

NỒNG ĐỘ CEA HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG ĐIỀU TRỊ TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

Trần Bảo Ngọc¹, Nguyễn Thị Hoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá giá trị theo dõi của nồng độ CEA huyết tương trước và sau điều trị ung thư đại tràng.

Phương pháp: Điều tra cắt ngang 56 bệnh nhân ung thư đại tràng được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm ung bướu Thái Nguyên, từ tháng 4/2015 đến tháng 02/2016.

Kết quả: Tuổi trung bình là 52; tỷ lệ nam/nữ là 2,1. Giá trị trung bình CEA trước phẫu thuật là 26 ng/mL. Nồng độ CEA giảm có ý nghĩa thống kê với các giai đoạn T muộn cũng như giai đoạn Dukes C với Dukes D trước và sau phẫu thuật. Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh về độ biệt hóa khối u. Nồng độ CEA giảm dần trong các chu kỳ hóa trị hậu phẫu.

Kết luận: Nồng độ CEA có giá trị tiên lượng kết quả phẫu thuật. Cần phối hợp thêm chất chỉ điểm để nâng cao giá trị của CEA.

Từ khóa: CEA, ung thư đại tràng, Ung bướu Thái Nguyên.

ABSTRACT

PLASMA CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN LEVEL OF COLON CANCER IN THAI NGUYEN CANCER CENTER

Tran Bao Ngoc¹, Nguyen Thi Hoa¹

Objective: Evaluate the value of plasma CEA level before and after treatment of colon cancer.

Methods: Between April, 2015 to February, 2016, the cross sectional study enrolled 56 patients with colon cancer were diagnosed and treated at the Thai Nguyen Cancer Center.

Results: The mean age was 52; the proportion of male/female was 2/1. The average level of preoperative CEA was 26 ng/mL. CEA had decreased significantly with advanced T and Dukes C with Dukes D before and after surgery. There was no significant difference when comparing the differentiation of the tumor. CEA levels decreased in processing postoperative chemotherapy cycle.

Conclusion: Levels of plasma CEA has important role in surgical prognosis. It should be combine with marker to improve the value of CEA.

Key words: CEA, colon cancer, Thai Nguyen Cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong những loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu liên quan đến ung thư trên toàn thế giới. Chẩn đoán chính xác và có công cụ giám sát/theo

dõi phù hợp căn bệnh này vẫn là một trở ngại quan trọng cho việc điều trị bệnh thành công [5], [8]. Đối với các trường hợp giai đoạn sớm, tiên lượng tương đối tốt do được phẫu thuật triệt căn. Nhưng khi bệnh ở giai đoạn muộn, tiên lượng xấu hơn nhiều

1.Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

- Ngày nhận bài (received): 7/7/2016; Ngày phản biện (revised): 25/11/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016
- Người phản biện: Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Bảo Ngọc
- Email: ngoctranbao72@gmail.com điện thoại 0918729955

Bệnh viện Trung ương Huế

mặc dù có hóa trị triệt căn và/hoặc hỗ trợ. Trong vài thập kỷ qua, việc chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng đã được cải thiện, song nhận định các yếu tố tiên lượng vẫn chưa được như mong đợi. Lý do chính cho việc tiên lượng bệnh là do thiếu các phương pháp chẩn đoán sớm có hiệu quả.

Các chất chỉ điểm khối u (tumor markers) là những chất sinh học hoặc sinh hóa được sản xuất bởi các tế bào khối u và sau đó tiết vào dòng tuần hoàn với số lượng nhất định. Đây là công cụ chẩn đoán hữu ích cho nhóm bệnh ác tính nói chung. Trong đó, CEA, AFP và CA19-9 đã được đánh giá rộng rãi về giá trị chẩn đoán ung thư đại trực tràng [7]. Tuy nhiên, hầu hết các chỉ điểm khối u có hạn chế trong sàng lọc phát hiện bệnh sớm, độ nhạy không cao ở các trường hợp bệnh giai đoạn sớm, nó chỉ có giá trị trong theo dõi, tiên lượng trước, trong và sau điều trị.

CEA là một trong những chất chỉ điểm khối u chính của ung thư đại trực tràng, được mô tả lần đầu tiên năm 1965 bởi Gold và Freedman. CEA là một glycoprotein có trọng lượng phân tử 200 kDa. Chức năng sinh lý học của CEA giữ một vai trò trong sự kết dính tế bào và ức chế sự chết có chương trình của tế bào (apoptosis). Trị số bình thường của CEA trong huyết thanh là 0-5 ng/mL. CEA tăng trong các trường hợp ung thư biểu mô tuyến giai đoạn muộn, khi đã biểu hiện di căn xa và thường không tăng khi bệnh ở giai đoạn sớm. Ngoài ra, nồng độ CEA cao cũng xảy ra trong một số trường hợp bệnh lành tính khác như hút thuốc, loét dạ dày tá tràng, viêm đại tràng, viêm tụy, suy giáp, tắc mật và xơ gan.

Kể từ khi phát hiện ra các chất chỉ điểm khối u, tính hữu dụng của chúng vẫn là một thách thức đối với các nhà lâm sàng. Bởi vì giá trị chẩn đoán sớm bằng việc sử dụng các chỉ điểm khối u không cao và từ năm 2006, theo khuyến cáo của ASCO, thường xuyên xét nghiệm CEA và CA 19-9 là các phép đo trong việc kiểm soát thêm các bệnh nhân ung thư đại trực tràng [4].

Trong nghiên cứu này, dựa trên tình hình thực

tế, chúng tôi điều tra, theo dõi, so sánh mối quan hệ giữa nồng độ CEA trong huyết tương với các biến lâm sàng ở các bệnh nhân ung thư đại tràng được chẩn đoán, điều trị tại Trung tâm ung bướu Thái Nguyên.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Năm mươi sáu bệnh nhân ung thư đại tràng được xác chẩn bằng giải phẫu bệnh đã được phẫu thuật triệt căn và/hoặc không triệt căn, có chỉ định hóa trị hỗ trợ. Các bệnh nhân được thực hiện đủ 12 chu kỳ truyền hóa chất theo phác đồ tiêu chuẩn của NCCN 2012. Bệnh nhân đều được làm xét nghiệm định lượng nồng độ CEA trước phẫu thuật, trước khi truyền hóa chất và sau khi truyền hóa chất chu kỳ 3, chu kỳ 6, chu kỳ 9, chu kỳ 12. Hồ sơ lưu trữ đầy đủ. Không mắc các ung thư khác.

2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 4/2015-02/2016.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

Khoa Sinh hóa Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.

2.4. Phương pháp nghiên cứu:

Hồi cứu mô tả, thiết kế nghiên cứu ngang.

2.5. Thiết bị nghiên cứu:

Máy xét nghiệm miễn dịch tự động Immulite 2000. Hóa chất do hãng SIEMENS cung cấp.

Định lượng nồng độ CEA huyết tương bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang. Bình thường nồng độ CEA huyết tương theo kỹ thuật này là <5 ng/mL. Nồng độ CEA $\geq$ 5 ng/mL được coi là tăng.

2.6. Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Các chỉ số lâm sàng nói chung: tuổi, giới, mô bệnh học, giai đoạn bệnh, phương thức phẫu thuật, các chỉ số xét nghiệm máu (qua tiêu chuẩn CTCAE phiên bản 4.0 năm 2009)...

Nồng độ CEA huyết tương ở bệnh nhân Ung thư đại tràng...

- Tỷ lệ phần trăm nồng độ CEA. Nồng độ CEA trước và sau phẫu thuật (so sánh theo giai đoạn T, Dukes). Nồng độ CEA ở các thời điểm hóa trị liệu (trước hóa trị, sau lần lượt 3; 6; 9 và 12 chu kỳ hóa trị). Nồng độ CEA so sánh với phương thức phẫu thuật (triệt căn so với không triệt căn-chỉ làm hậu môn nhân tạo đơn thuần). Nồng độ CEA so sánh với độ biệt hóa khối u.

2.7. Xử lý số liệu:

Theo phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 56 bệnh nhân nghiên cứu, nam giới có 38 trường hợp, tỷ lệ nam/nữ là 2,1 lần, tuổi trung bình 52 tuổi. 52 bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn. 4 bệnh nhân được làm hậu môn nhân tạo (không đánh giá được giai đoạn T sau mổ). 42 bệnh nhân được ung thư đại tràng được hóa trị hỗ trợ đủ 12 chu kỳ, bệnh nhân truyền ít nhất 6 chu kỳ.

Tất cả bệnh nhân đều được xét nghiệm CEA trước phẫu thuật, thấp nhất 4 ng/mL, cao nhất 128 ng/mL (giá trị trung bình 26 ng/mL).

Bảng 3.1. So sánh theo giai đoạn T về thay đổi CEA sau phẫu thuật

CEA	Giai đoạn T sau mổ			Tổng	p
	T1, T2	T3	T4		
≤ 5	12 (60%)	12 (63,2%)	7 (53,9%)	33	< 0,05
> 5	8 (40%)	7 (36,8%)	6 (46,1%)	19	
Tổng	20	19	13	52	

Có 4 trường hợp không đánh giá được giai đoạn T sau mổ.

Sau phẫu thuật, sự thay đổi nồng độ CEA ở giai đoạn T sớm không có sự khác biệt có ý nghĩa.

Tuy nhiên, có ý nghĩa thống kê rõ khi đánh giá ở giai đoạn T muộn (với $p < 0,05$).

Bảng 3.2. So sánh theo giai đoạn Dukes về thay đổi CEA sau phẫu thuật

CEA	Giai đoạn Dukes			Tổng	p
	B	C	D		
≤ 5	14 (60,9%)	10 (58,8%)	3 (37,5%)	27	< 0,05*
> 5	9 (39,1%)	7 (41,2%)	5 (62,5%)	21	
Tổng	23	17	8	48	

Có 8 bệnh nhân không đánh giá được giai đoạn Dukes sau phẫu thuật.

Sau phẫu thuật, sự thay đổi nồng độ CEA ở giai đoạn Dukes B không có sự khác biệt có ý nghĩa.

Tuy nhiên, có ý nghĩa thống kê rõ khi đánh giá ở giai đoạn Dukes C và D (với $p < 0,05$).

Bảng 3.3. So sánh theo độ biệt hóa khối u về thay đổi CEA sau phẫu thuật

CEA	Độ biệt hóa khối u			Tổng	p
	Biệt hóa rõ	Biệt hóa vừa	Kém biệt hóa		
≤ 5	14 (63,6%)	13 (65%)	3 (50%)	30	> 0,05
> 5	8 (36,7%)	7 (35%)	3 (50%)	18	
Tổng	22	20	6	48	

48 bệnh nhân được phân độ biệt hóa khối u sau phẫu thuật.

Nồng độ CEA tăng so với độ biệt hóa rõ, vừa và kém lần lượt là 36,7; 35 và 50%, tương ứng.

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Nồng độ CEA của bệnh nhân tại các thời điểm điều trị

CEA	Sau phẫu thuật	Sau 3 chu kỳ	Sau 6 chu kỳ	Sau 9 chu kỳ	Sau 12 chu kỳ
≤ 5	16	19	19	21	24
6 - 20	22	22	23	13	10
> 20	18	15	14	12	8
Tổng	56	56	56	46	42

Số bệnh nhân duy trì nồng độ CEA mức bình thường tăng dần qua các thời điểm hóa trị liệu.

Tuy nhiên, vẫn còn 8 trường hợp nồng độ CEA vẫn ở mức cao, mặc dù đã trải qua đủ liệu trình điều trị.

IV. BÀN LUẬN

CEA (Carcinoembryonic antigen) là một loại protein thường được tìm thấy trong mô của một bào thai phát triển ở đường tiêu hóa, nhưng ngừng sản xuất trước khi sinh. Do đó, CEA thường có chỉ ở mức rất thấp trong máu của người lớn khỏe mạnh. Ở người lớn, một lượng CEA bất thường có thể là một dấu hiệu của bệnh ung thư. CEA là một glycoprotein phức tạp được sản xuất 90% từ ung thư đại trực tràng và là yếu tố góp phần vào các đặc điểm của một khối u ác tính. Nồng độ CEA có thể được đo trong huyết thanh và nồng độ của nó trong huyết tương có thể hữu ích như là một dấu hiệu chỉ điểm ung thư. Bởi vì độ nhạy của nó thấp trong giai đoạn sớm của ung thư đại trực tràng, do đó đo nồng độ CEA là một phương thức không phù hợp với việc sàng lọc ung thư. Nồng độ CEA trước phẫu thuật cao là một dấu hiệu tiên lượng xấu và tương quan với sự giảm thời gian sống còn sau khi phẫu thuật cắt bỏ ung thư đại trực tràng. Nồng độ CEA không trở về mức bình thường sau khi phẫu thuật phản ánh cuộc mổ đã không giải quyết triệt căn những bệnh hệ thống còn tiềm ẩn. Thường xuyên theo dõi nồng độ CEA sau phẫu thuật có thể cho phép xác định các trường hợp có thể còn di căn sau phẫu thuật cắt bỏ hoặc điều trị khu trú, những phương pháp điều trị mà dường như có hiệu quả với bệnh. Để xác định nhóm này, đo nồng độ CEA liên tiếp có hiệu quả hơn so với đánh giá lâm sàng hoặc bất kỳ phương thức chẩn đoán khác, mặc dù độ nhạy để phát hiện bệnh tái phát là không cao đối với các di căn vùng hoặc phổi so với di căn gan. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân sau phẫu thuật được theo dõi

nồng độ CEA và được phẫu thuật kịp thời các di căn nhờ vào gợi ý của CEA sẽ sống thêm không tái phát bệnh 5 năm sau khi phẫu thuật. Hơn nữa, nồng độ CEA sau khi phẫu thuật các di căn còn để tiên lượng sự sống còn ở những bệnh nhân trải qua các phẫu thuật di căn gan hoặc di căn phổi [2]. Tác giả Polat (2014) cũng cho rằng nồng độ CEA có mối liên quan với giai đoạn T, N trước phẫu thuật và có thể là một đầu mối để gợi ý di căn hạch bạch huyết [5]. Để hỗ trợ cho lập luận này, không có sự khác biệt rõ ràng về thời gian sống còn sau khi phẫu thuật di căn với mục đích chữa bệnh giữa các bệnh nhân có phẫu thuật xem xét lần 2 được thực hiện trên cơ sở nồng độ cao của CEA và những người có những bất thường về các xét nghiệm hoặc chẩn đoán hình ảnh khác. Ngoài ra còn có sự không thống nhất rõ ràng về tần số hoặc thời gian theo dõi nồng độ CEA, mặc dù các hướng dẫn ASCO hiện đang đề nghị mỗi 2-3 tháng trong ít nhất 2 năm sau khi chẩn đoán. Trong việc theo dõi bệnh nhân, nồng độ CEA không những phản ánh đáp ứng điều trị mà còn có thể xác định sự ổn định bệnh sau hóa trị liệu kết hợp-phương pháp điều trị đã được chứng minh là hiệu quả trong việc tăng thời gian sống còn và giảm triệu chứng.

Về độ biệt hóa khối u, không có sự khác biệt về nồng độ CEA qua kết quả nghiên cứu này, điều này trái ngược với nhận xét của tác giả T.H. Sơn (2011) [3], có lẽ do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ và chúng tôi chỉ đề cập tới một chất chỉ điểm. Hiện nay, hầu hết các nghiên cứu về chất chỉ điểm trong ung thư đại trực tràng đều phối hợp nhiều chất chỉ điểm với nhau, như CEA với CA 19-9 [1], [3], [5], [8]; thậm chí còn phối hợp 3 chất chỉ điểm (CEA, CA 19-9 và

AFP) để tăng giá trị đánh giá đáp ứng cũng như theo dõi, tiên lượng bệnh [7], thậm chí phát hiện kết hợp nồng độ CEA, CA19-9 và CA242 trước phẫu thuật có giá trị tiên lượng độc lập để quản lý bệnh nhân ung thư đại tràng qua kết quả của Wang (2015) sau khi theo dõi, nghiên cứu 310 trường hợp ung thư đại tràng [6], chứ không làm đơn thuần một chất CEA như tại Thái Nguyên hiện nay. Tuy nhiên, qua tổng hợp nhiều nghiên cứu, Zhang (2015) cho thấy việc kết hợp CEA và CA 19-9 có thể đóng một vai trò bổ sung trong chẩn đoán ung thư đại tràng và cải thiện độ nhạy đáng kể trong chẩn đoán căn bệnh này [8].

Hội nghị của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (ASCO) năm 2006 đã khuyến cáo: CEA, CA 19-9 tăng vẫn không được coi là công cụ để sàng lọc ung thư đại trực tràng. Tuy nhiên, các tác giả đã đưa ra một số áp dụng lâm sàng chính của CEA: Một là, xét nghiệm tham gia chẩn đoán bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn; Hai là, theo dõi sau phẫu thuật triệt căn ung thư trực tràng. Nên xét nghiệm CEA máu mỗi 3 tháng/lần trong vòng ít nhất 3 năm đầu sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư giai đoạn II hoặc III. Nếu

CEA tăng, cần phải tiến hành các phương pháp chẩn đoán cao hơn để phát hiện tổn thương di căn xa. Tuy nhiên, hóa trị liệu có thể làm cho nồng độ CEA tăng sai; Ba là, chất chỉ điểm khối u được sử dụng để theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với các phương pháp điều trị hỗ trợ sau mổ [4].

Tuy với cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, thời gian nghiên cứu chưa đủ dài, song nhóm nghiên cứu đã góp thêm giá trị CEA trong tiên lượng, theo dõi các bệnh nhân ung thư đại tràng. Và qua nghiên cứu này cũng khuyến nghị các nhà lâm sàng nên kết hợp CEA cùng với chất chỉ điểm khác (như CA 19-9) để tăng giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị.

V. KẾT LUẬN

Theo dõi nồng độ CEA có giá trị đánh giá tiên lượng kết quả phẫu thuật và là chỉ số theo dõi đáp ứng trong giai đoạn hóa trị hậu phẫu.

Tuy nhiên cần thời gian theo dõi dài hơn để phân tích sống thêm, đánh giá tái phát và/hoặc di căn xa cũng như cần phối hợp thêm chất chỉ điểm để nâng cao giá trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đào Văn Lưu (2014), *Khảo sát nồng độ Carcino embryonic antigen (CEA) và một số chỉ số hóa sinh trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Hữu Nghị*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Đại học Dược Hà Nội.
2. Phạm Đức Lộc, Nguyễn Danh Thanh (2011), “Nghiên cứu biến đổi nồng độ CEA ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng sau phẫu thuật và hoá xạ trị hỗ trợ”, *Tạp chí Y Dược học quân sự*, 5, tr. 224-230.
3. Trịnh Hồng Sơn, Quách Văn Kiên, Bùi Trung Nghĩa và cs (2011), “Vai trò chất chỉ điểm khối u (CEA, CA 19-9) trong chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô trực tràng”, *Tạp chí Y học thực hành*, 11(792), tr. 130-132.
4. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. (2006), “ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer”, *J Clin Oncol*, 24(33), pp. 5313-5327.
5. Polat E, Duman U, Duman M, et al. (2014), “Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer”, *Curr Oncol*, 21 (1), pp. e1-7.
6. Wang J, Wang X, Yu F, et al. (2015), “Combined detection of preoperative serum CEA, CA19-9 and CA242 improve prognostic prediction of surgically treated colorectal cancer patients”, *Int J Clin Exp Pathol*, 8(11), pp. 14853-14863.
7. Wang YR, Yan JX, and Wang LN (2014), “The diagnostic value of serum carcino-embryonic antigen, alpha fetoprotein and carbohydrate antigen 19-9 for colorectal cancer”, *J Cancer Res Ther*, 10 Suppl, pp. 307-309.
8. Zhang SY, Lin M, and Zhang HB (2015), “Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma”, *Int J Clin Exp Pathol*, 8(8), pp. 9404-9409.