

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÊ PHÚC LIÊN

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

Ngành: Ngoại thận và tiết niệu

Mã số: 62720126

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2022

Công trình được hoàn thành tại:

Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. TRẦN LÊ LINH PHƯƠNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường
hợp tại: Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lí do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là loại ung thư thường gặp thứ hai ở nam giới trên toàn thế giới và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ năm theo số liệu năm 2020. Người châu Á, người Mỹ gốc Á và người Mỹ có nguy cơ mắc bệnh thấp nhất nhưng tỉ lệ bệnh ngày càng gia tăng trong dân số do tuổi thọ ngày càng tăng. Theo số liệu năm 2020, tỉ lệ mắc bệnh là 22.58/100.000 người và đứng hàng thứ năm trong ung thư của nam giới. Đây là một bệnh lý rất khó dự đoán với tỉ lệ tiến triển bệnh từ rất chậm cho đến rất nhanh, một số bệnh nhân có diễn tiến bệnh nhanh, xâm lấn vỏ bao, di căn, thậm chí tử vong. Vì vậy một thử thách trong việc chẩn đoán là quyết định thời điểm và chọn lựa bệnh nhân để sinh thiết TTL. Việc sử dụng PSA để tầm soát bệnh đã giúp phát hiện bệnh sớm, làm giảm tỉ lệ UTTTL tiến triển xa, giảm tỉ lệ tử vong do UTTTL và cải thiện chất lượng cuộc sống nhưng độ đặc hiệu của xét nghiệm này không cao do ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bệnh lý khác. Chi phí cho việc chẩn đoán quá mức cũng như những tổn hại liên quan đến điều trị quá sớm đã đặt ra một nhu cầu là phải có một xét nghiệm tầm soát ung thư với độ đặc hiệu cao hơn PSA. Xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu đã được nghiên cứu và phát triển cũng như FDA công nhận với độ đặc hiệu trên 50% so với các chất đánh dấu sinh học khác. Tại Việt Nam cho đến nay, vẫn chưa có báo cáo nào đánh giá về vai trò của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt và khả năng thay thế hoặc hỗ trợ của xét nghiệm PCA3 so với xét nghiệm PSA toàn phần trong máu. Trước nhu cầu cấp thiết phải có một xét nghiệm tầm soát đặc hiệu hơn, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu *“Đánh giá vai trò của xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt”*.

2. Mục tiêu nghiên cứu

- Xác định giá trị của xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu để quyết định sinh thiết trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.
- Xây dựng mô hình dự đoán ung thư tuyến tiền liệt của PCA3, PSA và các yếu tố phối hợp.

3. Những đóng góp mới của luận án

- Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về vai trò của xét nghiệm PCA3/nước tiểu trong quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.
- Đây cũng là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam sử dụng phối hợp các yếu tố trong chẩn đoán như tuổi, tiền căn sinh thiết TTL, PSA, khám trực tràng, kích thước tuyến tiền liệt, và PCA3 để thiết lập toán đồ dự đoán ung thư tuyến tiền liệt.
- Nghiên cứu của chúng tôi đề xuất phác đồ hướng dẫn sinh thiết cho hai trường hợp sinh thiết lần đầu và sinh thiết lại.
- Nghiên cứu của chúng tôi cũng tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về vai trò của chất đánh dấu sinh học trong chẩn đoán UTTTL.

4. Bố cục luận án

Luận án được viết 122 trang bao gồm: phần mở đầu và mục tiêu nghiên cứu 3 trang, tổng quan tài liệu 31 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 12 trang, kết quả nghiên cứu 43 trang, bàn luận 30 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang. Luận án có 50 bảng, 30 biểu đồ, 9 hình, 3 sơ đồ, 132 tài liệu tham khảo (3 tài liệu tiếng Việt và 129 tài liệu tiếng Anh).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Chương trình tầm soát UTTTL bằng PSA/máu đã được các hiệp hội Niệu khoa hay ung thư trên thế giới sử dụng với nhiều tiêu chí khác nhau tùy thuộc vào tỉ lệ hiện mắc hay tùy theo chủng tộc, tuy nhiên đều khuyến cáo tầm soát có chọn lọc dựa trên từng cá nhân.

Theo các hướng dẫn về chẩn đoán UTTTL cho đến nay thì khám trực tràng, PSA toàn phần/máu, PSA tự do/máu, mật độ PSA, tốc độ tăng PSA được dùng để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt nhưng độ đặc hiệu không cao. Gen PCA3 được công bố lần đầu vào năm 1990 và FDA công nhận xét nghiệm PCA3/nước tiểu vào năm 2006 và kể từ đó, PCA3 được nghiên cứu và đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán trong nhiều khuyến cáo điều trị.

Một nghiên cứu gộp từ 24 nghiên cứu về PCA3 cho thấy PCA3 có khả năng chẩn đoán chính xác hơn PSA với diện tích dưới đường cong AUC dao động từ 0.57-0.87. Dữ liệu của nghiên cứu cũng ghi nhận về khả năng chẩn đoán chính xác của PCA3 tốt hơn PSA trong dân số vùng xám (dân số có PSA từ 4-10ng/ml).

Các kỹ thuật dùng để đo điểm số của PCA3 cho đến nay là xét nghiệm uMP3, kỹ thuật khuếch đại trình tự axit nucleic, qui trình phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực (real time RT-PCR) và kỹ thuật khuếch đại qua trung gian chuyển mã (TMA). Ngưỡng PCA3 thường sử dụng là 35 với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chênh lần lượt là 58%, 72% và 3,6% trong nhiều nghiên cứu với kỹ thuật TMA. Nghiên cứu gộp cũng cho thấy các kỹ thuật xét nghiệm có hiệu quả tương đương nhau nhưng ngưỡng PCA3 của kỹ thuật real time RT-PCR thường cao hơn các kỹ thuật khác.

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

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

2.2. Đối tượng nghiên cứu

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

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2015.

Bệnh nhân từ đủ 40 tuổi trở lên.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Có hồ sơ bệnh án ghi chép đầy đủ và lưu tại bệnh viện.

Bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt từ 6 mẫu trở lên.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không đủ thông tin để thu thập số liệu.

Số mẫu sinh thiết tuyến tiền liệt < 6 .

Mẫu nước tiểu không được chuyển đến phòng xét nghiệm trong vòng 24h hoặc không được lưu trữ ở nhiệt độ quy định 4°C .

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2015.

2.4. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu tối thiểu được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho một tỉ lệ:

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

- N: cỡ mẫu tối thiểu
- Sai lầm loại 1 (α) là 0.05, sai lầm loại 2 (β) là 0.01.
- p: Độ đặc hiệu hy vọng của xét nghiệm
- q: độ đặc hiệu của PSA để so sánh là 30.8%
- $r = p+q/2$

Theo y văn, Tỉ lệ UTTL theo nghiên cứu trong nhóm PSA >10ng/ml là 50% do đó chúng tôi lấy trị số 50% là độ đặc hiệu hy vọng cho xét nghiệm PCA3 nghiên cứu. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu để đạt độ đặc hiệu hy vọng là 135 trường hợp.

2.5. Liệt kê và định nghĩa các biến số

Các biến số nghiên cứu được định nghĩa và liệt kê chi tiết.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1. Phương pháp tiến hành

Bước 1: Chuẩn bị bệnh nhân tại khoa lâm sàng

- Khám lâm sàng từng trường hợp ghi nhận
 - Họ tên, tuổi.
 - Tiền căn gia đình: bướu lành TTL, ung thư TTL.
 - Tiền căn bản thân: các bệnh lý về TTL, phẫu thuật và thủ thuật liên quan đến TTL.
 - Lý do nhập viện
 - Khám trực tràng: ghi nhận các thông số của tuyến tiền liệt.
- Xét nghiệm PSA toàn phần/máu.

- Xét nghiệm PSA tự do trong máu khi PSA toàn phần từ 4-10 ng/ml.
- Siêu âm tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng ghi nhận: thể tích tuyến tiền liệt, kích thước thùy giữa tuyến tiền liệt
- Siêu âm bụng ghi nhận: các bất thường đường tiết niệu và thể tích nước tiểu tồn lưu.
- Các xét nghiệm trước sinh thiết: Tổng phân tích nước tiểu, công thức máu, đông máu toàn bộ.

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

Bước 3: Lấy nước tiểu để làm xét nghiệm PCA3

- Xoa bóp tuyến tiền liệt (3 lần/thùy)
- Lấy 20-30ml nước tiểu sau khi xoa bóp tuyến tiền liệt
- Lấy 2,5ml nước tiểu vào ống bảo quản và chuyển ngay đến phòng thí nghiệm.

Quy trình xử lý bao gồm:

Quy trình xử lý nước tiểu và tinh sạch RNA

Bước 1: Xử lý mẫu nước tiểu

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

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

Bước 2: Tách chiết RNA

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

Quy trình phiên mã ngược (RT-PCR)

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

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

- Sử dụng nhiệt độ lai là 58°C với nồng độ mỗi 150nM đối với PSA và 350nM với PCA3

- Sử dụng 2 hỗn hợp amplicon có nồng độ là 103 và 105 bản sao/phản ứng gồm amplicon PSA và amplicon PCA3 theo tỉ lệ 1:1.
- Thành phần phản ứng: Apta Taq 5 µl, cDNA 5 µl, PCA3-F2 (25 µM) 0,35 µl, PCA3-R1 (25 µM) 0,35 µl, PCA3 probe (10 µM) 0,5 µl, PSA-F1 (25 µM) 0,15 µl, PSA-R1 (25 µM) 0,15 µl, PSA probe (10 µM) 0,5 µl, H₂O cho đủ thể tích 25 µl.
- Chu trình nhiệt: 95°C trong 20 giây, 58°C trong 1 phút; 40 chu kỳ.
- Dãy nồng độ thiết lập đường chuẩn:
 - PCA3: 102, 103, 104,105 bản sao/phản ứng
 - PSA: 102, 103, 104,105 bản sao/phản ứng
- Điểm số PCA3 được tính dựa trên tỉ lệ với hàm lượng mARN của PSA theo công thức $\frac{[\text{mARN của PCA3}]}{[\text{mARN của PSA}]} \times 1000$
- Toàn bộ qui trình thực hiện trên máy Biosystems™ StepOne Real-time PCR System

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

2.6.5. Dữ liệu nghiên cứu

2.6.5.1. Thu thập dữ liệu

Tác giả thu thập thông tin trước khi sinh thiết, kết quả sinh thiết theo bảng thu thập số liệu chi tiết.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Tác giả thực hiện hai cách phân nhóm bệnh nhân: theo tiền căn sinh thiết tuyến tiền liệt và theo trị số PSA

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

Số liệu được xử lý theo nguyên tắc thống kê y học, nhập số liệu và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.

- Sự tương quan giữa các biến độc lập được thực hiện bằng phép kiểm:
 - Phép kiểm T-Student để so sánh 2 trung bình
 - Phép kiểm χ^2 để khảo sát tương quan giữa 2 yếu tố độc lập
 - Phép kiểm gamma của Goodman và tau-b của Kendall để kiểm định mối liên hệ giữa hai biến thứ bậc
- Tính diện tích dưới đường cong AUC của các phương pháp chẩn đoán bằng đường cong ROC
- Công thức Youden index để tính ngưỡng tối ưu của PCA3
- Tính tỉ lệ tránh sinh thiết bằng công thức :

Tỉ lệ tránh sinh thiết = (số dương giả của PSA – số dương giả của PSA đối với PCA3 hay PSAD hay tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần) / số dương giả của PSA

- Xây dựng phương trình hồi qui binary logistic đa biến tối ưu, vận dụng mô hồi qui binary logistic đa biến tối ưu để dự đoán tiên lượng UTtTL.
- Xây dựng toán đồ dự đoán bằng cách sử dụng công cụ SAS PROC SGPLOT
- Ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0.05$

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo Đức trong Nghiên Cứu Y Sinh Học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2015 tại bệnh viện Đại học Y Dược TpHCM, có 224 trường hợp thỏa các tiêu chí chọn bệnh và không thuộc nhóm loại trừ. Số trường hợp này thỏa điều kiện chọn mẫu đã nêu ở trên. Số lượng dân số nghiên cứu vượt cỡ mẫu tối thiểu 89 trường hợp.

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Bảng 3.1: Phân bố tuổi của dân số nghiên cứu và trong nhóm ung thư và không ung thư

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

Lí do nhập viện được ghi nhận bao gồm tiểu khó, tiểu gắt buốt, sốt, PSA cao, trong đó PSA cao chiếm 96.9%.

Về tiền căn bản thân thì có 48 trường hợp (21.4%) đã có tiền căn sinh thiết tuyến tiền liệt trước đó.

Bảng 3.2: Đặc điểm về thể tích tuyến tiền liệt của dân số nghiên cứu

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

Nghiên cứu ghi nhận 30.8% dân số nghiên cứu có kết quả sinh thiết là ung thư tuyến tiền liệt.

Bảng 3.3: Giá trị của phương pháp chẩn đoán UT TTL

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)	DOR
Khám TT	49,27%	90,97%	70,83%	80,16%	5,46	0,56	9,75
PSA toàn phần (ngưỡng 4ng/ml)	100%	3,87%	31,65%	0%	11,5	0	x
Mật độ PSA (ngưỡng 0.15)	100%	20%	35.75%	0%	0.56	0	x
PCA3 (ngưỡng 55.55)	62.32%	86.45%	67.19%	83.75%	4,59%	0,436%	10,5

Bảng 3.4: Giá trị của các phương pháp chẩn đoán UTTL theo từng nhóm giá trị PSA

	PSA < 4ng/ml	PSA từ 4-10ng/ml	PSA từ 10-20ng/ml	PSA > 20ng/ml
n	6	55	71	92
Không ung thư	6	53	61	35
Ung thư	0	2	10	57
AUC của PSA	-	0.5	0.434	0,751
AUC của mật độ PSA	-	0.651	0.569	0.743
AUC của khám TT	-	0.462	0.617	0.743
AUC của phần trăm PSA tự do	-	0,736	-	-
AUC của PCA3	-	0.495	0.614	0.81

Bảng 3.5: Giá trị của các phương pháp chẩn đoán UTTL theo tiền căn sinh thiết

	n	Không ung thư	Ung thư	AUC của PSA	AUC của mật độ PSA	AUC của khám TT	AUC của PCA3
Nhóm sinh thiết lần đầu	176	121	55	0.512	0.409	0.74	0.756
Nhóm sinh thiết lần 2	48	34	14	0.54	0.368	0.55	0.697

Tác giả đã tìm mô hình hồi qui đa biến có độ chính xác cao nhất như tuổi, PSA, khám TT, thể tích TTL, tiền căn sinh thiết và điểm số PCA3 là 55.55 và từ đó vẽ nên toán đồ dự đoán khả năng UTTL với diện tích dưới đường cong AUC là 0.851.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về tuổi

Tuổi là một yếu tố nguy cơ của UTTL. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trong nhóm ung thư và không ung thư được ghi nhận. Tuổi trung bình (68.54 ± 10.059) của mẫu nghiên cứu cũng tương tự với các tác giả khác.

4.2. Bàn luận về thể tích tuyến tiền liệt

Tỉ lệ ung thư tăng ở nhóm bệnh nhân có thể tích tuyến tiền liệt nhỏ hơn 35ml và tỉ lệ ung thư thấp hơn ở bệnh nhân có thể tích bướu lớn hơn 35ml. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu về PCA3 và UTTL của các tác giả khác trên thế giới đều cho thấy thể tích tuyến tiền liệt trong nhóm ung thư hầu hết đều nhỏ hơn trong nhóm không có UTTL (46.83 so với 48.68) nhưng đa số không có ý nghĩa thống kê.

4.3. Giá trị chẩn đoán của phương pháp khám TT

Khám TT là phương pháp chẩn đoán khá chủ quan, phụ thuộc hoàn toàn vào kinh nghiệm của thầy thuốc. Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường khi khám TT của nghiên cứu chúng tôi tương đương với các tác giả khác tuy nhiên diện tích dưới đường cong AUC (0.701) cao hơn có thể là do giá trị trung bình của PSA cao hơn.

4.4 Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm PSA toàn phần

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ PSA phụ thuộc vào tuổi và thể tích tuyến tiền liệt. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trị số PSA toàn phần trong máu giữa hai nhóm UTTTL và không có UTTTL cũng được ghi nhận. Giá trị PSA 4 ng/ml được sử dụng trong các hướng dẫn điều trị với độ nhạy của các nghiên cứu thay đổi từ 61-95%, và độ đặc hiệu thấp từ 7-47%, AUC dao động từ 0,5115-0,7243. Khi phân tích từng nhóm PSA khác nhau, chúng tôi nhận thấy giá trị chẩn đoán và độ tin cậy của PSA cao nhất với điểm cắt là 20 ng/ml.

4.5. Giá trị chẩn đoán của mật độ PSA (PSAD)

Ngưỡng 0.15 được sử dụng trong nhiều nghiên cứu và hướng dẫn điều trị. Giá trị trung bình của mật độ PSA trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn so với tác giả khác là do trung bình PSA của dân số nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Mật độ PSA có hiệu quả chẩn đoán tương đối tốt trong nhóm PSA từ 4-10ng/ml (AUC = 0.651).

4.6. Giá trị chẩn đoán của tỉ lệ phần trăm PSA tự do trên PSA toàn phần

PSA tự do chỉ được sử dụng khi PSA toàn phần từ 4-10ng/ml để chọn lựa sinh thiết tuyến tiền liệt. Giá trị chẩn đoán của tỉ lệ phần trăm PSA tự do trên PSA toàn phần cao hơn các nghiên cứu khác do

số lượng BN trong nhóm này không cao tuy nhiên độ đặc hiệu thấp (8.5%) nên cần có một xét nghiệm có độ đặc hiệu cao hơn.

4.7. Giá trị chẩn đoán của PCA3

Chúng tôi ghi nhận điểm số PCA3 hoàn toàn độc lập với thể tích tuyến tiền liệt (hệ số $r = 0,132$, $p = 0,049$, độ tin cậy 95%) không giống như PSA. Ngưỡng của điểm số PCA3 vẫn còn khá tranh cãi. Một số nghiên cứu sử dụng ngưỡng $\text{PCA3} \geq 35$, trong khi số khác sử dụng giá trị ≤ 35 . Trong đa số các nghiên cứu về PCA3 hiện nay, PCA3 đều có diện tích dưới đường cong AUC cao hơn PSA toàn phần, chứng tỏ PCA3 được chứng minh tốt hơn PSA trong việc chẩn đoán UTTTL. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, diện tích dưới đường cong AUC của PSA khá cao và cao hơn AUC của PCA3, điều này là do mẫu nghiên cứu của chúng tôi có gần 50% bệnh nhân có trị số PSA cao $> 20 \text{ ng/ml}$ (92/224 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 44,64%) và trung bình PSA của mẫu nghiên cứu cũng cao so với các nghiên cứu so sánh khác (38,33 ng/ml). Tuy nhiên khi so sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của PSA ta nhận thấy với ngưỡng 4ng/ml, độ nhạy rất cao nhưng độ đặc hiệu rất thấp, trong khi đó độ đặc hiệu của PCA3 ở ngưỡng 35 cũng có trị số cao trên 50%.

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

Giá trị PCA3 theo từng nhóm PSA

Nhóm PSA > 20ng/ml:

Giá trị chẩn đoán của PCA3 rất tốt trong nhóm bệnh nhân có PSA > 20ng/ml (AUC = 0,810) cao hơn cả PSA, nguy cơ lỗi sinh thiết dương tính tăng 4,79, tỉ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng PCA3 là 85,71%. và PCA3 lại được chứng minh hoàn toàn độc lập với thể tích tuyến tiền liệt.

Như vậy trong những trường hợp bệnh nhân có PSA > 20 ng/ml, có thể tích tuyến tiền liệt lớn PCA3 là xét nghiệm rất đáng tin cậy để quyết định sinh thiết tuyến tiền liệt.

Nhóm PSA từ 4-10ng/ml: PCA3 hoàn toàn độc lập với thể tích tuyến tiền liệt nên không gặp khó khăn khi sử dụng điểm số PCA3 trong trường hợp tuyến tiền liệt quá lớn. Nhiều nghiên cứu cho thấy ngưỡng PCA3 là 35 có độ chính xác cao hơn tỉ lệ giữa phần trăm PSA tự do và PSA toàn phần với ngưỡng là 25%. Đối với nghiên cứu của chúng tôi, có 55 bệnh nhân có PSA từ 4-10ng/ml, và AUC của PCA3, PSA toàn phần, tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần và mật độ PSA lần lượt là 0,495; 0,5; 0,736; 0,651. Giá trị tiên đoán kết quả sinh thiết của tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể là do các nghiên cứu khác quyết định sinh thiết với PSA > 4 ng/ml, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các trường hợp sinh thiết trong nhóm PSA từ 4-10ng/ml có tỉ lệ phần trăm PSA tự do trên PSA toàn phần < 15%. Giá trị tiên đoán dương tính của PCA3 trong nghiên cứu của chúng tôi rất thấp có thể là do cỡ mẫu và tỉ lệ sinh thiết dương tính thấp 2/55 chiếm 3,63%. Tuy nhiên một chỉ số khả quan trong nghiên cứu của chúng tôi là nếu sử dụng thêm PCA3 thì số trường hợp tránh sinh thiết là 92,16% trong khi đó chỉ bỏ sót 3,63% sinh thiết dương tính.

Nhóm PSA từ 10-20ng/ml: Chúng tôi không tìm được các nghiên cứu về PCA3 tập trung vào nhóm PSA từ 10-20 ng/ml, tuy nhiên từ các số liệu của chúng tôi cho thấy đây lại là nhóm có giá trị tiên đoán dương tính của PSA là thấp nhất 0,434. Ngoài ra đây là nhóm lại không sử dụng thêm được các xét nghiệm khác để hỗ trợ chẩn đoán như tỉ lệ PSA tự do trên PSA toàn phần hay mật độ PSA. Giá trị tiên đoán dương tính của PCA3 trong nhóm này cao hơn hẳn PSA, $AUC = 0,614$, nguy cơ các lỗi sinh thiết dương tính cao hơn 2,5 lần, và tỉ lệ tránh được sinh thiết khi sử dụng thêm xét nghiệm PCA3 là 79,66%. Tuy kết quả này chưa phải là quá khả quan nhưng cho thấy PCA3 cũng là xét nghiệm hỗ trợ trong quyết định sinh thiết ở nhóm bệnh nhân có PSA từ 10-20 ng/ml khi giá trị chẩn đoán của PSA khá thấp.

PCA3 làm giảm tỉ lệ sinh thiết không cần thiết

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

Giá trị của PCA3 trong nhóm sinh thiết lần đầu

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

0,409; 0,512. Khi sử dụng ngưỡng PCA3 là 55,5, tỉ lệ tránh sinh thiết là 87,29%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự, có 36 bệnh nhân có PCA3 > 100 tuy nhiên có tới 25% (9/36) bệnh nhân có kết quả sinh thiết âm tính. Chưa có một lý giải rõ ràng về hiện tượng này, tuy nhiên có một giải thích có thể chấp nhận được là do có thể sinh thiết bỏ sót vùng ung thư. Để loại bỏ khả năng này, cần có nghiên cứu theo dõi các trường hợp này và sinh thiết lại vài tháng sau đó nếu PCA3 vẫn tiếp tục cao trên 100 và cần nghiên cứu có số lượng lõi sinh thiết nhiều hơn.

Giá trị của PCA3 trong trường hợp sinh thiết lại

Bằng chứng từ các nghiên cứu ở châu Âu và Mỹ đã cho thấy PCA3 ở bất cứ ngưỡng nào đều giúp tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTTTL ở bệnh nhân đã từng có sinh thiết tuyến tiền liệt trước đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị chẩn đoán của PCA3 trong nhóm sinh thiết lại thấp hơn so với trong nhóm sinh thiết lần đầu (AUC = 0,697) tuy nhiên vẫn cao hơn các xét nghiệm khác như mật độ PSA và PSA toàn phần và tỉ lệ tránh sinh thiết vẫn cao 80,65%.

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

Khả năng tiên lượng độ ác tính của PCA3 cũng đã được nghiên cứu nhưng kết quả vẫn còn bàn cãi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, PCA3 cũng không có khác biệt giữa hai nhóm Gleason > 7 và < 7, điều đó chứng tỏ PCA3 không dùng để tiên lượng mức độ ác tính trong ung thư TTL.

Tuy nhiên PCA3 thấp có ý nghĩa trong tiên lượng UTTTL có nguy cơ thấp khi đánh giá UTTTL theo tiêu chuẩn Epstein, PCA3 có

ý nghĩa trong việc tiên lượng độ ác thấp (bướu giới hạn trong tuyến tiền liệt, Gleason 4 hay 5, thể tích bướu $<0,5\text{cm}^3$).

Giá trị của PCA3 trong các toán đồ tiên lượng

PCA3 được chứng minh là một yếu tố tiên lượng độc lập trong việc phát hiện UTTTL và nhiều tác giả đã phát triển đồ bằng cách đưa xét nghiệm này vào các biến số khác bao gồm tuổi, PSA, khám TT, thể tích tuyến tiền liệt và tiên căn sinh thiết với AUC từ 0.715-0.873.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, do sử dụng bộ kit khác để phát hiện điểm số PCA3 và theo tính toán ở trên, ngưỡng tối ưu của PCA3 là 55,5. Do đó chúng tôi đã xây dựng mô hình hồi qui đa biến với các biến số như tuổi, tiên căn sinh thiết, thể tích tuyến tiền liệt, PSA toàn phần, PCA3, kết quả khám TT và so sánh với mô hình chuẩn không có PCA3, chúng tôi nhận thấy mô hình dự đoán có độ chính xác cao nhất với ngưỡng PCA3 bằng 55,5. So sánh với độ chính xác của xét nghiệm PCA3 việc sử dụng toán đồ có PCA3 với ngưỡng 55,5 giúp làm tăng diện tích dưới đường cong AUC từ 0,767-0,851, tăng 11%.

Giá trị của PCA3 trong theo dõi chủ động

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

Nếu sử dụng thêm MRI đa thông số cùng với điểm số PCA3 cũng có thể cải thiện tiên lượng của UTTTL. Trong một nghiên cứu gồm 470 bệnh nhân được điều trị bằng theo dõi chủ động hay có kết quả sinh thiết âm tính, chỉ có các yếu tố như tuổi, MRI đa thông số và

điểm số PCA3 mới có thể tiên lượng sự hiện diện của UTTTL trên kết quả sinh thiết. Hơn nữa, không có bệnh nhân nào có kết quả MRI đa tham số âm tính và điểm số PCA3 bình thường có UTTTL, điều này có thể đưa ra một hướng dẫn điều trị là đối với những bệnh nhân có hai loại xét nghiệm này âm tính thì chưa cần phải chỉ định sinh thiết.

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

Theo nhiều nghiên cứu cho thấy PCA3 có độ chính xác cao hơn phần trăm PSA tự do trong việc tiên lượng kết quả sinh thiết.

Diện tích dưới đường cong AUC của PCA3 trong nghiên cứu này thấp hơn AUC của PHI (0,66 so với 0,71) tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê và PCA3 và PHI là các yếu tố tiên lượng độc lập với UTTTL. Các tác giả kết luận rằng PCA3 và PHI ưu việt hơn PSA, phần trăm PSA tự do và TMPRSS2:ERG và nhấn mạnh rằng sự kết hợp của PCA3 và PHI làm tăng độ chính xác của chẩn đoán. PCA3 còn có độ đặc hiệu cao hơn PHI và TMPRSS2:ERG (33,8% của PCA3 so với 21,3% của PHI và 10,3% của TMPRSS2:ERG) ở độ nhạy tương ứng 90%.

Diện tích dưới đường cong AUC của TMPRSS2:ERG thấp hơn của PCA3 (0,59 so với 0,72) nhưng TMPRSS2:ERG lại giúp tiên lượng được điểm Gleason ≥ 7 và giai đoạn bướu T3-T4 trong khi PCA3 thất bại trong việc tiên lượng này.

Một mô hình hồi qui logistic được gọi tên là Mi-Prostate Score (MiPS) kết hợp PSA, TMPRSS2:ERG và PCA3 để tiên lượng khả năng UTTTL và độ ác tính của ung thư trên kết quả sinh thiết. Nghiên cứu cho thấy MiPS có AUC cao hơn AUC của PSA toàn phần trong việc tiên lượng UTTTL (0,693 so với 0,585; $p < 0,001$) hay

điểm số Gleason cao > 6 (0,729 so với 0,651, $p < 0,001$). MiPS có độ chính xác cao hơn mô hình chỉ có PCA3 và PSA toàn phần.

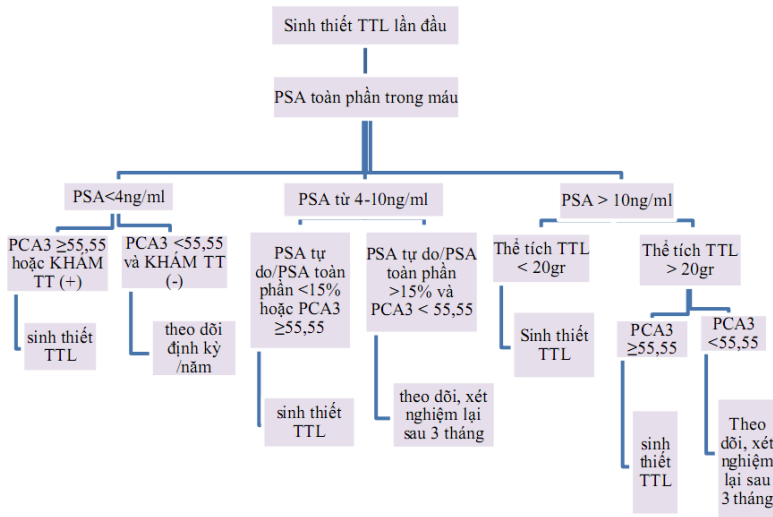
Bàn luận về các qui trình PCR đo điểm số PCA3

Các nghiên cứu về PCA3 trên thế giới hiện nay sử dụng một trong 3 phương pháp để đo điểm số PCA3 như xét nghiệm uMP3, kỹ thuật khuếch đại trình tự axit nucleic; qui trình phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực (q-PCR) và kỹ thuật khuếch đại qua trung gian chuyển mã (TMA) với kit PROGENSA (GenProbe). Ngưỡng PCA3 của nghiên cứu sử dụng qPCR cao hơn so với ngưỡng PCA3 khuyến cáo và sử dụng xét nghiệm PROGENSA nhưng kết quả về hiệu quả của xét nghiệm PCA3 đều không khác nhau có ý nghĩa giữa các nghiên cứu sử dụng các kỹ thuật khác nhau.

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

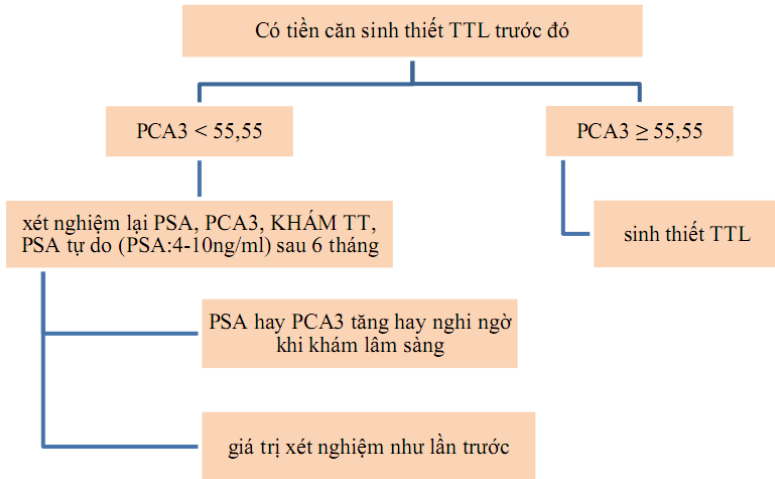
Đối với trường hợp sinh thiết lần đầu

Sơ đồ 1: Phác đồ hướng dẫn sinh thiết TTL

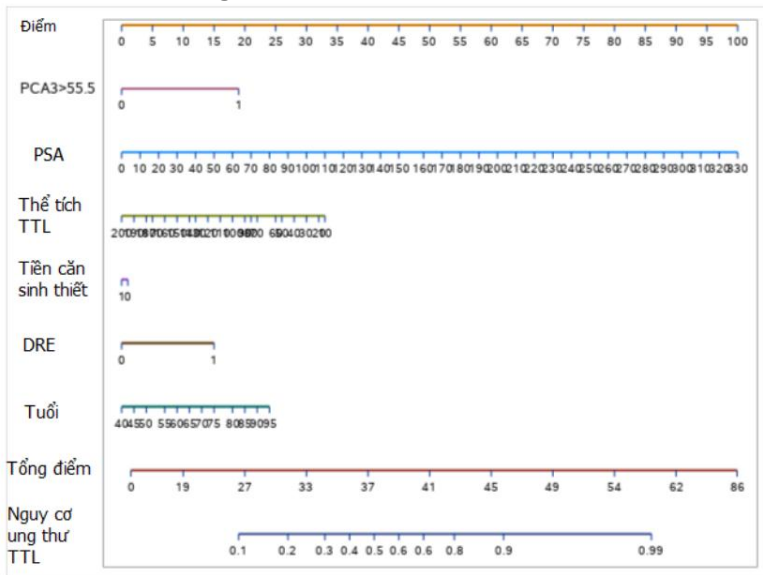


Đối với trường hợp sinh thiết lại

Sơ đồ 2: phác đồ hướng dẫn sinh thiết TTL



Toán đồ dự đoán ung thư TTL:



KẾT LUẬN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Đề xuất phác đồ hướng dẫn sinh thiết cho hai trường hợp sinh thiết lần đầu và sinh thiết lại.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

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

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

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