

VAI TRÒ CỦA CHỈ SỐ TỶ TRỌNG KHÁNG NGUYÊN ĐẶC HIỆU TIỀN LIỆT TUYẾN TRONG DỰ ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Duy Hùng^{1,2}, Tạ Văn Lâm²

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm đưa ra giá trị dự đoán ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến tiền liệt. Nghiên cứu mô tả cắt ngang ở bệnh nhân có nghi ngờ ung thư tiền liệt tuyến (siêu âm đường bụng hoặc siêu âm qua đầu dò trực tràng hoặc thăm trực tràng nghi ngờ hoặc xét nghiệm PSA > 2,5 ng/ml). Phân tích đường cong ROC và kiểm định Chi-Square trong so sánh giá trị PSAD và PSA để dự đoán ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng (điểm Gleason ≥ 7 điểm hoặc phân độ giải phẫu bệnh theo hiệp hội niệu học quốc tế (ISUP) ≥ 2). PSAD có giá trị tốt hơn so với PSA trong dự đoán ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng. Với ngưỡng PSAD là 0,84 ng/ml² thì diện tích dưới đường cong AUC là 0,822, PSAD có khả năng phát hiện ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng với độ nhạy 67,3%; độ đặc hiệu 90,9%; giá trị chẩn đoán dương tính 91,7%; giá trị dự đoán âm tính 65,2%.

Từ khoá: Chỉ số tỷ trọng kháng nguyên, ung thư tuyến tiền liệt, dự đoán.

SUMMARY

VALUE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DENSITY IN PROSTATE CANCER PREDICTION

The purpose of this study was to assess the predictive value of prostate specific antigen density (PSAD) for detection of clinically significant prostate cancer in men undergoing transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy or total prostatectomy. We carried out cross-sectional descriptive study in men who were suspected of prostate cancer (trans-abdominal ultrasound, transrectal ultrasound, digital rectal examination or PSA > 2,5 ng/ml). ROC curve analysis to compare PSAD and PSA performance and chi-square automatic interaction detector methodologies were used to identify predictors of clinically significant cancer (Gleason score ≥ 7 or international society of urological pathology grade group ≥ 2). PSAD was a better predictor than PSA alone of clinically significant prostate cancer. At the cut-off of PSAD 0,84 ng/ml², the AUC to predict clinically significant prostate cancer was 0,822 with 67,3 % sensitivity, 90,9% specificity, 91,7 % positive predictive value and 65,2 % negative predictive value for the diagnosis of clinically significant cancer.

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Hùng

Email: nguyenduyhung_84@yahoo.com

Ngày nhận bài: 7.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.4.2022

Ngày duyệt bài: 6.5.2022

Key words: prostate specific antigen density, prostate cancer, predictive value.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tiền liệt tuyến là một trong số bệnh lý ung thư hay gặp hàng đầu ở nam giới. Việc phát hiện và chẩn đoán sớm ung thư tiền liệt tuyến có ý nghĩa quan trọng trong điều trị và kiểm soát bệnh lý tại chỗ.¹ Kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến (PSA) được sử dụng rộng rãi trong sàng lọc ung thư tiền liệt tuyến, đánh giá đáp ứng điều trị cũng như tiến triển, tái phát của bệnh.²Tuy nhiên, giá trị PSA tăng có đặc hiệu thấp do trong một số trường hợp viêm hoặc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt dẫn đến việc sinh thiết tuyến tiền liệt không cần thiết.^{2,3}Do đó, một số chỉ số đã được đưa ra để việc sử dụng PSA được đặc hiệu hơn như tỷ lệ PSA tự do trên toàn phần, tỷ trọng PSA (PSAD). Từ khi được giới thiệu bởi Benson và cộng sự vào đầu những năm 1990, PSAD được sử dụng rộng rãi với giá trị dự đoán tốt hơn PSA và cùng với sự phát triển của cộng hưởng từ tiền liệt tuyến giúp hạn chế những chẩn đoán quá mức và thủ thuật xâm lấn không cần thiết.¹ Nghiên cứu của chúng tôi với mục đích đưa ra vai trò và giá trị ngưỡng của PSAD trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Nghiên cứu được tiến hành trên 82 bệnh nhân có nghi ngờ ung thư tiền liệt tuyến (siêu âm đường bụng hoặc siêu âm qua đầu dò trực tràng hoặc thăm trực tràng nghi ngờ hoặc xét nghiệm PSA > 2,5 ng/ml) đến khám tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 09 năm 2019 đến tháng 06 năm 2021; có kết quả giải phẫu bệnh mô tuyến tiền liệt (TTL) qua sinh thiết 12 mẫu hoặc phẫu thuật toàn bộ tuyến. Giá trị PSAD (ng/ml²) được tính bởi công thức giá trị PSA (ng/ml) chia cho thể tích tuyến tiền liệt (ml)

Phân tích thống kê mô tả các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu gồm tính tỷ lệ phần trăm, trung bình, so sánh và kiểm định các giá trị biến bằng Student's t-test, Chi-square and Fisher's exact tests. Đường cong ROC được vẽ bởi độ nhạy và độ đặc hiệu của giá trị PSA và PSAD so sánh với kết quả giải phẫu bệnh. Ung thư TTL có ý nghĩa về mặt lâm sàng được định nghĩa là có

điểm Gleason ≥ 7 điểm hoặc phân độ giải phẫu bệnh theo hiệp hội niệu học quốc tế (ISUP) ≥ 2 . Diện tích dưới đường cong AUC cho giá trị PSA và PSAD trong dự đoán ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng so với không ung thư. Các kiểm chứng được tiến hành 2 chiều với giá trị p có ý nghĩa thống kê $< 0,05$ bằng phần mềm SPSS 22.0 (IBM Corp 2013).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

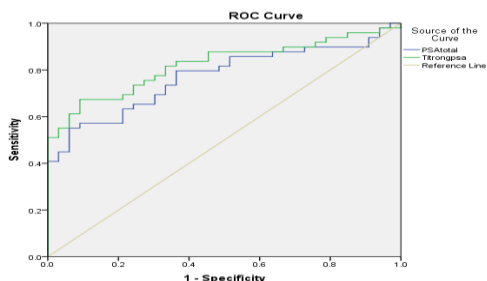
Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và giá trị PSA, PSAD của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Ung thư	Không ung thư	Giá trị p
Số lượng (%)	49 (59,76%)	33 (40,24%)	
Tuổi (năm)			
Trung bình	69 \pm 8	68 \pm 6	p=0,467
Khoảng	51-88	56-80	
Trung vị	70	69	
PSA (ng/ml)			
Trung bình	226,52 \pm 73,94	26,14 \pm 3,16	p< 0.001
Khoảng	2,89 -2248	1,31- 80,83	
Trung vị	50,42	18,06	
Thể tích tuyến (ml)			
Trung bình	54,72 \pm 4,64	65,23 \pm 4,75	p=0,043
Khoảng	16,37-155,72	21,40-116,10	
Trung vị	48,30	60,03	
Tỉ trọng PSA (ng/ml²)			
Trung bình	4,59 \pm 1,47	0,44 \pm 0,55	p <0,001
Khoảng	0,02-57,20	0,04-1,26	
Trung vị	1,29	0,34	
Giải phẫu bệnh ung thư TTL (ISUP) %			
	Độ ≤ 2		3,7
	Độ 3		7,3
	Độ 4		14,6
	Độ 5		32,5

Bảng 2: Phân bố tổn thương UTTL theo tỉ trọng PSA ngưỡng.

PSAD	Ung thư có ý nghĩa lâm sàng	Các nhóm khác (không ung thư và ung thư không có ý nghĩa lâm sàng)	Tổng
$\leq 0,84$ ng/ml ²	16(32,7%)	30(90,9%)	46(56,1%)
$> 0,84$ ng/ml ²	33 (67,3%)	3(9,1%)	36(43,9%)
Tổng	49(59,8%)	33(40,2%)	82(100%)

PSAD có khả năng phát hiện ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng với độ nhạy 67,3%; độ đặc hiệu 90,9%; giá trị chẩn đoán dương tính 91,7%; giá trị dự đoán âm tính 65,2%.



Hình 1: Đường cong ROC trong so sánh vai trò của PSA và PSAD trong dự đoán ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu được thể hiện ở bảng 1. 82 bệnh nhân trong nghiên cứu, trong đó có 49 bệnh nhân sinh thiết cho kết quả ung thư với độ tuổi trung bình 69 và 33 bệnh nhân sinh thiết cho kết quả ung thư với độ tuổi trung bình 68. Giá trị PSA và PSAD của nhóm bệnh nhân ung thư lần lượt là 226,52 ng/ml và 4,59 ng/ml² so với của nhóm không ung thư lần lượt là 26,14 ng/ml và 0,44 ng/ml², sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0.001.

Từ đường cong ROC trên, chúng tôi chọn giá trị ngưỡng tỉ trọng PSA là 0,84 ng/ml² với diện tích dưới đường cong AUC= 0,822. Với giá trị ngưỡng này, chúng tôi có bảng sau:

IV. BÀN LUẬN

PSAD lần đầu tiên được Benson và cộng sự đưa ra vào năm 1993 nhằm nâng cao giá trị chẩn đoán phát hiện ung thư TTL của PSA, đặc biệt khi nó nằm ở ngưỡng 4-10ng/ml. Đối với PSA ≤ 4 ng/ml, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa phì đại TTL và ung thư TTL. Khi

PSA ở ngưỡng 4.1-10ng/ml, PSA không có ý nghĩa phân biệt phì đại TTL và ung thư TTL, tuy nhiên PSAD có ý nghĩa trong phân biệt 2 bệnh lý này. Khi PSA ở ngưỡng 10,1-20 ng/ml, chỉ PSAD có ý nghĩa thống kê trong phân biệt 2 bệnh lý này, và khi PSA > 20 ng/ml, bệnh nhân sẽ được sinh thiết TTL để chẩn đoán.⁴ Nghiên cứu sau đó của Catalonia và cộng sự chỉ ra độ nhạy của PSAD với ngưỡng cut-off 0,078 ng/ml² là 95% trong phát hiện ung thư TTL ở những bệnh nhân có ngưỡng PSA từ 4-10ng/ml; trong khi đó nếu lấy ngưỡng 0,15 ng/ml² thì đã bỏ qua khoảng 40% các trường hợp ung thư TTL.⁵

Một số những nghiên cứu gần đây đã chỉ ra vai trò ý nghĩa của PSAD trong dự đoán ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng và hạn chế thủ thuật sinh thiết xâm lấn TTL không cần thiết. Theo Lujan và cộng sự nghiên cứu trên 235 bệnh nhân nam có PSA 4-10 ng/ml với thăm khám TTL qua đường trực tràng bình thường, nếu lấy ngưỡng PSAD là 0,075 ng/ml² thì độ nhạy dưới 95% trong khi nếu lấy ngưỡng là 0,15 ng/ml² thì bỏ sót 30,6% các trường hợp ung thư TTL vì vậy nên nghiên cứu chưa khuyến cáo ngưỡng cut-off PSAD trong sàng lọc.⁶ Nghiên cứu của Bruno và cộng sự trên 1988 bệnh nhân chỉ ra PSAD có giá trị dự đoán tốt hơn PSA trong đánh giá bệnh nhân có nguy cơ ung thư TTL và cần thêm phương tiện chẩn đoán khác hoặc sinh thiết, trong đó ngưỡng PSAD với bệnh nhân sinh thiết lần đầu tiên là 0,1 ng/ml² và 0,15 ng/ml² đối với các trường hợp đã sinh thiết với kết quả âm tính trước đó.⁷

Tác giả Wang và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu vai trò của PSAD kết hợp với cộng hưởng từ TTL và phân loại PIRADS 2.1 trong việc khuyến nghị sinh thiết TTL đối với tổn thương vùng chuyển tiếp ở những bệnh nhân có PSA từ 4 đến 20 ng/ml. Trong đó, khi PI-RADS ≤ 2 điểm thì không cần tiến hành sinh thiết với mọi giá trị cut-off của PSAD. Khi PI-RADS = 3 điểm, PSAD ≥ 0,3 ng/ml² có giá trị trong việc phát hiện ra 37,5% trường hợp ung thư, với ngưỡng 0,15-0,29 ng/ml² thì tỷ lệ này là 3,7%; trong khi đó khi PI-RADS là 4-5 điểm thì với ngưỡng PSAD là 0,15 ng/ml² có ý nghĩa trong phân biệt tổn thương ung thư TTL và không ung thư TTL.³

Trong nghiên cứu của chúng tôi, PSAD của nhóm bệnh nhân ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng cao hơn nhóm không ung thư và ung thư không có ý nghĩa lâm sàng với giá trị p có ý nghĩa thống kê < 0,001 và PSAD có giá trị tiên đoán ung thư TTL tốt hơn PSA. Với ngưỡng PSA

là 0,84 ng/ml² cho giá trị diện tích dưới đường cong AUC lớn nhất 0,822, PSAD có khả năng phát hiện ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng với độ nhạy 67,3%; độ đặc hiệu 90,9%; giá trị chẩn đoán dương tính 91,7%; giá trị dự đoán âm tính 65,2%. Ngưỡng PSAD của chúng tôi cao hơn so với các ngưỡng nghiên cứu trước đây do nghiên cứu của chúng tôi không lấy cố định khoảng PSA.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm hạn chế là số lượng bệnh nhân không nhiều và tập trung vào đối tượng bệnh nhân có một số đặc điểm nghi ngờ ung thư TTL nên không đại diện hết cho quần thể dân số.

V. KẾT LUẬN

PSAD có giá trị tiên lượng tốt hơn PSA trong dự đoán ung thư TTL và với ngưỡng PSAD là 0,84 ng/ml² có khả năng phát hiện ung thư TTL có ý nghĩa lâm sàng với độ nhạy 67,3%; độ đặc hiệu 90,9%; giá trị chẩn đoán dương tính 91,7%; giá trị dự đoán âm tính 65,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ.** The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-6. doi:10.1038/s41598-020-76786-9
2. **Sfoungaristos S, Katafigiotis I, Perimenis P.** The role of PSA density to predict a pathological tumour upgrade between needle biopsy and radical prostatectomy for low risk clinical prostate cancer in the modified Gleason system era. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(11-12):722-7. doi:10.5489/auaj.374
3. **Wang Z, Wei C, Zhang Y, et al.** The Role of PSA Density among PI-RADS v2.1 Categories to Avoid an Unnecessary Transition Zone Biopsy in Patients with PSA 4-20 ng/mL. *Biomed Res Int.* 2021 Oct 11;2021:3995789. doi:10.1155/2021/3995789.
4. **Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH, et al.** An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World J Urol.* 1993;11(4):206-13. doi: 10.1007/BF00185070.
5. **Catalonia WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al.** Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology.* 2000;56(2):255-260. doi:10.1016/S0090-4295(00)00637-3
6. **Lujan M, Paez A, Llanes L, et al.** Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2001;4(3):146-149. doi: 10.1038/sj.pcan.4500509.
7. **Bruno SM, Falagarino UG, d'Altillia N, et al.** PSA Density Help to Identify Patients With Elevated PSA Due to Prostate Cancer Rather Than Intraprostatic Inflammation: A Prospective Single Center Study. *Front Oncol.* 2021;0. doi:10.3389/fonc.2021.693684