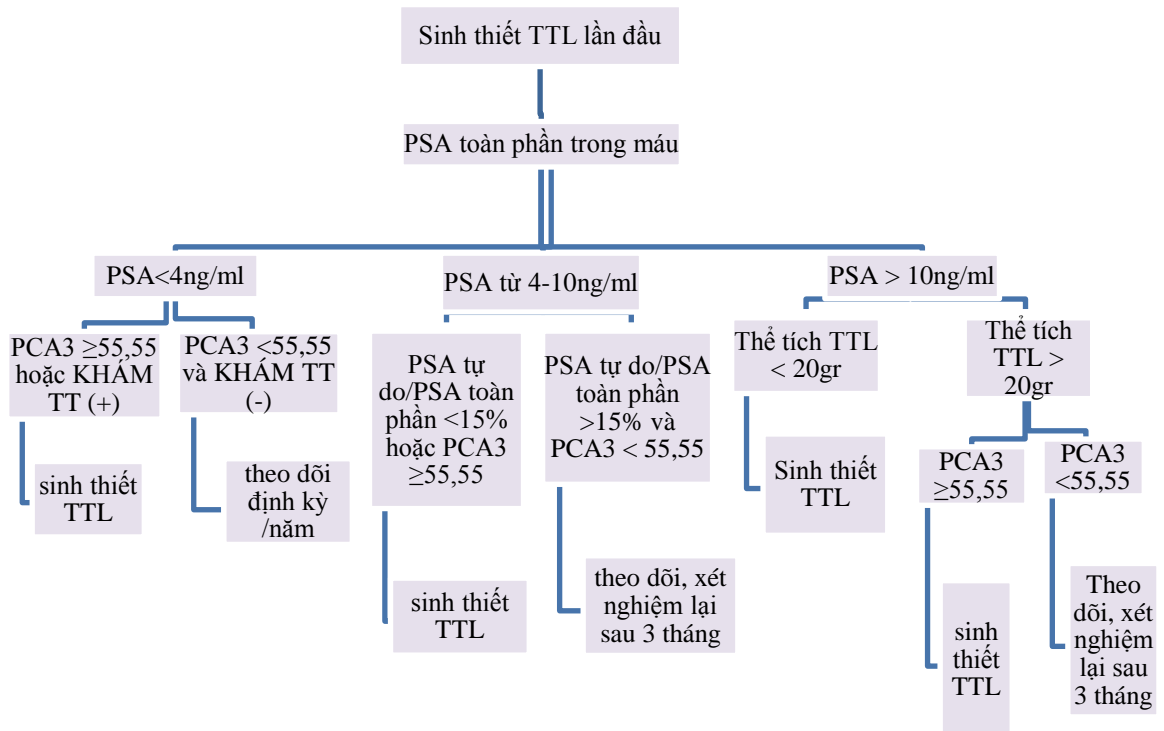
- Đối với bệnh nhân chưa có tiền căn sinh thiết tuyến tiền liệt:

+ PSA < 4 ng/ml: tuy số lượng bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu không nhiều và không ghi nhận trường hợp sinh thiết dương tính, giá trị chẩn đoán của PCA3 chưa được làm nổi bật, tuy nhiên do AUC chung của PCA3 cao trong toàn nghiên cứu nên có thể sử dụng để hướng dẫn quyết định sinh thiết. Do vậy, nếu PCA3  $\geq$  55,55 hay thăm khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay có nghi ngờ thì chỉ định sinh thiết TTL, nếu không có thể theo dõi định kỳ hàng năm bằng xét nghiệm PSA toàn phần trong máu.

+ PSA từ 4-10 ng/ml: số lượng bệnh nhân trong nhóm này không nhiều và số trường hợp sinh thiết dương tính chỉ có 2/55 trường hợp, nên cũng chưa đánh giá được chính xác hiệu quả chẩn đoán UTTTL của PCA3, do vậy AUC của PCA3 và PSA trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nhau và thấp hơn tỉ lệ phần trăm PSA tự do /PSA toàn phần. Tuy nhiên từ kết quả từ các nghiên cứu khác với số mẫu lớn và chỉ tập trung vào nhóm bệnh nhân có PSA từ 4-10ng/ml, các tác giả đều thống nhất quan điểm về hiệu quả của PCA3 trong nhóm này rất tốt và tốt hơn cả tỉ lệ phần trăm PSA tự do/PSA

toàn phần. Do vậy chúng tôi đề xuất phác đồ như sau: nếu PCA3  $\geq 55,55$  hay tỉ lệ phần trăm PSA tự do/PSA toàn phần  $<15\%$  thì chỉ định sinh thiết TTL, nếu không theo dõi và thực hiện lại xét nghiệm PSA toàn phần, PCA3, PSA tự do, khám TT sau 3 tháng.

+ PSA từ  $> 10$  ng/ml: chúng tôi đề xuất nhóm PSA từ 10-20 ng/ml và  $> 20$  ng/ml vào cùng nhóm vì đây là nhóm không thể sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán khác như PSA tự do, mật độ PSA để chẩn đoán và AUC của PCA3 trong nhóm này cao hơn hẳn AUC của PSA toàn phần trong máu, kết luận từ nghiên cứu của chúng tôi cũng như từ nghiên cứu của các tác giả khác. Ngoài ra, do xét nghiệm PSA toàn phần phụ thuộc vào thể tích tuyến tiền liệt nên chúng tôi đề xuất chia hai nhóm dựa trên thể tích tuyến tiền liệt để hướng dẫn sinh thiết. Nếu thể tích TTL nhỏ dưới 20gr, sinh thiết TTL, nếu thể tích TTL lớn, làm thêm xét nghiệm PCA3, PCA3  $\geq 55,55$  thì sinh thiết, âm tính thì theo dõi và thực hiện xét nghiệm lại sau 3 tháng.

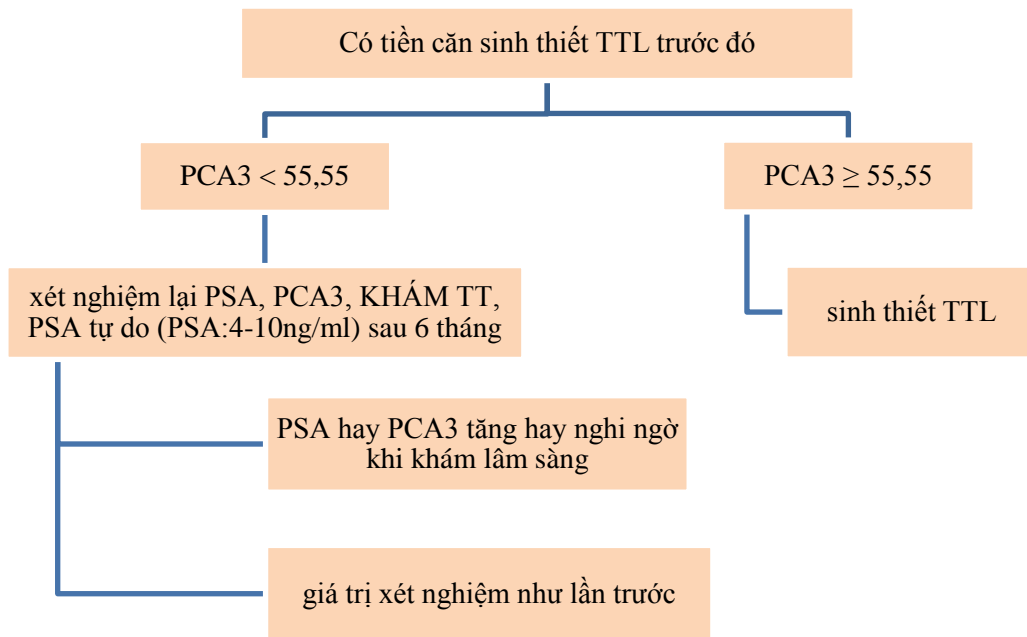


#### Sơ đồ 4.2: Phác đồ hướng dẫn sinh thiết

- Đối với bệnh nhân đã có sinh thiết TTL âm tính trước đó: tuy AUC của PCA3 trong nhóm đã có sinh thiết trước đó thấp hơn so với nhóm sinh thiết lần đầu tiên, nhưng vẫn cao hơn AUC của PSA toàn phần trong mỗi nhóm và có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác nên chúng tôi đề xuất phác đồ sau:

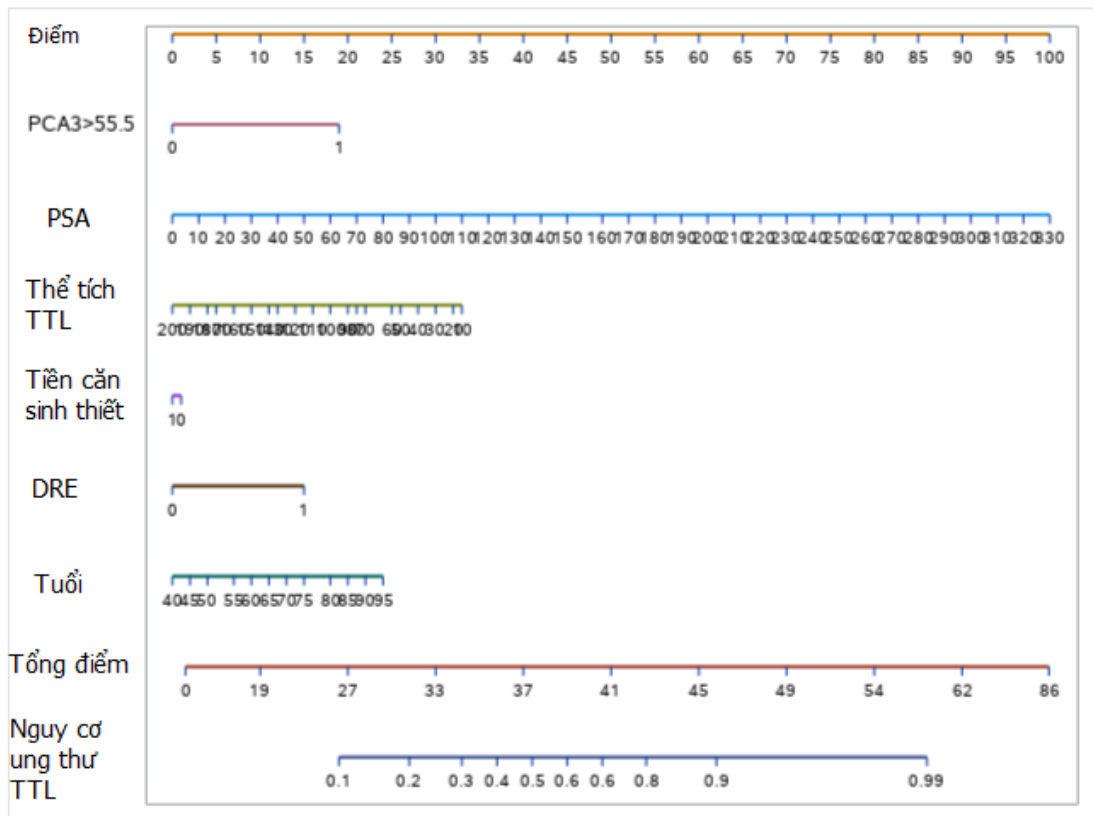
+ Theo dõi và xét nghiệm lại PSA, PSA tự do nếu PSA từ 4-10ng/ml và PCA3 sau 6 tháng nếu bệnh nhân có PCA3 âm tính (< 55,55). Trong trường hợp có PSA hay PCA3 tăng so với trị số trước đó, khuyến cáo thực hiện sinh thiết lại.

+ Khuyến cáo chỉ định sinh thiết ở bệnh nhân có PCA3 dương tính (>55,55) với bất cứ giá trị PSA.



**Sơ đồ 4.3: Toán đồ dự đoán**

- Tất cả bệnh nhân có nghi ngờ trên khám lâm sàng và TRUS cần được sinh thiết mà không cần quan tâm tới PSA và PCA3.



### Hướng dẫn sử dụng toán đồ:

Khi tiếp cận một bệnh nhân nghi ngờ UTTTL, cần thu thập các số liệu tuổi, tiền căn sinh thiết TTL, thể tích TTL (siêu âm bằng đầu dò trực tràng-TRUS), PSA toàn phần và PCA3.

Bước tiếp theo, bác sĩ sẽ dùng toán đồ trên, ở mỗi tham số, kẻ dọc lên thanh điểm ở trên cùng để tính điểm cho từng tham số, điểm số từ 0-100.

- Đối với PCA3: nếu  $PCA3 \geq 55,5$  tương đương với 1,  $PCA3 < 55,55$  tương đương với 0.
- PSA: trị số xét nghiệm tính được, từ 0-330ng/ml.
- Tiền căn sinh thiết: 1 tương ứng với đã từng sinh thiết, 0 tương ứng với sinh thiết lần đầu.
- Thể tích TTL tính bằng gram hoặc cc, đo bằng siêu âm qua ngả trực tràng, 200gr tương đương với 0 điểm.
- Khám TT : 1 tương ứng với nghi ngờ ung thư (có nhân, mật độ cứng, chắc, lồi nhô), và 0 tương ứng với không nghi ngờ.
- Tuổi: tính bằng năm, từ 40-95 tuổi, do ít khi nào ung thư TTL xuất hiện trước tuổi 40 và sau 95 tuổi thì việc chẩn đoán và điều trị không có giá trị nhiều do UTTTL là loại ung thư tiến triển chậm.

Ví dụ như sau: có bệnh nhân có  $PCA3 = 80$ , nghĩa là  $>55,55$  nên sẽ được tính là 1, và khi so với số điểm thì tương đương với khoảng 19 điểm.



Sau đó cộng lại số điểm tổng cộng ở cả 6 tham số, kẻ dọc xuống thanh “Nguy cơ UTTTL” để tính được phần trăm tiên lượng ung thư.

Ví dụ như sau: bệnh nhân 60 tuổi, PSA toàn phần = 20ng/ml, thể tích TTL là 40gr, sinh thiết lần đầu, khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay không có nghi ngờ ung thư, PCA3 = 80 được tính điểm như sau:

- 60 tuổi: 9 điểm
- PSA = 20 ng/ml: 6 điểm
- Thể tích TTL = 40gr: 28 điểm
- Khám TT không nghi ngờ: 0 điểm
- Sinh thiết lần đầu: 1
- PCA3 = 80, tương ứng 1: 19 điểm
- Tổng điểm:  $9+6+28+0+1+19 = 63$
- Nguy cơ ung thư: trên 99%

Như vậy có thể kết luận bệnh nhân này có nguy cơ ung thư trên 99% với khả năng dự đoán chính xác là 90.2%.

## **KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu 224 trường hợp xét nghiệm PCA3 ở các bệnh nhân có sinh thiết tuyến tiền liệt ở BV ĐHYD từ tháng 10/2013 đến 10/2015, chúng tôi đã đạt được các mục tiêu đề ra:

### **1. So sánh giá trị tiên lượng của xét nghiệm PCA3/nước tiểu với xét nghiệm PSA toàn phần trong máu**

- Khác biệt về trung bình điểm số xét nghiệm PCA3/nước tiểu của hai nhóm ung thư và không ung thư có ý nghĩa thống kê với phép kiểm T,

$$p = 0,010.$$

- Xét nghiệm PCA3/nước tiểu hoàn toàn độc lập với thể tích tuyến tiền liệt có hệ số  $r = -0,064$ ,  $p=0,341$ .

- Giá trị chẩn đoán chính xác UTTTL diện tích dưới đường cong AUC của xét nghiệm PCA3/nước tiểu là 0,767 (95%CI: 0,693-0,841).

- Tuy giá trị chẩn đoán chính xác UTTTL diện tích dưới đường cong AUC của PSA toàn phần trong máu trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 0,866 (95%CI: 0,813-0,918), cao hơn xét nghiệm PCA3/nước tiểu nhưng khi phân tích từng nhóm PSA chúng tôi thấy có sự khác biệt.

- Đối với PSA < 4ng/ml: không có trường hợp UTTTL phát hiện qua sinh thiết nên không tính được AUC.

- PSA từ 4-10ng/ml: AUC của PSA và xét nghiệm PCA3/nước tiểu lần lượt là 0,5 và 0,495, tỉ lệ tránh sinh thiết của xét nghiệm PCA3/nước tiểu là 92,16%.

- PSA từ 10-20 ng/ml: AUC của xét nghiệm PCA3/nước tiểu cao hơn của PSA toàn phần tương ứng là 0,614 so với 0,434, tỉ lệ tránh sinh thiết của PCA3 là 79,66%.

- PSA > 20ng/ml: giá trị chẩn đoán của xét nghiệm PCA3/nước tiểu cao vượt trội so với PSA toàn phần (0,810 so với 0,751), tỉ lệ tránh sinh thiết là 85,71%.

- Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm PCA3/nước tiểu trong nhóm sinh thiết lần đầu cao hơn trong nhóm sinh thiết lại (AUC của PCA3 trong nhóm sinh thiết lần đầu là 0,756 so với 0,697 của nhóm sinh thiết lại).

- Với bộ kit chúng tôi sử dụng, ngưỡng PCA3 tối ưu được tính là 55,55. Với ngưỡng này cho độ đặc hiệu và độ nhạy của xét nghiệm PCA3/nước tiểu lần lượt là 86,45% và 62,32%.

## **2. Tìm mô hình dự đoán chẩn đoán lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt qua giá trị của PCA3, bên cạnh giá trị của PSA**

- Tỉ lệ tránh sinh thiết của xét nghiệm PCA3 đều cao hơn 75% trong tất cả các nhóm PSA trong đó tỉ lệ tránh sinh thiết cao nhất ở nhóm PSA từ 4-10ng/ml là 92.16%.

- PCA3 có thể được sử dụng để phân biệt giai đoạn IIIA&B so với IIIC trên lâm sàng.

- Ngoài ra, từ các dữ liệu nghiên cứu chúng tôi đã xây dựng được toán đồ dự đoán UTTTL dựa trên các biến số như tuổi, tiền căn sinh thiết, thể tích tuyến tiền liệt, PCA3, PSA và nghi ngờ ung thư khi khám lâm sàng (khám TT). Toán đồ dự đoán này có diện tích dưới đường cong AUC là 0,851.

- Đề xuất phác đồ hướng dẫn sinh thiết cho hai nhóm bệnh nhân: sinh thiết lần đầu và sinh thiết lại.

## KIẾN NGHỊ

Những dữ liệu và kết quả của các nghiên cứu hiện có về PCA3 trên toàn thế giới hiện nay cũng như nghiên cứu của chúng tôi đã mở ra một tương lai hứa hẹn trong việc sử dụng một xét nghiệm không xâm lấn để giảm bớt chi định sinh thiết tuyến tiền liệt ở bệnh nhân có nghi ngờ UTTTL trên lâm sàng. Việc sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm khác nhau được cho thấy không ảnh hưởng đến kết quả điểm số PCA3 trong chẩn đoán UTTTL. Điều này giúp cho các nước đang phát triển nói chung và Việt Nam nói riêng có thể tận dụng được kỹ thuật sinh học phân tử để chẩn đoán UTTTL.

Từ các kết luận trên chúng tôi có những kiến nghị sau:

1. Thực hiện xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu với ngưỡng 55.55 để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt trong nhóm PSA từ 4-10ng/ml ở nhóm bệnh nhân sinh thiết lần đầu.
2. Thực hiện xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu với ngưỡng 55.55 để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt trong nhóm PSA từ 10-20ng/ml hoặc > 20ng/ml với thể tích TTL lớn ở nhóm bệnh nhân sinh thiết lần đầu.
3. Thực hiện xét nghiệm PCA3 trong nhóm sinh thiết lại để theo dõi và quyết định sinh thiết.
4. Sử dụng phác đồ chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt hay toán đồ dự đoán UTTTL mà chúng tôi xây dựng có thể sử dụng trên thực hành lâm sàng giúp giảm bớt chi định sinh thiết tuyến tiền liệt không thật sự cần thiết.
5. Để thực hiện tầm soát UTTTL trong dân số, cần thực hiện nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

## DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Lê Phúc Liên, Huỳnh Nhã Vân, Dương Hoàng Phúc, Trần Lê Linh Phương, Hồ Huỳnh Thùy Dương (2015), “Hiệu quả của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt: 130 trường hợp đầu tiên”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Phụ bản Tập 19, Số 6, tr. 100-104.
2. Lê Phúc Liên, Huỳnh Nhã Vân, Dương Hoàng Phúc, Trần Lê Linh Phương, Hồ Huỳnh Thùy Dương (2016), “Đánh giá hiệu quả của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở nhóm bệnh nhân có PSA từ 4-10ng/ml”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Phụ bản Tập 20, Số 2, tr. 88-91.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Vũ Lê Chuyên (2009), “Tầm soát ung thư tiền liệt tuyến-Kết quả bước đầu tại bệnh viện Bình Dân”, Tạp chí Y học TpHCM năm 2010, (1), tr. 534-538.
2. Vũ Lê Chuyên (2018), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTTL*, VUNA, Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Anh Tuấn (1999), *Tình hình ung thư ở Việt Nam, Nghiên cứu ứng dụng một số kỹ thuật miễn dịch hiện đại xét nghiệm dấu ấn ung thư vào chẩn đoán và theo dõi diễn biến UTTL, gan và đại tràng*. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp bộ, tr. 11-14.

### Tiếng nước ngoài

4. Adam A., Engelbrecht MJ., Bornman MS., et al. (2011), “The role of the PCA3 assay in predicting prostate biopsy outcome in a South African setting”, *BJU Int*, 108, pp. 1728–1733.
5. Administration. F.A.D. (1998), Premarket approvals., <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm115142.htm>.
6. Ahmed E., Kent C., Ayman S. et al. (2015), "PCA3-based nomogram for predicting prostate cancer and high grade cancer on initial transrectal guided biopsy", *Prostate*, 75 (16), pp. 1951-1957.
7. Al-Khalil S., Ibilbor C., Cammack J.T, de Riese W. (2016), “Association of prostate volume with incidence and aggressiveness of prostate cancer”, *Res Rep Urol.*, 8, pp. 201–205.
8. Andriole G., David B., Otis B., et al. (2004), "Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction

by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial", *J Urol*, 172 (4 Pt 1), pp. 1314-1317.

9. Ankerst DP, Groskopf J., Day JR., et al. (2008), "Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3", *J Urol*, 180, pp. 1303-1308.
10. Aubin SM, Jennifer R., Mark JS, et al. (2010), "PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial", *J Urol*, 184 (5), pp. 1947-1952.
11. Auپرچ M, Haese A., Walz J. et al. (2010), "External Validation of Urinary PCA3-Based Nomograms to Individually Predict Prostate Biopsy Outcome", *European Urology*, 58, pp. 727-732.
12. Auپرچ M, Herbert A., Budäuset L., et al. (2012). "A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy", *BJU Int*, 109, pp. 1627-1635.
13. Autorino R., De Sio M, Di Lorenzo G, et al (2005), "How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature.", *J Urol*, 174 (6), pp. 2091-2097.
14. Ballentine Carter H., Albertsen PC., Barry MJ., et al. (2018), "Early detection of Prostate Cancer", AUA guidelines, *J Urol*, 190, pp. 419.
15. Basch E, Oliver TK, Vickers A., et al. (2012) "Screening for prostate cancer with prostate specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion", *J Clin Oncol*, 30(24), pp. 3020-3025.

16. Bastide C, Lechevallier E., Eghazarian C., et al. (2003), "Tolerance of pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: risk factors", *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 6 (3), pp. 239-241.
17. Bazinet M, Meshref AW., Trudel C., et al. (1994), "Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma", *Urology*, 43 (1), pp. 44-51.
18. Borboroglu PG., Comer SW., Riffenburgh RH., Amling CL. (2000), "Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies.", *J Urol*, 163 (1), pp. 158-162.
19. Bostwick DG., Victor EG., Junqi Q. et al (2006). "Prostate cancer detected by uPM3: radical prostatectomy findings", *Mod Pathol*, 2006; 19: 630-633.
20. Bradley L., Palomaki G., Gutman S., Samson DJ., Aronson N. (2013), PCA3 Testing for the Diagnosis and Management of Prostate Cancer, *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*.
21. Brawer MK., Aramburu AE., Chenet AL., et al. (1993), "The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. ", *J Urol*, 150 (2), pp. 369-373.
22. Brawley OW. (2012), "Prostate cancer epidemiology in the United States", *World J Urol*. 30 (2), pp. 195-200.
23. Brewster SF, Rooney N., Kabala J., Feneley RC. (1993), "Fatal anaerobic infection following transrectal biopsy of a rare prostatic tumour", *Br J Urol*. 72 (6), pp. 977-978.
24. Bussemakers MJ. (1999), "DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer", *Cancer Res*. 59, pp. 5975-5979.

25. Cantiello F, Russo GI., Cicioneet A., et al (2016). "PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRIAS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance". *World J Urol*, 34, pp.485-493.
26. Cao D.L, Ye DW., Zhang HL., et al. (2011), "A multiplex model of combining genebased, protein-based, and metabolite-based with positive and negative markers in urine for the early diagnosis of prostate cancer", *Prostate*, 71, pp. 700-710.
27. Cao L., Lee CH., Ning J., et al. (2018), "Combination of Prostate Cancer Antigen 3 and Prostate-Specific Antigen Improves Diagnostic Accuracy in Men at Risk of Prostate Cancer", *Arch Pathol Lab Med*, pp.1-7.
28. Carter HB., Pearson JD., Metter EJ., et al. (1992), "Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease", *JAMA*. 267, pp. 2215.
29. Catalona WJ., Partin AW, Slawin KM., 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, pp. 1542-1547.
30. Catalona WJ., Smith DS. (1994), "Comparison of different serum prostate specific antigen measures for early prostate cancer detection", *Cancer*, 74 (5), pp. 1516-1518.
31. Chang JJ., Shinohara K., Hovey RM., et al. (1998), "Prospective evaluation of systematic sextant transition zone biopsies in large prostates for cancer detection", *Urology*, 52, pp. 89-93.
32. Chevli K., Duff M., Walter P., et al. (2014), "Urinary PCA3 as a Predictor of Prostate Cancer in a Cohort of 3,073 Men Undergoing Initial Prostate Biopsy", *The Journal Of Urology*, 191, pp. 1743-1748.

33. Chou R., Croswell JM., Dana T., et al. (2011), "Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. ", *Ann Intern Med*, 155(11), pp.762-771.
34. Chun FK, de la Taille A., van Poppel H., et al. (2009), "Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram", *Eur Urol*, 56, pp. 6659-6667.
35. Cooperberg MR, Washington III S.L, Carroll P.R, (2020) "Cancer of the Prostate Gland", *Smith & Tanagho's general urology*, 19th edition, McGraw-Hill Education, 351-376.
36. Crawford D., Rove KO., Trabulsi EJ., et al. (2012), "Diagnostic Performance of PCA3 to Detect Prostate Cancer in Men with Increased Prostate Specific Antigen: A Prospective Study of 1,962 Cases", *The Journal Of Urology*, 188, pp. 1726-1731.
37. D'Amico AV, Chen MH., Roehl KA., Catalona WJ (2004), "Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy", *N Engl J Med*, 351 (2), pp. 125-135.
38. Davidson D., Bostwick DG., Qian J., et al. (1995), "Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies", *J Urol*, 154, pp. 1295-1299.
39. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW., et al. (2002), "DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors", *Cancer Res*, 62, pp. 2695-2698.
40. De la Taille A., Irani J., Graefen M., et al. (2011), "Clinical Evaluation of the PCA3 Assay in Guiding Initial Biopsy Decisions", *The Journal Of Urology*, 185, pp. 2119-2125.

41. Deras IL., Aubin SMJ., Blase A., et al. (2008), "PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome", *J Urol*, 179 (4), pp. 1587-1592.
42. Djavan B., Waldert M., A Zlotta A., et al. (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 (3), pp. 856-860.
43. Duffy M. (2019), "Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond", *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58 (3), pp.326-339.
44. Durand X, Moutereau S., Xylinas E., De la Taille A. (2011), "Progensa PCA3 test for prostate cancer", *Expert Rev Mol Diagn*, 11 (2), pp. 137-144.
45. Edouard J., Halpern EJ., Gomella LG. (2020), *Campbell-Walsh-Wein Urology 12th edition, Elsevier*, 3 (150), pp.15902-15920.
46. Epstein I. (2020), *Campbell-Walsh-Wein Urology 12th edition, Elsevier*, 3(151), pp.15958-16004.
47. 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 (1), pp.199-202.
48. Ferro M., Bruzzese D., Perdonà S. (2013), "Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Significantly Improve Prostate Cancer Detection at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2–10 ng/ml", *PLoS ONE*, 8 (7), pp. 676-687.
49. Fradet V, Toren P., Nguile-Makao M., et al (2017). "Prognostic value of urinary prostate cancer antigen 3 (PCA3) during active surveillance of

- patients with low-risk prostate cancer receiving 5 $\alpha$ -reductase inhibitors”, *BJU Int*, 121(3), pp.399-404.
50. Fradet Y, Saad F., Aprikian A., et al (2004), "UPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer", *Urology*, 64 (2), pp. 311-315.
  51. Gerald L., Crawford ED., Grubb RL, et al. (2009), "Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial", *N Engl J Med*, 360, pp. 1310-1319.
  52. Gittelman MC, Hertzman B., Bailen J., et al (2013), "PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study”, *J Urol*, 190, pp.64-9.
  53. Global Cancer Observatory (2019), "Vietnam-Globocan 2018”.
  54. Globocan (2020), "Cancer today”, <https://gco.iarc.fr>
  55. Gohji K., Morisue K., Kizaki T., Fujii A. (1995), "Correlation of transrectal ultrasound imaging and the results of systematic biopsy with pathological examination of radical prostatectomy specimens.", *Br J Urol*, 75, pp. 758-765.
  56. Groskopf J., Aubin SML., Deras IL., et al. (2006), "APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer”, *Clin Chem*, 52, pp. 1089-1095.
  57. Haese A., De la Taille A., van Poppel H., et al. (2008), "Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy”, *Eur Urol*, 54(5), pp.1081-1088.
  58. Hajian-Tilak K.(2014), Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics, *Journal of Biomedical Informatics*, 48, pp.193–204.

59. Hansen J, Auprich M., Ahyai SA., et al (2012), "Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay", *Eur Urol*, 63(2), pp.201-209.
60. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M., et al. (2011), "EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease", *Eur Urol*, 59, pp. 61-71.
61. Hessels D., Gunnewiek J., van Oort I., et al. (2003), "DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer", *Eur Urol*, 44, pp. 8-15.
62. Hofbauer SL, Kittner B, Maxeiner A, et al.(2018), "Validation of PI-RADS version 2 for the detection of prostate cancer", *J Urol*, 288(2), p.485–491.
63. <https://sunnybrook.ca/>
64. Iczkowski KA., Bassler TJ., Schwob VS., et al (1998), "Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer", *Urology*, 51, pp. 749-757.
65. Irani J., Fournier F., Bon D., Gremmo E., Doré G., Aubert J., et al, (1997), "Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate.", *Br J Urol*, 79 (4), pp. 608-610.
66. Iwazawa J., Mitani T., Sassa S., Ohue S., et al. (2010), " Prostate cancer detection with MRI: is dynamic contrast-enhanced imaging necessary in addition to diffusion-weighted imaging? ", *Diagn Interv Radiol*, 17, pp. 243-248.
67. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E., (2010), "Cancer statistics", *CA Cancer J Clin*, 60 (5), pp. 277-300.

68. Karimollah Hajian-Tilak (2014), "Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics", *Journal of Biomedical Informatics*, 48, pp. 193–204.
69. Kim JS, Ryu JG, Kim JW, et al (2015), "Prostate-specific antigen fluctuation: what does it mean in diagnosis of prostate cancer?", *Int Braz J Urol*, 41(2), pp.258–264.
70. Kundu SD., Roehl KA., Yu X., et al, (2007), "Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. ", *J Urol*, 177 (2), pp. 505-509.
71. Lee R., Localio AR., Armstrong K., et al. (2006), "A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test.", *Urology*, 67 (4), pp. 762-768.
72. Leyton GH., Hessels D., Jannink SA., et al. (2012), "Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer", *Eur Urol*, 65(3),534-42. 61
73. Lin C., Zhao H., Zhao H., et al (2018), "Clinical significance of peripheral blood PCA3 gene expression in early diagnosis of prostate cancer", *Trans Oncol*, 11 (3), pp. 628-632.
74. Lin DW., Newcomb LF., Brown EC., et al (2013), "Canary Prostate Active Surveillance Study Investigators. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study", *Clin Cancer Res*, 19, pp.2442-2450.
75. Madu C. O., Lu Y. (2010), "Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer", *J. Cancer*, 1, pp. 150-177.

76. Makarov DV., Loeb S., Getzenberg R.H., Partin A.W (2009), "Biomarkers for prostate cancer", *Annual review of medicine*, 60, pp. 139-151.
77. Marks LS., Fradet Y., Deras I.L., et al (2007), "PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy", *Urology*, 69 (3), pp. 532-535.
78. Mistry KC.G., Cable G. (2003), "Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma.", *J Am Board Fam Pract*, 16, pp. 95-101.
79. Mottet N., Cornford P, van den Bergh RCN (2021), "Guidelines on Prostate Cancer", *EAU guidelines 2021*, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
80. Nakanishi H., Groskopf J., Fritsche H.A., et al. (2008), " PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance.", *J Urol*, 179 (5), pp. 1804-1809.
81. National Comprehensive Cancer Network (2021), "NCCN Flash Updates: NCCN Guidelines® for Prostate Cancer Early Detection", Version 1.2021, <http://nccn.org>.
82. Naughton CK., Ornstein DK., Smith DS., Catalona WJ. (2000), "Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores", *J Urol*, 163 (1), pp. 168-171.
83. Ng CF., Yeung R., Chiu P.KF., et al. (2012), "The role of urine prostate cancer antigen 3 mRNA levels in the diagnosis of prostate cancer among Hong Kong Chinese patients", *Hong Kong Med J*, 18, pp. 459-465.

84. Nyberg M., Ulmert D., Lindgren A., et al (2010), "PCA3 as a diagnostic marker for prostate cancer: A validation study on a Swedish patient population", *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 44, pp. 378-383.
85. Ochiai A., Okihara K., Kamoi K., et al. (2013), "Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy", *BJU International*, 111, pp. 928-933.
86. Ochiai A., Okihara K., Kamoi K., et al. (2011), "Prostate cancer gene 3 urine assay for prostate cancer in Japanese men undergoing prostate biopsy", *International Journal of Urology*, 18, pp. 200-205.
87. Okcelik S., Soydan H., Ates F., et al. (2016), "Evaluation of PCA3 and multiparametric MRI's: collective benefits before deciding initial prostate biopsy for patients with PSA level between 3-10ng/mL", *Int Braz J Urol*, 42 (3), pp. 449-455.
88. Ouyang RC., Kenwright DN., Nacey JN., Delahunt B., et al. (2001), "The presence of atypical small acinar proliferation in prostate needle biopsy is predictive of carcinoma on subsequent biopsy", *BJU Int*, 87, pp. 70-74.
89. Park BK, Lee HM, Kim CK, Choi HY, Park JW, et al. (2008), "Lesion localization in patients with a previous negative transrectal ultrasound biopsy and persistently elevated prostate specific antigen level using diffusion-weighted imaging at three Tesla before rebiopsy", *Invest Radiology*, 43 (11), pp. 789-793.
90. Partin AW., Brawer MK., Subong ENP, et al. (1998), "Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer.", *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1, pp. 197-203.

91. Perdona S., Brawer MK, Subong ENP, et al. (2013), "ProstateHealth Index (phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Significantly Improve Diagnostic Accuracy in Patients Undergoing Prostate Biopsy", *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1(4), pp.197-203.
92. Perdona S., Cavadas V., Di Lorenzo G., et al. (2011), "Prostate Cancer Detection in the "Grey Area" of Prostate-Specific Antigen Below 10 ng/ml: Head-to-Head Comparison of the Updated PCPT Calculator and Chun's Nomogram, Two Risk Estimators Incorporating Prostate Cancer Antigen 3", *European Urology*, 59, pp. 81-87.
93. Perlis N, Al-Kasab T., Ahmad A., et al (2017), "Defining a Cohort of Men Who May Not Require Repeat Prostate Biopsy Based on PCA3 Score and Magnetic Resonance Imaging: The Dual Negative Effect", *J Urol*, pp.1182-1187.
94. Ploussard G, Durand X., Xylinas E., et al (2011). "Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance", *Eur Urol*, 59, pp. 422-429.
95. Ploussard G, Haese A., Van Poppel H., et al. (2010), "The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies?", *BJU Int*, 106 (8), pp. 1143-1147.
96. Porpiglia F, Cantiello F., De Luca S., et al (2016). "In-parallel comparative evaluation between multiparametric magnetic resonance imaging, prostate cancer antigen 3 and the prostate health index in predicting pathologically confirmed significant prostate cancer in men eligible for active surveillance", *BJU Int*, 118, pp. 527-534.

97. Presti Jr JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K (2000), "The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial", *J Urol*, 163, pp. 163-166.
98. Prostate Cancer: statistics (2020), American Society's (ACS) publication, *Cancer Facts & Figures 2020*, <http://www.cancer.org>.
99. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ., et al. (2002), "Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program", *Urology*, 60 (5), pp. 826-830.
100. Raymond E. (2018), "Genitourinary system", *The physical exam, An innovative approach in the age of imaging*, Springer International Publishing 27, pp.262-277.
101. Roberts MJ., Bennett H, Harris P., et al, (2017) "Prostate biopsy related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies, and management hes", *Urology*, 104, pp.11–21.
102. Rodriguez LV, Terris MK (1998), "Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature", *J Urol*, 160 (6 Pt 1), pp. 2115-2120.
103. Rodriguez LV, Terris MK (2000), "Risks and complications of transrectal ultrasound", *Curr Opin Urol*, 10 (2), pp. 111-116.
104. Roland G., Marshall SJ, Duff M., Chevli E., Chevli K. (2012), "Use of PCA3 In Detecting Prostate Cancer in Initial and Repeat Prostate Biopsy Patients", *The Prostate*, 73(1), pp.48-53.
105. Roobol MJ, Schröder FH, van Leeuwen P, et al (2010b), "Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test", *Eur Urol*, 58, pp. 475-81. 95

106. Rubio-Brionesa J., Fernández-Serra A., Ramírez A., et al. (2011), "Outcomes of expanded use of PCA3 testing in a Spanish population with clinical suspicion of prostate cancer", *Actas Urol Esp*, 35 (10), pp. 589-596.
107. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, et al. (2011), "Combining urinary detection of TMPRSS2: ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer", *Urol Oncol*, 31(5), pp.566-571.
108. Sanda MG., Feng Z., Howard D., et al (2017), "Association between combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA urinary testing and detection of aggressive prostate cancer", *JAMA Oncol*, 3, pp.1085–1093.
109. Sardana G., Dowell B., Diamandis EP., et al. (2008), "Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer", *Clin Chem*, 54, pp. 1951-1960.
110. Scattoni V., Lazzeri M., Lughezzani G., et al. (2013), "Head-to-Head Comparison of Prostate Health Index and Urinary PCA3 for Predicting Cancer at Initial or Repeat Biopsy ", *J Urol*, 190(2), pp. 496-501.
111. Schalken J. (1998), "Molecular diagnostics and therapy of prostate cancer: new avenues", *Eur Urol*. 34 (3), pp. 3-6.
112. Schilling D., Hennenlotter J., Munz M., Bökeler U., Sievert K., Stenzl A. (2010), "Interpretation of the prostate cancer gene 3 in reference to the individual clinical background: implications for daily practice.", *Urol Int*, 85 (2), pp. 159-165.
113. Seitz M., Shukla-Dave A., Bjartell A., et al. (2009), "Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer", *Eur Urol*, 55 (4), pp. 801-814.
114. Simpa S., Palapattu S., Partin AW. (2020), *Campbell-Walsh-Wein Urology 12<sup>th</sup> edition*, Elsevier, 3 (149), pp. 15806-15884.

115. Sokoll LJ., Ellis W., Lange P., Noteboom J., et al. (2008), "A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: preanalytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy", *Clin Chim Acta*, 389 (1-2), pp. 1-6.
116. Stacy L., Dani H. (2017) "Whom to biopsy-Prediagnostic Risk Stratification with Biomarkers, Nomograms and Risk Calculators" *Urol Clin N Am*, 44(4), pp.517–524.
117. Stacy L., Eastham JA, (2020), "Diagnosis and staging of Prostate cancer", *Campbell-Walsh-Wein Urology 12<sup>th</sup> edition*, Elsevier, 3(152), pp.16005-16068.
118. Stephan C., Jung K., Semjonow A., et al. (2013), "Comparative Assessment of Urinary Prostate Cancer Antigen 3 and TMPRSS2:ERG Gene Fusion with the Serum [2] Prostate-Specific Antigen–Based Prostate Health Index for Detection of Prostate Cancer", *Clinical Chemistry*, 59 (1), pp. 280-288.
119. Tanimoto A., Nakashima J., Kohno H., et al. (2007), "Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging.", *J Magn Reson Imaging*, 25 (1), pp. 146-152.
120. Tinzi M., Marberger M., Horvath S., Chypre C. (2004), "DD3PCA3 RNA analysis in urine - a new perspective for detecting prostate cancer", *Eur Urol*, 46 (2), pp. 182-186.
121. Tomlins SA, Aubin S., Siddiqui J., et al. (2011), "Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA", *Sci Transl Med*, 3(94), pp.94ra72.

122. Tomlins SA., Day JR, Lonigro RJ (2016), "Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment", *Eur Urol*, 70 (1), pp. 45-53.
123. Tosoian JJ, et al. (2010), "Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program", *J Urol*. 183, pp. 534-538.
124. Tosoian JJ., Loeb S., Kettermann A., et al (2016), "Active surveillance for Prostate Cancer: Contemporary State of Practice", *Nat Rev Urol*, 13(4), pp. 205-215.
125. van Gils MPMQ, Hessels D., van Hooij O., et al. (2007), "The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance", *Clin Cancer Res*, 13, pp. 939-943.
126. van Poppel H, Haese A., Graefen M., et al (2012). "The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance", *BJU Int*, 109, pp. 360-366.
127. Vedder MM, et al (2014). "The Added Value of Percentage of Free to Total Prostate-specific Antigen, PCA3, and a Kallikrein Panel to the ERSPC Risk Calculator for Prostate Cancer in Prescreened Men". *Eur Urol*, 2014 pii: S0302-2838.
128. Verma M., de Bekker-Grob EW, Lilja HG, et al. (2006), "Genetic and epigenetic biomarkers in cancer: Improving diagnosis, risk assessment, and disease stratification", *Mol. Diagn. Ther*, 10, pp. 1-15.
129. 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. 91-98.

130. Wei J T., Feng Z., Partin AW., et al. (2014), "Can Urinary PCA3 Supplement PSA in the Early Detection of Prostate Cancer?", *J Clin Oncol*, 32, pp. 4066-4072.
131. Whitman EJ., Groskopf J., Ali A., et al (2008). "PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume". *J Urol*, 180, 1975-1981.
132. Zhiqiang Q, Yao J., Xu L., et al. (2020), "Diagnosis accuracy of PCA3 level in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis", *Int Braz J Urol*, 46(5), pp. 691-704.
133. Zujie M., Ji A., Yang K., et al. (2018), "Diagnostic Performance of PCA3 and hK2 in Combination with serum PSA for Prostate Cancer", *Medicine (Baltimore)*, 97 (42), pp. e12806.

**PHỤ LỤC**  
**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

**I. Hành chánh:**

**Họ và tên (viết tắt tên):**

**Năm sinh:**

**Nghề nghiệp:**

**Số nhập viện:**

Ngày khám bệnh:

Ngày, giờ lấy mẫu: .....giờ.....phút, ngày.....tháng.....năm

Nơi lấy mẫu:

BV ĐHYD  TTCĐYK Hòa Hảo

Ngày, giờ gửi mẫu: .....giờ.....phút, ngày.....tháng.....năm

Ngày, giờ sinh thiết: .....giờ.....phút, ngày.....tháng.....năm

**II. Bệnh sử:**

**Lí do nhập viện :**

LUTS (Tiểu khó, tiểu nhiều lần, tiểu phải rặn)  tiểu gắt buốt  sốt

PSA cao  Khác: .....

**Tiền sử gia đình:**

Ung thư tiền liệt tuyến  (ghi rõ quan hệ với người bệnh)

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt  (ghi rõ quan hệ với người bệnh)

**Tiền sử bản thân:**

Nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát  viêm tiền liệt tuyến

Tăng sinh tiền liệt tuyến  : điều trị nội khoa  TURP

Sinh thiết tiền liệt tuyến  : thời gian (nếu có): .....

### III. Khám lâm sàng

#### Khám trực tràng :

mềm  cứng  Nhân cứng  Thùy trái  Thùy phải

#### Khám bụng:

Chạm thận

Cầu bàng quang (+)

Khác: ....

### IV. Cận lâm sàng

#### Công thức máu:

Số lượng bạch cầu/máu: Neutrophil: Lympho:

Số lượng hồng cầu/máu: Hct: Hb:

Đông máu: TQ: TCK:

TPTNT: BC  ..... HC  .....

PSA/máu : .....ng/ml

PSA tự do/máu : .....ng/ml

%PSA tự do/PSA toàn phần: .....%

Mật độ PSA (PSA/thể tích TTL): .....

mRNA của PSA:

mRNA của PCA3:

Chỉ số PCA3: mRNA của PSA/mRNA của PCA3 x 1000 = .....

Siêu âm tuyến tiền liệt:

Kích thước tuyến tiền liệt: dài ..... rộng..... cao.....

Kích thước thùy giữa tuyến tiền liệt: .....mm

Thể tích tuyến tiền liệt : dài x rộng x cao x  $\pi/6$  = ..... mm<sup>3</sup>

Siêu âm hệ tiết niệu:

Thể tích nước tiểu tồn lưu (RUV): .....ml

Các bất thường khác:

Sỏi tiết niệu  .....

Thận ứ nước  Thận (P)  độ ..... Thận (T)  độ .....

**Kết quả sinh thiết:**

Tăng sản lành tính tiền liệt tuyến

Viêm tuyến tiền liệt mạn

Viêm tuyến tiền liệt cấp

HGPIN

Ung thư thượng mô tiền liệt tuyến

Điểm Gleason : ..... + .....

## **PHIẾU CHẤP THUẬN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Tên nghiên cứu: Đánh giá vai trò của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán UTTTL

Nghiên cứu viên chính: BS.CK1. LÊ PHÚC LIÊN

Đơn vị chủ trì: Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

Ông đã biết tình trạng bệnh của mình, do có nghi ngờ UTTTL qua thăm khám lâm sàng và/ hoặc xét nghiệm PSA toàn phần trong máu cao > 4ng/ml nên có chỉ định cần phải sinh thiết tuyến tiền liệt.

Gần đây trên thế giới có một xét nghiệm mới là PCA3, được đo lường trong nước tiểu, được nhiều nghiên cứu chứng minh là có khả năng chẩn đoán tốt hơn khám lâm sàng và xét nghiệm PSA toàn phần hiện có ở Việt Nam. Tuy nhiên chi phí rất cao cho mỗi lần xét nghiệm.

Do đó chúng tôi làm nghiên cứu với mục đích sử dụng những sinh phẩm với chi phí thấp hơn nhưng vẫn đo được điểm số PCA3. Nếu nghiên cứu thành công chúng tôi có thể sử dụng rộng rãi bộ xét nghiệm này cho bệnh nhân ở Việt Nam.

Ông đã được nghe chúng tôi giải thích về mục tiêu nghiên cứu. Việc thực hiện xét nghiệm này rất đơn giản về phía bệnh nhân, cụ thể là:

- Trước khi sinh thiết, bác sĩ sẽ khám tuyến tiền liệt của ông bằng ngón tay qua ngả trực tràng, khi khám, bác sĩ sẽ vuốt nhẹ vào tuyến tiền liệt của ông 6 lần, thủ thuật này rất nhẹ nhàng, không gây đau đớn và thường mất khoảng 1-3 phút.

- Ngay sau đó, điều dưỡng sẽ đưa cho ông một lọ đựng nước tiểu, ông sẽ đi tiểu vào lọ ít nhất 30ml

- Sau khi đi tiểu xong, ông sẽ được tiến hành sinh thiết tuyến tiền liệt

Chúng tôi biết việc thực hiện thêm những bước này sẽ làm mất thời gian của ông, khoảng 15 phút trước khi sinh thiết, và không có lợi ích gì cho bản thân ông trong thời điểm này, tuy nhiên nếu kết quả nghiên cứu thành công, chúng tôi có thể sử dụng xét nghiệm này rộng rãi ở Việt Nam, sẽ giúp được nhiều bệnh nhân khác, kể cả gia đình và người thân của ông hạn chế được những chỉ định sinh thiết không cần thiết. Ngoài ra ông cũng không phải chi trả bất cứ chi phí nào liên quan đến xét nghiệm này.

Ông cũng hiểu được rằng tất cả thông tin liên quan đến cá nhân và bệnh tật của Ông sẽ được bảo mật, thông tin sẽ được mã hóa và chỉ được sử dụng với mục đích nghiên cứu khoa học.

Trong quá trình nghiên cứu, nếu không đồng ý vì bất cứ lý do gì, Ông có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất cứ thời điểm nào và được điều trị, theo dõi bình thường ở bệnh viện.

Nếu có thắc mắc hoặc lo lắng về bệnh tật hay nghiên cứu, Ông có thể liên hệ trực tiếp với chúng tôi qua số điện thoại sau vào bất cứ lúc nào.

BS. CK1 LÊ PHÚC LIÊN : 0989001581, khoa Tiết Niệu, Bệnh viện Đại học Y dược Tp.Hồ Chí Minh

## CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

### Chữ ký của người tham gia:

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp nhận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Họ và tên \_\_\_\_\_ Chữ ký \_\_\_\_\_

Ngày tháng năm \_\_\_\_\_

### Chữ ký của Nghiên cứu viên

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông và Ông đã hiểu rõ bản chất, nguy cơ và lợi ích của việc Ông tham gia nghiên cứu này.

Họ và tên \_\_\_\_\_ Chữ ký \_\_\_\_\_

Ngày tháng năm \_\_\_\_\_

## CHI PHÍ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM PCA3 TRONG NƯỚC TIỂU

STT	LOẠI VẬT TƯ	ĐƠN GIÁ	SỐ LƯỢNG	THÀNH TIỀN
1	Kit tách chiết RNA của công ty TNHH CNSH Khoa Thương	43.000	1	43.000
2	Bộ enzim Taq polymerase	15.000	3	45.000
3	Bộ enzyme RT dùng để phiên mã ngược PCA3	132.000	0.67	88.000
4	Mẫu dò huỳnh quang phát hiện PCA3	6500000	1/100	65.000
5	Môi PCR	200.000	12/300	8.000
6	Giải trình tự	100.000	1	100.000
7	Lọ thu mẫu	10000	2	20.000
8	Đầu tip 0.5-10 /15 lần	270000	1/15	18.000
9	Đầu tip 10-100	270000	1/15	18.000
10	Đầu tip 100-1000	290000	1/15	19.333
11	Eppendorf 1.5ml	1000	3	3.000
12	Eppendorf 0.2ml	1000	3	3.000
13	Ống ly tâm (falcon 50ml)	10000	2	20.000
14	TỔNG CỘNG			450.333

# GIẤY CHẤP THUẬN Y ĐỨC

BỘ Y TẾ  
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

Số: *52* /ĐHYD-HD  
V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH TP Hồ Chí Minh, ngày *07* tháng *02* năm 2018

## CHẤP THUẬN (CHO PHÉP) CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

Căn cứ quyết định số 1863/QĐ-BYT ngày 27 tháng 5 năm 2009 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh;

Căn cứ quyết định số 5129/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế về tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 1238/QĐ-ĐHYD-TC ngày 18 tháng 5 năm 2016 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược ngày 07/2/2018;

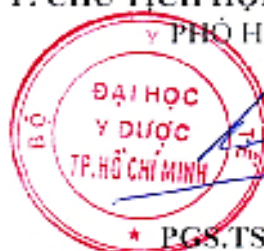
Nay Hội đồng đạo đức **chấp thuận (cho phép)** về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Đánh giá vai trò của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.*
- Mã số: 1847 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Lê Phúc Liên - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Đại học Y Dược Tp.HCM và Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Hòa Hào.*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: *từ 15/02/2018 đến 15/5/2018*
- Phương thức xét duyệt: *Quy trình rút gọn.*

*Ngày chấp thuận (cho phép): Ngày 7/02/2018.*

*Lưu ý: HDDĐ có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu*

TM. HỘI ĐỒNG  
P. CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG THƯỜNG TRỰC  
PHÓ HIỆU TRƯỞNG



★ PGS.TS. Đỗ Văn Dũng

# DANH SÁCH BỆNH NHÂN

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 14 tháng 9 năm 2020

## ĐƠN ĐỀ NGHỊ V/v xác nhận đối tượng tham gia nghiên cứu

Kính gửi: CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO-PHÒNG KHÁM ĐA KHOA

Họ và tên Nghiên cứu viên:

Đơn vị công tác:

Điện thoại:

Tên đề tài: Đánh giá vai trò của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Cơ quan quản lý đề tài:

(Bậc đào tạo: Tiến sĩ  Thạc sĩ  Chuyên khoa 2  BSNT  ĐH )

Thời gian thu thập số liệu: 15/02/2018-15/05/2018

Danh sách đối tượng tham gia nghiên cứu:

STT	Họ và tên	Năm sinh	Mã số BN	Giới tính
1.	Trần Đức H	1956	1804931	Nam
2.	Đình Viêt Q	1951	1809043	Nam
3.	Lê Văn P	1944	1820970	Nam
4.	Trần Minh K	1964	1833630	Nam
5.	Lê Văn B	1948	1850865	Nam
6.	Ngô Văn T	1942	1866067	Nam
7.	Trương Văn H	1960	4730428	Nam
8.	Lý Văn T	1952	1894401	Nam
9.	Nguyễn Tấn P	1936	4822896	Nam
10.	Lê Văn T	1944	1836454	Nam
11.	Trần Bá K.	1952	2064566	Nam
12.	Nguyễn Văn H	1945	4709792	Nam
13.	Nguyễn Văn V	1951	2063607	Nam
14.	Đỗ Thành N	1943	2064078	Nam
15.	Đoàn Văn H	1928	2089756	Nam
16.	Nguyễn Phúc T	1938	2095719	Nam
17.	Đình Tấn H	1943	2094112	Nam
18.	Trần Đình C	1949	2105680	Nam
19.	Châu Văn C	1947	2119982	Nam



20.	Trần Trọng	T	1950	2610402	Nam
21.	Lê Thành	P	1960	2111328	Nam
22.	Ngô Văn	T	1958	4697574	Nam
23.	Châu K.		1951	2124489	Nam
24.	Mai Công	H	1934	2124277	Nam
25.	Phan Xuân	Ú	1952	2133009	Nam
26.	Lâm Văn	N	1944	2129762	Nam
27.	Mai Văn	B	1952	2156434	Nam
28.	Nguyễn Quang	E.	1963	3016176	Nam
29.	Trần Duy	H	1962	2178361	Nam
30.	Trần Duy	P	1945	2187965	Nam
31.	Dương H		1935	2192815	Nam
32.	Phan Văn	Đ	1950	2194417	Nam
33.	Nguyễn Kim	H	1945	2203937	Nam
34.	Nguyễn Văn	V	1975	1824521	Nam
35.	Lê Văn	T	1935	2212786	Nam
36.	Nguyễn Thanh	T.	1956	2221669	Nam
37.	Lê	T	1920	2224855	Nam
38.	Lê Khắc	B	1940	2224505	Nam
39.	Nguyễn Văn	H	1948	2227748	Nam
40.	Lê	T	1943	2227114	Nam
41.	Dương C.		1949	2229751	Nam
42.	Phan Khắc	N	1956	2230019	Nam
43.	Khương Công	B	1941	2243652	Nam
44.	Trần Văn	H	1929	2243628	Nam
45.	Phạm Ngọc	H	1957	2245487	Nam
46.	Nguyễn Văn	N	1934	1110786	Nam
47.	Khổng Hữu	C	1948	2246110	Nam
48.	Nguyễn văn	T	1941	2245032	Nam
49.	Nguyễn Ngọc	T.	1953	2245667	Nam
50.	Lê Minh	Đ	1947	2266333	Nam
51.	Nguyễn Thanh	T	1964	2268715	Nam
52.	Võ Hồng	Q	1941	2271571	Nam
53.	Trần Minh	Y	1948	5090673	Nam
54.	Đỗ	L	1937	2274395	Nam
55.	Trần Văn	M	1956	2275754	Nam
56.	Huỳnh Kim	O	1947	2274821	Nam
57.	Lê	L	1937	2286496	Nam
58.	Lê Văn	T	1961	2299213	Nam
59.	Phạm Văn	N	1933	2287976	Nam
60.	Bùi Quang	M	1927	2287977	Nam
61.	Phạm Văn	N	1929	2289489	Nam
62.	Trần Xuân	K	1931	2292896	Nam
63.	Trần Văn	T	1958	2292672	Nam
64.	Võ Văn	M	1949	2297429	Nam
65.	Đỗ Minh	C	1939	2303294	Nam

5328  
 CÔNG TY  
 TNHH  
 TẾ  
 HẮC  
 HỒ CH

66.	Phạm Ngọc	H	1949	2303376	Nam
67.	Lâm Quang	V	1927	2303307	Nam
68.	Trần Hữu	C	1947	2315987	Nam
69.	Nguyễn Văn	K	1957	2317673	Nam
70.	Nguyễn Huy	T	1945	2312594	Nam
71.	Nguyễn Xuân	K	1925	2331542	Nam
72.	Nguyễn Văn	K	1939	2280789	Nam
73.	Trần Văn	L	1936	2331920	Nam
74.	Nguyễn h.		1940	2333655	Nam
75.	Tri Thịnh	H	1937	2334312	Nam
76.	Trần Văn	i	1942	2337260	Nam
77.	Phan Tiến	i	1944	2339858	Nam
78.	Ngô D		1940	2343514	Nam
79.	Nguyễn T		1930	2347492	Nam
80.	Lê Quang	Đ	1942	2350812	Nam
81.	Lâm Văn	N	1941	2383856	Nam
82.	Lê Văn B		1937	2387846	Nam
83.	Trần Văn	T	1947	2386343	Nam
84.	Huỳnh Ngọc	M	1950	2395644	Nam
85.	Nguyễn B		1937	2381844	Nam
86.	Trần Văn	L	1956	2217443	Nam
87.	Nguyễn Tiến	Đ	1956	2415796	Nam
88.	Nguyễn Đức	T	1957	2421334	Nam
89.	Đặng Văn	T	1937	2429959	Nam
90.	Trần Đình	L	1965	2436719	Nam
91.	Lê văn C		1941	2437868	Nam
92.	Trần văn	U	1950	2437981	Nam
93.	Trần Đình	T	1931	2440774	Nam
94.	Võ Đức H		1957	4695284	Nam



Y Khoa

*[Handwritten signature]*

Nguyễn Minh Phước

Tp HCM, ngày 14 tháng 9 năm 2020  
 Nguồn viết đơn

*[Handwritten signature]*

Lê Phước Liên

Xác nhận của BS Giám đốc



*[Handwritten signature]*