

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA XÉT NGHIỆM PCA3 TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Lê Phúc Liên¹, Trần Lê Linh Phương²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là loại ung thư thường gặp ở nam giới. Xét nghiệm PSA toàn phần trong máu được sử dụng để tầm soát UTTTL nhưng độ đặc hiệu không cao. Nhiều chất đánh dấu ung thư đã được nghiên cứu trên thế giới để tăng tính chính xác trong chẩn đoán UTTTL như PSA tự do, PHI và 4Kscore, và PCA3. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của xét nghiệm PCA3 ở dân số Việt Nam.

Phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu mô tả thực hiện ở Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Trung tâm Y khoa Medic từ 10/2013-10/2015. Tổng số 224 bệnh nhân nam trên 40 tuổi tham gia nghiên cứu được xét nghiệm PSA toàn phần trong máu, khám trực tràng, lấy nước tiểu gửi phòng xét nghiệm để tính chỉ số PCA3, sinh thiết tuyến tiền liệt với sự hướng dẫn của siêu âm qua ngã trực tràng.

Kết quả: Ung thư tuyến tiền liệt được ghi nhận trong 30,8% các trường hợp. Xét nghiệm PSA có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 3,87%. PCA3 có độ nhạy là 62,32% và độ đặc hiệu là 86,45% với ngưỡng tối ưu là 55,55 và diện tích dưới đường cong AUC là 0,767. Tỷ lệ tránh sinh thiết trong từng nhóm PSA (4-10, 10-20,

>20ng/ml) khi sử dụng xét nghiệm PCA3 lần lượt là 92,16%, 76,66% và 85,71% với tỉ lệ bỏ sót ung thư lần lượt là 3,63%, 8,45%, 6,52%.

Kết luận: Xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu cho thấy giá trị chẩn đoán tốt hơn xét nghiệm PSA toàn phần trong máu. Xét nghiệm PCA3 có thể giúp chọn lựa bệnh nhân sinh thiết trong nhóm bệnh nhân có thể tích tuyến tiền liệt lớn và/hoặc PSA cao.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt, PSA, PCA3, sinh thiết tuyến tiền liệt

SUMMARY

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF PCA3 IN DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Introduction: Prostate cancer is the one of the most common cancers in men. PSA has been used for screening of prostate cancer but its specificity is low. Nowadays, there are many biomarkers has been researched all over the world to increase the accuracy in diagnosis of prostate cancer such as free PSA, PHI, 4KScore and PCA3. This study thus evaluated diagnostic potential of urinary PCA3 as an alternative biomarker of prostate cancer in Vietnamese population.

Methods: A descriptive and prospective study was conducted at the urology department of 2 centers (UMC and Medic) from 10-2013 to 10-2015. A total of 224 participants aged 40 years and above were measured the level of PSA, level of urinary PCA3, underwent prostate biopsy with TRUS-guided.

¹Bệnh viện Vinmec Central Park

²Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lê Phúc Liên

Email: v.lienlp1@vinmec.com

Ngày nhận bài: 15/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/04/2023

Ngày duyệt bài: 08/05/2023

Results: Prostate cancer was diagnosed in 30.8% participants. PSA has a sensitivity of 100% and a specificity of 3.87%. PCA3 has a sensitivity of 52.32% and a specificity of 86.45% with optional cut off 55.55 and showed a good accuracy (AUC = 0.767). Rate of avoiding unnecessary biopsy when using PCA3 in 3 groups based on PSA level (4-10ng/ml, 10-20ng/ml, >20ng/ml) are 92.16%, 76.66% and 85.71% with cancer missed rates in each group are 3.63%, 8.45%, 6.52%.

Conclusion: The urinary PCA3 assay showed a good diagnostic performance compared to serum PSA. Urinary PCA3 assay can facilitate the selection of men who have big prostates and high PSA.

Keywords: prostate cancer, PCA3, PSA, prostate biopsy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là loại ung thư thường gặp thứ hai ở nam giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ năm trên toàn thế giới theo số liệu năm 2020 [5]. Tuy tỉ lệ UTTTL ở các nước châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng không cao nhưng tỉ lệ bệnh ngày càng gia tăng trong dân số do tuổi thọ ngày càng tăng. Đây là một bệnh lý rất khó dự đoán với tỉ lệ tiến triển bệnh từ rất chậm cho đến rất nhanh như xâm lấn vỏ bao, di căn, thậm chí tử vong. Xét nghiệm PSA toàn phần trong máu tăng ở bệnh nhân có UTTTL được phát hiện 5-10 năm trước khi có triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên độ đặc hiệu của xét nghiệm này không cao do ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bệnh lý khác như tuổi, thể tích tuyến tiền liệt, viêm tuyến tiền liệt, nhiễm khuẩn niệu, tác động cơ học kéo dài trên tuyến tiền liệt, hay xuất tinh trong vòng 48 giờ. Theo số liệu của Bệnh viện Bình Dân năm 2009, độ đặc hiệu

của xét nghiệm PSA là 30,8% với ngưỡng 4ng/ml [1]. Vì vậy, nhiều chất đánh dấu ung thư đã được nghiên cứu trên thế giới để tăng tính chính xác trong chẩn đoán UTTTL như PSA tự do, PHI và 4Kscore, và PCA3 với độ đặc hiệu lần lượt là 6-18%, 36% và 52% [4].

Năm 2006, xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu (PROGENSA) đã được sử dụng trên thị trường và được FDA công nhận vào tháng 11/2007. 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”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân từ đủ 40 tuổi trở lên, được chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt.

Tiêu chuẩn loại trừ: 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.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Thời gian nghiên cứu: 10/2013 đến tháng 10/2015.

Địa điểm nghiên cứu: khoa Tiết Niệu, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Trung tâm Y khoa Medic.

Các bước tiến hành:

Bước 1: Bệnh nhân có chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt do PSA cao hay khám trực tràng nghi ngờ được chuẩn bị tại khoa lâm sàng, được thu thập các thông tin như tuổi, tiền căn gia đình, bản thân, lí do nhập viện, triệu chứng lâm sàng, được khám trực tràng, PSA/máu, siêu âm tuyến tiền liệt qua ngả trực tràng, siêu âm bụng và làm các xét nghiệm cần thiết trước thủ thuật sinh thiết và được tư vấn và ký đồng ý thỏa thuận tham gia nghiên cứu tại phòng khám của khoa lâm sàng.

Bước 2: Bệnh nhân lấy 20-30ml nước tiểu sau khi được BS vuốt tuyến tiền liệt 3 lần/thùy qua khám trực tràng, sau đó chuyển mẫu nước tiểu đến phòng thí nghiệm để làm xét nghiệm PCA3. Mẫu nước tiểu được quay ly tâm, Tách chiết RNA, tạo cDNA từ quy trình phiên mã ngược, và định lượng mRNA của PCA3 và PSA bằng quy trình duplex real-time PCR. Điểm số PCA3 tính bằng công thức $[\text{mARN của PCA3}] \times 1000 / [\text{mARN của PSA}]$ và toàn bộ quy trình thực hiện trên máy BiosystemsTM StepOne Real-time PCR System.

Bước 3: Bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt tại một trong hai trung tâm và sau đó thu thập thông tin kết quả sinh thiết.

Bước 4: Phân tích số liệu, bệnh nhân được phân nhóm theo PSA toàn phần trong máu (PSA <4ng/ml, PSA từ 4-10ng/ml, PSA

từ 10-20ng/ml, PSA >20ng/ml). Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22. Chúng tôi tính ngưỡng PCA3 tối ưu bằng công thức Youden index.

Y đức: Nghiên cứu này được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TPHCM, số 52/ĐHYD-HĐ, ngày 07/02/2018.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2015 tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM và Trung tâm Y khoa Medic, có tất cả 224 bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt và lấy mẫu nước tiểu làm xét nghiệm PCA3 với tuổi trung bình là $69 \pm 10,059$ trong đó có 69 trường hợp (30,8%) bị ung thư tuyến tiền liệt.

Bệnh nhân trong nhóm ung thư TTL có trung bình PSA cao hơn nhiều ở nhóm không có ung thư TTL (79,17 so với 20,15) và khác biệt này có ý Nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điểm số PCA3 cũng cao ở nhóm ung thư TTL (271,64) so với nhóm không ung thư (25,97). Tỷ lệ bất thường trong khám trực tràng ở nhóm ung thư TTL cũng cao hơn nhóm không ung thư (Bảng 1). Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm ung thư TTL và nhóm không ung thư về tuổi, mật độ PSA, điểm số PCA3 và phương pháp khám trực tràng với p lần lượt là $<0,05$, $<0,001$; 0,010 và $<0,001$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thể tích tuyến tiền trong hai nhóm trên với p là 0,651.

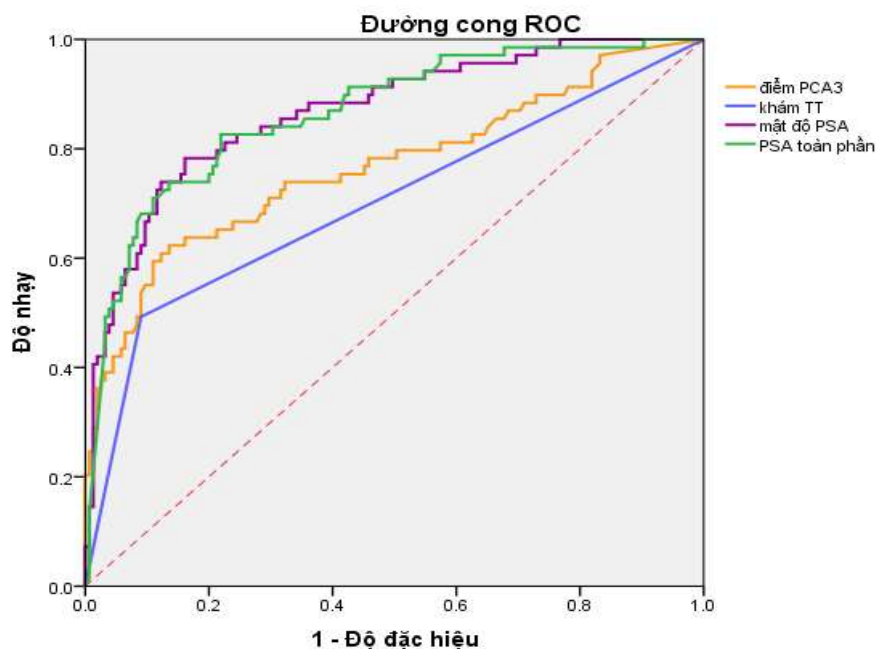
Bảng 1: Dữ liệu chung của mẫu nghiên cứu

Biến số	Ung thư TTL	Không ung thư TTL	Giá trị p
Tuổi (trung bình)	73,09	66,51	<0,05
PSA (ng/ml)	79,17	20,15	<0,001
Nhóm PSA			

< 4	0	100	
4-10	3,63	96,37	
10-20	14,08	85,92	
>20	61,96	38,04	
PCA3	271,64	25,97	0,010
Khám trực tràng			<0,001
Nghi ngờ (%)	49,27	50,73	
Không nghi ngờ (%)	9,03	90,97	
Thể tích tuyến tiền liệt (trung bình-ml)	46,83	48,68	0,615
Mật độ PSA	2,19	0,47	<0,001

Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm PSA toàn phần trong máu lần lượt là 100% và 3,87% với ngưỡng 4ng/ml và giá trị tiên đoán Dương là 31,65 và giá trị tiên đoán âm là 0%. Đối với mật độ PSA, các thông số về độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm cũng được ghi nhận lần lượt là 100%; 20%; 0%. Sử dụng công thức Youden index chúng tôi tìm được ngưỡng tối ưu của điểm số PCA3 là 55,55. Với ngưỡng tối ưu này độ

nhạy và độ đặc hiệu của PCA3 là 62,32%, 86,45% và giá trị tiên đoán âm là 83,75%. Trong khi đó, phương pháp khám trực tràng có độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 49,27%, 90,97%, 80,16%. Khi phân tích đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy diện tích dưới đường cong của PCA3, PSA, mật độ PSA và khám trực tràng lần lượt là 0,767, 0,868, 0,866, 0,701 (Bảng 2, Hình 1).



Hình 1: So sánh giá trị chẩn đoán của các phương pháp chẩn đoán (diện tích dưới đường cong AUC)

Bảng 2: Giá trị chẩn đoán của các phương pháp chẩn đoán

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	AUC
Khám TT	49,27	90,97	70,83	80,16	0,701
PSA	100	3,87	31,65	0	0,866
Mật độ PSA	100	20	35,75	0	0,868
PCA3	62,32	86,45	67,19	83,75	0,767

Chúng tôi cũng ghi nhận có mối tương quan tỉ lệ thuận giữa xét nghiệm PSA máu và thể tích tuyến tiền liệt ($r = 0,162$, $p=0,016$), ngược lại mối tương quan này không được ghi nhận với điểm số PCA3 ($r = -0,064$, $p=0,341$). Khi phân tích trên điểm Gleason, cả xét nghiệm PSA và điểm số PCA3 đều không có tương quan với điểm số Gleason ($r = 0,194$, $p=0,109$ và $r=0,194$, $p=0,110$).

Khi phân chia nhóm PSA toàn phần trong máu, chúng tôi quan sát thấy tỉ lệ phát hiện ung thư cao và số lượng bệnh nhân cũng lớn trong nhóm PSA từ 10-20 và > 20 ng/ml (Bảng 3). Giá trị chẩn đoán của điểm số PCA3 so với PSA được ghi nhận cao hơn trong nhóm PSA từ 10-20 (0,614 so với 0,433) và nhóm > 20 ng/ml (0,810 so với 0,751).

Bảng 3: Giá trị chẩn đoán của PSA, PCA3 và tỉ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng thêm PCA3 trong từng nhóm PSA

	PSA < 4 ng/ml	PSA từ 4-10 ng/ml	PSA từ 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml
n	6	55	71	92
Không ung thư	6	53	61	35
Ung thư	0	2	10	57
AUC của PSA	x	0,50	0,434	0,751
AUC của PCA3	x	0,495	0,614	0,810
Tỉ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng PCA3	x	92,16%	79,66%	85,71%

Tỉ lệ tránh sinh thiết khi sử dụng PCA3 bên cạnh PSA toàn phần lần lượt là 92,16% trong nhóm PSA từ 4-10ng/ml, 79,66% trong nhóm PSA từ 10-20ng/ml và 85,71% trong nhóm PSA>20ng/ml (Bảng 3).

Khi phân chia mẫu nghiên cứu thành hai nhóm theo tiền căn sinh thiết, chúng tôi ghi nhận giá trị chẩn đoán của điểm số PCA3 với ngưỡng 55,55 cao hơn nhiều so với PSA với ngưỡng là 4ng/ml (0,512 so với 0,756) ở nhóm sinh thiết lần đầu và cả ở nhóm sinh thiết lần 2 (0,697 so với 0,54).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới về PCA3 và UTTTL và cũng ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa hai nhóm có ung thư và không có ung thư.

PSA là loại glycoprotein được tế bào thượng mô tuyến tiền liệt tiết ra, có nồng độ cao trong tinh dịch, và di chuyển trong máu dưới dạng kết hợp hoặc không kết hợp. Nồng độ PSA trong máu thay đổi theo tuổi, màu da, và thể tích tuyến tiền liệt. Trong nghiên

cứu của chúng tôi, nồng độ PSA trong máu phụ thuộc vào tuổi và thể tích tuyến tiền liệt với p lần lượt là <0,0001 và 0,016. 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 ở nghiên cứu này cũng như đa số các nghiên cứu khác trên thế giới [3], [7]. Tuy nhiên giá trị trung bình của PSA trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn với các tác giả khác là do bệnh nhân Việt Nam thường đi khám bệnh khi bệnh đã có biểu hiện hoặc ở giai đoạn muộn.

Các nghiên cứu về PCA3 hiện nay sử dụng một trong 3 phương pháp hiện có 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). Bradley [2] nhận thấy ngưỡng PCA3 của nghiên cứu sử dụng qPCR cao hơn so với ngưỡng khuyến cáo nhưng kết quả về hiệu quả không khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng qui trình phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực (q-PCR), với bộ kit (Affinity Script QPCRc DNA Synthesis Kit, Agilent Technologies, Mỹ) cho qui trình phiên mã ngược. Từ dữ liệu của nghiên cứu, sử dụng công thức Youden index, chúng tôi tìm được ngưỡng tối ưu là 55,55 cao hơn với ngưỡng 35 thường sử dụng với kỹ thuật TMA.

Ngưỡng của điểm số PCA3 vẫn còn khá tranh cãi. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy điểm số PCA3 là 35 đem lại một cân bằng tối ưu giữa độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTTTL với độ chính xác cao.

Bảng 4: So sánh giá trị của PSA (ngưỡng 4) và PCA3 (ngưỡng 35) trong nghiên cứu với các nghiên cứu trên thế giới

	PSA toàn phần			PCA3		
	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Rubio, 2011 [8]	0,532	87%	12%	0,672	85%	33%
Ochiai, 2011 [6]	0,7243	88,6%	34,3%	0,8507	88,6%	70,1%
Roland, 2012 [7]	0,512	65%	39%	0,726	62%	75%
Chúng tôi	0,866	100%	3,87%	0,767	65,21%	76,13%

So sánh giá trị chẩn đoán của xét nghiệm PCA3 khi sử dụng ngưỡng 35 thì kết quả của chúng tôi cũng tương đương với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên khi sử dụng ngưỡng 55,55 thì độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (62,32% và 86,45%).

Khi nghiên cứu hiệu quả của xét nghiệm PCA3 so với PSA trong nhóm có PSA từ 4-10ng/ml, các tác giả đều ghi nhận giá trị tiên đoán dương của PCA3 cao hơn [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự

khác biệt do số lượng mẫu còn ít. Giá trị tiên đoán của PCA3 được chúng tôi ghi nhận tốt trong nhóm PSA từ 10-20 và >20 ng/ml (Bảng 3). Với ngưỡng tối ưu là 55,55, tỉ lệ tránh sinh thiết của PCA3 trong từng nhóm PSA lần lượt là 92,16%, 76,66% và 85,71% với số lượng bỏ sót ung thư lần lượt là 3,63%, 8,45%, 6,52%.

Xét nghiệm PCA3 được chứng minh không phụ thuộc vào thể tích tuyến tiền liệt ở hầu hết các nghiên cứu trên thế giới [3] và cả trong nghiên cứu của chúng tôi. Yếu tố này

giúp tăng tính đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt của điểm số PCA3 so với PSA toàn phần.

Tuy nhiên, khi so sánh mối tương quan giữa xét nghiệm PCA3 và độ biệt hóa của UTTL theo thang điểm Gleason, cũng như hầu hết các nghiên cứu khác, chúng tôi cũng không ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Những hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại hai trung tâm tại thời điểm những năm 2013-2015 nên chưa có sự đồng nhất về số lượng mẫu sinh thiết.

MRI tuyến tiền liệt đã được chứng minh là phương tiện chẩn đoán hiệu quả trong việc chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt, định hướng sinh thiết, cũng như dự đoán giai đoạn bệnh nhưng chưa được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Xét nghiệm PCA3 trong nước tiểu cho thấy giá trị chẩn đoán tốt hơn xét nghiệm PSA toàn phần trong máu. Xét nghiệm PCA3 có thể giúp chọn lựa bệnh nhân sinh thiết trong nhóm bệnh nhân có thể tích tuyến tiền liệt lớn và/hoặc PSA cao. Vì vậy cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, kết hợp với các dữ liệu về MRI đa thông số để có thể ứng dụng xét nghiệm PCA3 trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt ở dân số Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vũ Lê Chuyên.** Tầm soát ung thư tiền liệt tuyến-Kết quả bước đầu tại bệnh viện Bình Dân. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2010;1:534-538.
2. **Bradley L, Palomaki G, Gutman S, Samson DJ, Aronson N.** PCA3 Testing for the Diagnosis and Management of Prostate Cancer. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2013; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23638486/>
3. **Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, et al.** PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol. 2008;179(4):1587-1592. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.038
4. **Djavan B, Waldert M, A Zlotta A, et al.** Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol. 2001;166(3):856-860. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11490233/>
5. **Globocan 2020: New Global Cancer Data.** Cancer today. 2020. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
6. **Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, et al.** Prostate cancer gene 3 urine assay for prostate cancer in Japanese men undergoing prostate biopsy. International Journal of Urology. 2011;18:200-205. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02711.x
7. **Roland G, Marshall SJ, Duff M, Chevli E, Chevli K.** Use of PCA3 In Detecting Prostate Cancer in Initial and Repeat Prostate Biopsy Patients. The Prostate. 2012;73(1):48-53. doi: 10.1002/pros.22538
8. **Rubio-Brionesa J, Fernández-Serra A, Ramírez A, et al.** Outcomes of expanded use of PCA3 testing in a Spanish population with clinical suspicion of prostate cancer. Actas Urol Esp. 2011;35(10):589-596. doi: 10.1016/j.acuro.2011.04.001