

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CỦA CHỈ SỐ SỨC KHỎE TUYẾN TIỀN LIỆT TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY VÀ BỆNH VIỆN BÌNH DÂN

Lê Hữu Thuận¹, Ngô Xuân Thái², Thái Minh Sâm^{1,2}, Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng³, Châu Quý Thuận¹,
Hoàng Khắc Chuẩn¹, Thái Kinh Luân², Nguyễn Thành Tuân²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sinh thiết tuyến tiền liệt (TTL) với ngưỡng PSA từ 4 đến 10 ng/mL là một thách thức lớn đối với các nhà lâm sàng do khoảng hai phần ba kết quả sinh thiết là lành tính. Chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt (PHI) qua các nghiên cứu gần đây cho thấy cải thiện đáng kể độ chính xác trong chẩn đoán khi so với tPSA và %fPSA.

Mục tiêu: Mục đích của bài báo này nhằm đánh giá vai trò của PHI trong chẩn đoán ung thư TTL.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tất cả các trường hợp có PSA từ 4 đến 10 ng/ml được khám và sinh thiết tuyến tiền liệt tại bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện Bình Dân. Phương pháp nghiên cứu: cắt ngang mô tả. Biến số nghiên cứu bao gồm: tPSA, freePSA, p2PSA, Gleason score, kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt.

Kết quả: Từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2020 có 113 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu với tuổi trung bình $66 \pm 9,1$; tPSA trung bình $6,5 \pm 1,7$; AUC của PHI là 0,79.

Kết luận: Diện tích dưới đường cong (AUC) của PHI tỏ ra ưu thế hơn so với TotalPSA, độ nhạy của PHI là 85%, độ đặc hiệu 25%.

Từ khóa: ung thư tuyến tiền liệt, chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt

ABSTRACT

INITIAL ASSESSMENT OF THE ROLE OF THE PROSTATE HEALTH INDEX IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER AT CHO RAY HOSPITAL AND BINH DAN HOSPITAL

Le Huu Thuan, Ngo Xuan Thai, Thai Minh Sam, Nguyen Phuc Cam Hoang, Chau Quy Thuan, Hoang
Khac Chuan, Thai Kinh Luan, Nguyen Thanh Tuan

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 25 - No 1 - 2021: 248 - 251

Background: Deciding when to biopsy a man with non-suspicious DRE findings and totalPSA in the 4–10 ng/ml range can be challenging, because two-thirds of such biopsies are typically found to be benign. The Prostate Health Index (phi) exhibits significantly improved diagnostic accuracy for prostate cancer detection when compared to tPSA and %fPSA.

Objective: The purpose of this article is to assess the role of PHI in diagnosing prostate cancer.

Methods: All case with PSA total from 4 to 10ng/ml in Cho Ray Hospital and Binh Dan Hospital. Research methodology: descriptive case study. Study variables include: PSAtotal, freePSA, p2PSA, Gleason score, prostate biopsy result.

Results: The mean age was $66 \pm 9,1$ and the mean PSA was 6.5 ± 1.7 . The AUC of PHI was 0.795.

Conclusion: The AUC to detect aggressive prostate cancer was 0.907. The sensitivity and specificity of PHI was 85% and 27.3%, respectively.

Key words: prostate cancer, prostate health index

¹Bệnh viện Chợ Rẫy ²BMTiết Niệu Học, ĐHY Dược TP. Hồ Chí Minh

³Bệnh viện Bình Dân

Tác giả liên lạc: BS. Lê Hữu Thuận ĐT: 0984514917

Email: thuanhuule@gmail.com

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là bệnh ung thư phổ biến thứ hai trên thế giới, và tỷ lệ mắc mới của nó ở khu vực châu Á-Thái Bình Dương đang ngày càng gia tăng⁽¹⁾. May mắn thay, việc sử dụng nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh như là một công cụ chẩn đoán đã làm tăng tỷ lệ phát hiện UTTTL ở giai đoạn sớm hơn, khi đó việc điều trị bằng các liệu pháp khác nhau có thể kiểm soát đầy đủ quá trình diễn tiến của bệnh. Tuy nhiên, nồng độ PSA trong huyết thanh không phải là một dấu ấn sinh học ung thư lý tưởng, bởi vì nó có thể tăng do nhiều nguyên nhân khác (chẳng hạn như tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và viêm tuyến tiền liệt), do đó PSA không phải là một dấu ấn sinh học đặc hiệu cho ung thư tuyến tiền liệt⁽²⁾. Với các kết quả dương tính giả thu được bằng xét nghiệm PSA trong quá trình sàng lọc, nhiều bệnh nhân phải tiến hành sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn siêu âm qua ngã trực tràng (TRUSPB) không cần thiết, đây là một thủ thuật xâm lấn có thể dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh đáng kể và thậm chí tử vong.

Nhiều phương pháp tiếp cận khác đã được khám phá để cải thiện khả năng của PSA trong việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt, chẳng hạn như sự liên quan của nồng độ PSA với thể tích tuyến tiền liệt (PSA density), tốc độ thay đổi PSA theo thời gian (PSA velocity) và tỷ lệ các dạng PSA không phức tạp khác nhau trong huyết thanh. Một trong những cách tiếp cận gần đây nhất là đo lường PSA isoform, [-2]proPSA (p2PSA) và tổ hợp thuật toán được tính toán từ p2PSA: Prostate Health Index (PHI)⁽³⁾. Năm 2012, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã phê duyệt việc sử dụng PHI trong việc phát hiện PCa ở nam giới trên 50 tuổi với mức PSA huyết thanh từ 2–10 ng/mL và thăm khám trực tràng (DRE) không nghi ngờ⁽⁴⁾. Xác nhận lâm sàng ban đầu của marker ung thư tuyến tiền liệt mới này trong việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt khi so với PSA được thực hiện chủ yếu trên quần thể da trắng⁽⁵⁾. Để xác nhận hiệu quả lâm

sàng của PHI trong một dân số châu Á, mà cụ thể là dân số Việt Nam chúng tôi đã so sánh khả năng của PHI với các dẫn xuất PSA khác trong việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở những bệnh nhân có nồng độ PSA trong huyết thanh từ 4 đến 10 ng/mL.

ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu huyết thanh lưu trữ từ bệnh nhân khám sức khỏe tại bệnh viện Bình Dân và bệnh viện Chợ Rẫy có tổng mức PSA huyết thanh từ 4–10 ng/mL và thăm khám trực tràng không nghi ngờ, sau đó họ được sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn siêu âm qua ngã trực tràng tiêu chuẩn (10 đến 12 mẫu) từ tháng 9/2019 đến tháng 8/2020.

Tiêu chuẩn chọn

Nam giới có nồng độ PSA trong huyết thanh trong khoảng 4–10 ng/mL và kết quả thăm khám trực tràng bằng ngón tay không nghi ngờ được đưa vào nghiên cứu. Sinh thiết ít nhất 10 mẫu mô tuyến tiền liệt.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tiền sử ung thư tuyến tiền liệt đã biết hoặc có tiền sử phẫu thuật tuyến tiền liệt đối với bất kỳ tình trạng tuyến tiền liệt nào.

Bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn đường tiết niệu, bí tiểu cấp tính, sỏi bàng quang, và massage tuyến tiền liệt trong vòng 3 tháng trước khi lấy máu.

Bệnh nhân có tiền sử sử dụng thuốc ức chế reductase 5- hoặc bất kỳ loại thuốc nào khác có đặc tính chống androgenic (chẳng hạn như thuốc chẹn thụ thể androgen, ketoconazole) bất cứ lúc nào trước khi thu thập máu.

Sau khi đã xác định các đối tượng đủ điều kiện, thu thập dữ liệu lâm sàng, mẫu huyết thanh thu thập trước khi sinh thiết, và kết quả sinh thiết được lấy ra cho nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

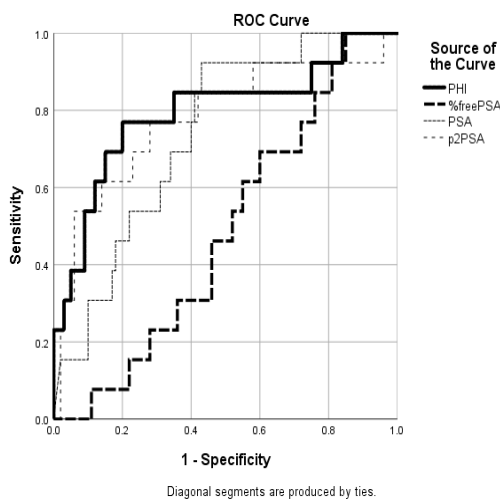
Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp thống kê

Sự khác biệt về độ tuổi trung bình, thể tích tuyến tiền liệt và mức độ của các dẫn xuất PSA khác nhau giữa ung thư tuyến tiền liệt và bệnh nhân không phải ung thư tuyến tiền liệt được đánh giá bằng cách sử dụng phép kiểm t-student đối với dữ liệu bình thường và xét nghiệm Mann-Whitney U cho dữ liệu lệch. Tất cả các số liệu thống kê mô tả và so sánh được thực hiện bằng cách sử dụng gói phần mềm SPSS v.22.0 (SPSS, Chicago, IL, Hoa Kỳ). Diện tích dưới đường cong ROC (AUCs) và độ nhạy và độ đặc hiệu được tính toán dựa trên hồi quy logistic đa biến để đánh giá hiệu suất chẩn đoán của các xét nghiệm khác nhau về việc chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Các AUC của các đường cong ROC và phân tích đa biến được tính toán bằng cách sử dụng SPSS 22.

KẾT QUẢ



Hình 1: Diện tích dưới đường cong ROC của các chỉ số

Từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 6 năm 2020, có 113 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Trong đó có 13 bệnh nhân (11,5 %) được chẩn đoán là ung thư tuyến tiền liệt từ kết quả sinh thiết ban đầu. Thông tin cơ bản của những bệnh nhân này được cung cấp trong **Bảng 1**.

Diện tích dưới đường cong ROC của tPSA, %fPSA, %p2PSA, và phi lần lượt là 0,737; 0,483; 0,779 và 0,795 (**Bảng 2**). Trong số các thông số khác nhau, PHI cho thấy hiệu suất tốt nhất trong

việc dự đoán kết quả của sinh thiết tuyến tiền liệt ban đầu trong dân số.

Bảng 1: Đặc điểm của các biến nghiên cứu

	Overall N = 113		p value
Age (years)	66,47	9,1 (43–90)	0,172
Total PSA (ng/ml) ^a	6,57	1,7 (4–10)	0,378
Free PSA (ng/ml)	1,56	(0,16–19,7)	0,566
Free to total PSA ratio (%fPSA, %)	24,74	4,2 (2,64–87,34)	0,275
p2PSA level (pg/ml)	15,37	5,1 (2,36–133,78)	0,020
phi	37,33	26,6 (3,76–152,55)	0,001

^a Measured by a Roche Cobas e601 system calibrated with the WHO 96/670 reference standard

Bảng 2: Diện tích dưới đường cong ROC

	Diện tích dưới đường cong ROC			
	Diện tích ROC	P value	Khoảng tin cậy 95%	
			Ngưỡng dưới	Ngưỡng trên
PHI	0,795	0,001	0,644	0,945
%freePSA	0,483	0,838	0,343	0,622
PSA	0,737	0,006	0,616	0,857
p2PSA	0,779	0,001	0,626	0,932

Bảng 3: Tỷ lệ PHI trung bình theo Gleason score

Gleason score	<7	7 (3+4)	7 (4+3)	>7
UTTTL	2	7	1	3
PHI trung bình	53,4	53,5	50,7	120,6

Bảng 4: Tỷ lệ tránh sinh thiết trên toàn dãy PHI

PHI level	Pca (n=13)	PBH (n=100)	Khả năng chẩn đoán Pca
<25	3	49	6,1 %
25-35	4	24	16,6 %
35-55	8	38	21,05 %
>55	6	19	31,5%

BÀN LUẬN

Mặc dù PSA có vai trò đáng kể trong việc phát hiện UTTTL giai đoạn đầu, một số vấn đề liên quan đến việc sử dụng PSA trong chẩn đoán của UTTTL vẫn chưa được giải quyết. Do PSA thiếu đặc hiệu cho ung thư, dẫn đến một số lượng lớn bệnh nhân có nồng độ PSA nằm trong vùng xám (4-10 ng/ml) phải tiến hành sinh thiết tuyến tiền liệt không cần thiết⁽⁶⁾. PHI đã được chứng minh là cho kết quả tốt hơn so với tPSA và %fPSA trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở những bệnh nhân có nồng độ

PSA trong huyết thanh từ 2 đến 10 ng/mL^(7,8). Trong một phân tích gộp của tác giả CatalonaWJ, ở độ nhạy 90%, độ đặc hiệu của PHI là 32% (khoảng tin cậy 95%: 26-43%) và các AUCs thu được bằng cách phân tích ROC là từ 0,703 đến 0,77^(5,9). Hầu hết các dữ liệu hiện tại trên PHI được dựa trên các nghiên cứu ở quần thể người da trắng, nơi mà tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt cao hơn chủng tộc châu Á.

Ito K báo cáo việc áp dụng p2PSA và PHI trên dân số Nhật Bản với mức độ tPSA dao động từ 2 đến 10 ng/mL, có hoặc không có kết quả thăm khám trực tràng bất thường⁽¹⁰⁾. Kết quả cho thấy rằng với mỗi khoảng PHI trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt đều vượt trội so với tPSA và %fPSA ở tất cả các độ nhạy.

Kết quả của chúng tôi cho thấy PHI cũng hoạt động tốt hơn các thông số khác, ngay cả với tỷ lệ sinh thiết dương tính khoảng 11,5%. Diện tích dưới đường cong (AUC) của PHI là 0,79, cũng gần tương đương các phân tích khác. So với báo cáo từ Ito, dân số của chúng tôi có tỷ lệ sinh thiết dương tính thấp hơn (11,5 so với 18,3% ở những bệnh nhân có kết quả thăm khám trực tràng bình thường)⁽¹⁰⁾. Cả hai nghiên cứu hỗ trợ việc sử dụng PHI trong quần thể châu Á để cải thiện độ chính xác của chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt.

Ngoài vai trò của PHI trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt, việc sử dụng PHI cũng có thể giúp dự đoán bệnh lý của ung thư tuyến tiền liệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một sự khác biệt đáng kể đã được quan sát thấy giữa mức PHI ở những bệnh nhân có điểm Gleason là 3 +3 và những người có Gleason >7. Tuy nhiên, do kích thước mẫu nhỏ (chỉ có 13 trường hợp PCa, 03 trong số đó có Gleason >7), phân tích có ý nghĩa hơn về mối tương quan với bệnh lý là khó khăn. Do đó, cần có các nghiên cứu sâu hơn về vai trò của PHI trong việc dự đoán kết quả bệnh lý ở quần thể châu Á.

KẾT LUẬN

Như đã được chứng minh trong các nghiên cứu

khác, việc sử dụng p2PSA và các dẫn xuất của PSA cải thiện độ chính xác của việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở những bệnh nhân có mức PSA từ 4 đến 10 ng/ml trong dân số châu Á, nơi có tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt thấp hơn so với châu Âu và châu Mỹ. Trong số các thông số khác nhau, PHI cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất, và việc sử dụng PHI có thể làm giảm đáng kể số lượng bệnh nhân được chọn để sinh thiết tuyến tiền liệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen R, Ren S, Yiu MK, et al (2014). Prostate cancer in Asia: A collaborative report. *Asian J Urol*, 1(1):15-29.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 63(1):11-30.
3. Tan LG, Tan YK, Tai BC, et al (2017). Prospective validation of %p2PSA and the Prostate Health Index, in prostate cancer detection in initial prostate biopsies of Asian men, with total PSA 4-10 ng ml-1. *Asian J Androl*, 19(3):286-290.
4. Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, et al (2013). Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Significantly Improve Prostate Cancer Detection at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2-10 ng/ml. *PLoS One*, 8(7):1-7.
5. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al (2011) A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*, 185(5):1650-1655.
6. Carter HB (2018) American urological association (AUA) guideline on prostate cancer detection: Process and rationale. *BJU Int*, 112(5):543-547.
7. Chiu PK, Ng CF, Semjonow A, et al (2018). A multi-centre evaluation of the role of Prostate Health Index (PHI) in regions with different prevalences of prostate cancer: A different reference range is needed for European and Asian. *Eur Urol Suppl*, 17(2):e540-e542.
8. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, et al (2012). Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*, 61(3):455-466.
9. Loeb S, Sokoll LJ, Broyles DL, et al (2013). Prospective multicenter evaluation of the Beckman coulter prostate health index using WHO calibration. *J Urol*, 189(5):1702-1706.
10. Ito K, Miyakubo M, Sekine Y, et al (2013). Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0-10.0 ng/mL range. *World J Urol*, 31(2):305-311.

Ngày nhận bài báo: 10/12/2020

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 13/01/2021

Ngày bài báo được đăng: 10/03/2021