

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



NGUYỄN CHÍ CƯỜNG

**TÍNH GIÁ TRỊ VÀ CHI PHÍ - HIỆU QUẢ
CỦA MỘT SỐ QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN
UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP.HỒ CHÍ MINH, Năm 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN CHÍ CƯỜNG

TÍNH GIÁ TRỊ VÀ CHI PHÍ - HIỆU QUẢ
CỦA MỘT SỐ QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN
UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

NGÀNH: Y TẾ CÔNG CỘNG

MÃ SỐ: 9720701

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- PGS. TS. TÔ GIA KIÊN
- PGS. TS. HUỲNH NGHĨA

TP.HỒ CHÍ MINH, Năm 2025

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này không chỉ chứa đựng nhiều ý tưởng của riêng tôi mà còn làm sáng tỏ ý tưởng của nhiều người khác. Tuy nhiên, không có những cơ hội ngay từ khi mới bắt đầu tham gia học tập và nghiên cứu, tôi đã không thể nào có được những ý tưởng này cũng như giải thích chúng. Khi bắt đầu nghiên cứu trong lĩnh vực y tế công cộng và kỹ năng nghiên cứu về y khoa, tôi muốn bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS. TS. Nguyễn Đỗ Nguyên và PGS. TS. Trần Thiện Thuận, những người đã dìu dắt một học viên thiếu kinh nghiệm như tôi.

Đặc biệt, tôi xin cảm ơn PGS. TS. Tô Gia Kiên và PGS. TS. Huỳnh Nghĩa, những người đã cung cấp cho tôi hiểu biết sâu sắc về nghiên cứu sinh. Hai thầy đã kiên nhẫn nhận những bản thảo rời rạc của tôi về luận án. Sự chuyên nghiệp, tính sáng tạo và năng lực của các thầy đã nâng cao luận án của tôi lên một tầm mới.

Tôi cũng xin cảm ơn PGS. TS. Phạm Lê An, PGS. TS. Trần Ngọc Đăng cùng ThS. Nguyễn Trường Viên tại Trung Tâm GIC (Trung Tâm Đổi Mới và Sáng Tạo – Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh) đã giúp tôi định hướng phân tích thống kê.

Xin cảm ơn các thầy cô vì đã kiên nhẫn cùng tôi hoàn thành luận án này.

Một người nữa tôi muốn cảm ơn là BS Phan Thanh Hải, Giám Đốc Trung Tâm Y Khoa MEDIC. Thầy đã ủng hộ tôi và cho phép sử dụng dữ liệu để hoàn thành luận án này. Thầy xứng đáng được nhận huân chương vì những đóng góp cho ngành y khoa và chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

Cảm ơn các anh chị trong khoa của tôi đã đồng hành và hỗ trợ hết mình trong việc thu thập số liệu.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn Chủ tịch Hội đồng và các Thành viên Hội đồng đã góp ý và đóng góp để luận án được hoàn thiện và có được những kết quả tuyệt vời mà qua cùng năm tháng đã trở thành nền tảng cho quan điểm của tôi về các kỹ năng học tập cũng như nghiên cứu.

Xin chân thành cảm ơn!

Nguyễn Chí Cường

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Nguyễn Chí Cường, là Nghiên cứu sinh chuyên ngành Y Tế Công Cộng, khóa 2019 – 2022, xin cam đoan:

- (1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS. TS. TÔ GIA KIÊN và PGS. TS. BS HUỖNH NGHĨA, không do người khác làm thay;
- (2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;
- (3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

Người hướng dẫn

PGS. TS. TÔ GIA KIÊN

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 04 tháng 06 năm 2025

Tác giả

Nguyễn Chí Cường

PGS. TS. BS HUỖNH NGHĨA

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	I
DANH MỤC BẢNG	III
DANH MỤC HÌNH	V
DANH MỤC SƠ ĐỒ	VI
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Ung thư tuyến tiền liệt và thực trạng	4
1.2. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt	5
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. Thiết kế nghiên cứu	32
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	32
2.3. Đối tượng nghiên cứu	33
2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu	34
2.5. Định nghĩa biến số.....	36
2.6. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu	40
2.7. Quy trình nghiên cứu	43
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu.....	44
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	49
Chương 3. KẾT QUẢ.....	50
3.1. Phát triển quy trình cây chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt	50
3.2. Chi phí – hiệu quả của các quy trình chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt	69
Chương 4. BÀN LUẬN	72
4.1. Phát triển quy trình CART chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt	72
4.2. Chi phí hiệu quả của các quy trình chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	95
4.3. Hạn chế.....	97

KẾT LUẬN	99
KIẾN NGHỊ	101
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	102
TÀI LIỆU THAM KHẢO	103
PHỤ LỤC.....	117

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
4Kscore		Đo lường 4 dấu ấn sinh học như PSA toàn phần, PSA tự do, PSA nguyên vẹn và hK2
ADC	Apparent diffusion coefficient	Hệ số khuếch tán
ANN	Artificial neural networks	Mạng lưới thần kinh nhân tạo
ASC	American cancer society	Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ
AUA	American urological association	Hiệp hội tiết niệu Mỹ
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
CART	Classification and regression tree	Cây hồi quy
CBA	Cost-benefit analysis	Phân tích chi phí lợi ích
CEA	Cost-effectiveness analysis	Phân tích chi phí- hiệu quả
CMA	Cost-minimization analysis	Phân tích chi phí tối thiểu
CUA	Cost-utility analysis	Phân tích chi phí tiện ích
CG	Central gland	Tuyến trung tâm
CT scan	Computed tomography scan	Chụp quét cắt lớp điện toán
DALYs	Disability adjusted life years	Số năm sống được điều chỉnh theo mức độ bệnh tật
DRE	Digital rectal exam	Thăm khám tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng
DTI	Difussion tensor imaging	Hình ảnh kéo căng khuếch tán
DWI	Difusion weight Imaging	Chuỗi xung khuếch tán
EAU	European Association of Urology	Hiệp hội tiết niệu Châu Âu
EPI	Echo-planar imaging	Điểm vang đồng phẳng
I-PSS	International prostate symptom score	Thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế
GBM	Gradient boosting machines	Máy tăng độ dốc
IARC	International agency for research on cancer	Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế
Mp-MRI	Multi-magnetic resonance imaging	Cộng hưởng từ đa thông số
MRI	Magnetic resonance imaging	Cộng hưởng từ

MRSI	Magnetic resonance spectroscopic imaging	Hình ảnh cộng hưởng từ phổ
NVB	Neurovascular bundle	Bó mạch thần kinh
PCA3	Prostate cancer antigen 3	Kháng nguyên ung thư tuyến tiền liệt 3
PHI	Prostate health index	Chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia	Tăng sinh trong biểu mô tuyến tiền liệt
PSA	Prostatic specific antigen	Kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt
QALYs	Quality adjusted life years	Số năm sống được điều chỉnh theo chất lượng sống
PZ	Peripheral zone	Vùng ngoại vi
RF	Random forests	Rừng ngẫu nhiên hóa
SBx	systematic biopsy	Sinh thiết hệ thống
SelectMDx		Xét nghiệm dựa trên nước tiểu giúp xác định nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt
SVI	Seminal vesicle invasion	Xâm lấn túi tinh
SNR	Signal to noise ratio	Tỉ lệ ồn tín hiệu
SVM	Support vector machines	Máy vector hỗ trợ
TBx	Combined MRI/Ultrasound fusion targeted biopsy	Kết hợp sinh thiết nhắm mục tiêu MRI / siêu âm
TTL		Tuyến tiền liệt
TRUS	A transrectal ultrasound	Siêu âm qua ngả trực tràng
T2WI	T2 weighted imaging	Ảnh T2 điều chỉnh
TR	Repetition time	Thời gian mô phỏng
T1W	T1-weighting	Hình T1
T2W	T2-weighting	Hình T2
USD		Đồng đô la Mỹ
UT TTL		Ung thư tuyến tiền liệt
VND		Việt nam đồng
WHO	World health organization	Tổ chức y tế thế giới
WTP	Willingness to pay	Sẵn sàng chi trả

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế.....	7
Bảng 1.2. Phân loại mô học trên sinh thiết.....	17
Bảng 1.3. Mô tả phương pháp phân tích kinh tế phổ biến trong lâm sàng.....	21
Bảng 2.1. Liệt kê và định nghĩa biến số	36
Bảng 2.2. Mẫu bảng ước tính giá trị chẩn đoán.....	45
Bảng 3.1. Đặc điểm sàng lọc ban đầu của mẫu	51
Bảng 3.2. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo phân nhóm triệu chứng.....	52
Bảng 3.3. Giá trị của IPSS trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	53
Bảng 3.4. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo các bất thường trên khám trực tràng kỹ thuật số.....	54
Bảng 3.5. Giá trị khám tuyến tiền liệt kỹ thuật số trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	55
Bảng 3.6. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo các phân nhóm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt	56
Bảng 3.7. Giá trị khoáng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	56
Bảng 3.8. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo các bất thường siêu âm ngả trực tràng	58
Bảng 3.9. Giá trị siêu âm trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	59
Bảng 3.10. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo bất thường cộng hưởng từ.....	60
Bảng 3.11. Giá trị cộng hưởng từ trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt	61
Bảng 3.12. Mô hình Logistic(DRE,tPSA,TRUS) chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	64
Bảng 3.13. Mô hình Logistic(IPSS,DRE,MRI) chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.....	64

Bảng 3.14. Giá trị nội kiểm các quy trình cây chẩn đoán trên mẫu huấn luyện	66
Bảng 3.15. Đặc điểm mẫu ngoại kiểm	67
Bảng 3.16. Kết quả ngoại kiểm mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS)	68
Bảng 3.17. Chi phí chẩn đoán thường quy đối với dân số nghiên cứu.....	69
Bảng 3.18. Chi phí của quy trình chẩn đoán phát triển trong nghiên cứu.....	69
Bảng 3.19. So sánh chi phí- hiệu quả các quy trình chẩn đoán.....	70
Bảng 3.19. Ước tính chi phí- hiệu quả gia tăng giữa các quy trình chẩn đoán	70
Bảng 4.1. So sánh các mô hình.....	96

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Thăm khám tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng.....	8
Hình 1.2. Hình ảnh tuyến tiền liệt qua siêu âm ngả trực tràng.....	14
Hình 1.3. Kích thước và nhân cứng tuyến tiền liệt qua siêu âm đàn hồi.....	15
Hình 1.4. Hình ảnh tuyến tiền liệt trên cộng hưởng từ.....	16
Hình 1.5. Carcinôm tuyến của tuyến tiền liệt, <i>GLEASON 7 (4+3)</i> , nhóm mô học 3 theo ISUP (C60)	18
Hình 1.6. Carcinôm tuyến của tuyến tiền liệt, <i>GLEASON 10 (5+5)</i> , nhóm mô học 5 theo ISUP (C60).....	18
Hình 1.7. Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trên giải phẫu bệnh.....	18
Hình 1.8. Phân tích chi phí - hiệu quả	23

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Lưu đồ mẫu nghiên cứu	36
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ quy trình nghiên cứu	43
Sơ đồ 3.3. Mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS) chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt	62
Sơ đồ 3.4. Mô hình CART(IPSS,DRE,MRI) chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt	63

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) tiếp tục gia tăng tỉ lệ tử vong trên toàn cầu và Việt Nam.^{1,2} Ở giai đoạn muộn, UTTTL gây nhiều triệu chứng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và tính mạng người bệnh. UTTTL có khả năng điều trị tốt ở giai đoạn sớm nhưng lại khó phát hiện do ít triệu chứng và không đặc hiệu.^{3,4} Do đó, chẩn đoán sớm UTTTL sẽ giúp đưa ra các chiến lược theo dõi và điều trị thích hợp.

Phòng khám Đa khoa Hòa Hảo Thành phố Hồ Chí Minh (MEDIC) thường xuyên tiếp nhận lượng bệnh nhân lớn có nhu cầu sàng lọc, chẩn đoán UTTTL. Giải phẫu bệnh mô học sinh thiết bằng kim lõi qua ngả trực tràng hay hội âm là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định UTTTL.^{3,5,6} Tuy nhiên, không phải đối tượng nào cũng nhận được lợi ích từ sinh thiết vì đây là thủ tục tốn kém, có nguy cơ biến chứng ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh. Xác định các trường hợp nguy cơ cao để giới thiệu sinh thiết là một yêu cầu quan trọng trong quy trình chẩn đoán.

Tại MEDIC, quy trình chẩn đoán UTTTL tuân theo hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ⁷ và Bộ Y tế Việt Nam⁸. UTTTL được gợi ý bởi triệu chứng cơ năng, khám trực tràng kỹ thuật số (DRE- Digital Rectal Exam), kháng nguyên đặc hiệu (PSA-Prostate Specific Antigen); sau đó đánh giá hình ảnh học như siêu ngả trực tràng (TRUS- Transrectal Ultrasound) hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI- Magnetic Resonance Imaging) để giới thiệu nhóm nguy cơ cao thực hiện sinh thiết chẩn đoán xác định. Tuy nhiên, quy trình này có hạn chế về bằng chứng do dựa trên các nghiên cứu rời rạc, không thể tối ưu hóa điểm cắt và phương thức kết hợp đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Thực tế tại MEDIC, DRE, PSA, TRUS và MRI được chỉ định và kết hợp thuận tiện. TRUS có thủ tục đơn giản, thời gian thực hiện ngắn, chi phí thấp hơn nhưng giá trị tương đương MRI⁹, nhưng MRI vẫn được chỉ định phổ biến thay vì TRUS, và

nhiều trường hợp chỉ định đồng thời MRI với TRUS. Điều này có thể làm tăng chi phí mà không cải thiện giá trị chẩn đoán, thách thức vấn đề chi phí-hiệu quả thường được cân nhắc trong sàng lọc và chẩn đoán UTTTL.¹⁰⁻¹² Phát triển quy trình chẩn đoán UTTTL dựa trên dữ liệu thống nhất, có sự chọn lọc vừa đủ, tối ưu hóa điểm cắt và phương thức kết hợp các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, cân nhắc ưu tiên TRUS thay cho MRI sẽ có thể giúp đảm bảo được giá trị cao và giảm chi phí chẩn đoán.

Ngày nay, việc phát triển quy trình chẩn đoán UTTTL được sự hỗ trợ mạnh mẽ bởi các thuật toán đa biến trên máy tính. Trong đó, cây phân loại và hồi quy (Classification and Regression Tree – CART) là thuật toán đa biến tiềm năng. CART giúp lựa chọn điểm cắt và phương thức kết hợp tối ưu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng dựa trên một bộ dữ liệu thống nhất. Đồng thời CART dễ sử dụng trên lâm sàng nhờ trên tiếp cận cây chẩn đoán đã được hướng dẫn trong quy trình chẩn đoán UTTTL của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ⁷ và Bộ Y tế Việt Nam⁸. Nghiên cứu thí điểm cũng đã sử dụng CART trong sàng lọc UTTTL ở những bệnh nhân tại thành phố Hồ Chí Minh và cho giá trị sàng lọc cao¹³. Như vậy, quy trình CART chẩn đoán UTTTL là một công cụ giá trị cao, chi phí thấp và dễ áp dụng trên lâm sàng.

Tại MEDIC, quy trình CART vẫn chưa được phát triển và áp dụng vào chẩn đoán UTTTL. Nghiên cứu này phát triển quy trình CART kết hợp triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, cân nhắc ưu tiên TRUS thay cho MRI để chọn bệnh nhân nguy cơ cao vào sinh thiết chẩn đoán UTTTL và trả lời các câu hỏi nghiên cứu sau:

1. Quy trình CART có giá trị là bao nhiêu trong chẩn đoán UTTTL ở nam giới từ trên 50 tuổi đến khám tại Phòng khám đa khoa Hoà Hảo?

2. Chỉ số chi phí - hiệu quả CEA và ICER của quy trình CART là bao nhiêu trong chẩn đoán UTTTL ở nam giới từ trên 50 tuổi đến khám tại Phòng khám đa khoa Hoà Hảo?

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu 1: Phát triển và đánh giá giá trị của quy trình CART chẩn đoán UTTTL ở nam giới từ trên 50 tuổi có chỉ định sinh thiết chẩn đoán UTTTL tại MEDIC.

Mục tiêu 2: Đánh giá chỉ số chi phí-hiệu quả CEA và ICER của quy trình CART chẩn đoán UTTTL ở nam giới từ trên 50 tuổi có chỉ định sinh thiết chẩn đoán UTTTL tại MEDIC.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Ung thư tuyến tiền liệt và thực trạng

Tất cả nam giới đều có nguy cơ mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt và sự hiểu biết về cơ quan này góp phần có ý nghĩa đối với sự phát triển của nam giới, sức khỏe, chức năng tình dục và chất lượng cuộc sống nói chung¹⁴. Tuyến tiền liệt (TTL) là cơ quan ngoại tiết và là một phần không thể thiếu của hệ thống sinh sản nam giới¹⁴. Sự phát triển bắt đầu trước khi sinh nhưng tăng trưởng nhanh trong giai đoạn dậy thì để chuẩn bị cho việc sản xuất tinh dịch¹⁴. Một Enzym có tên 5-alpha reductase chuyển đổi testosterone thành một dạng mạnh hơn được gọi là Dihydrotestosterone báo hiệu sự phát triển TTL. Được kích thích bởi các enzym này¹⁴, TTL tiếp tục phát triển cho đến khi trưởng thành. TTL tiết ra một chất lỏng có tính kiềm thấp và bảo vệ tinh trùng trong quá trình xuất tinh¹⁴⁻¹⁶.

Ung thư tuyến tiền liệt là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng ảnh hưởng đến hàng triệu nam giới trên toàn thế giới. Đây là loại ung thư phổ biến thứ hai ở nam giới, sau ung thư phổi. Tại Hoa Kỳ, ước tính cứ 7 người nam giới thì có 1 người được chẩn đoán mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt trong đời¹⁷.

Ung thư TTL có tần suất mới mắc và tử vong thay đổi tùy theo chủng tộc và khu vực trên thế giới. Tần suất mới mắc hiệu chỉnh theo tuổi tính trên 100.000 nam giới cao nhất ở các nước có thu nhập cao, bao gồm Bắc Mỹ (85,6 ca), Caribe (71,1 ca), Australia/New Zealand (104,2 ca), Tây Âu (93,1 ca), và Scandinavia (73,1 ca) và thấp nhất ở châu Á (7,2 ca) và Bắc Phi (8,1 ca)¹⁸. Tần suất tử vong hiệu chỉnh theo tuổi tính trên 100.000 nam giới cao nhất ở Caribe (26,3 ca), các nước châu Phi cận Sahara (18,3 ca) và Nam Mỹ (16,2 ca); thấp nhất ở châu Á (3,2 ca)^{1, 14, 17}.

Nhìn chung, khu vực châu Á có tần suất mới mắc và tần suất tử vong do ung thư TTL thấp so với các khu vực khác trên thế giới²³. Tuy nhiên tần suất

mới mắc đang có xu hướng ngày càng tăng¹. Ngay cả trong các nước châu Á, tần suất mới mắc và tần suất tử vong cũng rất thay đổi. Tần suất mới mắc cao nhất ở các nước có nền kinh tế phát triển và các nước Tây Á như Israel, Thổ Nhĩ Kỳ, Singapore, Nhật Bản, Hàn Quốc, và thấp hơn ở các nước trong khu vực Đông Nam Á có nền kinh tế đang phát triển¹⁹. Tuy nhiên, tỷ số giữa tần suất tử vong và tần suất mới mắc hàng năm do ung thư TTL tại các nước này còn cao cho thấy vấn đề chẩn đoán và điều trị ung thư TTL chưa thực sự hiệu quả²³.

Tại Việt Nam, ung thư TTL có tần suất mới mắc và tần suất tử vong hiệu chỉnh theo tuổi lần lượt là 3,4 và 2,5 tính trên 100.000 dân. Bệnh thường gặp đứng hàng thứ 10 trong các ung thư ở cả 2 giới với 1.275 mới mắc và 872 tử vong ước tính hàng năm trên cả nước^{14, 19}. Tỷ số giữa tần suất tử vong và tần suất mới mắc do ung thư TTL tại Việt Nam còn cao (73.5%) so với các nước trong khu vực Đông Nam Á (59,6%), bình quân thế giới (27,6%) và các nước phát triển (18,7%)²⁰. Như vậy vấn đề phát hiện và điều trị ung thư TTL tại Việt Nam chưa thực sự hiệu quả so với các nước trong khu vực và thế giới²¹.

1.2. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

1.2.1. Dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng

Ung thư TTL thường phát triển từ vùng ngoại vi ở sau bên của tuyến, và diễn tiến chậm. Do đó, ung thư TTL giai đoạn sớm thường không triệu chứng. Triệu chứng xuất hiện một khi bướu lớn, xâm lấn vào mô và cơ quan lân cận. Các triệu chứng do ung thư TTL cũng có thể được gây ra bởi nhiều bệnh lý khác trong và ngoài hệ Tiết Niệu:

- Thay đổi thói quen đi tiểu như: tiểu nhiều lần, tiểu đêm, tiểu gấp, tiểu khó với tia nước tiểu yếu, tiểu ngập ngừng, cảm giác tiểu không hết, cảm giác đau khi đi tiểu và thậm chí là bí tiểu. Các triệu chứng này có thể gặp

trong nhiều bệnh lý lành tính của đường tiết niệu dưới như tăng sinh lành tính TTL²².

- Xác định các triệu chứng cơ năng dựa trên những bảng câu hỏi của bảng điểm quốc tế triệu chứng TTL. Cần khám và hỏi kỹ triệu chứng của 3 nhóm: nhóm triệu chứng liên quan đến tổng xuất nước tiểu (tiểu chậm, tiểu không thành dòng, tiểu ngắt quãng, tiểu ngập ngừng, tiểu phải rặn, tiểu nhỏ giọt); nhóm triệu chứng liên quan đến chứa đựng (tiểu nhiều lần, tiểu đêm, tiểu gấp, tiểu không kiểm soát); nhóm triệu chứng sau đi tiểu (cảm giác tiểu không hết, tiểu xong còn nhỏ giọt)²².

1.2.2. Điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế

Điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế (IPSS) là một bảng câu hỏi được sử dụng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng tiết niệu ở nam giới. Nó là một công cụ đã được kiểm chứng và được các bác sĩ sử dụng để chẩn đoán và kiểm soát các vấn đề về tuyến tiền liệt, bao gồm cả ung thư tuyến tiền liệt²³.

IPSS có 7 câu hỏi hỏi về tần suất của các triệu chứng tiết niệu, ví dụ như khó bắt đầu hoặc ngừng tiểu, dòng nước yếu và nhu cầu đi tiểu thường xuyên, đặc biệt là vào ban đêm. Câu trả lời cho những câu hỏi này được tính điểm từ 0 đến 5, điểm cao hơn cho thấy các triệu chứng nghiêm trọng hơn. Điểm từ 0 đến 7 được coi là nhẹ, từ 8 đến 19 được coi là trung bình và từ 20 trở lên được coi là nghiêm trọng.

IPSS có thể sử dụng để giúp chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Điểm IPSS cao có thể là dấu hiệu của ung thư tuyến tiền liệt, nhưng nó cũng có thể do các tình trạng khác gây ra, ví dụ như tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Nếu điểm IPSS cao, bác sĩ có thể đề nghị các xét nghiệm sâu hơn, ví dụ như khám DRE và PSA, để loại trừ ung thư tuyến tiền liệt. IPSS cũng có thể được sử dụng để theo dõi sự tiến triển của ung thư tuyến tiền liệt và đánh giá hiệu quả điều

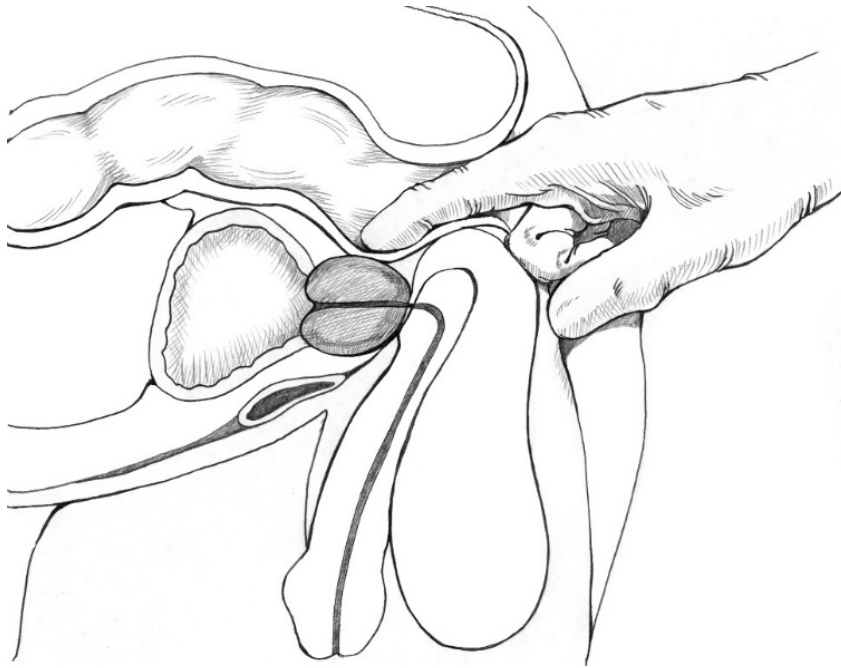
trị. Điểm IPSS giảm sau khi điều trị là một dấu hiệu tốt cho thấy việc điều trị đang có hiệu quả²³.

Bảng 1.1. Thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế

Triệu chứng	Hoàn toàn không	Có ít hơn 1/5 lần	Có ít hơn ½ lần	Có khoảng ½ lần	Có hơn ½ lần	Hầu như thường xuyên
1. Khoảng 1 tháng qua, có bao nhiêu lần ông cảm giác bàng quang không cạn hết nước tiểu sau khi đi tiểu xong?						
2. Khoảng 1 tháng qua sau khi đi tiểu xong, có bao nhiêu lần ông phải đi tiểu lại trong khoảng thời gian chưa đến 2 giờ?						
3. Khoảng 1 tháng qua, có bao nhiêu lần ông thấy đang đi tiểu thì bị ngừng và sau đó lại tiểu lại nhiều lần như vậy?						
4. Khoảng 1 tháng qua, có bao nhiêu lần ông cảm thấy khó tiểu?						
5. Khoảng 1 tháng qua, có bao nhiêu lần ông tiểu yếu?						
6. Khoảng 1 tháng qua, có bao nhiêu lần ông phải rặn hoặc cố sức mới có thể bắt đầu tiểu được?						
	0 lần	1 lần	2 lần	3 lần	4 lần	5 lần
7. Khoảng 1 tháng qua, từ lúc đi ngủ đến lúc thức dậy, có bao nhiêu lần ông phải tỉnh dậy để đi tiểu?						

1.2.3. Thăm khám tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng

Khám DRE là một kỹ thuật kiểm tra giúp phát hiện bất thường tuyến tiền liệt. Một ngón tay đeo găng được đưa vào trực tràng của bệnh nhân để đánh giá kích thước của tuyến tiền liệt và bất kỳ dấu hiệu bất thường nào.



Hình 1.1. Thăm khám tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng

“Nguồn: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, USA”

DRE là công cụ rẻ tiền, không xâm hại giúp phát hiện ung thư TTL, nhưng phụ thuộc vào kinh nghiệm người thăm khám. Nghi ngờ ung thư TTL qua DRE khi mật độ TTL không đồng nhất, có nhân cứng, hoặc bất đối xứng. Hầu hết ung thư TTL nằm ở vùng ngoại vi của tuyến và có thể phát hiện khi thể tích nhân ung thư $\geq 0,2 \text{ mL}$ ²⁴. DRE cũng có thể phát hiện ung thư xâm lấn các cơ quan lân cận như túi tinh, bàng quang, trực tràng²⁵.

Trước khi sàng lọc PSA được giới thiệu, DRE là phương pháp cơ bản để sàng lọc UT TTL. DRE nghi ngờ là chỉ định sinh thiết TTL bất kể giá trị PSA huyết thanh. Mặc dù vậy, hiệu quả của DRE đơn thuần trong sàng lọc UT TTL

là không cao khi tham chiếu với tiêu chuẩn vàng là sinh thiết²⁶. Hiện nay, việc sử dụng DRE đơn thuần không được khuyến cáo do không đem lại hiệu quả trong chẩn đoán. DRE có thể được kết hợp với PSA huyết thanh làm tăng giá trị tiên đoán dương UTTL. Thăm khám trực tràng nghi ngờ có giá trị tiên đoán dương 4-11% khi PSA 0-2,9 ng/mL, và tăng lên 33-83% khi PSA 3-9,9 ng/mL hoặc hơn²⁶. DRE nghi ngờ làm tăng nguy cơ có điểm số Gleason cao trên giải phẫu bệnh²⁷.

1.2.4. Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt

Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA - Prostatic specific antigen) là một protease serine trong họ kallikreco, và được coi chỉ dấu sinh học để sàng lọc và phát hiện sớm UTTL^{28,29}. PSA là một loại protein do tế bào tuyến tiền liệt (TTL) sản xuất, có nhiệm vụ pha loãng các chất gây đông trong tinh dịch, giúp hỗ trợ sự thụ tinh. Phần lớn PSA được tìm thấy trong tinh dịch; chỉ 1 lượng nhỏ thoát ra khỏi TTL vào huyết thanh và phát hiện được khi làm xét nghiệm máu³⁹.

Sự xuất hiện PSA là một cuộc cách mạng trong chẩn đoán ung thư TTL. Chẩn đoán và quản lý UTTL đã có sự thay đổi đáng kể từ khi PSA được mô tả lần đầu năm 1979 bởi Wang và cộng sự³⁰. PSA toàn phần (tPSA – total PSA), tức là nồng độ toàn bộ của PSA trong huyết thanh, đã cho thấy khả năng phát hiện UTTL vượt trội hơn so với DRE. Từ năm 1986, xét nghiệm định lượng nồng độ tPSA huyết thanh được áp dụng trong lâm sàng với mục đích (1) gợi ý UTTL để có chỉ định sinh thiết TTL; (2) đánh giá mức độ tiến triển của UTTL cũng như mức độ đáp ứng với điều trị và (3) góp phần sàng lọc phát hiện sớm UTTL.

tPSA có thể giúp phát hiện UTTL sớm nhất là chín năm trước khi có các triệu chứng lâm sàng³¹. Các khối u ở tuyến tiền liệt khi không có triệu chứng

và khu trú có thể được phát hiện bằng cách thực hiện xét nghiệm sàng lọc, xét nghiệm tPSA, sau đó sinh thiết.

tPSA là chất đặc hiệu cho TTL, nhưng không đặc hiệu cho ung thư TTL. tPSA huyết thanh không chỉ tăng trong ung thư TTL mà còn tăng trong tăng sinh lành tính TTL, viêm TTL và nhiều trình trạng lành tính khác của TTL (nhiễm khuẩn niệu, đặt thông niệu đạo, thăm khám trực tràng, xuất tinh)³². Do đó, quyết định sinh thiết dựa vào tPSA có thể dẫn đến âm tính giả và bệnh nhân phải chịu các tác dụng phụ do sinh thiết không cần thiết⁸.

tPSA huyết thanh là một biến độc lập tiên đoán ung thư TTL tốt hơn thăm khám trực tràng. Tuy nhiên, sự kết hợp giữa tPSA huyết thanh và thăm khám trực tràng có giá trị tốt hơn cả, và nên cá thể hóa trên từng bệnh nhân đặt trong bối cảnh lâm sàng với các yếu tố khác như tuổi, tiền căn gia đình, và các tình trạng lành tính khác của TTL. Ngưỡng tPSA huyết thanh là bao nhiêu thì chỉ định sinh thiết TTL hiện nay vẫn còn nhiều bàn cãi. Mặc dù ngưỡng 4 ng/mL đã được đồng thuận là giới hạn trên bình thường của tPSA huyết thanh, nhiều tác giả khác hiện nay sử dụng ngưỡng thấp hơn (2,5-3 ng/mL) để xem xét sinh thiết TTL²⁵. tPSA huyết thanh là một tham số liên tục, tăng càng cao càng có giá trị chẩn đoán. Ngoài ra, nam giới vẫn có thể bị ung thư TTL mặc dù tPSA huyết thanh không tăng^{33,34}.

Một vài giá trị hiệu chỉnh của PSA giúp tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc phát hiện sớm ung thư TTL, đặc biệt khi tPSA trong khoảng 4-10 ng/mL và thăm khám trực tràng không nghi ngờ ác tính³³.

1.2.4.1. Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt

PSA tự do (fPSA – free PSA) là các PSA không gắn với protein. PSA trong máu hầu hết được gắn với các protein huyết tương, chỉ có khoảng 30% PSA không gắn với protein huyết tương, không có hoạt tính phân hủy protein được xác định là fPSA.

Tỉ số fPSA/tPSA thấp trong huyết tương có liên quan đến UTTTL. f/tPSA là một khái niệm được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng để phân biệt tăng sinh lành tính TTL với ung thư TTL. Tỷ số này được sử dụng để phân tầng nguy cơ cho nam giới có tPSA từ 4 - 10 ng/mL và thăm khám trực tràng không nghi ngờ.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, ung thư TTL được phát hiện qua sinh thiết ở 56% nam giới có tỷ số f/tPSA < 0,10, nhưng chỉ 8% ở nam giới với tỷ số f/t PSA > 0,25. Do đó việc lựa chọn giá trị của tỷ số f/t PSA cũng thay đổi tùy tác giả, dao động từ 0,15 - 0,25. Phần lớn các tác giả đồng thuận sinh thiết TTL f/t PSA < 0,2 với PSA 4-10 ng/mL và thăm khám trực tràng không nghi ngờ^{35,36}.

1.2.4.2. Các dạng đồng phân của kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt

fPSA trong huyết thanh bao gồm 3 dạng đồng phân lưu hành với nồng độ tương đương nhau bao gồm proPSA, bPSA (benign PSA) và iPSA (intact PSA). Dạng đồng phân proPSA là tiền thân của PSA, chứa đoạn peptide gồm 7 aminoacid. proPSA được hK2 cắt đoạn peptide 7 aminoacid nói trên để chuyển thành PSA. Khi có sự phân cắt không hoàn toàn, proPSA sẽ chuyển thành 2proPSA còn chứa đoạn peptide 2 aminoacid; 4proPSA còn chứa đoạn 4 aminoacid và proPSA còn chứa đoạn 5 aminoacid³⁷. Trong ung thư TTL, có hiện tượng tăng sự phân cắt không hoàn toàn nói trên, tạo ra proPSA lưu hành trong huyết thanh đặc biệt là 2proPSA. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ % 2proPSA là yếu tố tiên lượng độc lập mạnh ung thư TTL với điểm số Gleason $\geq$ 7.

p2PSA và PHI trong các chương trình giám sát tích cực: Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng p2PSA cơ bản và các giá trị phát sinh có thể giúp xác định những người nam giới có nguy cơ bị phân loại lại bất lợi trong tương lai trong các chương trình AS^{6,7}.

Một nghiên cứu do Makarov và cộng sự tiến hành cho thấy tỷ lệ PHI lớn hơn đáng kể ($37,23 \pm 15,76$ so với $30,60 \pm 12,28$; $P=0,03$) ở nam giới có kết quả sinh thiết ung thư⁶.

1.2.4.3. Chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt

PHI (prostate health index) là chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt. Chỉ số mới được tính dựa trên fPSA, tPSA và 2proPSA.

$$PHI = \frac{[-2]proPSA}{fPSA} \sqrt{tPSA}$$

PHI được Cục quản lý dược và thực phẩm của Hoa Kỳ (FDA) chấp nhận là công cụ giúp tiên đoán ung thư TTL chính xác hơn PSA đơn thuần khi PSA huyết thanh 4-10 ng/mL. Nhiều nghiên cứu chứng minh PHI giúp tiên đoán chính xác ung thư TTL tốt hơn PSA gấp 3 lần, và được kỳ vọng sẽ trở thành công cụ giúp phát hiện sớm ung thư TTL trong tương lai³⁸. Do tính chính xác cao trong việc tiên lượng UT-TTL, PHI có thể dẫn đến việc tránh được một số lượng đáng kể các sinh thiết tuyến tiền liệt âm tính, do đó giảm chi phí trực tiếp.

Các nghiên cứu như Nichol và cộng sự đã đánh giá chi phí-hiệu quả của PHI trong một chương trình sức khỏe giả định với 100.000 thành viên nam từ 50 đến 75 tuổi. Việc sử dụng PHI ngoài các giá trị ngưỡng PSA ≥ 2 ng/mL để đề xuất sinh thiết tuyến tiền liệt được ước tính sẽ tiết kiệm được \$356.647 trong khoảng thời gian 12 tháng³⁹.

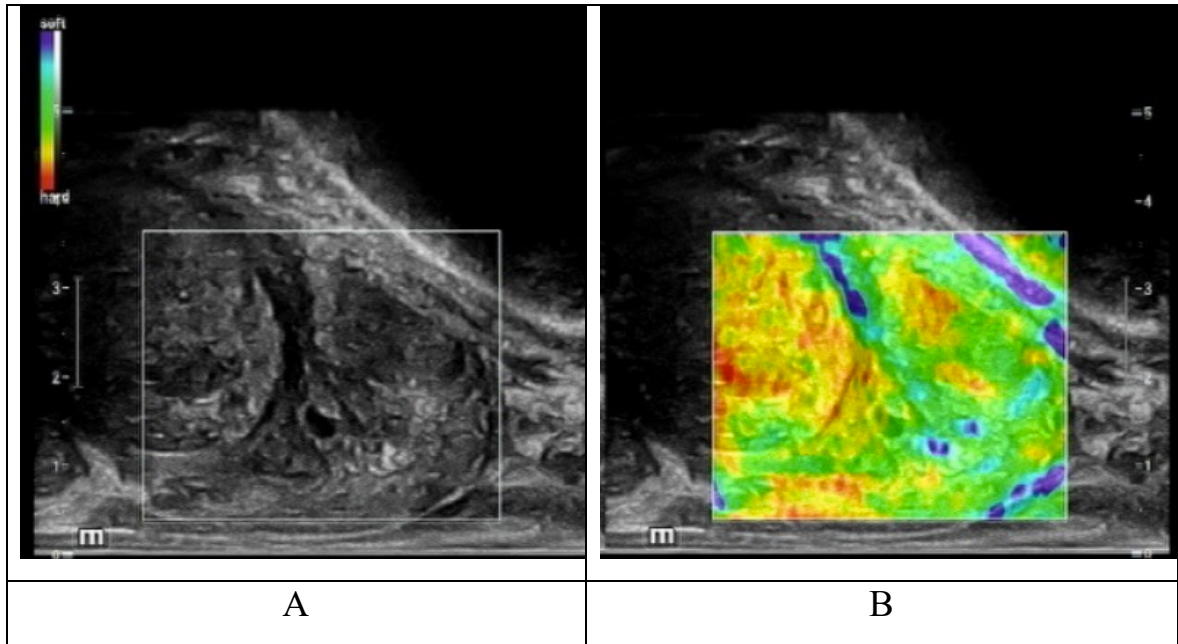
1.2.5. Siêu âm tuyến tiền liệt ngã trực tràng

TRUS lần đầu tiên được Watanabe và cộng sự mô tả vào năm 1968. Đến năm 1985, Lee và cộng sự đã mô tả được hình ảnh giảm âm của thương tổn ung thư TTL. Theo Hodge và cộng sự (1989) cho rằng có khoảng 70% các nốt cứng sờ được khi DRE có biểu hiện là vùng phản âm kém trên siêu âm và > 50% trường hợp ung thư không có tổn thương sờ thấy được có biểu hiện phản âm kém trên siêu âm, nhưng thương tổn phản âm kém không đặc hiệu cho ung thư TTL vì có thể biểu hiện của tình trạng viêm nhiễm, thiếu sản, tăng sản và ngay cả trên mô tuyến bình thường⁴⁰.

Vị trí của TTL nằm ở giữa cổ bàng quang- hoành niệu dục và trước trực tràng, do đó rất thích hợp cho TRUS. TRUS tuy có phần hạn chế về chẩn đoán ung thư TTL nhưng rất có giá trị trong khảo sát sự hiện diện và mức xâm lấn của ung thư TTL, nó có khả năng phát hiện những thương tổn rất nhỏ và hướng dẫn thủ thuật sinh thiết TTL²⁵. TRUS chính xác trong khảo sát xâm lấn vỏ bao, đặc biệt là xâm lấn túi tinh. Ngoài ra, TRUS còn được sử dụng trong việc điều trị ung thư TTL bằng phẫu thuật HIFU và giúp ích trong điều trị ung thư như hướng dẫn trong xạ trị^{20,41}.

Hiện nay, mặc dù theo EAU (2008) thì chưa được chấp nhận dùng thường quy trong chẩn đoán ung thư TTL, nhưng TRUS đã trở thành một tiêu chuẩn vàng trong hướng dẫn sinh thiết TTL.

Tín hiệu về nhân cứng và tăng sinh mạch máu được đánh giá trên siêu âm phản âm và doppler.

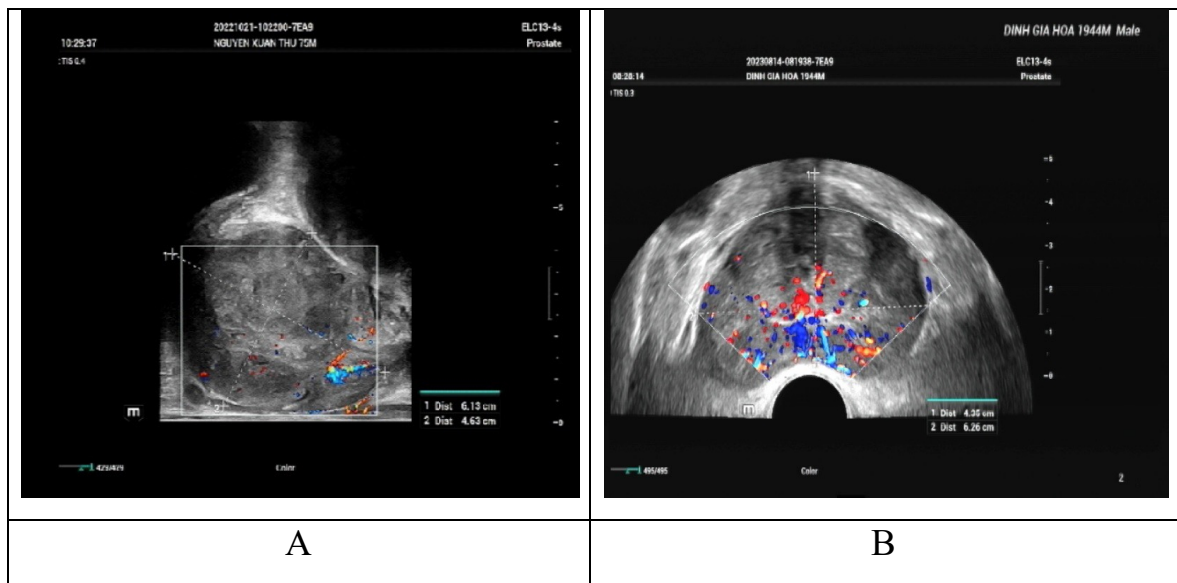


Hình 1.2. Hình ảnh tuyến tiền liệt qua siêu âm ngả trực tràng

(A) Hình ảnh phản âm của tuyến tiền liệt (B) Doppler chuyển động dòng máu chảy đánh giá mật độ tuyến tiền liệt (màu đỏ là cứng, vàng là chắc và xanh là mềm).

“Nguồn: Phòng khám đa khoa Hoà Hảo”

Siêu âm phản âm và doppler giúp phát hiện các tín hiệu nhân, mật độ, tăng sinh mạch máu giúp gia tăng sự tin cậy của chẩn đoán nhờ thu thập và kết hợp nhiều thông tin.



Hình 1.3. Kích thước và nhân cứng tuyến tiền liệt qua siêu âm đàn hồi.

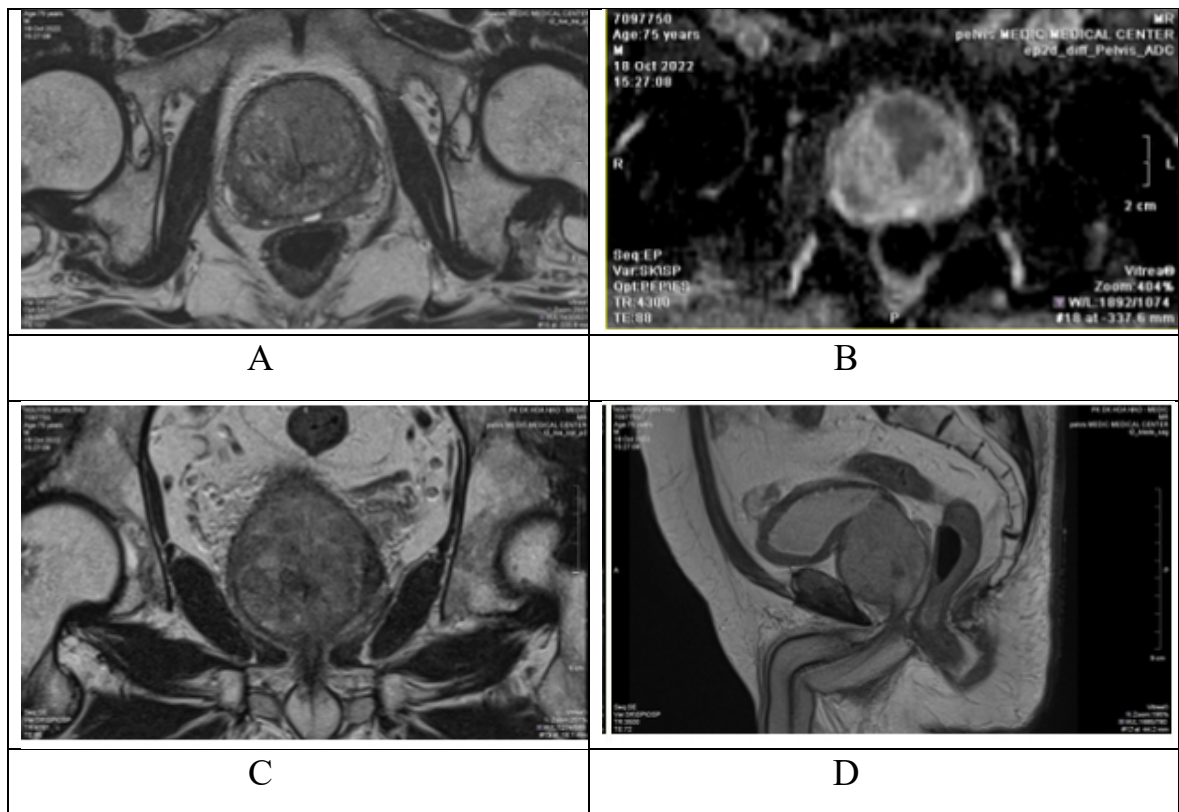
(A) Nhân bất thường (B) Kích thước TTL đo bằng TRUS và tăng sinh mạch máu trên siêu âm doppler màu

“Nguồn: Phòng khám đa khoa Hoà Hảo”

1.2.6. Chụp cộng hưởng từ

Chụp cộng hưởng từ có giá trị hơn CT Scan trong việc chẩn đoán cũng như phân giai đoạn ung thư TTL vì phân biệt tương phản của mô mềm tốt hơn.

Trong MRI, chuỗi xung thường được sử dụng để đánh giá giai đoạn ung thư TTL là T2-w. Chụp MRI không thể phát hiện ung thư xâm lấn ra khỏi TTL về mặt vi thể. Ở từ trường 1,5T, MRI có độ nhạy thấp trong việc phát hiện ung thư xâm lấn ra khỏi TTL (22-88%) hoặc xâm lấn túi tinh (0-71%) nhưng lại có độ đặc hiệu cao hơn đối với xâm lấn ra khỏi TTL (61-100%) và xâm lấn túi tinh (62-100%). Chụp cộng hưởng từ giúp phân biệt chính xác giai đoạn T1-2 với T3-4 từ 50-85%⁴². Chụp MRI có độ nhạy thấp trong việc phát hiện ung thư xâm lấn về mặt vi thể, do đó không được khuyến cáo để phân giai đoạn ở những BN nguy cơ thấp. Tuy nhiên, chụp MRI thực sự hữu ích ở những BN có nguy cơ trung bình, nguy cơ cao và rất cao⁴³.



Hình 1.4. Hình ảnh tuyến tiền liệt trên cộng hưởng từ

*(A) Bờ tuyến tiền liệt đều (B) Tổn thương vùng chuyển tiếp trái 25mm
(C) Không phát hiện hạch vùng chậu (D) Túi tinh hai bên bình thường*

“Nguồn: Phòng khám đa khoa Hoà Hảo”

1.2.7. Chẩn đoán giải phẫu bệnh qua sinh thiết tuyến tiền liệt

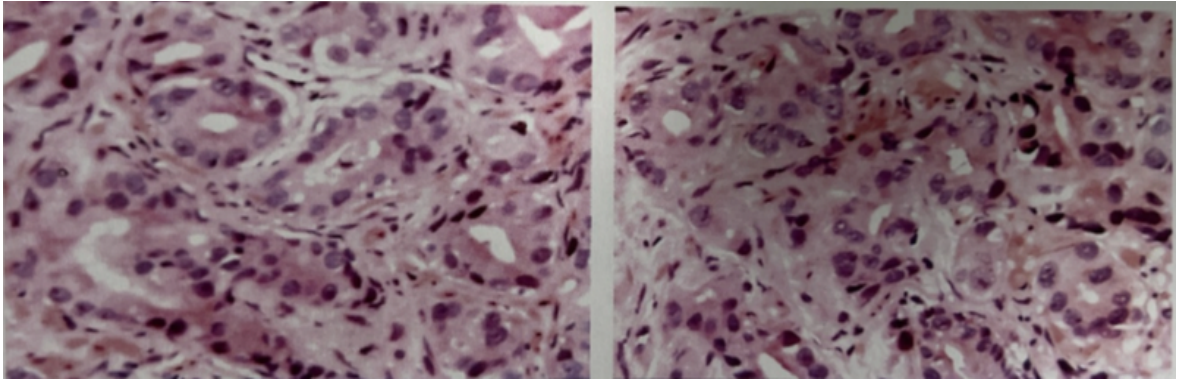
Giải phẫu bệnh qua sinh thiết TTL cho đến nay vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán ung thư. Có thể chẩn đoán giải phẫu bệnh bằng các mẫu sinh thiết bằng kim qua đường hội âm hay trực tràng, bằng máy cắt đốt nội soi, hoặc các mẫu mô từ phẫu thuật. Vì đây là một thủ thuật xâm lấn nên trước khi làm giải phẫu bệnh cần có chẩn đoán ban đầu hướng đến ung thư nhờ vào DRE, PSA, TRUS, MRI, ...

Hơn 95% ung thư TTL là ung thư tuyến, còn lại 5% là ung thư tế bào chuyển tiếp (chiếm 90%), ung thư tế bào vảy, sarcoma. Các tế bào ung thư TTL thường tăng sắc, nhân to và hạt nhân lõi rõ, bào tương ưa kiềm, cấu trúc có nhiều biến đổi, tế bào đáy thường mất, các túi nang phân bố một cách hỗn

loạn¹⁷. Ngoài các thương tổn ung thư, ta còn có thể phát hiện các tân sinh biểu mô TTL (PIN), còn được gọi là loạn sản ống tuyến và tăng sinh nang tuyến nhỏ không điển hình. Các thương tổn này thường đi kèm với ung thư TTL và được xem là các thương tổn tiền ung thư⁴⁴. Các phát hiện trên giải phẫu bệnh được phân loại theo điểm Gleason và ISUP (International Society of Urological Pathology).¹

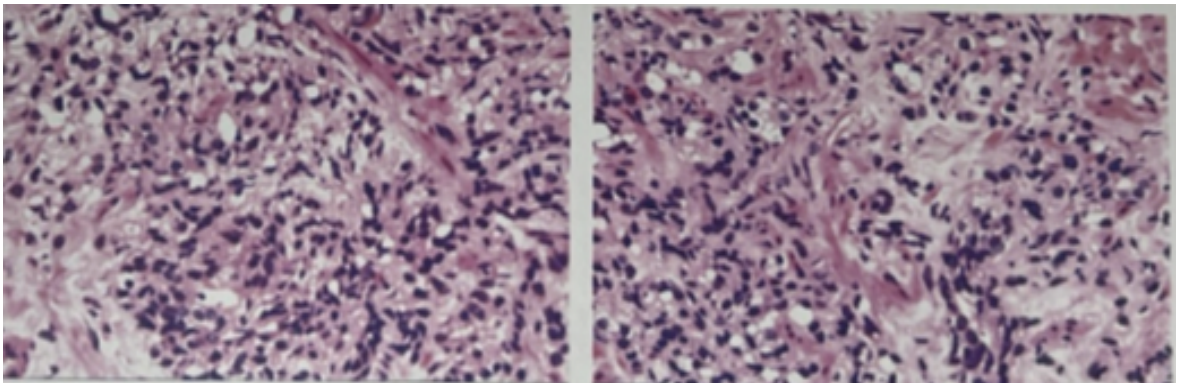
Bảng 1.2. Phân loại mô học trên sinh thiết

ISUP	Gleason	Nguy cơ
1	3 + 3 = 6	Gồm các tuyến đơn lẻ, rõ ràng, riêng rẽ.
2	3 + 4 = 7	Nhiều tuyến rõ ràng với một số lượng ít hơn các tuyến không rõ ràng/hợp nhất hoặc hình sàng.
3	4 + 3 = 7	Nhiều tuyến không rõ ràng/hợp nhất hoặc hình sàng với một số lượng ít hơn các tuyến rõ ràng.
4	4 + 4 = 8 3 + 5 = 8 5 + 3 = 8	Nhiều tuyến rõ ràng và số lượng ít hơn thành phần không tạo cấu trúc tuyến. Nhiều thành phần không tạo cấu trúc tuyến và ít hơn các tuyến rõ ràng.
5	9 hoặc 10	Thiếu thành phần tuyến (hoặc với hoại tử) có/không có tuyến không rõ ràng/hợp nhất/hình sàng.



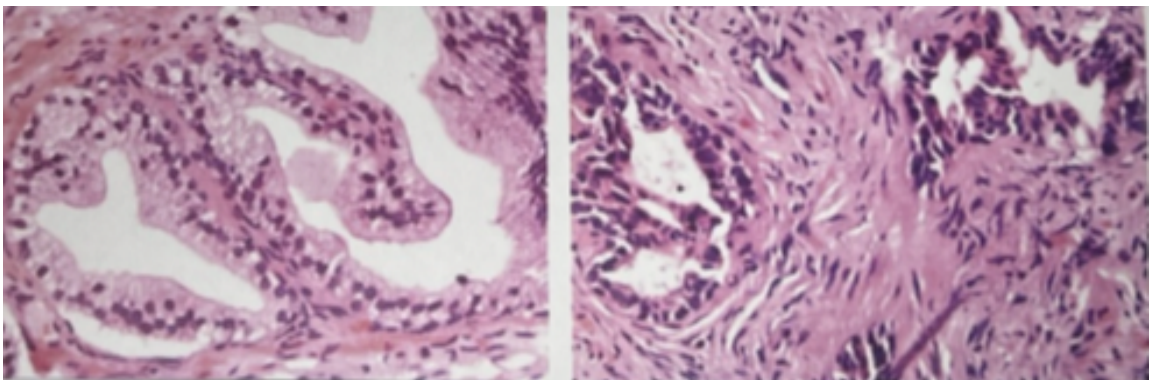
Hình 1.5. Carcinôm tuyến của tuyến tiền liệt, *GLEASON* 7 (4+3), nhóm mô học 3 theo ISUP (C60)

“Nguồn: Phòng khám đa khoa Hoà Hảo”



Hình 1.6. Carcinôm tuyến của tuyến tiền liệt, *GLEASON* 10 (5+5), nhóm mô học 5 theo ISUP (C60)

“Nguồn: Phòng khám đa khoa Hoà Hảo”



Hình 1.7. Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trên giải phẫu bệnh

“Nguồn: Phòng khám đa khoa Hoà Hảo”

Tại Việt nam, các phương tiện chẩn đoán UTTTL đã được thực hiện ở nhiều cơ sở khám chữa bệnh, nhất là các bệnh viện có chuyên khoa Niệu. Tuy nhiên, đánh giá chi phí lợi ích của các phương tiện này chưa được thực hiện. Phòng khám đa khoa Hoà Hảo- Thành phố Hồ Chí Minh là nơi thực hành lâm sàng của Trung tâm đào tạo và bồi dưỡng cán bộ y tế Thành Phố Hồ Chí Minh, nay là Trường đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, nơi đây có khám chuyên khoa Niệu, có đầy đủ các phương tiện chẩn đoán UTTTL và tiếp nhận một số lượng khá lớn bệnh nhân đến khám, đảm bảo có đủ nguồn lực- trang thiết bị công cụ cần thiết để phát hiện sớm và chẩn đoán đúng nhất. Do đó, nghiên cứu giá trị và chi phí lợi ích từ các phương tiện chẩn đoán UTTTL là cần thiết và thực tiễn. 1.3. Chi phí – hiệu quả trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

1.3. Tổng quan các phương pháp đánh giá chi phí – hiệu quả

Hiện nay các cận lâm sàng cũng như các quy trình chẩn đoán UTTTL ngày càng phát triển và đạt được độ chính xác cao hơn. Điều này dẫn đến mức chi phí cao hơn để thực hiện các chẩn đoán chính xác hơn. Tuy nhiên, tính kinh tế của các cận lâm sàng cũng như quy trình chẩn đoán mới vẫn chưa được đánh giá đầy đủ.

Tại MEDIC, chỉ định sinh thiết chẩn đoán UTTTL được áp dụng cho các bệnh nhân nguy cơ cao đánh giá dựa trên các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng. Trong đó bao gồm các đặc điểm lâm sàng (triệu chứng, DRE), các cận lâm sàng phổ thông như tPSA, siêu âm, MRI và cả các cận lâm sàng mới được phát triển và áp dụng gần đây như %fPSA, p2p-PSA, pro-PSA, PHI, 4Kscore, PCA3, SelectMDx. Các cận lâm sàng đóng góp giá trị khác nhau trong chẩn đoán và các chi phí liên quan cũng có nhiều khác biệt. Chỉ định các cận lâm sàng dựa trên việc ra quyết định chung (shared decision making) giữa bác sĩ lâm sàng với bệnh nhân. Hiện nay, các thông tin hỗ trợ cho quá trình ra quyết định chủ yếu đến từ bằng chứng về giá trị của các cận lâm sàng đơn lẻ, kinh nghiệm của

bác sĩ cũng như giá tiền. Chỉ định quá mức có thể không cải thiện hiệu quả chẩn đoán mà còn làm gia tăng đáng kể chi phí và ảnh hưởng lớn đến bệnh nhân. Ngược lại, việc sử dụng ít cận lâm sàng hơn sẽ giúp giảm chi phí chẩn đoán, nhưng đồng thời có thể làm giảm hiệu quả chẩn đoán. So sánh rời rạc về hiệu quả giữa các quy trình chẩn đoán cũng như chi phí của chúng sẽ khó khăn và không khách quan. Thiếu hụt các phân tích kinh tế trong nước để so sánh giữa các phương pháp tương đương là trở ngại lớn trong quá trình đưa ra các quyết định chung. Do đó, phân tích chi phí - hiệu quả là một phương pháp hữu hiệu để kiểm tra về chi phí và kết quả của một hoặc nhiều phương pháp can thiệp^{45,46}.

Hiện nay, các phương pháp phân tích kinh tế phổ biến trong lâm sàng gồm⁴⁶:

- Phân tích chi phí tối thiểu (Cost-minimization analysis – CMA)
- Phân tích chi phí - hiệu quả (Cost-effectiveness analysis – CEA)
- Phân tích chi phí tiện ích (Cost-utility analysis – CUA)
- Phân tích chi phí lợi ích (Cost-benefit analysis – CBA)

Điểm chung của các phương pháp phân tích trên là cho phép so sánh giữa các giải pháp tương đương dựa trên tích hợp chi phí và hiệu quả vào cùng một chỉ số. Mô tả về các phương pháp cũng như điểm mạnh và hạn chế được trình bày trong bảng sau⁴⁵:

Bảng 1.3. Mô tả phương pháp phân tích kinh tế phổ biến trong lâm sàng

	Mô tả	Điểm mạnh	Hạn chế
CMA	Đo lường và so sánh chi phí trong điều kiện kết quả của các phương pháp thay thế tương đương nhau.	Đơn giản, dễ thực hiện.	Kết quả của các phương pháp thay thế phải tương đương nhau.
CEA	Đo lường chi phí bằng đơn vị tiền tệ và đo lường kết quả theo đơn vị tự nhiên của nó. Đây là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất trong đánh giá kinh tế.	Kết quả được báo cáo theo đơn vị tự nhiên (ví dụ: số năm sống, số ca bệnh phát hiện mới, số trường hợp tránh được biến cố). Có thể dễ dàng ước tính khi chi phí và kết quả được đo lường trong cùng một nghiên cứu với cùng đơn vị tự nhiên.	Hầu hết không thể so sánh trực tiếp giữa các nghiên cứu do kết quả không cùng đơn vị tự nhiên.
CUA	Chi phí được đo bằng đơn vị tiền tệ và kết quả được đo bằng số năm sống được điều chỉnh theo chất lượng cuộc sống (QALYs) hoặc số năm sống điều chỉnh theo tình trạng khuyết tật (DALYs).	Sử dụng QALY hoặc DALY để đo lường kết quả cho phép điều chỉnh các kết quả về một đơn vị chung. Trong trường hợp có cơ sở để điều chỉnh như vậy, các can thiệp với kết quả khác nhau có thể dễ dàng so sánh với nhau trong cùng nghiên cứu cũng như giữa các nghiên cứu. QALY có giá trị cao hơn so với DALY và thường sử	Quy đổi QALY giữa các khu vực/dân số nghiên cứu khác nhau có thể sai lệch do QALY không xem xét nhiều về yếu tố ngữ cảnh khác biệt giữa các nghiên cứu.

	Mô tả	Điểm mạnh	Hạn chế
		dụng hơn do DALY được tổng hợp từ cả thời gian sống và chất lượng cuộc sống tương ứng trong khoảng thời gian đó.	
CBA	So sánh chi phí và kết quả bằng đơn vị tiền tệ.	Kết quả CBA có thể chỉ ra phương pháp vượt trội khi lợi ích quy thành tiền thu được lớn hơn chi phí tổn thất. Đây là đặc điểm nổi bật mà các phương pháp đánh giá kinh tế khác không thực hiện được.	Khó khăn lớn nhất của phương pháp này là định giá kết quả thành tiền. Đồng thời, hạn chế trong quy đổi sức khỏe và tính mạng thành tiền đã hạn chế việc sử dụng CBA.

Tham chiếu với nghiên cứu của chúng tôi, phương pháp CMA sẽ không phù hợp do kết quả của mô hình CART sẽ khác với mô hình thường quy dẫn đến kết quả chẩn đoán không thể tương đương giữa các phương pháp. Bên cạnh đó, các phương pháp CUA và CBA cũng không khả thi do thiếu hụt căn cứ để quy đổi kết quả chẩn đoán thành QALY, DALY hay quy đổi thành tiền. Do đó, CEA là phương pháp đánh giá phù hợp và khả thi nhất trong bối cảnh nghiên cứu này.

Công thức tính CEA:

$$CEA = \frac{\text{Chi phí}}{\text{Hiệu quả sức khỏe}}$$

Công thức tính tỷ lệ chi phí- hiệu quả gia tăng (ICER):

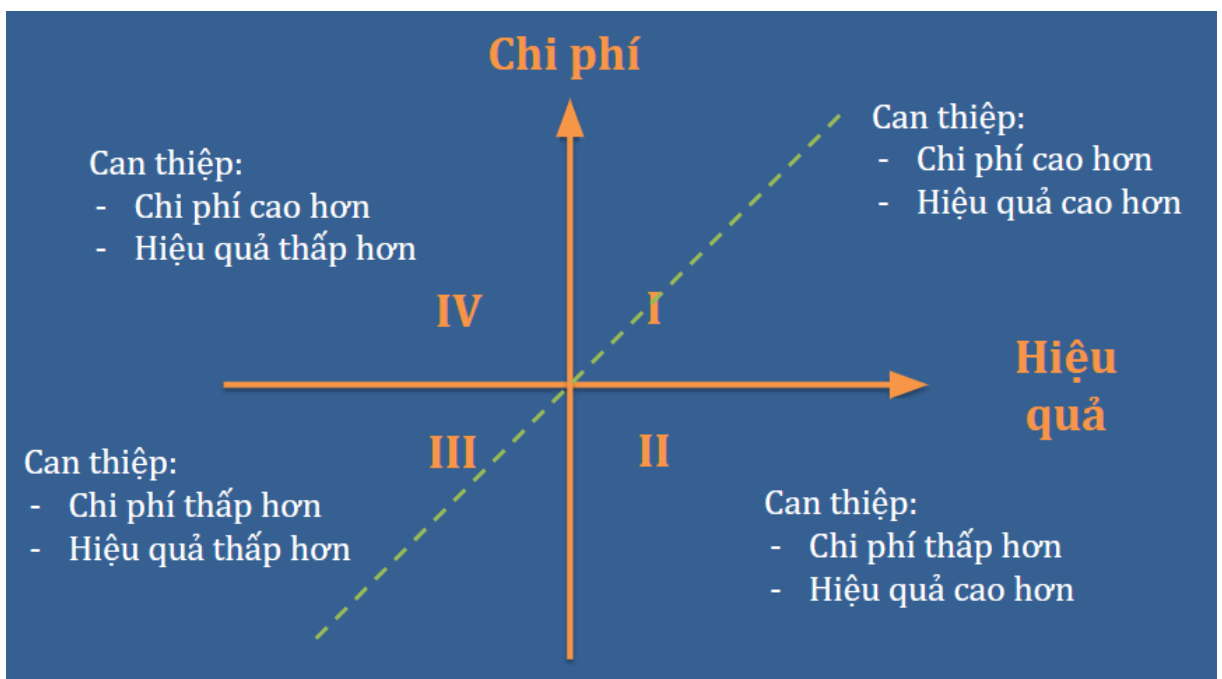
$$ICER = \frac{\Delta \text{ Chi phí}}{\Delta \text{ Hiệu quả}}$$

Với:

Δ Chi phí = $C_2 - C_1$, trong đó C_1 và C_2 lần lượt là chi phí của can thiệp 1 và 2

Δ Hiệu quả = $E_2 - E_1$, trong đó E_1 và E_2 lần lượt là hiệu quả của can thiệp 1 và 2

Như vậy, có thể xảy ra 4 trường hợp được trình bày qua hình bên dưới :



Hình 1.8. Phân tích chi phí - hiệu quả

- Phần tư I ($ICER > 0$): biện pháp can thiệp sau có chi phí cao hơn và có hiệu quả tốt hơn
- Phần tư II ($ICER < 0$): biện pháp can thiệp sau có chi phí thấp hơn và có hiệu quả cao hơn
- Phần tư III ($ICER > 0$): biện pháp can thiệp sau có chi phí thấp hơn và có hiệu quả thấp hơn
- Phần tư IV ($ICER < 0$): biện pháp can thiệp sau có chi phí cao hơn và hiệu quả can thiệp thấp hơn

Tóm lại, phần tư III và IV sẽ được quyết định là không áp dụng phương pháp mới. Ngược lại, theo khuyến cáo của CDC, nếu một biện pháp can thiệp là dương-phần tư I, thì kết quả được trình bày dưới dạng tỷ lệ chi phí-hiệu quả. Tuy nhiên, nếu một biện pháp là âm-phần tư II, kết quả được báo cáo là chi phí tiết kiệm được hay chi phí lợi ích⁴⁵

Trong CEA, kết quả được ước tính dựa trên đơn vị dịch tễ học tự nhiên, chúng có thể là số ca mắc, số ca nhiễm, số ca ngăn chặn được, số ca đột quỵ, mức huyết áp, tử vong, số năm sống thêm⁴⁵. Cụ thể trong nghiên cứu về hiệu quả của các cận lâm sàng trong hỗ trợ quyết định sinh thiết UTTTL, kết quả có thể được đo lường bằng số ca có kết quả phân loại đúng khi tham chiếu với kết quả sinh thiết (gồm tổng số ca giới thiệu sinh thiết có kết quả sinh thiết dương tính và số ca không giới thiệu sinh thiết có kết quả sinh thiết âm tính).

CEA cũng có một số hạn chế khi áp dụng như sau⁴⁶:

- Không có ngưỡng ICER cụ thể để ra quyết định, người sử dụng tự quyết định giới hạn ICER phù hợp tùy vào bối cảnh thực tế.
- Ứng dụng ICER trong các thử nghiệm lâm sàng thường chọn nhóm dân số theo tiêu chí nhất định và không đại diện cho các nhóm bệnh nhân trong đời thực.

- Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có thời gian giới hạn nên khó quan sát đầy đủ các kết cuộc dài hạn. Các báo cáo dài hạn trên quy mô lớn rất hữu ích, tuy nhiên thường không có sẵn tại một số quốc gia.
- Các phương pháp thay thế được giả định cách áp dụng tương đương nhau, tuy nhiên điều này khó xảy ra trong thực tế.

1.4 Các nghiên cứu liên quan đến đánh giá chi phí – hiệu quả chẩn đoán, sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt

Nghiên cứu của Eveline A. M và cộng sự (2014)⁴⁷ lấy dữ liệu từ nghiên cứu ngẫu nhiên ở Châu Âu về sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt (ERSPC) trên 46.000 nam giới trong độ tuổi từ 55-69 tuổi, cho thấy sàng lọc dựa trên PSA có thể hiệu quả về mặt chi phí khi nó được giới hạn ở những bệnh nhân từ 55-60 tuổi với khoảng thời gian một hoặc hai năm. Có thể sẽ tiết kiệm chi phí hơn nếu sàng lọc nhiều lần trong độ tuổi từ 55-60 với khoảng thời gian một hoặc hai năm so với sử dụng khoảng thời gian dài hơn cho đến những độ tuổi lớn hơn. Số năm sống lớn nhất đạt được khi sàng lọc định kỳ một năm ở độ tuổi từ 55-75, nhưng hiệu quả chi phí rất kém với 320.042 USD mỗi QALY đạt được. Các mô phỏng tiên lượng rằng nếu không sàng lọc thì 120/1.000 nam giới sẽ được chẩn đoán và 32 người sẽ chết vì ung thư tuyến tiền liệt. Một lần sàng lọc duy nhất ở tuổi 55 sẽ giúp thêm 4 trường hợp được chẩn đoán và ngăn ngừa 1 ca tử vong do ung thư tuyến tiền liệt (giảm 5% tỷ lệ tử vong) với tăng 18 năm sống (17 QALY) trên 1.000 nam giới (6,6 ngày điều chỉnh chất lượng trên mỗi nam giới). Sàng lọc chuyên sâu hơn sẽ làm tăng số lượng bệnh ung thư được phát hiện, giảm tỷ lệ tử vong, chẩn đoán quá mức, số năm sống và QALY đạt được cũng như chi phí. Tuy nhiên, nghiên cứu có sự hạn chế do hầu hết các thông số điều trị và đặc hiệu bệnh trong mô hình đều dựa trên dữ liệu của ERSPC nên có thể không đại diện được cho toàn bộ dân số. Ngoài ra, từ thời điểm nghiên

cứu này được thực hiện đã trải qua một thập kỷ nên có những biện pháp sàng lọc đã có sự cải tiến hơn và có sự chênh lệch tỷ giá tại các khu vực.

Đến năm 2016, Eveline A. M và cộng sự⁴⁸ tiếp tục cập nhật vào hướng dẫn sàng lọc chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt (PHI) cho thấy độ đặc hiệu được cải thiện so với sàng lọc chỉ bằng PSA. Nghiên cứu báo cáo trong kịch bản không sàng lọc, mô hình tiên lượng 246 ca sinh thiết âm tính (tất cả các sinh thiết đều có kết quả âm tính, bất kể sự hiện diện thực sự hay không có ung thư), 137 chẩn đoán UTTTL và 35 ca tử vong do UTTTL trên 1.000 nam giới. Giả sử rằng dân số được sàng lọc bằng PSA 4 năm một lần ở độ tuổi từ 50 đến 75, mô hình tiên lượng 443 trường hợp sinh thiết âm tính và 178 trường hợp ung thư được chẩn đoán. Trong số những bệnh ung thư này, 100 trường hợp sẽ được phát hiện qua sàng lọc, trong đó 41 trường hợp sẽ bị chẩn đoán quá mức. Ít hơn 8 người nam giới sẽ chết vì ung thư tuyến tiền liệt. Việc sàng lọc PSA sẽ giúp tăng được 57,0 năm sống và tăng 39,5 QALY so với không sàng lọc, và xét nghiệm PHI dẫn đến tăng ít số năm sống hơn (55,8) nhưng vẫn đạt được QALY tương tự. So với sàng lọc PSA, xét nghiệm PHI giúp giảm 17% chi phí chẩn đoán và tăng chi phí sàng lọc lên 30%, dẫn đến tổng chi phí giảm nhẹ 1%. Sử dụng tỷ lệ chiết khấu 3,5%, hiệu quả chi phí đạt được là €126.426/QALY khi sàng lọc PSA so với không sàng lọc và €112.979 cho xét nghiệm PHI (hiệu quả chi phí cao hơn 11%). Kết quả mô hình cho thấy rằng việc sử dụng xét nghiệm phản xạ PHI sau kết quả xét nghiệm PSA dương tính với kết quả kiểm tra trực tràng kỹ thuật số lành tính có thể làm giảm số lượng sinh thiết âm tính và cải thiện hiệu quả chi phí của sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt. Nghiên cứu này có điểm hạn chế tại ngưỡng điểm cắt của PSA để thực hiện PHI, trong điều kiện PSA >2 ng/mL bệnh nhân được khuyến nghị làm PHI, tuy nhiên nghiên cứu này chọn mức 3 ng/mL. Điều này có thể ảnh hưởng đến việc cải thiện chi phí-

hiệu quả trong việc sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt, còn có thể dẫn đến tình trạng chỉ định xét nghiệm quá mức.

Nghiên cứu của Abraham M. Getaneh và cộng sự năm 2020⁴⁹, báo cáo chi phí- hiệu quả của việc sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt dựa trên 230 mô hình kịch bản. Kết quả đối với các chiến lược sàng lọc đơn lẻ (chỉ một lần), sàng lọc ở tuổi 57 được cho là hiệu quả nhất, giúp tăng 9,5 năm sống và giảm 8,2% tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt, với 31% bệnh ung thư được phát hiện qua sàng lọc được chẩn đoán quá mức. Sàng lọc ở khoảng thời gian 4 năm từ 55-59 tuổi (2 xét nghiệm) và ở khoảng thời gian 3 năm từ 55-61 tuổi (3 xét nghiệm) được cho là các chiến lược hiệu quả khác với ICER dưới mức giới hạn hiệu quả chi phí tối ưu. Sàng lọc trong khoảng thời gian 3 năm từ 55-64 tuổi (4 xét nghiệm) được coi là chiến lược sàng lọc tối ưu với ICER gần nhất với ngưỡng hiệu quả chi phí tối ưu. Tổng chi phí sàng lọc, chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt dao động từ €739.561 khi không sàng lọc đến €1.583.786 với sàng lọc hàng năm ở độ tuổi 50-69 trên 1.000 nam giới (giảm giá 3,5%). Sàng lọc trong khoảng thời gian 3 năm từ độ tuổi 55-64 mang lại ICER là €19.733 mỗi QALY, gần nhất với ngưỡng WTP là €20.000 mỗi QALY và được coi là chiến lược tối ưu. Chiến lược này giúp giảm 27% tỷ lệ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt và tăng thêm 28 năm sống trên 1.000 nam giới. Trong số tất cả những người nam giới được phát hiện qua màn hình sử dụng chiến lược này, 36% đã bị chẩn đoán quá mức. Nghiên cứu kết luận rằng sàng lọc PSA trên 64 tuổi không hiệu quả về mặt chi phí và có nguy cơ chẩn đoán quá mức cao hơn. Sàng lọc nam giới với tối đa 4 xét nghiệm, từ 55-64 tuổi với khoảng thời gian 3 năm được coi là chiến lược sàng lọc tối ưu ở ngưỡng WTP là €20.000. Tuy nhiên, nghiên cứu có sự hạn chế khi không sử dụng chiến lược sàng lọc phân tầng như dựa vào PSA hoặc sinh thiết dưới hướng dẫn của MRI để giảm thiểu nguy cơ chẩn đoán quá mức. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu chưa xem xét các

chi phí gián tiếp, chi phí cơ hội nên chi phí thực tế cần phải chi trả có khả năng sẽ cao hơn mức nghiên cứu báo cáo.

Nghiên cứu của Nathaniel Hendrix và cộng sự năm 2021⁵⁰, cập nhật mô hình sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt trong cộng đồng, xác định mức độ mức độ nguy cơ dựa vào Điểm di truyền tuyến tiền liệt nhanh chóng (PGS). Nghiên cứu ước tính rằng nam giới có nguy cơ thấp (PGS là 0,6) có nguy cơ khởi phát UTTTL là 0,77 (KTC 95% 0,67-0,91) so với nhóm dân số có nguy cơ trung bình chưa được phân loại. Nam giới ở nhóm có nguy cơ trung bình ($0,6 < \text{PGS} < 1,3$) có nguy cơ khởi phát UTTTL là 1,08 (KTC 95% 1,03-1,24), trong khi nam giới ở nhóm có nguy cơ cao ($\text{PGS} > 1,3$) có nguy cơ khởi phát UTTTL là 1,82 (KTC 95% 1,57-1,97). Việc giảm độ tuổi bắt đầu sàng lọc sẽ mang lại sự cải thiện đáng kể về kết quả nhưng chi phí chỉ cao hơn một phần. Sàng lọc hai năm một lần tạo ra QALY bổ sung so với sàng lọc bốn năm một lần với chi phí dưới 100.000 USD cho mỗi QALY gia tăng chỉ dành cho nam giới có nguy cơ cao. Sàng lọc hàng năm tạo ra QALY bổ sung so với sàng lọc hai năm một lần với chi phí gia tăng hơn 200.000 USD mỗi QALY cho nam giới ở tất cả các nhóm nguy cơ. Cuối cùng nghiên cứu kết luận chi phí- hiệu quả phụ thuộc chủ yếu vào 3 yếu tố: tỷ lệ nam giới ở tầng lớp có nguy cơ cao và thấp; sự không đồng nhất nguy cơ giữa các tầng lớp; và cường độ cũng như hiệu quả chi phí của chiến lược so sánh.

Năm 2022, nghiên cứu của Shuang Hao và cộng sự⁵¹ tìm hiểu chi phí- hiệu quả của xét nghiệm Stockholm³ và chụp MRI trong sàng lọc UTTTL. Nghiên cứu thiết lập bốn chiến lược sàng lọc để so sánh chi phí- hiệu quả: không sàng lọc (1), MRI cho $\text{PSA} \geq 3$ ng/ml và TBx/SBx ($\text{PSA}3 + \text{MRI} + \text{TBx/SBx}$) (2); MRI cho $\text{S3M} \geq 15\%$ sử dụng ngưỡng phản xạ $\text{PSA} \geq 1,5$ ng/ml và TBx/SBx ($\text{PSA}1.5 + \text{S3M} + \text{MRI} + \text{TBx/SBx}$) (3); MRI cho $\text{S3M} \geq 15\%$ sử dụng ngưỡng phản xạ $\text{PSA} \geq 2$ ng/ml và TBx/SBx ($\text{PSA}2 + \text{S3M} + \text{MRI} +$

TBx/SBx) (4). So với không sàng lọc, tất cả các chiến lược sàng lọc đều dẫn đến giảm tỷ lệ tử vong do UTTTL từ 7,0% đến 8,6%. Tỷ lệ chẩn đoán quá mức ở chiến lược 4 ít hơn so với chiến lược 3, cụ thể chiến lược 4 làm giảm việc kiểm tra MRI xuống 50–60% và sinh thiết từ 7–9% trong suốt cuộc đời so với chiến lược 3. Chiến lược 4 có ICER là €38.894 mỗi QALY đạt được, ở Thụy Điển là chi phí vừa phải cho mỗi QALY đạt được. So với chiến lược 4 thì chiến lược 2 có mức tăng QALY rất nhỏ với ICER được phân loại ở Thụy Điển là chi phí trên mỗi QALY rất cao. So với chiến lược 2, chiến lược 3 có mức tăng QALY rất giống nhau và chi phí tăng rõ rệt, dẫn đến tăng ICER hơn 2 triệu euro mỗi QALY. Ở ngưỡng chi phí- hiệu quả là €47.218 mỗi QALY đạt được, xác suất chiến lược 4 sẽ có hiệu quả về mặt chi phí so với các chiến lược khác là 70%. Nghiên cứu nhận thấy đây là nghiên cứu đầu tiên điều tra tính hiệu quả về mặt chi phí của sự kết hợp giữa PSA, S3M và MRI so với PSA và MRI. Việc sàng lọc phối hợp nhiều chỉ số xét nghiệm với các ngưỡng khác nhau hạn chế sự chẩn đoán quá mức và mang lại hiệu quả về mặt chi phí, kết quả sức khỏe. Tuy nhiên, nghiên cứu ghi nhận một số hạn chế như giả định rằng các chỉ số từ thử nghiệm STHLM3-MRI sẽ có thể áp dụng cho các lần sàng lọc tiếp theo nhưng dữ liệu thực tế có thể không đầy đủ hoặc do quan điểm kinh tế và tỷ lệ chiết khấu ở Thụy Điển khác với các quốc gia khác nên kết quả của nghiên cứu có thể không được khái quát hóa cho các nhóm dân cư.

Một nghiên cứu đánh giá hệ thống các mô hình chi phí-hiệu quả trong sàng lọc phát hiện UTTTL cập nhật những điểm phát triển mới trong xét nghiệm và chẩn đoán¹². Cụ thể, có 22 nghiên cứu được đưa vào đánh giá trong bài hệ thống, phát hiện chính của nghiên cứu này là so sánh giữa sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm ngả trực tràng với sinh thiết dưới hướng dẫn của MRI thì dưới hướng dẫn của MRI là hiệu quả nhất về mặt chi phí. Nghiên cứu khuyến nghị các mô hình chi phí-hiệu quả trong tương lai cần xem xét toàn bộ lộ trình chẩn

đoán, bao gồm dấu ấn sinh học mới và phương pháp sinh thiết để đánh giá toàn diện chi phí-hiệu quả “thực sự” của các chiến lược sàng lọc. Khi lập mô hình chi phí-hiệu quả trọn đời của những xét nghiệm UTTTL cần xem xét cẩn thận diễn biến tự nhiên của bệnh, bởi vì các nghiên cứu được đưa vào tổng quan xây dựng lịch sử tự nhiên bệnh theo nhiều cách khác nhau, như vậy cho thấy sự thiếu rõ ràng trong vấn đề này. Ngoài ra, nghiên cứu còn một số hạn chế đã được báo cáo điển hình là đánh giá tổng quan hệ thống không thể đưa ra khuyến nghị về chiến lược sàng lọc hoặc xét nghiệm hiệu quả nhất về mặt chi phí bởi vì giữa các nghiên cứu quá không đồng nhất. Nghiên cứu này còn có sự hạn chế về mặt nguồn lực nên chưa thể sàng lọc kép và trích xuất toàn bộ dữ liệu. Bên cạnh đó còn có khả năng bỏ sót các nghiên cứu trước năm 2009, bởi vì không tìm thấy các nghiên cứu được công bố trong giai đoạn từ 2009-2011.

Qua các nghiên cứu được thực hiện xác định độ tuổi là một yếu tố quan trọng cần cân nhắc nếu muốn đạt mức tối ưu về mặt chi phí và hiệu quả đối với từng chiến lược sàng lọc UTTTL. Đây là điểm gợi ý lớn và cần được xem xét đối với quá trình xây dựng chiến lược sàng lọc của nghiên cứu chúng tôi. Tuy nhiên, các nghiên cứu tập trung báo cáo một dạng đặc biệt của CEA là CUA, trong đó hiệu quả có đề cập đến chất lượng cuộc sống. Điều kiện để CUA thay thế CEA khi kết quả của chiến lược có liên quan đến chất lượng cuộc sống, liên quan đến tỷ lệ tử vong, tỷ lệ mắc bệnh.

Trong bối cảnh nghiên cứu diễn ra tại Việt Nam, một nước đang phát triển, nghiên cứu nhắm đến một chiến lược sàng lọc, chẩn đoán với mức chi phí thấp mà vẫn đảm bảo giá trị chẩn đoán để có thể áp dụng tại các tuyến y tế cơ sở. CMA không được xem xét do kết quả chẩn đoán từ CART sẽ khó có thể tương đương với mô hình chẩn đoán thường quy. Các phương pháp CBA và CUA cũng không được xem xét do thiếu hụt căn cứ để quy đổi hiệu quả chẩn đoán thành tiền hoặc thiếu hụt các dữ liệu đánh giá hiệu quả dài hạn như QALY,

DALY. Do đó, phương pháp CEA sẽ được sử dụng trong nghiên cứu này nhờ vào tính phù hợp và khả thi trong bối cảnh nghiên cứu. Trong tương lai, khi có các căn cứ phù hợp để quy đổi hiệu quả thành QALY, DALY, các nghiên cứu tiếp theo có thể xem xét đến CUA như một cách tiếp cận toàn diện hơn để cung cấp thông tin cho chia sẻ quyết định lâm sàng cũng như phát triển chính sách về sàng lọc và chẩn đoán UTTTL.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu áp dụng thiết kế cắt ngang để phát triển và đánh giá chi phí-hiệu quả của các quy trình CART chẩn đoán UTTTL.

- Mục tiêu 1 nhằm phát triển và đánh giá giá trị của quy trình CART và được thiết kế gồm các bước chính:
 - + Bước 1: Huấn luyện quy trình CART chẩn đoán UTTTL trên mẫu huấn luyện.
 - + Bước 2: Nội kiểm giá trị của các quy trình CART trong chẩn đoán UTTTL trên mẫu huấn luyện và chọn ra quy trình CART phù hợp để tiếp tục ngoại kiểm.
 - + Bước 3: Ngoại kiểm giá trị của quy trình CART được thực hiện trên 2 mẫu ngoại kiểm độc lập được gọi là ngoại kiểm 1 và ngoại kiểm 2. Hai mẫu ngoại kiểm được lấy tại hai khoảng thời gian khác nhau để xác nhận độ tin cậy về giá trị chẩn đoán trên các mẫu độc lập.
- Mục tiêu 2 nhằm đánh giá chi phí-hiệu quả của quy trình CART chẩn đoán UTTTL trên mẫu huấn luyện thông qua so sánh giữa các quy trình CART và so với quy trình thường quy.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại MEDIC, Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 4 năm 2024.

- Thu thập dữ liệu huấn luyện từ 01/2020 đến 04/2021.
- Thu thập dữ liệu ngoại kiểm 1 từ 04/2021 đến 04/2023.
- Thu thập dữ liệu ngoại kiểm 2 từ 9/2023 đến 3/2024.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

2.3.1. Dân số mục tiêu

Nam giới ≥ 50 tuổi nghi ngờ UTTTL thông qua DRE hoặc có tPSA $\geq 4\text{ng/ml}$ theo hướng dẫn của Bộ Y tế.⁶²

2.3.2. Dân số chọn mẫu

Hồ sơ bệnh án của nam giới ≥ 50 tuổi được chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt tại MEDIC. Bệnh nhân được chỉ định sinh thiết do nghi ngờ UTTTL thông qua DRE hoặc có tPSA $\geq 4\text{ng/ml}$ theo hướng dẫn của Bộ Y tế⁶². Những bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là số những bệnh nhân đến khám ban đầu tại MEDIC và các bệnh nhân từ các nơi khác hay phòng khám tư nhân khác đã nghi ngờ có ung thư tuyến tiền liệt gửi tới để khám chuyên khoa rồi sinh thiết.

2.3.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tiêu chí chọn vào

Tiêu chí chọn vào được áp dụng đối với cả mẫu huấn luyện, mẫu ngoại kiểm 1 và mẫu ngoại kiểm 2. Hồ sơ bệnh án đảm bảo đầy đủ các tiêu chí sau được chọn vào nghiên cứu:

- + Bệnh nhân nam ≥ 50 tuổi⁵²
- + Có bất thường nghi ngờ UTTTL thông qua DRE hoặc có tPSA $\geq 4\text{ng/ml}$
- + Có kết quả sinh thiết bằng kim qua ngả tầng sinh môn để chẩn đoán xác định UTTTL lần đầu.

Tiêu chí loại ra

- Đối với mẫu huấn luyện: Bệnh án được loại ra nếu có ít nhất một trong các tiêu chí sau:
 - + Không đầy đủ dữ liệu DRE, tPSA, TRUS và MRI.
 - + Có ung thư khác nghi ngờ di căn hoặc xâm lấn đến TTL.

- Đối với mẫu ngoại kiểm 1 và ngoại kiểm 2: Bệnh án được loại ra nếu có ít nhất một trong các tiêu chí sau:
 - + Không đầy đủ dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng phù hợp với quy trình CART đã huấn luyện được. Thực tế, quy trình CART huấn luyện được cần đầy đủ tPSA, DRE và TRUS.
 - + Có ung thư khác nghi ngờ di căn hoặc xâm lấn đến TTL.
 - + Đã từng được chọn vào mẫu huấn luyện.

2.3.4. Kỹ thuật chọn mẫu

Mẫu huấn luyện, ngoại kiểm 1 và ngoại kiểm 2 được chọn bằng phương pháp chọn mẫu thuận tiện toàn bộ các bệnh án thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

2.4.1. Ước lượng cỡ mẫu

Cỡ mẫu huấn luyện

Cỡ mẫu huấn luyện được ước tính dựa trên công thức ước lượng độ chính xác tuyệt đối. Kỳ vọng nghiên cứu huấn luyện được quy trình CART có độ chính xác vào khoảng 88,9%¹³ và sai số tuyệt đối 5% với khoảng tin cậy 95%.

Công thức:

$$n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{\varepsilon^2} = \frac{1,96^2 \times 0,889(1-0,889)}{0,05^2} = 151$$

Trong đó:

Sai lầm loại 1 (α): 0,05

Tỉ lệ ước tính (p): 88,9% (Tỉ lệ chẩn đoán chính xác của mô hình CART dựa trên nghiên cứu tại phòng khám Đa khoa Hòa Hảo MEDIC)¹³

Sai số ước tính tuyệt đối (ε): 0,05

Cỡ mẫu ước tính cho độ chính xác của mô hình CART ≥ 151 đối tượng.

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi giai đoạn huấn luyện cần đạt tối thiểu 151 đối tượng.

Cỡ mẫu ngoại kiểm 1

Cỡ mẫu tối thiểu cho ngoại kiểm 1 được ước tính tương đương với cỡ mẫu huấn luyện là 151.

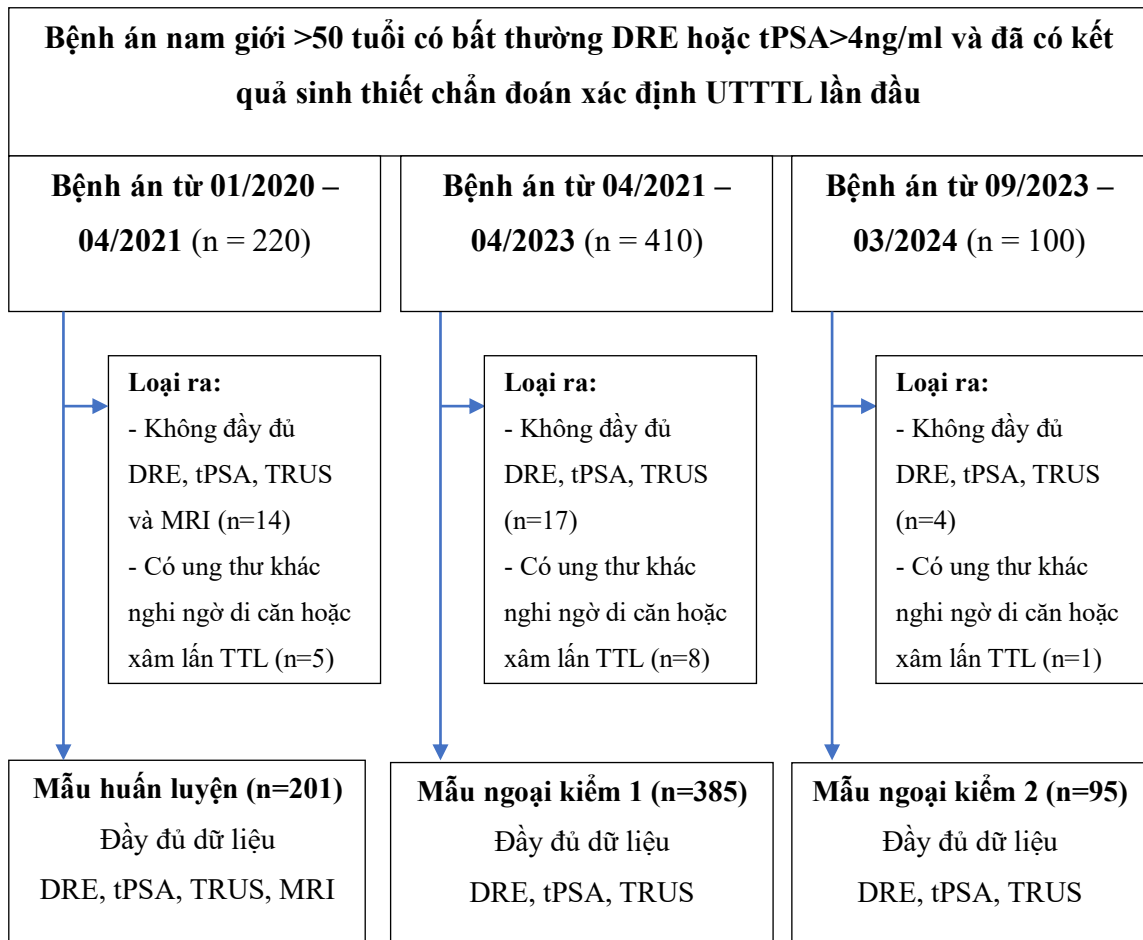
Cỡ mẫu ngoại kiểm 2

Cỡ mẫu ngoại kiểm 2 được ước tính dựa trên nguyên tắc tối thiểu 30 quan sát cho mỗi biến số tham gia vào mô hình. Tại giai đoạn ngoại kiểm 2, các mô hình đều có 3 biến tham gia. Từ đó ước tính cỡ mẫu tối thiểu là 90.

2.4.2. Kết quả chọn mẫu nghiên cứu

Thực tế, nghiên cứu đã chọn được cỡ mẫu gồm:

- Mẫu huấn luyện: 201 bệnh án
- Mẫu ngoại kiểm 1: 385 bệnh án
- Mẫu ngoại kiểm 2: 95 bệnh án



Sơ đồ 2.1. Lưu đồ mẫu nghiên cứu

2.4.3. Kiểm soát sai lệch chọn lựa

Hồ sơ bệnh án được chọn theo đúng các tiêu chuẩn chọn vào và loại ra được xác định cụ thể trong đề cương nghiên cứu. Áp dụng phương pháp chọn mẫu toàn bộ để chọn vào tất cả các bệnh nhân đáp ứng tiêu chí và không bỏ sót bệnh nhân để kiểm soát sai lệch chọn lựa.

2.5. Định nghĩa biến số

Bảng 2.1. Liệt kê và định nghĩa biến số

Biến số	Định nghĩa	Dạng biến	Giá trị
Đặc điểm sàng lọc ban đầu			

Tuổi	Ghi nhận dựa trên tuổi từ hồ sơ bệnh án hoặc tính bằng hiệu số năm nghiên cứu trừ năm sinh trên hồ sơ bệnh án.	Định lượng	Đơn vị: năm
Điểm IPSS	Là tổng điểm tất cả các nội dung thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế IPSS.	Định lượng	Từ 7 đến 35
Nhóm điểm IPSS	Xác định dựa trên phân nhóm điểm IPSS theo các điểm cắt.	Thứ tự	< 8: nhẹ 8 – < 20: trung bình ≥ 20: nghiêm trọng
tPSA	Ghi nhận dựa trên kết quả xét nghiệm	Định lượng	Đơn vị: ng/ml
Nhóm tPSA	Xác định dựa trên phân nhóm theo các điểm cắt.	Thứ tự	< 10 ng/ml > 10-20 ng/ml > 20-33,5 ng/ml >33,5 ng/ml
Kết quả khám DRE			
Mất cân xứng TTL	Ghi nhận dựa trên kết quả khám DRE phát hiện tuyến tiền liệt không cân xứng ở hai bên.	Nhị giá	Có Không
Mật độ TTL cứng	Ghi nhận dựa trên kết quả khám DRE phát hiện mật độ TTL cứng.	Nhị giá	Có Không
Nhân TTL cứng	Ghi nhận dựa trên kết quả khám DRE phát hiện nhân TTL cứng.	Nhị giá	Có Không
Túi tinh sờ được	Ghi nhận dựa trên kết quả khám DRE sờ được túi tinh.	Nhị giá	Có Không
Kết quả TRUS			
Bất đối xứng TTL	Ghi nhận dựa trên kết quả TRUS phản âm phát hiện TTL bất đối xứng.	Nhị giá	Có Không

Vỏ bọc TTL không đều	Ghi nhận dựa trên kết quả TRUS phản âm phát hiện vỏ bọc TTL không đều.	Nhi giá	Có Không
Tăng sinh mạch máu bất thường	Ghi nhận dựa trên kết quả TRUS Doppler phát hiện tăng sinh mạch máu TTL bất thường.	Nhi giá	Có Không
Túi tinh bất thường	Ghi nhận dựa trên kết quả TRUS phản âm phát hiện hình ảnh túi tinh bất thường.	Nhi giá	Có Không
Phản âm không đồng nhất	Ghi nhận dựa trên kết quả TRUS phản âm phát hiện phản âm không đồng nhất.	Nhi giá	Có Không
Nhân bất thường	Ghi nhận dựa trên kết quả TRUS phản âm phát hiện nhân bất thường.	Nhi giá	Có Không
Kết quả MRI			
Pi-rad	Ghi nhận dựa trên kết quả MRI theo đánh giá phân loại Pi-rad.	Thứ tự	Pi-rad 1: Nguy cơ mắc ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng thấp. Pi-rad 2: Nguy cơ trung bình mắc ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng. Pi-rad 3: Nguy cơ không rõ ràng về ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng. Pi-rad 4: Nguy cơ cao mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng. Pi-rad 5: Nguy cơ rất cao mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng.

Nhân bất thường	Ghi nhận dựa trên kết quả MRI phát hiện nhân bất thường như bị phì đại hoặc có các nốt sần.	Nhi giá	Có Không
Hạch vùng	Ghi nhận dựa trên kết quả MRI phát hiện hạch vùng.	Nhi giá	Có Không
Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xác định UTTTL			
UT TTL	Ghi nhận dựa trên tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xác định UTTTL là kết quả sinh thiết giải phẫu bệnh.	Nhi giá	Có Không
Giá trị chẩn đoán			
Độ nhạy	Tỉ lệ dương tính thật trong nhóm UTTTL	Định lượng	Đơn vị: %
Độ đặc hiệu	Tỉ lệ âm tính thật trong nhóm không UTTTL	Định lượng	Đơn vị: %
Giá trị tiên đoán dương	Tỉ lệ UTTTL trong nhóm dương tính	Định lượng	Đơn vị: %
Giá trị tiên đoán âm	Tỉ lệ không UTTTL trong nhóm âm tính	Định lượng	Đơn vị: %
Độ chính xác	Tỉ lệ chẩn đoán đúng trong toàn mẫu	Định lượng	Đơn vị: %
Chi phí - hiệu quả			
Chi phí	Là các chi phí chi trả trực tiếp ứng với từng đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trên mỗi ca bệnh.	Định lượng	tPSA: 140.000 VNĐ DRE: 140.000 VNĐ TRUS: 450.000 VNĐ MRI: 2.000.000 VNĐ Sinh thiết: 3.500.000 VNĐ
Hiệu quả	Là tỉ lệ chẩn đoán đúng ứng với từng quy trình chẩn đoán.	Định lượng	Đơn vị: %
CEA	CEA được ước tính dựa trên công thức sau:	Định lượng	Đơn vị: VNĐ/%

	$CEA = \frac{\text{Chi phí}}{\text{Hiệu quả}}$ Chi phí: là tổng chi phí chẩn đoán. Hiệu quả: là tỉ lệ chẩn đoán chính xác.		
ICER	ICER được ước tính dựa trên công thức sau: $ICER = \frac{\Delta \text{ Chi phí}}{\Delta \text{ Hiệu quả}}$ Δ Chi phí: Hiệu số chi phí giữa 2 quy trình chẩn đoán. Δ Hiệu quả: Hiệu số hiệu quả giữa 2 quy trình chẩn đoán.	Định lượng	Đơn vị: VNĐ/%

2.6. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu

2.6.1. Công cụ thu thập số liệu

Mẫu bệnh án nghiên cứu được soạn sẵn gồm các phần:

- Đặc điểm sàng lọc ban đầu: ghi nhận các đặc điểm tuổi, IPSS, tPSA
- Kết quả khám DRE: ghi nhận các đặc điểm bất thường tuyến tiền liệt từ kết quả DRE gồm mất cân xứng, mật độ cứng, nhân cứng, túi tinh sờ được.
- Kết quả TRUS: ghi nhận các đặc điểm bất thường tuyến tiền liệt từ kết quả TRUS gồm bất đối xứng, vỏ bọc không đều, tăng sinh mạch máu, túi tinh bất thường, phản âm không đồng nhất, nhân bất thường.
- Kết quả MRI: ghi nhận kết quả MRI phân loại nguy cơ UTTTL theo Pi-rad và các bất thường khác gồm nhân bất thường, hạch vùng.
- Kết quả giải phẫu mô bệnh học chẩn đoán xác định UTTTL.

2.6.2. Phương pháp thu thập dữ liệu

Nghiên cứu hồi cứu dữ liệu từ hồ sơ bệnh án tại MDEIC từ 01/2020 đến tháng 04/2023. Các bệnh án đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ đưa vào nghiên cứu. Tại MEDIC, bệnh nhân nghi ngờ UTTTL được đánh giá và chẩn đoán theo quy trình thường quy, lưu trữ thông tin vào hồ sơ bệnh án và sau đó được hồi cứu trong nghiên cứu này.

Các đánh giá được thực hiện như sau:

- IPSS: Thang điểm gồm 7 câu hỏi sử dụng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của bảy triệu chứng đường tiết niệu dưới: tiểu không hết, tiểu nhiều lần, tiểu ngắt quãng, tiểu khó, tiểu yếu, tiểu rất và tiểu đêm. Bộ Y tế Việt Nam đã công bố IPSS phiên bản tiếng Việt và khuyến nghị dùng để đánh giá phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Mỗi mục của I-PSS được phân loại theo thang điểm từ 0 đến 5, phản ánh mức độ nghiêm trọng của từng triệu chứng. Bệnh nhân được phỏng vấn về các triệu chứng trên bởi bác sĩ lâm sàng. Điểm toàn thang đo IPSS là tổng điểm tất cả các câu thành phần và có giá trị thay đổi từ 0 đến 35. Điểm từ 0 đến 7 được coi là nhẹ, từ 8 đến 19 được coi là trung bình và từ 20 trở lên được coi là nghiêm trọng.
- tPSA: là kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt trong máu được đánh giá bằng xét nghiệm sinh hóa máu. tPSA huyết thanh được định lượng bằng xét nghiệm miễn dịch 2 bước sử dụng công nghệ miễn dịch hóa phát quang dùng vi hạt (CMIA) với hệ thống máy thử Alinity CiCi (Abbott). Hệ thống máy xét nghiệm được hiệu chuẩn và kiểm soát chất lượng được ít nhất một lần mỗi ngày hoặc khi thay đổi lô thuốc thử.
- DRE: là kỹ thuật kiểm tra bất thường tuyến tiền liệt thông qua khám lâm sàng bởi bác sĩ. Một ngón tay đeo găng được đưa vào trực tràng của bệnh nhân để đánh giá kích thước của tuyến tiền liệt và bất kỳ dấu hiệu bất thường nào. Nghi ngờ ung thư TTL qua DRE khi mật độ TTL không

đồng nhất, có nhân cứng, hoặc bất đối xứng. Hầu hết ung thư TTL nằm ở vùng ngoại vi của tuyến và có thể phát hiện khi thể tích nhân ung thư $\geq 0,2 \text{ mL}^{24}$. DRE cũng có thể phát hiện ung thư xâm lấn các cơ quan lân cận như túi tinh, bàng quang, trực tràng²⁵.

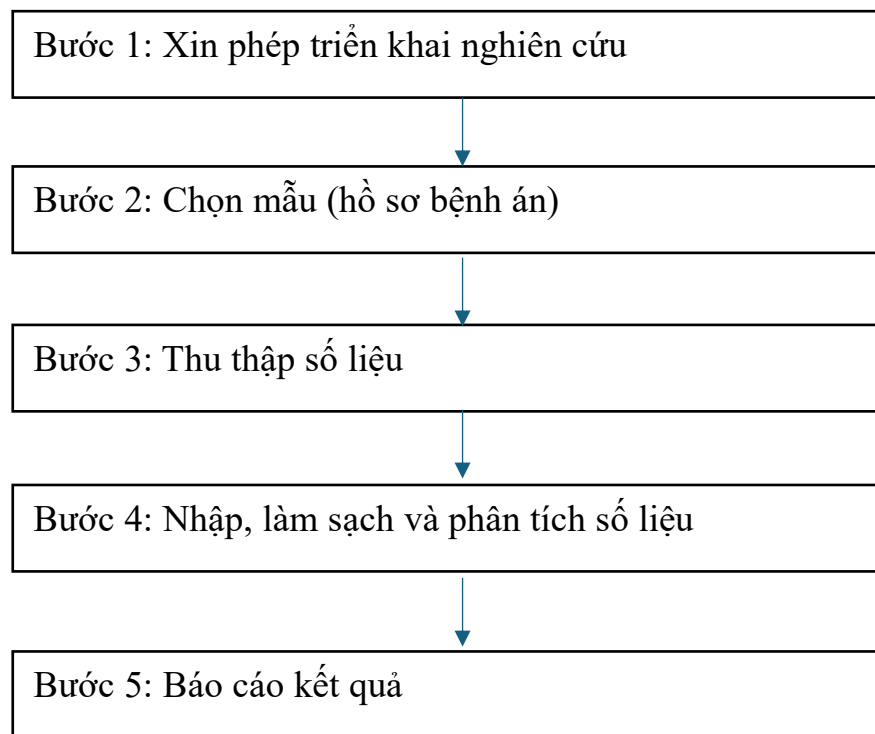
- TRUS: là chẩn đoán hình ảnh học rất có giá trị trong khảo sát sự hiện diện và mức xâm lấn của UTTL, có khả năng phát hiện những thương tổn rất nhỏ và hướng dẫn thủ thuật sinh thiết TTL²⁵. TRUS chính xác trong khảo sát xâm lấn vỏ bao, đặc biệt là xâm lấn túi tinh. Ngoài ra, TRUS còn được sử dụng trong việc điều trị ung thư TTL bằng phẫu thuật HIFU và giúp ích trong điều trị ung thư như hướng dẫn trong xạ trị^{20,41}.
- MRI: Thực hiện MRI vùng chậu trên máy SIEMEN AVANTO 1,5 tesla, không tiêm thuốc tương phản, chuỗi xung axial và coronal T2WWI fatsat, T1GRE. Ở từ trường 1,5T, MRI có độ nhạy thấp trong việc phát hiện ung thư xâm lấn ra khỏi TTL (22-88%) hoặc xâm lấn túi tinh (0-71%) nhưng lại có độ đặc hiệu cao hơn đối với xâm lấn ra khỏi TTL (61-100%) và xâm lấn túi tinh (62-100%). Chụp cộng hưởng từ giúp phân biệt chính xác giai đoạn T1-2 với T3-4 từ 50-85%⁴². Chụp MRI có độ nhạy thấp trong việc phát hiện ung thư xâm lấn về mặt vi thể, do đó không được khuyến cáo để phân giai đoạn ở những BN nguy cơ thấp. Tuy nhiên, chụp MRI thực sự hữu ích ở những BN có nguy cơ trung bình, nguy cơ cao và rất cao⁴³.
- Sinh thiết: Sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn siêu âm qua trực tràng 12 lõi.

2.6.3. Kiểm soát sai lệch thông tin

Nghiên cứu sử dụng dữ liệu hồi cứu với các biến số cận lâm sàng được thực hiện dựa trên quy trình tiêu chuẩn thường quy của MEDIC, đáp ứng yêu

câu về đảm bảo chất lượng y khoa. Các dữ liệu khảo sát ghi nhận trong hồ sơ được thu thập theo quy trình thường quy tại bệnh viện bởi những nhân viên đã được tập huấn.

2.7. Quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ quy trình nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo quy trình được mô tả tại sơ đồ trên:

- Bước 1: Xin phép triển khai nghiên cứu: Nghiên cứu viên liên hệ Phòng khám Đa khoa Hòa Hảo (MEDIC) để được chấp thuận thực hiện nghiên cứu, đồng thời giới thiệu và phối hợp với phòng khám để triển khai kế hoạch thu thập dữ liệu dựa trên hồi cứu bệnh án.
- Bước 2: Chọn mẫu (hồ sơ bệnh án): Chọn toàn bộ các hồ sơ bệnh án thỏa tiêu chí chọn mẫu. Toàn bộ hồ sơ trong thời gian nghiên cứu được chọn thuận tiện liên tục.
- Bước 3: Thu thập số liệu: Số liệu từ bệnh án tại phòng khám được nghiên cứu viên ghi nhận lại vào bệnh án nghiên cứu theo mẫu soạn

sẵn. Các nghiên cứu viên được tập huấn về cách thức ghi nhận thông tin trên bệnh án nghiên cứu.

- Bước 4: Nhập, làm sạch và phân tích số liệu: Số liệu được nhập từ bệnh án nghiên cứu vào phần mềm EXCEL và sau đó kiểm tra, làm sạch và phân tích trên phần mềm thống kê chuyên dụng STATA.
- Bước 5: Báo cáo kết quả: Các kết quả nghiên cứu ghi nhận từ phân tích trên phần mềm STATA được trình bày theo cấu trúc mục tiêu.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Số liệu được nhập trên EXCEL, kiểm tra, làm sạch và xử lý trên phần mềm thống kê chuyên dụng STATA ver17 và ngôn ngữ thống kê R.

2.8.1. Phát triển quy trình cây chẩn đoán

2.8.1.1. Huấn luyện quy trình cây chẩn đoán

Huấn luyện quy trình CART chẩn đoán UTTTL được thực hiện thông qua các bước chính gồm:

- Mô tả đặc điểm mẫu huấn luyện: Gồm mô tả tỉ lệ chẩn đoán xác định UTTTL, tuổi, IPSS và tPSA theo toàn mẫu và ở từng phân nhóm có và không UTTTL.
- + Sử dụng tần số, tỉ lệ để mô tả biến số chẩn đoán xác định UTTTL.
- + Sử dụng trung bình và độ lệch chuẩn để mô tả tuổi do đây là biến số định lượng phân phối bình thường. Kiểm định sự khác biệt giữa nhóm UTTTL và không ung thư bằng phép kiểm T độc lập.
- + Sử dụng trung vị và khoảng tứ phân vị để mô tả điểm IPSS và tPSA vì đây là các biến số định lượng không phân phối bình thường. Kiểm định sự khác biệt giữa nhóm UTTTL và không ung thư bằng phép kiểm Mann-Whitney.
- + Các kiểm định đạt ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Đánh giá giá trị các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng mẫu huấn luyện: Gồm mô tả và kiểm định sự khác biệt tỉ lệ UTTTL giữa các phân nhóm đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đồng thời ước tính tỉ số odds (OR), và giá trị chẩn đoán gồm độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV), độ chính xác.
- + Sử dụng kiểm định chi bình phương để kiểm định sự khác biệt tỉ lệ UTTTL giữa các phân nhóm đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng; nếu có ô kỳ vọng nhỏ hơn 1 hoặc 20% ô kỳ vọng nhỏ hơn 5 thì thay thế bằng kiểm định Fisher. Các kiểm định đạt ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- + Sử dụng hồi quy logistic đơn biến ước tính OR nhằm đánh giá mối liên quan đơn biến giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với UTTTL.
- + Độ nhạy, đặc hiệu, PPV, NPV, độ chính xác được ước tính như sau:

Bảng 2.2. Mẫu bảng ước tính giá trị chẩn đoán

		UTTTL		Tổng
		Có	Không	
Bất thường	Có	a	b	a + b
	Không	c	d	c + d
Tổng		a + c	b + d	a + b + c + d

- Độ nhạy = $a / (a + c)$
 - Độ đặc hiệu = $d / (b + d)$
 - PPV = $a / (a + b)$
 - NPV = $d / (c + d)$
 - Độ chính xác = $(a + d) / (a + b + c + d)$
- Huấn luyện quy trình CART:

- + Các quy trình CART được huấn luyện bằng mẫu huấn luyện thông qua thuật toán CART gói “rpart” ngôn ngữ thống kê R. Các tham số định lượng được giữ nguyên và đưa vào quy trình mà không chọn trước điểm cắt. Các điều kiện của quy trình gồm độ sâu ≤ 3 cỡ mẫu các nhánh cuối (lá) ≥ 5 . Thuật toán CART sẽ xác định các quy trình chẩn đoán, điểm cắt phù hợp và ước tính xác suất UTTL ở các lá của quy trình CART. Chẩn đoán dương/âm được ghi nhận khi xác suất UTTL tại lá cao/thấp hơn so với ngưỡng xác suất chẩn đoán 50%.
- + Các quy trình/mô hình huấn luyện:
 - Quy trình CART tối ưu: Tất cả các biến số có kết quả kiểm định liên quan với UTTL với $p < 0,2$ được chọn vào huấn luyện. Thực tế, mô hình tối ưu dựa trên dữ liệu huấn luyện đã sử dụng các biến chẩn đoán gồm DRE, tPSA và TRUS. Quy trình này được gọi tắt là CART(DRE,tPSA,TRUS).
 - Quy trình CART không TRUS: Tất cả các biến số có kết quả kiểm định liên quan với UTTL với $p < 0,2$ được chọn vào phát triển quy trình CART ngoại trừ TRUS. Kết quả thực tế đã xác định quy trình CART gồm các biến IPSS, DRE, và MRI. Quy trình này được gọi tắt là CART(IPSS,DRE,MRI). Mục đích của việc phát triển đồng thời quy trình CART(IPSS,DRE,MRI) và CART(DRE,tPSA,TRUS) nhằm so sánh giá trị của MRI với TRUS khi tham gia vào các quy trình chẩn đoán.
 - Phát triển mô hình Logistic đa biến: Các mô hình Logistic đa biến có giá trị cao nhưng khó áp dụng trên lâm sàng hơn quy trình CART. Việc phát triển các mô hình Logistic này nhằm so sánh giá trị với các quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) và

CART(IPSS,DRE,MRI). Nghiên cứu kỳ vọng các mô hình CART cũng đạt được giá trị không khác biệt so với Logistic. Các mô hình Logistic đa biến được phát triển gồm:

- Mô hình Logistic(DRE,tPSA,TRUS): Gồm các biến tham gia tương tự như CART(DRE,tPSA,TRUS) là DRE, tPSA, và TRUS.
- Mô hình Logistic(IPSS,DRE,MRI): Gồm các biến tham gia tương tự như CART(IPSS,DRE,MRI) là IPSS, DRE, và MRI.

2.8.1.2. Kiểm định giá trị quy trình cây chẩn đoán

Nội kiểm quy trình cây chẩn đoán

- Giá trị chẩn đoán gồm độ nhạy, đặc hiệu, PPV, NPV và độ chính xác được ước tính dựa trên việc tham chiếu kết quả chẩn đoán từ các quy trình CART và Logistic với tiêu chuẩn vàng chẩn đoán UTTTL bằng sinh thiết.
- Giá trị của các quy trình CART và Logistic được đánh giá và so sánh dựa trên diện tích dưới đường cong ROC (AUC-Area under curve). Các kiểm định đạt ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Việc lựa chọn các quy trình thực hiện theo các tiêu chí ưu tiên gồm:
 - + Ưu tiên AUC cao nhất hoặc AUC không khác biệt thống kê với mô cao nhất.
 - + Ưu tiên sử dụng TRUS hơn so với MRI vì TRUS có thủ tục thực hiện đơn giản và có chi phí thấp hơn.
 - + Ưu tiên sử dụng quy trình CART hơn Logistic vì quy trình CART dễ áp dụng trên lâm sàng hơn.

- Mô hình đáp ứng tốt nhất các tiêu chí trên sẽ được chọn để ngoại kiểm ở bước tiếp theo.

Ngoại kiểm giá trị của quy trình cây chẩn đoán

Trong ngoại kiểm 1 và ngoại kiểm 2, giá trị chẩn đoán gồm độ nhạy, đặc hiệu, PPV, NPV và độ chính xác được ước tính dựa trên việc tham chiếu kết quả chẩn đoán từ các quy trình CART được chọn với tiêu chuẩn vàng chẩn đoán UTTTL bằng sinh thiết. Theo kết quả thực tế thì CART(DRE,tPSA,TRUS) được chọn để ngoại kiểm.

2.8.2. Phân tích chi phí - hiệu quả

Phân tích chi phí - hiệu quả CEA được thực hiện trên mẫu huấn luyện gồm 201 bệnh nhân. CEA là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất trong đánh giá kinh tế. Chỉ số ICER cũng được sử dụng để đánh giá giá trị của chẩn đoán trong thực hành lâm sàng⁷⁰.

Các thành phần trong phân tích được định nghĩa gồm:

- Chi phí: là tổng chi phí của các lâm sàng, cận lâm sàng (đơn vị VNĐ)
- Hiệu quả: là độ chính xác của quy trình chẩn đoán (đơn vị %)

Chỉ số chi phí - hiệu quả CEA được tính theo công thức:

$$\text{CEA (VNĐ/\%)} = \frac{\text{Tổng chi phí (VNĐ)}}{\text{Độ chính xác (\%)}}$$

Chỉ số chi phí - hiệu quả gia tăng ICER tính dựa theo công thức:

$$\text{ICER} = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0}$$

Trong đó: C1: Chi phí của phương án chẩn đoán 1

C0: Chi phí của phương án chẩn đoán 0 (tham chiếu)

E1: Độ chính xác của phương án chẩn đoán 1

E0: Độ chính xác của phương án chẩn đoán 0 (tham chiếu)

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng dữ liệu thứ cấp, không có tác động trực tiếp trên bệnh nhân. Nghiên cứu được sự đồng ý chấp thuận sử dụng số liệu của Trung tâm Y khoa Hòa Hảo – MEDIC đồng thời được sự chấp thuận của hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh theo văn bản số 550/HĐĐĐ-ĐHYD.

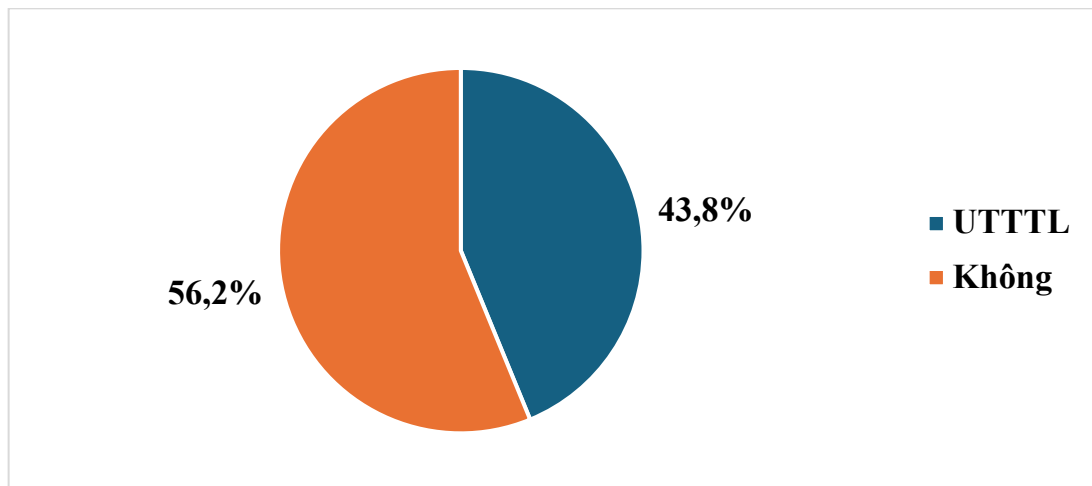
Chương 3. KẾT QUẢ

Kết quả nghiên cứu đã phát triển được các quy trình chẩn đoán UTTTL có giá trị cao gồm CART(DRE,tPSA,TRUS), CART(IPSS,DRE,MRI), Logistic(DRE,tPSA,TRUS), và Logistic(IPSS,DRE,MRI). Quy trình chẩn đoán có AUC không khác biệt thống kê trong khoảng từ 0,889 đến 0,916. Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) được chọn để tiếp tục ngoại kiểm do đây là mô hình trực quan, đồng thời có chi phí thấp hơn. Các kết quả nội kiểm và ngoại kiểm mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS) đều cho thấy giá trị chẩn đoán cao. Kết quả đánh giá chi phí-hiệu quả CEA đã cho thấy quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) có CEA thấp nhất đạt 51.961 VNĐ/%, kể đến là quy trình thường quy đạt 62.400 VNĐ/% và cao nhất là CART(IPSS,DRE,MRI) đạt 70.980 VNĐ/%. Chỉ số chi phí- hiệu quả gia tăng ICER = -705.000 đồng/%. Như vậy, CART(DRE,tPSA,TRUS) là mô hình tối ưu về chi phí – hiệu quả. Các phát hiện chi tiết được trình bày sau đây.

3.1. Phát triển quy trình cây chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

3.1.1. Huấn luyện quy trình cây chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

3.1.1.1 Đặc điểm mẫu huấn luyện quy trình cây chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt ở mẫu phát triển quy trình

Dựa trên kết quả sinh thiết, nghiên cứu xác nhận tỉ lệ UTTTL là 43,8% ở mẫu phát triển quy trình chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.

Bảng 3.1. Đặc điểm sàng lọc ban đầu của mẫu

Điểm IPSS	Toàn mẫu (n=201)	UTTTL (n=88)	Không (n=113)	p
Tuổi, $TB \pm \Delta LC$	68,0 $\pm$ 8,5	70,0 $\pm$ 7,6	66,5 $\pm$ 8,9	0,004*
Có triệu chứng, n (%)	188 (93,5)	83 (94,3)	105 (92,9)	0,689@
IPSS, TV (TPV)	8 (4 – 15)	10 (6 – 17)	6 (3 – 13)	0,001#
tPSA $\geq$ 4 ng/ml, n (%)	190 (94,5)	86 (97,7)	104 (92,0)	0,117\$
tPSA ng/ml, TV (TPV)	15 (8,9 – 31,8)	24 (13,2 – 54,8)	11,9 (7 – 31,9)	<0,001#
Có bất thường DRE, n (%)	71 (35,3)	60 (68,2)	11 (9,7)	<0,001@

*UTTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; IPSS: Thang điểm tuyến tiền liệt quốc tế; tPSA: PSA toàn phần; TB $\pm$ ΔLC : Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn, TV (TPV): Trung vị (Khoảng tứ phân vị); * Kiểm định T độc lập; #Kiểm định Mann-Whitney; @Kiểm định Chi bình phương; \$Kiểm định Fisher*

Độ tuổi trung bình của mẫu cao với trung bình là $68 \pm 8,5$ tuổi. Tuổi cao hơn có liên quan đến UTTTL. Theo đó, nhóm UTTTL có tuổi trung bình là $70 \pm 7,6$ cao hơn so với $66,5 \pm 8,9$ ở nhóm không bệnh với $p=0,004$.

Các triệu chứng đường tiêu dưới của mẫu phổ biến ở 93,5% bệnh nhân. Thang điểm IPSS đạt trung vị là 8 và khoảng tứ phân vị từ 4 đến 15. Triệu chứng phổ biến hơn liên quan đến UTTTL. Ở nhóm UTTTL xuất hiện nhiều triệu chứng hơn với điểm IPSS trung vị là 10 điểm, cao hơn so với 6 điểm ở nhóm không bệnh với $p=0,001$.

Xét nghiệm tPSA cho thấy mức giá trị tăng cao ≥ 4 ng/ml ở 94,5% bệnh nhân. tPSA trung vị 15 ng/ml và khoảng tứ phân vị từ 8,9 ng/ml đến 31,8 ng/ml.

Tăng tPSA có liên quan với UTTTL. Nhóm UTTTL có tPSA trung vị là 24 ng/ml, cao gấp đôi so với trung vị 11,9 ng/ml ở nhóm không bệnh với $p < 0,001$.

Các bất thường trên DRE phát hiện ở 35,3% mẫu huấn luyện. Bất thường này khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm UTTTL so với không UTTTL. Tỷ lệ phát hiện bất thường DRE giữa 2 nhóm lần lượt là 68,2% và 9,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.1.1.2. Giá trị các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên mẫu huấn luyện

Bảng 3.2. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo phân nhóm triệu chứng

Phân nhóm	Toàn mẫu ^a	UTTTL ^b	Không ^b	p
điểm IPSS, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> =201)	(<i>n</i> =88)	(<i>n</i> =113)	
IPSS < 8	96 (47,8)	31 (32,3)	65 (67,7)	
8 ≤ IPSS < 20	79 (39,3)	44 (55,7)	35 (44,3)	0,006 [@]
IPSS ≥ 20	26 (12,9)	13 (50,0)	13 (50,0)	

UTTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; IPSS: Thang điểm tuyến tiền liệt quốc tế; n (%): tần số (Tỷ lệ %); @Kiểm định Chi bình phương; a Tỷ lệ theo cột; b Tỷ lệ theo hàng

Triệu chứng tuyến tiền liệt có liên quan với UTTTL. Tỷ lệ UTTTL ở nhóm IPSS dưới 8 là 32,3%. Ở các phân nhóm IPSS từ trên 8 có tỷ lệ UTTTL cao hơn 50%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$.

Bảng 3.3. Giá trị của IPSS trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Giá trị của IPSS (n=201)		Giá trị (KTC 95%)
AUC		0,634 (0,557 – 0,711)
Ngưỡng cắt IPSS $\geq 8^{\&}$	OR	2,49 (1,40 – 4,41)
	Nhạy %	64,8 (53,9 – 74,7)
	Đặc hiệu %	57,5 (47,9 – 66,8)
	PPV %	54,3 (44,3 – 64,0)
	NPV %	67,7 (57,4 – 76,9)
	Chính xác %	60,7 (54,1 – 67,5)
Ngưỡng cắt IPSS $\geq 15^*$	OR	1,92 (1,02 – 3,62)
	Nhạy %	33,0 (23,3 – 43,8)
	Đặc hiệu %	79,6 (71,0 – 86,6)
	PPV %	55,8 (41,3 – 69,5)
	NPV %	60,4 (52,1 – 68,3)
	Chính xác %	59,2 (52,6 – 66,1)
Ngưỡng cắt IPSS $\geq 20^{\&}$	OR	1,33 (0,59 – 3,00)
	Nhạy %	14,8 (8,11 – 23,9)
	Đặc hiệu %	88,5 (81,1 – 93,7)
	PPV %	50,0 (29,9 – 70,1)
	NPV %	57,1 (49,5 – 64,6)
	Chính xác %	56,2 (49,6 – 63,2)

*KTC: Khoảng tin cậy; IPSS: Thang điểm tuyến tiền liệt quốc tế; * Cut-off dựa trên Youden Index cao nhất; & Cut-off dựa trên nghiên cứu trước đây; AUC: Diện tích dưới đường cong ROC; OR: Tỷ số số chênh; PPV: Giá trị tiên đoán dương; NPV: Giá trị tiên đoán âm*

Giá trị chẩn đoán UTTL của IPSS đạt mức thấp với $AUC < 0,7$. Độ đặc hiệu gia tăng khi mức độ nghiêm trọng của triệu chứng gia tăng (điểm IPSS tăng), tuy nhiên độ nhạy giảm mạnh có thể dẫn đến bỏ sót. Ở ngưỡng cắt

IPSS $\geq$ 8 ghi nhận chỉ số giá trị chẩn đoán đều dưới 70%. Ở ngưỡng cắt IPSS $>$ 15 ghi nhận độ nhận độ đặc hiệu tăng đạt 79,6% tuy nhiên độ nhạy thấp chỉ đạt 33% và độ chính xác là 59,2%.

Bảng 3.4. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo các bất thường trên khám trực tràng kỹ thuật số

Kết quả DRE	Toàn mẫu ^a (n=201)	UTTTL ^b (n=88)	Không ^b (n=113)	p
Mất cân xứng TTL				
Có	62 (30,9)	53 (85,5)	9 (14,5)	<0,001 [@]
Không	139 (69,1)	35 (25,2)	104 (74,8)	
Mật độ TTL cứng				
Có	54 (26,9)	49 (90,7)	5 (9,3)	<0,001 [@]
Không	147 (73,1)	39 (26,5)	108 (73,5)	
Nhân TTL cứng				
Có	65 (32,3)	58 (89,2)	7 (10,8)	<0,001 [@]
Không	136 (67,7)	30 (22,1)	106 (77,9)	
Túi tinh sờ được				
Có	10 (5,0)	6 (60,0)	4 (40,0)	0,339 ^{\$}
Không	191 (95,0)	82 (42,9)	109 (57,1)	

UTTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; DRE: Khám trực tràng kỹ thuật số; TTL: Tuyến tiền liệt ; [@] Kiểm định chi bình phương; ^{\$}Kiểm định Fisher; ^a Tỷ lệ theo cột; ^b Tỷ lệ theo hàng

Tỉ lệ UTTTL khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bất thường so với không bất thường về mất cân xứng TTL, mật độ cứng, nhân cứng với $p < 0,001$. Tỉ lệ UTTTL ở nhóm có các bất thường trên lần lượt là 85,5%; 90,7% và 89,2%. Trong khi nhóm không bất thường lần lượt là 25,2%; 26,5% và 22,1%.

Bảng 3.5. Giá trị khám tuyến tiền liệt kỹ thuật số trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

	Giá trị của DRE (n=201)	Giá trị (KTC 95%)
Mất cân xứng TTL	OR	17,5 (7,92 – 38,6)
	Nhạy %	60,2 (49,2 – 70,5)
	Đặc hiệu %	92,0 (85,4 – 96,3)
	PPV %	85,5 (74,2 – 93,1)
	NPV %	74,8 (66,8 – 81,8)
	Chính xác %	78,1 (72,3 – 83,6)
Mật độ TTL cứng	OR	27,1 (10,3 – 70,8)
	Nhạy %	55,7 (44,7 – 66,3)
	Đặc hiệu %	95,6 (90,0 – 98,5)
	PPV %	90,7 (79,7 – 96,9)
	NPV %	73,5 (65,6 – 80,4)
	Chính xác %	78,1 (72,3 – 83,6)
Nhân TTL cứng	OR	29,3 (12,3 – 69,4)
	Nhạy %	65,9 (55,0 – 75,7)
	Đặc hiệu %	93,8 (87,7 – 97,5)
	PPV %	89,2 (79,1 – 95,6)
	NPV %	77,9 (70,0 – 84,6)
	Chính xác %	81,6 (76,1 – 86,7)

KTC: Khoảng tin cậy; DRE: Khám tuyến tiền liệt kỹ thuật số; TTL: Tuyến tiền liệt; OR: Tỉ số số chênh; PPV: Giá trị tiên đoán dương; NPV: Giá trị tiên đoán âm

Một số bất thường phát hiện trên DRE cho thấy độ đặc hiệu tốt trên 90% gồm mất cân xứng TTL, mật độ TTL cứng, nhân TTL cứng. Thêm vào đó, nhân TTL cứng và mất cân xứng TTL cũng có độ đặc hiệu chấp nhận được là 65,9% và 60,2%.

Bảng 3.6. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo các phân nhóm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt

tPSA (ng/ml)	Toàn mẫu ^a (n=201)	UTTTL ^b (n=88)	Không ^b (n=113)	p
< 10 ng/ml	65 (32,3)	15 (23,1)	50 (76,9)	<0,001 [@]
> 10-20 ng/ml	53 (26,4)	23 (43,4)	30 (56,6)	
> 20-33,5 ng/ml	37 (18,4)	16 (43,2)	21 (56,8)	
>33,5 ng/ml	46 (22,9)	34 (73,9)	12 (26,1)	

UTTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; tPSA: PSA toàn phần; [@] Kiểm định chi bình phương;

^a Tỷ lệ theo cột; ^b Tỷ lệ theo hàng

Kết quả cho thấy tỷ lệ UTTTL có xu hướng gia tăng có ý nghĩa thống kê theo tPSA với $p < 0,001$. Đặc biệt, ở nhóm tPSA > 33,4 ng/ml có tỷ lệ UTTTL là 73,9% cao hơn 4 lần so với nhóm tPSA < 4 ng/ml.

Bảng 3.7. Giá trị khoáng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Giá trị của tPSA (n=201)		Giá trị (KTC 95%)
tPSA > 10 ng/ml	OR	3,86 (1,99 – 7,48)
	Nhạy %	83,0 (73,4 – 90,1)
	Đặc hiệu %	44,2 (34,9 – 53,9)
	PPV %	53,7 (44,9 – 62,3)
	NPV %	76,9 (64,8 – 86,5)

Giá trị của tPSA (n=201)		Giá trị (KTC 95%)
tPSA>20 ng/ml	Chính xác %	61,2 (54,6 – 68,0)
	OR	3,19 (1,78 – 5,71)
	Nhạy %	56,8 (45,8 – 67,3)
	Đặc hiệu %	70,8 (61,5 – 79,0)
	PPV %	60,2 (48,9 – 70,8)
	NPV %	67,8 (58,6 – 76,1)
	Chính xác %	64,7 (58,2 – 71,3)
tPSA>33,5 ng/ml	OR	5,30 (2,56 – 11,0)
	Nhạy %	38,6 (28,4 – 49,6)
	Đặc hiệu %	89,4 (82,2 – 94,4)
	PPV %	73,9 (58,9 – 85,7)
	NPV %	65,2 (57,1 – 72,6)
	Chính xác %	67,2 (60,7 – 73,6)

KTC: Khoảng tin cậy; tPSA: PSA toàn phần; OR: Tỉ số số chênh; PPV: Giá trị tiên đoán dương; NPV: Giá trị tiên đoán âm

tPSA cho thấy độ nhạy cao ở các ngưỡng cắt ≥ 4 và >10 ng/ml, tuy nhiên độ đặc hiệu ở những ngưỡng cắt này rất thấp chỉ đạt 5,1% và 38,1% tương ứng. Ở các điểm cắt cao hơn 20ng/ml, độ nhạy có xu hướng giảm mạnh còn 56,8% và độ đặc hiệu tăng đạt 70,8%. Điểm cắt tPSA>33,5 ng/ml cho thấy độ nhạy thấp ở mức 38,6% và độ đặc hiệu cao đạt 89,4%; cũng tại điểm cắt này đạt độ chính xác là 67,2% và cao hơn các điểm cắt khác.

Bảng 3.8. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo các bất thường siêu âm ngả trực tràng

Giá trị của TRUS	Toàn mẫu ^a (n=201)	UTTTL ^b (n=88)	Không ^b (n=113)	p
Bất đối xứng TTL				
Có	73 (36,3)	57 (78,1)	16 (21,9)	<0,001 [@]
Không	128 (63,7)	31 (24,2)	97 (75,8)	
Vỏ bọc TTL không đều				
Có	77 (38,3)	62 (80,5)	15 (19,5)	<0,001 [@]
Không	124 (61,7)	26 (21,0)	98 (79,0)	
Tăng sinh mạch máu bất thường				
Có	48 (23,9)	40 (83,3)	8 (16,7)	<0,001 [@]
Không	15 (76,1)	48 (31,4)	105 (68,6)	
Túi tinh bất thường				
Có	19 (9,5)	15 (78,9)	4 (21,1)	0,001 ^{\$}
Không	182 (90,5)	73 (40,1)	109 (59,9)	
Phản âm không đồng nhất				
Có	116 (57,7)	80 (69,0)	36 (31,0)	<0,001 [@]
Không	85 (42,3)	8 (9,4)	77 (90,6)	
Nhân bất thường				
Có	116 (57,7)	80 (69,0)	36 (31,0)	<0,001 [@]
Không	85 (42,3)	8 (9,4)	77 (90,6)	

UTTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; TTL: Tuyến tiền liệt; TRUS: Siêu âm ngả trực tràng;

[@] Kiểm định Chi bình phương; ^{\$} Kiểm định Fisher; ^a Tỷ lệ theo cột; ^b Tỷ lệ theo hàng

Tỷ lệ UTTTL đều có sự khác biệt giữa nhóm bất thường so với không bất thường trên TRUS với $p < 0,001$.

Bảng 3.9. Giá trị siêu âm trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Giá trị của TRUS (n=201)		Giá trị (KTC 95%)	Giá trị của TRUS (n=201)		Giá trị (KTC 95%)
TTL không đối xứng	OR	11,1 (5,64 – 22,0)	Túi tinh bất thường	OR	5,60 (1,87 – 16,7)
	Nhạy %	64,8 (53,9 – 74,7)		Nhạy %	17,0 (9,87 – 26,6)
	Đặc hiệu %	85,8 (78,0 – 91,7)		Đặc hiệu %	96,5 (91,2 – 99,0)
	PPV %	78,1 (66,9 – 86,9)		PPV %	78,9 (54,4 – 93,9)
	NPV %	75,8 (67,4 – 82,9)		NPV %	59,9 (52,4 – 67,1)
	Chính xác %	76,6 (70,7 – 82,3)		Chính xác %	61,7 (55,1 – 68,4)
Vỏ bọc TTL	OR	15,6 (7,69 – 31,5)	Phản âm không đồng nhất	OR	21,4 (9,47 – 48,2)
	Nhạy %	70,5 (59,8 – 79,7)		Nhạy %	90,9 (82,9 – 96,0)
	Đặc hiệu %	86,7 (79,1 – 92,4)		Đặc hiệu %	68,1 (58,7 – 76,6)
	PPV %	80,5 (69,9 – 88,7)		PPV %	69,0 (59,7 – 77,2)
	NPV %	79,0 (70,8 – 85,8)		NPV %	90,6 (82,3 – 95,8)
	Chính xác %	79,6 (73,9 – 84,9)		Chính xác %	78,1 (72,3 – 83,6)
Tăng sinh mạch máu	OR	10,9 (4,82 – 24,7)	Nhân bất thường	OR	21,4 (9,47 – 48,2)
	Nhạy %	45,5 (34,8 – 56,4)		Nhạy %	90,9 (82,9 – 96,0)
	Đặc hiệu %	92,9 (86,5 – 96,9)		Đặc hiệu %	68,1 (58,7 – 76,6)
	PPV %	83,3 (69,8 – 92,5)		PPV %	69,0 (59,7 – 77,2)
	NPV %	68,6 (60,6 – 75,9)		NPV %	90,6 (82,3 – 95,8)
	Chính xác %	72,1 (65,9 – 78,2)		Chính xác %	78,1 (72,3 – 83,6)

TRUS: Siêu âm ngả trực tràng; TTL: Tuyến tiền liệt; KTC: Khoảng tin cậy; OR: Tỷ số odds; PPV: Giá trị tiên đoán dương; NPV: Giá trị tiên đoán âm

Trên TRUS, các bất thường về phản âm và nhân đều cho thấy độ nhạy cao là 90,9% và độ đặc hiệu chấp nhận là 68,1%. Ngược lại, TTL không đối xứng và vỏ bọc TTL có độ nhạy phù hợp lần lượt là 64,8% và 70,5% và độ đặc hiệu cao lần lượt là 85,8% và 86,7%. Giá trị chẩn đoán của các bất thường tăng

sinh mạch máu và túi tinh đạt độ đặc hiệu cao trên 90% nhưng độ nhạy thấp dưới 50%.

Bảng 3.10. Tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt theo bất thường cộng hưởng từ

Giá trị của TRUS	Toàn mẫu ^a (n=201)	UTTTL ^b (n=88)	Không ^b (n=113)	p
Pi-rad				
Pi-rad ≤ 3	67 (33,3)	12 (17,9)	55 (82,1)	<0,001 [@]
Pi-rad = 4	72 (35,8)	31 (43,1)	41 (56,9)	
Pi-rad = 5	62 (30,9)	45 (72,6)	17 (27,4)	
Nhân UTTTL				
Có	132 (65,7)	78 (59,1)	54 (40,9)	<0,001 [@]
Không	69 (34,3)	10 (14,5)	59 (85,5)	
Hạch vùng				
Có	40 (20,2)	27 (67,5)	13 (32,5)	0,001 [@]
Không	158 (79,8)	59 (37,3)	99 (62,7)	

UTTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; TTL: Tuyến tiền liệt; MRI: Chụp cộng hưởng từ; @ Kiểm định Chi bình phương; ^a Tỷ lệ theo cột; ^b Tỷ lệ theo hàng

Tỷ lệ UTTTL khác biệt đáng kể theo các bất thường trên MRI. Tỷ lệ này tăng nhanh từ 17,9% ở nhóm Pi-rad ≤ 3 lên 43,1% ở nhóm Pi-rad = 4 và tăng đến 72,6% ở nhóm Pi-rad = 5, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tỷ lệ UTTTL ở nhóm có nhân bất thường và có hạch vùng lân lượt là 59,1% và 67,5%; tỷ lệ này ở nhóm không bất thường là 14,5% và 37,3%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.11. Giá trị cộng hưởng từ trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

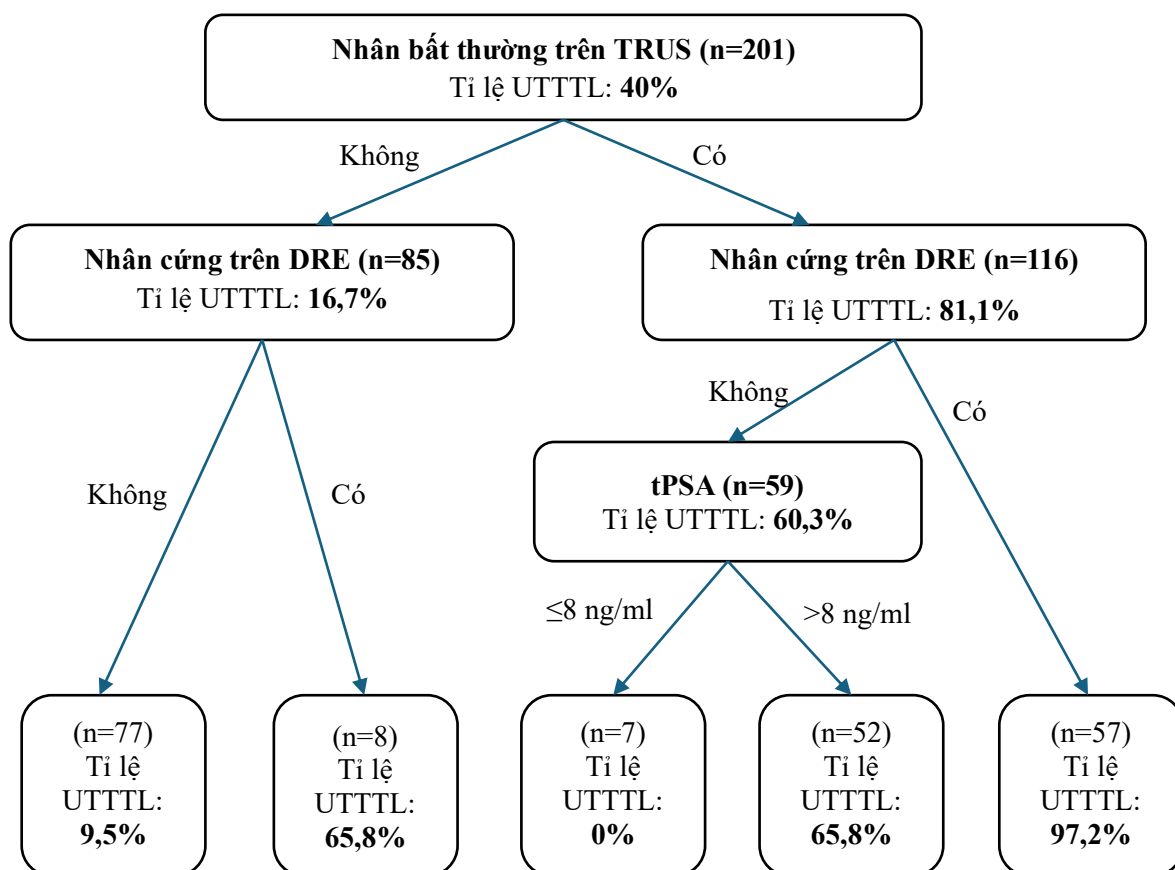
Giá trị của TRUS (n=201)		Giá trị (KTC 95%)	Giá trị của TRUS (n=201)		Giá trị (KTC 95%)
Pi-rad >3	OR	6,01 (2,97 – 12,1)	Nhân UTTTL	OR	8,52 (4,05 – 17,9)
	Nhảy %	86,4 (77,4 – 92,8)		Nhảy %	88,6 (80,1 – 94,4)
	Đặc hiệu %	48,7 (39,2 – 58,3)		Đặc hiệu %	52,2 (42,6 – 61,7)
	PPV %	56,7 (47,9 – 65,2)		PPV %	59,1 (50,2 – 67,6)
	NPV %	82,1 (70,8 – 90,4)		NPV %	85,5 (75,0 – 92,8)
	Chính xác %	65,2 (58,7 – 71,7)		Chính xác %	68,2 (61,8 – 74,5)
Pi-rad >4	OR	5,91 (3,06 – 11,4)	Có hạch vùng	OR	3,40 (1,65 – 7,03)
	Nhảy %	51,1 (4,20 – 61,9)		Nhảy %	30,7 (21,3 – 41,4)
	Đặc hiệu %	85,0 (77,0 – 91,0)		Đặc hiệu %	88,5 (81,1 – 93,7)
	PPV %	72,6 (59,8 – 83,1)		PPV %	67,5 (50,9 – 81,4)
	NPV %	69,1 (60,7 – 76,6)		NPV %	62,1 (54,1 – 69,6)
	Chính xác %	70,2 (63,8 – 76,4)		Chính xác %	63,2 (56,6 – 69,9)

MRI: Chụp cộng hưởng từ; UTTTL: Tuyến tiền liệt; KTC: Khoảng tin cậy; OR: Tỷ số số chênh; PPV: Giá trị tiên đoán dương; NPV: Giá trị tiên đoán âm

Trên cộng hưởng từ MRI, Pi-rad >3 có độ nhạy cao đạt 86,4% nhưng độ đặc hiệu thấp là 48,7%; ngược lại, tại điểm cắt Pi-rad>4 có độ nhạy thấp 51,1% nhưng độ đặc hiệu cao 85%. Nhân UTTTL có độ nhạy cao 88,6% nhưng độ đặc hiệu thấp 52,2%. Phát hiện hạch vùng trên MRI có độ đặc hiệu cao 88,5% nhưng nhạy thấp 30,7%.

3.1.1.3. Huấn luyện các quy trình cây chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Nghiên cứu đã huấn luyện được 2 quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) và CART(IPSS,DRE,MRI) để chẩn đoán UTTL dựa trên đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 201 bệnh nhân mẫu huấn luyện.

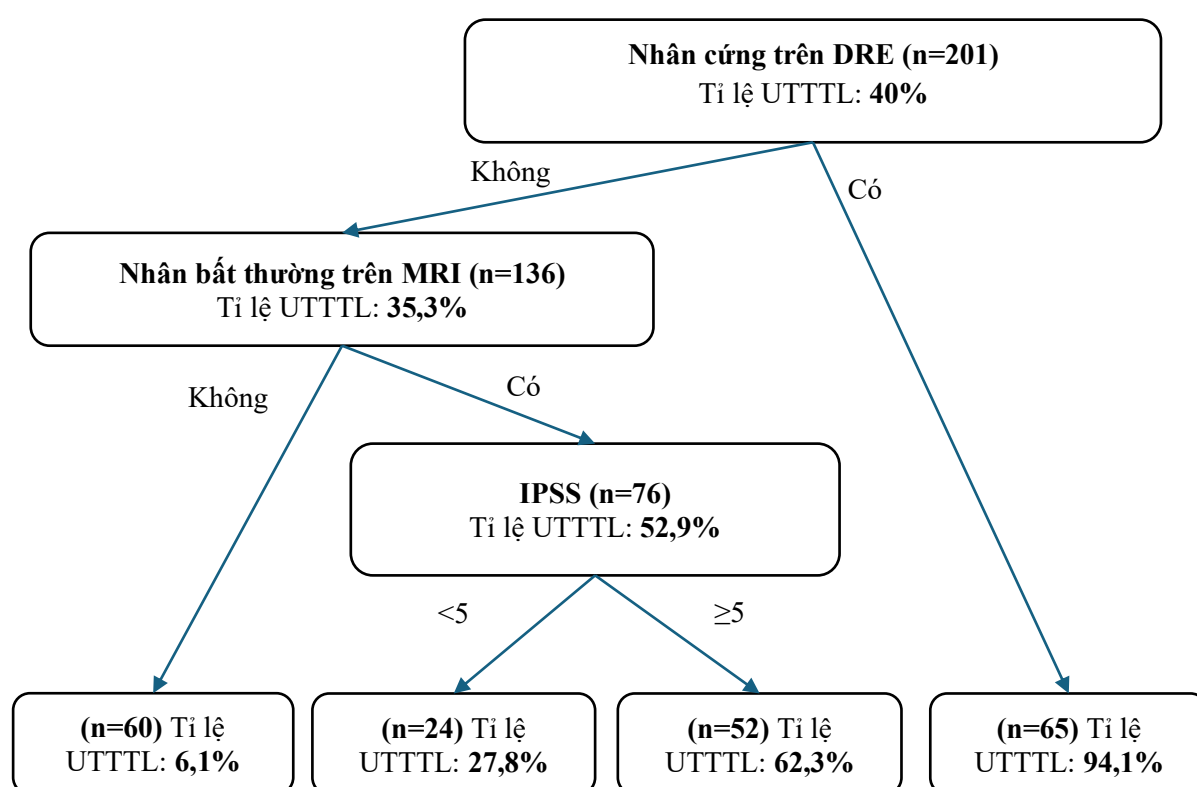


UTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; DRE: Khám trực tràng kỹ thuật số; TRUS: Siêu âm ngả trực tràng; tPSA: PSA toàn phần

Sơ đồ 3.3. Mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS) chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Theo quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) thì DRE, tPSA và TRUS có khả năng kết hợp tối ưu đã được đưa vào quy trình này. Cụ thể, các trường hợp phát hiện nhân cứng trên DRE và nhân bất thường trên siêu âm có tỉ lệ UTTL

rất cao đến 97,2%. Nhóm bệnh nhân có nhân cứng trên DRE, tăng tPSA trên 8ng/ml đồng thời có nhân bất thường trên TRUS có tỉ lệ UTTTL là 65,8%. Tương tự, nhóm phát hiện nhân cứng trên DRE mà không phát hiện nhân bất thường trên TRUS có tỉ lệ UTTTL là 65,8%. Ngược lại, nhóm không phát hiện nhân cứng trên DRE và cũng không phát hiện nhân bất thường trên siêu âm có tỉ lệ UTTTL là 9,5%. Nhóm phát hiện nhân bất thường trên siêu âm nhưng không phát hiện nhân cứng trên DRE và tPSA ≤ 8ng/ml thì tỉ lệ UTTTL là 0%.



UTTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; DRE: Khám trực tràng kỹ thuật số; MRI: Chụp cộng hưởng từ; IPSS: Thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt

Sơ đồ 3.4. Mô hình CART(IPSS,DRE,MRI) chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Theo mô hình CART(IPSS,DRE,MRI) thì các biến số DRE, IPSS và MRI có khả năng kết hợp tối ưu và được đưa vào quy trình này. Cụ thể, các trường hợp phát hiện nhân cứng trên DRE có tỉ lệ UTTTL rất cao đến 94,1%.

Nhóm bệnh nhân không phát hiện nhân cứng trên DRE nhưng có phát hiện nhân bất thường, IPSS $\geq$ 5 có tỉ lệ UTTTL là 62,3%. Nhóm bệnh nhân không nhân cứng trên DRE, có phát hiện nhân bất thường trên MRI nhưng IPSS $<$ 5 có tỉ lệ UTTTL là 27,8%. Thấp nhất là nhóm không phát hiện nhân cứng trên DRE và không phát hiện nhân bất thường trên MRI có tỉ lệ UTTTL là 6,1%.

Bảng 3.12. Mô hình Logistic(DRE,tPSA,TRUS) chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Logistic(DRE,tPSA,TRUS) (n=201)	OR (KTC 95%)	p
tPSA (ng/ml)	1,012 (0,998 – 1,026)	0,102
Nhân cứng trên DRE (có)	21,47 (7,90 – 58,37)	<0,001
Nhân bất thường trên TRUS (có)	11,88 (4,32 – 32,67)	<0,001

KTC: Khoảng tin cậy; OR: Tỉ số số chênh

Mô hình Logistic(DRE,tPSA,TRUS) tiếp tục xác nhận vai trò quan trọng của nhân cứng trên DRE và nhân bất thường trên TRUS với OR lần lượt là 21,47; 11,88 và p<0,001.

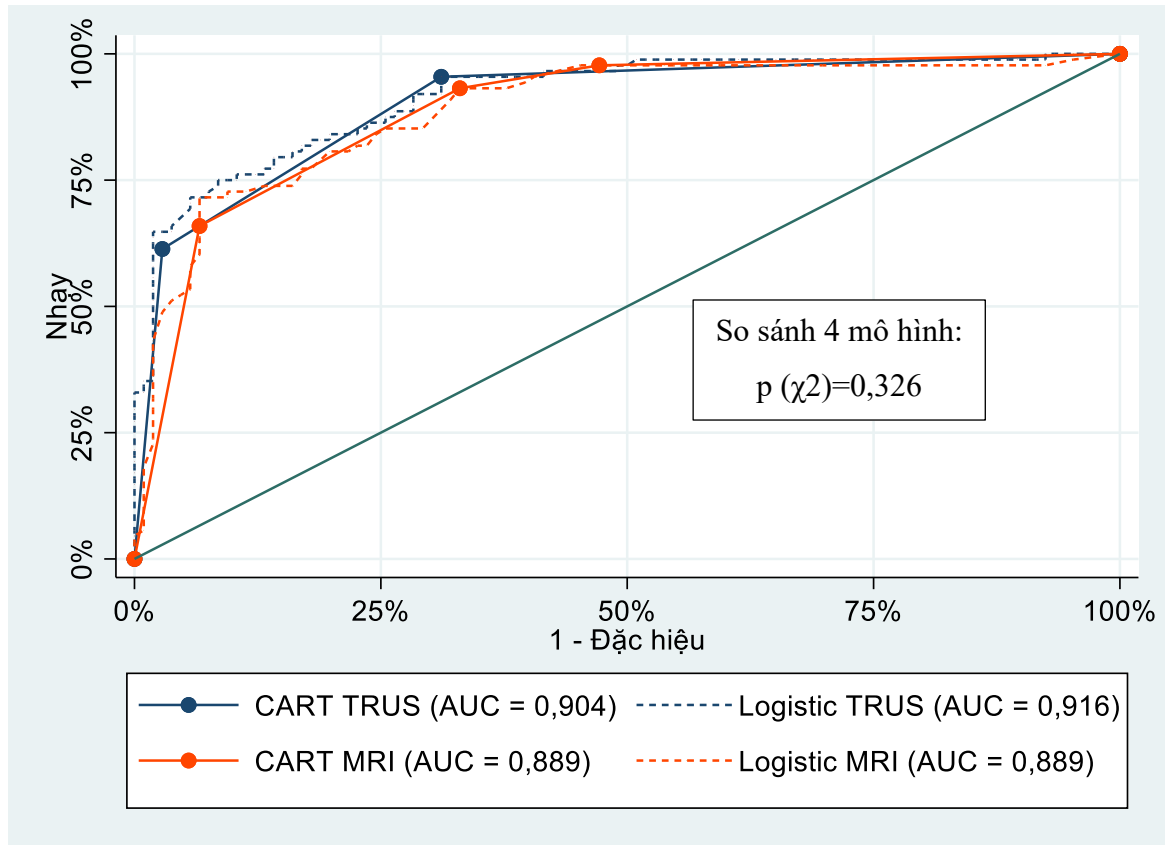
Bảng 3.13. Mô hình Logistic(IPSS,DRE,MRI) chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Logistic có MRI nhưng không TRUS (n=201)	OR (KTC 95%)	p
IPSS	1,039 (0,992 – 1,087)	0,108
Nhân cứng trên DRE (có)	25,13 (9,78 – 64,61)	<0,001
Nhân bất thường trên MRI (có)	6,69 (2,61 – 17,19)	<0,001

Mô hình Logistic(IPSS,DRE,MRI) tiếp tục xác nhận vai trò quan trọng của nhân cứng trên DRE và nhân bất thường trên MRI với OR lần lượt là 25,13; 6,69 và p<0,001.

3.1.2. Kiểm định giá trị quy trình cây chẩn đoán

3.1.2.1. Nội kiểm giá trị các quy trình CART trên mẫu huấn luyện



CART TRUS: Quy trình $CART(DRE, tPSA, TRUS)$;

Logistic TRUS: Mô hình $Logistic(DRE, tPSA, TRUS)$;

CART MRI: Quy trình $CART(IPSS, DRE, MRI)$;

Logistic MRI: Mô hình $Logistic(IPSS, DRE, MRI)$;

Biểu đồ 3.2. Diện tích dưới đường cong nội kiểm các mô hình trên mẫu huấn luyện

Các quy trình CART và mô hình Logistic chẩn đoán UT TTL đều cho thấy giá trị cao với AUC từ 0,889 đến 0,916. AUC không khác biệt thống kê giữa các quy trình CART và mô hình Logistic với $p=0,326$.

Bảng 3.14. Giá trị nội kiểm các quy trình cây chẩn đoán trên mẫu huấn luyện

Giá trị (n=201)	CART(DRE,tPSA,TRUS)	CART(IPSS,DRE,MRI)
	<i>Giá trị (KTC 95%)</i>	<i>Giá trị (KTC 95%)</i>
Nhạy %	95,5 (90,4 – 98,8)	93,2 (87,2 – 97,5)
Đặc hiệu %	70,8 (62,4 – 79,0)	69,0 (60,6 – 77,4)
PPV %	71,8 (63,6 – 79,7)	70,1 (61,8 – 78,2)
NPV %	95,2 (89,9 – 98,7)	92,9 (86,7 – 97,3)
Chính xác %	81,6 (76,1 – 86,7)	79,6 (73,9 – 84,9)

Cả hai quy trình CART đều ghi nhận độ nhạy và giá trị tiên đoán âm cao trên 90% và độ đặc hiệu chấp nhận được ở gần 70%. Độ chính xác lần lượt là 81,6% và 79,6% ứng với quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) và quy trình CART(IPSS,DRE,MRI).

Như vậy, quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) là mô hình phù hợp nhất nhờ vào tính trực quan, độ chính xác tương đương các mô hình khác, đồng thời có chi phí thấp hơn. Mô hình này sẽ được ngoại kiểm ở phần tiếp theo.

3.1.2.2. Ngoại kiểm giá trị của quy trình

Bảng 3.15. Đặc điểm mẫu ngoại kiểm

	Ngoại kiểm 1 (n=385)	Ngoại kiểm 2 (n=95)	p
UTTTL xác nhận trên sinh thiết, n(%)			
Có	145 (37,7)	56 (59,0)	<0,001 [@]
Không	240 (62,3)	39 (41,0)	
Tuổi, TB ± DLC	69,0 ± 9,5	70,4 ± 8,9	0,164*
IPSS, TV (TPV)	12 (6 – 19)	18 (14 – 23)	<0,001 [#]
tPSA, TV (TPV)	18,6 (10,5 – 47,1)	15 (8,3 – 21,5)	0,003 [#]

*UTTTL: Ung thư tuyến tiền liệt; IPSS: Thang điểm tuyến tiền liệt quốc tế; tPSA: PSA toàn phần; n (%): Tần số (tỉ lệ %); TB ± DLC: Trung bình ± Độ lệch chuẩn; TV (TPV): Trung vị (khoảng tứ phân vị); [@] Kiểm định chi bình phương; * Kiểm định T độc lập; [#] Kiểm định Mann-Whitney*

Mẫu ngoại kiểm tại hai giai đoạn khác nhau cho thấy sự đa dạng của các đặc điểm UTTTL, IPSS và tPSA. Ở giai đoạn 1, tỉ lệ UTTTL xác nhận trên sinh thiết là 37,7%; thấp hơn so với 59% giai đoạn 2. IPSS trung vị ở giai đoạn 1 là 12 điểm, thấp hơn so với 18 điểm ở giai đoạn 2 với $p < 0,001$. Ngược lại, tPSA ở giai đoạn 1 có trung vị 18,6 ng/ml, cao hơn so với 15 ng/ml ở giai đoạn 2 với $p = 0,003$. Các mẫu giai đoạn khác nhau cho phép ngoại kiểm giá trị của mô hình trong nhiều bối cảnh.

Bảng 3.16. Kết quả ngoại kiểm mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS)

Giá trị	Ngoại kiểm giai đoạn 1	Ngoại kiểm giai đoạn 2
	(n=385)	(n=95)
	Giá trị (KTC 95%)	Giá trị (KTC 95%)
Nhạy %	93,8 (88,5 – 97,1)	83,9 (71,7 – 92,4)
Đặc hiệu %	90,8 (86,5 – 94,2)	82,1 (66,5 – 92,5)
PPV %	86,1 (79,7 – 91,1)	87,0 (75,1 – 94,6)
NPV %	96,0 (92,6 – 98,2)	78,0 (62,4 – 89,4)
Chính xác %	92,0 (89,1 – 94,5)	83,2 (75,3 – 90,1)

KTC: Khoảng tin cậy; PPV: Giá trị tiên đoán dương; NPV: Giá trị tiên đoán âm

Kết quả ngoại kiểm ở giai đoạn 1 và 2 đều cho thấy giá trị tốt của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS). Trong ngoại kiểm giai đoạn 1, độ nhạy, đặc hiệu và độ chính xác lần lượt đạt 93,8%; 90,8% và 92%. Trong ngoại kiểm giai đoạn 2, các giá trị này thấp hơn tuy nhiên vẫn đảm bảo ở mức cao lần lượt là 83,9%; 82,1% và 83,2%.

3.2. Chi phí – hiệu quả của các quy trình chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

3.2.1. Chi phí của quy trình chẩn đoán thường quy ung thư tuyến tiền liệt

Bảng 3.17. Chi phí chẩn đoán thường quy đối với dân số nghiên cứu

Đánh giá	Đơn giá (VNĐ)
tPSA	140.000
DRE	150.000
TRUS	450.000
MRI	2.000.000
Sinh thiết	3.500.000
Tổng chi phí	6.240.000

Trong chẩn đoán thường quy ở mẫu huấn luyện, tPSA, DRE, TRUS, MRI được sử dụng đồng thời trong tất cả các trường hợp. Chi phí chẩn đoán khi áp dụng quy trình thường quy là 6,24 triệu đồng cho mỗi ca chẩn đoán.

3.2.2. Chi phí của các quy trình chẩn đoán phát triển trong nghiên cứu

Bảng 3.18. Chi phí của quy trình chẩn đoán phát triển trong nghiên cứu

Cận lâm sàng	CART(DRE,tPSA,TRUS)	CART(IPSS,DRE,MRI)
	Đơn giá (nghìn VNĐ)	Đơn giá (nghìn VNĐ)
tPSA	140.000	0
DRE	150.000	150.000
TRUS	450.000	0
MRI	0	2.000.000
Sinh thiết	3.500.000	3.500.000
Chi phí (nghìn VNĐ)	4.240.000	5.650.000

Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) phát triển trong nghiên cứu cho thấy mức chi phí thấp hơn so với quy trình thường quy 2 triệu đồng trên mỗi ca chẩn đoán. Quy trình CART(IPSS,DRE,MRI) phát triển trong nghiên cứu cho thấy

mức chi phí thấp hơn so với quy trình thường quy 590 nghìn đồng trên mỗi ca chẩn đoán.

3.2.3. Chi phí – hiệu quả các quy trình chẩn đoán trong mẫu huấn luyện

Bảng 3.19. So sánh chi phí- hiệu quả các quy trình chẩn đoán

Mô hình	Chi phí (VNĐ)	Hiệu quả (%)	CEA (VNĐ/%)
CART (IPSS,DRE,MRI)	5.650.000	79,6	70.980
CART (DRE,tPSA,TRUS)	4.240.000	81,6	51.961
Thường quy	6.240.000	100	62.400

CEA: Chỉ số chi phí – hiệu quả

Kết quả đánh giá chi phí-hiệu quả CEA đã cho thấy quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) có CEA thấp nhất đạt 51.961 VNĐ/%, kế đến là quy trình thường quy đạt 62.400 VNĐ/% và cao nhất là CART(IPSS,DRE,MRI) đạt 70,980 VNĐ/%.

Bảng 3.20. Ước tính chi phí- hiệu quả gia tăng giữa các quy trình chẩn đoán

Mô hình	ICER (VNĐ/%)	Phân loại theo CDC
CART (IPSS,DRE,MRI)	Tham chiếu	Tham chiếu
CART (DRE,tPSA,TRUS)	= -1.410.000 VNĐ/2% = -705.000 VNĐ/%	Phần tư II
Thường quy	= 590.000VNĐ/20,4% = 28.922 VNĐ/%	Phần tư I

ICER: Chỉ số chi phí – hiệu quả gia tăng

Khi tham chiếu với mô hình thường quy, quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) cho thấy độ chính xác giảm 18,4% so với quy trình

thường quy đồng thời chi phí chẩn đoán trên mỗi ca giảm 2 triệu đồng. Quy trình CART(IPSS,DRE,MRI) có độ chính xác giảm 20,4% so với mô hình thường quy, đồng thời chi phí chẩn đoán giảm 590.000 VNĐ. Khi tham chiếu với quy trình CART(IPSS,DRE,MRI) thì CART(DRE,tPSA,TRUS) cho thấy hiệu quả cao hơn 2% và chi phí thấp hơn 1.410.000 VNĐ. Chỉ số chi phí- hiệu quả gia tăng ICER = -705.000 đồng/%. Như vậy, CART(DRE,tPSA,TRUS) là mô hình tối ưu về chi phí – hiệu quả.

Chương 4. BÀN LUẬN

Chẩn đoán UTTTL có nhiều tiềm năng được cải thiện khi việc phối hợp thông tin lâm sàng, cận lâm sàng một cách hợp lý theo từng tính huống cụ thể giúp cải thiện giá trị chẩn đoán so với các xét nghiệm đơn lẻ, đồng thời giúp giảm số lượng xét nghiệm sử dụng đem lại hiệu quả cao với mức chi phí phù hợp. Kết quả phân tích của chúng tôi trên 201 mẫu huấn luyện có chỉ định sinh thiết đã cho thấy tuổi, điểm triệu chứng IPSS, tPSA, các tín hiệu bất thường trên DRE, TRUS, MRI đều liên quan có ý nghĩa thống kê với UTTTL. Các đặc điểm gồm IPSS, tPSA, DRE, TRUS, MRI đều cung cấp giá trị chẩn đoán từ mức trung bình đến cao tùy theo các điểm cắt, tín hiệu bất thường và phụ thuộc vào mục đích sử dụng. Dựa trên kết hợp thông tin lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu huấn luyện, nghiên cứu đã huấn luyện quy trình được quy trình tối ưu là CART(DRE,tPSA,TRUS) với sự kết hợp của DRE, tPSA và TRUS. Quy trình này có giá trị không khác biệt so với quy trình CART(IPSS,DRE,MRI). Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) được ngoại kiểm trên 2 mẫu độc lập đều đạt giá trị phù hợp. Đánh giá chi phí hiệu quả cho thấy CART(DRE,tPSA,TRUS) tốt hơn so với CART(IPSS,DRE,MRI). Điều quan trọng, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng việc chỉ định cả MRI và TRUS cho mỗi bệnh nhân không tăng cường giá trị chẩn đoán mà còn có thể gây lãng phí. Các kết quả nghiên cứu được bàn luận ở phần sau đây.

4.1. Phát triển quy trình CART chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

4.1.1. Huấn luyện quy trình CART chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

4.1.1.1. Đặc điểm mẫu huấn luyện quy trình CART chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Nghiên cứu của chúng tôi huấn luyện CART dựa trên dữ liệu tại một trung tâm y khoa chuyên sâu là MEDIC. Dựa trên chọn mẫu toàn bộ, mẫu huấn

luyện cho thấy khả năng nội suy tốt và vẫn có tiềm năng khái quát hóa cho các bệnh viện chuyên khoa, bệnh viện hạng đặc biệt.

Khả năng nội suy của mẫu huấn luyện tốt nhờ chọn mẫu toàn bộ và đảm bảo được tỉ lệ đáp ứng cao. Từ 220 hồ sơ bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chí chọn vào, có 201 bệnh nhân đã được giữ lại trong phân tích và loại ra 19 ca có tiêu chí loại ra. Tỉ lệ đáp ứng của mẫu là 91,4%.

Khả năng khái quát hóa là một trong những giới hạn quan trọng của nghiên cứu một trung tâm. Mẫu huấn luyện của chúng tôi được thực hiện tại MEDIC, một trung tâm y khoa tư nhân hàng đầu tại thành phố Hồ Chí Minh cũng như Việt Nam. Mỗi ngày, có hơn 4.000 bệnh nhân từ nhiều địa phương đến khám và điều trị tại MEDIC. Tại đây cũng tiếp nhận một lượng lớn nam giới đến khám do các triệu chứng đường tiết niệu dưới. Với những đặc điểm của một trung tâm chẩn đoán kỹ thuật cao, được biết đến, tin tưởng rộng rãi trong nhân dân và lượng bệnh nhân đông, có thể kỳ vọng những phát hiện trong nghiên cứu này có thể hữu ích đối với những cơ sở chẩn đoán kỹ thuật cao tư nhân tương đương cũng như các bệnh viện chuyên khoa, hạng đặc biệt. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu thêm trên các cơ sở y tế khác để xem xét khả năng tái lập và tin cậy của phát hiện trước khi quyết định áp dụng rộng rãi. Nghiên cứu tại một trung tâm duy nhất hạn chế khả năng khái quát hóa cho các trung tâm chẩn đoán, bệnh viện khác trong khu vực. Trong phạm vi chẩn đoán UTTTL, một số nghiên cứu tại bệnh viện Chợ Rẫy, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, Bình Dân, Nhân Dân Gia Định cho thấy nhiều điểm tương đồng với MEDIC⁵³⁻⁵⁵. Cụ thể là tương đồng về quy trình chẩn đoán UTTTL, trình độ chuyên môn kỹ thuật và cơ sở vật chất trang thiết bị cũng như bệnh nhân là những nền tảng củng cố khả năng khái quát hóa. Thứ nhất, quy trình chẩn đoán UTTTL tại các cơ sở y tế tại Việt Nam dựa trên hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế⁵⁶. Theo đó, bệnh nhân được phân loại nguy cơ dựa trên đánh giá

lâm sàng, cận lâm sàng và những bệnh nhân có nguy cơ được chỉ định sinh thiết TTL. Các tiêu chí cận lâm sàng để quyết định sinh thiết chủ yếu dựa trên DRE, tPSA, TRUS và MRI. Việc áp dụng thống nhất các tiêu chí theo Bộ Y tế cho phép ra quyết định sinh thiết tương đồng nhau giữa các đơn vị chẩn đoán. Thứ hai, các cơ sở cùng dẫn đầu về chẩn đoán và điều trị với trình độ chuyên môn kỹ thuật cao, cơ sở vật chất trang thiết bị hiện đại hàng đầu trong chuyên ngành tại thành phố Hồ Chí Minh; đồng thời có sự phối hợp thường xuyên để đáp ứng tốt hơn nhu cầu khám chữa bệnh đa dạng của người dân. Thứ ba, là những bệnh nhân có chỉ định sinh thiết tại các cơ sở là nhóm nguy cơ cao có nhiều điểm đặc trưng tương đồng gồm tuổi cao với mức trung bình trên 65 tuổi, hầu hết đến viện do triệu chứng đường tiết niệu dưới và có PSA tăng cao >4 mg/ml.

UTTTL là bệnh có xu hướng liên quan đến nam giới ở độ tuổi cao. Bệnh đa phần xuất hiện ở nam giới từ trên 50 tuổi^{7,57}, do đó, các nghiên cứu trên nam giới nghi ngờ UTTTL đều có độ tuổi trung bình cao. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận độ tuổi trung bình của toàn mẫu huấn luyện là 68 và tương đồng với các nghiên cứu khác trên cùng đối tượng. Nghiên cứu của tác giả Vũ Lê Chuyên thực hiện tại bệnh viện Bình Dân năm 2012 trên 1.089 nam giới có kết quả sinh thiết TTL đã ghi nhận độ tuổi trung bình là 67 tuổi⁵³. Nghiên cứu của tác giả Lê Phúc Liên thực hiện năm 2013 - 2015 tại bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh ở 224 nam giới ghi nhận độ tuổi trung bình là 69⁵⁵. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Vương Bảo Anh năm 2017-2020 trên 1160 nam giới tại các bệnh viện Chợ Rẫy, Bình Dân, Nhân Dân Gia Định ghi nhận độ tuổi trung bình là 72⁵⁴. Các phát hiện đều cho thấy tuổi trung bình của nam giới đạt trên 65 tuổi. Mặc dù tiêu chuẩn chọn vào giữa những nghiên cứu có sự khác biệt, tuy nhiên đa phần các trường hợp nghi ngờ UTTTL đều có độ tuổi trên 50. Nghiên cứu của tác giả Lê Phúc Liên chọn vào bệnh nhân ở độ tuổi từ 40 trở lên, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và của tác giả Vũ Lê Chuyên ứng

với 50 tuổi. Tuy nhiên số lượng nam giới dưới 50 tuổi trong nghiên cứu của tác giả Lê Phúc Liên rất ít, do đó ít ảnh hưởng đến ước tính tuổi trung bình và vẫn ghi nhận độ tuổi trung bình cao tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Đặc biệt, trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Vương Bảo Anh không giới hạn độ tuổi chọn vào, tuy nhiên tỉ lệ nam giới nghi ngờ UTTTL dưới 50 tuổi chỉ chiếm 1,6%. Như vậy, mẫu huấn luyện trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp về độ tuổi so với các nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh.

Nam giới nghi ngờ UTTTL được chỉ định sinh thiết đa phần đến cơ sở y tế ban đầu vì triệu chứng đường tiết niệu dưới. Hầu hết mẫu huấn luyện của chúng tôi (93,5%) có triệu chứng chủ yếu ở mức độ nhẹ hoặc trung bình với trung vị điểm IPSS là 8 và khoảng tứ phân vị từ 4 đến 15. Trong các nghiên cứu khác, triệu chứng đường tiết niệu cũng là nguyên nhân phổ biến khiến bệnh nhân đến khám. Nghiên cứu của tác giả Vũ Lê Chuyên tại bệnh viện Bình Dân ghi nhận 94% nam giới đến khám vì triệu chứng đường tiết niệu dưới⁵³. Nghiên cứu của Nguyễn Vương Bảo Anh tại các bệnh viện Chợ Rẫy, Bình Dân, Nhân Dân Gia Định ghi nhận độ tuổi trung bình là 72 và có 98% bệnh nhân nhập viện do triệu chứng đường tiết niệu dưới⁵⁴. Như vậy, các triệu chứng đường tiết niệu dưới là nguyên nhân chính thúc đẩy nam giới đến khám và từ đó những bệnh nhân có nghi ngờ UTTTL trên DRE hoặc tPSA được chỉ định các cận lâm sàng chẩn đoán trong đó có sinh thiết.

Các bệnh nhân nghi ngờ UTTTL dựa trên các kết quả sàng lọc tPSA và DRE. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 94,5% đối tượng có tPSA $\geq$ 4 ng/ml và 35,3% phát hiện bất thường trên DRE. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Vương Bảo Anh giai đoạn 2017-2020 ghi nhận tỉ lệ nam giới đến khám có tPSA $>$ 4 chiếm 98,1% và tỉ lệ nghi ngờ qua DRE chiếm 36,1%⁵⁴. Nghiên cứu của tác giả Lê Phúc Liên năm 2013 - 2015 cũng ghi nhận tăng tPSA $\geq$ 4ng/ml đạt 96,9% và tỉ lệ nghi ngờ qua DRE chiếm 21%⁵⁵. Các nghiên cứu đã cho thấy

hầu hết nam giới nghi ngờ UTTTL đều có tăng tPSA ≥ 4 ng/ml, trong khi đó các bất thường trên DRE ít phát hiện hơn với tỉ lệ thay đổi từ 21% đến 36,1%.

Như vậy, các đặc điểm mẫu nghiên cứu của chúng tôi có nhiều điểm tương đồng với các nghiên cứu trước đây tại thành phố Hồ Chí Minh. Kết quả từ nghiên cứu cùng với các nghiên cứu trước đây sẽ đóng góp thêm các hiểu biết về chẩn đoán UTTTL ở nam giới tại thành phố Hồ Chí Minh và Việt Nam.

4.1.1.2. Giá trị các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên mẫu huấn luyện IPSS

Triệu chứng tuyến tiền liệt là nguyên nhân thăm khám chủ yếu của những nam giới nghi ngờ UTTTL. Cụ thể trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 93,5% đến khám vì triệu chứng tuyến tiền liệt. Mặc dù các triệu chứng có thể là rời rạc và độc lập với nhau, chúng tôi phát hiện mức độ phổ biến của các triệu chứng có liên quan đến UTTTL. Thông qua thang điểm IPSS, chúng tôi ghi nhận điểm cao hơn tương ứng với nguy cơ UTTTL cao hơn với $p=0,006$. Nhóm IPSS ≥ 8 có OR bằng 2,49 khi so với nhóm IPSS < 8 .

Tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, IPSS đã cho thấy mối liên quan với UTTTL trong nhiều nghiên cứu khác. Một nghiên cứu đoàn hệ của Martin và cộng sự⁵⁸ cũng đã phát hiện mối liên hệ giữa IPSS và UTTTL. Theo đó, nhóm có IPSS ≥ 20 có nguy cơ UTTTL cao hơn 2,26 lần so với những người không có triệu chứng. Riêng với UTTTL khu trú, nhóm IPSS ≥ 20 tăng 4,6 lần nguy cơ UTTTL so với những người không có triệu chứng⁵⁸. Nghiên cứu của Hosseini và cộng sự⁵⁹ cho thấy mối liên quan giữa IPSS và UTTTL. Điểm IPSS trung bình của nhóm UTTTL là 16,05 và cao hơn của nhóm không UTTTL có điểm IPSS trung bình là 6,84. Tỉ lệ bệnh nhân có IPSS ≥ 20 trong nhóm UTTTL cao hơn 30,3%, so với nhóm chứng⁵⁹.

Một nghiên cứu về triệu chứng tuyến tiền liệt tại Việt nam dựa trên IPSS ghi nhận đi tiểu đêm có liên quan ung thư tuyến tiền. Những người hay bị thức

giác đi tiểu ≥ 3 lần/đêm có nguy cơ bị UTTLT cao hơn so với người đi tiểu dưới 3 lần trong đêm. Những người thức giấc đi tiểu đêm ≥ 3 lần có thể là bệnh nhân đã bị UTTLT trước đó mà chưa phát hiện bệnh bởi vì thức giấc đêm là một trong số những triệu chứng của UTTLT. Do đó đây là yếu tố cảnh báo đối với nam giới, đặc biệt là những người trên 50 tuổi cần phải theo dõi và khám sức khỏe tổng quát định kỳ, trong đó cần quan tâm đến khám tuyến tiền liệt khi có dấu hiệu trên để phát hiện và điều trị bệnh kịp thời^{60,61}.

Thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế cũng là một biểu hiện phổ biến của các tình trạng lành tính ảnh hưởng đến tuyến tiền liệt, như tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và viêm tuyến tiền liệt, tạo ra một thách thức chẩn đoán. Các biểu hiện thường không đặc hiệu cho một bệnh cụ thể, và không đặc hiệu cho UTTLT. Chỉ có một tỷ lệ nhỏ nam giới có triệu chứng bế tắc đường tiểu dưới có liên quan đến ung thư tuyến tiền liệt⁶². Dù vậy, các triệu chứng vẫn có giá trị cảnh báo để tiến hành các đánh giá chuyên sâu hơn. Các triệu chứng sinh dục-tiết niệu khác cũng có thể gợi ý ung thư tuyến tiền liệt. Tiểu máu được xác định là một triệu chứng nguy cơ cao đối với ung thư tiết niệu, bao gồm ung thư tuyến tiền liệt⁶³.

Mặc dù có liên quan đến UTTLT, tuy nhiên IPSS hạn chế về độ nhạy. Ở ngưỡng cắt IPSS ≥ 8 độ nhạy đạt 64,8% và độ đặc hiệu đạt 57,5%. Khi tăng dần điểm cắt đến IPSS ≥ 15 thì độ nhạy giảm còn 33% và độ đặc hiệu đạt 79,6%. Đặc biệt ở ngưỡng cắt IPSS ≥ 20 thì độ nhạy chỉ còn 14,8% và độ đặc hiệu đạt 88,5%. Ngưỡng cắt IPSS ≥ 20 thường được xem xét trong các nghiên cứu trước đây, tuy nhiên kết quả về độ nhạy và đặc hiệu có khác biệt so với chúng tôi. Nghiên cứu của Hosseini và cộng sự ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu của IPSS ở ngưỡng IPSS ≥ 20 là lần lượt là 78% và 59%⁵⁹. Mặc dù ở ngưỡng điểm rất cao là IPSS ≥ 20 , thang đánh giá vẫn không đạt được giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu cần thiết. Điều này có thể giải thích do IPSS đánh giá các

triệu chứng không đặc hiệu. Mà trên thực tế lâm sàng có rất nhiều nguyên nhân dẫn đến các triệu chứng này trong đó có phì đại lành tính, viêm hoặc UTTL. Đồng thời, đặc tính diễn tiến chậm và không triệu chứng rõ ràng trong UTTL cũng khiến độ nhạy của IPSS thấp.

Một nghiên cứu khác cho thấy hiệu suất sàng lọc PSA thay đổi với các giá trị IPSS khác nhau. Do đó, kết hợp PSA và IPSS có thể cải thiện lợi ích sàng lọc⁶⁴.

Như vậy, IPSS cho thấy mối liên quan với UTTL, nhưng giá trị của IPSS trong chẩn đoán là chưa cao. Dù vậy, đánh giá IPSS vẫn hữu ích để sàng lọc các bất thường ban đầu nhằm tránh nguy cơ bỏ sót bệnh nhân. IPSS có tiềm năng hỗ trợ cho các đánh giá chuyên sâu khác trên lâm sàng và cận lâm sàng giúp tăng độ chính xác.

DRE

DRE là một phương pháp sàng lọc UTTL nằm trong khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ⁷ cũng như bộ Y tế Việt Nam⁵⁶. Nghi ngờ ung thư TTL qua DRE khi mật độ TTL không đồng nhất, có nhân cứng, hoặc bất đối xứng. Hầu hết ung thư TTL nằm ở vùng ngoại vi của tuyến và có thể phát hiện khi thể tích nhân ung thư $\geq 0,2 \text{ mL}^{24}$. DRE cũng có thể phát hiện ung thư xâm lấn các cơ quan lân cận như túi tinh, bàng quang, trực tràng²⁵.

Chúng tôi đánh giá các bất thường DRE gồm mất cân xứng tuyến tiền liệt, mật độ cứng, nhân cứng và túi tinh sờ được và ghi nhận tỉ lệ bất thường tương ứng là 30,9%; 26,9%; 32,3% và 5%. Đây cũng là các bất thường xuất hiện phổ biến ghi nhận trong nghiên cứu trước đây với mật độ cứng chiếm 47,7%, nhân cứng 46,6%, mất cân xứng 44,3%. Độ đặc cứng và sờ được nốt sờ ở tuyến tiền liệt là những phát hiện DRE bất thường thường gặp trong UTTL⁶⁵. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tất cả các bất thường trên DRE đều có liên quan đến UTTL. Trong đó nhân cứng TTL và mật độ TTL cứng là

bất thường quan trọng nhất với OR lần lượt là 29,3 và 27,1. Độ đặc hiệu của các bất thường đạt mức cao nhưng hạn chế về độ nhạy. Độ nhạy khi phát hiện mật độ TTL cứng là 55,7% và độ đặc hiệu là 95,6%. Nếu phát hiện nhân cứng TTL thì độ nhạy là 65,9% và độ đặc hiệu là 93,8%.

Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, một số bằng chứng đã chỉ ra DRE có độ đặc hiệu cao và độ nhạy thấp trong sàng lọc và chẩn đoán UTTTL. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp khác trên 4 nghiên cứu với 3.225 bệnh nhân công bố năm 2018 cho thấy DRE có độ nhạy thấp 28,6% và độ đặc hiệu cao 90,7% trong chẩn đoán UTTTL. Giá trị tiên đoán dương là 42,3% và giá trị tiên đoán âm là 84,2%⁶⁶. Cũng có nhiều nghiên cứu cho thấy độ nhạy, đặc hiệu, giá trị tiên đoán của DRE đều thấp. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp trên 7 nghiên cứu trên 9241 bệnh nhân công bố gần đây ghi nhận DRE chỉ đạt độ nhạy 51%, đặc hiệu 59%, giá trị tiên đoán dương 41% và giá trị tiên đoán âm 64%⁶⁷. Nghiên cứu trên 1167 mẫu bệnh nhân được sinh thiết TTL đã ghi nhận 264 trường hợp ung thư chiếm tỉ lệ 22,6%. Trong đó việc sử dụng DRE đơn thuần cho giá trị tiên đoán dương là 17% ở nhóm tuổi 50-59, 21% ở nhóm tuổi 60 – 69, 25% ở nhóm tuổi 70 – 79, và 38% ở nhóm tuổi từ 80 trở lên⁶⁸. Nhìn chung, độ nhạy thấp là một vấn đề lớn của DRE trong chẩn đoán UTTTL. Độ nhạy của DRE dao động từ 33,33% đến 61%^{66,67,69-71}. Các phát hiện từ những công bố này có thể chưa rõ ràng khi dựa trên các định nghĩa chung về bất thường DRE mà không đánh giá cụ thể trên từng bất thường. Nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm là phân tích trên từng bất thường cụ thể cho phép đánh giá trị chẩn đoán trong từng tình huống. Các bất thường về mật độ TTL cứng và nhân TTL có giá trị vượt trội hơn bất thường sờ được túi tinh, hay mất cân xứng TTL.

Mặc dù các bất thường trên DRE có thể liên quan đến UTTTL, tuy nhiên các bất thường đó cũng thường ghi nhận trong nhiều tình trạng khác. Một vài

nghiên cứu cho rằng viêm tuyến tiền liệt có mối liên quan với ung thư tuyến tiền liệt. Tác giả cho rằng mô viêm thì được tìm thấy trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt, còn những bệnh lây nhiễm qua đường tình dục như lậu, giang mai thì nguy cơ UTTTL cao⁷². Kích thước tuyến tiền liệt lớn hơn (do phì đại hoặc viêm) không được coi là tiền thân của bệnh UTTTL, cũng không phải là yếu tố nguy cơ đối với UTTTL. Tuy nhiên, UTTTL thường cũng đi kèm với gia tăng kích thước tuyến tiền liệt và các triệu chứng bế tắc đường tiểu. Do đó, các bất thường này không có giá trị cao trong chẩn đoán UTTTL. Một số hình thái bất thường của tuyến tiền liệt là gợi ý giúp phân biệt UTTTL với các nguyên nhân gây gia tăng kích thước tuyến tiền liệt khác. Trong đó, phát hiện nhân cứng TTL hoặc mất cân xứng TTL là những đặc điểm hình thái quan trọng. DRE là cách duy nhất để phân biệt lâm sàng giữa phì đại tuyến tiền liệt lành tính và ung thư tuyến tiền liệt. Nếu xuất hiện nhân cứng, nguy cơ UTTTL là khoảng 50% khi sinh thiết⁶².

Nhìn chung, các dữ liệu nghiên cứu hiện tại đều cho thấy DRE kém tin cậy và kém nhạy do đó không phù hợp với mục đích chẩn đoán UTTTL. Nghiên cứu chỉ ra sự không đồng thuận kết quả DRE giữa các bác sĩ khám khác nhau⁷³. Độ nhạy của DRE thấp một phần do chỉ tiếp cận sờ được mặt sau và mặt bên của TTL. Hạn chế của DRE là chỉ tiếp cận được một phần ở mặt sau và mặt bên của TTL, do đó có thể bỏ sót các bất thường ở các mặt còn lại. Đối với các bất thường xuất hiện sâu hơn trong TTL, việc cảm nhận cũng khó khăn hơn, nhất là ở giai đoạn sớm khi bất thường mới xuất hiện trong phạm vi nhỏ. Khả năng phát hiện bất thường còn có sự khác biệt đáng kể giữa các bác sĩ khác nhau. Các công bố từ rất sớm đã cho thấy DRE là không tin cậy giữa các bác sĩ thực hành khác nhau. Một nghiên cứu kiểm tra sự đồng thuận giữa các bác sĩ trong phân loại bất thường liên quan đến UTTTL để chỉ định sinh thiết trên 116 tình nguyện viên đã cho thấy mức đồng thuận thấp với hệ số Kappa= 0,22⁷³.

DRE có những hạn chế đáng kể nếu áp dụng đơn độc để ra quyết định sinh thiết. Các bằng chứng cho thấy phối hợp DRE vớ tPSA đã giúp cải thiện giá trị chẩn đoán. PSA và DRE bình thường có độ tin cậy cao để loại trừ UTTTL. Do đó, sàng lọc DRE có thể làm tăng cơ hội chẩn đoán UTTTL⁶². Tăng PSA huyết thanh làm tăng giá trị tiên đoán dương ung thư TTL của DRE. Thăm khám trực tràng nghi ngờ có giá trị tiên đoán dương 4-11% khi PSA 0-2,9 ng/mL, và tăng lên 33-83% khi PSA 3-9,9 ng/mL hoặc hơn²⁶. DRE nghi ngờ làm tăng nguy cơ có điểm số Gleason cao trên giải phẫu bệnh²⁷. Như vậy, DRE dù có nhiều hạn chế khi sử dụng độc lập, việc kết hợp với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng có thể mang lại tiềm năng lớn.

tPSA

Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện tPSA có liên quan đến UTTTL. Nhóm có tPSA < 10 ng/ml có nguy cơ UTTTL là 23%, nhóm 10-20 ng/ml có nguy cơ 43,3%, nhóm 20-35 ng/ml có nguy cơ 43,2% và nhóm >33,5 ng/ml có nguy cơ 73,9%.

PSA là một protease serine trong họ kallikreco được tiết ra bởi tế bào tuyến tiền liệt và được bài tiết vào các ống vi tuyến, phần lớn được tiết vào tinh dịch qua các ống dẫn tinh và các phần ít hơn được đi vào dịch tiết huyết thanh và bạch huyết. PSA tăng trong UTTTL, tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, viêm tuyến tiền liệt và sau thủ thuật (soi bàng quang, đặt ống thông niệu đạo, xoa bóp tuyến tiền liệt, sau khi sinh thiết tuyến tiền liệt trong vòng 4 tuần, sau khi xuất tinh trong vòng 48 giờ)⁷⁴. PSA được coi chỉ dấu sinh học để sàng lọc và phát hiện sớm UTTTL^{28,29}. Các chỉ số tPSA, fPSA, fPSA/tPSA, và P2PSA được đề cập trong các hướng dẫn.

Tương tự như phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi, mối liên quan giữa tPSA và UTTTL đã được tổng hợp từ nhiều bằng chứng. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, những nam giới có tPSA <4 ng/ml có nguy cơ UTTTL khoảng

15%, nhóm 4-10 ng/ml có nguy cơ 25% và nhóm >10 ng/ml có nguy cơ trên 50%⁷. Hiện tại, tất cả các hướng dẫn sàng lọc của Hiệp hội tiết niệu sinh dục Mỹ và Châu Âu sử dụng mức giới hạn PSA nằm trong khoảng từ 2 ng/ml đến 4 ng/ml để đưa ra quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt⁷⁵. Trong khi đó, các nhà nghiên cứu đã chọn PSA > 4 ng/ml làm mức giới hạn để đảm bảo độ nhạy cao trong sàng lọc⁷⁶⁻⁷⁸. Theo Bộ Y tế Việt Nam, bệnh nhân có triệu chứng tiết niệu dưới và tPSA > 4 ng/ml được khuyến cáo đánh giá lâm sàng thêm để chẩn đoán UTTTL⁵⁶. Tuy nhiên các tài liệu chưa cung cấp một điểm cắt tPSA thống nhất để đưa ra quyết định sinh thiết.

Nghiên cứu của chúng tôi đã đánh giá trên nhiều điểm cắt của tPSA. Các điểm cắt 10 ng/ml có độ nhạy cao (83%) và đặc hiệu thấp (<44,2%). Tại điểm cắt cao hơn, tPSA cho thấy tăng độ đặc hiệu và giảm độ nhạy. Đáng lưu ý tại điểm cắt tPSA > 33,5 ng/ml cho thấy độ đặc hiệu cao 89,4% và độ nhạy thấp 38,6%. Các nghiên cứu trước đây đều cho thấy việc chỉ sử dụng tPSA cho chẩn đoán UTTTL trước sinh thiết có thể dẫn đến tỉ lệ cao sinh thiết âm tính trong nhóm bệnh nhân có tPSA tăng cao, đặc biệt là khi sử dụng các ngưỡng cắt 4 và 10 ng/ml. Ở bệnh nhân UTTTL, chỉ 65% - 75% trường hợp có tPSA > 4 ng/ml; 35% các trường hợp tPSA còn lại vẫn ở mức bình thường⁷⁹. Nghiên cứu của Thompson và cộng sự⁸⁰ ở Anh về sàng lọc UTTTL với sự tham gia của 2950 nam giới trên 50 tuổi cho thấy 15,2% bệnh nhân có tPSA <4 ng/ml bị UTTTL, cũng như 14,9% nhóm tiên lượng tiêu cực với điểm Gleason ≥ 7 ⁸⁰. Wright và cộng sự⁸¹ cho thấy ngưỡng tPSA > 4 ng/ml cho phép phát hiện nhiều trường hợp ung thư hơn nhưng tăng các trường hợp sinh thiết không cần thiết⁸¹. Morgan và cộng sự⁸² lưu ý rằng độ nhạy đạt 98,2% ở mức cắt tPSA > 4 ng/ml, và độ nhạy ở tPSA > 10 ng/ml là 91% với độ đặc hiệu là 54%⁸². Trong một số trường hợp, các giá trị tPSA huyết thanh trong nhóm UTTTL và không UTTTL trùng nhau, đặc biệt là khi mức PSA trong khoảng 4–10 ng/ml. Giá trị PSA

trong phạm vi này được gọi là "vùng xám chẩn đoán", theo Shariat và Karakiewicz⁸³. Việc sử dụng tPSA có thể gây ra chẩn đoán quá mức và sinh thiết không cần thiết⁸⁴. Một đánh giá có hệ thống đã ước tính rằng chẩn đoán quá mức UTTTL dao động rộng rãi từ 1,7% đến 67%⁸⁴. Trong 16 năm theo dõi nghiên cứu Ngẫu nhiên Châu Âu trong sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt (ERSPC), 76% đối tượng có tăng PSA cho kết quả sinh thiết âm tính (chỉ 24% trong số tất cả các chỉ định sinh thiết dựa trên PSA cho kết quả dương tính)⁸⁵. Ngoài ra, sự tối ưu giá trị giới hạn của PSA để xác nhận UTTTL vẫn được xác định⁸⁶. Đặc biệt, ngay cả lúc mức PSA thấp (nghĩa là thấp hơn 4 ng/ml), tỷ lệ âm tính giả của UTTTL cao ở mức 15%, trong khi ở mức PSA cao (nghĩa là cao hơn 10 ng/ml), tỷ lệ dương tính giả là 50%⁸⁷. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện nhóm nguy cơ thấp tPSA<10ng/ml cũng có tỉ lệ UTTTL 23,1% và nhóm tPSA>33,5 ng/ml vẫn bao gồm 26,1% không UTTTL.

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tPSA dựa trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao dựa trên triệu chứng do đó có thể kỳ vọng độ nhạy và đặc hiệu cao hơn. Tiếp cận này có thể giúp giảm đáng kể lượng xét nghiệm PSA, giảm sinh thiết không cần thiết và các tác hại của sinh thiết, giảm chi phí cho chương trình sàng lọc. Nguy cơ bỏ sót các ca UTTTL vẫn có thể xảy ra ở những đối tượng không xuất hiện triệu chứng (do họ không đến bệnh viện để kiểm tra) nhưng nguy cơ này không cao. Đồng thời, phần lớn trường hợp UTTTL tiến triển chậm và bộc lộ triệu chứng tiết niệu trước khi trở nên nghiêm trọng (xâm lấn hoặc di căn). Do đó, ngay cả khi bỏ sót các trường hợp UTTTL chưa bộc lộ triệu chứng thì vẫn có cơ hội để phát hiện UTTTL trong tương lai khi các triệu chứng bắt đầu bộc lộ. Việc giáo dục sức khỏe để dân số tự đánh giá các triệu chứng và đến bệnh viện để thực hiện các sàng lọc là một yếu tố quan trọng giúp tránh bỏ sót UTTTL trong dân số. Trong bối cảnh tại Việt Nam, sàng lọc dựa vào bệnh viện là một hướng tiếp cận phù hợp hơn.

Như vậy, tPSA có giá trị trong sàng lọc và chẩn đoán UTTTL nhưng cần phát triển các điểm cắt mới phù hợp hơn với mục đích cụ thể. Trong sàng lọc UTTTL tại bệnh viện, kết hợp tPSA với các thông số lâm sàng, cận lâm sàng kỳ vọng giúp giảm tỷ lệ chẩn đoán quá mức và sinh thiết không cần thiết trong khi duy trì khả năng giảm tỷ lệ tử vong do UTTTL⁸⁸⁻⁹⁰.

TRUS

Siêu âm qua trực tràng (TRUS) là một phương pháp thăm dò có thể phát hiện những bất thường TTL và ngày càng được áp dụng rất phổ biến để hỗ trợ ra quyết định sinh thiết cho chẩn đoán xác định.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả các bất thường trên TRUS đều có liên quan đến UTTTL. Trong đó, phát hiện nhân TTL (OR=21,4), phản âm không đồng nhất (OR=21,4), vỏ bọc TTL không đều (OR=15,6), bất đối xứng TTL (OR=11,1), tăng sinh mạch máu bất thường (OR=10,9) và túi tinh bất thường (OR=5,6) là đều có liên quan theo thứ tự giảm dần. Phát hiện nhân bất thường TTL và phản âm không đồng nhất ở các vùng có độ nhạy cao trên 90% và độ đặc hiệu chấp nhận được là 68,1%. Các biểu hiện TTL bất đối xứng, vỏ bọc TTL bất thường cũng ghi nhận độ nhạy phù hợp trong khoảng 65% và độ đặc hiệu trên 85%. Một số phát hiện trên TRUS phù hợp với DRE khi các bất thường về nhân cứng, mật độ và mất cân xứng TTL đều liên quan đến UTTTL và có giá trị phù hợp trong chẩn đoán.

Tương tự với phát hiện của chúng tôi, một số nghiên cứu khác cho thấy TRUS có giá trị tốt trong chẩn đoán UTTTL. Độ nhạy và đặc hiệu của TRUS trong phát hiện UTTTL lần lượt là 78,57%, 81,25%⁹¹. Độ đặc hiệu trong các nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ cao lên đến 90,4%⁹² và 93%⁹³. Thực hiện TRUS ở vùng ngoại vi, nghiên cứu của Nicholas W Eyrych cho thấy kết quả đối với vùng ngoại vi của từng hình ảnh siêu âm. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, tính chính xác lần lượt như sau: với 2D ghi nhận

72,2%, 67%, 41,3%, 88,2%, 68,2%; 2D+ Doppler màu: 72,2%, 66,1%, 40,6%, 88,1%, 67,6%; 2D+ Doppler màu+SE: 80,6%, 64,3%, 42%, 91,1%, 90,1%⁹⁴. Nghiên cứu của tác giả Vũ Trung Kiên ghi nhận TRUS phát hiện 51,67% tổn thương nghi ngờ UTTTL, giá trị tiên đoán âm là 81% và giá trị tiên đoán dương là 72,5%⁹⁵.

Tuy nhiên cũng có một số nghiên cứu cho thấy giá trị của hình ảnh siêu âm trong UTTTL đa dạng và không đặc hiệu, tùy thuộc vào bất thường phát hiện được, kích thước tổn thương và cấu trúc mô nơi ung thư phát triển. Theo nghiên cứu của J M Vapnek và cộng sự cho thấy ở bệnh lý ở giai đoạn B có giá trị tiên đoán dương là 53%, giai đoạn C là 81%, xâm lấn ngoài bao có giá trị tiên đoán dương 81% cao hơn so xâm lấn túi tinh 50%.⁹⁶ Giá trị tiên đoán dương ở các nghiên cứu của đều ghi nhận ở mức cao từ 76,7 đến 98%.⁹¹⁻⁹⁴ Giá trị tiên đoán âm ghi nhận ở mức 37,2%- 90%⁹¹⁻⁹⁴. Giá trị tiên đoán dương của xâm lấn ngoài bao là 58% thấp hơn so xâm lấn túi tinh (từ 81,25% - 90%)^{91,94,96}. Các kết quả cho thấy TRUS vẫn còn tồn tại nhiều hạn chế trong việc phát hiện UTTTL. TRUS được thực hiện bằng cách sử dụng hình ảnh chế độ B thu được trong các mặt phẳng ngang và dọc. Theo nghiên cứu Carter HB ghi nhận có hơn 30% bệnh ung thư là đồng âm và không nhìn thấy được trên TRUS thông thường nên không thể chẩn đoán được nếu không có sinh thiết hệ thống. Hình ảnh chế độ B bị hạn chế bởi các tín hiệu tán xạ ngược từ bệnh ung thư và nhu mô tuyến tiền liệt bình thường, nếu chỉ lấy sinh thiết mục tiêu các tổn thương được nhìn thấy trên TRUS thông thường sẽ có tỷ lệ âm tính giả cao với 48% UTTTL có ý nghĩa lâm sàng bị bỏ sót⁹⁷. Ngoài ra, còn ghi nhận TRUS có độ nhạy hạn chế trong việc phát hiện sự xâm lấn ngoài bao và xâm lấn túi tinh với 23% và 33%⁹⁸. Giá trị của siêu âm có tiềm năng được cải thiện dựa trên các tiến bộ mới. Trong đó, siêu âm đàn hồi là một trong các biện pháp cho thấy độ

nhảy và độ đặc hiệu là 89,29% và 56,25% và giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 58,13% và 82,35%⁹¹.

TRUS là một cận lâm sàng có giá trị trong chẩn đoán và đánh giá UTTTL. Việc phối hợp với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cũng có tiềm năng cải thiện giá trị chẩn đoán.

MRI

Chụp cộng hưởng từ đa tham số (MRI-Magnetic Resonance Imaging) là một phát triển mới gần đây áp dụng như một xét nghiệm phân loại sau PSA hoặc xét nghiệm dấu ấn sinh học khác. MRI giúp cải thiện độ chính xác chẩn đoán khi giúp phân biệt ung thư tiến triển, ung thư tiến triển chậm hoặc chẩn đoán loại trừ⁹⁹.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhân UTTTL, hạch vùng và Pi-rads có liên quan đến UTTTL. Tuy nhiên giá trị dựa trên Pi-rads tại các điểm cắt 3 ghi nhận độ nhạy cao 86,4% và đặc hiệu thấp 48,7%; tại điểm cắt 4 ghi nhận độ nhạy thấp 51,1% và độ đặc hiệu cao 85%. Bất thường hạch vùng ghi nhận độ đặc hiệu cao 88,5% nhưng độ nhạy thấp 30,7%. Mặc dù phát hiện nhân TTL là một trong những bất thường có giá trị cao trong DRE hoặc TRUS, tuy nhiên giá trị trên MRI cho thấy hạn chế về độ đặc hiệu.

Tương ứng với phát hiện của chúng tôi, nghiên cứu trước đây cũng cho thấy MRI có độ nhạy thích hợp trong phát hiện bất thường tại TTL nhưng độ đặc hiệu hạn chế. Nghiên cứu của Vũ Trung Kiên cho thấy khi sử dụng MRI ghi nhận kết quả phần lớn có hình ảnh nghi ngờ UTTTL (79,2%), độ nhạy đạt 85,7% và độ đặc hiệu đạt 25%⁹⁵. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác của Ferda J cũng ghi nhận độ nhạy và đặc hiệu cao lần lượt là 97,6% và 85%¹⁰⁰. Giá trị của MRI có sự thay đổi theo giai đoạn bệnh. Các nghiên cứu cho thấy MRI dường như ít giá trị trong phát hiện UTTTL ở giai đoạn sớm, nhưng lại hữu ích để đánh giá UTTTL ở các giai đoạn xâm lấn ra khỏi TTL. Chụp MRI không thể

phát hiện ung thư xâm lấn ra khỏi TTL về mặt vi thể. Ở từ trường 1,5T, MRI có độ nhạy thấp trong việc phát hiện ung thư xâm lấn ra khỏi TTL (22-88%) hoặc xâm lấn túi tinh (0-71%) nhưng lại có độ đặc hiệu cao hơn đối với xâm lấn ra khỏi TTL (61-100%) và xâm lấn túi tinh (62-100%). Chụp cộng hưởng từ giúp phân biệt chính xác giai đoạn T1-2 với T3-4 từ 50-85%.⁴² Theo nghiên cứu của Vapnek và cộng sự cho thấy ở bệnh lý ở giai đoạn B có giá trị tiên đoán dương là 59%, giai đoạn C là 77%, xâm lấn ngoài bao ghi nhận 77% cao hơn so với xâm lấn túi tinh 40%⁹⁶. Giá trị tiên đoán dương ở các nghiên cứu của đều ghi nhận ở mức cao từ 74,6 đến 98%^{93,100}. Chụp MRI có độ nhạy thấp trong việc phát hiện ung thư xâm lấn về mặt vi thể, do đó không được khuyến cáo để phân giai đoạn ở những BN nguy cơ thấp. Tuy nhiên, chụp MRI thực sự hữu ích ở những BN có nguy cơ trung bình, nguy cơ cao và rất cao⁴³.

Khi so sánh MRI với TRUS, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận TRUS có giá trị cao hơn khi một số bất thường trên TRUS đạt độ nhạy và đặc hiệu chấp nhận được, trong khi trên MRI không đạt được các kết quả này. Các nghiên cứu cho thấy MRI và TRUS có mối liên quan đáng kể. Nghiên cứu của Osamu Ukimura và cộng sự cho thấy điểm nghi ngờ MRI càng cao thì khả năng phát hiện ung thư có ý nghĩa lâm sàng càng cao. Mức độ nghi ngờ MRI tương quan đáng kể với mức độ nghi ngờ TRUS ($p < 0,001$): 78% tổn thương MRI ở mức “rất đáng ngờ” cũng được coi là “rất đáng ngờ” trên TRUS, tương tự 73% tổn thương MR “có khả năng đáng ngờ” cũng tương tự trên TRUS¹⁰¹. Tuy nhiên, việc phát hiện UTTTL có ý nghĩa lâm sàng trong sinh thiết nhằm mục tiêu MRI cao hơn so với sinh thiết theo hướng dẫn TRUS (độ nhạy, 0,91; KTC 95%) và có một tỷ lệ phát hiện ung thư không đáng kể thấp hơn (độ nhạy, 0,44; KTC 95%)¹⁰². Như vậy, MRI thường nhạy hơn TRUS ở các trường hợp UTTTL có ý nghĩa trên lâm sàng, nhưng kém nhạy hơn trong trường hợp UTTTL sớm, chưa có ý nghĩa lâm sàng.

MRI là một cận lâm sàng có ý nghĩa trong chẩn đoán UTTTL, tuy nhiên cần cân nhắc để đưa ra quyết định sinh thiết do giá trị của MRI thay đổi theo giai đoạn ung thư. Do đó, việc kết hợp MRI với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng là cần thiết để đưa ra quyết định sinh thiết.

4.1.1.3. Huấn luyện các quy trình CART chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Một tiềm năng mới trong chẩn đoán UTTTL là việc kết hợp các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng để đánh giá xác suất mắc UTTTL. Tại Việt Nam PSA, DRE, PHI, TRUS, sinh thiết được sử dụng phổ biến để chẩn đoán UTTTL^{8,56}. Nghiên cứu của chúng tôi đã phát triển các quy trình CART dựa trên kết hợp các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng để ra quyết định sinh thiết chẩn đoán xác định UTTTL. CART được phát triển trong nghiên cứu đã cho thấy việc lựa chọn và kết hợp một cách có hệ thống các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng đã giúp cải thiện giá trị chẩn đoán và giảm chi phí.

Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) là quy trình tối ưu được xây dựng trên dữ liệu huấn luyện gồm 201 trường hợp có đầy đủ dữ liệu lâm sàng, tPSA, DRE, TRUS và MRI. Điều này cho phép các biến số TRUS và MRI có thể cạnh tranh nhau trong quá trình đóng góp vào chẩn đoán. Các biến số có đóng góp cao hơn vào chẩn đoán sẽ được thuật toán chọn lọc. Cuối cùng, các biến số quan trọng nhất gồm nhân bất thường trên TRUS, nhân cứng trên DRE và tPSA đã được giữ lại trong mô hình. Tuổi, IPSS và MRI đã được loại ra khỏi Mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS) do ít quan trọng hơn. Khi phát triển mô hình, các biến số cùng đánh giá một tình trạng có xu hướng cạnh tranh nhau. Diễn hình là các biến số TRUS cạnh tranh với MRI. Khi đó, biến số nào có giá trị cao và khả năng kết hợp với những biến số còn lại để đạt được giá trị tốt hơn sẽ được giữ lại. Như vậy, TRUS cho thấy giá trị cạnh tranh cao hơn so với MRI trong chẩn đoán UTTTL.

Để đánh giá trực quan hơn sự khác biệt khi sử dụng thay thế giữa TRUS và MRI, nghiên cứu đã phát triển thêm quy trình CART không sử dụng TRUS. Kết quả đạt được quy trình CART(IPSS,DRE,MRI) là tối ưu khi không dùng TRUS. Điều này cho thấy MRI cũng có đóng góp quan trọng trong chẩn đoán. Đồng thời mô hình này lại có sự tham gia của IPSS và không gồm tPSA. Đặc biệt hơn, nhân cứng trên DRE là một bất thường quan trọng khi cùng xuất hiện trong CART(IPSS,DRE,MRI). Như vậy, các đặc điểm IPSS, DRE, và MRI khi kết hợp với nhau trong quy trình CART(IPSS,DRE,MRI) đã đóng góp vào chẩn đoán UTTL. Tuy nhiên, DRE, tPSA và TRUS khi kết hợp với nhau trong quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) mới là mô hình tốt nhất có khả năng cạnh tranh cao hơn.

4.1.2. Kiểm định giá trị các quy trình CART

Các quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) và CART(IPSS,DRE,MRI) được phát triển trong nghiên cứu có giá trị cao trong mẫu huấn luyện với AUC lần lượt là 0,904 và 0,889. Các quy trình này có AUC không khác biệt thống kê với nhau và không khác biệt với các mô hình Logistic tương đương với $p=0,326$. Điều này minh chứng rằng sử dụng TRUS hoặc MRI đạt hiệu quả tương đương. Việc sử dụng cùng lúc TRUS và MRI để chẩn đoán là không cần thiết và TRUS có thể được ưu tiên hơn nhờ dễ thực hiện và chi phí thấp hơn.

Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) có giá trị chẩn đoán tương đương so với quy trình CART(IPSS,DRE,MRI) khi xét trên dữ liệu huấn luyện. Theo đó, độ nhạy và giá trị tiên đoán âm ít khác biệt và cao trên 95%. Trong khi độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và độ chính xác của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) được đảm bảo lần lượt là 70,8%, 71,8% và 81,6. Giá trị này tương đương so với quy trình CART(IPSS,DRE,MRI) là 69,0%, 70,1% và 79,6%. Như vậy, quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) đạt giá trị cao nhất trong các mô hình phát triển được.

Giá trị của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) còn được kiểm định lại trên mẫu ngoại kiểm 1 (n=385) và ngoại kiểm 2 (n=95) tại các khoảng thời gian khác nhau. Điều này cho phép xác nhận giá trị của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) trên các mẫu độc lập. Giá trị chẩn đoán của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) tiếp tục đạt mức cao ở 385 mẫu ngoại kiểm 1 với độ nhạy 93,8%, đặc hiệu 90,8%, giá trị tiên đoán dương 86,1%, giá trị tiên đoán âm 96% và độ chính xác 92%. Ngoại kiểm 2 trên 95 mẫu cũng ghi nhận giá trị cao với độ nhạy 83,9%, độ đặc hiệu 82,1%, giá trị tiên đoán dương 87%, giá trị tiên đoán âm 78% và độ chính xác 83,2%. Đặc biệt, giá trị của CART(DRE,tPSA,TRUS) đạt giá trị cao ở cả hai mẫu ngoại kiểm, kể cả khi hay mẫu này có sự khác biệt thống kê về các đặc điểm quan trọng gồm tỉ lệ UTTTL, IPSS, và tPSA. Phát hiện trên đã củng cố thêm bằng chứng về giá trị của CART(DRE,tPSA,TRUS) trên nhiều mẫu nghiên cứu độc lập.

Việc kết hợp các thông số lâm sàng cận lâm sàng trong chẩn đoán UTTTL đã được áp dụng phổ biến. Tuy nhiên, việc phát triển và đánh giá các quy trình kết hợp dựa trên CART còn chưa phổ biến. Tiếp cận tương tự với chúng tôi, có các nghiên cứu của tác giả Garzotto M¹¹ và Boesen L¹⁰³. Trong đó, tác giả Garzotto M¹¹ xây dựng CART dựa trên kết hợp các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với siêu âm, ngược lại, tác giả Boesen L¹⁰³ quan tâm đến kết hợp các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với MRI.

Nghiên cứu của chúng tôi cùng với Garzotto M¹¹ đã củng cố giá trị của quy trình CART kết hợp dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng và siêu âm. Nghiên cứu của Garzotto M đã điều tra việc sử dụng CART để phát triển cây quyết định nhằm xác định nam giới có nguy cơ cao mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Nghiên cứu bao gồm 1.433 nam giới có PSA từ 10 ng/mL trở xuống đã trải qua sinh thiết tuyến tiền liệt. Phân tích quy trình CART sử dụng dữ liệu về các yếu tố nhân khẩu học, kết quả xét nghiệm và kết quả siêu âm. Quy trình CART có

giá trị tốt với diện tích dưới đường cong AUC là 0,74. Giá trị này thấp hơn so với quy trình CART(DRE,tPSA, TRUS) trong nghiên cứu của chúng tôi với $AUC = 0,904$. Quy trình CART trong nghiên cứu của Garzotto M có độ nhạy cao và độ đặc hiệu thấp lần lượt là 96,6% và 31,3%. Trong khi đó, quy trình của chúng tôi đạt độ nhạy và đặc hiệu cao. Trên mẫu huấn luyện, quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) đạt độ nhạy 95,5% và đặc hiệu 70,8%; trên mẫu ngoại kiểm 1, các giá trị này lần lượt là 93,8% và 90,8%; và trên mẫu ngoại kiểm 2 là 83,9% và 82,1%. Như vậy, trên các mẫu nội kiểm và ngoại kiểm, quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) trong nghiên cứu của chúng tôi đều đảm bảo hơn so với CART trong nghiên cứu của Garzotto M.¹¹

Nghiên cứu của Stojadinović M phát triển quy trình CART chẩn đoán UTTTL dựa trên dữ liệu DRE, PSA, TRUS. Kết quả cho thấy giá trị hạn chế hơn so với CART(DRE,tPSA,TRUS) phát triển được trong nghiên cứu của chúng tôi. Cụ thể nghiên cứu của Stojadinović M đã thực hiện trên dữ liệu từ 239 bệnh nhân được chỉ định sinh thiết chẩn đoán UTTTL do có bất thường DRE và/hoặc tPSA. Nghiên cứu đã xây dựng được quy trình CART có sự tham gia của thể tích TTL (đo bằng TRUS), tPSA, mật độ PSA (tPSA/thể tích TTL), DRE. Giá trị của quy trình đạt $AUC=0,833$, nhạy 61,9%, đặc hiệu 90,7%, chính xác 78,7%. Giá trị tổng thể của quy trình thấp hơn so với $AUC=0,904$ và độ chính xác 81,6% trong nghiên cứu của chúng tôi. Đồng thời, độ nhạy trong nghiên cứu của chúng tôi cao đạt 95,5% và độ đặc hiệu chấp nhận được là 70,8%.¹⁰⁴ Cả hai nghiên cứu cũng đều cho thấy áp dụng phân tích CART vào quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt giúp giảm đáng kể số lượng sinh thiết không cần thiết trong khi vẫn giữ được độ nhạy cao khi so sánh với tiêu chuẩn thực hiện sinh thiết ở tất cả bệnh nhân có PSA hoặc DRE bất thường.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy TRUS có ưu thế hơn MRI trong huấn luyện CART. Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) cho thấy $AUC=0,904$ cao

hơn CART(IPSS,DRE,MRI) với $AUC=0,889$. Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) cũng đạt giá trị cao hơn Boesen L. Nghiên cứu của Boesen L (2019) đánh giá giá trị chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới chưa từng sinh thiết, dựa trên hình ảnh cộng hưởng từ lưỡng thông số (biparametric MRI) và các thông số lâm sàng. Mô hình này được phát triển trên tập dữ liệu 808 bệnh nhân mpMRI và sinh thiết tuyến tiền liệt trong đó có 283 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTTTL có ý nghĩa trên lâm sàng chiếm 35%. Các quy trình CART kết hợp giữa bpMRI và mật độ PSA đạt được độ nhạy giao động từ 84% đến 99% và độ đặc hiệu từ 26% đến 72%. Nhìn chung các quy trình CART trong nghiên cứu của Boesen L có độ nhạy cao và độ đặc hiệu phù hợp¹⁰³. Các kết quả này cũng tương được so với giá trị chẩn đoán của CART(DRE,tPSA,TRUS) và CART(IPSS,DRE,MRI) được phát triển trong nghiên cứu của chúng tôi.

Phân tích CART có thể được sử dụng để phát triển cây quyết định giúp xác định nam giới có nguy cơ cao mắc UTTTL. Điều này có thể giúp giảm số lượng sinh thiết tuyến tiền liệt không cần thiết được thực hiện, đồng thời duy trì độ nhạy cao để phát hiện UTTTL.

Việc áp dụng quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) trên lâm sàng cũng có nhiều ưu điểm.

Thứ nhất, CART(DRE,tPSA,TRUS) là thuật toán đa biến đạt độ nhạy cao và độ đặc hiệu phù hợp. Cụ thể, độ nhạy đạt 95,5% và độ đặc hiệu đạt 70,8%. Quy trình này phù hợp để tránh bỏ sót các trường hợp UTTTL với giá trị tiên đoán âm cao đạt 95%. Ngoài ra, giá trị tiên đoán dương đạt 71,8% ở mức phù hợp để kết hợp với sinh thiết chẩn đoán xác định.

Ưu điểm thứ hai của CART(DRE,tPSA,TRUS), cũng là ưu điểm chung của các thuật toán chẩn đoán đa biến, là cho phép ước tính xác suất bệnh chi tiết hơn cho các nhóm đối tượng. Điều này cung cấp thông tin cụ thể hơn cho

quá trình chia sẻ quyết định lâm sàng, cho phép bác sĩ đưa ra khuyến cáo cụ thể, phù hợp hơn và mỗi bệnh nhân có thể cân nhắc để lựa chọn phương án chẩn đoán, theo dõi tiếp theo. Theo mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS) các trường hợp phát hiện nhân cứng trên DRE và nhân bất thường trên siêu âm có tỉ lệ UTTTL rất cao đến 97,2%; nhóm này có thể chỉ định sinh thiết để chẩn đoán xác định UTTTL. Nhóm bệnh nhân có nhân cứng trên DRE, tăng tPSA trên 8 ng/ml đồng thời có nhân bất thường trên TRUS có tỉ lệ UTTTL là 65,8%; tương tự, nhóm phát hiện nhân cứng trên DRE mà không phát hiện nhân bất thường trên TRUS có tỉ lệ UTTTL là 65,8%; các nhóm này có thể khuyến cáo tham gia sàng lọc lại hoặc sàng lọc định kỳ thường xuyên hơn. Do UTTTL có thời gian tiến triển chậm, nên nhu cầu chẩn đoán xác định ngay có thể chưa cần thiết mà có thể thay thế bằng việc sàng lọc lại hoặc sàng lọc định kỳ thường xuyên hơn. Nhóm không phát hiện nhân cứng trên DRE và cũng không phát hiện nhân bất thường trên siêu âm có tỉ lệ UTTTL là 9,5%; hoặc nhóm phát hiện nhân bất thường trên siêu âm nhưng không phát hiện nhân cứng trên DRE và có $tPSA \leq 8$ ng/ml thì tỉ lệ UTTTL là 0%; những nhóm này có thể sàng lọc định kỳ.

Ưu điểm thứ ba của CART(DRE,tPSA,TRUS) so với hầu hết các thuật toán chẩn đoán đa biến khác là tính đơn giản, gần gũi đối với bác sĩ lâm sàng nên dễ áp dụng vào thực tế. CART là một công cụ dựa trên tiếp cận cây chẩn đoán cổ điển đã được áp dụng phổ biến trong chẩn đoán. Cây chẩn đoán là công cụ được hướng dẫn trong quy trình chẩn đoán UTTTL của Hiệp hội Ung thư Hoa kỳ⁷ (ASC – American Cancer Society) và Việt Nam⁸. Một số nghiên cứu trước đây cũng đã sử dụng CART để phát triển mô hình chẩn đoán hoặc sàng lọc UTTTL và cho thấy giá trị cao^{11,13,103}.

Thứ tư, CART là một thuật toán tự động. Cách tiếp cận này đem lại tiềm năng phát triển các mô hình chẩn đoán phức tạp và có khả năng tự động hóa.

Điều này phù hợp với xu hướng tự động hóa và ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong y học. Việc áp dụng các thuật toán chẩn đoán tự động vào thực tế còn phụ thuộc vào các nền tảng cơ sở dữ liệu, cơ sở vật chất, kỹ thuật; tuy nhiên, những yếu tố này chưa được xem xét trong nghiên cứu của chúng tôi. Để đáp ứng yêu cầu trước mắt trên lâm sàng, cần có một mô hình chẩn đoán tự động nhưng đơn giản để bác sĩ có thể dễ dàng đưa ra quyết định trên lâm sàng.

Tiềm năng của việc phát triển các mô hình chẩn đoán UTTTL vẫn còn rất cao. Tại Việt Nam, do giới hạn của bối cảnh, nhiều cận lâm sàng tiềm năng chưa được áp dụng phổ biến tạo rào cản khi tìm hiểu về khả năng kết hợp chúng. Các xét nghiệm dấu ấn sinh học đã có sự phát triển mạnh để bổ sung cho xét nghiệm dựa trên PSA, ví dụ như chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt (PHI), 4Kscore, SelectMDx và UTTTL3. Các xét nghiệm này có chức năng như các xét nghiệm bổ sung để hỗ trợ quyết định khi nào bệnh nhân cần sinh thiết tuyến tiền liệt. Ngoài CART, một số thuật toán khác đã được sử dụng để sàng lọc và chẩn đoán UTTTL như mạng lưới thần kinh nhân tạo (ANN - Artificial neural networks), rừng ngẫu nhiên hóa (RF - Random forests), máy vector hỗ trợ (SVM - Support vector machines), máy tăng độ dốc (GBM - Gradient boosting machines)^{89,105-108}. CART được chọn để sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi do tính trực quan, dễ áp dụng một cách thủ công trên lâm sàng. Tương lai của việc sử dụng kết hợp các cận lâm sàng có thể thay đổi mạnh mẽ nhờ các mô hình tiên lượng kết hợp phức tạp có giá trị cao hơn. Tính phức tạp và khó áp dụng thủ công trên lâm sàng có thể được giải quyết bởi các phần mềm hỗ trợ.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi đã xây dựng quy trình CART với các cận lâm sàng quan trọng tham gia trong mô hình gồm tPSA, DRE, TRUS. Kết quả cũng chỉ ra TRUS có đóng góp lớn hơn so với MRI trong mô hình chẩn đoán UTTTL. Mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS) đạt giá trị cao và tin cậy khi kiểm tra trên các mẫu nội kiểm và ngoại kiểm.

4.2. Chi phí hiệu quả của các quy trình chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Việc áp dụng các mô hình chẩn đoán trong thực tế cần đảm bảo được giá trị chẩn đoán phù hợp, các cận lâm sàng có khả năng thực hiện được cũng như chi phí- hiệu quả của các mô hình. Chúng tôi đã phân tích chi phí- hiệu quả của mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS) phát triển trong nghiên cứu và so sánh với mô hình chẩn đoán thường quy.

Kết quả nghiên cứu cho thấy rất rõ ràng rằng quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) phát triển từ nghiên cứu sử dụng ít chỉ số hơn và có chi phí thấp hơn so với quy trình thường quy. Dựa trên khung giá tham chiếu, giá trung bình của các quy trình thường quy là 6.240.000 VNĐ cho mỗi chẩn đoán. Trong khi đó, quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) phát triển từ nghiên cứu có giá 4.240.000 đồng. Như vậy, CART(DRE,tPSA,TRUS) có chi phí chẩn đoán trên mỗi ca giảm 2.000.000 VNĐ. Tuy nhiên, độ chính xác cũng giảm 18,4% so với quy trình thường quy. Theo hướng dẫn phân loại của CDC, chi phí- hiệu quả của mô hình CART có TRUS nhưng không MRI thuộc phân tư III tức là biện pháp can thiệp có chi phí thấp hơn và hiệu quả thấp hơn. Cũng theo khuyến cáo của CDC, phân tư thứ III không nên áp dụng. Dù vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng cung cấp bằng chứng hỗ trợ chia sẻ quyết định lâm sàng. Trong đó, bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng có thể cân nhắc các phương án chẩn đoán dựa trên điều kiện kinh tế và yêu cầu về độ chính xác của chẩn đoán. Bên cạnh đó, yêu cầu chẩn đoán xác định UTTTL ngay trong một lần chẩn đoán có thể không cần thiết do UTTTL có thời gian tiến triển chậm, kéo dài, và do đó bệnh vẫn có thể được phát hiện sớm thông qua quá trình khám định kỳ. Đối với nhóm bệnh nhân nguy cơ cao (nguy cơ 97,2%) với nhân bất thường trên siêu âm và nhân cứng trên DRE, có thể khuyến cáo bệnh nhân sinh thiết chẩn đoán xác định. Đối với nhóm nguy cơ thấp dưới như không bất thường trên siêu âm và DRE (nguy cơ 9,5%), hoặc nhóm phát hiện bất thường trên siêu âm mà

không bất thường trên DRE và tPSA $\leq$ 8ng/ml (nguy cơ 0%) có thể loại trừ UTTTL và khuyến cáo bệnh nhân khám sức khỏe định kỳ. Các bệnh nhân được phân loại thuộc nhóm nguy cơ trung gian (nguy cơ 65,8%) gồm bệnh nhân có bất thường trên DRE hoặc nhóm có nhân bất thường trên siêu âm, tăng tPSA $>$ 8ng/ml mà không phát hiện bất thường DRE. Nhóm này có thể thực sự có nguy cơ ở mức trung gian hoặc có thể do bỏ sót các bất thường DRE, TRUS hoặc do sai lệch khi đánh giá tPSA. Nhóm trung gian cần được giới thiệu vào chương trình sàng lọc tích cực nhằm kiểm tra lại tránh bỏ sót các bất thường sẵn có hoặc phát hiện sớm các bất thường mới tiến triển. Các giải pháp này có thể định hướng cho quá trình chia sẻ quyết định giữa bệnh nhân và bác sĩ. Tuy nhiên, chi phí- lợi ích của các đề xuất trên là chưa rõ ràng. Do đó, cần có những nghiên cứu dài hạn để đánh giá hiệu quả của các phương án sàng lọc và so sánh với chỉ định sinh thiết chẩn đoán xác định sớm.

Bảng 4.1. So sánh các mô hình

Tiêu Chí	Thường Quy	CART (DRE,tPSA,TRUS)	CART (IPSS,DRE,MRI)
Độ Chính Xác	100%	81,6%	79,6%
Độ Nhảy	100%	95,5%	93,2%
Độ Đặc Hiệu	100%	70,8%	69,0%
Chi Phí	6.240.000 VNĐ	4.240.000 VNĐ	5.650.000 VNĐ
CEA	62.400 VNĐ/%	51.961 VNĐ/%	70.980 VNĐ/%
ICER	28.922 VNĐ/%	-705.000 VNĐ/%	Tham chiếu
Chi Phí-Hiệu Quả so với CART(IPSS,DRE,MRI)	Phần tư I	Phần tư II	Tham chiếu
	Chi phí cao hơn	Chi phí thấp hơn	
	Hiệu quả cao hơn	Hiệu quả cao hơn	

Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) cho thấy hiệu quả cao hơn 2% và chi phí thấp hơn 705.000 VNĐ khi so sánh với quy trình CART(IPSS,DRE,MRI). Rõ ràng rằng việc sử dụng TRUS thay cho MRI đảm

bảo giá trị chẩn đoán đồng thời giảm mạnh chi phí chẩn đoán. Dựa theo hướng dẫn của CDC tham chiếu với CART(IPSS,DRE,MRI), thì quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) thuộc nhóm phân tư thứ II và nên được áp dụng.

Nghiên cứu của chúng tôi mang lại cái nhìn mới khi so sánh chi phí và hiệu quả của các mô hình chẩn đoán UTtTL, đặc biệt khi xem xét việc sử dụng MRI so với TRUS. Trong khi các nghiên cứu trước đây¹⁶ thường chứng minh rằng MRI là phương pháp hiệu quả về chi phí.

Phân tích của chúng tôi lại gợi ý rằng TRUS có thể là lựa chọn kinh tế hơn để xác định các trường hợp nguy cơ cao cho chỉ định sinh thiết TTL. Điều này đặc biệt đáng chú ý bởi vì hầu hết các đánh giá chi phí-hiệu quả trước đây tập trung vào các quy trình sàng lọc dựa trên dân số chung, không phản ánh chính xác bối cảnh tại bệnh viện nơi mà quyết định lâm sàng cần được cân nhắc chi tiết.

Để đi đến các kết luận vững chắc và phát triển các chiến lược chẩn đoán tối ưu, chúng tôi nhấn mạnh nhu cầu tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về các mô hình chẩn đoán, đồng thời đánh giá chi phí và hiệu quả của chúng trong môi trường bệnh viện. Mục tiêu là xác định các phương pháp chẩn đoán có độ chính xác cao, khả thi trong thực tiễn lâm sàng và cung cấp giá trị tốt nhất cho bệnh nhân cũng như hệ thống y tế.

4.3. Hạn chế

Nghiên cứu được thực hiện tại một trung tâm duy nhất khiến cho khả năng khái quát hóa bị hạn chế.

Dữ liệu nghiên cứu là dữ liệu hồi cứu do đó chất lượng dữ liệu phụ thuộc vào hệ thống ghi nhận sẵn có tại MEDIC. Tại MEDIC, dữ liệu bệnh nhân được quản lý trên hệ thống điện tử cho phép truy xuất đầy đủ các thông tin bệnh án. Tuy nhiên một số dữ liệu cận lâm sàng quan trọng vẫn bị thiếu dữ liệu. Đây là vấn đề khách quan khi nghiên cứu hồi cứu không làm thay đổi quy trình chẩn

đoán thường quy tại MEDIC. Do đó, việc chỉ định các lâm sàng, cận lâm sàng phụ thuộc vào bác sĩ khám. Một số cận lâm sàng không cần thiết có thể sẽ không được chỉ định tùy theo tính huống.

Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi đã nỗ lực đánh giá chi phí-hiệu quả của các quy trình, tuy nhiên đánh giá dựa trên chỉ số chi phí-hiệu quả gia tăng là một phương pháp hạn chế. Phương pháp này chỉ tính đến các chi phí trực tiếp thuộc giá dịch vụ do đó không phản ánh được các chi phí liên quan khác, đồng thời các chi phí nguy cơ do điều trị quá mức hoặc bỏ sót cũng không thể đánh giá. Các đánh giá chi phí dựa trên QALY có thể là hướng tiếp cận hữu ích hơn trong tương lai. Tuy nhiên thách thức đối với các nghiên cứu này sẽ là việc đo lường QALY.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã phát triển và lựa chọn được quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) chẩn đoán UTTTL có sự kết hợp giữa DRE, tPSA, và TRUS. Quy trình này cho thấy giá trị chẩn đoán cao và chi phí – hiệu quả phù hợp nhất.

Mục tiêu 1: Nghiên cứu đã phát triển được quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) đạt giá trị phù hợp trên các mẫu nghiên cứu. Quy trình có sự tham gia của các đặc điểm DRE, tPSA, và TRUS. Trên mẫu huấn luyện, các trường hợp phát hiện nhân cứng trên DRE và nhân bất thường trên siêu âm có tỉ lệ UTTTL rất cao đến 97,2%. Nhóm bệnh nhân có nhân cứng trên DRE, tăng tPSA trên 8ng/ml đồng thời có nhân bất thường trên TRUS có tỉ lệ UTTTL là 65,8%. Tương tự, nhóm phát hiện nhân cứng trên DRE mà không phát hiện nhân bất thường trên TRUS có tỉ lệ UTTTL là 65,8%. Ngược lại, nhóm không phát hiện nhân cứng trên DRE và cũng không phát hiện nhân bất thường trên siêu âm có tỉ lệ UTTTL là 9,5%. Nhóm phát hiện nhân bất thường trên siêu âm nhưng không phát hiện nhân cứng trên DRE và $tPSA \leq 8\text{ng/ml}$ thì tỉ lệ UTTTL là 0%.

Giá trị chẩn đoán của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) trên 201 mẫu huấn luyện:

- Diện tích dưới đường cong: $AUC = 0,904$
- Độ nhạy: 95,5% (KTC 95%: 90,4% - 98,8%)
- Độ đặc hiệu: 70,8% (KTC 95%: 62,4% - 79%)
- Giá trị tiên đoán dương (PPV): 71,8% (KTC 95%: 63,6% - 79,7%)
- Giá trị tiên đoán âm (NPV): 95,2% (KTC 95%: 89,9% - 98,7)
- Độ chính xác: 81,6% (KTC 95%: 76,1% - 86,7%)

Giá trị chẩn đoán của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) trên 385 mẫu ngoại kiểm giai đoạn 1:

- Độ nhạy: 93,8% (KTC 95%: 88,5% - 97,1%)
- Độ đặc hiệu: 90,8% (KTC 95%: 86,5% - 94,2%)
- Giá trị tiên đoán dương (PPV): 86,1% (KTC 95%: 79,7% - 91,1%)
- Giá trị tiên đoán âm (NPV): 96% (KTC 95%: 92,6% - 98,2%)
- Độ chính xác: 92% (KTC 95%: 89,1% - 94,5%)

Giá trị chẩn đoán của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) trên 95 mẫu ngoại kiểm giai đoạn 2:

- Độ nhạy: 83,9% (KTC 95%: 71,7% - 92,4%)
- Độ đặc hiệu: 82,1% (KTC 95%: 66,5% - 92,5%)
- Giá trị tiên đoán dương (PPV): 87% (KTC 95%: 75,1% - 94,6%)
- Giá trị tiên đoán âm (NPV): 78% (KTC 95%: 62,4% - 89,4%)
- Độ chính xác: 83,2% (KTC 95%: 75,3% - 90,1%)

Mục tiêu 2: Quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) đạt có chỉ số chi phí hiệu quả thấp nhất với CEA = 51.961 VNĐ/%; kế đến là quy trình thường quy với CEA=62.400 VNĐ/% và cao nhất là CART(IPSS,DRE,MRI) với CEA=70,980 VNĐ/%. Chỉ số chi phí – hiệu quả gia tăng khi so sánh quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) với quy trình tham chiếu CART(IPSS,DRE,MRI) là ICER=-705.000 VNĐ/%. CART(DRE,tPSA,TRUS) có chi phí thấp hơn và hiệu quả cao hơn so với CART(IPSS,DRE,MRI). Như vậy, CART(DRE,tPSA,TRUS) là mô hình tối ưu về chi phí – hiệu quả.

KIẾN NGHỊ

Cần chọn lọc và kết hợp các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng thích hợp nhằm xác định nhóm bệnh nhân nguy cơ cao để chỉ định sinh thiết chẩn đoán UTTTL. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng hỗ trợ chia sẻ quyết định lâm sàng. Mô hình CART(DRE,tPSA,TRUS) dùng để chia sẻ quyết định lâm sàng với bệnh nhân nhờ ưu điểm chi phí thấp cũng như đảm bảo giá trị chẩn đoán.

Đối với nhóm bệnh nhân nguy cơ cao (nguy cơ 97,2%) với nhân bất thường trên TRUS và nhân cứng trên DRE, có thể khuyến cáo bệnh nhân sinh thiết chẩn đoán xác định. Đối với nhóm nguy cơ thấp như không bất thường trên TRUS và DRE (nguy cơ 9,5%), hoặc nhóm phát hiện bất thường trên TRUS mà không bất thường trên DRE và $tPSA \leq 8$ ng/ml (nguy cơ 0%) có thể loại trừ UTTTL và khuyến cáo bệnh nhân khám sức khỏe định kỳ. Các bệnh nhân được phân loại thuộc nhóm nguy cơ trung gian (nguy cơ 65,8%) gồm bệnh nhân có bất thường trên DRE hoặc nhóm có nhân bất thường trên siêu âm, tăng $tPSA > 8$ ng/ml mà không phát hiện bất thường DRE. Nhóm trung gian cần được giới thiệu vào chương trình sàng lọc tích cực nhằm kiểm tra lại tránh bỏ sót các bất thường sẵn có hoặc phát hiện sớm các bất thường mới tiến triển.

Việc chỉ định đồng thời MRI và TRUS là không cần thiết nếu chỉ để chẩn đoán UTTTL. TRUS nên được ưu tiên chỉ định hơn so với MRI trong chẩn đoán UTTTL do TRUS có chi phí thấp hơn và nhưng đóng góp giá trị tương đương với MRI.

Tiếp tục đánh giá giá trị của quy trình CART(DRE,tPSA,TRUS) tại các cơ sở lâm sàng khác để xem xét tin cậy trước khi quyết định áp dụng rộng rãi. Đồng thời việc đánh giá chi phí- hiệu quả cũng cần được cải tiến hơn so với phương pháp chỉ số chi phí- hiệu quả CEA trong nghiên cứu của chúng tôi. Các đánh giá chi phí dựa trên QALY có thể là hướng tiếp cận hữu ích hơn trong tương lai.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

1. Cuong NC, Vien NT, Thien NM, Hai PT, Dang TN. Hospital-based prostate cancer screening in vietnamese men with lower urinary tract symptoms: a classification and regression tree model. *BMC Urol.* 2022;22(1):166. Published 2022 Oct 29. doi:10.1186/s12894-022-01116-2
2. Nguyễn Chí Cường, Nguyễn Minh Thiện, Nguyễn Trường Viên, Hồ Hoàng Vũ, Huỳnh Nghĩa, Tô Gia Kiên. Cây chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới trên 50 tuổi phát triển tại trung tâm y khoa MEDIC. *Tạp chí Y học Cộng đồng.* 2024; Tập 65 (số 8): trang 185. doi: 10.52163/yhc.v65iCD8.1474

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sighinolfi, Rocco. EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019. *Eur Urol*. Dec 2019;76(6):871. doi:10.1016/j.eururo.2019.07.014
2. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health*. 2022;10:811044. doi:10.3389/fpubh.2022.811044
3. Jain-M-A, Sapra-A. Cancer Prostate Screening. *StatPearls*. 2021.
4. SEER. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>, Accessed 10. 2021.
5. European, Urology. *EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013*. vol 65. Published by Elsevier B.V.; 2014.
6. Aladwani M, Lophatananon A, Ollier W, Muir K. Prediction models for prostate cancer to be used in the primary care setting: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;
7. American Cancer Society. Prostate cancer: Early Detection, Diagnosis, and Staging. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/>, Accessed access on 27Feb2021.
8. Hội Tiết Niệu và Thận học Việt Nam. Phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt. 2020;
9. Grey ADR, Connor MJ, Tam J, Loch T. Can transrectal prostate ultrasound compete with multiparametric MRI in the detection of clinically significant prostate cancer? *Transl Androl Urol*. Jun 2020;9(3):1492-1500. doi:10.21037/tau.2020.02.26
10. Keeney, S S, M MR, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Prostate Cancer Screening in the UK: A Decision Model Analysis Based on the CAP Trial.

Pharmacoeconomics. Dec 2022;40(12):1207-1220. doi:10.1007/s40273-022-01191-1

11. Garzotto M, Beer TM, Hudson RG, et al. Improved detection of prostate cancer using classification and regression tree analysis. *J Clin Oncol*. Jul 1 2005;23(19):4322-9. doi:10.1200/JCO.2005.11.136
12. Keeney E, Thom H, Turner E, Martin RM, Morley J, Sanghera S. Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Prostate Cancer: Exploring New Developments in Testing and Diagnosis. *Value Health*. Jan 2022;25(1):133-146. doi:10.1016/j.jval.2021.07.002
13. Cuong NC, Vien NT, Thien NM, Hai PT, Dang TN. Hospital-based prostate cancer screening in vietnamese men with lower urinary tract symptoms: a classification and regression tree model. *BMC Urol*. Oct 29 2022;22(1):166. doi:10.1186/s12894-022-01116-2
14. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. Feb 2 2021;19(2):134-143. doi:10.6004/jnccn.2021.0008
15. Sighinolfi M C S, Rocco B. Re: EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019. *European urology*. Dec 2019;76(6):871. doi:10.1016/j.eururo.2019.07.014
16. Leslie SW, Soon-Sutton TL, R IA, Sajjad H, Siref LE. Prostate Cancer. *StatPearls*. 2023.
17. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. Jan 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763
18. Stephenson AJ, Klein EA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. *Campbell-Walsh Urology*. Elsevier; 2016:p. 2543-2564.

19. Vũ Lê Chuyên, Đào Quang Oánh, Vũ Văn Ty và cs. Tầm soát ung thư tuyến tiền liệt - Kết quả bước đầu tại bệnh viện Bình Dân. *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2010;14(1):tr. 534-538.
20. Nguyễn Minh Thiên, Nguyễn Tuấn Vinh, Hải PT. Sinh thiết tuyến tiền liệt qua ngã tầng sinh môn trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt tại MEDIC. *Tạp chí học Ung Thư Việt Nam*. 2011;2:tr.342-346.
21. Nguyễn Ngọc Hà. *Đánh giá chẩn đoán và các phương pháp điều trị ngoại khoa ung thư tuyến tiền liệt*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú. Đại học Y dược TPHCM; 2016.
22. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. Sep 2018;35(9):1285-1294. doi:10.1007/s12325-018-0766-1
23. Tomita N, Oze I, Shimizu H, et al. International prostate symptom score (IPSS) change and changing factor in intensity-modulated radiotherapy combined with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Nagoya J Med Sci*. Nov 2015;77(4):637-46.
24. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. Apr 2017;71(4):618-629. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003
25. Vũ Văn Ty, Phan Thanh Hải, Nguyễn Tuấn Vinh. Vai trò kháng nguyên PSA, thăm khám trực tràng và siêu âm qua trực tràng trong bướu tuyến tiền liệt. *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2002;2:tr.391-394.
26. Loeb S, Eastham JA. Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. In: Elsevier, ed. *Campbell-Walsh Urology*. 2016:p. 2601-2608.
27. Gosselaar, C.Roobol MJ, Roemeling ea. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized

- study of screening for prostate cancer (ERSPC). *European urology*. 2008;54(3):p. 581-8.
28. Society AC. Prostate cancer: Early Detection, Diagnosis, and Staging. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging>, Accessed 27Feb2021.
29. Sighinolfi MCS, Rocco B. Re: EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019. *European urology*. Dec 2019;76(6):871. doi:10.1016/j.eururo.2019.07.014
30. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. Sep 1979;17(2):159-63.
31. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5:pp 101-106.
32. Morgan TM, Palapattu GS, Partin AW, et al. *Prostate Cancer Tumor Markers*. vol 11. Campbell-Walsh Urology. 2016.
33. Morgan TM, Palapattu GS, Partin AW, et al.. Prostate Cancer Tumor Markers. *Campbell-Walsh Urology*,. Elsevier; 2016: p. 2565-2578.
34. Lê Tuấn Khuê, cs NTvv. Chỉ định và kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng trong những trường hợp PSA < 4 ng/ml. *Tạp chí Y Học TP HCM*. 2010;14(4):tr.500-504.
35. Lê Tuấn Khuê, Nguyễn Minh Thiên, Nguyễn Tuấn Vinh vc. Khảo sát tỷ lệ F/T khi PSA < 10 ng/mL qua sinh thiết tuyến tiền liệt tại Medic. *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2012;16(3):tr. 84-87.
36. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. 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*. 1998;279(19):p. 1542-7.

37. Hosseini M, Ebrahimi S M, SeyedAlinaghi S, Mahmoodi M. Sensitivity and Specificity of International Prostate Symptom Score (IPSS) for the Screening of Iranian Patients with Prostate Cancer. *Acta medica Iranica*. 2011;49(7):pp. 451-5.
38. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for detection of prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology*. 2014;6(2):p. 74-77.
39. Kim L, Boxall N, George A, et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: the PRIM (Phi to Refine Mri) study. *BMC Med*. Apr 17 2020;18(1):95. doi:10.1186/s12916-020-01548-3
40. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *The Journal of urology*. 1997;157(3):p. 902-6.
41. Nguyễn Hoàng Đức, Nguyễn Đình Hối. Siêu âm trực tràng và sinh thiết tuyến tiền liệt. *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2005;9(2):tr.65-67.
42. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology*. Aug 2016;70(2):233-45. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.029
43. Trần Doãn Khắc Việt, Lâm Thanh Ngọc, Trần Lê Linh Phương và cs. Vai trò của Cộng hưởng từ tăng quang động trong chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến tiền liệt. *Chuyên đề Ngoại Khoa*. 2017;21(1):tr.116.
44. Ngô Quốc Đạt, Hứa Thị Ngọc Hà. Hệ thống phân độ Gleason trong ung thư tuyến tiền liệt. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2005;9(3):tr. 134-139.
45. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Policy, Performance, and Evaluation. Cost-Effectiveness Analysis.

<https://www.cdc.gov/policy/polaris/economics/cost-effectiveness/index.html>, Accessed on 27 Feb 2024.

46. Michelly Gonçalves Brandão S, Brunner-La Rocca HP, Pedroso de Lima AC, Alcides Bocchi E. A review of cost-effectiveness analysis: From theory to clinical practice. *Medicine (Baltimore)*. Oct 20 2023;102(42):e35614. doi:10.1097/md.00000000000035614
47. Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst*. Jan 2015;107(1):366. doi:10.1093/jnci/dju366
48. Heijnsdijk EA, Denham D, de Koning HJ. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index. *Value Health*. Mar-Apr 2016;19(2):153-7. doi:10.1016/j.jval.2015.12.002
49. Getaneh AM, Heijnsdijk EAM, Roobol MJ, de Koning HJ. Assessment of harms, benefits, and cost-effectiveness of prostate cancer screening: A micro-simulation study of 230 scenarios. *Cancer Med*. Oct 2020;9(20):7742-7750. doi:10.1002/cam4.3395
50. Hendrix N, Gulati R, Jiao B, Kader AK, Ryan ST, Etzioni R. Clarifying the Trade-Offs of Risk-Stratified Screening for Prostate Cancer: A Cost-Effectiveness Study. *Am J Epidemiol*. Oct 1 2021;190(10):2064-2074. doi:10.1093/aje/kwab155
51. Hao S, Heintz E, Östensson E, et al. Cost-Effectiveness of the Stockholm3 Test and Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Microsimulation Study. *European urology*. Jul 2022;82(1):12-19. doi:10.1016/j.eururo.2021.12.021
52. Hội Tiết Niệu Thận Học Việt Nam.
Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư tuyến tiền liệt. VUNA.
Nhà xuất bản Y học; 2020.

53. Vũ Lê Chuyên, Đào Quang Oánh, Đỗ Anh Toàn. Khảo sát tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới trên 50 tuổi đến khám tại bệnh viện Bình Dân, X., 16 (2012) tr. 335-342. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2012;16:tr. 335-342.
54. Nguyễn Vương Bảo Anh, Nguyễn Tuấn Vinh, Tô Quyền, et al. Mô hình tiên đoán kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt dựa vào tuổi, nồng độ psa huyết thanh, thăm trực tràng và thể tích tuyến tiền liệt. *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2021;Tập 25(số 1):tr.213.
55. 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. 2021.
56. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt. *Quyết định số 3130/QĐ-BYT*. 2020:tr.4-7.
57. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *European urology*. Aug 2023;84(2):191-206. doi:10.1016/j.eururo.2023.04.021
58. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. *International journal of cancer*. Oct 15 2008;123(8):1924-8. doi:10.1002/ijc.23713
59. Hosseini M, Ebrahimi SM, SeyedAlinaghi S, Mahmoodi M. Sensitivity and specificity of international prostate symptom score (IPSS) for the screening of Iranian patients with prostate cancer. *Acta medica Iranica*. 2011;49(7):451-5.
60. Nguyễn Chí Cường, Phan Thanh Hải, Phạm Nhật Tuấn, Nguyễn Đỗ Nguyên. Những yếu tố nguy cơ của ung thư tuyến tiền liệt. *Y Học TP Hồ Chí Minh* 2018;1(Phụ Bản Tập 22):pp. 330-338.
61. Cuong N C, Vien N T, Thien N M, Hai P T, Dang T N. Hospital-based prostate cancer screening in vietnamese men with lower urinary tract

- symptoms: a classification and regression tree model. *BMC Urol.* Oct 29 2022;22(1):166. doi:10.1186/s12894-022-01116-2
62. Chang RT, Kirby R, Challacombe BJ. Is there a link between BPH and prostate cancer? *Practitioner.* Apr 2012;256(1750):13-6, 2.
 63. Yu W, Huang L, Zhong Z, et al. A Nomogram-Based Risk Classification System Predicting the Overall Survival of Patients With Newly Diagnosed Stage IVB Cervix Uteri Carcinoma. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:693567. doi:10.3389/fmed.2021.693567
 64. Üçer O, Müezzinoğlu T, Çelen İ, Temeltaş G. The effect on the sensitivities of PSA and PSA-age volume score of IPSS and nocturia in predicting positive prostate biopsy findings. *African Journal of Urology.* 2017/06/01/ 2017;23(2):116-119. doi:<https://doi.org/10.1016/j.afju.2016.06.004>
 65. Ozah E, Imasogie DE. The Diagnostic Accuracy of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination in the Diagnosis of Prostate Cancer at the University of Benin Teaching Hospital. *J West Afr Coll Surg.* Jul-Sep 2023;13(3):91-95. doi:10.4103/jwas.jwas_32_23
 66. Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract.* Jun 2 2018;19(1):79. doi:10.1186/s12875-018-0765-y
 67. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* Mar 2018;16(2):149-154. doi:10.1370/afm.2205
 68. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and

- digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-374. doi:10.1016/0090-4295(93)90359-I
69. Brikun I, Nusskern D, Freije D. An expanded biomarker panel for the detection of prostate cancer from urine DNA. *Exp Hematol Oncol*. 2019;8:13. doi:10.1186/s40164-019-0137-x
 70. Palmerola R, Smith P, Elliot V, et al. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol*. Dec 2012;19(6):6542-7.
 71. Zheng X, Ji P, Mao H, Hu J. A comparison of virtual touch tissue quantification and digital rectal examination for discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Radiol Oncol*. Mar 2012;46(1):69-74. doi:10.2478/v10019-011-0026-3
 72. Kathleen Meister. *Risk Factors for Prostate Cancer*. American council on science and health; 2002.
 73. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. Jan 1995;45(1):70-4. doi:10.1016/s0090-4295(95)96812-1
 74. Duc NH, et al. The role of prostate specific antigen (PSA) in the early diagnosis of prostate cancer. *Medicine Ho Chi Minh City*. 2009;13(1):5-9.
 75. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-1328.
 76. Carroll P, Coley C, McLeod D, al. e. Prostate-specific antigen best practice policy- part I: early detection and diagnosis of prostatic cancer. *Urology* 2001;57(2):217- 224.

77. Carter H.B, J.D P. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulation of guidelines. *Urology*. 1999;54(5):780-786.
78. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. 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*. 1998;279(19):1542-1547.
79. Caplan A, A. K. Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2002;117:104-108.
80. Thompson IM, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1470.
81. Wright E.J, Fang J., Metter E.J et al. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of urology*. 2002;167(6):pp 2484-2488.
82. Morgan TO, Steven O, Jacobsen J, et al. Age specific ranges for serum prostate specific antigen in Black men. *New Engl J Med*. 1996;335:pp 304-310.
83. Shariat SF, Karakiewicz PI. Screening for prostate cancer in 2007: the PSA era and its challenges are not over. *European urology*. Mar 2008;53(3):457-60. doi:10.1016/j.eururo.2007.11.060
84. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. Jun 2014;65(6):1046-55. doi:10.1016/j.eururo.2013.12.062
85. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European urology*. Jul 2019;76(1):43-51. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.009

86. Hosseini SY, Moharramzadeh M, Ghadian AR, Hooshyar H, Lashay AR, Safarinejad MR. Population-based screening for prostate cancer by measuring total serum prostate-specific antigen in Iran. *Int J Urol*. May 2007;14(5):406-11. doi:10.1111/j.1442-2042.2006.01729.x
87. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. May 2019;69(3):184-210. doi:10.3322/caac.21557
88. Liu J, Dong B, Qu W, et al. Using clinical parameters to predict prostate cancer and reduce the unnecessary biopsy among patients with PSA in the gray zone. *Scientific reports*. Mar 20 2020;10(1):5157. doi:10.1038/s41598-020-62015-w
89. Aladwani M, Lophatananon A, Ollier W, Muir K. Prediction models for prostate cancer to be used in the primary care setting: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(7):e034661. doi:10.1136/bmjopen-2019-034661
90. Agnihotri S, Mittal RD, Kapoor R, Mandhani A. Raising cut-off value of prostate specific antigen (PSA) for biopsy in symptomatic men in India to reduce unnecessary biopsy. *Indian J Med Res*. 2014;139(6):851-856.
91. Kanagaraju V, Ashlyin PVK, Elango N, Devanand B. Role of Transrectal Ultrasound Elastography in the Diagnosis of Prostate Carcinoma. *J Med Ultrasound*. 2020;28(3):173-178.
92. Brock M, von Bodman C, Sommerer F, et al. Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extra capsular extension: a prospective analysis using whole mount sections after radical prostatectomy. Comparative Study. *BJU Int*. 2011;108(8 Pt 2):5.

93. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1818-24.
94. Eyrich NW, Morgan TM, Tosoian JJ. Biomarkers for detection of clinically significant prostate cancer: contemporary clinical data and future directions. *Transl Androl Urol*. 2021;10(7):3091-3103.
95. Vũ Trung Kiên. Nghiên cứu ứng dụng phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. 2020.
96. Vapnek JM, Hricak H, Shinohara K, Popovich M, Carroll P. Staging accuracy of magnetic resonance imaging versus transrectal ultrasound in stages A and B prostatic cancer. *Urologia internationalis*. 1994;53(4):191-5.
97. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1989;142(4):1008-10.
98. Bates TS, Gillatt DA, Cavanagh PM, Speakman M. A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation. *Br J Urol*. 1997;79(6):927-32.
99. Keeney E, Sanghera S, Martin RM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Prostate Cancer Screening in the UK: A Decision Model Analysis Based on the CAP Trial. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(12):1207-1220.
100. Ferda J, Kastner J, Hora M, et al. A role of multifactorial evaluation of prostatic 3T MRI in patients with elevated prostatic-specific antigen

- levels: prospective comparison with ultrasound-guided transrectal biopsy. *Anticancer Res.* 2013;33(6):2791-5.
101. Ukimura O, Marien A, Palmer S, et al. Trans-rectal ultrasound visibility of prostate lesions identified by magnetic resonance imaging increases accuracy of image-fusion targeted biopsies. *World J Urol.* 2015;33(11):1669-76.
 102. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology.* 2015;68(3):438-50.
 103. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol.* May 2019;2(3):311-319. doi:10.1016/j.euo.2018.09.001
 104. Stojadinovic M, Stojadinovic M, Pantic D. Decision tree analysis for prostate cancer prediction. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2019;147(1-2):52-58. doi:10.2298/sarh181127039s
 105. Nitta S, Tsutsumi M, Sakka S, et al. Machine learning methods can more efficiently predict prostate cancer compared with prostate-specific antigen density and prostate-specific antigen velocity. *Prostate International.* 2019/09/01/ 2019;7(3):114-118. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pnil.2019.01.001>
 106. Lee J, Yang SW, Lee S, et al. Machine Learning Approaches for the Prediction of Prostate Cancer according to Age and the Prostate-Specific

Antigen Level. *Korean J Urol Oncol.* 8 2019;17(2):110-117.
doi:10.22465/kjuo.2019.17.2.110

107. Takeshi U, Motohide U, Atsunari K, et al. A novel model to predict positive prostate biopsy based on serum androgen level. *Endocrine-Related Cancer.* 01 Jan. 2018 2018;25(1):59-67. doi:10.1530/ERC-17-0134
108. Ahn JH, Lee JZ, Chung MK, Ha HK. Nomogram for prediction of prostate cancer with serum prostate specific antigen less than 10 ng/mL. *Journal of Korean medical science.* Mar 2014;29(3):338-42. doi:10.3346/jkms.2014.29.3.338

PHỤ LỤC
PHỤ LỤC 1: PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU

ID	STT
----	-----

**TÍNH GIÁ TRỊ VÀ CHI PHÍ HIỆU QUẢ CỦA NHỮNG XÉT NGHIỆM
CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT**

-----000-----

PHẦN A : THÔNG TIN CHUNG

Họ tên bệnh nhân (Viết tắt):.....

Địa chỉ (Tỉnh/TP):

Chẩn đoán:

Bệnh chính:..... Ngày chẩn đoán:.....

Bệnh kèm theo:

Huyết áp.....(mmHg) Mạch(Lần/Phút)

Chiều cao.....(m) Cân nặng hiện tại(kg)

Năm sinh:.....

Trình độ học vấn:..... (=< Tiểu học/ THCS/ THPT/ Trung cấp trở lên)

Tình trạng hôn nhân:.....(Có gia đình/ Góa vợ, độc thân)

Nghề nghiệp:.....(Làm nông/ Công nhân/Buôn bán/Viên Chức)

PHẦN B : TIỀN SỬ BẢN THÂN VÀ GIA ĐÌNH

1. Các bệnh mãn tính (bệnh phải dùng thuốc và thay đổi chế độ ăn)

- ☐ Suy tim
- ☐ Tiểu đường
- ☐ Goutte
- ☐ Phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD)
- ☐ Không

2. Mắc bệnh gì liên quan đến tuyến tiền liệt: ☐ Có ☐ Không

3. Phì đại lành tính tuyến tiền liệt: ☐ Có ☐ Không

4. Viêm tuyến tiền liệt: ☐ Có ☐ Không

5. Tiền căn bị mắc bệnh giang mai/ lậu/nhiễm khuẩn sinh dục

☐ Có ☐ Không

6. Các bệnh giang mai/lậu/nhiễm khuẩn sinh dục từng mắc:

☐ Lậu ☐ Giang mai ☐ khác: (ghi rõ)

7. mắc bệnh gì liên quan đến đường tiết niệu: ☐ Có ☐ Không

8. Bệnh liên quan đến đường tiết niệu từng mắc

- ☐ Sỏi thận
- ☐ Sỏi bàng quang
- ☐ Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
- ☐ Ú nước tiểu
- ☐ Các tắc nghẽn tiểu tiện khác

9. phẫu thuật gì liên quan đến đường tiết niệu ☐ Có ☐ Không

10. Phẫu thuật gì liên quan đến đường tiết niệu:

- ☐ Cắt ống dẫn tinh
- ☐ Cắt tinh hoàn
- ☐ Cắt bỏ tuyến tiền liệt
- ☐ Khác:.....

11. Gia đình có người mắc ung thư tuyến tiền liệt: ☐ Có ☐ Không

12. Người mắc UTTLT là:

- ☐ Ông nội/ngoại
- ☐ Bố
- ☐ Anh/em trai

PHẦN C. CÁC TRIỆU CHỨNG TRUYỀN TIỀN LIỆT THEO I-PSS

Trong tháng vừa qua, có bao nhiêu lần Bác gặp phải các triệu chứng sau đây?

(khoanh tròn số chọn)

	Không bao giờ	Ít hơn 1/5 Số lần	Ít hơn 1/2 Số lần	Khoảng 1/2 Số lần	Hơn 1/2 Số lần	Hầu như luôn bị	
C1: Tiểu không hết – Cảm giác còn nước tiểu sau mỗi lần tiểu xong	0	1	2	3	4	5	
C2: Tiểu rất (tiểu nhiều lần)- Thường xuyên phải đi tiểu nhiều lần trong ngày mà lần sau cách lần trước chưa đến 2 giờ	0	1	2	3	4	5	
C3: Tiểu ngắt quãng- Đang tiểu phải ngừng lại một vài lần rồi mới tiểu tiếp tục	0	1	2	3	4	5	
C4: Khó nhin tiểu- Có nhu cầu đi tiểu và không thể kiềm chế được	0	1	2	3	4	5	
C5: Tiểu yếu- Dòng nước tiểu nhỏ hơn hoặc yếu hơn bình thường	0	1	2	3	4	5	
C6: Tiểu phải rặn- thường xuyên phải rặn hoặc gắng sức để bắt đầu tiểu	0	1	2	3	4	5	
C7: Số lần thức dậy để đi tiểu trong một đêm	0	1	2	3	4	≥5	

	Không bao giờ	Ít hơn 1/5 Số lần	Ít hơn 1/2 Số lần	Khoảng 1/2 Số lần	Hơn 1/2 Số lần	Hầu như luôn bị	
(lần)- Tính từ khi bắt đầu đi ngủ cho đến khi thức dậy vào buổi sáng							
	Rất hài lòng	Hài lòng	Chấp nhận được	Vừa hài lòng và không hài lòng	Không thoải mái	Buồn phiền	Tồi tệ
C8: Ảnh hưởng của các triệu chứng tiểu tiện đến chất lượng cuộc sống	0	1	2	3	4	5	6
C9: Nếu tình trạng tiểu tiện hiện tại duy trì theo suốt cả cuộc đời (còn lại), Bác cảm thấy điều đó thế nào?	0	1	2	3	4	5	6

PHẦN D: ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Lý do vào viện:

Bé tắc đường tiểu Có ☐ Không ☐

Triệu chứng đường tiểu dưới Có ☐ Không ☐

Kiểm tra sức khỏe Có ☐ Không ☐

Tiền căn:

Dùng thuốc : Có ☐ Không ☐

Can thiệp đường tiểu dưới gần đây: Có ☐ Không ☐

Thăm hậu môn – trực tràng

Tuyến tiền liệt mất cân xứng Có ☐ Không ☐

Mật độ: Mềm ☐ Chắc ☐ Cứng ☐

Nhân cứng thùy phải Có ☐ Không ☐

Nhân cứng thù trái Có ☐ Không ☐

Túi tinh sờ được Có ☐ Không ☐

PHẦN E: ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

Chỉ số PSA:

Tỷ lệ PSA tự do (nếu có):

TRUS:

Kích thước tuyến tiền liệt Trọng lượng

Tuyến tiền liệt đối xứng: Có ☐ Không ☐

Vỏ bọc tuyến tiền liệt Đều ☐ Không đều ☐

Vùng ngoại vi:

+ Phản âm Đồng nhất ☐ Không đồng nhất ☐

+ Nhân bất thường Có ☐ Không ☐

Vùng trung tâm:

+ Phản âm Đồng nhất ☐ Không đồng nhất ☐

+ Nhân bất thường Có ☐ Không ☐

Vùng chuyển tiếp:

+ Phản âm Đồng nhất ☐ Không đồng nhất ☐

+ Nhân bất thường Có ☐ Không ☐

Vùng tăng sinh mạch máu bất thường Có ☐ Không ☐

Túi tinh 2 bên Bình thường ☐ Bất thường ☐

Kết quả Mp-MRI tuyến tiền liệt :

Phân độ PI-RADS 1-5:.....

Nhân K tuyến tiền liệt Có ☐ Không ☐

Nếu có nhân K tập trung vùng nào Kích thước

Hạch vùng Có ☐ Không ☐

Kết quả giải phẫu bệnh lý:

Carcinoma tuyến Có ☐ Không ☐

Điểm Gleason (nếu có):

Tăng sinh tuyến tiền liệt: Có ☐ Không ☐

Khác

Biến chứng của sinh thiết:

Đau:	Có ☐	Không ☐
Tiêu máu đại thể:	Có ☐	Không ☐
Xuất tinh máu:	Có ☐	Không ☐
Chảy máu niệu đạo:	Có ☐	Không ☐
Chảy máu trực tràng:	Có ☐	Không ☐
Bí tiểu cấp:	Có ☐	Không ☐
Nhiễm trùng:	Có ☐	Không ☐
Choáng	Có ☐	Không ☐

PHẦN F. CHI PHÍ XÉT NGHIỆM

Khám tuyến tiền liệt (DRE):VNĐ

PSA:.....VNĐ

Free PSA:.....VNĐ

PHI:.....VNĐ

Siêu âm tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng:.....VNĐ

CT Scan:.....VNĐ

MP-MRI:.....VNĐ

Khác:VNĐ

.....**Hết**.....

PHỤ LỤC 2
GIẤY CHẤP THUẬN Y ĐỨC

PHỤ LỤC 3
DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
1	Tran Duc K	1955	6155459
2	Ta Minh T	1956	6148900
3	Pham Hong S	1937	6110298
4	Mai Van G	1948	1376917
5	Vo Van D	1952	5257116
6	Tien Thanh Quang V	1974	6042133
7	Trinh Dinh Q	1953	6238807
8	Le Tien D	1954	6181386
9	Nguyen C	1948	1569339
10	Nguyen Ngoc S	1957	4243388
11	Nguyen Duc D	1956	2154854
12	Le Phi Son V	1957	1359378
13	Nguyen Huu C	1951	6319303
14	Nguyen Thai H	1939	5192553
15	Phan Thanh T	1959	4956086
16	Nguyen Duc H	1957	6372619
17	Tran Van L	1954	6372864
18	Le Van D	1943	6371648
19	Nguyen Huy D	1974	6372959
20	Chung Minh C	1938	1076964
21	Le Hoc L	1959	6370823
22	Do Tuan L	1962	5676194
23	Nguyen Huu T	1965	6352413
24	Nguyen Thanh T	1954	6348113
25	Bui Ngoc L	1956	6354722
26	Dang Thanh T	1973	2884753
27	Dao Duy A	1968	6354318
28	Tran Phuoc N	1942	6348586
29	Tran Dang N	1954	6354609
30	Dinh Xuan T	1952	6346502
31	Nguyen Tan H	1950	6378245
32	Phan Van H	1946	772197
33	Do Dinh T	1950	6417667
34	Huynh Van G	1949	6363716
35	Pham Dinh M	1948	6380013
36	Le Van T	1951	6378088

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
37	Du Minh C	1968	5665221
38	Tran S	1940	6355653
39	Phan M	1949	6393312
40	Cao Dinh T	1952	1562069
41	Nguyen Van T	1952	5245951
42	Nguyen Thanh C	1956	2512775
43	Nguyen Binh T	1950	2073520
44	Do Phi L	1950	5981340
45	Vu Van T	1951	6414379
46	Ly N	1959	6396595
47	Tang Hung K	1961	6379618
48	Dinh Quang N	1953	6369529
49	Van Kiem P	1951	6346755
50	Ngo Hung C	1973	6338647
51	Nguyen Van T	1953	4179369
52	Ngo Van H	1931	6352986
53	Tran Manh D	1937	6353018
54	Nguyen Van X	1947	6351056
55	Mai Xuan T	1956	6358510
56	Lam Van H	1950	6359549
57	Pham Van T	1957	3636014
58	Tran Van B	1955	6362269
59	Trinh Hoang V	1950	2073284
60	Vo Cong T	1955	3092222
61	Vo Cong B	1956	6375751
62	Ong Tan S	1940	6329489
63	Ta Thien H	1955	2032044
64	Nguyen Van V	1965	6141935
65	Vu Luan K	1953	6327758
66	Le Q	1940	6327031
67	Pham Van D	1955	6323666
68	Tran P	1957	6328449
69	Le Duc T	1964	6328408
70	Nguyen Ngoc D	1964	6257001
71	Truong Quoc B	1955	6321338
72	Le Van P	1953	2598265
73	Truong Thanh V	1949	6322337
74	Ly T	1947	6323498
75	Vu C	1947	6320642

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
76	Do Duc H	1952	6323272
77	Tran Quang D	1957	6321461
78	Cao Van V	1960	6320934
79	Tran Ngoc T	1948	6320952
80	Ho Van L	1954	6320730
81	Pho Ich H	1949	1398029
82	Phuong Ngoc T	1954	5320614
83	Pham Gia H	1944	6320820
84	Nguyen Cong Q	1963	6133021
85	Le Van H	1949	6313083
86	Tran M	1971	6317317
87	Vu Ngoc H	1972	6316981
88	Trinh Duc T	1960	6317148
89	Duong Hong V	1951	6317199
90	Tran Quang T	1959	6318389
91	Nguyen Thai B	1946	6318411
92	Bui Thanh V	1957	6316453
93	Ly M	1944	6319687
94	Dinh S	1964	6319314
95	Nguyen Van V	1952	6316984
96	Nguyen Van P	1943	4021302
97	Hoang L	1936	6114451
98	Phan T	1962	6132155
99	Nguyen Manh H	1942	710334
100	Nguyen Huu V	1945	6131753
101	Bui Van T	1951	6137789
102	Truong Ngoc S	1953	6133502
103	Ha T	1933	6138596
104	Nguyen Ba S	1945	6138381
105	Phan Van M	1958	6138307
106	Tran Kim T	1962	2359384
107	Vo Van L	1947	6138420
108	Tran Ngoc H	1955	4166137
109	Tran Kim L	1957	5810543
110	Cung To H	1944	6143031
111	Le Ngoc M	1955	6143312
112	Nguyen Ba T	1953	6109092
113	Tran Thanh N	1944	6104262
114	Nguyen Van N	1941	5867757

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
115	Cao T	1940	6120061
116	Dang Thanh S	1969	5017885
117	Nguyen Dinh T	1952	6169034
118	Nguyen Van B	1944	6168288
119	Le Hai L	1952	6140674
120	Dao Ngoc D	1959	3691227
121	Tran Vann T	1954	476135
122	Tran Ngoc T	1963	2186374
123	Nguyen Khanh T	1936	6152586
124	Tran Thien T	1949	5201432
125	Bui Huu P	1940	6147139
126	Truong Van Q	1953	3710323
127	Tran Minh K	1948	5090673
128	Hoang Van L	1961	4602154
129	Nguyen Doan N	1956	6109238
130	Ly T	1947	6110331
131	Chau Dinh L	1945	6112656
132	Kieu Van T	1951	6114045
133	Le Van B	1934	6120964
134	Tong Huu L	1947	6120692
135	Nguyen Huu V	1952	6122618
136	Truong Van D	1955	6120944
137	Tran A	1930	6127012
138	Tran Tien L	1951	6124658
139	Nguyen Quoc H	1955	6124741
140	Hong Quang L	1940	6109132
141	Ho Ngoc T	1940	6103484
142	Ha S	1935	6119438
143	Ho Minh T	1956	6118644
144	Huynh Thanh D	1959	6118152
145	Nguyen Viet D	1953	1742743
146	Phan Van B	1948	6128816
147	Tran Van N	1939	6129548
148	Nguyen Thanh T	1959	6127238
149	Le Van T	1965	5958268
150	Nguyen Luan D	1957	4891751
151	Truong Minh T	1954	1728870
152	Phan Dinh N	1943	6128749
153	Do Thanh S	1950	2748612

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
154	Truong Van S	1963	6251589
155	Hoang Viet H	1947	6149237
156	Tran Duc T	1950	5550115
157	Nguyen Kim C	1949	3389574
158	Ong Hong P	1942	6101582
159	Dinh Xuan H	1946	5547067
160	Nguyen Van C	1944	6096897
161	Le Phuc T	1942	6098000
162	Huynh Hieu T	1968	6097841
163	Pham Nang T	1944	1622741
164	Phan C	1949	6097891
165	Nguyen H	1944	3016705
166	Nguyen Thanh T	1976	6096636
167	Nguyen Van T	1953	6096012
168	Nguyen B	1947	6095979
169	Phan Chau T	1945	6095809
170	Vu Hoang T	1948	6093665
171	Le Hoang H	1969	6093055
172	Lam Thanh H	1962	3209572
173	Vuong Dinh M	1941	6091629
174	Thai Van T	1947	6091585
175	Nguyen Van S	1944	6091644
176	Pham Van H	1947	6090571
177	Pham The L	1952	6090826
178	Ngo Gia H	1956	6090762
179	Dang Vu D	1962	6083380
180	Dao Anh T	1951	6088767
181	Vo Van N	1942	965398
182	Tran Van V	1950	3601502
183	Tran D	1939	6083775
184	Tran Van B	1967	6085021
185	Le Van L	1966	6081836
186	Nguyen Phu H	1955	6080412
187	Vo Van N	1946	6081834
188	Tran Tuan D	1945	6061435
189	Ngo The T	1938	4961251
190	Hoang The T	1963	6015077
191	Sam Quoc Dai Sam D	1943	6015008
192	Tran Van D	1945	6016183

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
193	Le Van P	1950	6016073
194	Le Thanhn M	1941	6015449
195	Dang Ba N	1937	6017899
196	Phan Huu N	1932	6007639
197	Huynh Van A	1943	6011345
198	Nguyen T	1958	6012624
199	Duong T	1956	6007131
200	Duong Dinh D	1962	3285898
201	Tran Minh T	1955	1591201
202	Tran Van T	1946	5996585
203	Bui Khac M	1947	5996140
204	Nguyen Van D	1957	6021655
205	Diep H	1962	6021028
206	Nguyen Van N	1941	4476423
207	Pham Van T	1956	5482384
208	Do Huu P	1949	5784455
209	Dao Quang H	1949	6019470
210	Nguyen Van S	1954	6083642
211	Le Van K	1939	5970640
212	Nguyen Van C	1950	2213507
213	Ngo Van D	1937	3126370
214	Le Khuong H	1947	6077527
215	Hoang Van D	1942	4375596
216	Ngo Van C	1940	419219
217	Nguyen Ba N	1937	6028777
218	Ho Huu T	1951	6078364
219	Nguyen Van C	1950	6077213
220	Phung Quang V	1975	6067448
221	Huynh Trung C	1967	6063864
222	Tran Ngoc L	1965	6058523
223	Phhan Van P	1943	6068577
224	Do Xuan D	1945	6070035
225	Nguyen Huu K	1952	5968600
226	Bui S	1942	5983539
227	Nguyen T	1970	3637968
228	Trinh Van H	1953	5983525
229	Nguyen Van S	1955	5976955
230	Binh Van V	1940	5985404
231	Lam Van B	1952	5239834

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
232	Duong Quang T	1948	2271483
233	Nguyen Van P	1959	5994478
234	Duong A L	1938	5988057
235	Dao Hong C	1953	5993370
236	Le Phuc D	1956	3170171
237	Vo Trong K	1943	5990384
238	Nguyen Quoc H	1968	4832419
239	Le Khanh T	1961	5987634
240	Bui Van Q	1952	3297710
241	Huynh L	1952	6075600
242	Nguyen Van H	1956	5939615
243	Bui Van M	1943	4076026
244	Ha D	1949	5937323
245	Doan T	1957	5954717
246	Nguyen Thanh L	1936	5931453
247	Le B	1948	5953619
248	Tran Thanh D	1970	5441274
249	Le Thanh S	1960	5935762
250	Tran Trong V	1949	5935401
251	Vo Huu P	1937	5954943
252	Ngo Van B	1931	5962391
253	Nguyen Huu T	1951	5867892
254	Nguyen Van C	1942	5083232
255	Cao Xuan U	1944	5962395
256	Vo Tan T	1952	5969359
257	Ngo The H	1946	5973009
258	Nguyen Thanh T	1964	3144647
259	Vo Van T	1950	6031126
260	Tran Ngoc T	1944	6062945
261	Vu Duy Q	1954	5972860
262	Nguyen Minh T	1958	5970069
263	Nguyen Van K	1964	5965329
264	Nguyen Ngoc P	1952	5963903
265	Tran Vinh T	1953	5968503
266	Sao Chanh T	1958	5963948
267	Nguyen Dinh S	1963	5965791
268	Nhu Huynh T	1949	5962023
269	Nguyen Ngoc G	1953	6028969
270	Le Van E	1953	6033753

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
271	Tran Minh T	1942	6033674
272	Trinh Van S	1958	4884672
273	Nguyen Anh T	1954	6035826
274	Nguyen Van C	1969	6046799
275	Do Van L	1952	6045933
276	Ngo Thanh S	1940	2032597
277	Tran Van P	1944	6044614
278	Vo Ba H	1954	6045957
279	Tran Trong Q	1951	6047465
280	Li Sui K	1950	1195036
281	Ngo Thanh B	1940	6047313
282	Truong Van C	1947	3925107
283	Pham Van H	1952	5737194
284	Nguyen Hunh T	1965	6037445
285	Tran Dinh Q	1965	6037054
286	Nguyen T	1947	6046753
287	Huynh Hien T	1968	5332855
288	Cao Hung A	1951	6048879
289	Nguyen N	1945	6054576
290	Nguyen Phuoc Minh M	1949	6048022
291	Le Van T	1954	2749431
292	Nguyen Ngoc B	1940	6057824
293	Pham The V	1949	6053342
294	Truong Ngoc D	1959	1498743
295	Truong Van N	1943	6053487
296	Tran Van D	1951	5961047
297	Pham Van U	1970	3719383
298	Truong Van C	1957	6028442
299	Nguyen H	1956	5964089
300	Nguyen Van D	1951	3553775
301	Nguyen Van H	1947	1464918
302	Bui Van L	1952	5937882
303	Pham Van T	1954	5935562
304	Nguyen Manh B	1952	5934162
305	Duongg Van T	1947	5925290
306	Nguyen Phi H	1964	5924534
307	Nguyen Luan H	1964	5936362
308	Van Duc P	1942	5959848
309	Tran T	1957	5944044

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
310	Nguyen Van Huu T	1959	5942591
311	Vu D	1933	5942586
312	Le H	1941	5941294
313	Truong Van M	1954	2323688
314	Nguyen Huu B	1930	5941807
315	Duong Ly H	1955	5938287
316	Tran Minh H	1964	5924773
317	Ho Ngoc T	1940	5936220
318	Huynh Dinh Q	1938	5918550
319	Huynh Tan Kim K	1942	3352164
320	Nguyen Van N	1931	4032210
321	Truong Van S	1943	5946926
322	Do Ngoc A	1955	5951718
323	Dang Quang T	1954	1447542
324	Trinh Yen Q	1951	5608277
325	Bui Huu N	1939	5947653
326	Nguyen Duc D	1957	5941428
327	Le Cong H	1949	5922036
328	Tran Van K	1952	4236550
329	Nguyen Hoang H	1950	4646430
330	Vuong Thua P	1957	2333445
331	Le Quang T	1940	4231419
332	Nguyen Phuc T	1954	700380
333	Truong Vinh T	1967	5837771
334	Nguyen Van M	1950	5839629
335	Ngo Tan Gia P	1966	5840175
336	Ngo Van C	1944	5070221
337	Tran Van T	1949	5919507
338	Nguyen Van S	1949	5918471
339	Vo Anh T	1968	5855177
340	Tran Van L	1943	3165029
341	Nguyen Van N	1955	5866451
342	Nguyen Van A	1959	5866857
343	Le Phu T	1972	1308743
344	Lam Van H	1958	5868631
345	Lai Van T	1951	5855178
346	Nguyen Phuoc T	1948	5869970
347	Tran Quan T	1954	5875725
348	Tran Van L	1954	5879598

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
349	Nguyen Van H	1946	5761818
350	Ngo Giang H	1939	5861934
351	Nguyen Van B	1948	5862435
352	Le Quoc V	1954	5878056
353	Phan Tri N	1953	5917790
354	Nguyen Van Q	1965	5862966
355	Pham Duc N	1952	5917062
356	Vu Dinh Y	1946	5866689
357	Do Ngoc M	1941	5866147
358	Huynh Ngoc D	1976	5873379
359	Phan Van H	1963	5058137
360	Phan Anh D	1972	5405885
361	Nguyen Van B	1950	5884579
362	Tran Van B	1947	5888809
363	Nguyen Van T	1952	5888791
364	Ho Van T	1952	5890029
365	Duong Van Q	1946	5270029
366	Chau Van B	1941	5907787
367	Nguyen Van N	1952	5911035
368	Tran Lai H	1952	512618
369	Nguyen Van T	1944	5900563
370	Truong Van T	1959	5902462
371	Pham Ngoc T	1962	5892358
372	Nguyen Van T	1941	5906330
373	Diep Tan D	1960	2798232
374	Nguyen Van D	1954	5894831
375	Tran Ngoc A	1941	1174077
376	Nguyen Van R	1969	5893967
377	Nguyen Van T	1968	6405258
378	Dinh Van D	1959	6422519
379	Huynh Van N	1956	2077755
380	Pham Van S	1957	6425601
381	Vo Quang S	1932	6429377
382	Nguyen Van T	1943	6179532
383	Vuong Van G	1970	6073625
384	Truong Phuc T	1938	6250324
385	Nguyen Van P	1942	6295260
386	Bui Van M	1941	6426531
387	Huynh Van T	1948	6168965

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
388	Li Sou H	1947	6146084
389	Pham Giao C	1943	6146078
390	Bui Van S	1946	6145050
391	Le Van D	1966	6320729
392	Pham Cong H	1953	963487
393	Nguyen Van T	1941	6430448
394	Nguyen Thanh L	1964	6434233
395	Nguyen Van C	1950	6371089
396	Le Minh T	1940	6427806
397	Nguyen Van P	1954	6354795
398	Nguyen N	1935	6153118
399	Nguyen Cong T	1949	2587462
400	Nguyen Van L	1942	3439468
401	Nguyen Van H	1943	6178044
402	Nguyen Phuc T	1954	6380875
403	Nguyen Tan D	1975	6234027
404	Trieu Minh T	1964	6433612
405	Nguyen Thanh T	1942	6432450
406	Le Van L	1953	6371706
407	Vu Cong N	1945	6359103
408	Bui Quang K	1962	6346187
409	Tran Van N	1939	6383308
410	Nguyen Van U	1945	6434535
411	Tran Nhat T	1953	6432721
412	Pham Van T	1949	6424115
413	Hoang Le Thieu T	1958	6432550
414	Tran Minh K	1948	6178612
415	Huynh Tan H	1970	6170984
416	Vu Dang K	1959	6179951
417	Huynh The C	1931	4839556
418	Do Duy L	1944	3546853
419	Nguyen Van T	1958	6177929
420	Nguyen Quy T	1934	1093731
421	Nguyen The B	1955	6160371
422	Dang Van K	1939	3898596
423	Thai Van T	1939	4930176
424	Tran Van B	1947	6159058
425	Pham Luan U	1943	6169263
426	Nguyen Thanh H	1956	6150926

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
427	Nguyen Van C	1952	6152966
428	Nguyen Van B	1962	6159285
429	Le Thanh L	1958	5019392
430	Nguyen Tu H	1940	6141558
431	To M	1951	6132404
432	Huynh Ngoc D	1955	987066
433	Nguyen Van T	1959	6081209
434	Vu Lap D	1936	6081204
435	Pham Ngoc K	1954	6136919
436	Le T	1937	6094189
437	Vong Cong L	1935	6109324
438	Nguyen Quoc K	1940	6105800
439	Nguyen Van C	1967	6159113
440	Le Van D	1953	6150877
441	Tran Van T	1960	6006790
442	Nguyen Phuoc Thanh H	1981	5655206
443	Dang Cong K	1957	2059785
444	Dang Cong K	1957	201
445	Pham Van P	1952	6164766
446	Pham Van P	1952	202
447	Pham Van P	1952	302
448	Le Van X	1948	6173450
449	Le Van X	1948	203
450	Truong Minh D	1944	6146264
451	Truong Minh D	1944	204
452	Nguyen Duc T	1950	4048214
453	Nguyen Duc T	1950	205
454	Nguyen Hien T	1960	5931538
455	Nguyen Hien T	1960	206
456	Nguyen Anh C	1937	207
457	Nguyen Anh C	1937	6105680
458	Nguyen Tan P	1958	6475152
459	Luu H	1943	6491365
460	Nguyen Thanh S	1951	6489642
461	Huynh Van M	1957	6491852
462	Nguyen Van N	1951	6484944
463	Hong Pho S	1962	5682983
464	Ngo Van K	1954	4264698
465	Nguyen Van T	1968	6515060

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
466	Le Van D	1942	6091393
467	Phan Thanh T	1965	6516562
468	Nguyen Thien C	1964	6497705
469	Nguyen Van H	1966	5897056
470	Nguyen Vinh T	1954	6503444
471	Le Van N	1953	6490725
472	Nguyen Van T	1958	6503544
473	Than Van M	1956	6497353
474	Le Cong D	1950	6495683
475	Le Buu H	1952	954265
476	Le Viet V	1958	6476575
477	Trieu Cong Tinh T	1947	1690832
478	Pham Van N	1957	6481412
479	Pham Chi M	1946	6476938
480	Tran Khuong K	1961	6481575
481	Pham Van D	1947	4768956
482	Phan Van N	1946	2191061
483	Tran Tang N	1971	6148134
484	Nguyen Van N	1932	6477245
485	Ha Thanh S	1963	6476635
486	Le Van T	1952	6204012
487	Pham Thanh L	1962	790484
488	Le Van M	1962	6637673
489	Nguyen Luan T	1970	6624216
490	Nguyen Hoan H	1955	6607787
491	Le Trung N	1966	6614531
492	Bui Huu Q	1950	6572732
493	Nguyen Huu T	1954	4697065
494	Nguyen Quoc H	1957	6607708
495	Nguyen Hong R	1937	6575750
496	Pham H	1945	6566634
497	Nguyen Huu A	1961	6633394
498	Tran Van T	1956	2102838
499	Truong Trong P	1951	6297731
500	Pham Van H	1950	6644097
501	Vu Chinh H	1967	6276765
502	Hua Van K	1951	6711087
503	Luu Sang S	1948	5001734
504	Nguyen Van S	1948	6663722

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
505	Le Van S	1940	3258805
506	Vo Van D	1958	6649135
507	Nguyen Anh V	1951	5317733
508	Duong Van C	1944	6712467
509	Vu Huong B	1961	6692097
510	Nguyen Van L	1941	865103
511	Nguyen Van T	1955	6765917
512	Hoang Ngoc D	1965	6777561
513	Nguyen Vinh Q	1953	5778332
514	Hoang Duc T	1947	6864726
515	Tran Khac T	1952	6873220
516	Nguyen Dinh D	1948	6874437
517	Tran D	1963	6874511
518	Vo Tan H	1956	6876392
519	Bui Khac M	1947	208
520	Pham Ngoc M	1951	6882160
521	Cao Duc C	1954	2460229
522	Nguyen Luan D	1941	6482819
523	Le Phu T	1949	6875791
524	Tran G	1955	6884641
525	Ho Dang B	1939	6883434
526	Dinh Van N	1968	1961295
527	Tran Khac T	1955	6890533
528	Nguyen Quoc H	1970	3393874
529	Dang The D	1954	6893849
530	Huynh Luu H	1950	381913
531	Chu Khac X	1942	6894093
532	Le Van Q	1941	6888348
533	Ha Van C	1957	6901797
534	Huynh Huu D	1960	6900636
535	Tran Van C	1958	6915441
536	Huynh Cong N	1949	6908661
537	Ngo Van N	1945	5124747
538	Le Doan T	1947	3762790
539	Luong Hai D	1953	7080743
540	Le Van M	1948	7046629
541	Dang Ngoc T	1961	7093044
542	Truong Tuan K	1958	7096111
543	Ngo Thanh S	1940	2032597

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
544	Giang Khai S	1951	7092448
545	Le Van N	1960	5595276
546	Nguyen Van S	1955	7110665
547	Van Tien H	1959	6026856
548	Lam Hung D	1956	5578413
549	Ding Van H	1946	7194119
550	Chung A	1948	7178157
551	Nguyen Van T	1955	7173145
552	Nguyen Van P	1947	1664000
553	Dai Van U	1948	7181945
554	Tran T	1941	7173733
555	Pham Tri T	1943	5292595
556	Ta Quang T	1957	7149911
557	Phan Trong L	1946	6756552
558	Tran Van S	1944	7067524
559	Nguyen Van M	1961	5062957
560	Nguyen Van T	1952	5245951
561	Vu Van D	1948	7136039
562	Nguyen Ngoc T	1958	5334631
563	Huynh Van H	1966	7149114
564	Truong Cong B	1951	7135204
565	Le Van C	1974	1822476
566	Nguyen Van H	1962	3493671
567	Tran Van T	1967	7095651
568	Do Xuan V	1957	7133702
569	Le Huu Ch	1940	7140500
570	Nguyen Thanh K	1962	4434630
571	Giap Van P	1952	9919651
572	Duong The P	1957	3321081
573	Nguyen Huy L	1958	7141762
574	Nguyen Van L	1960	7134384
575	Dinh Van H	1955	7065777
576	Dinh Trung Q	1953	3851435
577	Chau Cam P	1950	7175877
578	Tran Van N	1961	7246291
579	Vu Van K	1965	7070515
580	Hoang Duc T	1960	3883939
581	Ho T	1959	5713930
582	Nguyen Cong T	1973	7238916

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
583	Nguyen Duc H	1940	7265077
584	Tran Huu T	1944	7263139
585	Hoang Viet H	1950	4609545
586	Luong Cam T	1940	7245024
587	Nguyen Ba T	1958	7246707
588	Huynh H	1948	2651543
589	Vu Ngoc H	1941	7236327
590	Nguyen Huu H	1957	4083662
591	Nguyễn Văn T	1969	7453530
592	Nguyễn Việt T	1952	7455668
593	Nguyễn Văn T	1960	7441587
594	Hoàng Văn H	1944	7445433
595	Võ Văn L	1959	7443728
596	Đào Van K	1952	7443728
597	Danh Q	1946	6033599
598	Trần văn T	1944	7422084
599	Nguyễn Thọ H	1941	7424224
600	Vo Hoang K	1971	7425331
601	Le hoang M	1949	7425331
602	Le Van H	1964	7424907
603	Thai Hữu T	1950	7423952
604	Đặng Ngọc N	1943	1706371
605	Seng Seang K	1954	7431207
606	Nguyễn quốc H	1966	7433511
607	Khuất đặng T	1955	7425046
608	Bùi Việt H	1952	2362021
609	Le Xuân H	1963	7438843
610	Phan Van K	1943	7438783
611	Bùi Văn T	1963	7438495
612	Le Văn Q	1974	6986917
613	Nguyễn Văn X	1954	7279411
614	Nguyễn Văn H	1947	6824074
615	Đặng Văn T	1958	7455337
616	Nguyễn Ke L	1964	7433875
617	Danh Q	1974	6033599
618	Dao Văn K	1952	7443728
619	Vo Văn Loi	1959	7446301
620	Hoàng Văn H	1944	7445433
621	Nguyễn Văn T	1960	7441587

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
622	Nguyễn Văn T	1945	7415435
623	Mai Xuân K	1943	7411568
624	Harrison B	1962	7413892
625	Nguyễn khắc T	1952	4756160
626	Nguyễn Duy T	1953	7405015
627	Nguyễn Ngọc D	1949	7405153
628	Nguyễn Ngọc L	1931	7402119
629	Trần Văn D	1950	7402122
630	Nguyễn Trọng T	1956	7391265
631	Phùng Xuân M	1955	7393683
632	Nguyễn Quốc H	1957	7380932
633	Phạm Văn N	1951	7290424
634	Diệp Văn D	1961	3290179
635	Nguyễn Thanh S	1951	6489642
636	Trần Đình C	1940	3789683
637	Chea Sam O	1958	7297401
638	Trần Văn T	1957	5881326
639	Võ Thành G	1927	7294527
640	Dương Hoà N	1959	7294554
641	Phạm Thái B	1967	7306126
642	Tô Văn C	1940	4393651
643	Phạm Văn H	1955	4099037
644	Huỳnh Văn T	1953	4024464
645	Châu Hồng V	1960	6117439
646	Lưu Phúc T	1960	7294272
647	Dương Công H	1957	58999
648	Nguyễn Viết Đ	1953	1742743
649	Chiêu Quốc B	1963	7319180
650	Nguyễn Văn D	1949	7319284
651	Nguyễn Hữu S	1954	7325229
652	Lê Việt T	1954	4535626
653	Nguyễn Văn D	1944	7325366
654	Phạm Ngọc H	1953	7374521
655	Nguyễn Huy Đ	1959	2108904
656	Trần Văn N	1946	7370576
657	Nguyễn Văn Đ	1946	7377044
658	Trần Văn S	1956	7378924
659	Đặng S	1956	7379688
660	Đinh Văn C	1956	7369220

STT	Họ và tên	Năm sinh	IDMEDIC
661	Nguyễn Văn C	1953	7383404
662	Lê Tuấn H	1949	7384101
663	Đỗ Văn Q	1959	7342038
664	Văn Tất C	1966	6776985
665	Nguyễn Văn H	1941	7355135
666	Phan Văn V	1941	7357115
667	Trương Văn O	1945	7297222
668	Nguyễn Văn T	1961	7358887
669	Trần C	1955	7359139
670	Trần T	1934	6268476
671	Phan Thanh P	1967	7361416
672	Nguyễn Văn T	1945	1407682
673	Trần Việt H	1964	7367084
674	Dương Văn X	1960	7326344
675	Phạm Đức N	1950	7317041
676	Nguyễn Văn T	1966	7334284
677	Trương Văn H	1950	5941795
678	Nguyễn Trí V	1955	7335932
679	Lương X	1939	7343558
680	Lê Hồng N	1955	3221315
681	Nguyễn Văn V	1955	7346407
682	Liêu P	1952	7349389
683	Quách T	1954	2732053
684	Đặng Ngọc T	1957	7350852
685	Bùi Thanh B	1958	7352281

PHỤ LỤC 4

THAM SỐ PHÁT TRIỂN MÔ HÌNH CART TRONG NGHIÊN CỨU

Hàm phát triển mô hình CART trên ngôn ngữ phân tích thống kê R. Sử dụng hàm “rpart” thuộc package “rpart”. Biến số phụ thuộc là “benh” ứng với các trường hợp UT TTL được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh. Các biến số tham gia chẩn đoán “.” gồm tất cả các biến lâm sàng, cận lâm sàng được mô tả. Độ sâu “maxdepth” = 3 ứng với 3 tầng của cây chẩn đoán. Số quan sát nhỏ nhất ở nhánh cuối “minbucket” = 5 ứng với cỡ mẫu ở nhóm nhỏ nhất được phân loại nguy cơ UT TTL. Phương pháp phân lớp ứng với biến phụ thuộc nhị giá để xác định tình trạng UT TTL. Tiêu chí xác định điểm cắt dựa trên tiêu chí về thông tin “information:”. Tham số mức độ phức tạp của mô hình “cp”=0.01. Thực hiện xác thực chéo Cross-validation 10 lần ứng với tham số “xval”=10.

```
cohort2_cart <- rpart(benh~ . , ~
+ data = cohort2, ~
+ xval=10, ~
+ cp=0.01, ~
+ maxdepth = 3, ~ # Set maximum tree depth
+ minbucket=5, ~
+ method = "class", ~ # Return classifications instead of probs
+ parms = list(prior = c(.4,.6), split = "information")
+ )
```