

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU GIÁ TRỊ MẬT ĐỘ PSA, TỶ LỆ PSA TỰ DO, TỶ LỆ p2PSA VÀ PHI TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT Ở BỆNH NHÂN CÓ U TUYẾN TIỀN LIỆT

Lâm Nhân Hậu^{1*}, Trần Ngọc Dung², Lê Chí Dũng²

1. Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ

2. Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ

*Email: hauhstccd@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư tuyến tiền liệt là ung thư thường gặp nhất của nam giới. Theo Globocan 2018, ung thư này có tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong của lần lượt đứng thứ 2 và thứ 5 trong 10 loại ung thư thường gặp ở nam giới trên thế giới; Tại Việt Nam, ung thư tuyến tiền liệt xếp thứ 5 trong 10 loại ung thư thường gặp của nam giới. **Mục tiêu nghiên cứu:** (1) Xác định giá trị của mật độ PSA, phần trăm PSA tự do, phần trăm p2PSA và PHI trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở bệnh nhân có u tuyến tiền liệt. (2) Khảo sát mối tương quan giữa mật độ PSA, phần trăm PSA tự do, phần trăm p2PSA và PHI với kết quả mô bệnh học trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở bệnh nhân có u tuyến tiền liệt. **Đối tượng và phương pháp:** Trên 35 bệnh nhân nam giới đến khám vì u tuyến tiền liệt được chẩn đoán nghi ngờ ung thư TTL. **Kết quả:** Mật độ PSA là 0,861 (KTC95%:0,676-1,000); %fPSA là 0,701 (KTC95%:0,446-0,957) và %p2PSA có diện tích dưới đường cong ROC nhỏ nhất là 0,609 (KTC95%:0,322-0,896). Chỉ số PHI có diện tích dưới đường cong ROC lớn nhất là 0,958 (KTC95%:0,898-1,000); Cả 4 chỉ số mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và PHI hầu như không có mối tương quan với điểm Gleason (hệ số r lần lượt là 0,469, 0,076, -0,406, -0,025 và đều có $p > 0,05$). **Kết luận:** Mật độ PSA và PHI là 2 chỉ số tốt dùng để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, điểm cắt của mật độ PSA và PHI là khá cao.

Từ khóa: ung thư tuyến tiền liệt, xét nghiệm, p2PSA, PHI.

ABSTRACT

EVALUATING THE FIRST RESULTS OF THE VALUE OF PSA DENSITY, PERCENTAGE OF FREE PSA, PERCENTAGE OF P2PSA AND PHI IN PROSTATE CANCER DIAGNOSIS AMONG PATIENTS WITH PROSTATE TUMOR

Lam Nhan Hau^{1*}, Tran Ngoc Dung², Le Chi Dung²

1. Can Tho Central General Hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Prostate cancer is a common cancer of men. According to Globocan 2018, the incidence and death rate of this cancer are respective ranking 2nd and 5th among the 10 most common cancers of men in the world. In Vietnam, prostate cancer is respective ranking 5th among

10 common cancers of men. **Objectives:** (1) Determine the value of PSA density, percentage of free PSA, percentage of p2PSA and prostate health index in diagnosis of prostate cancer. (2) Investigate the correlation between PSA density, percentage of free PSA, percentage of p2PSA and prostate health index with histopathological results in diagnosis of prostate cancer. **Materials and methods:** With 35 patients who were examined and treated with doubtful diagnosis of prostate cancer. **Results:** PHI index has the largest area under the ROC curve of 0.958 (CI 95%: 0.898-1.000); next is the PSA density of 0.861 (CI 95%: 0.676-1.000); percentage of free PSA is 0.701 (CI 95%: 0.446-0.957) and percentage of p2PSA has the smallest area under the ROC curve of 0.609 (CI 95%: 0.322-0.896). All 4 parameters are PSA density, percentage of free PSA, percentage of p2PSA and PHI have almost no correlation with Gleason score (correlation coefficient are respectively 0,469, 0,076, -0,406, -0,025 with $p > 0.05$). **Conclusion:** PSA density and PHI are two good indicators used to diagnose prostate cancer. However, the cut-off point of PSA density and PHI are quite high.

Keywords: prostate cancer, p2PSA test, PHI.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt là một trong những ung thư thường gặp nhất ở nam giới. Theo số liệu mới nhất của Globocan 2018, trên thế giới có tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong của ung thư tuyến tiền liệt lần lượt là 13,5% và 6,7% đứng thứ 2 và thứ 5 trong 10 loại ung thư thường gặp ở nam giới; tại Việt Nam thì ung thư tuyến tiền liệt có tỷ lệ mắc bệnh là 8,4/100.000 dân, xếp thứ 5 trong 10 loại ung thư thường gặp ở nam giới [1], [10]. Bên cạnh marker sinh học là xét nghiệm PSA toàn phần được sử dụng trong tầm soát và chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt thì xu hướng hiện nay phân tích thêm các mối tương quan giữa nồng độ PSA huyết thanh với các giá trị sinh học như thể tích tuyến tiền liệt, PSA tự do trong huyết thanh và đồng phân PSA lưu thông trong máu (PSA tạo phức, PSA tự do)... để tăng độ nhạy của PSA trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Gần nhất vào năm 2012, Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm của Hoa Kỳ đã công nhận chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt sử dụng trong sàng lọc và chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt [6].

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định giá trị của mật độ PSA, phần trăm PSA tự do, phần trăm p2PSA và chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở bệnh nhân có u tuyến tiền liệt.
2. Khảo sát mối tương quan giữa mật độ PSA, phần trăm PSA tự do, phần trăm p2PSA và chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt với mức độ biệt hóa mô học ở bệnh nhân có u tuyến tiền liệt.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả nam giới có khối u tuyến tiền liệt nghi ngờ ung thư đến khám và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ và Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ từ 02/2019 đến 11/2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Có khối u tuyến tiền liệt phát hiện qua thăm khám lâm sàng hoặc qua siêu âm.
- Được chỉ định làm giải phẫu bệnh để xác định chẩn đoán.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

- Bệnh nhân bị thông niệu đạo hoặc nội soi đại tràng trong vòng một tuần qua.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang phân tích

Cỡ mẫu: 35 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu ngẫu nhiên không xác suất.

Nội dung nghiên cứu

+ Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: ghi nhận tuổi, nghề nghiệp, lý do vào viện, các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân.

+ Xét nghiệm định lượng nồng độ PSA huyết thanh được thực hiện trên máy xét nghiệm DxI800 của hãng Beckman Coulter [7], [8], [9]. Tính các chỉ số tPSA, fPSA và p2PSA.

+ Sinh thiết mô khối u tuyến tiền liệt và làm xét nghiệm giải phẫu bệnh lý để chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt, thực hiện tại Khoa giải phẫu bệnh của Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Cần Thơ.

Phân tích và xử lý số liệu: Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 18.0.

+ Sử dụng phần mềm thống kê y học để tìm ngưỡng giá trị chẩn đoán, độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số PSA dựa vào diện tích dưới đường cong ROC [5].

+ Tìm mối tương quan giữa mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt (PHI: Prostate Health Index) với điểm Gleason (đánh giá mức độ biệt hóa tế bào tuyến tiền liệt):

- Điểm Gleason từ kết quả giải phẫu bệnh được phân làm 3 nhóm:

- Điểm Gleason từ 2 – 4: mức độ nhẹ hay biệt hóa rõ.
- Điểm Gleason từ 5 – 7: mức độ trung bình hay biệt hóa trung bình
- Điểm Gleason ≥ 8 : mức độ nặng hay độ biệt hóa kém.

- Kiểm định giá trị trung bình của mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và chỉ số PHI giữa các mức độ biệt hóa (test student).

- Xét độ tương quan giữa mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và chỉ số PHI thông qua điểm Gleason bằng phương trình hồi qui tuyến tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- *Đặc điểm về nhóm tuổi, nghề nghiệp bệnh nhân*

+ Tuổi trung bình $73,2 \pm 7,26$, tuổi nhỏ nhất là 62 và tuổi lớn nhất là 88.

+ Nhóm bệnh nhân hết tuổi lao động chiếm nhiều nhất 85,7%, làm ruộng chiếm 11,4% và nghề tự do chiếm 2,9%.

- *Lý do vào viện:*

Tỷ lệ bệnh nhân vào viện vì rối loạn đi tiểu chiếm 40%, bí tiểu chiếm 37,1%, khác 14,3% và tiểu máu 8,6%.

- *Kết quả thăm khám trực tràng bằng tay:* ghi nhận tỷ lệ tuyến tiền liệt nhu mô cứng chắc không đều là 20,0%; mô cứng chắc là 65,7% và không phát hiện bất thường ở tuyến tiền liệt là 14,3%.

- *Kết quả siêu âm (Đánh giá thể tích tuyến tiền liệt):* ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có thể tích tuyến tiền liệt $< 30\text{cm}^3$ là 11,4%; từ 30 – 60cm^3 là 60,0% và trên 60cm^3 là 28,6%.

3.2. Giá trị của mật độ PSA, phần trăm PSA tự do, phần trăm p2PSA và chỉ số sức khỏe tuyến tiền liệt (PHI) trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Bảng 1. Diện tích dưới đường cong của mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và PHI trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (n=35)

	AUC	KTC95%	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Mật độ PSA	0,861	0,676-1,000	0,35	75%	88,9%
%fPSA	0,701	0,446-0,957	16,9	25%	66,7%
%p2PSA	0,609	0,322-0,896	3,0	62,5%	81,4%
PHI	0,958	0,898-1,000	86	100%	88,9%

Nhận xét: Chỉ số PHI có diện tích dưới đường cong ROC lớn nhất là 0,958 (KTC95%:0,898-1,000); kế đến là mật độ PSA là 0,861 (KTC95%:0,676-1,000); %fPSA là 0,701 (KTC95%:0,446-0,957) và %p2PSA có diện tích dưới đường cong ROC nhỏ nhất là 0,609 (KTC95%:0,322-0,896).

Bảng 2. Kết quả sinh thiết mô bệnh học tuyến tiền liệt ở bệnh nhân

Kết quả giải phẫu bệnh	Tần số	Tỷ lệ (%)
Chẩn đoán xác định ung thư		
Có	8	22,9
Không	27	77,1
Tổng	35	100
Mức độ biệt hóa tế bào theo Gleason		
Gleason 2-4 (biệt hóa rõ)	0	0
Gleason 5-7 (biệt hóa trung bình)	2	25
Gleason 8-10 (biệt hóa kém)	6	75
Tổng	8	100

Nhận xét: Trong 35 trường hợp làm giải phẫu bệnh mô tuyến tiền liệt có 8 trường hợp xác định là ung thư chiếm 22,9% và 27 trường hợp không ung thư chiếm 77,1%. Trong 8 trường hợp ung thư, nhóm tế bào biệt hóa kém chiếm nhiều nhất với 75%, kế đến là nhóm biệt hóa trung bình với 25% và không có trường hợp nào biệt hóa rõ.

Bảng 3. Kết quả giải phẫu bệnh mô tuyến tiền liệt theo giá trị chẩn đoán ung thư của các chỉ số nghiên cứu

Điểm cắt	Số ca sinh thiết	Tỷ lệ sinh thiết dương tính (%)	Tỷ lệ không ung thư (%)	Tỷ lệ ung thư bỏ sót (%)
Mật độ PSA > 0,35	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	3 (11,1%)
%fPSA ≤ 16,9	25	7 (28%)	18 (72%)	1 (10%)
%p2PSA ≥ 3	9	4 (44,4%)	5 (55,6%)	4 (15,4%)
PHI ≥ 86	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0

Nhận xét: Ở điểm cắt PHI ≥ 86, có tỷ lệ kết quả giải phẫu bệnh dương tính cao nhất (72,7%) và tỷ lệ không ung thư thấp nhất (27,3%); Tương tự, với mật độ PSA ở điểm cắt >0,35 (62,5%/37,5%); %p2PSA ở điểm cắt ≥3 và %fPSA ở điểm cắt ≤16,9 cho tỷ lệ giải phẫu bệnh dương tính thấp hơn.

3.3. Mối tương quan giữa giá trị trung bình của mật độ PSA, % PSA tự do, % p2PSA và chỉ số PHI với điểm Gleason trung bình trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ PSA, % fPSA, % p2PSA và chỉ số PHI trung bình với điểm Gleason trung bình trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

	Điểm Gleason (độ biệt hóa tế bào)		p
	Điểm Gleason 5-7 (n=2)	Điểm Gleason ≥ 8 (n=8)	
Mật độ PSA	0,16 ± 0,113	7,26 ± 8,289	0,294
%fPSA	11,39 ± 7,771	15,40 ± 18,401	0,784
%p2PSA	2,41 ± 1,781	5,22 ± 6,064	0,560
PHI	94,50 ± 1,272	912,71 ± 739,846	0,042

Nhận xét: Tất cả 4 chỉ số đều cho thấy mức độ biệt hóa tế bào càng thấp thì có giá trị trung bình càng cao. Tuy nhiên, kết quả thông số PHI có ý nghĩa thống kê về giá trị chẩn đoán mức độ biệt hóa tế bào ung thư tuyến tiền liệt với $p = 0,042$.

Bảng 5. Mối tương quan giữa mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và PHI với điểm Gleason

Điểm Gleason	Hệ số tương quan (r)	p
Mật độ PSA	0,469	0,241
%fPSA	0,076	0,858
%p2PSA	- 0,406	0,318
PHI	- 0,025	0,952

Nhận xét: Mật độ PSA và có tương quan thuận kém với điểm Gleason ($r=0,469$) và %p2PSA tương quan nghịch kém ($r= -0,406$) với điểm gleason, tuy nhiên, mức độ tương quan chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Giá trị của mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và PHI trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt

Nghiên cứu của chúng tôi có 35 bệnh nhân có khối u tuyến tiền liệt nghi ngờ ung thư, qua kết quả giải phẫu bệnh có 8 trường hợp ung thư tuyến tiền liệt và 27 trường hợp tăng sản tuyến tiền liệt (u lành tính).

Dựa vào kết quả đường cong ROC (Bảng 1) cho thấy, chỉ số PHI có diện tích dưới đường cong ROC lớn nhất là 0,958 (KTC95%:0,898-1,000), ở điểm cắt là 86, chỉ số PHI có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu là 88,9%. Kết quả này tương tự như tác giả Chiu P.K-F và cộng sự nghiên cứu năm 2015 cũng cho thấy PHI có diện tích dưới đường cong tốt nhất (0,817; KTC95%:0,739-0,895) so với các chỉ số còn lại [11]. Bên cạnh đó, khi đối chiếu với kết quả giải phẫu bệnh, ở điểm cắt của PHI là 86, có 11 BN cần sinh thiết và tỷ lệ sinh thiết dương tính là 72,7%, tỷ lệ sinh thiết âm tính (không cần thiết) là 27,3%, gợi ý rằng nếu dựa vào chỉ số PHI có khả năng không bỏ sót trường hợp ung thư nào.

Về mật độ PSA huyết thanh, chỉ số này có diện tích dưới đường cong là 0,861(KTC95%:0,676-1,000), ở điểm cắt là 0,35 thì mật độ PSA có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu là 88,9%. So sánh với kết quả giải phẫu bệnh, ở điểm cắt là 0,35 thì có 8 trường hợp sinh thiết với tỷ lệ sinh thiết dương tính là 62,5%, tỷ lệ sinh thiết âm tính (không cần thiết) là 37,5% và tỷ lệ có thể bỏ sót chẩn đoán ung thư là 11,1%. So sánh với tác giả Nguyễn Văn Mão thì điểm cắt của mật độ PSA của nghiên cứu chúng tôi cao hơn là 0,15 [3]. Sự khác biệt này có thể là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế và nồng độ tPSA khá cao. Với điểm cắt 0,15 trong nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy là 87,5%, nhưng độ đặc

hiệu thấp 48,1%. Kết quả này cũng tương tự như tác giả Nguyễn Văn Mão nghiên cứu với điểm cắt của nồng độ PSA là 0,15 có độ nhạy là 82,9% và độ đặc hiệu là 77,1% [3].

Các chỉ số về %fPSA và %p2PSA có diện tích dưới đường cong khá nhỏ lần lượt là 0,701 (KTC95%:0,446-0,957) và 0,609 (KTC95%:0,322-0,896), ít giá trị trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Kết quả này cũng tương tự tác giả Sokoll LJ và cộng sự nghiên cứu năm 2008, cũng ghi nhận diện tích dưới đường cong ROC của %fPSA và %p2PSA lần lượt là 0,61 và 0,69 [14]. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất thì xét nghiệm p2PSA là sự hỗ trợ tốt hơn trong việc tầm soát và chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, chúng sẽ phát huy tốt vai trò của mình khi kết hợp các giá trị sinh học khác của PSA và đây là xu hướng tiếp cận mới hiện nay [7].

4.2. Mối tương quan giữa mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và PHI với mức độ biệt hóa tế bào (điểm Gleason)

Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng giá trị trung bình của mật độ PSA, %fPSA và %p2PSA có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân có điểm Gleason 5-7 và nhóm bệnh nhân có điểm Gleason ≥ 8 ($p>0,05$). Tuy nhiên, giá trị trung bình của PHI ở nhóm bệnh nhân có điểm Gleason ≥ 8 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có điểm Gleason 5-7 ($p=0,042$). Tác giả Nguyễn Thị Duyên khi nghiên cứu về ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, có ghi nhận khác với chúng tôi ($p>0,05$) [2]. Sự khác biệt này đòi hỏi phải nghiên cứu thêm.

Về kết quả khảo sát mối tương quan giữa mật độ PSA, %fPSA, %p2PSA và PHI với điểm Gleason, chúng tôi thấy mật độ PSA và có tương quan thuận mức độ yếu với điểm Gleason ($r=0,469$) và %p2PSA tương quan nghịch mức độ yếu ($r= -0,406$) với điểm Gleason, nhưng mức độ tương quan chưa có ý nghĩa thống kê ($p >0,05$). Các chỉ số khác chưa tìm thấy mối tương quan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hồng Nhung năm 2015, cũng ghi nhận %fPSA không có tương quan với điểm Gleason ($r=0,12$; $p=0,77$); tương tự tác giả Lerner S.E và cộng sự nghiên cứu về ung thư tuyến tiền liệt ghi nhận %fPSA không có tương quan với độ biệt hóa mô học. Tuy nhiên, tác giả Chiu P.K-F và cộng sự nghiên cứu năm 2015 cho thấy rằng %p2PSA và PHI có mối tương quan với giai đoạn bệnh. Nói cách khác, có thể sử dụng chỉ số %p2PSA và PHI dự đoán được số điểm Gleason ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt [4], [13].

V. KẾT LUẬN

Mật độ PSA huyết thanh và chỉ số PHI là 2 thông số tốt dùng để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt với các điểm cắt lần lượt là mật độ PSA $\geq 0,35$ và PHI ≥ 86 . Mật độ PSA và có tương quan thuận mức độ yếu với điểm Gleason ($r=0,469$) và %p2PSA tương quan nghịch mức độ yếu ($r= -0,406$) với điểm Gleason. Tuy nhiên, mức độ tương quan chưa có ý nghĩa thống kê ($p >0,05$). Các chỉ số %fPSA và PHI chưa thấy tương quan. Sự khác biệt về giá trị trung bình của PHI theo điểm Gleason có ý nghĩa thống kê với $p= 0,042$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện Bình Dân (2017), “Ung thư tuyến tiền liệt”, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị năm 2017*, Tập 2 Ngoại Niệu, tr.165-183.
2. Nguyễn Thị Duyên (2018), “Đánh giá giá trị nồng độ p2PSA huyết thanh và chỉ số PHI trong ung thư biểu mô tuyến tiền liệt”, Luận văn thạc sỹ y học, Đại Học Y Hà Nội.
3. Nguyễn Văn Mão (2016), “Nghiên cứu một số đặc điểm về tuổi, siêu âm và mối liên quan giữa mật độ PSA với mô bệnh học ở bệnh nhân u tiền liệt tuyến”, *Tạp chí Y Dược Học*

- Trường Đại học Y Dược Huế*, 32, tr.35-42.
4. Nguyễn Thị Hồng Nhung (2015), “Nghiên cứu nâng cao hiệu quả của xét nghiệm PSA (Prostate specific antigen) huyết thanh trong tầm soát và chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt”, Luận văn Tiến sĩ Sinh Học, Đại Học Quốc Gia Thành phố Hồ Chí Minh.
 5. Nguyễn Ngọc Rạng (2012), “Ứng dụng đường cong ROC”, *Thiết Kế Nghiên Cứu & Thống Kê Y Học*, Nhà xuất Bản Y Học.
 6. Abdelgadir AE, Haala MG, Ghada A., Bader El-din HE (2014), “Use of free to total prostate-specific antigen ratio to improve differentiation of prostate cancer from benign prostate hyperplasia”, *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences*, 6(1),151-156.
 7. Beckman Coulter (2018), “Access Hybritech p2PSA”, *Instruction For Use*.
 8. Beckman Coulter (2018), “Access Hybritech PSA”, *Instruction For Use*.
 9. Beckman Coulter (2018), “Access Hybritech Free PSA”, *Instruction For Use*.
 10. Bray F, Ferlay J, *et al* (2018), “Global cancer statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries”, *CA Cancer J Clin*, 68, pp.394-424.
 11. Chiu PK-F, *et al* (2016), “Prostate Health Index and %p2PSA Predict Aggressive Prostate Cancer Pathology in Chinese Patients Undergoing Radical Prostatectomy”, *Ann Surg Oncol*.
 12. Epstein JI, Netto GJ (2015), “Clinical Correlates with Biospy: Serum Prostate-Specific Antigen, Digital Rectal Examination, and imaging Techniques”, *Biopsy Interpretation Series: Biopsy Interpretation of the Prostate*, 5th Edition, pp.1-7.
 13. Lerner S.E., Jacobsen S.J, *et al* (1996), “Free, complexed and total serum PSA concentration and their proportions in predicting stage, grade, and DNA ploidy in patients with prostate cancer”, *The Journal of Urology*, 55, 416.
 14. Sokoll LJ, Wang Y, *et al* (2008), “[⁻²] proenzyme prostate-specific antigen for prostate cancer detection: A National Cancer Institute Early Detection Research Network validation study”, *The Journal of Urology*, 180, pp. 539-543.

(Ngày nhận bài: 20 /11/2019 - Ngày duyệt đăng: 19/6/2020)
